

10. メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義

Pathophysiology and clinical implication of asymptomatic hyperuricemia in metabolic syndrome

益崎 裕章・仲村 英昭・池間 朋己

Hiroaki Masuzaki (教授), Hideaki Nakamura (助教), Tomomi Ikema (講師) / 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)

肥満症や2型糖尿病, 慢性腎臓病に伴う無症候性高尿酸血症が心血管疾患や脳卒中などの心血管イベントのリスクを増大させ, 脂肪組織や血管構成細胞などの組織機能障害を誘導する可能性が注目されている。メタボリックシンドロームの病態では脂肪組織や血管組織をはじめ, 主要な臓器におけるキサンチンオキシダーゼの酵素活性が亢進している。キサンチンオキシダーゼは生体内で産み出される酸化ストレスの主要なソースの一つであり, 特に虚血や組織侵襲などで傷ついた組織において活性酸素の産生に関与している。

新たな治療ターゲットとしての無症候性高尿酸血症

血中において, 尿酸はビタミンCに匹敵する強力な抗酸化作用を有しており, 他の哺乳動物のなかでも血清尿酸値が相対的に高値を示すヒトにおける平均寿命の長さを説明する要因の一つといわれる。ヒトでは尿酸がプリン体合成経路の最終産物となるが, 霊長類やげっ歯類などの他の哺乳類, 鳥類などにおいては尿酸をさらに水溶性の高いアラントインに代謝する尿酸酸化酵素 (尿酸オキシダーゼ) が存在するため, ヒトと比べるとはるかに低い血清尿酸値を示す。進化の過程でヒトは尿酸をある程度, 血中に確保するという選択を行い, 尿酸酸化酵素を欠如させ,

代償として痛風発病のリスクを背負うことになったと考えることもできる。

尿酸はリボース5リン酸を起点として, プリン体合成経路によってヒポキサンチン, キサンチンを経由し, キサンチン酸化酵素 (キサンチンオキシダーゼ) の働きによって合成される。キサンチン酸化酵素は肝臓のみならず, 脂肪細胞や血管構成細胞をはじめ種々の細胞に広範に分布しており, 生体で産み出されている活性酸素 (酸化ストレス) の主要な源の一つである。キサンチン酸化酵素は乳汁中にも含まれており, 酵素の活性化によって生じる活性酸素が殺菌効果を担っていると考えられている¹⁾。

生理的濃度の範囲で変動する血中尿酸が抗酸化作用によって恒常性維持に

key words

尿酸
無症候性高尿酸血症
痛風
キサンチン酸化酵素
(キサンチンオキシダーゼ)
尿酸トランスポーター

重要な役割を演じる一方, メタボリックシンドロームに伴い, 過度に上昇した血中尿酸がURAT1 (uric acid transporter 1) urateやOAT (organic anion transporter) などの尿酸トランスポーターを活性化し, これらを介して細胞の中に取り込まれた尿酸が一転, 酸化ストレス誘導因子 (pro-oxidant) として振る舞い, 細胞機能障害を引き起こすという仮説が提唱されている²⁾。従来, メタボリックシンドロームの病態把握に役立つサロゲート・マーカーとして位置付けられてきた“無症候性高尿酸血症”の捉え方は今, 新たな転換点を迎えている。痛風発作や関節炎予防のための血清尿酸値管理という従来の枠組みを超えて, 肥満症, メタボリックシンドローム, 2型糖尿病, 慢

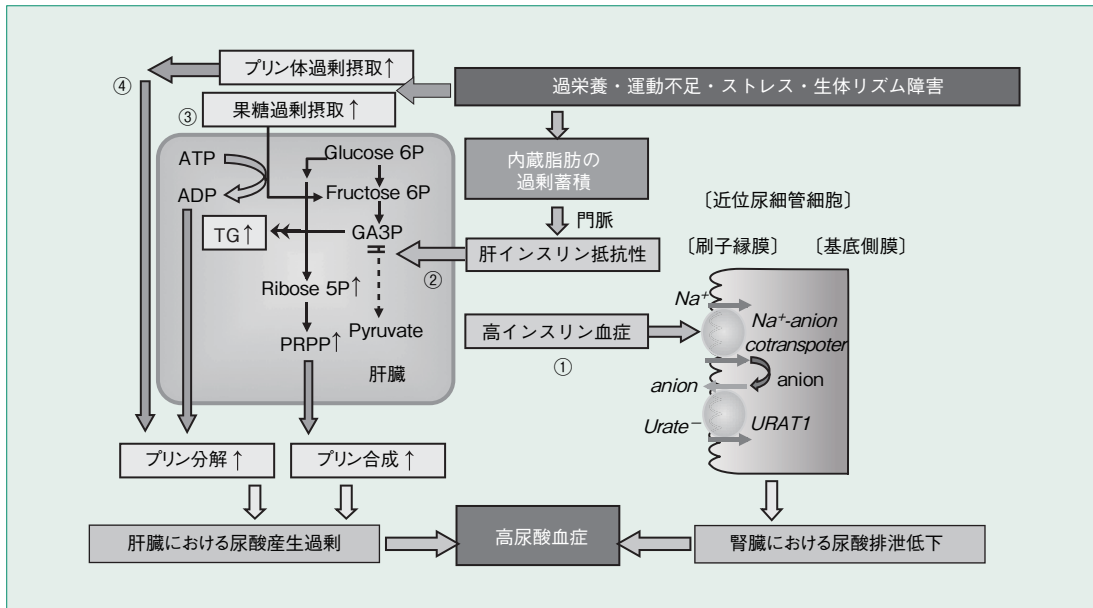


図1 メタボリックシンドロームに伴う無症候性高尿酸血症

- ①高インスリン血症は腎ナトリウム再吸収と共役して尿酸再吸収を促進する。メタボリックシンドロームに伴うことが多いアンジオテンシンⅡやカテコラミンの作用過剰も尿酸排泄低下をもたらす。
- ②肝臓のインスリン抵抗性により解糖系が障害され、側副経路のペントース・リン酸系が活性化される結果、肝臓のプリン体合成が促進される。
- ③果糖は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の合成を促進する。
- ④プリン体の過剰摂取・飲酒によって尿酸の産生過剰が生じる。

性腎臓病などに伴う無症候性の高尿酸血症が心血管疾患や脳卒中、腎機能低下のリスクを増大させ、脂肪組織や血管などの組織機能障害を誘導するという病態的意義の可能性を示すエビデンスが集積しつつある。たとえば、慢性的な無症候性高尿酸血症が加齢に伴う腎糸球体濾過率の低下を加速させる主要な増悪因子であることが示されている。利尿剤などによる薬剤性的高尿酸血症の遷延にも注意が必要である。

メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症

メタボリックシンドロームに深くかわる高尿酸血症の発症メカニズムとしては 図1 のように4点に整理することができる。

メタボリックシンドロームでは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いている。慢性的な高インスリン血症は腎臓近位尿細管におけるナトリウム再吸収を誘導し、これと共役するかたちで尿酸の再吸収が促進される(図1 ①)。この尿酸再吸収にかかわる分子

がURAT1などの尿酸トランスポーターであり、ベンズプロマロンやプロベネシドなどの尿酸排泄促進薬はURAT1の阻害によって薬効を発揮している。血清尿酸値には明らかな性差が存在し、閉経前女性の血清尿酸値は男性に比較して明らかな低値を示すことから、エストロゲンによるURAT1分解作用の関与が想定されている。また、昇圧系ホルモン(アンジオテンシンⅡやカテコラミン)の作用過剰も尿酸排泄低下をもたらす。

次に、メタボリックシンドロームでは腸間膜脂肪組織や大網脂肪組織など門脈還流域の内臓脂肪組織が過剰に

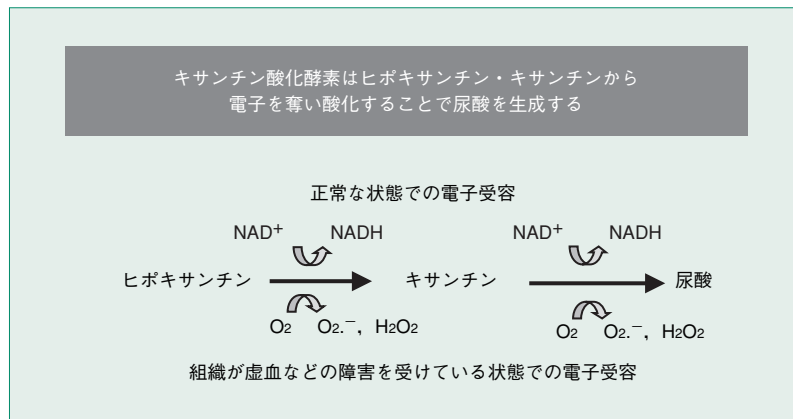


図2 キサンチン酸化酵素(XO・XDH)の反応—基質を酸化する反応—
NAD⁺: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

蓄積しており、内臓脂肪組織の分解によって肝臓に高濃度で流れ込む脂肪酸やグリセロール、炎症性サイトカインは肝臓のインスリン抵抗性を招き、解糖系が障害される。結果的に側副経路であるペントース・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における新規のプリン体合成経路が活性化される(図1②)。第3の機序として、過剰摂取された果糖(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の合成促進を引き起こす(図1③)。げっ歯類を用いた実験で、高フルクトース食が血清尿酸値を上昇させ、インスリン抵抗性や血圧の上昇を惹起することが知られている³⁾。果糖の過剰摂取は第4の要因であるプリン体の過剰摂取や飲酒による尿酸産生過剰(図1④)とともに、無症候性高尿酸血症を引き起こしやすい食習慣である。

メタボリックシンドローム増悪因子としての高尿酸血症の意義

近年、メタボリックシンドロームと酸性尿との関連性が注目されている。酸性尿は野菜・海藻の摂取不足、獣肉や鶏卵の摂取過剰という食の嗜好変化と深くかかわっている。虎の門病院人間ドッグ受診者23万人に及ぶ大規模コホートの前向き疫学研究によると、わが国の成人の尿pHレベルは1985年～2005年の20年間、低下の一途を辿っており、尿pHの低下は無症候性高尿酸血症、高血糖や高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血症など、メタボリックシンドロームのパラメータと有意な相関を示す⁴⁾。年齢、性別、クレアチニン、BMIで補正した後も、メタボリックシンドロームパラメータの重積度が高い集団ほど尿pHが低下を示したという結果も報告されている⁵⁾。酸性尿改善はメタボリックシンドローム予防の新たなターゲットとして注目

されており、筆者らの共同研究グループにおけるラットを用いた実験により、食餌介入による酸性尿の誘導がインスリン抵抗性やグルココルチコイドの作用過剰、脂肪細胞の肥大化を引き起こす一方、クエン酸ナトリウムカリウムなどによる酸性尿の改善がこれらの代謝異常を効果的に改善することが明らかとなった。無症候性高尿酸血症、酸性尿を示すメタボリックシンドローム症例における尿アルカリ化の予防的・治療的意義を示唆する結果である⁶⁾。

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をはじめ種々の組織・細胞に広範に分布しており、メタボリックシンドロームでは脂肪組織や血管組織など主要な臓器におけるキサンチン酸化酵素の酵素活性が亢進している。キサンチン酸化酵素は生体内で産み出される酸化ストレスの主要な源の一つであり、特に虚血や組織侵襲などで傷ついた組織において活性酸素の産生に関与することから(図2)、キサンチン酸化酵素が過剰に働くときに生じる酸化ストレスが種々の細胞機能障害にかかわる可能性が注目されている。マウスにおいてはキサンチン酸化酵素が全身臓器の中で脂肪組織に最も高濃度に発現しており、遺伝性肥満*ob/ob*マウスを用いた実験では、キサンチン酸化酵素の遺伝子発現が脂肪組織において増加し、減量によって減少することが示されている¹⁾。

また、高尿酸血症を伴うメタボリックシンドロームモデルマウス“Pound”に対するアロプリノール投与によって

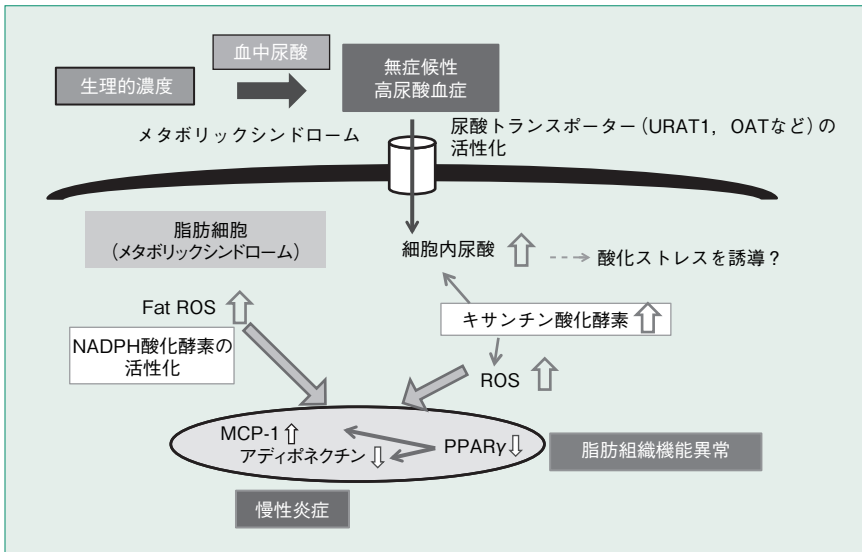


図3

ROS：活性酸素
OAT：オーガニック・アニオン・トランスポーター

血清尿酸値を低下させることで、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という興味深い結果が報告されている²⁾。このとき、脂肪組織に対するマクロファージの浸潤やTNF α の遺伝子発現の亢進、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濃度も有意に低下していた²⁾。

URAT1やオーガニック・アニオン・トランスポーターなどの分子群は尿酸トランスポーターとして機能し、腎臓のみならず脂肪組織や血管構成細胞をはじめ種々の細胞に発現している。高尿酸血症の持続によってこれらの尿酸トランスポーターが活性化され、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、および肥満の

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過剰を介して脂肪組織の炎症や機能障害を増悪させる可能性が示唆されている²⁾(図3)。高フルクトース食によって誘導された後天的な高尿酸血症・メタボリックシンドロームモデルラットに対するキサンチン酸化酵素阻害薬であるフェブキソスタットの投与が血漿トリグリセライ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⁶⁾。キサンチン酸化酵素阻害における酵素特異性と作用強度が高いフェブキソスタットはメタボリックシンドロームに伴う無症候性高尿酸血症の改善のみならず、キサンチン酸化酵素の過剰な活性化を緩和することにより諸臓器の酸化ストレスを軽減し、メタボリックシンドロームの病態を多面的に改善す

るmetabolic stress eraserとしての効果が期待される。

一方、尿酸排泄促進薬によるURAT1の作用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を阻害すると、血管構成細胞の炎症も改善することが報告されている⁷⁾。慢性的な高尿酸血症が直接的に血管機能障害を引き起こす可能性を示唆する結果として注目される。松尾らの報告によると、新たな尿酸排泄トランスポーター(エクスポーター)、ABCG2の遺伝子多型の中にわが国の痛風の発症と相関するものが見出されており⁸⁾、日本人の高尿酸血症のうち、排泄低下型がおよそ60%、再生過剰型が15%、排泄低下+産生過剰の混合型が25%と試算されている。尿酸を排泄することが苦手な体質をもつ日本人にメタボリックシンドロームが加わったことが、無症候性高尿酸血症の急増に関係している。

フェブキソスタットは無症候性高尿酸血症に適応をもつ初めての医薬であり、胆汁排泄、腎排泄の両経路からの代謝を受けるため、ある程度腎機能が低下した症例に対しても蓄積性や副作用の懸念が小さいという利点がある。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トランスポーターは、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病態にかかわる諸臓器に広範に発現している点も重要である。また、種々の細胞・臓器において、キサンチン酸化酵素阻害薬や尿酸トランスポーター阻害薬が高尿酸血症を改善する効果に

加え、抗酸化ストレス、抗組織障害など、多様な薬効を発揮している可能性がある。今後、無症候性高尿酸血症が高血圧症や脂質異常症、糖代謝異常と並ぶ“残された血管病・代謝リスク”である可能性を検証する大規模な前向き介入試験が期待される。

文献

- 1) Cheung KJ, Tzameli I, Pissios P, et al : Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metab* **5**(2) : 115-128, 2007
- 2) Baldwin W, McRae S, Marek G, et al : Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* **60**(4) : 1258-1269, 2011
- 3) Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al : Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* **294**(4) : F710-18, 2008
- 4) 辻 裕之, 宮川めぐみ, 有元佐多雄, 他 : 21年間の間人ドックデータからみる血清尿酸値および尿pHとメタボリックシンドローム関連諸因子との関係. *人間ドック* **22** : 55-60, 2007
- 5) Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, et al : Low urine pH ; a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**(5) : 883-888, 2007
- 6) 山崎里美, 神田貴史, 篠原従子, 他 : 肉食・野菜不足を模倣した高Casein+低K負荷・食餌性肥満ラットを用いたアルカリ化療法の治療的意義. *Journal of Metabolic Syndrome* **7** : 21-25, 2010
- 7) Kang DH, Park SK, Lee IK, et al : Uric acid-induced C-reactive protein expression : implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* **16**(12) : 3553-3562, 2005
- 8) 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**(5) : 5ra11, 2009

益崎 裕章 (Hiroaki Masuzaki)

平成元年 京都大学医学部 卒業
 平成12年 ハーバード大学糖尿病・代謝・内分泌学 留学
 平成20年 京都大学内分泌代謝内科 講師
 平成21年 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) 教授
 専門分野 : 2型糖尿病・肥満症の病態解明と新規治療薬の開発, 分子栄養学

