

## 新たな治療ターゲット：キサンチンオキシドレダクターゼ(XOR) ～高尿酸血症と関連病態における XOR の病態的意義～

益崎 裕章<sup>1</sup> / 下村 伊一郎<sup>2</sup>

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) 教授<sup>1</sup>  
大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授<sup>2</sup>

### キサンチンオキシドレダクターゼ(XOR)と尿酸代謝： 分子進化と最近の捉え方

男女を問わず、血清尿酸値が高い集団ほどメタボリックシンドロームの罹患率が上昇する<sup>1)</sup>。痛風発作を一度も発症したことがなくても、メタボリックシンドロームに伴う無症候性の高尿酸血症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。従来、メタボリックシンドロームの病勢を反映するサロゲートマーカーと考えられてきた高尿酸血症は、メタボリックシンドロームにおける種々の病態の増悪因子・発症因子である証拠が集積している。

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、キサンチン酸化還元酵素(キサンチンオキシドレダクターゼ(xanthine oxidoreductase ; XOR))の働きにより合成される。高尿酸血症が多彩な病態形成に関わる“病因論的意義をもつ根拠”の1つとして、メタボリックシンドローム・肥満症の病態では脂肪組織や血管組織、肝臓や腎臓などの主要臓器において、尿酸生成酵素である XOR の酵素活性が亢進していることが注目される。XOR は尿酸を生成すると同時に生体内で生み出される酸化ストレスの制御にも重要な役割を演じており、感染や虚血など組織侵襲で障害された組織において活性酸素の産生を誘導している。

尿酸はビリルビンと並び生体内で産生される強力な抗酸化物質であり、その効果はビタミンCに匹敵するといわれる。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の哺乳類、鳥類では尿酸を格段に水溶性の高いアラントインに変換する尿酸酸化酵素(ウリカーゼ)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(0.5~1.5 mg/dL)を示す(図1)。

進化の過程で、ヒトは尿酸酸化酵素(ウリカーゼ)を偽遺伝子化(欠如)させ、一方で XOR の酵素活性を弱めることで血中尿酸濃度を適度に維持するという“分子共進化”を遂げた<sup>2)</sup>。実際、尿酸をアラントインに変換する尿酸酸化酵素(ウリカーゼ)をもつげっ歯類の XOR 活性は、ヒトに比べて格段に高いことが知られている。人類は尿酸がもつ抗酸化力を抗老化・長寿に活かす分子進化の選択を行い、その代償として痛風発作のリスクを背負うことになった。

### 代謝ストレス(metabolic stress)を担う XOR

XOR は、肝臓のみならず脂肪組織や血管組織、腎臓などの主要臓器において、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、生体で生み出される活性酸素の制御に重要な役割を果たしている。キサンチンオキシダーゼ(xanthine oxidase ; XO)は乳汁中に高濃度に含まれており、XO に由来する活性酸素が乳汁を介する殺菌効果の一部を担っていると考えられる<sup>3)</sup>。一方、XOR が脂肪細胞の分化の過程で強力に誘導されることも注目される。XOR は脂肪細胞分化の初期段階で転写因子ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor ; PPAR)  $\gamma$  の活性を制御しており、げっ歯類

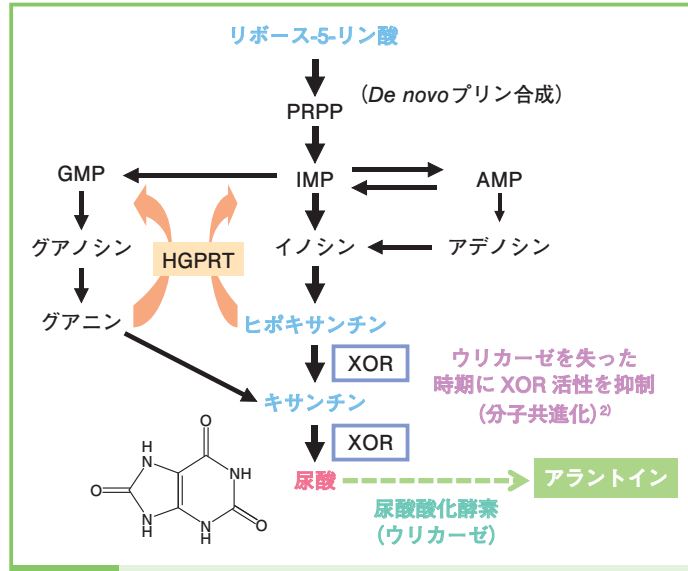


図1 尿酸の代謝経路(大型類人猿とほかの動物の違い)

PRPP: ホスホリボシルピロリン酸, GMP: グアノシン-リン酸, HGPRT: ピホキサンチン-グアノシン-ホスホリボシル転移酵素, IMP: イノシン-リン酸, AMP: アデノシン-リン酸

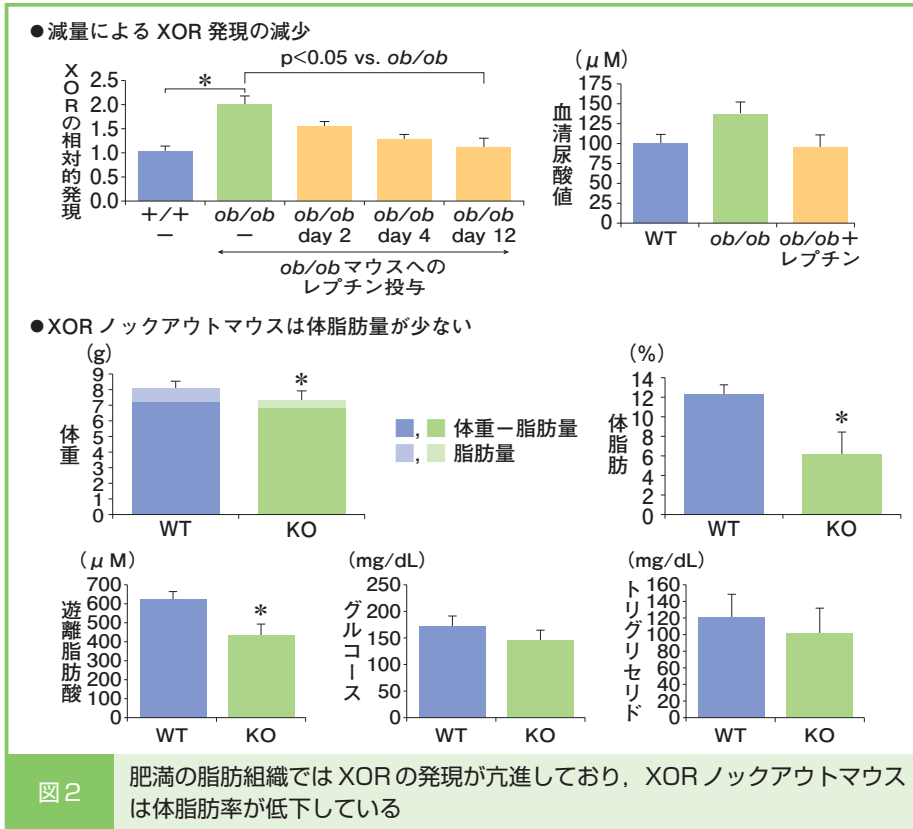


図2 肥満の脂肪組織ではXORの発現が亢進しており, XORノックアウトマウスは体脂肪率が低下している

ob/ob マウス: 肥満マウス, WT: 野生型マウス, KO: XORノックアウトマウス

\*: p < 0.05 vs. WT

(文献3)より引用・改変)

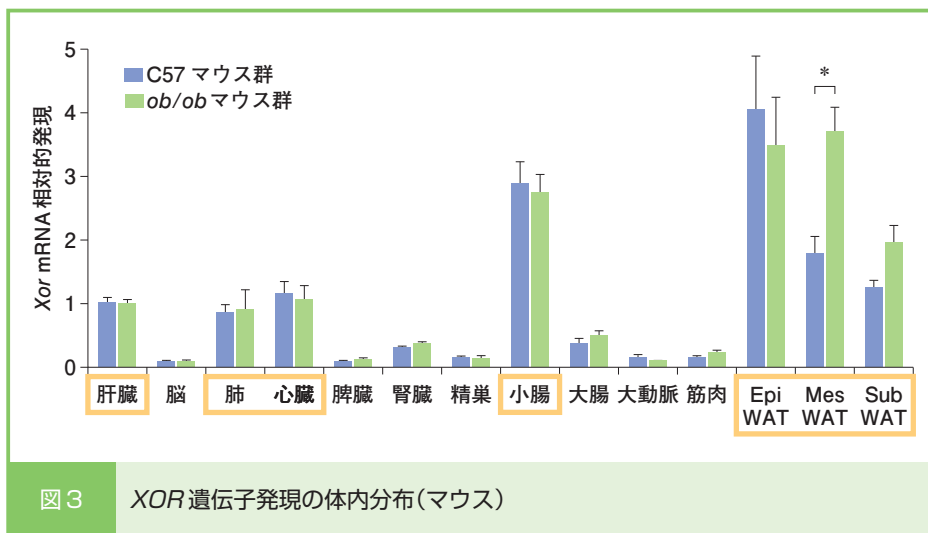


図3 XOR遺伝子発現の体内分布(マウス)

肥満の内臓脂肪組織ではXOR遺伝子発現が上昇する。

8週齢の雄ob/obマウス(肥満モデル:n=4)および雄C57マウス(対照瘦身マウス:n=4)を4時間絶食後に解剖、各組織におけるXor mRNAの相対的発現を定量。

mean ± SE, \* : p < 0.05

Epi WAT : 精巣上体白色脂肪組織, Mes WAT : 腸間膜白色脂肪組織, Sub WAT : 皮下白色脂肪組織  
(文献4)より引用・改変)

では肥満の脂肪組織(特に内臓脂肪組織)でXORの発現が上昇し、減量させるとその発現が低下する<sup>3)</sup>。またXORノックアウトマウスの体脂肪率が低いことも報告されている(図2)<sup>3)</sup>。

最近のマウスを用いた研究論文では、XOR遺伝子の発現レベルは脂肪組織で最も高く、肥満状態では脂肪組織、とりわけ内臓脂肪組織における発現が顕著に上昇することが報告されている(図3)<sup>4)</sup>。内臓脂肪の過剰蓄積を病態基盤とするメタボリックシンドロームにおいて上昇する血清尿酸値、そして酸化ストレス過剰の要因としてXOR活性化の関与が想定され、ヒトにおける臨床的検証が待たれる。

細胞、組織の局所で酸化ストレスを生み出すXORの産物である尿酸が循環血中において抗酸化作用を発揮することは示唆に富む。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などに重要な役割を果たす一方で、生活習慣の乱れ(肥満、高脂肪食)や低酸素、組織炎症などのストレス環境下においてはXOR活性が上昇し、酸化ストレスの亢進と血中尿酸の上昇がもたらされる<sup>5)</sup>。XOR活性はインターフェロン(IFN)- $\gamma$ 、インターロイキン

(IL)-1, IL-6などの炎症性サイトカイン、菌体成分のリポ多糖、グルココルチコイド、低酸素刺激、高脂肪食によって誘導されることが知られており、メタボリックシンドローム病態と関わりが深い慢性炎症、自然免疫の活性化、ストレス、肥満による細胞肥大がもたらす相対的低酸素などがXORに由来する酸化ストレスを生み出し、病態の悪循環を形成している<sup>5)</sup>(図4)。肥満の内臓脂肪組織は相対的な低酸素状態にあり、XORは低酸素を感受する転写因子である低酸素誘導因子(hypoxia inducible factor ; HIF)-1 $\alpha$ の支配下にあり、その発現が誘導されることがわかっている<sup>4)</sup>(図5)。

### 血管機能異常におけるXORの病態的意義

コレステロール負荷ウサギでは、アセチルコリンによる血管内皮細胞依存的な拡張反応が著明に減弱することが報告されている<sup>6)</sup>。尿酸を水溶性の高いアラントインに変換するウリカーゼをもつウサギの血清尿酸濃度はヒトに比べてきわめて低値であるが、このモデルにXOR阻害薬であるアロプリノールを投与すると、血清尿酸濃度とは無関係に血管内皮細胞依存的な拡張

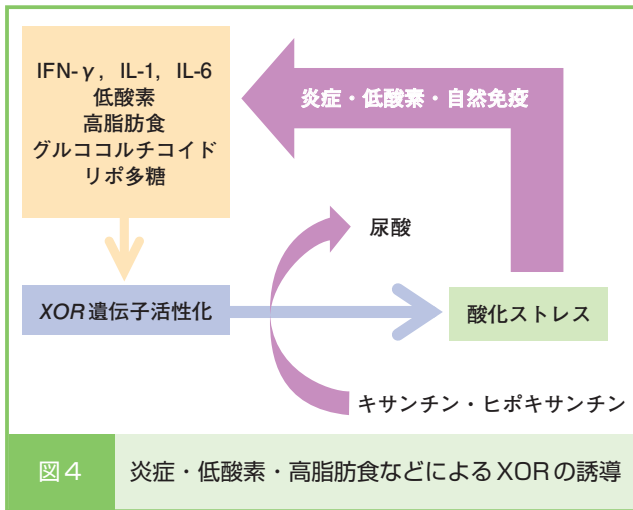


図4 炎症・低酸素・高脂肪食などによるXORの誘導

(文献5)より作成)

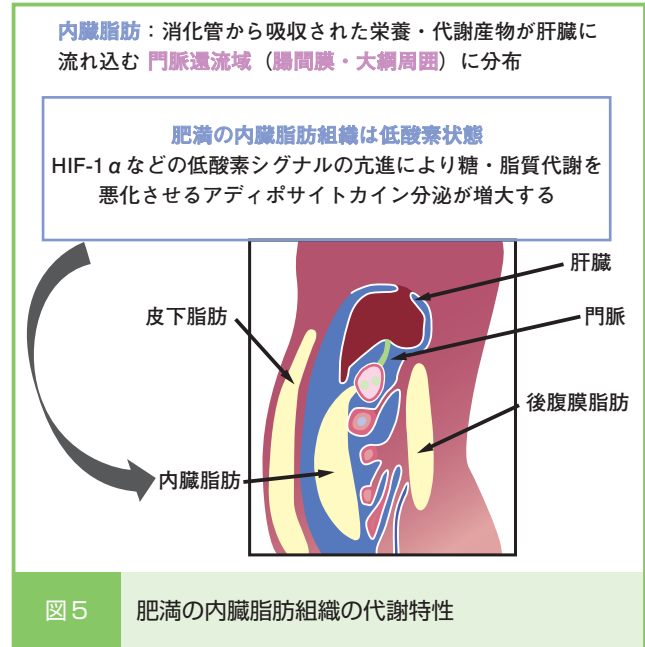


図5 肥満の内臓脂肪組織の代謝特性

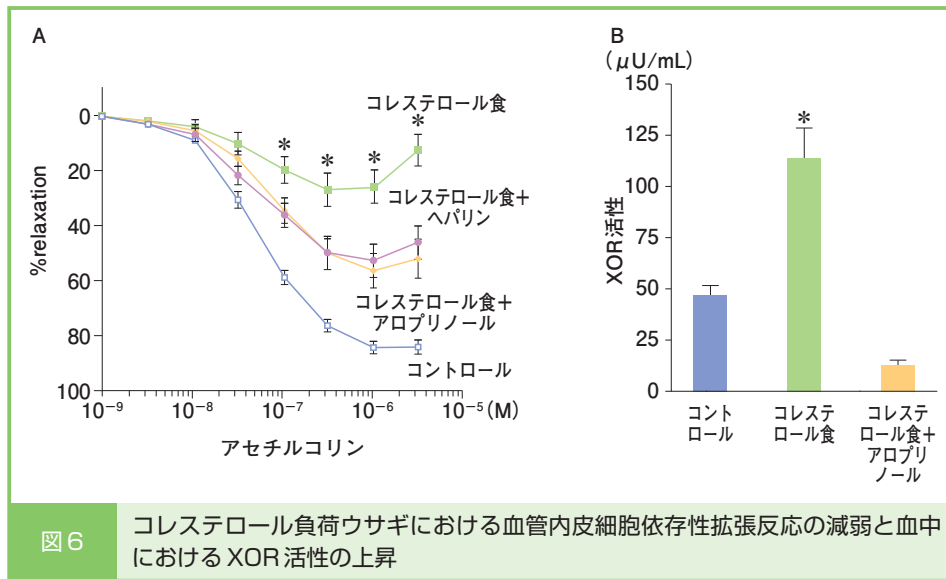


図6 コレステロール負荷ウサギにおける血管内皮細胞依存性拡張反応の減弱と血中における XOR 活性の上昇

A：アセチルコリンによる血管内皮細胞依存性血管拡張反応の減弱  
 XORはグリコサミノグリカンによって血管内皮細胞に結合しており、ヘパリン処理により血中で酵素活性を定量化することができる。

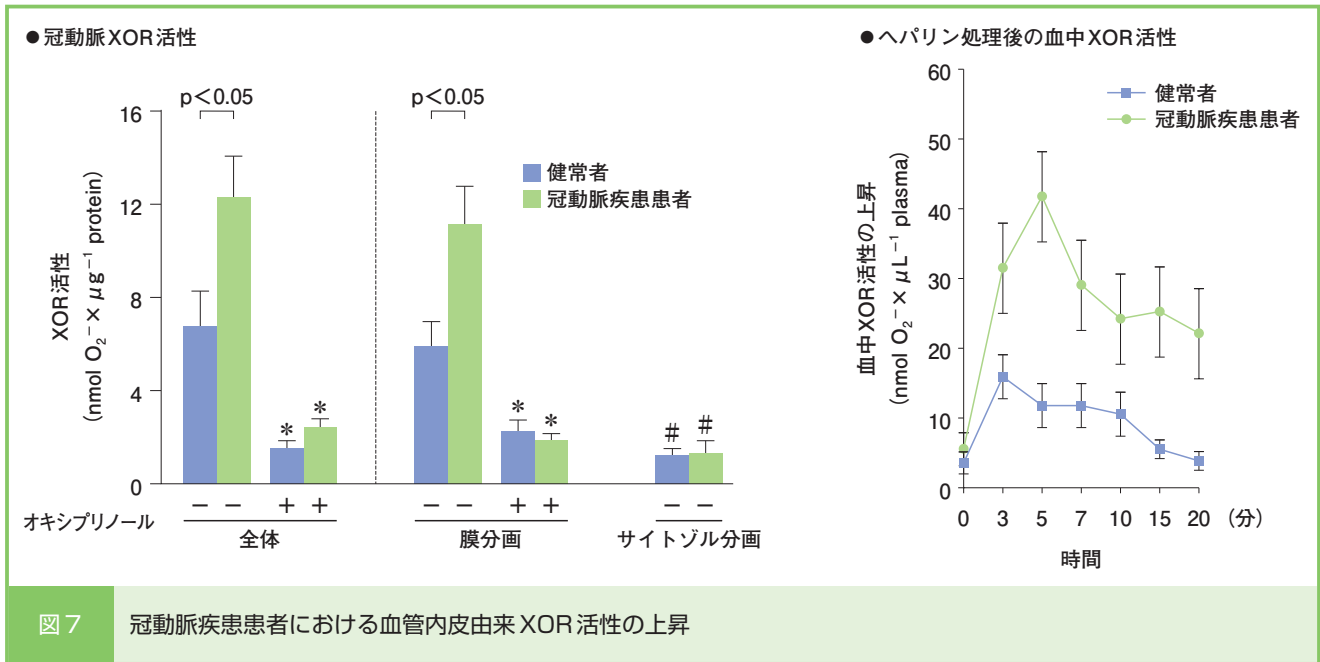
B：血中における XOR 活性

\*： $p < 0.05$

(文献6)より引用・改変)

反応が明らかに改善する(図6A)<sup>6)</sup>。コレステロール負荷ウサギでは全身の XOR 活性(血中で評価)も著しく上昇しており、アロプリノールの投与によりベース

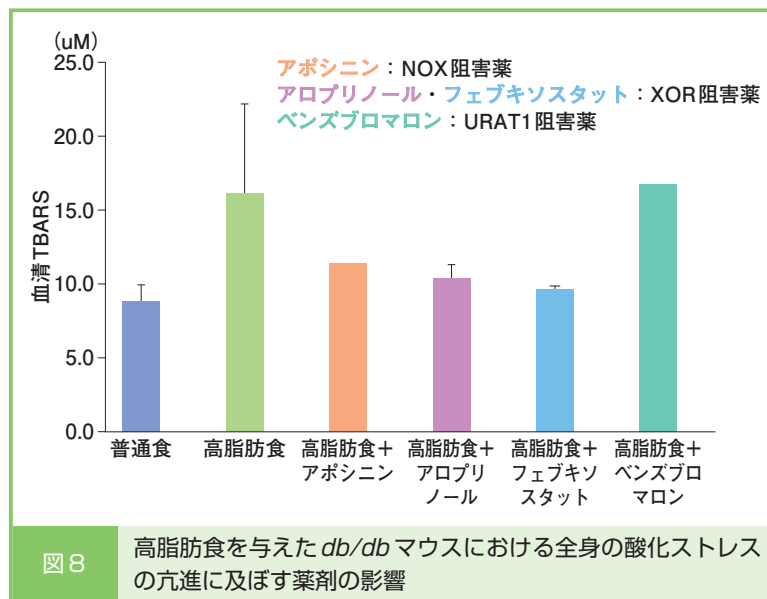
ライン以下に減少する(図6B)<sup>6)</sup>。同様に、冠動脈疾患患者では健常者と比較して、病的冠動脈の XOR 活性およびヘパリン処理後の全身における XOR 活性が



冠動脈疾患患者では健常者と比較して、冠動脈 XOR 活性、ヘパリン処理後の血中 XOR 活性が上昇している。

\* : p<0.05 vs. オキシプリノール-, # : p<0.05 vs. 膜分画

(文献7)より引用・改変)

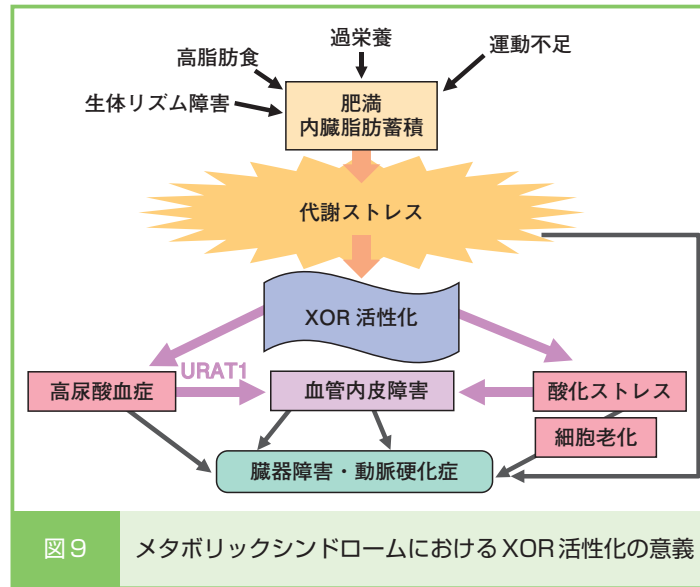


上昇していることが報告されている(図7)<sup>7)</sup>。以上の成績は、大型動脈における血管内皮細胞の機能異常に XOR の過剰な活性化が関与していることを示している。

筆者らは、高脂肪食を与えた遺伝性肥満マウス(*db/db*

*db* マウス)における全身の酸化ストレスの程度についてチオバルビツール酸反応性物質(thiobarbituric acid reactive substance; TBARS)を指標にして検討した。高脂肪食を与えた *db/db* マウスの TBARS 値は普通食





を与えた *db/db* マウスの約2倍に上昇しており、高脂肪食の摂取が全身の酸化ストレスを顕著に増加させることが確認できた。さらに、高脂肪食を与えた *db/db* マウスに対してアポシニン(酸化ストレス誘導酵素である nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) オキシダーゼ(NADPH oxidase ; NOX)の阻害薬)、ベンズプロマロン(urate transporter(URAT)1 阻害による尿酸排泄促進薬)、XOR 阻害薬であるアロプリノールとフェブキソスタットをそれぞれ投与したところ、TBARS 値はアポシニン、アロプリノール、フェブキソスタットの3剤によって、普通食を与えた *db/db* マウスのレベルにまで低下することが判明した(図8)。これらの結果は、高脂肪食によって誘導される

酸化ストレスの上昇にはNOXとXORの双方が関与していることを示しており、XOR 阻害薬は血清尿酸値を低下させることに加え、肥満や高脂肪食によって血管組織や腎臓、肝臓、脂肪組織などを含め全身性に上昇する酸化ストレスの軽減に寄与する可能性が示唆される。XOR 阻害薬は“単なる”尿酸降下薬ではなく、メタボリックシンドローム病態における血管組織や脂肪組織、腎臓や肝臓などのXOR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“代謝ストレス消去剤”(metabolic stress eraser)と位置づけられる(図9)。

## ● 文献

- 1) Ishizaka N, et al : Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 1038-1044, 2005
- 2) 尾田真子, 他 : 類人猿はなぜウリケースを失ったか? 痛風と核酸代謝 30 : 193-201, 2006
- 3) Cheung KJ, et al : Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR gamma activity. *Cell Metab* 5 : 115-128, 2007
- 4) Tsushima Y, et al : Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem* 288 : 27138-27149, 2013
- 5) Berry CE, et al : Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease : molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 555 : 589-606, 2004
- 6) White CR, et al : Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 8745-8749, 1996
- 7) Spiekermann S, et al : Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease : relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 107 : 1383-1389, 2003