

Vascular Street



第1回 福岡核酸代謝研究会

「尿酸代謝異常：肥満症における病態的意義と治療の新展開」



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
 教授 益崎 裕章 先生



【司会】
 【コメンテーター】

- | | | |
|----------------|-----|----------|
| 福岡大学心臓・血管内科学 | 教授 | 朔 啓二郎 先生 |
| 福岡大学腎臓・膠原病内科学 | 教授 | 斉藤 喬雄 先生 |
| 福岡大学内分泌・糖尿病内科学 | 教授 | 柳瀬 敏彦 先生 |
| 佐田厚生会 佐田病院 | 副院長 | 仁位 隆信 先生 |
| 白十字会 白十字病院 | 副院長 | 白井 和之 先生 |

はじめに

フェブキソスタット (febuxostat) は、非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬である。痛風、高尿酸血症の治療薬として帝人ファーマが開発し、今年5月に発売予定になった。本日は、琉球大学教授 益崎裕章先生に、メタボリックシンドロームとの関連で尿酸代謝のお話をお願いした。

益崎 本日は、第1回福岡核酸代謝研究会にお招きいただきありがとうございます。さて、人類が誕生して、今日までを1年とすると、6月の半ばぐらいに氷河期に入り、12月31日の明け方に氷河時代が終わり、その後メソポタミア文明など色々ありまして今日を迎えていることになります。飽食の時代というのは、この人類の1年間の歴史の数分にしか過ぎないということで、それまではいかに飢餓、寒冷等にサバイブしていくか、そのために遺伝子構造が作られてきたと言って良いでしょう。環境の変化に適応して遺伝子が変容するには、最短で10万年かかるそうです。一方、フランス料理が出てきてわずか200年です。従って、儉約体質は、引き算いたしますと9万9800年引きずっています。現在の食糧供給体制が続く限り先進国の人々は、糖尿病や肥満という問題と深く直面していかざるを得ない。次の飢餓に備えてエネルギーを蓄える、あるいは動物が陸に上がって大型化していく中で、自分が干からびないために水と電解質をいかに保つか、そういうサバイバルのために元々備えられていたホルモンが、高塩分、高栄養、高脂肪という環境下では、一気に生活習慣病の犯人になるのが現在の生活習慣病の解釈だと考えています。現在の肥満症の考え方を御紹介し、これを枕として尿酸の話をしていただきたいと思います。

尿酸というのは、例えばコックローチ、ゴキブリなどでたくさん研究をされ、とても進化論的に面白いものでございます。尿酸は、昆虫の窒素排泄のための最も重要な最終代謝産物です。ヒポキサンチン、キサンチンはキサンチンオキシダーゼの酵素によって尿酸に変換されますが(図1)、この酵素は哺乳類では脂肪組織に最大に発現し、この阻害剤が今日の課題になっております。

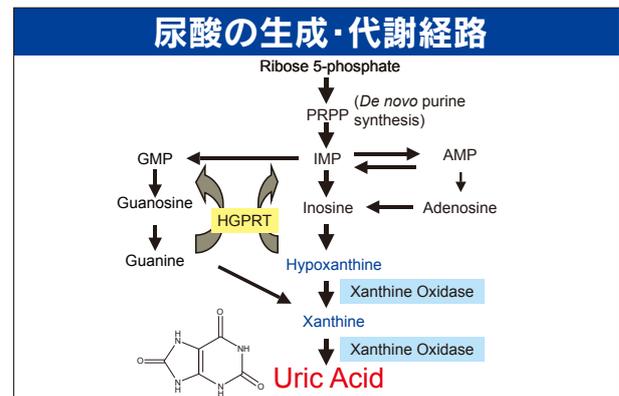


図1

尿酸が高いと、例えば尿酸塩の沈着症としては通風、痛風腎、関節炎がございます。メタボや糖尿病、高尿酸血症、CKD、ありとあらゆる生活習慣病と高尿酸血症は関連します(図2)。

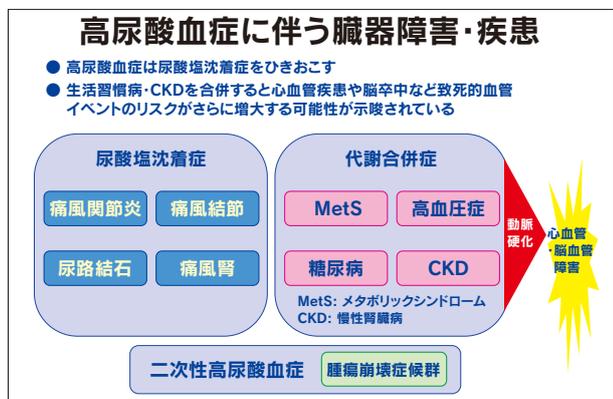


図2

我国の高尿酸血症というのは、30歳以降で見ますと10人に3人ぐらいという統計が出ています。男性におきましては、20代から60代のすべての年齢層で高尿酸血症は増加傾向です。尿酸値ははっきりとした性差があります。男性が高く女性が低い。女性は閉経を迎えますと、男女差がなくなり、すなわち、尿酸値のコントローラーとして、エストロゲンが重要です。エストロゲンは、URAT1という尿酸をもう一度体内に引き込むトランスポーターに対して、ネガティブなレギュレーションをかけるホルモンで、女性ホルモンが効いている限り、URAT1は働きにくく、尿酸を尿に流す。このURAT1を標的としたお薬が、例えば従来の尿酸排泄剤といわれていた薬の中にもありますし、フィブラートもURAT1を抑えるお薬なので、尿酸の高い高血圧の人にはニューロタンが良いとか、尿酸の高い高中性脂肪血症の人にはフィブラートが良いのは、そういうことであります。例えば、フェノフィブラートの尿酸値の低下率は平均(-27%)で低下させます。それから、尿酸の排泄とインスリンレベルが関連しています。まず、OGTTのインスリンレベルと血清尿酸値は正の相関、言い換えればインスリン抵抗性あるいはインスリンレベルそのものと血清尿酸値は関連しています。特に、インスリン抵抗性、これは高インスリン血症ですが、尿酸クリアランスと相関しておりまして、インスリンが高いことが尿酸をもう一度体内に再吸収するということと裏表の関係にあります。肥満という観点で見ますと、特に皮下脂肪型肥満、高インスリン血症を伴うパターンでは、排泄が低下する。内臓脂肪型肥満では、排泄率も低下しますし、産生量も反動で増えます。内臓脂肪が過剰に溜まっていますと、尿酸合成が亢進します。プリン体も合成が亢進します。それから、インスリンが高いことは、ナトリウム再吸収の亢進に伴い、尿酸を同時に取り込んできます。インスリンが高ければ高いほど尿酸を吸収し、血中尿酸値が上がってきます。

肥満に伴う高尿酸血症の発現メカニズムは、高インスリン血症がありますと、ナトリウム再吸収とカップルして、尿酸をもう一度体内に取り込む系が促進いたします。その結果、尿酸排泄低下が起こり、高尿酸血症が起こる。二つ目は、内臓脂肪肥満なので、肝臓にインスリン抵抗性があると de novo のプリン合成が促進する。核酸を多く含む食事、あるいは過剰な飲酒などの食生活の変化によっても尿酸が作られてくる(図3)。もう一つ注目しているのは、高尿酸血症と酸性尿です。BMI や中性脂肪あるいは尿酸値そのもの、これらはすべて尿

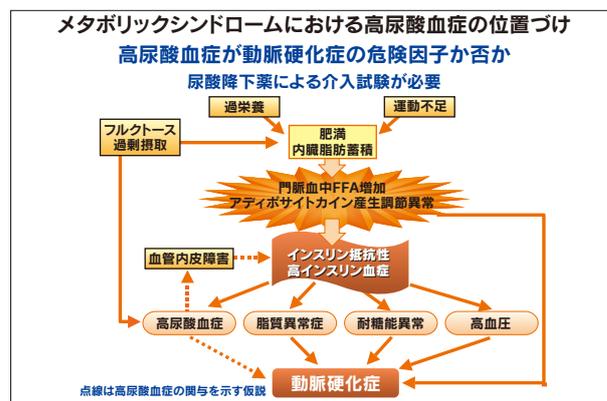


図3

の pH と逆相関いたします。すなわち、尿が酸性尿であればあるほど、これらは高値を示します。米国から2年ぐら前に出たデータですが、酸性尿はメタボリックシンドロームの新しい特徴で、メタボリックシンドロームのパラメータの重積度が多くなればなるほど、尿の pH は下がる報告がされています。虎ノ門病院の原先生のお仕事ですが、23万人の症例を20年間にわたってフォローしたものです。尿の pH というのは、1985年から2005年まで下がり続けています。この尿の pH を4分位に分けて、どの pH の人がメタボリックのパラメータを示しているかですが、尿の pH が5以下、酸性尿の人は BMI が高い、中性脂肪も高い、HDL コレステロールが低く血糖が高い、いわゆるメタボの特徴と関連しているように見えます。特に極端な酸性尿の人では、MetS の人が多い、糖尿病も多い、高脂血症も多いという特徴があります。近年、尿路結石がメタボを誘発する。メタボが尿路結石を誘発する報告があります。また、偏食が尿酸血症を惹起する。我国の20年間、肉と野菜の摂取量ですが、日本人は野菜の摂取がどんどん減って、植物性、動物性の蛋白質の摂取量の編成も変化しました。かつての日本人は、植物性蛋白をよく取っていました。1980年代前にクロスいたしまして、植物性蛋白摂取が減り続け、動物性蛋白質は上昇しています。動物性蛋白の中でも魚介類に依存するものが減っていて肉類が増えている。そこで、肉食、野菜不足を模倣したモデルラットを用いまして、これが高尿酸血症とリンクしますけど、新しい治療法の検討をいたしました。詳細は省きますけども、肉食過剰というところで私たちは良質の動物性蛋白であるカゼインを用いました。それから、野菜不足を模倣するために、低カリウム餌を用意しまして、カゼインと低カリウムを組み合わせた餌を与えることによって、あたかもラットが肉ばかりを食べて野菜を食べていない人間を模倣するモデルにしました。エッセンスだけをご紹介しますと、高カゼイン、低カリウムという肉食過剰、野菜不足の食事を与えますと、ラットの尿酸値が上がります、高尿酸血症を誘導出来ます。それから、わずか1週間のデータですけども、インスリンがよく上がり、マウスが糖尿病になってくる。脂肪組織の重量も増えてきます。レプチンの濃度も増えまして、太り始める段階から脳の中でレプチンが効かなくなってきました。しかし、こういう餌を用いた実験が、薬理的なことを見ているのではない、ということを確認するために、私たちは血中のカリウムと尿中カリウム排泄をみてますが、尿中のカリウム排泄は極端に減ります。しかし、それはある意味代償機構でありまして、血中のカリウム濃度は両者に差がないということで、人間でもこういうことが起こり得る範囲の実験であるということが分かります。このような実験の中で、私たちが注目したのは、そのような餌を与えていたラットの脂肪組織の中でグルココルチコイドの作用が增強してくることをとらえました。

11 β -HSD1というのは、脂肪細胞等々、細胞の中でコルチコイドに変換する活性化酵素ですが、このような肉食、野菜不足の餌で育つてますと、脂肪組織におけるグルココルチコイド作用が増強してくるということが分かりました。11 β -HSD1は、私のアメリカでの研究で、肥満の脂肪組織でこの酵素は顕著に上昇してきます。一方、脂肪細胞の分化や機能に重要な転写因子である、PPAR γ のターゲットでもあり、この酵素は PPAR γ によって強烈に抑制を受ける、そういう酵素であります。この酵素が肥満の脂肪組織で発現が高まっている。この論文は A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome というタイトルで2001年、Science に出たのですが、当時日本ではメタボという言葉が全く使われてなく死の4重奏とか、シンドローム X、内臓脂肪症候群とか、色々な言葉が使われておりました。大阪大学の松澤教授が、私たちの仕事を見て「彼らのコンセプトをメタボリックシンドロームという言葉にしようではないか」と決めていただいたと聞いております。色々な候補の中から選んで、考えに考え抜いたタイトルが後に日本で大流行することになったということでもあります。

11 β -HSD というのは、活性化する1と不活性化する2という両方の酵素が細胞の中に存在します。脂肪細胞の中では、11 β -HSD1というものしかなくて、2は発現していない。従って、脂肪細胞は、ブレーキのないアクセルだけの自動車でありまして、肥満になってきて HSD1 が活性化してくるとブレーキ役の2がないので、暴走して活性が高まっていくという細胞です。私たちは、それを逆手にとりて元々脂肪細胞に存在していない11 β -HSD2という酵素をあえて人工的に作ると、そのマウスは非常におもしろい表現型で、高脂肪食をいくら与えても全くインスリン濃度が上がってこない。あるいは、高脂肪食をいくら与えても GTT のプロファイルが普通の餌を食べているマウスとほとんど変わらない。脂肪細胞で11 β -HSD1を押さえおけば、いくら栄養過剰でもそのマウスは糖尿病にならないことが分かりました。それで、現在世界中のメガファームが、この酵素阻害剤を開発しておりまして、肥満症や糖尿病、動脈硬化症、いろいろな病気の標的と考えられ、その阻害剤が進んできております。

先ほど、11 β -HSD1という酵素は、PPAR γ によって抑制されるお話をしましたが、元々肥満の脂肪組織では PPAR γ の活性は低下しています。特に皮下脂肪の低下に比べて、内臓脂肪でよく低下しています。そういう状況で PPAR γ アゴニストが入ってきますと、それぞれ活性が回復しますが、内臓脂肪というのは、元々のドロップが大きいので、入ってきて回復するにしても皮下脂肪ほど回復はしない。そういうことで PPAR γ アゴニストが入りますと、まず皮下脂肪が増えて参ります。内臓脂肪は余り増えません。場所による選択性がなぜ起こるのかということは、このような PPAR γ の低下の程度が皮下脂肪と内臓脂肪で違うことにあります。マウスの脂肪細胞での11 β -HSD1の発現を見ているんですけども、皮下脂肪の上昇に比べて圧倒的に内臓脂肪で大きいということでありまして、同じことが人でもマウスでもラットでも確認されています。

次に私たちがやりましたことは、このような肉食、野菜不足という餌で尿酸が上がって、メタボになるという状況で、今度は体をアルカリ化に向けてくることによってメタボリックシンドロームへのベネフィットが得られないかということを考えて、肉食、野菜不足というラットに対して、アルカリ化を施しました。すると、高くなっていたインスリンも下がり、尿酸も下がってきました。脂肪細胞の大きさもみましたが、一旦大きくなった脂肪細胞のサイズは、アルカリ化でベースラインまで戻ってきます。

肉食、野菜不足の餌ではこのグルココルチコイドの排泄が増えてきます。すなわち、体内でコルチコイドの作用が増強してくるわけです。そのことが、糖尿病やインスリン抵抗性、脂質異常症の原因にもなるわけですが、尿をアルカリ化することによって体液をアルカリ側に変えますと、再びコルチコイドの排泄は元のベースラインに戻ってきます。実際に、尿の pH とコルチコイド排泄量は、逆相関になり、尿の pH がアルカリになればなるほど、このコルチコイドの排泄が減ってくる。すなわち、体内でのコルチコイド作用が軽減されるということを示しています。脂肪細胞サイズと尿の pH の関係ですが、体が酸性に向いている人、肉ばかり食べて野菜を食べない人は、脂肪細胞のサイズが大きい。このようなことで、アルカリ化をするだけで、非常に簡単に安い治療ですけども、インスリン抵抗性が改善されたり、コルチコイド作用が軽減したり、脂肪細胞の肥大が緩和されたり、脂肪細胞機能の改善が見られたりという、メタボリックベネフィットが得られることがこういう研究で分かってきました。

さて、キサンチンオキシダーゼ (XO) というのが、今日の薬のターゲットでありますけども、実はこの XO というのは、二つの作用を持っています。一つはいうまでもなくキサンチン、ヒポキサンチンを尿酸に代謝する。脂肪組織に最も発現している。この酵素は、活性酸素の産生とか組織障害にも関与しています。従って、この酵素を特異的に阻害するという事は、単に尿酸を下げるという以外にメリットがあります。その他、乳汁に分泌されます。実際にこの XO ノックアウトマウスというのは、乳汁分泌の分泌機能に障害が出ます。そして脂肪組織におけるこの酵素の発現は、肥満で顕著に上昇し、元々臨床的にも高尿酸血症に対する有効な治療手段であります。それから、XO のノックアウトマウスというのは、体脂肪が少ない、これが全くないと体脂肪が少ないということもわかっています。フェブキソスタットは、プリン体の構造を持たない、非プリン体が選択出来ない XO 阻害薬として、いよいよ我が国で臨床応用が始まるということが期待されます (図4)。

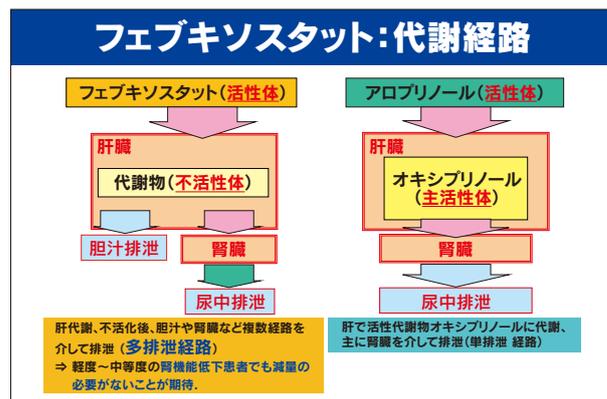


図4

従来、アロプリノールとか、多くがプリン体骨格を持っていたわけですが、このフェブキソスタットは非プリン体の骨格で、そのことが高い選択性と強い効果を担保します。3次元構造アミノ酸配列から、酵素活性の中心部分のアミノ酸に、非常に強力に接合し、酵素選択性が非常に高いという全く新しいタイプのキサンチンオキシダーゼ阻害薬です。もう一つのベネフィットは、例えば、アロプリノールは肝臓で主な活性体に変換されて、腎排泄されて尿中に出てくる。そういうことで、腎機能があまりよくないとい用にくいのですが、このフェブ



キソスタットは肝臓で代謝され不活性体になり、排泄経路、腎臓、胆汁酸など複数経路で排泄されますので、腎機能が低下気味の方であつても利点があると考えられています。

この尿酸排出は、いろいろなホルモンと関わっています。肥満もそうですし、Sleep Apnea Syndrome : SAS、睡眠無呼吸の方もそうですし、そういう状態では尿酸が溜まりやすくなるということが人のデータで検証されています。さきほど申しあげました、インスリン抵抗性、これは糖代謝におけるインスリン抵抗性の結果、体内で高インスリン血症があるとナトリウム再吸収とカップルして、尿酸を再吸収してくれるので、尿酸が高くなって排泄低下型の高尿酸血症になる(図3)。XO が働くということ自体が酸化ストレスを生み出す。このことが血管内皮機能の障害や血管平滑機能の増殖にかかわり、動脈硬化に結びついていくようです。尿酸そのものが悪いという可能性、それから尿酸がつくられるときに発生する酸化ストレスが悪い。この両方が想定されています。このXOの阻害剤は両方が軽減できます。肥満、メタボ、野菜不足、肉食過剰、アルコール過剰摂取、酸性尿、これらいずれも今日のお話で尿酸を高めるファクターですが、血管壁にもURAT1が発現しています。この血管内皮や内脂細胞に取り込まれた尿酸が、血管の炎症を惹起することが注目されています。尿酸を下げるということは、そういう意味で血管に直接効果を及ぼしているのではないということになります。CRP に関して、血管平滑筋、人の内脂細胞におきまして、URAT1に効く排泄促進剤をin vitroで与えますと、血管におけるCRPの発現が下がってきます。おそらく、尿酸取り込みが阻害されて、血管の炎症が一部抑制されていることを示唆するデータです。

現在、尿酸値7ぐらいから生活習慣をしっかり考え、8を超えたと介入が必要です。特に、高血圧における心血管イベントの関わりと女性においては6.2ぐらいが危険水域、男性においては7.5ぐらいから危険な尿酸値という認識が必要です(図5)。従来、痛風や尿結石に力点をおいてきたガイドラインは、現在もメタボリックな観点から見直されつつあります。肥満症、糖尿病、腎障害、心血管病のリスク軽減のための血清尿酸値の管理が必要です。沖縄で起こっている現在のクライシスは、東アジアクライシスの前触れでありまして、この高尿酸血症も含めて、食やライフスタイル、そして病態メカニズムの治療の開発ということを私たちが沖縄という場所でやっていきたいと思っています。

朔 今日のは幅の広いお話しをおうかがいでき、大変有り難うございました。肥満のお話からレプチン、尿のpHのお話から尿酸代謝、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、尿酸というのは体の細胞の中でダイレクトに代謝していくというお話でありました。細胞局所での尿酸の取り込み、あるいは酸化ストレスがこれに関わっているだろうということでもあります。キサンチンオキシダーゼ阻害剤のいちばん作用部位は肝臓という理解でよろしいですか？

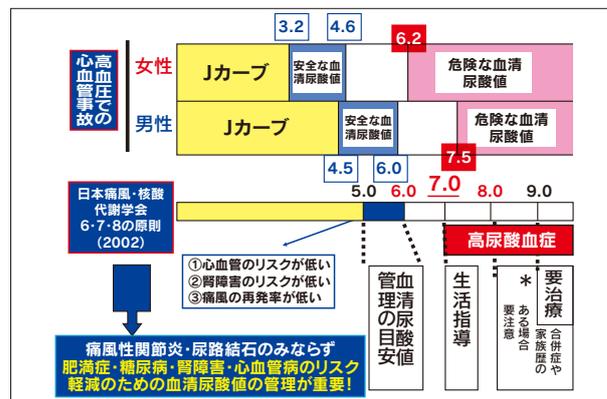


図5

益崎 尿酸を下げるという意味では、肝臓だと思います。ただ、この酵素が体中のキサンチンにアタックすることを考えますと、いろいろなところで効くのだろうと思います。そういう解析はまだ行われていないので、脂肪組織でどうなのかとか、血管壁局所でどうなのか、という研究が非常に重要であり、このお薬を通していろいろな新しいパイオロジーが分かってくるのではないかという気がします。単に、尿酸を下げるということを超えた様々なポテンシャルを持つ薬とと思っています。

朔 酸性尿の件ですが、本当にそうなんですか？福岡大学病院で色々なレジストリをやっていますが、尿のpHはほとんどの人が持っているデータですけども、pHをフォローしていつて心臓病など様々なパラメーターと関連づけるのは可能ですか？

益崎 日本人全体としてとらえたときに、尿pHが下がっているということは、数量的に、多分全体の食が肉に偏ってきて野菜が減っているということも含めて、総合的なデータです。全体の傾向がそうなのでしょうね。それと共に日本人で血管病も増えているとか、糖尿病も増えているとか、肥満が増えているということも関連はしています。しかし、どこまでダイレクトリンクで、どの部分は一緒に動いているだけなのかは、解析を工夫しないと分からないと思います。傾向としては今日示したことが認められたということとは言えると思います。

Prof. Saku's Commentary

今日は、福岡核酸代謝研究会第1回目にふさわしいお話をさせていただき、沖縄からお越し頂き大変有り難うございました。先生は京都大学卒業後20年間で本日が通算500回目の講演会にあたるそうです。それで、先生に記念のお花を用意させていただきました。夜型生活、一家に3台といわれる自動車社会、小児肥満の急増、アメリカ型の食事、ファーストフード、高脂肉食、肉食、野菜不足、人工甘味料、そのようなことが沖縄県の肥満を形成しているといわれますが、先生の研究がそれをストップするよう祈念しております。