

各論

5) メタボリックシンドロームにおける 内皮機能障害

Metabolic syndrome and endothelial dysfunction

琉球大学医学部大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 助教

Sumito Sunagawa 砂川 澄人

琉球大学医学部大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授

Hiroaki Masuzaki 益崎 裕章

Key Words

メタボリックシンドローム,
内皮機能障害,
高尿酸血症,
酸化ストレス,
血漿XO活性

Summary

メタボリックシンドローム(MetS)に伴う高尿酸血症やキサンチン酸化酵素(XO)の活性上昇を介する血管内皮機能障害が注目されている。MetSは果糖やプリン体の過剰摂取に加え、インスリン抵抗性に伴う高尿酸血症を誘発し、尿酸の細胞内流入によるインフラマソームの活性化を介して炎症や内皮機能障害を引き起こす。尿酸生合成経路の律速酵素であるXOの活性亢進からの酸化ストレスに伴う内皮機能障害も注目されており、マウス実験においてはXO遺伝子の発現は脂肪組織で最も高く、肥満状態では特に内臓脂肪組織において遺伝子発現が顕著に上昇する。肝臓や腎臓、大血管の組織中XO活性と血漿XO活性が相関することも明らかとなっており、臨床的意義の解明が期待される。

はじめに

メタボリックシンドローム(MetS)は内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性の増大を基盤に、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧に代表される心血管病の危険因子が個人に集積した病態である。フィンランドで行われた1,209人を対象とした前向きコホート研究ではMetSによる冠動脈疾患死はMetSでない群よりオッズ比が3.8倍高く、心血管死はオッズ比が3.6倍高いことが判明している¹⁾。久山町研究でもMetSの構成因子保有数が増えるほど心血管病発症が有意に上昇し、MetS群では男女ともに心血管病発症率が約2倍に上昇していた²⁾。

MetSに伴う血管内皮機能障害の病態においては、アディポサイトカインと総称される脂肪組織由来の多彩な生理活性物質の分泌異常が関わっていることが判明しており、特に内臓脂肪の蓄積が種々の危険因子の上位に位置し、動脈硬化を発症・進展させると考えられている³⁾。アディポサイトカインをターゲットとした治療介入の研究が進む一方で、MetSの残余リスクとして無症候性高尿酸血症の重要性が注目されている。

海外では男女を問わず血清尿酸値が高い集団ほどMetSの保有率が上昇することが報告されているが⁴⁾, 日本人男女を対象とした観察研究においても血清尿酸値の上昇とともにMetSの保有率が上昇し, インスリン抵抗性指標も上昇していた⁵⁾。また動脈硬化疾患のある患者431例においては, MetSの構成要素数の増加に応じて血清尿酸値の上昇が認められた(図1)⁶⁾。MetSに伴う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⁷⁾。

尿酸が関連する血管内皮機能への影響としては, 尿酸そのものが直接細胞内へ流入しインフラマソームを活性化して内皮細胞障害をきたすメカニズムに加えて, 尿酸生合成経路の律速酵素として働くキサンチン酸化還元酵素(xanthine oxidoreductase; XOR)が産生する酸化ストレスによる血管内皮機能障害が注目さ

れている。本稿ではMetSに伴う無症候性高尿酸血症におけるキサンチンオキシダーゼ(XO)の活性化に注目し, 血管内皮機能障害における予後予測因子や治療ターゲットとしての有用性を概説する。

1 MetSにおける高尿酸血症

MetSに関連する高尿酸血症の発症メカニズムは図2のように主に4点に整理することができる。

①MetSの多くで糖代謝におけるインスリン抵抗性が生じており, 代償的な高インスリン血症を招いている。慢性的な高インスリン血症は近位尿細管におけるナトリウム再吸収を誘導し, これと共役するかたちで尿酸の再吸収が促進される。この尿酸再吸収に関わる尿酸トランスポーターがurate transporter 1(URAT1)である。一方, MetSに伴うことが多い昇圧系ホルモン

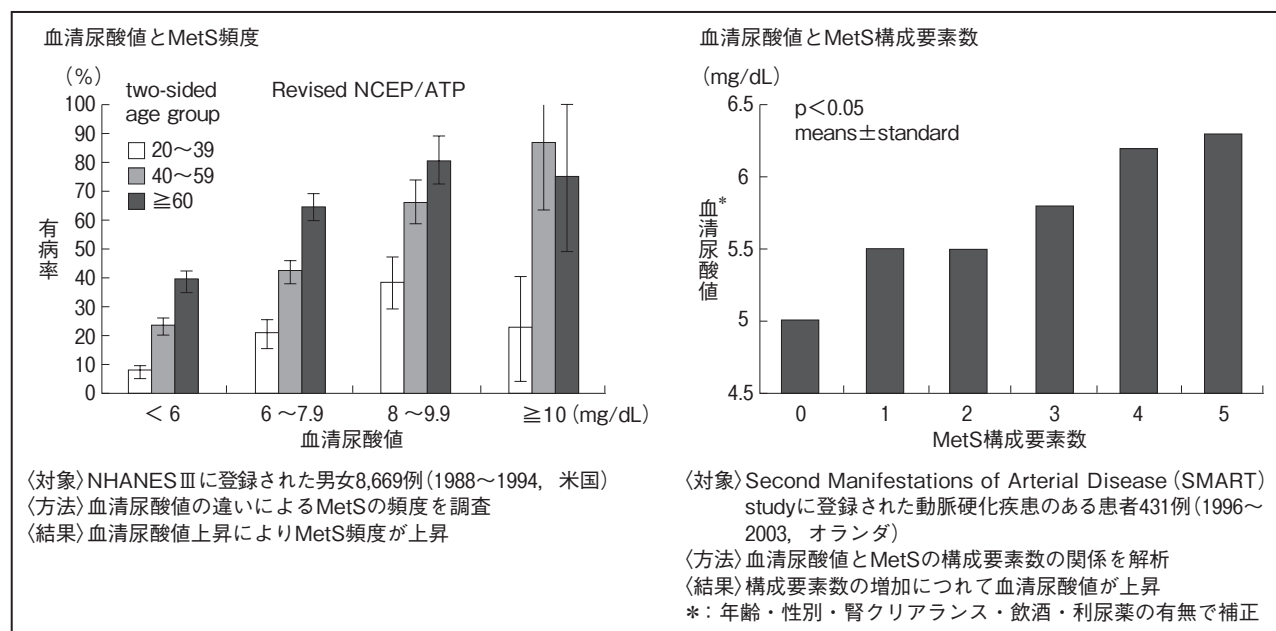


図1. 高尿酸血症とMetSの疫学

血清尿酸値の上昇に伴いMetSの頻度が上昇する。

無症候性高尿酸血症はMetSの随伴徴候として重要である。

NCEP/ATP : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, NHANESⅢ : The Third National Health and Nutrition Examination Survey

(文献4)6)より改変, 引用)

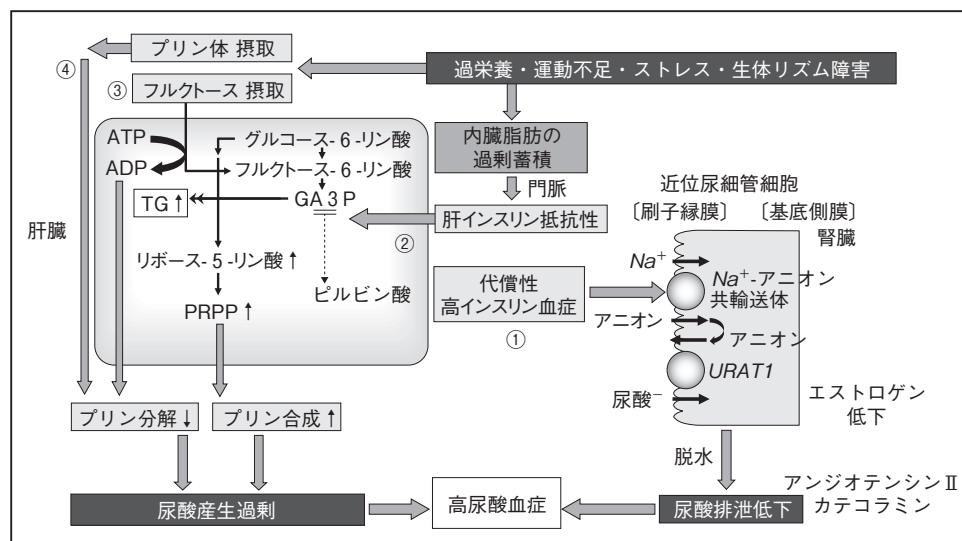


図 2. MetSに伴いやすい高尿酸血症の発現メカニズム

- ①高インスリン血症は腎ナトリウム再吸収と共役して尿酸再吸収を促進する。
 - ②肝でのインスリン抵抗性により解糖系が障害され、側副経路であるペントースリン酸経路が活性化されて肝臓の*de novo*プリン体合成系が活性化される。
 - ③フルクトース過剰摂取はインスリン作用を介さずに肝に取り込まれ、ATP消費を伴ってプリン体の合成を促進する。
 - ④プリン体過剰摂取(アルコールを含む)およびアルコールによる尿酸産生過剰(ATP分解)や乳酸による尿酸排泄低下により尿酸過剰が生じる。
- ATP: アデノシン三リン酸, ADP: アデノシン二リン酸, TG: トリグリセリド, PRPP: ホスホリボシル二リン酸, GA3P: グリセルアルデヒド-3-リン酸
(益崎裕章, 他. 日臨. 2016; 74(Suppl 9): 310-5. より改変, 引用)

の作用過剰(アンジオテンシンⅡやカテコラミン)も近位尿細管のレベルで尿酸排泄低下をもたらすことが知られている。

②MetS症例では腸間膜脂肪組織や大網脂肪組織など門脈還流域の内臓脂肪組織が過剰に蓄積しており、内臓脂肪組織の分解 (lipolysis) によって肝臓に高濃度で流れ込む脂肪酸やグリセロール、炎症性サイトカインなどが肝臓のインスリン抵抗性を招き、解糖系が障害される。結果的に側副経路であるペントースリン酸経路が活性化され、リボース-5-リン酸を経由して肝臓における新規のプリン体合成経路が活性化される。

③過剰摂取された果糖(フルクトース)がインスリン作用を介さずに肝臓に取り込まれ、アデノシン三リン酸(ATP)消費を伴ってプリン体の合成促進を引き起こす。げっ歯類を用いた実験においても、高フルク

トース食が血清尿酸値を上昇させ、インスリン抵抗性や血圧の上昇を惹起することが知られている⁸⁾。

④プリン体そのものの過剰摂取や飲酒による尿酸産生過剰が生じる。

尿酸はリボース-5-リン酸を起点としてヒポキサンチン、キサンチンを経由し、最終的にXORの働きによって合成される。XORは尿酸を生成すると同時に酸化ストレスの産生にも重要な役割を演じている。MetS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XORの酵素活性が亢進していることが知られている⁹⁾。

2 尿酸のインフラマソームとしての血管内皮機能障害

痛風においては尿酸結晶に対するマクロファージの細胞内センサーの誤作動がXOを活性化し、NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3(NLRP3)インフラマソームの活性化を介してinterleukin(IL)-1 β の過剰放出に至る経路が明らかになっている。血管構成細胞に対する尿酸の直接的な作用としてはURAT1を介した細胞内流入が知られている。尿酸排泄促進薬によるURAT1の阻害により、近位尿細管からの尿酸再吸収が阻害されるのみならず、血管平滑筋や血管内皮細胞における尿酸の取り込みも抑制されることから、ヒト血管平滑筋やヒト血管内皮細胞はURAT1を介して尿酸を細胞内に取り込むことが報告された¹⁰⁾。URAT1阻害薬による細胞内への尿酸取り込み抑制を介して血管平滑筋細胞や血管内皮細胞の炎症も改善する(図3)¹¹⁾。

3 XOR由来の酸化ストレスによる血管内皮機能障害

マウスにおいては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遺伝子発現が顕著に上昇する⁹⁾。XOR遺伝子は低酸素やinterferon(IFN)- γ 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン、グルココルチコイドによって発現誘導される。肥満者の内臓脂肪組織は相対的な低酸素状態にあり、低酸素を感受する転写因子であるhypoxia inducible factor(HIF)-1 α の誘導によりXOR遺伝子の転写が活性化される(図4)⁹⁾。XOの活性亢進によって生じる酸化ストレスは、脂質異常症、高血糖、肥満を改善してもなお残存する、いわゆる残存リスクの一定部分を占める可能性が注目されている。血清尿酸値は産生と排泄のバランスで決まり、腎機能の低下や排泄遅延因子が関わりと産生の実態を反映せず、XOの活性と血清尿酸値は必ずしも相関しないことが重要である。

コレステロール負荷ウサギにXO阻害薬であるアロ

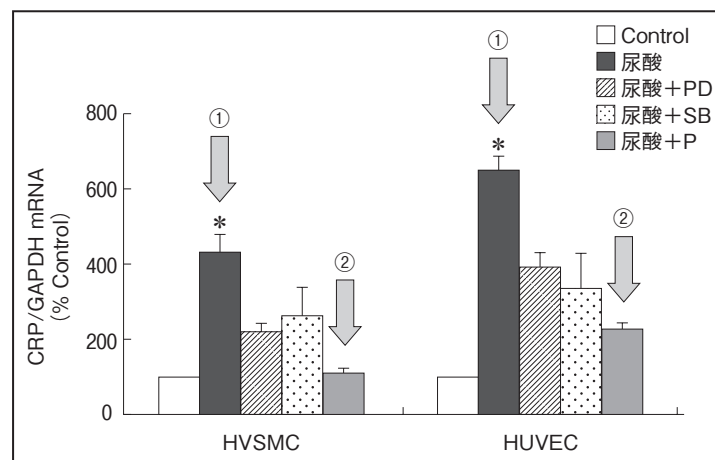


図3. 血管構成細胞内への尿酸取り込みにより炎症が惹起され(①), URAT1を抑制すると細胞内の炎症が抑制される(②)

HVS MC: 血管平滑筋, HUVEC: 血管内皮細胞, CRP: C反応性蛋白, GAPDH: グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素

P: プロベネシド(URAT1阻害薬)

*: $p < 0.05$ vs others

(文献11)より改変, 引用)

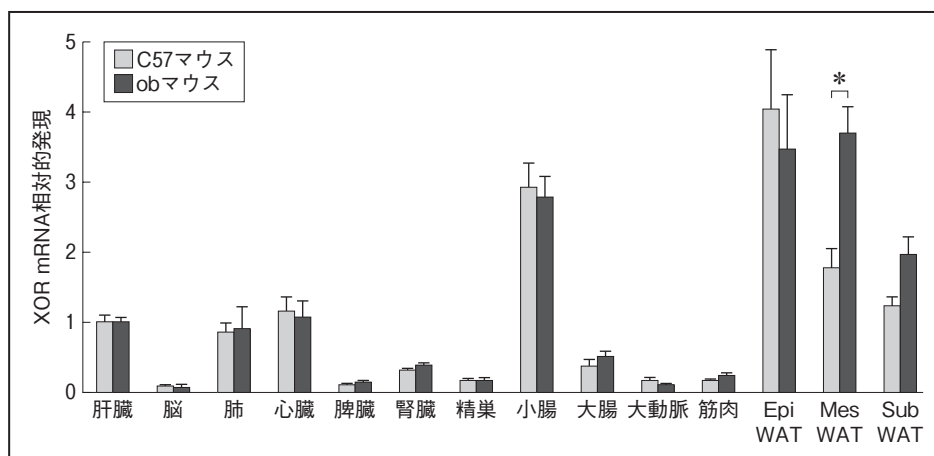


図4. 各組織におけるXOR活性(マウス)

肥満マウス(ob/obマウス)では内臓脂肪(腸間膜の白色脂肪組織; Mes WAT)でのXOR活性が有意に上昇している。

Epi WAT: 精巣上体白色脂肪組織, Mes WAT: 腸管膜白色脂肪組織, Sub WAT: 皮下白色脂肪組織

*: $p < 0.05$

(文献9)より改変, 引用)

プリノールを投与すると血管内皮機能が改善する¹²⁾。ウリカーゼの存在によりウサギの血清尿酸値は1 mg/dL以下であり尿酸値の有意な変化はみられなかったにもかかわらず、内皮機能の改善が認められた。すなわち、アロプリノールによる血管内皮機能の改善効果は尿酸を介したものではなく、XO阻害による酸化ストレス抑制が主な要因と考えられた¹²⁾。われわれの研究グループの検討から、自然発生高血圧ラット(SHR)にXO阻害薬であるフェブキソスタットを投与すると、血圧の低下、および血管内皮依存性の拡張能が改善し(血管内皮機能が改善)、SHRで上昇していた大動脈および血中のXO活性が有意に低下することが判明した¹³⁾。また、冠動脈疾患をもつ患者では、もたない患者と比べると、前者の冠動脈組織中のXO活性が有意に高いこと、ヘパリン静注により評価した血漿XO活性は前者において有意に高かった¹⁴⁾。多変量解析においても、わが国の慢性心不全患者440人において血漿XO活性は心血管イベントや生命予後と相関していた¹⁵⁾。最近では、若年健常人において血漿XO活性がbody mass index(BMI)やインスリン抵抗性指標[quantitative

insulin sensitivity check index(QUICKI)], 血清尿酸値と相関すること¹⁶⁾、家族性複合高脂血症の患者においては血漿XO活性がインスリン抵抗性指標[homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-R)], 血清尿酸値, high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), 炎症性サイトカイン[nuclear factor(NF)- κ B, IL-6, high sensitivity C-reactive protein(CRP)]と相関することが報告されている¹⁷⁾。

4 MetSにおける血漿XO活性の解析

MetSにおけるXO病態的意義に関して、われわれの研究成績を紹介する。われわれは、メタボリックストレスモデルマウス(高脂肪食を負荷した超肥満db/dbマウス)において、血管内皮依存性拡張反応が著明に低下していること、およびXO阻害薬(アロプリノール, フェブキソスタット)の投与によりこれらが有意に改善すること、血漿中のXO活性と肝臓・腎臓など、組織中のXO活性が正相関することを報告してきた(Sunagawa S, et al. manuscript in preparation, 2018)。

血漿中のXO活性を評価することが肝臓や腎臓、血管組織などにおける局所のXO活性を推定できる可能性を示唆するものであり、ヒトにおける検証が期待される。

おわりに

血清尿酸値が基準値内であるにもかかわらず、血漿中のXO活性が高値である群においては血管内皮機能が低下(悪化)している可能性があり、XO活性が新たな治療のターゲットとなることが期待される。XO阻害薬は単なる尿酸降下薬にとどまらずMetS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によって臓器の酸化ストレスを軽減し、MetSの病態を多面的に改善する代謝ストレス消去剤(metabolic stress eraser)として期待される。

文 献

- 1) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 ; **288** : 2709-16.
- 2) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke*. 2007 ; **38** : 2063-9.
- 3) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome : contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011 ; **18** : 629-39.
- 4) Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007 ; **120** : 442-7.
- 5) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 ; **25** : 1038-44.
- 6) Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol*. 2007 ; **34** : 1882-7.
- 7) Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011 ; **60** : 1258-69.
- 8) Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 ; **294** : F710-8.
- 9) Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013 ; **288** : 27138-49.
- 10) Price KL, Sautin YY, Long DA, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2006 ; **17** : 1791-5.
- 11) Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression : implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ; **16** : 3553-62.
- 12) White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 ; **93** : 8745-9.
- 13) Shirakura T, Nomura J, Matsui C, et al. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2016 ; **389** : 831-8.
- 14) Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov 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*. 2003 ; **107** : 1383-9.
- 15) Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 ; **228** : 151-7.
- 16) Washio KW, Kusunoki Y, Murase T, et al. Xanthine oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans. *Metabolism*. 2017 ; **70** : 51-6.
- 17) Martinez-Hervas S, Real JT, Ivorra C, et al. Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 ; **20** : 734-9.