

# 高糖質食が引き起こす高尿酸値血症と腎機能障害が水摂取によって改善される可能性—キイロシヨウジョウバエの研究より

萩原 真

## はじめに

慢性的に過剰な糖質を食事より摂取していると、体の代謝調節機能が狂い、糖尿病、腎臓病、痛風、がん、認知症、心筋梗塞、脳梗塞動脈硬化症など疾患のリスクが高まり寿命を縮めることとなる。慢性的な高糖質による腎機能の低下や通風は、血中尿酸値の上昇によるものである。

日本における高尿酸値血症の基準は、血中尿酸値が7.0ml/dLを超えた状態である<sup>1)</sup>。慢性的な高尿酸値血症では、体内の様々な組織で尿酸の結晶が溜まってしまい、腎臓で尿酸の結晶が溜まれば腎機能障害を引き起こし、関節で溜まれば痛風を引き起こす。腎臓で、尿酸の結晶が溜まると排泄機能が低下し、尿酸も体外に排出されにくくなり、さらに血中尿酸値が高くなるという悪循環に陥る。腎機能障害が進行し、著しく腎機能が低下すると、生命維持ができない状態となり、人工透析や腎臓移植が必要となる。

近年、イギリスを中心とした研究グループによる興味深い研究結果が、生理学を中心とした科学雑誌であるセル・メタボリズム (Cell Metabolism) に報告された<sup>2)</sup>。その内容は、高砂糖食を与えたキイロシヨウジョウバエ (学名は *Drosophila melanogaster* : ドロソフィア・メラノガスター、生物学においてモデル生物として広く用いられる) に水をたくさん与えると体内での尿酸量が下がり寿命が延びるという研究である。

## プリン体からの尿酸の生成と高尿酸値血症薬アロプリノール

キイロシヨウジョウバエを用いた水の効果の話に入る前に、まずプリン体や尿酸生成経路と高尿酸値血症薬について説明する。尿酸は、プリン体と総称される化合物をもとに体内でつくられる。プリン体は、食品中には、核酸 (DNA や RNA)、ATP、カツオに含まれるイノシン酸、シイタケに含まれるグアニル酸として含まれてい

る。また、体内にも合成経路があり、核酸の材料やエネルギーを生み出すATPなどとして存在する。つまり、体内でつくられる尿酸は、食事由来のプリン体によるものと体内で合成されるプリン体によるものがある。糖はプリン体ではないが、体内でのプリン体の合成を高めるので、慢性的な高糖質食は高尿酸値血症のリスクが高まる。

体内でつくられたプリン体や食事から摂取したプリン体は、ヒポキサンチンを経てキサンチンが生成され尿酸へと代謝される場合と直接キサンチンが生成され尿酸がつくられる場合とがある。ヒポキサンチンからキサンチンができる反応過程とキサンチンから尿酸ができる反応過程の両方に、キサンチンオキシダーゼという酵素が必要である。

高尿酸値血症の患者には、高尿酸値血症の治療薬であるアロプリノールが投与される<sup>3)</sup>。アロプリノールは、酵素キサンチンオキシダーゼの機能を阻害することによって、体内での尿酸の生成を抑える薬である。しかし、アロプリノールは、プリン体など代謝経路上流の化合物を体内に蓄積させる副作用がある。図1に、プリン体から尿酸が生成される代謝経路とアロプリノールの作用部位を示した。

## 高砂糖食によって引き起こされる腎機能低下を水が改善する可能性 (van Damらの論文<sup>2)</sup>)

### 1) 水摂取は高砂糖食を与えたハエの寿命を延ばす

本題の、キイロシヨウジョウバエを用いた水の効果について記述する。キイロシヨウジョウバエは、世代時間が短いことや飼育が簡単にでき安価であることなどから生物学の研究ではモデル生物としてよく用いられている。また、ヒトと共通の仕組みをもつため、キイロシヨウジョウバエの研究結果がヒトに反映されることが多いのもモデル生物として用いられる理由である。

実験者たちは、高砂糖食を与えて、それとは別に水を自由に飲めるようにしたキイロシヨウジョウバエと、高血糖食を与えただけのキイロシヨウジョウバエを用意し、寿命について検証した。補足すると、キイロシヨウジョウバエのエサは寒天ゲルで作製されていて、それと

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬 471  
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科  
hagimako@unii.ac.jp

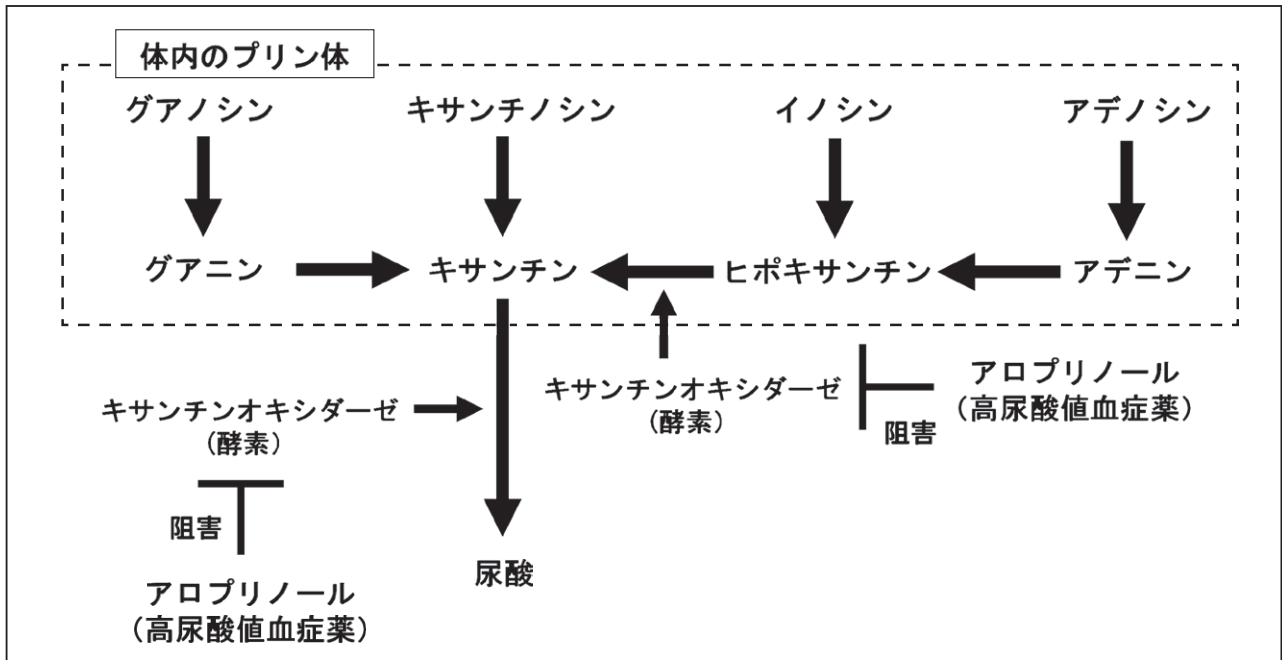


図1 プリン体から尿酸が生成される機構とアロプリノールの作用部位

体内のプリン体：グアノシン、グアニン、キサチノシン、イノシン、アデノシン、アデニン、ヒポキサンチン、キサンチン  
 尿酸：ヒトにおけるプリン代謝最終産物  
 アロプリノール：高尿酸値血症薬（酵素キサンチンオキシダーゼの作用を阻害）

は別に水分補給用の寒天ゲルがあり、高砂糖を含む寒天ゲルと水分補給用の寒天ゲルの両方を入れたハエ飼育用の容器と、高砂糖を含む寒天ゲルのみを入れた容器とで、キイロショウジョウバエを飼育した。その結果、高砂糖食を与えて水を自由に飲める状態ではないキイロショウジョウバエでは、通常食のキイロショウジョウバエと比較して、寿命が短かった。しかし、高砂糖食と水を自由に飲めるようにしたキイロショウジョウバエでは、寿命が延びて、通常食と同程度だった。すなわち、高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエでは、水摂取が寿命を延ばすことが示された。この実験における水による寿命を延ばす効果の注意すべき点としては、高砂糖食における水摂取によるものであって、通常の食事において水摂取が寿命を延ばすというものではない。

## 2) 水とインスリン抵抗性

高砂糖食を与え続けたキイロショウジョウバエで脱水を引き起こしているか実験で検討したところ、脱水状態であることがリンパ液の解析より明らかとなり、高砂糖食を与え続けた後に水を飲める状態にすると、キイロショウジョウバエがたくさん水を飲むようになることがわかった。ヒトにおいても、高砂糖食が脱水を引き起こすことが知られており<sup>4)</sup>、キイロショウジョウバエでも同様の結果となった。また、高砂糖食を与え水を自由に飲めるようにしたキイロショウジョウバエでは、寿命は

延びてはいたが、インスリンが十分に働かない状態であるインスリン抵抗性を示していた。すなわち、少なくともキイロショウジョウバエにおいては、インスリン抵抗性が必ずしも寿命を縮めるということにはならないという結果になった。ヒトにおいても、高糖質食と水摂取によって、インスリン抵抗性を示していても寿命が延びるののかは、現在のところ不明ではあるが、興味深い結果である。

## 3) 水による腎結石の形成抑制

実験者たちは、高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエのマルピーギ管について観察した。マルピーギ管は、ヒトの腎臓に相当する器官である。高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエでは、体内での尿酸値が高値を示し、マルピーギ管において結石ができていた。その一方、高砂糖食を与えながら水を自由に飲める状態のキイロショウジョウバエでは結石ができていなかった。すなわち、キイロショウジョウバエにおいては、水の摂取によって高砂糖食によるマルピーギ管で結石が形成されるのを抑制する作用があることが明らかとなった。

また、プリン体をキイロショウジョウバエに与えると体内の尿酸値は高値を示し、マルピーギ管における結石が観察され、寿命も短かった。その一方、プリン体を与えたキイロショウジョウバエを水が自由に飲める状態にすると体内の尿酸値は低下し、マルピーギ管における結

石の形成が抑制され寿命が延びた。これらのことより、水による効果は、高砂糖食における尿酸や寿命に対する影響だけではなく、食事由来プリン体でも同様な傾向を示すことがわかった。

高尿酸値血症では、水を多めに飲むと、血中尿酸値が下がることが知られている<sup>1)</sup>。この研究によって、水摂取で体内の尿酸濃度が低下するだけでなく、結石形成も抑制されることが実験で示された。

#### 4) 高砂糖食と高プリン食による高尿酸値血症薬アロプリノールの効果

アロプリノールは、上に記載したように酵素キサンチンオキシダーゼの作用を阻害して、尿酸の生成を抑制する薬である<sup>3)</sup>。高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエにアロプリノールを与えると、体内での尿酸値は通常食のキイロショウジョウバエと同程度にまで低下するとともに、尿細管分泌量も通常食のキイロショウジョウバエと同程度にまで回復し、マルピーギ管における結石は観察されなかった。しかし、高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエにアロプリノールを与えても、寿命は延びるものの、水を与えた場合よりも短かった。

アロプリノールは、酵素キサンチンオキシダーゼの機能を阻害する薬剤であるため、尿酸の生成は抑制できるが、ヒポキサンチンやキサンチンの上流の代謝産物が蓄積して副作用が起こることが考えられる。一方、水は、大量摂取では、水中毒という低ナトリウム血症が起こるものの、体内で最も多い成分であるため毒性は極めて低い。高砂糖食を与えたキイロショウジョウバエの実験では、水よりもアロプリノールを投与した方が寿命が延びなかった理由は、代謝経路におけるヒポキサンチンやキサンチンの上流代謝物質が蓄積することによる毒性の可能性が考えられる。

#### 5) ヒトにおける食べ物と腎機能

この論文では、ドイツの健康なヒトにおける食べ物と血中尿酸値、腎臓の働きを表す糸球体濾過量 (eGFR) の関係についてもデータを示している。まず、血中の尿酸値を調べた結果、血中尿酸値が高い被験者ほど、糸球体濾過量が低く腎臓の働きが悪いことが明らかとなった。また、糖分を多くとる被験者ほど、血中の尿酸値が高い傾向にあり、腎臓の働きが悪いことが明らかとなった。食べ物別に解析すると、果物やソフトドリンクを多く摂取している被験者は、血中の尿酸値が高い傾向にあった。また、食事由来の糖の種類別で解析すると、最も血中の尿酸値の上昇に影響する糖は、グルコースであった。果物には、グルコースやフルクトースなどの糖が含まれ

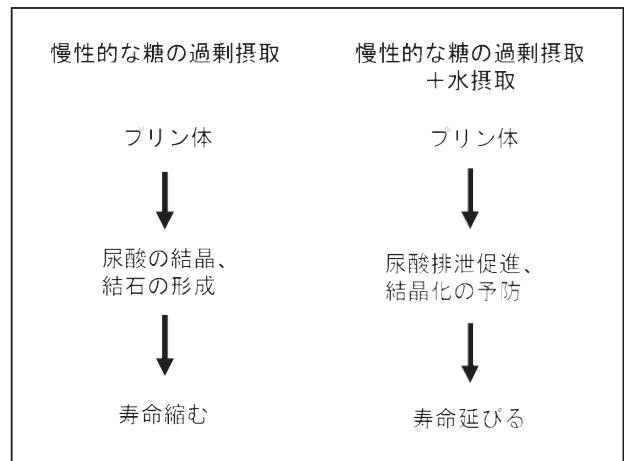


図2 高砂糖食のキイロショウジョウバエにおける水摂取は寿命を延ばす

ているが、ビタミンやポリフェノールなど尿酸の生成を抑制する成分も含まれているので、適量の摂取であれば問題はないとする論文もある<sup>5)</sup>。従って、果物は、糖分の過剰摂取にならないように、適度に食べれば問題はないと考えられる。この論文の被験者は、果物を過剰に摂取していた可能性がある。また、ソフトドリンクは、糖分を多く含んでいるものが多いため、できるだけ無糖のものを選ぶなどした方が良い。

一方、肉や魚はプリン体含有量が高いが<sup>6)</sup>、この論文では、肉や魚を多く摂取している被験者では血中の尿酸値が高くなるわけではなかった。つまり、血中尿酸値上昇を抑えて腎機能の低下を防ぐには、食事から摂取するプリン体を少なくするよりも、糖の摂取を少なくした方が効果的であることが示唆された。

ヒトでもキイロショウジョウバエと同じように水摂取が結石の形成を抑制できるか実験的に検証することは難しいため、ヒトでの水摂取と腎結石の関連性はデータとしては示されていない。しかし、水摂取は血中尿酸値を低下させるので、高尿酸値血症のヒトは水を多く飲むよう推奨されている<sup>1)</sup>。従って、キイロショウジョウバエの実験と同様に、水摂取が、ヒトにおける高糖質食による腎結石の形成を予防する可能性はあるものと考えられる。水は、大量摂取しなければ毒性がなく、水摂取は誰でも簡単にできることなので、もし水摂取によって高糖質食による高尿酸値血症による腎機能の低下や腎結石形成の予防や改善ができるのなら、画期的な方法であるので、さらなる研究成果が期待される。

## おわりに

本稿では、キイロショウジョウバエを使った実験で、水摂取によって、高砂糖食が引き起こす高尿酸値血症が改善されたという論文を紹介した。図2に高砂糖食のキイロショウジョウバエが水摂取によって寿命が延びる効果を示した。高尿酸値血症を引き起こす原因は糖の過剰摂取だけではなく、アルコール摂取が体内でのプリン体の合成を亢進することが知られている<sup>7)</sup>。酒類の中でプリン体含有量が多いビールでも100g当たりのプリン体含有量は、一般のビールは4.35mg~6.18mg程度含、地ビールでは6.78mg~16.64mg程度である<sup>8)</sup>。100g当たりに肉や魚に含まれるプリン体量と比べて<sup>6)</sup>、500mlの缶ビール1本あたりに含まれるプリン体量は、一般のビールでは肉や魚よりも低い。地ビールでは、最もプリン体含有量が多いものでも、500mlに含まれるプリン体量は、肉や魚の中でも比較的プリン体の含有量が少ないカタクダス100gなどと同程度であり、体に良いとされている魚の方が100g当たりのプリン体含有量が高いものが多い<sup>6, 8)</sup>。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版では、プリン体含有量50mg以下/100gを非常に少ない、50mg~100mg/100gを少ない、100mg~200mg/100gを中程度、200mg~300mg/100gを多い、300mg以上/100gを非常に多いとしており<sup>9)</sup>、このガイドラインに当てはめるとビールは非常に少ないまたは少ないに分類される。近年、低プリン体やプリン体ゼロの酒類も販売されているが、低プリン体やプリン体ゼロの酒類であっても、アルコールの取り過ぎは高尿酸値血症のリスクを高める。話は少し逸れたが、高尿酸値血症の予防のためには、糖や酒類の取り過ぎに注意する必要がある。

近年、インターネットなどで水ダイエットや水健康法などと謳われ、水摂取を勧める健康法が記載されているものも見受けられる。しかし、水の効果については、科学的には解明されていない。キイロショウジョウバエの結果では、水摂取によってインスリン抵抗性は改善されていない。従って、水を飲んだからといって、糖尿病が改善できるわけではない。さらに、この論文は高砂糖食による肥満を水摂取によって防げることを示したものでもない。水の大量摂取は、先に記載したように水中毒という低ナトリウム血症を引き起こすことが知られており、大量の水摂取は健康を害する恐れもある。あくまでも興味深い研究論文を紹介したまでなので、水の効果について検証を続けていく必要があると考える。

## 文献

- 1) 高尿酸値血症e-ヘルスネット(厚生労働省) <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/metabolic/m-05-007.html>. 2022年1月10日閲覧
- 2) van Dam E, van Leeuwen LAG, Dos Santos E, et al. Sugar-Induced Obesity and Insulin Resistance Are Uncoupled from Shortened Survival in Drosophila. *Cell Metab.* 2020;31:710-725 e717.
- 3) Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, et al. Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular Calcification, and Renal Damage. *Semin Nephrol.* 2020;40:574-585.
- 4) 糖尿病診療ガイドライン2019(日本糖尿病学会編集) 南江堂.
- 5) Zou F, Zhao X, Wang F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. *J Food Biochem.* 2021; 45:e13911.
- 6) 金子 希, 福内 友, 稲沢 克, et al. 食品中プリン体含量および塩基別含有率の比較. *痛風と核酸代謝.* 2015;39: 7-21.
- 7) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta.* 2005;356:35-57.
- 8) 小片 絵, 山辺 智, 金子 希, et al. ビール中のプリン体含有量. *痛風と核酸代謝.* 2000;24: 9-13.
- 9) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版 一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会 編集.