

# 8

特集 心腎連関から考える2型糖尿病の治療戦略～SGLT2阻害薬を中心に～

## 高尿酸血症と心腎連関

益崎裕章, 本間健一郎, 照屋太輝

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)

痛風発作を一度も発症したことがなくても、いわゆる“無症候性”の高尿酸血症の持続は腎機能の低下や心血管病の発症・進展と関連し、心血管イベントや脳卒中のリスクを増大させ、血管構成細胞や脂肪組織の機能障害を惹起することが知られている。しかし、高尿酸血症そのものが心腎連関を介して心血管病、腎臓病、脳血管疾患などの危険因子となるかについてはいまだ明確な決着がつかない。一方、尿酸を合成する律速酵素、キサンチン酸化還元酵素の酸化型であるキサンチン酸化酵素(XO)に由来する過剰な酸化ストレスが高尿酸血症に伴う心血管・腎臓病の病態基盤として注目される。血清尿酸値は生合成と排泄のバランスで決まる緩やかに変動する指標であり、血中XO酵素活性とは相関しない。血清尿酸値がそれほど高くないのに血中XO酵素活性が高い群ではXOに起因する酸化ストレスが全身性に高まっており、血管病に対する残余リスクが大きい可能性がある。

### キサンチン酸化還元酵素の病態的意義

成人男女のいずれにおいても、血清尿酸値が高い集団ほどメタボリックシンドローム(MetS)、肥満症の保有率が上昇する<sup>1,2)</sup>。これまでに痛風発作を一度も発症したことがない症例においても、“無症候性”の高尿酸血症の持続は腎機能低下と強く関連し、心血管イベントや脳卒中のリスクを増大させ、血管構成細胞や脂肪組織の機能障害を惹起する場合があることが注目されている。一方、高尿酸血症そのものが心血管病や脳血管疾患、腎臓病の危険因子となるかについてはいまだ明確な決着がつかない<sup>3,4)</sup>。

尿酸はリボース-5-リン酸を出発物質とし、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、キサンチン酸化還元酵素(キサンチンオキシドリダクターゼ:xanthine oxidoreductase;XOR)によって

合成され、XORは尿酸の生合成経路における律速酵素として機能している(図1)<sup>5)</sup>。興味深いことに、XORは還元型のキサンチン脱水素酵素(キサンチンデヒドロゲナーゼ:xanthine dehydrogenase;XDH)と酸化型のキサンチン酸化酵素(キサンチンオキシダーゼ:xanthine oxidase;XO)という両方向性の活性を有している。たとえば、ヒトにおいても齧歯類においてもXORは主に肝臓と消化管においてXDHとして発現しており、炎症や虚血、低酸素刺激に反応して血中に放出されたXDHは血管内皮細胞に発現しているプロテアーゼによってXOに変換され、さらに、プロテオグリカンによって血管内皮細胞に係留される(図2)<sup>6)</sup>。とくに、感染や虚血、種々の傷害を受けた組織や細胞においてはXOがヒポキサンチン、キサンチンから電子を奪い、基質を酸化することにより、“本来、高い抗酸化力を持つ”尿酸を合成すると同時に、局所に酸化ストレスを惹起する、というブレーキとアクセルを精妙に調節するシステムが存在する<sup>6)</sup>。

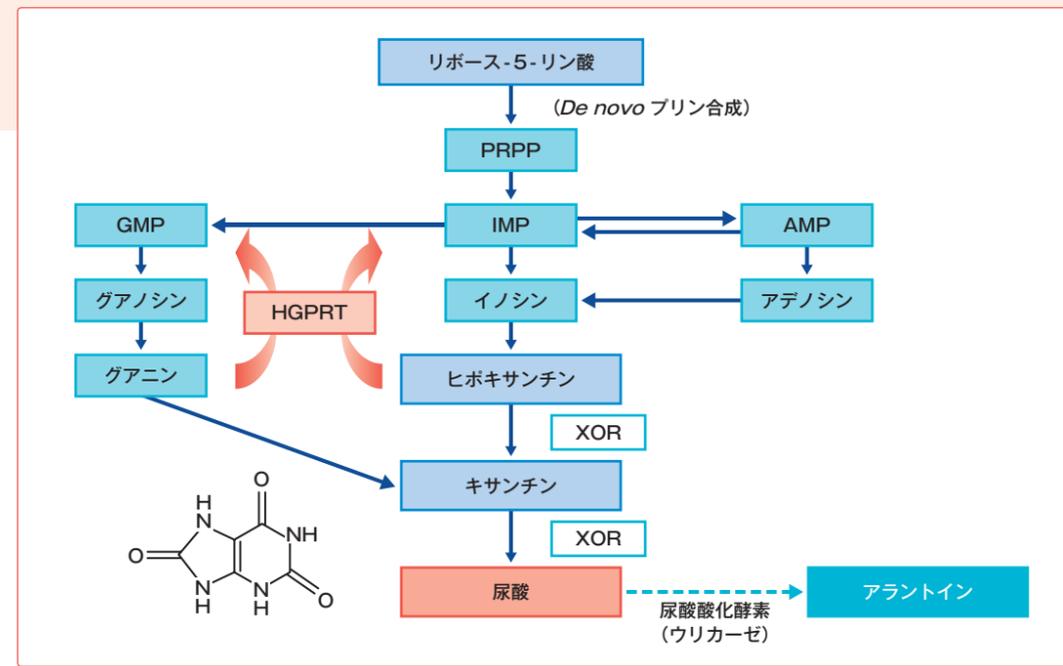


図1 尿酸の合成経路  
キサンチン酸化還元酵素(キサンチンオキシドリダクターゼ:xanthine oxidoreductase;XOR)は尿酸の生合成経路における律速酵素として機能している。ヒトでは尿酸がプリン体合成経路の最終産物となるが、小型霊長類やげっ歯類を含む哺乳類、鳥類では尿酸を水溶性の高いアラントインに変換する酵素、尿酸酸化酵素(尿酸オキシダーゼ)が存在する。

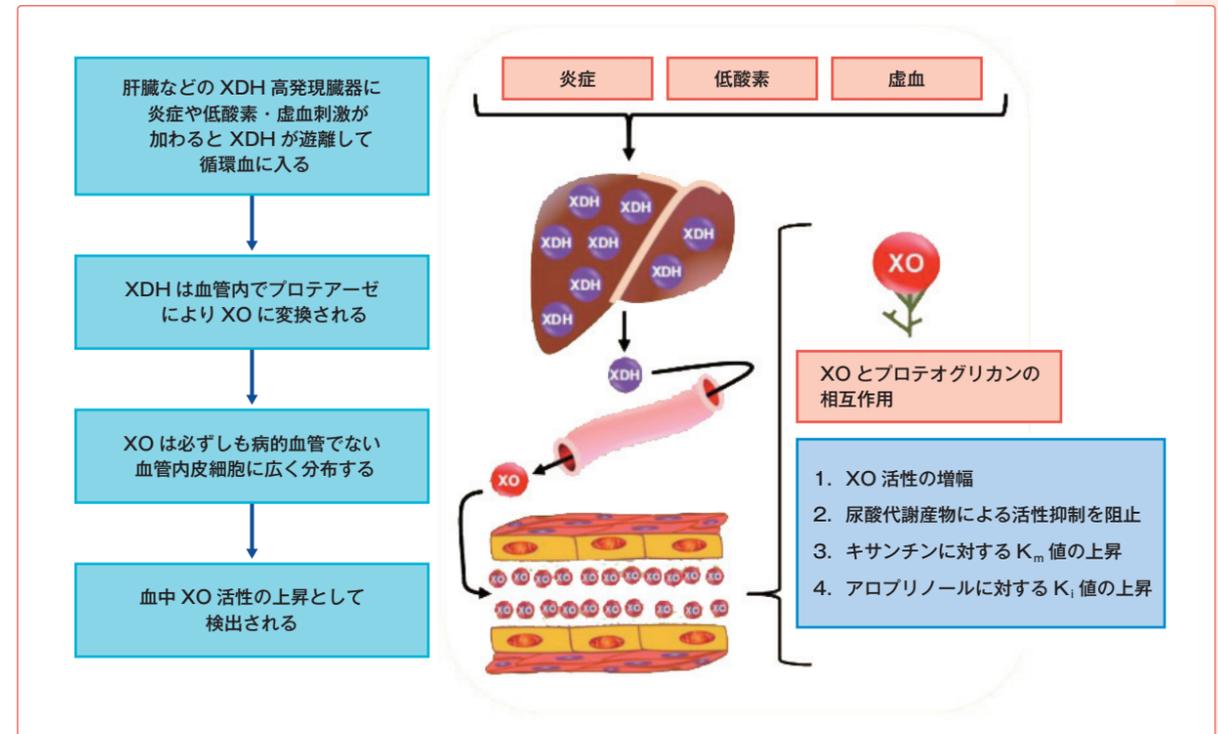


図2 XDHとXOの体内分布  
XORは主に肝臓と消化管においてXDHとして発現しており、炎症や虚血、低酸素刺激に反応して血中に放出されたXDHは血管内皮細胞に発現しているプロテアーゼによってXOに変換され、さらに、プロテオグリカンによって血管内皮細胞に係留される。

高尿酸血症が心腎連関を含め、多彩な病態形成にかかわる可能性を示唆する根拠はMetS・肥満症、心臓病、腎臓病の病態において、標的臓器局所あるいは全身性にもXOの酵素活性が亢進しているという事実である<sup>7,8)</sup>。

尿酸はビリルビンと並んで生体で産生される最も強力な抗酸化物質の1つであり、その効果はビタミンCにも匹敵することが知られている。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