

尿酸降下薬による代謝制御が腎障害を抑えるメカニズムの解明

慶應義塾大学医学部内科学教室の藤井健太郎研究員、伊藤裕教授、内分泌時空医学寄附講座の宮下和季特任准教授、同医化学教室の久保重紀子助教らの共同研究グループは、マウスを用いた実験により尿酸降下薬として用いられるフェブキソスタットが、腎尿細管細胞の ATP 再合成を促進することで、腎障害の進行を抑えることを明らかにしました。

1. 研究の背景と概要

腎臓は細胞のエネルギー源である ATP（アデノシン 3 リン酸）を用いて、体に必要な電解質や水分を尿から再吸収し、体内環境を一定に保つ役割を果たします。糖尿病や腎炎により、腎不全が進行して腎臓の働きが低下すると、生涯にわたる透析療法が必要となります。近年、世界中で透析患者の増加が続くことから（Li et al., Nat Rev Nephrol., 2017）、腎不全の進行を抑える新しい治療法の開発が、内科学における喫緊の課題とされています。

現在、一過性の腎血流低下による急性腎不全（AKI）を反復すると、腎臓の働きが永続的に低下する慢性腎臓病（CKD）へと移行することが注目されていますが、腎不全進展のメカニズムは不明な点が多く、CKD の原因に則した治療法の開発は進んでいません。

今回の研究手法である質量分析イメージングとは、免疫染色等の従来の手法では可視化できない、分子量 1,000 以下の低分子代謝産物を可視化するイメージング手法で、その基盤技術は日本で開発されノーベル化学賞受賞の対象となりました（Tanaka et al., Rapid Commun. Mass Spectrom., 1988）。

研究グループは、腎動脈クリッピングで一過性に腎血流を遮断したマウスの急性虚血腎において、ATP などアデニル酸（注 2）代謝産物の臓器内分布を時間軸に沿って解析しました。

解析の結果、腎皮質の ATP は 10 分間の短い虚血（注 3）で 80%減少して腎機能が低下し、さらに血流再開 24 時間後も ATP の減少が継続され、元のレベルには回復しませんでした。

ATP などのアデニル酸は肝臓や腎臓で分解され、尿酸に変換されて尿中に排泄されます。尿酸値の上昇は痛風発作や慢性腎臓病（CKD）の増悪をひき起こすことから、血清尿酸値 8mg/dl 以上では、尿酸降下薬の服用が推奨されています。フェブキソスタットは、アデニ

尿酸から尿酸に分解する経路のキサンチンオキシダーゼを阻害する薬剤で、尿酸産生を抑える尿酸降下薬として 2011 年に市販されています。

今回、研究グループは、フェブキソスタットが ATP の分解経路を抑えることから、血流不足による ATP 低下がフェブキソスタットで緩和される可能性を着想し、腎動脈クリッピングで 10 分間腎臓の血流を遮断したマウスに、フェブキソスタットを投与して、腎機能に与える効果を検討しました。

血流再開後にフェブキソスタットを持続投与すると、ATP から尿酸への分解過程に存在するヒポキサンチンの増加が、質量分析イメージングを用いた解析で観察されました。また、腎皮質の ATP が増加しており（図 1）、ヒポキサンチンからのアデニル酸（ATP、ADP、AMP）再合成の作用と考えられました。

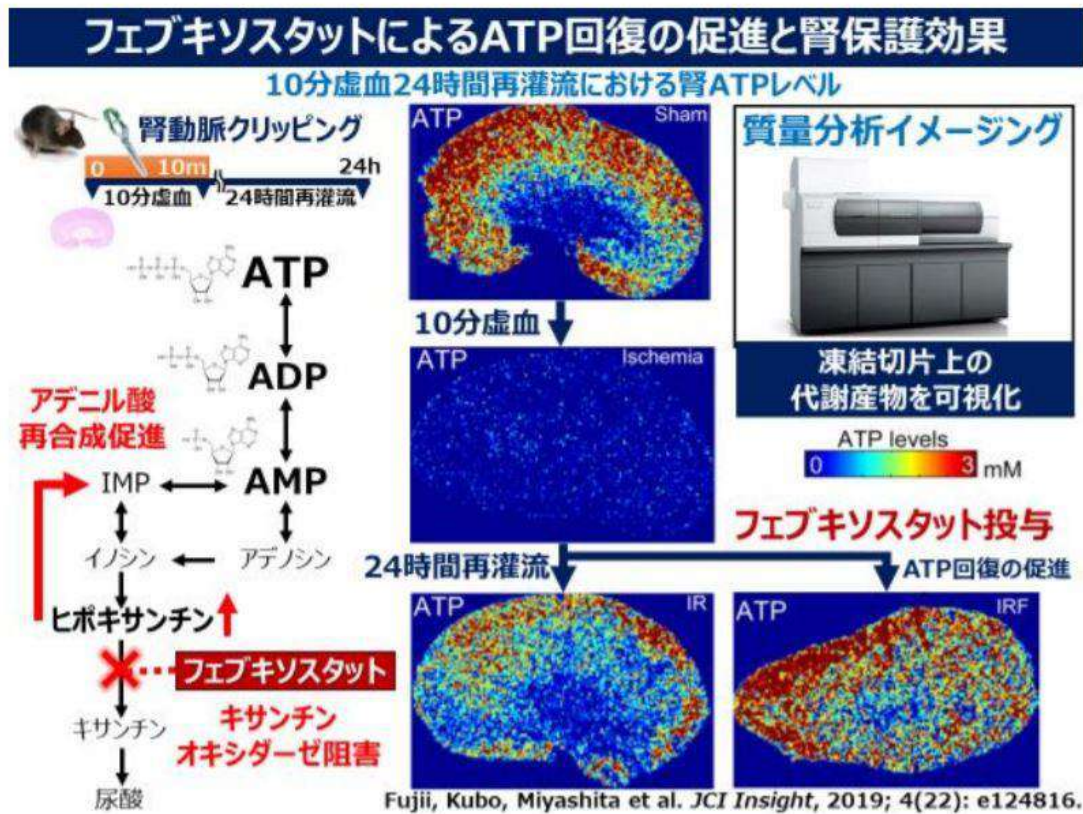


図 1: 質量分析イメージングによる 10 分虚血 24 時間再灌流に伴う腎 ATP レベル変動の解析。

腎動脈クリッピングによる 10 分間の血流遮断で腎皮質の ATP が 80%減少し、腎機能が低下した（図中段）。血流再開後にキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタットを持続投与すると、アデニル酸再合成によって ATP 回復が促進され、腎機能改善

につながった（図下段）。

さらに、腎尿細管細胞を用いた検討において、アデニル酸（ATP、ADP、AMP）を再合成する酵素である、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ 1（HRPT1）を阻害すると、フェブキソスタットによる ATP 回復の促進作用が消失しました。

これらの結果から、フェブキソスタットは、アデニル酸再合成によって、血流不足に伴う ATP レベルの低下を緩和し、腎保護効果を発揮することが明らかになりました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の研究では、血流不足に伴う ATP 低下の遷延が腎障害を引き起こすことを明らかにしました。このことは①代謝変容が腎不全進展のメカニズムであり、また、②細胞代謝を制御することが、腎不全の新たな治療戦略となる可能性を示唆しています。

フェブキソスタットは、ヒポキサンチンの分解を抑え、ヒポキサンチンから ATP を再合成するサルベージ経路を活性化することで、腎障害を抑制しました。マウスで示された、フェブキソスタットによるアデニル酸再合成による腎保護効果が、ヒトにおいても有効であるかどうかを検証する、今後の研究が期待されます。

本研究成果は 11 月 14 日、『JCI Insight』に公開されました。

論文情報

英文タイトル: Xanthine oxidase inhibitor ameliorates postischemic renal injury in mice by promoting resynthesis of adenine nucleotides.

掲載誌: JCI Insight

DOI: 10.1172/jci.insight.124816.

日文新聞发布全文

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/11/15/191115-2.pdf>

文: JST 客观日本编辑部翻译整理