

尿酸値は小腸障害のマーカーとなる

～腸管からの尿酸排泄メカニズムをヒトで初めて解明～

■概要■

急性腸炎などの消化器疾患では高尿酸血症が認められることがありますが、それは脱水によるものと考えられてきました。

この度、松尾洋孝（防衛医科大学校講師）、角田知之（済生会横浜市東部病院医員）、大山恵子（つばさクリニック院長）、崎山真幸（防衛医科大学校医官）らの研究グループは、ヒトの腸管に存在する尿酸トランスポーター（輸送体）**ABCG2**の機能低下が、尿酸値を上昇させることを発見しました。

同研究グループは、腸管に炎症が生じると**ABCG2**による腸管の尿酸排泄機能が低下し、高尿酸血症を引き起こすのではないかと考え、急性腸炎患者67人の尿酸値と**ABCG2**遺伝子の関係を解析しました。その結果、腸管の炎症で小腸障害が存在する時に、脱水以外に**ABCG2**の機能低下が尿酸値に大きな影響を与えることが解明されました。

この結果から、尿酸値の測定が、急性腸炎などの消化器疾患における小腸上皮障害のマーカーとして有用であることが示唆されました。

さらに血液透析患者106人の**ABCG2**遺伝子を解析することで、腸管の**ABCG2**の機能低下が尿酸値を上昇させることを見出し、**ABCG2**が腸管における尿酸排泄を生理学的に担っていることをヒトで初めて証明しました。このことは、ヒトの小腸上皮が物質の吸収だけでなく、排泄においても重要な役割を担っていることを示しています。

この成果は、英国の学際的雑誌「**Scientific Reports**（サイエンティフィック・リポーツ誌）」に掲載される予定です。

今回、ヒトの腸管における尿酸排泄メカニズムが明らかになったことにより、高尿酸血症のみならず消化器疾患の診療にも役立つことが期待されます。

■発表論文■

雑誌名：**Scientific Reports**（サイエンティフィック・リポーツ）誌

論文名：**Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2**

（急性腸炎における高尿酸血症は、**ABCG2**による尿酸排泄が低下することで引き起こされる）

掲載日：日本時間8月30日18時/英国時間8月30日10時（オンライン版として掲載）

※本論文はオープンアクセスでの出版のため、報道関係者や一般の方も含めて、無料で論文の全文をダウンロードできます。

■発見の詳細■

急性腸炎などの消化器疾患では高尿酸血症（血液中の尿酸値が 7.0 mg/dL よりも高い）が認められることがありますが、それは脱水によるものと考えられてきました。

この度、松尾洋孝（防衛医科大学校講師）、角田知之（済生会横浜市東部病院医員）、大山恵子（つばさクリニック院長）、崎山真幸（防衛医科大学校医官）らの研究グループは、ヒトの腸管に存在する尿酸トランスポーター（輸送体）ABCG2 の機能低下が、尿酸値を上昇させることを発見しました。

尿酸はプリン体の代謝産物で、体外に排泄される尿酸のうち約 3 分の 2 が腎臓から、残り約 3 分の 1 が腸管から排泄されます。尿酸の排泄が低下すると高尿酸血症となり、激しい関節痛を特徴とする痛風を生じるのみでなく、高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスクとなることが知られています。

以前同研究グループは、ABCG2 トランスポーターが尿酸を排泄することを発見し、さらに ABCG2 遺伝子の変異が尿酸排泄機能の低下を引き起こし、痛風・高尿酸血症の原因となることを報告いたしました。また、ABCG2 の機能を欠失させた遺伝子改変動物（Abcg2 ノックアウトマウス）では、腸管への尿酸排泄が低下していることも報告してきました。しかし、ヒトでも腸管における ABCG2 の機能低下が尿酸排泄低下を引き起こすかどうかは、明らかではありませんでした。

そこで、腸管に炎症が生じると ABCG2 による腸管の尿酸排泄機能が低下し、高尿酸血症を引き起こすのではないかと考え、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科（神奈川県；十河剛副部長、乾あやの部長）の急性腸炎患者 67 人の尿酸値と ABCG2 遺伝子を解析しました。その結果、腸管の炎症で小腸障害が存在する時、脱水以外に ABCG2 の機能低下が尿酸値に大きな影響を与えることが解明されました。この結果から、尿酸値の測定が、急性腸炎などの消化器疾患における小腸上皮障害のマーカーとして有用であることが示唆されました。

さらに両国東口クリニック（東京都；大山恵子副院長、大山博司理事長）の血液透析患者 106 人の ABCG2 遺伝子を解析することで、腸管の ABCG2 の機能低下が尿酸値を上昇させることを見出しました。血液透析患者では腎臓から尿酸はほとんど排泄できず、ほぼ全ての尿酸排泄は腸管から行われていますので、ABCG2 が腸管における尿酸排泄を生理学的に担っていることをヒトで初めて証明しました。このことは、ヒトの小腸上皮細胞が物質の吸収だけでなく、排泄においても重要な役割を担っていることを示しています。

これらの成果を踏まえ、同研究グループは ABCG2 による尿酸排泄の病態生理学的モデルを提唱いたしました（図）。健常者では、尿酸は腎臓と腸管の両者の ABCG2 から排泄されます。血液透析などの腎不全患者さんでは、腎臓からの尿酸排泄はできなくなりますので、ABCG2 の遺伝子変異による腸管の ABCG2 機能低下が尿酸値に大きく影響します。一方、急性腸炎などの消化器疾患の患者さんでは、腸管の炎症で腸からの尿酸排泄が妨げられますので、ABCG2 の遺伝子変異による腎臓の ABCG2 機能低下が尿酸値に大きく影響します。また、透析患者さんが急性腸炎に罹った場合は、尿酸値の著しい上昇をきたす可能性が示唆されます。

本研究成果は、英国の学際的雑誌「Scientific Reports（サイエンティフィック・リポート誌）」に掲載される予定です。

今回、ヒトの腸管における尿酸排泄メカニズムが明らかになったことにより、高尿酸血症のみならず消化器疾患の診療にも役立つことが期待されます。

■用語解説■

※ABC G 2 トランスポーター

トランスポーター（輸送体）とは、細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（栄養分、薬物、毒物など）の輸送を担うタンパク質の総称です。濃度勾配に逆らった物質の移動や、親油性が低く生体膜を受動的に通過できない物質の移動は、トランスポーターを介した能動的輸送により行われます。ABC G 2 トランスポーターは、小腸・腎臓をはじめとする多くの組織に発現しています。多数の薬物や尿酸を細胞内から細胞外へ排出することが知られています。

なお、ABC G 2 は「ATP-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G, member 2」の略称です。

※痛風・高尿酸血症関連遺伝子

痛風は、高尿酸血症（血液中の尿酸値が 7.0 mg/dL より高い）が持続することで発症します。これまでにいくつかの痛風・高尿酸血症と関連する遺伝子が報告されていますが、その代表的なものに、ABC G 2 遺伝子があります。これまでの報告に関しましては、下記リンク先のプレスリリースをご参照下さい。

<http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.shtml>

1) 2009年11月の Science Translational Medicine 誌への発表内容

痛風遺伝子の発見

2) 2012年4月の Nature Communications 誌への発表内容

生活習慣病のひとつ、高尿酸血症の定説を覆す発見

3) 2013年6月の Scientific Reports 誌への発表内容

若くして痛風を発症する遺伝子要因を特定

4) 2014年1月の Scientific Reports 誌への発表内容

痛風遺伝子は腎臓と腸管の両方に作用して痛風を起こす

5) 2014年6月の Scientific Reports 誌への発表内容

痛風予備軍には飲酒や肥満よりも遺伝子が強く影響する

6) 2015年2月の Annals of the Rheumatic Diseases 誌への発表内容

痛風の発症に関わる新たな遺伝子領域を発見

7) 2016年5月の Scientific Reports 誌への発表内容

お酒に弱い遺伝子を持つ人は痛風リスクが低い

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内9箇所の研究施設に所属する18名の研究者による、多施設共同研究として実施されました。また、本研究は、松尾洋孝、角田知之、大山恵子、崎山真幸の4研究者が同等に貢献した成果として論文発表しています。

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
松尾洋孝（講師）、崎山真幸（医官・研究科生）、中山昌喜（医官・研究科生）
川口真（医官・研究科生）、東野俊英（医官・研究科生）、四ノ宮成祥（教授）
- 同 内科学講座
穂苅量太（教授）
- 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科
角田知之（医員）、十河剛（副部長）、乾あやの（部長）
- 両国東口クリニック
大山恵子（副院長）、大山博司（理事長）
- 東京大学医学部附属病院 薬剤部
高田龍平（講師）、鈴木洋史（教授）
- 東京慈恵会医科大学 内科学講座（腎臓・高血圧内科）
中島章雄（大学院生）
- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
若井建志（教授）
- 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室
市田公美（教授）
- 帝京大学 医学部 内科
藤森新（教授）

■研究の分担内容■

研究デザイン：松尾、角田、大山恵子、崎山

検体収集・データ解析：松尾、角田、大山恵子、崎山、十河、若井、大山博司、乾、藤森

遺伝子解析：松尾、崎山、中山、川口、東野

統計解析：松尾、崎山

研究助言及び論文執筆支援：中島、高田、穂苅、鈴木、市田、乾、藤森、四ノ宮

論文執筆：松尾、角田、大山恵子、崎山

■内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校 分子生体制御学講座

講師 松尾洋孝、医官・研究科生 崎山真幸、教授 四ノ宮成祥

TEL：04-2995-1482（直通）

FAX：04-2996-5187

E-mail：hmatsuo@ndmc.ac.jp（松尾）

sakiyama@ndmc.ac.jp（崎山）

shinomi@ndmc.ac.jp（四ノ宮）

■取材のお問い合わせ■

防衛医科大学校 事務局総務部総務課

総務係主任 田中

TEL：04-2995-1511（内線2101） FAX：04-2995-1283

E-mail：adm018@ndmc.ac.jp

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

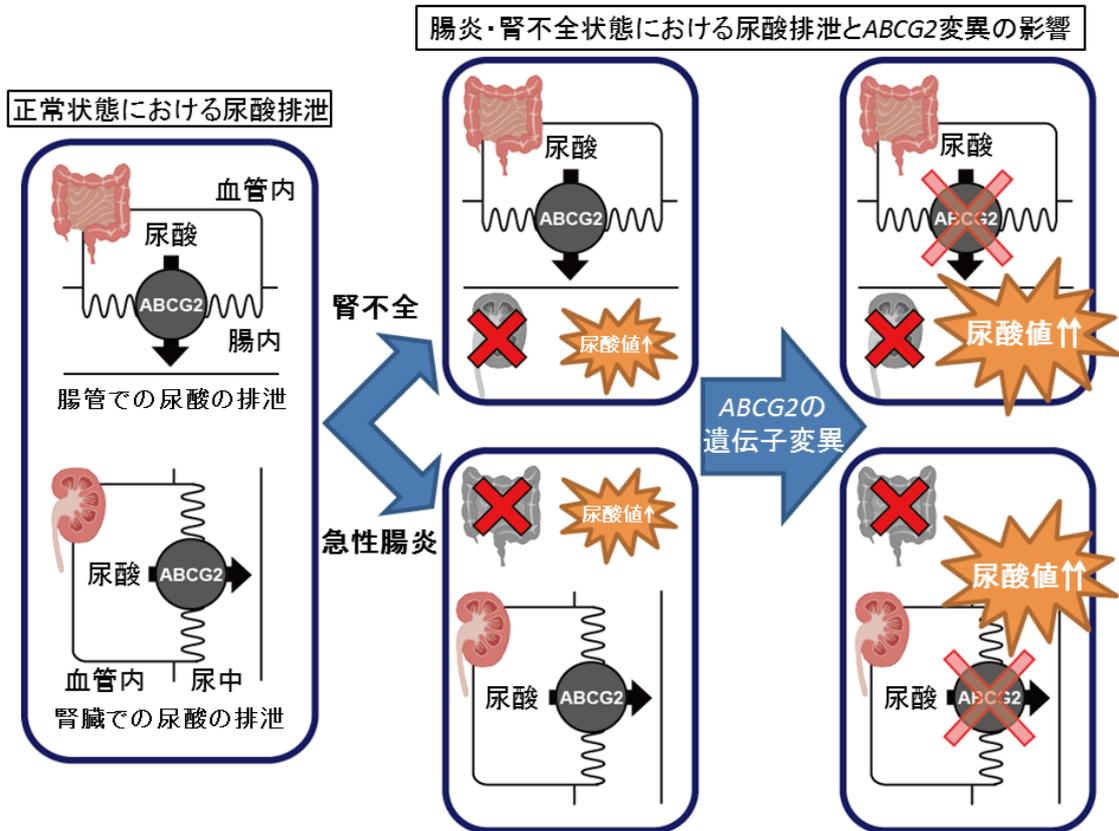


図 ABCG2 による尿酸排泄の病態生理学的モデル

健常者では、尿酸は腎臓と腸管の両者から排泄されます。血液透析などの腎不全患者さんでは、腎臓からの尿酸排泄はできなくなりますので、ABCG2 の遺伝子変異による腸管の ABCG2 機能低下が尿酸値に大きく影響します。一方、急性腸炎などの消化器疾患の患者さんでは、腸管の炎症で腸からの尿酸排泄が妨げられますので、ABCG2 の遺伝子変異による腎臓の ABCG2 機能低下が尿酸値に大きく影響します。