

特集＝生活習慣病における尿酸の関わり

肥満・メタボリック シンドロームと尿酸



- メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の新しい捉え方 ●メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症のメカニズム ●高尿酸血症はメタボリックシンドロームの増悪因子か? ●高尿酸血症はメタボリックシンドロームの代謝・血管リスクを説明できるか?

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

益崎 裕章(教授) 写真一, 山川 研(講師), 池間 朋己(講師)

1 1 メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の新しい捉え方

生命進化の視点から尿酸代謝を眺めてみるといくつかの興味深い事例に行き当たる。尿酸は例えば昆虫においては窒素排泄のための最も重要な最終代謝産物であり、特に脂肪組織に多く蓄えられている。尿酸は血中において“抗酸化作用”を有しており、哺乳動物の血清尿酸値は様々な動物種の寿命とよく相関することも知られている。

図1に示すように、高尿酸血症は痛風関節症、痛風結節、尿路結石症、痛

風腎に代表される尿酸塩沈着症を引き起こす。死因の4分の1が痛風腎による腎不全死で占められているインドネシアのような国もある。

肥満症に含まれる10項目の合併疾患の中に高尿酸血症が含まれる。従来、肥満症・メタボリックシンドロームの概念の中でどちらかと言うと“肥満に随伴する現象”として位置付けられてきた高尿酸血症の病態生理学は新しい展開を見せている。すなわち、痛風発作や関節炎予防のための血清尿酸値管理という枠を超えて生活習慣病・CKDに伴う高尿酸血症が心血管疾患や脳卒中など血管イベントのリスクを

増大させ、脂肪組織や血管の機能障害を誘導する可能性である。本稿ではメタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の新しい捉え方を概説する。

2 2 メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症のメカニズム

メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症のメカニズムは図2のように纏めることができる。肥満症ではしばしば糖代謝におけるインスリン抵抗性が生じており、代償的な高インスリン血症を招く。高インスリン血症は腎臓におけるナトリウム再吸収を促し、これと共役するかたちで尿酸の再吸収も促進される。この尿酸再吸収に関わる分子がURAT1と呼ばれる尿酸トランスポーターであり、ベンズプロロロンやプロベネシドなどの尿酸排泄促進薬はURAT1を阻害することで薬効を発揮する。ARBのロサルタンや脂質異常症治療薬であるフェノフィブラートは部分的にURAT1を阻害する効果があり、血圧降下作用や中性脂肪低下作用に加え、軽度の尿酸低下作用を有している。また、血清尿酸値には明らかな性差が存在し、閉経前の女性の血清尿酸値は男性に比較し、低値を示すが、これはエストロゲンがURAT1を分解することに起因する。一方、メタボリックシンドロームに伴うアンジオテンシンIIやカテコラミンなどの昇圧系ホルモン作用過剰は尿酸排泄を低下させることが知られている。メタボリックシンドロームでは内臓

脂肪組織の蓄積に伴い、内臓脂肪組織から分解されて門脈を介して肝臓に高濃度で流れ込む脂肪酸などが肝臓レベルのインスリン抵抗性を引き、解糖系が障害される。

一方、ペントースリン酸経路が活性化され、リボース5リン酸を經由して肝臓の新規プリン体合成が促進される。

3つ目は過剰摂取されたフルクトースがインスリン作用を介さずに肝臓に取り込まれ、ATP消費を伴ってプリン体合成促進を引き起こすメカニズムである。プリン体の過剰摂取・飲酒による尿酸産生過剰とともに、高尿酸血症を引き起こす食習慣として注意を要する。

3 3 高尿酸血症はメタボリックシンドロームの増悪因子か?

メタボリックシンドローム病態との関連で注目されているものに“酸性尿”が挙げられる。年齢、性別、クレアチニン、BMIで補正したのちもメタボリックシンドロームのパラメーター重複度が高い集団ほど尿pHが低下傾向を示す¹⁾。虎の門病院人間ドックのデータによると、本邦成人の尿pHレベルは過去20年間、低下の一途を辿っており、尿pHの低下は高血糖、高中性脂肪血症、低HDL-コレステロール血症と有意な相関を示している²⁾。酸性尿の改善はメタボリックシンドロームの新しい治療標的として注目される。

キサンチン、ヒポキサンチンなどのプリン体を尿酸に変換するのがキサンチン酸化酵素(Xanthine Oxidase: XO)であり、アロプリノールやフェブキソスタットなどの尿酸生成抑制薬のターゲット分子である。キサンチン酸化酵素は肝臓以外にも脂肪組織や血管構成細胞など、種々の組織・細胞に分布していることが注目されており、キサンチン酸化酵素が働くときに生成される活性酸素(酸化ストレス)が細胞機能障害に関わる可能性が示唆されている。

高尿酸血症を示すメタボリックシンドロームモデルマウスに対するアロプ

- 高尿酸血症は尿酸塩沈着症をひきおこす。
- 生活習慣病・CKDに伴う高尿酸血症は心血管疾患や脳卒中など血管イベントのリスクを増大させ、脂肪組織や血管の機能障害を誘導する可能性が示唆されている。

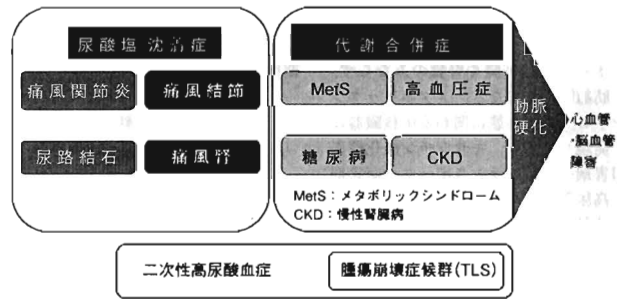


図1 高尿酸血症に伴う臓器障害・疾患

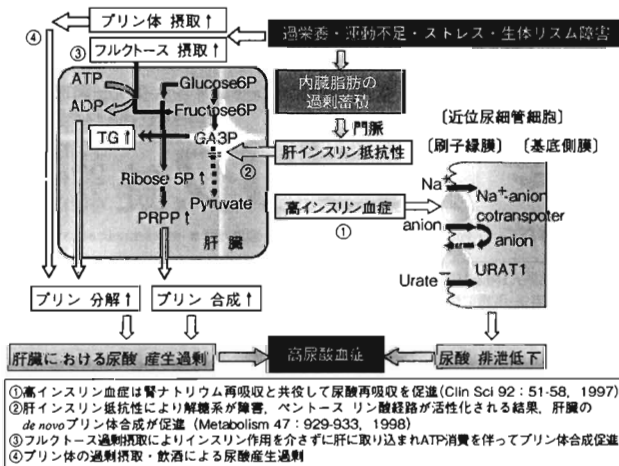


図2 MetSに伴う高尿酸血症の発現メカニズム

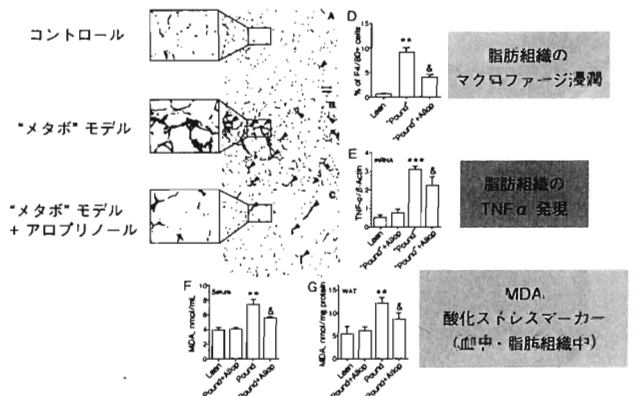


図3 “メタボ”モデル動物“Pound”の高尿酸血症を治療すると脂肪組織の炎症も軽減される

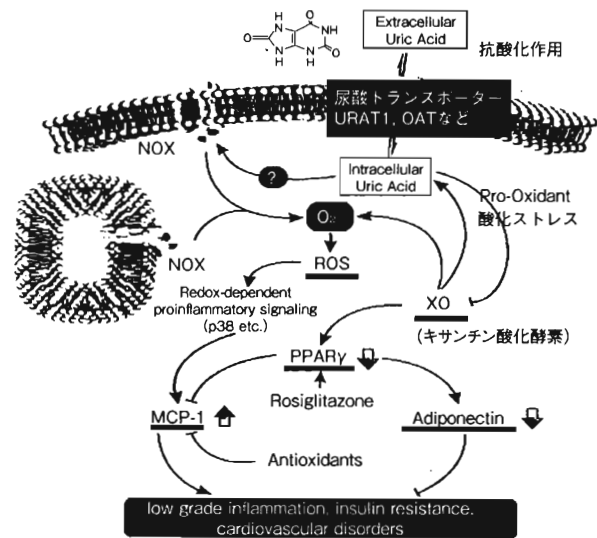


図4 尿酸は尿酸トランスポーターを介して脂肪組織の炎症や機能障害を惹起する可能性がある

ラットに60%フルクトース食を8週間投与、後半の4週間にフェブキシスタット (5~6 mg/kg/日) を飲用水に混ぜて投与

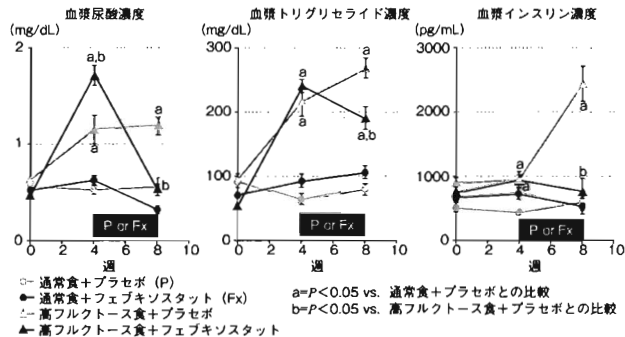


図5 フルクトース誘発MetSモデルラットの病態改善に及ぼすフェブキシスタットの効果

MetS 生活習慣・ストレス・リズム障害・性差・加齢
 尿酸代謝異常・高尿酸血症
 Beyond Hyperuricemia

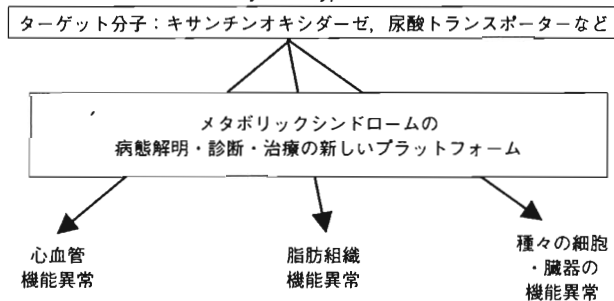


図6 高尿酸血症に対する介入の臨床的意義と可能性

リノール投与によって血清尿酸値を低下させると脂肪組織におけるMCP-1の発現が低下し、アディポネクチンの発現が上昇することが報告されている³⁾。このとき、脂肪組織のマクロファージ浸潤やTNF α の遺伝子発現、脂肪組織や血中における酸化ストレスマーカーであるMDAの発現も低下する³⁾(図3)。URAT1やオーガニック・アニオントランスポーターなどの尿酸トランスポーターは脂肪組織(脂肪細胞)や血管構成細胞にも発現しており、これらの尿酸トランスポーターを介して細胞の中に取り込まれた尿酸が酸化ストレス誘導因子(Pro-oxidant)として機能する可能性や脂肪組織におけるキサンチン酸化酵素の活性化が酸化ストレスを介して脂肪組織の炎症・機能障害を惹起している可能性などが想定されている³⁾(図4)。

フルクトース負荷による高尿酸血症・メタボリックシンドロームモデル

ラットに対する尿酸生成抑制薬、フェブキシスタットの投与が血漿トリグリセリド濃度やインスリン濃度を有意に低下させることが報告されている⁴⁾(図5)。URAT1の抑制によって血管平滑筋や血管内皮細胞における尿酸の取り込みが阻害され、血管構成細胞の炎症が改善することも報告されている。高尿酸血症が直接に血管機能障害を引き起こす可能性を示す結果として興味深い。

4 高尿酸血症はメタボリックシンドロームの代謝・血管リスクを説明できるか?

高尿酸血症に対する適切な介入は尿酸塩沈着症の予防・改善のみならず、メタボリックシンドロームの病態解明、診断・治療における新しいプラットフォームとして極めて重要である(図6)。高尿酸血症治療の分子標的であるキサンチン酸化酵素や尿酸ラン

スポーターは肝臓や腎臓のみならず、脂肪組織や血管など、メタボリックシンドロームの病態に関わる中核臓器にも発現しており、キサンチン酸化酵素阻害剤や尿酸トランスポーター阻害剤が高尿酸血症の改善作用以外にも様々な薬効を発揮している可能性が想定される。高尿酸血症が高血圧、脂質異常、糖代謝異常に並ぶ、残された血管病・代謝リスク(residual risk)であるのか否か、大規模前向き介入試験の結果が

期待される。

文献

- 1) Maalouf NM, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2: 883-888, 2007
- 2) 辻 裕之ほか: 人間ドック 22: 55-60, 2007
- 3) Baldwin W, et al: Diabetes 60: 1258-1269, 2011
- 4) Am J Physiol Renal Physiol 294: F710-F718, 2008