

論文内容の要旨

Analysis of Purine Metabolism to Elucidate the Pathogenesis of
Acute Kidney Injury in Renal Hypouricemia

プリン代謝の解析による腎性低尿酸血症の急性腎障害の病態の解明

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野

大学院生 宮本 大資

Biomedicines 第10巻 第7号 (2022) 掲載

<背景>

尿酸が化学的には活性酸素のスカルベンジャーであることは知られているが、生体内での尿酸の生理学的作用については不明な点が多く、低尿酸血症の人体に対する影響もわかっていない。

低尿酸血症をきたす疾患のなかで、病歴がなく低尿酸血症以外の自覚症状が乏しい疾患は、腎性低尿酸血症(RHUC)とキサンチン尿症(XU)である。

RHUC は通常、無症状だが、激しい運動後に運動後急性腎障害(EIABI)をきたす症例があることが知られている。その原因としては、尿酸が活性酸素のスカルベンジャーとして働くために、低尿酸である RHUC は活性酸素による障害を受け、血管攣縮によって腎虚血をきたすという仮説が提唱されているが、同じく低尿酸をきたす XU にその報告は無いため、矛盾がある。

私は低尿酸血症患者のプリン代謝を解析するために、腎不全を起こすことなく、局所的に運動負荷状態を再現できる片側前腕の虚血運動負荷試験を確立し、健常者 5 名、RHUC 6 名、XU 1 名に対し、上腕阻血下前腕運動負荷試験を行い、プリン代謝変動を比較することで、RHUC の EIABI の機序の一端の解明を試みた。

<方法>

私はプリン代謝物を変動させる上腕駆血下前腕運動負荷試験を確立し、その負荷試験を 5 名の日本人の健常者、6 名の RHUC (チェコ人 4 名、日本人 2 名)、1 名のチェコ人の XU 患者に対して行った。

負荷試験の流れは、30 分の安静後に血圧を測定し、そこから平均血圧 (2/3 拡張期血圧 + 1/3 収縮期血圧) を算出する。その後、1 回目の採血と採尿を行い、上腕に血圧計のカフを巻き、平均血圧で加圧しつつ 3 分間の握力運動を開始し、運動後に採血を行った。平均血圧での加圧は試験開始後から 10 分間行い、その時点で 3 回目の採血を行った。その後、加圧を解除し、試験開始後 30 分で 4 回目、45 分で 5 回目の採血を行った。45 分では、同時に採尿も行った。

検体中のヒポキサンチン(HX)、尿酸、アデノシン三リン酸(ATP)の測定は、高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

検体中の活性酸素を測定するために d-ROM、抗酸化力を測定するために BAP をそれぞれ専用のキットと測定器を用いて測定した。

<結果>

運動負荷前の全血中の HX 濃度は、健常者で平均 $1.6 \mu\text{mol/L}$ 、低尿酸群でも平均 $1.6 \mu\text{mol/L}$ と低いが、運動負荷後に急激に上昇し、10 分の採血で、健常者で平均 $18.8 \mu\text{mol/L}$ 、低尿酸群で平均 $16.0 \mu\text{mol/L}$ となった。最大値を示した後のヒポキサンチンの動態をみると、健常者群と XU では、緩徐に減少していく一方、RHUC 群では急激な低下を

認めた。そこで、10分での最大HX値とその直後の30分HX値の比率を算出したところ、健常者群で平均1.24、XU患者で1.23、RHUC群で平均4.08と、RHUC群で有意な高値を示した(P=0.0006)。また、HXクリアランスをクレアチニンクリアランスで除した部分HXクリアランスは、運動負荷後に健常者群が0.09である一方、RHUC群で0.45と有意に高値となった(P=0.011)。

ATPは、多変量分散分析(MANOVA)を行ったところ、運動負荷前、3分、10分、30分、45分のいずれにおいても、健常者群と比べ、RHUC群で有意に低い結果となった(P=0.032)。

d-ROMとBAPを健常者、RHUC、XUで測定したところ、各群でd-ROM、BAPともに有意な差を認めなかった。

<考察・結論>

HXはサルベージ経路の基質として直接IMPを合成することが可能であり、そこから新規合成に比べ低コストでATPを再合成できることから、HXはエネルギー代謝に重要な物質である。

上腕阻血下前腕運動負荷試験を行い、測定したプリン代謝産物の中で、HXの変動が健常者とRHUC群で有意差をもって変化した。運動負荷後の血中HX濃度の低下率は、健常者やXUと比べ、RHUC群で大きく、運動負荷後の部分HXクリアランスもRHUC群で大きかった。

HX動態の違いは、運動負荷によってRHUC群で尿中HX排泄量が増えたことで、血中HXが急激に低下したことを示唆している。しかしながら、腎臓におけるHXトランスポーターはまだ同定されておらず、体内でのHX動態調節の詳細は不明である。RHUCで欠損するURAT1は、直接HXを輸送しないことが報告されており、URAT1の欠損により他のプリントランスポーターの発現が変化し、HX動態に影響を与えている可能性もあるが、今後さらなる研究が必要である。

ATPが健常者群と比べてRHUC群で有意に低い結果は、サルベージ経路の基質としてATPの再合成に関わるHXをRHUCは運動負荷によって喪失することでATPの再合成が不十分となった可能性が示唆される。

また、d-ROMとBAPが健常者群とRHUC群で有意差を認めなかったことは、これまでRHUCのEIAKIの原因とされた低尿酸による活性酸素や抗酸化力への影響が小さい可能性を示している。

RHUCのEIAKIの予防にアロプリノールが有用であるという報告があり、アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを阻害し、サルベージ経路の基質であるHXを増加させる作用を持つ。このことは、アロプリノールによってHXが増加することでATPの再合成を促し、EIAKIの予防につながる可能性が考えられ、今回の仮説と合致する。

本研究から、HXがRHUCのEIAKIの病態に関与している可能性が示唆された。