

22. 尿酸の腎外輸送制御機構の解析

高田 龍平

Key words : 尿酸, トランスポーター, 高尿酸血症, 痛風

東京大学 医学部附属病院 薬剤部

緒言

痛風や尿路結石の病態発症に深く関与するとともに、動脈硬化症、腎疾患やパーキンソン病などとの関連性にも注目が集まっている尿酸について、私たちはさまざまな研究を行ってきました。

まず、新規尿酸トランスポーターとして ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2) /BCRP (breast cancer resistance protein) を見出し、ABCG2 が ATP 依存的に尿酸を細胞外に排出することを *in vitro* 実験により示しました。また、日本人に高頻度に見られる *ABCG2* 遺伝子の機能半減型遺伝子多型 (Q141K)・機能欠損型遺伝子多型 (Q126X) を持つヒトは血清尿酸値が高値であること、両多型の組み合わせにより見積もられる ABCG2 機能が低い人ほど痛風発症リスクが高いことを、ヒト血液検体を用いた解析により見いだしました¹⁾。

つづいて、ABCG2 が腸管から糞中への尿酸排出を担うこと、ABCG2 の機能低下による高尿酸血症が腸管への尿酸排泄の低下によることを、*abcg2* ノックアウトマウスを用いた *in vivo* 実験および臨床サンプルを用いた解析により示しました。さらに、ABCG2 機能の低下が従来の分類でいう“尿酸産生過剰型”高尿酸血症を引き起こすことを見いだしました。この成果により、尿中への尿酸排泄能が低下していないという根拠のみで分類されていた従来の“尿酸産生過剰型”高尿酸血症には、真の“尿酸産生過剰型”に加え“腎外尿酸排泄低下型”高尿酸血症が存在することが明らかとなり、新たな高尿酸血症の病態分類を提案することができました²⁾。これらの研究成果は個別化医療や予防医学への応用も期待されており、*ABCG2* の遺伝子多型に関しては、日本全国で株式会社 BML による受託臨床検査が可能となっています。

このように、以前に報告されていた URAT1/SLC22A12³⁾・GLUT9/SLC2A9⁴⁾に続く、生理的な尿酸輸送を担う第3のトランスポーターとして ABCG2 を見いだすことができました。URAT1 と GLUT9 はいずれも稀な遺伝性疾患である腎性低尿酸血症の原因遺伝子であり、腎臓における尿酸の再吸収を担っていることが分かっていることから、ABCG2 は初めて同定された腎外尿酸トランスポーターということになります。

本研究においては、生理的に重要な腎外尿酸トランスポーターである ABCG2 と高尿酸血症・痛風の関連性について、さらなる検討を進めました。以下、*ABCG2* の遺伝子多型と肥満や飲酒などの生活習慣について、血清尿酸値に与える影響の強さを比較した研究について報告します⁵⁾。

方法、結果および考察

本研究では、浜松市での健診における疫学研究の参加者である日本人男女 5,005 人を対象に、「*ABCG2* の遺伝子多型」と「肥満」や「多量飲酒」などが高尿酸血症の発症に与える影響力を比較しました。「人口寄与危険度割合 (PAR%)」という指標でみると、「*ABCG2* の遺伝子多型」は 29.2%、「肥満」は 18.7%、「多量飲酒」は 15.4% となり、*ABCG2* 遺伝子多型の影響が最も強いことが分かりました (図 1)。すなわち、「高尿酸血症となった人の 29.2% は *ABCG2* 遺伝子の多型が原因であった」ということができます。「*ABCG2* の遺伝子多型」の 29.2% という数字は、過去に報告がある「日本人男性における発がんに対する喫煙の PAR% (29.4%)」とほぼ同じであり、きわめて大きい値でした。したがって、「高尿酸血症に対する *ABCG2* 遺伝子の影響力」は「発がんに対する喫煙の影響力」とほぼ同等の強い影響力を持っているといえます。

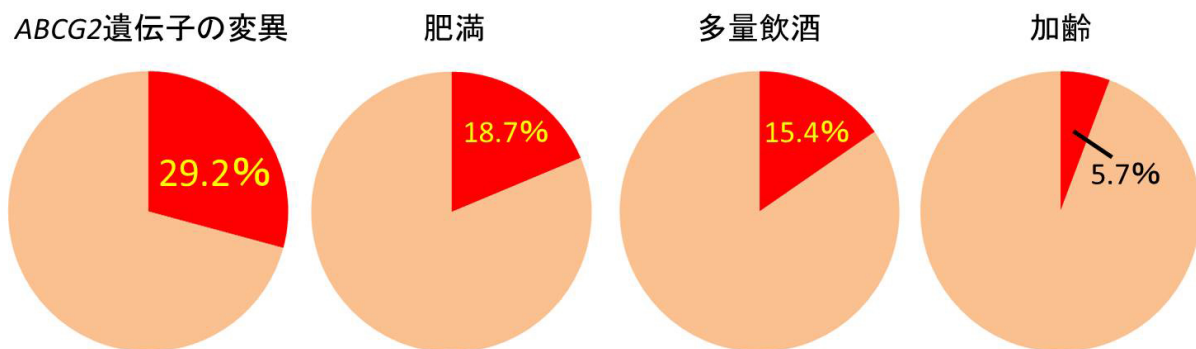


図1. 各因子が高尿酸血症の発症に与える影響.

赤い部分の面積（人口寄与危険度割合：PAR%）は、「各因子が原因で高尿酸血症を発症した患者の割合」を指します。「*ABCG2* 遺伝子の変異」の PAR% は 29.2% でした。つまり、「高尿酸血症の約 3 割は *ABCG2* の機能低下が原因で発症した」といえます。また「*ABCG2* 遺伝子の変異」の PAR% は他の因子である「肥満」「多量飲酒」「加齢」よりも高いことから、これらの因子よりも高尿酸血症に対する影響力が強いといえます。

さらに、「*ABCG2* の遺伝子多型」「肥満」「多量飲酒」の各因子が尿酸値を上げる影響力についても検討しました。その結果、「遺伝子変異により *ABCG2* の尿酸排泄機能が 1/4 低下する」ことの影響は、「身長 170 cm の人が 5.7 kg 太る」ことや「毎週 1.7 L のウイスキーを飲む」ことに相当することが分かりました（図 2）。ダイエットや飲酒量を減らすことは高尿酸血症の防止に重要ですが、遺伝的に決まる *ABCG2* 機能の尿酸値への影響はより大きいといえます。このほかにも影響は弱いながら、「加齢」も高尿酸血症に関係することが分かっています。そのため、*ABCG2* を含む自分自身の遺伝子のリスクを知った上で、それに基づく具体的なダイエットや節酒の目標を立てて高尿酸血症や痛風を予防することが重要といえます。

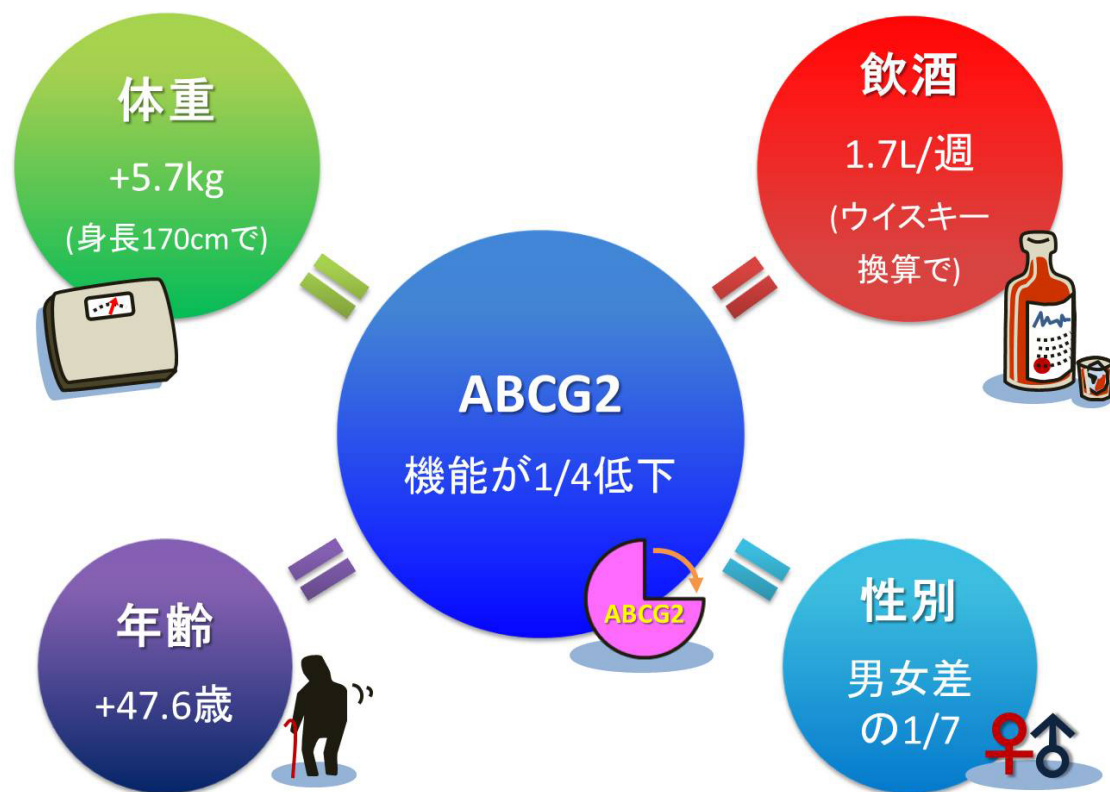


図2. 尿酸トランスポーター ABCG2 の機能低下が尿酸値に与える影響力。

ABCG2 遺伝子の多型があると、ABCG2 の尿酸排泄機能が1/4 ずつ低下するとともに、血清尿酸値が高くなるのが分かっています。血清尿酸値上昇に対する影響力を比較したところ、「ABCG2 の尿酸排泄機能が1/4 低下する」ことは、「毎週 1.7 L のウイスキーを飲む」ことや「身長 170 cm の人が 5.7 kg 太る」こと、「47.6 歳年をとる」こと、「男女差の 1/7」に相当することが分かりました。

上述の研究成果は、高尿酸血症のリスクを早期に発見するためには何が重要であるのかをはっきりと示しました。高尿酸血症の原因がどこにあるのかを適切に把握して対処することが、「生活の質 (Quality of Life, QOL)」の維持・向上につながるものと考えられます。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京大学医学部附属病院薬剤部の鈴木洋史、防衛医科大学校分子生体制御学講座の松尾洋孝、四ノ宮成祥、東京薬科大学薬学部病態生理学教室の市田公美です。

文 献

- 1) Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., Morimoto, Y., Naito, M., Nishio, K., Hishida, A., Wakai, K., Asai, Y., Niwa, K., Kamakura, K., Nonoyama, S., Sakurai, Y., Hosoya, T., Kanai, Y., Suzuki, H., Hamajima, N. & Shinomiya, N. : Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci. Transl. Med.*, **1** : 5ra11, 2009.
- 2) Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., Yamanashi, Y., Kasuga, H., Nakashima, H., Nakamura, T., Takada, Y., Kawamura, Y., Inoue, H., Okada, C., Utsumi, Y., Ikebuchi, Y., Ito, K., Nakamura, M., Shinohara, Y., Hosoyamada, M., Sakurai, Y., Shinomiya, N., Hosoya, T. & Suzuki, H. : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat. Commun.*, **3** : 764, 2012.

- 3) Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S. H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., Igarashi, T., Matsuo, H., Kikuchi, Y., Oda, T., Ichida, K., Hosoya, T., Shimokata, K., Niwa, T., Kanai, Y. & Endou, H. : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **417** : 447-452, 2002.
- 4) Matsuo, H., Chiba, T., Nagamori, S., Nakayama, A., Domoto, H., Phetdee, K., Wiriyaermlkul, P., Kikuchi, Y., Oda, T., Nishiyama, J., Nakamura, T., Morimoto, Y., Kamakura, K., Sakurai, Y., Nonoyama, S., Kanai, Y. & Shinomiya, N. : Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.*, **83** : 744-751, 2008.
- 5) Nakayama, A., Matsuo, H., Nakaoka, H., Nakamura, T., Nakashima, H., Takada, Y., Oikawa, Y., Takada, T., Sakiyama, M., Shimizu, S., Kawamura, Y., Chiba, T., Abe, J., Wakai, K., Kawai, S., Okada, R., Tamura, T., Shichijo, Y., Akashi, A., Suzuki, H., Hosoya, T., Sakurai, Y., Ichida, K. & Shinomiya, N. : Common dysfunctional variants of *ABCG2* have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci. Rep.*, **4** : 5227, 2014.