尿酸とメタボリックシンドローム

益崎裕章* 中山良朗 玉城泰太郎

要旨

- ・メタボリックシンドロームに高頻度に合併する慢性的な "無症候性" 高尿酸血症(**図1**)は心 血管イベントや脳卒中のリスクを増大させ、脂肪組織や血管構成細胞に機能障害を惹起する 可能性が種々の疫学的解析から示唆されている。
- ・メタボリックシンドローム病態では脂肪組織や血管組織をはじめ、主要臓器において尿酸生成酵素、キサンチン酸化酵素(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源のひとつとして重要な役割を演じており、特に虚血や組織侵襲で障害された組織において活性酸素の過剰産生 (酸化ストレスの亢進)に関与する。
- ・無症候性高尿酸血症に対する初めての適応を持つ医薬(酵素特異性が高く, 胆汁排泄と腎排 泄の複数の代謝経路を持つキサンチン酸化酵素阻害薬)がわが国で開発され, 世界規模の臨 床応用が始まっている。
- ・病態的意義が十分に解明されていなかった無症候性高尿酸血症の診療が大きく変わろうとしている。

"無症候性"高尿酸血症: メタボリックシンドローム 診療の新たなターゲット

尿酸は血中においてビタミンCに匹敵するともいわれる強力な抗酸化作用を有しており、一般の哺乳類に比べて血清尿酸値が明らかに高値を示すヒトにおける平均寿命の長さを説明する理由のひとつになっている。ヒトでは尿酸がプリン体合成経路の最終産物となるが、小型の霊長類やげっ歯類など他の哺乳類、鳥類の多くでは尿酸をさらに水溶性の高いアラントインに変換する尿酸酸化酵

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。

ヒトは進化の過程で尿酸酸化酵素(尿酸オキシダーゼ)を欠如させ、血中尿酸を適度に確保して尿酸の持つ抗酸化力を活用するという選択を行い、代償として痛風発病のリスクを背負うことになった。実際、尿酸トランスポーター URAT1の遺伝子変異による遺伝的な低尿酸血症のヒトでは血管内皮機能が酸化ストレスによって著しく障害されることが知られている。

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

^{*}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)[〒903-0215沖縄県中頭郡西原町字上原207] MASUZAKI Hiroaki, NAKAYAMA Yoshiro, TAMAKI Yasutaro

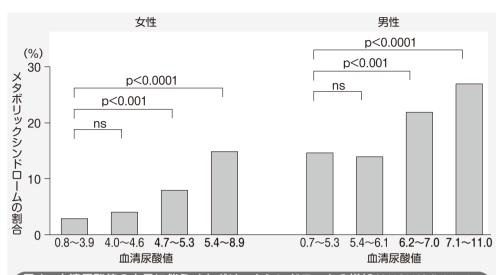
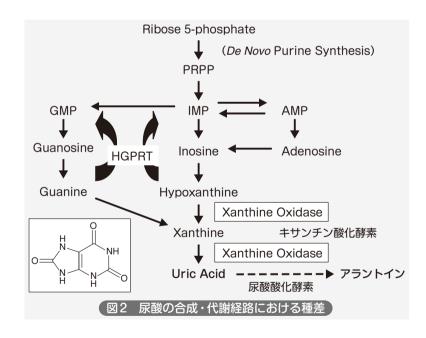


図1 血清尿酸値の上昇に伴うメタボリックシンドロームの増加(ANOVA)(Ishizaka N, et al:Thromb Vasc Biol 25:1038-1044, 2005)

対象:総合健康診断を行った8144例,方法:断面調査データ分析 下記項目三つ以上が該当する場合:トリグリセライド値(>150 mg/di), HDL-C値(女<40 mg/di), #Z<50 mg/di), RMI(>25 kg/m²), 空障時血糖値(>110~125 mg/di) or 糖尿病治療薬服

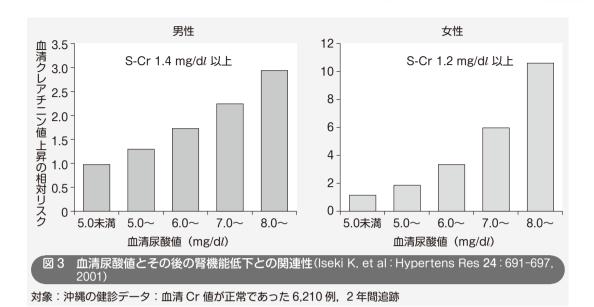
dl·男<50 mg/dl),BMI(>25 kg/m²),空腹時血糖値(>110 \sim 125 mg/dl or 糖尿病治療薬服用),血圧(>130/85 mmHg)



ダーゼ)の働きによって合成される(**図2**)。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さまざまな細胞に分布しており、生体で産み出される活性酸素の主要な源のひ

とつである。キサンチン酸化酵素は乳汁中に高濃度に含まれ、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



作用によって生体機能の改善や抗老化、恒常性維持に重要な役割を果たす一方で、メタボリックシンドロームに随伴して過剰に増加した血中尿酸はURAT1や organic anion transporter (OAT)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る。近年、このようにして細胞に取り込まれた尿酸は一転、酸化ストレス誘導因子 (pro-oxidant) として振る舞い、細胞機能を障害する可能性が注目されている 2)。

従来、メタボリックシンドローム病態のサロゲート・マーカーとして位置付けられてきた尿酸は、メタボリックシンドローム病態の発症・進展因子へと変貌した。痛風発作や痛風関節炎予防のための血清尿酸値管理という古典的な枠組みを超えて、心血管疾患や脳卒中、慢性腎臓病のリスク増大因子としてのエビデンスが集積しつつある。例えば、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実証されている(図3,4)。このような意味で、利尿薬による薬剤性の高尿酸血症の遷延には注意喚起が必要であり、原因の如何にかかわらず慢性的な無症候性高尿酸血症は治療介入の対象となることを示している。

メタボリックシンドローム と高尿酸血症

メタボリックシンドロームに高頻度に随伴する高尿酸血症の発症メカニズムとして代表的なものを図5に示す。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ことが多い。慢性的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。この尿酸再吸収にかかわる分子が尿酸トランスポーターURAT1であり、ベンズブロマロンやプロベネシドなどの尿酸排泄促進薬はURAT1を阻害して薬効を発揮している。ARBのロサルタンや脂質異常症治療薬のフェノフィブラートにも部分的なURAT1阻害効果があり、高尿酸血症を伴う高血圧症や脂質異常症の管理に有用である。

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。この理由としてもエストロジェンによるURAT1分解作用の関与が想定されている。また、メタボリックシンドロームにしばしば合併する昇

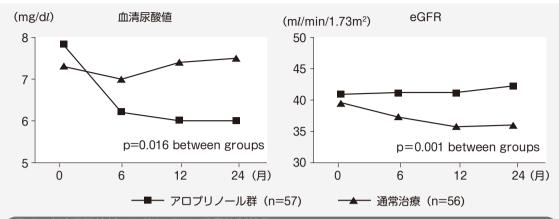
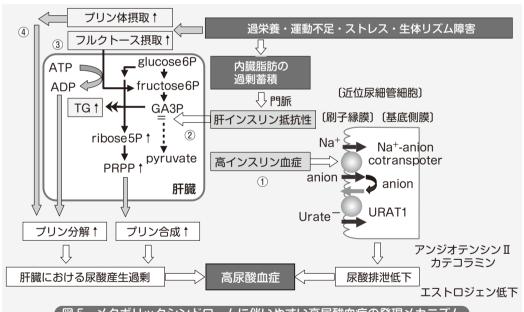


図 4 血清尿酸値低下に伴う CKD 進展抑制効果(Goicoechea M, et al : Clin J Am Soc Nephrol 5 : 1388-1393, 2010)

GFR が 60 m_{l} /min per 1.73 m^{2} 未満の CKD 患者 113 名を対象にアロプリノール 100 mg/日投与群,通常治療群に分け平均 23.4 ± 7.8 カ月にわたり腎機能/心血管イベントの発症を追跡(Cox ハザードモデル)



(図 5 メタボリックシンドロームに伴いやすい高尿酸血症の発現メカニズム)

- 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
- ② 肝インスリン抵抗性により解糖系が障害され,一方,ペントースリン酸経路が活性化される結果,肝臓の de novo プリン体合成系が活性化される
- ③ フルクトース過剰摂取によりインスリン作用を介さずに肝に取り込まれ ATP 消費を伴ってプリン体合成促進
- ④ プリン体の過剰摂取・飲酒による尿酸産生過剰

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。

さらに、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 脂肪組織が過剰蓄積しており、内臓脂肪の分解に よって肝臓に流入する脂肪酸やグリセロール、炎 症性サイトカインなどが肝臓のインスリン抵抗性 を招き、解糖系が障害される。その結果、側副代 謝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リン酸を経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。

第3の機序は、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というものである。げっ歯類を用いた実験でも慢性的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³⁾。果糖(シュクロース、砂糖など)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とともに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に おける酸性尿と高尿酸血症

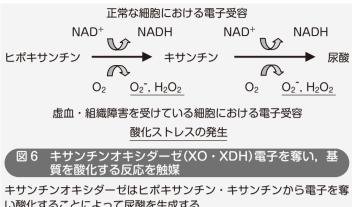
メタボリックシンドロームと酸性尿との関連性が注目されている。酸性尿は野菜・海藻の摂取不足、獣肉や鶏卵の摂取過剰という食の嗜好変化と深くかかわっている。虎の門病院人間ドック23万人に及ぶ大規模コホートの前向き疫学研究によると、わが国の成人の尿pHレベルは1985~2005年の20年間,低下の一途を辿っており,尿pHの低下は高尿酸血症、高血糖や高トリグリセリド血症,低HDL-コレステロール血症など、一連のメタボリックシンドロームのパラメーターと明らかな有意相関を示す4)。米国からは年齢、性別、クレアチニン、BMIで補正した後もメタボリックシンドロームパラメーターの重積度が高い集団ほど尿pHが低下を示したと報告されている5)。

酸性尿の改善はメタボリックシンドローム予防の新たな介入ターゲットとして注目されている。 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では、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・カリウムを用いた酸性尿の改善が一連の代謝異常を改善した⁶⁾。

代謝ストレス消去薬(metabolic stress eraser)として のキサンチンオキシダーゼ 阻害薬

メタボリックシンドローム病態では肝臓,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ひとつであり、特に虚血や組織侵襲で障害された組織において活性酸素の過剰産生を誘導する(図6)。

マウスのキサンチンオキシダーゼは全身臓器の 中で脂肪組織にもっとも高濃度に発現しており. 遺伝性肥満 ob/ob マウスを用いた検討では、脂肪 組織におけるキサンチンオキシダーゼの遺伝子発 現が肥満で増加し、減量によって減少する $^{1)}$ 。さ らに、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 ル投与で血清尿酸値を低下させると, 脂肪組織に おけるケモカイン, MCP-1 の発現が低下し, 善玉 アディポカインであるアディポネクチンの発現 が上昇した。この時、脂肪組織に対するマクロ ファージの浸潤や TNFa の遺伝子発現の亢進. 脂 肪組織や血中酸化ストレスマーカーである MDA 濃度も有意に低下した²⁾。高尿酸血症の改善と脂 肪組織を含むさまざまな臓器のキサンチンオキシ ダーゼ活性軽減の両者が病態の改善に寄与したと 推測される。



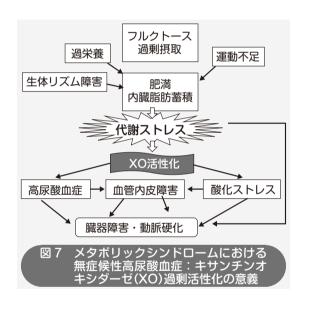
い酸化することによって尿酸を生成する

NAD +: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

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 そして肥満の脂肪組織におけるキ サンチンオキシダーゼの過剰な活性化が酸化スト レスを介して脂肪組織の炎症や機能障害を招く可 能性が示唆される²⁾。

慢性的高フルクトース食による高尿酸血症・メ タボリックシンドロームモデルラットに対するキ サンチンオキシダーゼ阻害薬フェブキソスタット の投与は尿酸低下作用に加え、 高トリグリセリド 血症・高インスリン血症を顕著に改善した⁶⁾。ま た. 尿酸トランスポーター 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 り込みを阻害すると血管構成細胞の炎症が改善す 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。

最近の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 のが見いだされている⁸⁾。わが国における高尿酸 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。元来、尿酸を排泄するのが苦手 な体質を持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、昨今の無症候性高尿酸血症の 急増を招来しているものと想定される。キサンチ ンオキシダーゼ阻害薬は"単なる"尿酸低下薬で はなく、メタボリックシンドローム病態における 血管や脂肪組織などのキサンチンオキシダーゼの 過剰な活性化を緩和することで臓器の酸化ストレ 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 "代謝ストレス消去薬" (metabolic stress eraser)と位置づけられる(**図7**)。



- Cheung KJ, Tzameli I, Pissios P, et al: Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR gamma activity. Cell Metab 5: 115–128, 2007
- 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: 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: F710– F718, 2008
- 4) 辻 裕之,宮川めぐみ,有元佐多雄,他:21年間の人間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
- Maalouf NM, Cameron M, Moe OW, et al: Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2: 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
- 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: 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: 5-11, 2009