

# 母乳と尿酸

函館市医師会  
函館渡辺病院

## 水関 清

近年、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」の改訂と新規・高尿酸血症治療薬の上梓にともなう、尿酸の生体内作用について考える機会が増えた。痛風発生の近因としての血清尿酸値については、年2回以上尿酸沈着発作を起こす結晶性関節炎の場合には、尿酸値を6 mg/dl以下にすることが有効である、という明快な記載がみられる一方で、体内で尿酸値6.8 mg/dl以上を高尿酸血症と呼ぶが、無症候の場合の尿酸降下療法の利点は不明であることにも触れている (Lancet, Oct.22, 2016)。

先のガイドラインのCQ2では、腎障害を有する高尿酸血症における、腎機能低下の抑制目的での尿酸降下剤の使用が条件付きで推奨されている。この推奨の根拠の一つとなったものに、久山町研究において、血清尿酸値が5.8 mg/dl以下のレベルでも、尿酸値が高いほど慢性腎臓病が増加した、という知見がある。本来このレベルの尿酸値では、結晶化が起こらないはずであるが、どのように高尿酸血症が腎障害発症に寄与するのか、という謎に対しては、ヒト特有の尿酸代謝過程からその関係を考える研究がある。

ここで、進化の観点から尿酸の生体内作用について考えてみたい。尿酸と並んで体内における抗酸化物質として有名なのは、ビタミンC (L-アスコルビン酸) である。類人猿が、L-グロノラクトンオキシダーゼ (GLO) の活性を失って、ビタミンCの合成能力を喪失したのは、およそ3,500万年~6,300万年前とされる。GLOは、ビタミンC合成の最終段階を担う酵素であり、その喪失の要因として、当時の地球環境の温暖化を背景とした、葉食から果実食へと食性が変化したことが想定されるという。時代が下って2,800万年~2,400万年前には、ヒトの祖先となる類人猿の尿酸合成能力が失われたとされる。ヒト以外の哺乳類において、尿酸からアラントインへの代謝を担う、尿酸酸化酵素 (ウリケース) の活性が失われて、プリン体の最終産物となったために、他の霊長類に比べてヒト科の寿命はそれまでの2倍以上に延長した。

激しい生存競争のある環境の中で、いかにして子孫を残していくか、という種族維持戦略の観点からこのウリケース活性の封印について考えてみる。考えられるのは、短命・多産戦略と、長命・寡産戦略のふたつである。前者は、1回の交配で多くの子を残し、その子の成長は早くすぐに成熟するものの、概して1個体の寿命が短いために遺伝子の組み換えが頻繁に起こることで、その時々々の環境に最も適した個体を残す方法である。これに対して後者は、限られた交配の機会で作られる子は未熟であるが、寿命を長くすることで1個体の誕生から成長に、生

殖年齢を終えた個体も関わって養育することが可能となり、長い寿命の中で、先行世代の知恵を後の世代に伝えて、その時々々の環境に適応する方策を模索共有する方法である。

先行世代の知恵を後の世代に伝えるために必須の条件は、そのコミュニケーション能力である。長谷川真理子 (総合政策大学院大学) のいう「三項関係の理解」がそれで、「自分と他者が、同時に同じ外界のものを見て、自分の中に想起されているイメージが、他者の中にも想起されている、という事実を相互に伝えあい確認する」情報共有行動能力のことである。この能力のおかげで、ヒトは共通する目標を持つことができ、共同作業も可能となる。例えば、樹上の果物を採ろうとして一人では手が届かない場合に、もう一人が肩車することで手が届き、協力した二人が採取した果物を分け合って食べる。そうした行動は、この「三項関係の理解」能力なくしては望めないものだという。

こうした能力の獲得を前提として、「生きていくためには、必ず食べなくてはならない」という、生き物の基本戦略である食物の採集・運搬・分配という食の確保と、子どもの哺育とが分業化され、種族の存続という目的が、集団のなかで統合されるのである。

こうしたヒト科の戦略において、未熟な子孫の養育は重要である。生まれて最初に口にする乳汁の衛生状態は特に大切で、その中には尿酸代謝の最終段階にかかわるキサンチン酸化還元酵素 (XOR) が豊富に含まれている。ヒポキサンチンからキサンチンを経て尿酸に至る代謝にかかわるXORには、それらの還元作用を担うXDHと、その過程で活性酸素を生ずるXOというふたつの形態がある。乳汁中のXORは主にXOとして存在しており、乳汁の衛生状態への寄与が想定されている。

このXORはヒトの最小・毛細血管内皮に広く分布し、生体内のredox維持に大きく関与していることが知られている。さらに内皮のXO/XOR比が増加すると、酸化ストレスが亢進し、ひいては腎機能低下などの臓器障害という、高尿酸血症の非関節性合併症とのかかわりを指摘する報告もあって、先のガイドラインのCQ2につながったものと思われる。すなわち、結晶化を起こさないレベルでの高尿酸血症において見られる腎障害は、おそらくXO/XOR比の増大を生じさせる生体内の酸化ストレス亢進の結果としての血管内皮障害の反映である可能性を示唆するものと考えられる立場である。

われわれ人類は、進化の過程で尿酸分解能力を失ったことで、尿酸値が上昇し、寿命延長を果たした。さらにXORの活性が変化してXO活性を獲得したことは、安全な哺乳育児を実現させる上での力とした一方で、生活習慣の変化を背景とした酸化ストレスの蓄積によって最小血管における内皮障害や、尿酸沈着発作を起こす結晶性関節炎などの病態を招くことになった。

高尿酸血症にともなう、これらの病態を考える上で、進化の観点に立ち返った尿酸の生体内作用の理解は、錯綜する情報を整理する上で、興味ある視点を与えてくれる。