

女性における尿酸高値の意外な功名 —加齢・病態時の肺機能を保護する作用—

【ポイント】

- ・ 肺病態モデルマウスの血中尿酸値を上昇させると、メスマウスの肺病態が改善することを発見しました。
- ・ 高齢者のヒト疫学解析から、血中の尿酸値が高い($\geq 6.0\text{mg/dL}$)、または、尿酸高値を引き起こす SLC2A9/GLUT9 遺伝子多型(T/T型)を持つ場合、女性のみ、肺機能の指標である FEV1/FVC (%) が高いことを見出しました。
- ・ 尿酸高値は、痛風や腎障害等の病気を引き起こすものですが、「女性の」肺機能低下に対しては、意外にも保護的に働くことを証明しました。

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)遺伝子機能応用学研究室の 首藤剛 准教授および薬物治療学研究室の 鬼木健太郎 助教、猿渡淳二 教授らは、日本赤十字社熊本健康管理センターや学外の大学等研究機関(帝京大学薬学部、東京大学医学部附属病院薬剤部、崇城大学薬学部)との共同研究により、生体内の抗酸化物質の一つである尿酸が、加齢や肺の病気に従って低下しうる女性の肺機能を維持する働きを持つことを発見しました。

尿酸は、一般に痛風や腎臓病などを引き起こす悪玉物質としての印象が強い一方で、組織に障害をもたらす酸化ストレスを弱める抗酸化物質としても有名で、生体にとって必須の因子でもあります。首藤准教授らは、肺病態モデルマウスの血中の尿酸値を上昇させたところ、メスマウスの肺病態が改善することを発見しました。さらに鬼木助教、猿渡教授らは、高齢者の人間ドック受診データから、血中の尿酸値が高い女性($\geq 6.0\text{mg/dL}$)、または、尿酸高値を引き起こす SLC2A9/GLUT9 遺伝子多型(T/T型)を持つ女性は、異なる群の女性らと比較して、肺機能が高く維持されることを見出しました。興味深いことに、上記のような尿酸と肺機能の関係(尿酸による肺保護作用)は、オスマウスと男性では認められませんでした。

尿酸は、肺の組織に多く存在することがかねてより知られていましたが、これまで、肺での働きは不明でした。また、男性と女性では、加齢や病気に伴う肺機能低下の程度も異なることも知られていました。本発見は、尿酸が女性においてのみ加齢や肺の病気に伴って進行する肺機能の低下に対して、意外にも保護的に働くことを証明した初めての発見です。尿酸高値は、痛風や腎障害等の病気を引き起こすことから、決して健康によいものではないですが、尿酸のような抗酸化物質が、加齢や病態が進行した女性において、肺機能を維持するために重要であることを改めて示唆するものです。今後、肺における尿酸や抗酸化物質の働きを改めて見直すことで、男女差に考慮した健康増進や肺疾患治療への応用が期待されます。本研究の成果は、酸化ストレスの分野で定評のある国際学術誌「Antioxidants」に令和2年5月6日に公開されました。また、本研究は、文部科学省科研費（17K15510、17J11629、25460102、17H03570、16K08406）、熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラムの支援を受けて行われました。

【研究の背景】

肺は、常に外環境に晒され、ストレスや組織損傷に対して適応することで恒常性を保っていますが、肺の構造や機能が何らかの理由で破綻すると、生体は呼吸不全に陥ります。また、肺の機能は老化や様々な肺の病気の進行とともに低下することも知られています。そのため、肺の機能に直接的に影響を与える生体内外の因子を探索することは、高齢化社会を迎える本邦のみならず世界各国で重要な課題の一つとなっています。このような背景から、現在、熊本大学大学院薬学教育部では、ヒトやマウスの肺機能に関する疫学・遺伝学・実験科学の融合プロジェクトが盛んに実施されています。

尿酸は、食事や生体内に含まれる「プリン体」と呼ばれる物質の最終代謝産物です。水に溶けにくい性質から、血中の濃度が上昇すると、尿酸結晶の析出に伴って生じる痛風の発症に繋がったり、腎機能障害に伴う腎臓病などを引き起こします。したがって、現代の医療では、「血中尿酸値を低く維持することが重要である」とされています。一方、尿酸そのものは、組織に障害をもたらす酸化ストレスを弱める抗酸化物質としての側面もあり、血中の尿酸濃度が低くなりすぎると、低尿酸血症という病気を発症します。そのため、生体内の尿酸は必須の因子でもあり、常に適度な量にコントロールされる必要があります。

尿酸は、食物からのみではなく、私たちの体の活動に伴って生じることから、血中のみならず、生体内のあらゆる組織に存在します。肺組織にも、かねてより多く存在することが知られていますが、生体内の尿酸が、肺の機能に対してどのような作用を持つかについては不明でした。

【研究の内容】

まず、首藤准教授らは、マウスにおける尿酸値は、ヒトと異なり低値に保たれている点に着目し、遺伝学的手法(遺伝子破壊)および薬理学的手法(阻害剤処置)により、マウスが持つウリカーゼ(UOX)という尿酸代謝酵素の働きを抑制することで、マウスの尿酸値を上昇させました。この手法を、肺気腫または慢性閉塞性肺疾患(COPD)を持つ肺病態モデルマウスにそれぞれ用いることで、血中の尿酸値を上昇させた肺病態モデルマウスを作成しました。その結果、UOX遺伝子破壊とUOX阻害剤処置のいずれのモデルマウスにおいても、メスマウスのみ尿酸値が高くなることで、肺気腫の進行や呼吸機能の低下などの肺の症状が改善することが明らかになりました。一方、オスマウスの尿酸値が高くなると、肺の病気の症状は変化しないか、むしろ悪化する場合もあることがわかりました。このことより、尿酸は、意外にも、メスマウスの肺には保護的に働くことがわかりました。(図1)

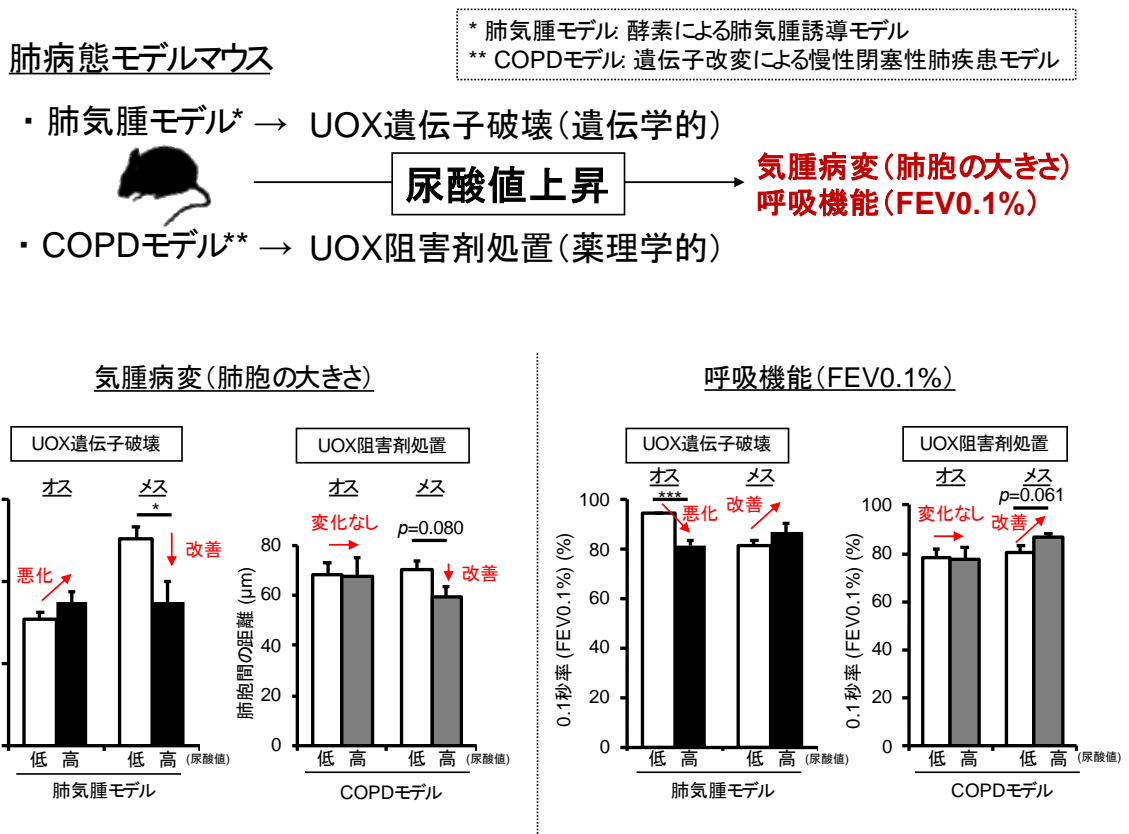


図1 肺病態モデルマウスの尿酸代謝酵素ウリカーゼ(UOX)の働きを抑制し、尿酸値を上昇させると、メスマウスのみ肺の病気の症状が改善する

さらに首藤准教授らは、ヒト肺上皮細胞を用いた実験から、尿酸は、肺上皮細胞にかかる酸化ストレスを抑制することも明らかにしました。また、興味深いことに、女性由来の肺上皮細胞を用いた解析から、尿酸による抗酸化作用は、女性ホルモンの存在によって消失

することが明らかになりました。このことは、女性ホルモン量が低い女性ほど、肺組織において、尿酸による抗酸化作用が発揮されやすいことを意味しており、女性ホルモン量が低下した高齢女性などに尿酸の保護作用が強く現れる可能性が示唆されました。(図 2)

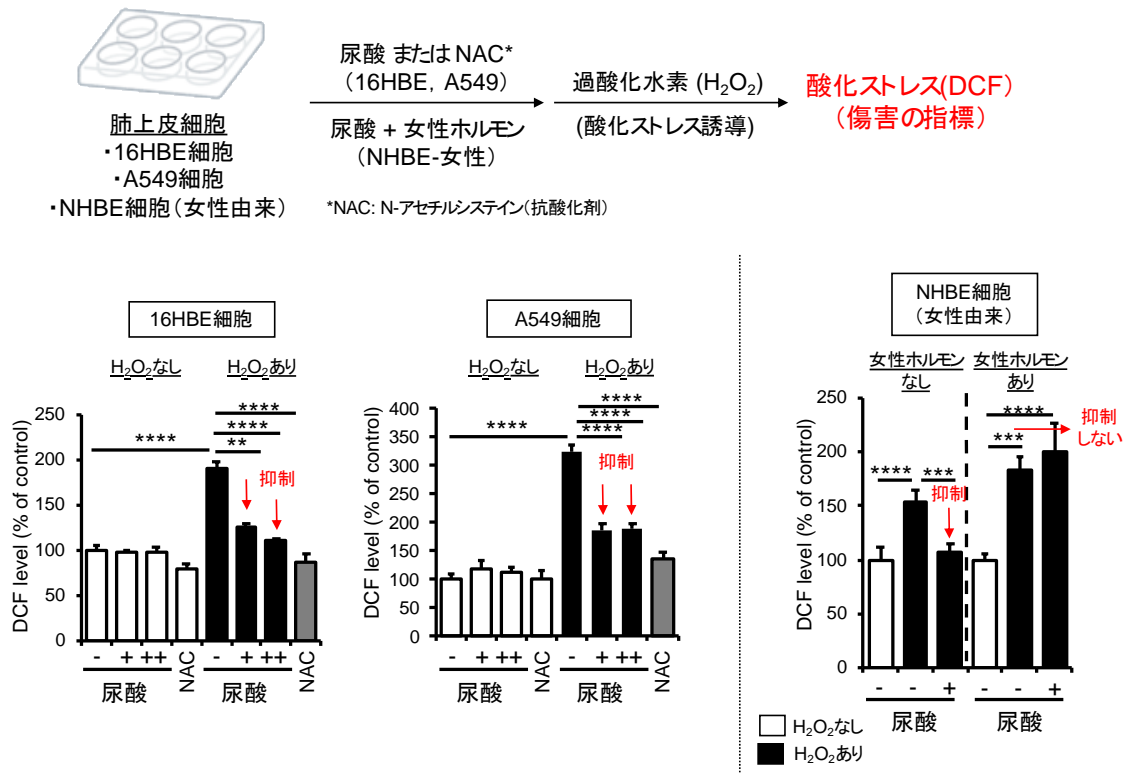
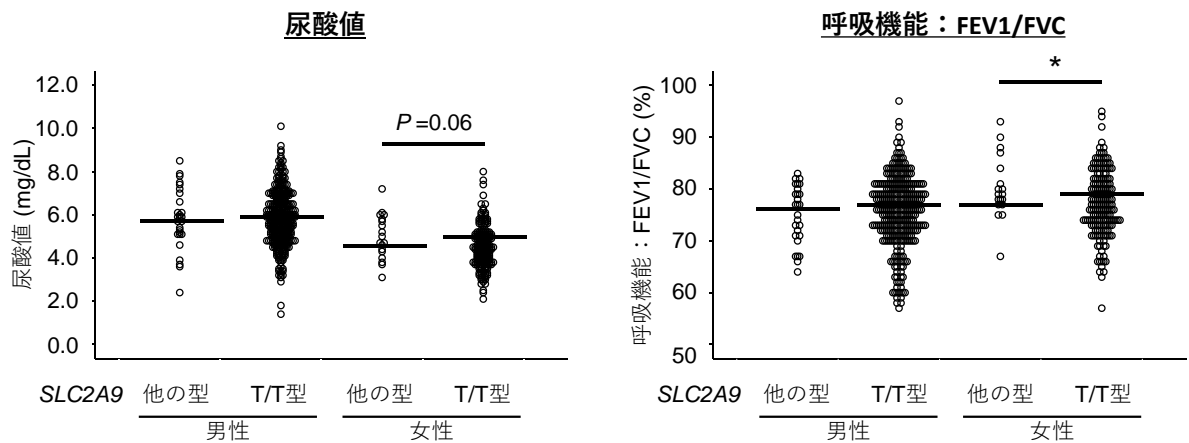


図 2 尿酸は、ヒト肺上皮細胞にかかる酸化ストレスを抑制し、この作用は、女性ホルモンの存在によって消失する(女性ホルモン量が低下した高齢女性などに尿酸の保護作用が強く現れる可能性を示唆)

次に、鬼木助教、猿渡教授らは、人間ドック受診者(50歳以上)を対象とした疫学解析により、女性においては、SLC2A9/GLUT9 T/T 遺伝子型保有者で尿酸値が高く(図 3: 左上図)、かつ呼吸機能の指標である FEV1/FVC も高いことを示し(図 3: 右上図)、本遺伝子型が肺機能に対して保護的に働いていることを明らかにしました。また、構造方程式モデリングの結果から(図 3: 下図)、本遺伝子型が尿酸高値を介して、肺機能維持に関わることを明らかにしました。過去に、閉経した女性に対する女性ホルモン療法は肺機能維持に良い影響を与えることが報告されており、我々のヒトでの検討結果から、閉経に伴って女性ホルモンが減少した女性では、尿酸の持つ抗酸化作用が肺機能保護に特に重要であることが示唆されました。



女性における各因子間の関係（構造方程式モデリング）

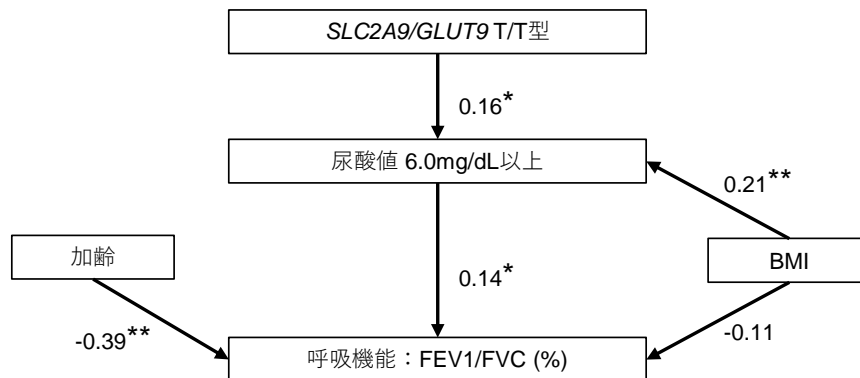


図 3 女性において、血中の尿酸値が高い(≥ 6.0 mg/dL)、または、尿酸高値を引き起こす SLC2A9/GLUT9 遺伝子多型(T/T 型)を持つ場合、呼吸機能の指標である FEV1/FVC (%) が高く、呼吸機能が維持されている

以上の、マウス・ヒト細胞を用いた実験およびヒト疫学解析の結果から、尿酸の肺における役割が明らかになりました。尿酸は、肺の組織に多く存在することがかねてより知られていましたが、これまでその働きは不明でした。また、男性と女性では、加齢や病気に伴う肺機能低下の程度も異なることも知られていました。本発見は、尿酸が、女性においてのみ、加齢や肺の病気に伴って進行する肺機能の低下に対して、意外にも保護的に働くことを証明した初めての発見です。(図 4)

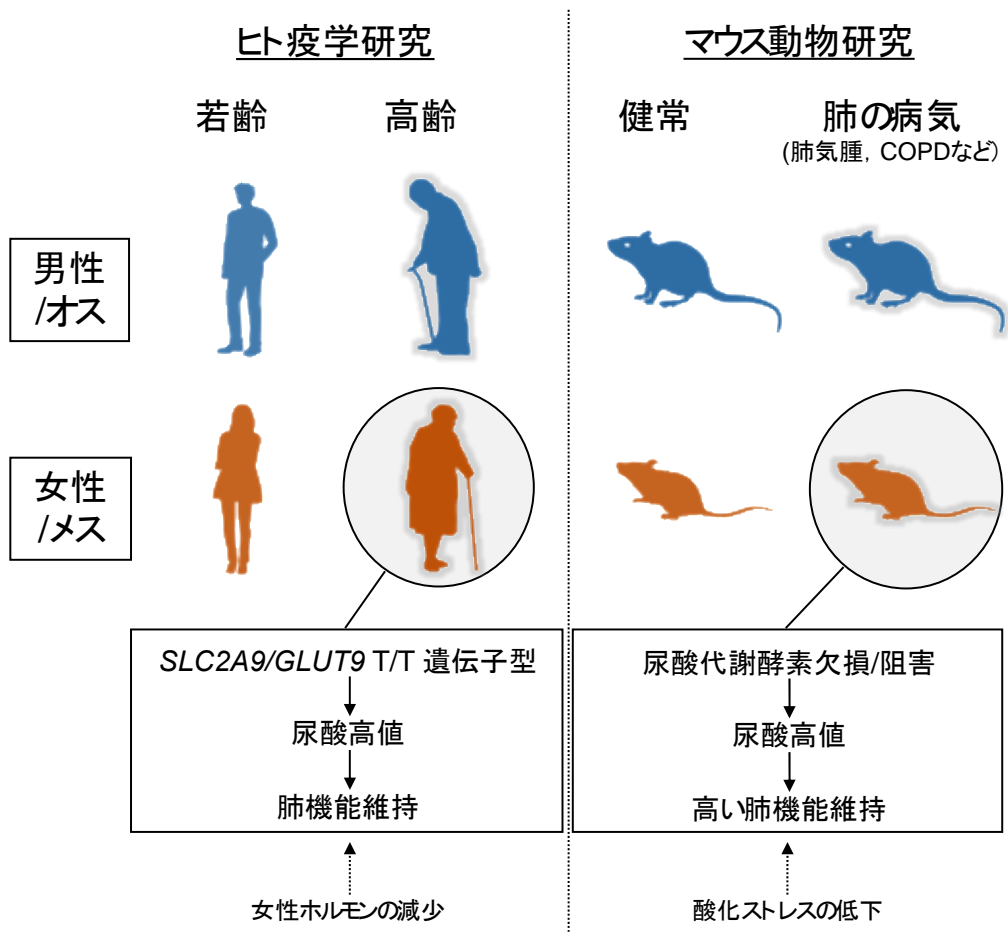


図 4 マウス、ヒト細胞を用いた実験およびヒト疫学解析の結果から、尿酸は、女性における加齢・病態時の肺機能を保護する働きを持つことが示された

尿酸高値は、痛風や腎障害等の病気を引き起こすことから、決して健康によいものではないですが、本研究成果は、加齢や病態が進行した女性において肺機能を維持するために、尿酸のような抗酸化物質が重要であることを改めて示唆するものです。実際、首藤准教授らのグループは、抗酸化機能をもつ栄養素ビタミン C や抗酸化剤 N-アセチルシステインが、肺の病気の進行を遅らせることも報告しており、今後、肺における尿酸や抗酸化物質の働きを改めて見直すことで、男女差に考慮した健康増進や肺疾患治療への応用が期待されます。

本研究は、日本赤十字社 熊本健康管理センターの人間ドック受診者の方々の臨床データを活用して行われました(熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会 ゲノム第 169 号)。また、本研究は、文部科学省科研費 (17K15510、17J11629、25460102、17H03570、16K08406)、熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラムの支援を受けて行われました。

【論文名】

Higher Blood Uric Acid in Female Humans and Mice as a Protective Factor against Pathophysiological Decline of Lung Function

【著者名・所属】

Haruka Fujikawa, Yuki Sakamoto, Natsuki Masuda, Kentaro Oniki, Shunsuke Kamei, Hirofumi Nohara, Ryunosuke Nakashima, Kasumi Maruta, Taisei Kawakami, Yuka Eto, Noriki Takahashi, Toru Takeo, Naomi Nakagata, Hiroshi Watanabe, Koji Otake, Yasuhiro Ogata, Naoko H. Tomioka, Makoto Hosoyamada, Tappei Takada, Keiko Ueno-Shuto, Mary Ann Suico, Hirofumi Kai, Junji Saruwatari*, Tsuyoshi Shuto* (*責任著者)

【掲載雑誌】

Antioxidants

【doi】

<https://doi.org/10.3390/antiox9050387>

【URL】

<https://www.mdpi.com/2076-3921/9/5/387>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室
担当: 首藤剛 (准教授)
電話: 096-371-4407
e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp