シンポジウム 1-4

日本発の痛風・核酸代謝研究とその展望

市田 公美

ABCG2は、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターの1つであり、抗癌剤などを細胞外に排出する。以前、我々はABCG2が尿酸排泄トランスポーターであり、この機能低下をきたす一塩基置換が、痛風・高尿酸血症発症のリスクを上昇させることを報告した¹⁾。最近、このABCG2の機能低下により高尿酸血症を来す機序の解明を通して、新たな高尿酸血症の発症機序を明らかにした²⁾。

高尿酸血症は、尿酸排泄低下型高尿酸血症、尿酸産生過剰高尿酸血症、そして両者の機序を持っている混合型に分類されてきた³⁾。高尿酸血症を引き起こす機序として、尿酸への代謝(尿酸産生量)が増加することと尿酸の排泄が低下することが想定されている。尿酸の排泄は、排泄全体の60-70%が腎臓から排泄されることから、尿中への尿酸排泄能は尿酸排泄能全体をほぼ表している

と考えられてきた。同様の理由により、尿酸産生量も尿中尿酸排泄量により評価されてきた。

最近、我々はABCG2の尿酸輸送能が喪失するQ126Xと機能が半分になるQ141Kの2つの一塩基置換の組み合わせからABCG2の尿酸輸送能を推定し、血清尿酸値や尿中尿酸排泄量と比較した²⁾。その結果、ABCG2の推定尿酸輸送能の低下は、高尿酸血症患者の76%に認められた。また、ABCG2の推定尿酸輸送能の低下により、尿中尿酸排泄量は増加した(図1)。これにより、従来の病型分類における産生過剰をきたす高尿酸血症(尿酸産生過剰高尿酸血症または混合型)の発症リスクが最大2.3倍高くなっていた。これは、ABCG2が腸管にも発現していることから、腸管における尿酸排泄が低下し、そのため高尿酸血症を来することが推定された。腸管における尿酸排泄量の測定は、常在細菌叢により尿酸が分解される

図1. ABCG2 機能別の尿中尿酸排泄量

図2. オキソン酸投与 *Abcg2* 欠損マウスの尿中尿酸排泄

ため困難である。そのため、この仮説は、ウリカーゼ阻害薬であるオキソン酸を投与した*abcg2*ノックアウトマウスを用いて検証した。その結果、血清尿酸値と尿中尿酸排泄量が人と同様に推移し、腸管における尿酸排泄量が減少した結果が得られ、腎臓と同様に尿酸の腸管排泄も重要であることを示唆していた(図2-3)。我々は、この機序による高尿酸血症を、腎外排泄低下型高尿酸血症と

命名した(図4)。この腎外排泄低下型高尿酸血症につき、多くの検討が行われ、立証されることを期待する。

なお、これらの研究は、防衛医大の松尾洋孝講師及び東京大学の高田龍平講師と等しく貢献し、行われたものであることを申し添えます。

文 献

- 1) Matsuo H, Takada T, Ichida K, *et al*: 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, *et al*: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3:764, 2012
- 3) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編: 高尿酸血症の病型分類, 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版). 大阪, メディカルレビュー社, 2010, pp 63-65

図3. オキソン酸投与 *Abcg2* 欠損マウスにおける腸管尿酸排泄の経時的変化

図4. 新しい高尿酸血症の病型分類