

ストレスが高尿酸血症の発症に関与するメカニズムを解明

名古屋大学医学部附属病院（病院長・石黒直樹）検査部の竹下享典（たけしたきょうすけ）講師、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）循環器内科学・室原豊明教授、メメット・イスリー大学院生、名古屋大学医学部附属病院検査部 松下 正教授、修文大学 丹羽利充 学長らの研究グループは、実験動物モデルを解析して、情動ストレスが高尿酸血症を促進する機序を明らかにしました。

高尿酸血症は、尿酸の産生の亢進あるいは排泄の低下のため血中の尿酸値が上昇する病態で、30歳以上の男性では30%が罹患しているとされます。濃度の上昇のため体内で結晶化した尿酸は、関節や腎臓などで蓄積し、炎症の原因となり、関節において痛風発作を、腎臓において尿路結石や腎機能障害を引き起こします。ストレスは高尿酸血症の発症に関与するとされながら、その機序は不明でした。これまで、本研究グループはマウス拘束ストレスモデルを解析して、情動ストレスがメタボリック症候群と同様に、内臓脂肪に慢性炎症を引き起こし、インスリン感受性、血栓傾向を増悪させることを報告してきました。

本検討においては、xanthine oxidoreductase (XOR)という、尿酸と活性酸素を産生させる酵素とストレスの関係について着目し、マウス拘束ストレスモデルを解析しました。ストレスによって、XORが内臓脂肪、肝臓、小腸に誘導され、その結果、血清尿酸値が上昇し、さらに内臓脂肪に酸化ストレスと慢性炎症を惹起することを見出しました。尿酸代謝改善治療薬・febuxostatはこの酵素を抑制し、尿酸値を低下させるのみならず、ストレスによって増悪した内臓脂肪炎症、糖代謝、血栓傾向を改善しました。

高尿酸血症自体は自覚症状がありません。しかし、本研究成果により、ストレスを感じることの多い現代人こそ、高尿酸血症を治療することで糖尿病・血栓症を予防・抑制できる可能性を示しています。

本研究結果は英国科学誌「Scientific Reports」（英国時間 2017年4月28日付けの電子版）に掲載されました。

ストレスが高尿酸血症の発症に関与するメカニズムを解明

ポイント

- これまで、マウス拘束ストレスモデルの解析で、ストレスは内臓脂肪に慢性炎症を引き起こし、インスリン抵抗性、血栓症の原因となることを示してきました。
- マウス拘束ストレスモデルの解析を行ったところ、ストレスは xanthine oxidoreductase (XOR) という、尿酸と活性酸素を産生させる酵素を、内臓脂肪、肝臓、小腸で活性化させることがわかりました。XOR の活性が上昇した結果、血中尿酸値の増加、酸化ストレスの増加を認めました。
- 尿酸代謝改善治療薬・febuxostat はこの酵素を抑制し、ストレスによって増加していた尿酸値を低下させました。さらに、ストレスによって増悪していた内臓脂肪炎症、インスリン感受性、血栓傾向を改善しました。
- 本研究によりストレスを感じることの多い現代人こそ、高尿酸血症を早期より治療することで、糖尿病・血栓症をも予防・抑制できる可能性を示しています。

1. 背景

情動ストレスは、高血圧、糖尿病などの生活習慣病、メタボリック症候群の発症・増悪に関与するとされています。生活習慣病の一つである高尿酸血症・痛風についても、例えば、夜勤などの職業・生活のストレスが増悪因子であることが知られていますが、原因は明らかではありませんでした。高尿酸血症は、尿酸の産生の亢進あるいは排泄の低下のため血中の尿酸値が上昇する病態で、30歳以上の男性では30%が罹患しているとされます。濃度の上昇のため体内で結晶化した尿酸は、関節や腎臓などで蓄積し、炎症の原因となり、関節において痛風発作を、腎臓において尿路結石や腎機能障害を引き起こします。尿酸は、プリン体が代謝され生成されますが、その代謝において xanthine oxidoreductase (XOR) という酵素が重要な役割を果たします。XOR は肝臓、脂肪などにおいて、尿酸を最終代謝産物として産生するほか、酸化ストレスを産生します。XOR は高尿酸血症の治療標的であり、阻害薬である febuxostat などの治療薬が開発され、臨床でも用いられています。

これまで本研究チームは、マウス拘束ストレスモデルの解析で、ストレスは内臓脂肪に慢性炎症を引き起こし、インスリン抵抗性、血栓症の原因となることを示してきました。ストレスは、自律神経、ストレスホルモンを介して、内臓脂肪の分解により、遊離脂肪酸血中濃度を上昇させます。遊離脂肪酸は脂肪細胞を刺激して炎症性サイトカインの分泌を促し、脂肪組織において炎症を惹起します。我々はストレスに関連する病態は、メタボリック症候群同様、内臓脂肪の慢性炎症が治療標的であると仮定し、これまで解析を重ねて参りました。

2. 研究成果

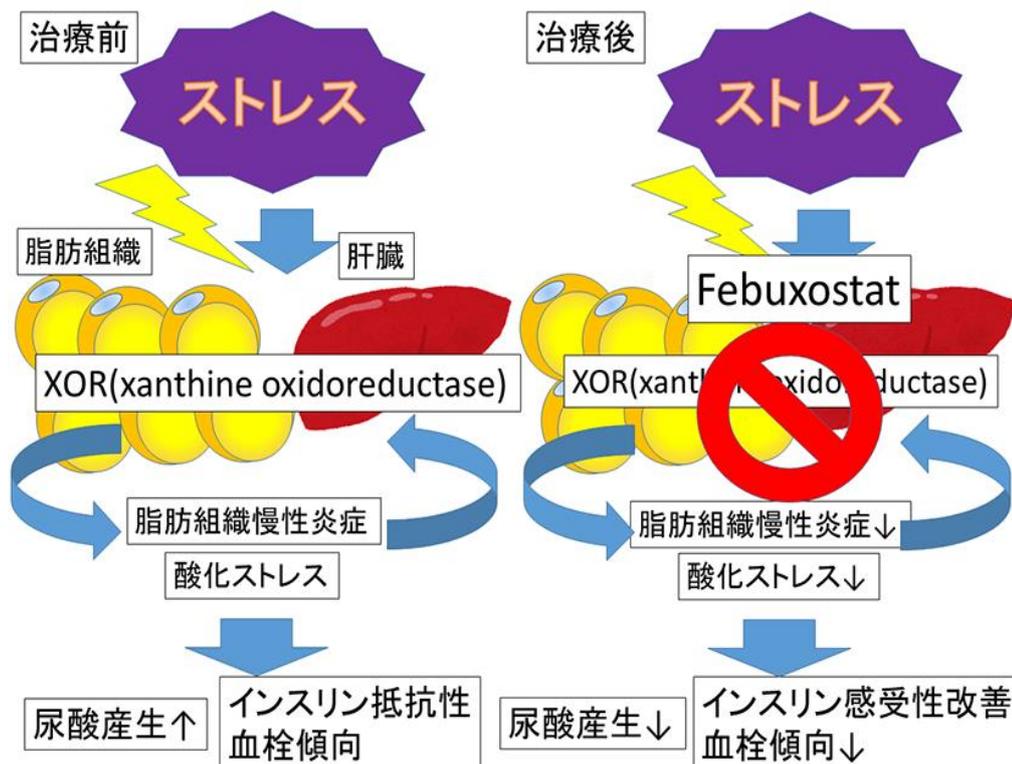
本研究チームは、国際的に汎用されるマウス拘束ストレスモデルを解析しました。本モデルでは、マウスを径 3cm の容器で緩やかに拘束してストレスを与えます。これまでの我々の検討では、拘束を 1 日 2 時間、2 週間繰り返し行くと、内臓脂肪に慢性炎症をきたすことを確認しております。本検討では、同様のストレスにより、脂肪、肝臓、小腸において XOR の発現は増加し、活性は上昇していました。これに伴い、内臓脂肪組織において、活性酸素を作り出す酵素である NADPH オキシダーゼは増加し、superoxide dismutase (SOD) という活性酸素を除去する酵素は減少していました。その結果、脂肪組織と血液中において酸化ストレスは増加し、炎症性サイトカインの発現も増加しました。

febuxostat をこれらのマウスに 1mg/kg/day あるいは 5mg/kg/day を投与したところ、用量依存性に、脂肪組織の慢性炎症、酸化ストレスの産生を抑制しました。その結果、ストレスによって増悪していたインスリン感受性が改善しました。

血栓症の原因の一つに、血液を凝固させる凝固因子という蛋白の増加が挙げられます。ストレスにより、凝固因子である組織因子と PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) が内臓脂肪において増加していましたが、febuxostat 投与で、これも用量依存性に減少しました。

情動ストレスは、高尿酸血症の発症に関与しており、ストレスを感じることの多い現代人こそ、高尿酸血症を治療することで、糖尿病・血栓症をも予防できる可能性があると考えられます。

作用機序のまとめ



3. 今後の展開

ストレスが関連する病態をさらに解明して、「病は気から」のメカニズムを解明して参ります。その結果を臨床にフィードバックして健康増進に貢献いたします。

4. 用語説明

慢性内臓脂肪炎症；メタボリック症候群においては、内臓脂肪細胞が肥大した結果、ストレスの病態においてはストレスホルモン(コルチゾル)や自律神経の刺激が、脂肪融解を惹起して遊離脂肪酸が増加する。遊離脂肪酸はマクロファージ、単球といった免疫担当細胞を活性化してTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカイン（免疫システムの細胞から分泌される生理活性タンパク）を脂肪組織より産生させる。脂肪組織と免疫細胞が相互作用の悪循環に入り、マクロファージ、単球の浸潤と炎症性サイトカインの増加が続く状態を慢性内臓脂肪炎症という。

酸化ストレス；生体内には、活性酸素の産生する酵素（NADPH オキシダーゼ）と除去する酵素(superoxide dismutase (SOD))がある。このバランスが崩れて、活性酸素が過剰になって組織障害が起こりうる状態を酸化ストレスという。酸化ストレスは炎症、老化などの病態に深く関与する。

xanthine oxidoreductase (XOR)；プリン体代謝で最終段階の尿酸を産生する酵素。

xanthine dehydrogenase と xanthine oxidase という2つの形態をとるが、後者は活性酸素も産生する。

インスリン感受性；インスリンは糖を細胞内に取り込むためのホルモンであるが、この取り込みの効率を示す言葉である。メタボリック症候群、糖尿病などでは取り込みの効率が低下する。

血栓傾向；出血を防ぐために、血液内には凝固因子という血液を凝固させるタンパク、あるいは一度できた血栓（凝固した血液の塊）が再び溶けることを抑制するタンパクが備わっている。前者の一つが組織因子であり、後者の一つがPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)である。これらのタンパク量が過剰になると血栓症が起こりやすい、いわゆる血栓傾向という状態になる。

5. 発表雑誌

Maimaiti Yisireyili, Motoharu Hayashi, Hongxian Wu, Yasuhiro Uchida, Koji Yamamoto, Ryosuke Kikuchi, Mohammad Shoaib Hamrah, Takayuki Nakayama, Xian Wu Cheng, Tadashi Matsushita, Shigeo Nakamura, Toshimitsu Niwa, Toyoaki Murohara, and Kyosuke Takeshita

"Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates stress-induced hyperuricemia, glucose dysmetabolism, and prothrombotic state in mice"

Scientific reports (英国時間 2017 年 4 月 28 日付けの電子版に掲載)

www.nature.com/articles/s41598-017-01366-3

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/scientific_reports_20170428en.pdf