

尿酸代謝における肝臓の生理的役割

国信 清香¹⁾・齋藤亜衣子²⁾・佐野 尚美²⁾
西田 由香²⁾・加藤 秀夫²⁾

緒 言

核酸は遺伝情報の伝達やタンパク質の合成に関わる生命の根幹物質であり、体内合成と食事摂取によって一定に保持されている。尿酸は肝臓でのde novo合成、体内での核酸分解、食事によるプリン体の摂取によって生成され、腎臓や腸管などから排泄される。このような生成と排泄のバランスにより、体内での尿酸は一定に保たれている¹⁾。しかし、核酸を多く摂取し続けると、尿酸の生成量が増加し、高尿酸血症の原因となる。高尿酸血症の発症には食生活の乱れや運動不足が関与している。高尿酸血症に関する研究の多くは、プリン体の過剰摂取による尿酸生成と肥満による尿酸排泄機能の低下が主因として考えられている。尿酸の代謝処理における肥満の生理的役割については不明な点が多い。

本研究では、尿素などの窒素最終代謝物の生成に関与する肝臓に着目し、門脈血液と肝静脈血液より、尿酸代謝における肝臓の役割を検討した。さらに、疫学調査による肥満と尿酸の関係についても明らかにした。

方 法

研究1：尿酸代謝における肝臓の生理的役割

1. 実験条件

9週齢のwistar系雄ラット24匹に、市販標準飼料（オリエンタル酵母、飼育用MF、エネルギー組成比：タンパク質28%、脂質14%、糖質58%）を与え、新しい環境に適応させるために1週間の予備飼育をした。その後、普通食、高脂肪食、高砂糖食の3群に分け、22日間飼育した。実験に用いた飼料のエネルギー組成比は図1に示した。高脂肪食は、普通食の2倍の脂肪量、高砂糖食は、普通食の2倍の砂糖量とした。照明条件は、10：00～22：00が暗期、22：00～翌日10：00が明期の明暗サイクルとした。暗期の10：00～18：00を摂食時間とし、水は自由に摂取させた。また、ラット回転式運動量測定装置（KN-78-R）（図2）にて1日の自発的な運動量を回転数で記録した。

採血は、摂食4時間後に行い、肝臓に入る直前の門脈と肝臓から放出される肝静脈より同時採血を行った（図3）。門脈血液では、小腸での栄養素の消化吸收を観察でき、門脈・肝静脈の両血液の差から、肝臓での栄養素の

	タンパク質	脂質	砂糖	糖質	(%)
普通食	15	25	20	40	
高脂肪食	15	50	11	24	
高砂糖食	15	25	40	20	

図1. 実験食のエネルギー組成比

1) 安田女子大学 家政学部 管理栄養学科

2) 県立広島大学 人間文化学部 健康科学科

代謝を観察することが可能である。

また解剖処理し、内臓脂肪に値する4種類の脂肪組織(腸間膜、腎周囲、副睾丸、後腹壁)を採取し重量を測定した。血液サンプルは、分析に用いるまで-80℃で凍結保存した。

2. 測定方法

(1) 血糖

グルコースCIIテストワコー(和光純薬工業)を用いて測定した。

(2) 血中尿酸

デタミナーL UA(協和メディックス)を用いて測定した。

3. 統計処理

データは、平均値±標準誤差で示した。得られた結果を食餌組成と食餌摂取による効果に関する二元配置分散分析で統計処理し、交互作用の有無を検討した。また、多重比較については、Scheffeの方法に従って行い、いずれも $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。

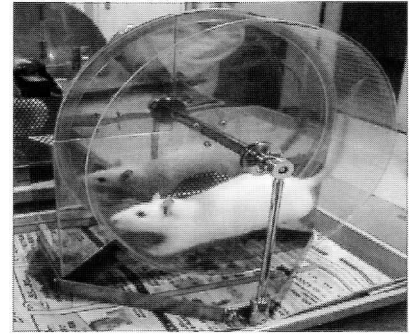


図2. ラット回転式運動量測定装置(KN-78-R)

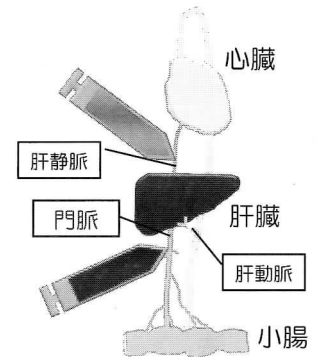


図3. 採血方法

研究2：疫学調査による肥満と血中尿酸の関係

1. 実験条件

広島県江田島市内に在住する20～90代の男性471名、女性862名(計1,333名)(表1)を対象に腹囲と血中尿酸の関係について調べた。

2. 統計処理

PASW Statistics base 18 for windows (SPSS Japan Inc.)を用いて、Pearsonの相関係数を算出し、相関関係を検討した。

結 果

研究1：尿酸代謝における肝臓の生理的役割

どの実験食群のラットも体重は増加し、食餌組成の違いによる差がなかった。高脂肪食の摂取量が他の実験食群に比べて少なかった。しかし、平均摂取エネルギー量に換算すると、普通食($66.2 \pm 1.7 \text{kcal}$)に比べて、高脂肪食($77.0 \pm 2.1 \text{kcal}$)と高砂糖食($77.8 \pm 1.7 \text{kcal}$)で増加した。

肝臓での糖代謝処理能は門脈血糖と肝静脈血糖の差で示した(図4)。どの実験食群においても吸収された糖質は肝臓で代謝処理されて、肝静脈の血糖が低下した。高脂肪食や高砂糖食は、普通食に比べて、門脈と肝静脈の差が小さく、肝臓での糖利用が低下したと考えられる。

肝臓における尿酸代謝について図5に示した。普通食では、門脈で生成された尿酸は肝臓で代謝処

表1. 調査の対象者数

年代	人 数	
	男性	女性
20代	1	2
30代	7	31
40代	16	40
50代	25	104
60代	202	375
70代	190	263
80代	30	45
90代	0	2
計	471	862

理され、肝静脈で低下した。高脂肪食では、ラットの異常値 (3.0mg/dl以上)²⁾に相当する上昇が認められた。高脂肪食は、普通食に比べて、門脈血中の尿酸が増加しただけでなく、肝臓での尿酸処理も低下した。高砂糖食は、高脂肪食に比べて肝臓での尿酸処理は高かった。血糖の他に血中尿酸の代謝において、肝臓が重要な役割を果たしていることが示唆された。

次に、食餌組成の違いによる内臓脂肪量を部位別で比較してみると、どの部位においても普通食に比べ高脂肪食で体脂肪の増加が認められた(図6)。また、一日当たりの自発的運動量を調べてみると、普通食1602±296回転、高脂肪食1265±184回転、高砂糖食1816±485回転となり、普通食や高砂糖食に比べ高脂肪食で運動量が少なかった。内臓脂肪量と運動量の関係を調べてみると、図7のように内臓脂肪量の増加に伴って運動量の有意な低下が認められ、エネルギー収支が乱れていることが考えられる。高脂肪食は内臓脂肪量の増加と尿酸値の上昇をもたらしたので、内臓脂肪量と門脈血中尿酸の関係について検討した(図8)。内臓脂肪量の増加に伴って、門脈血中の尿酸は増加する傾向が認められた。

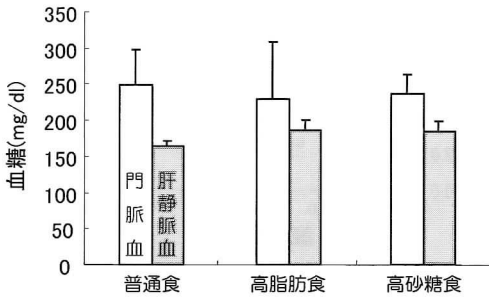


図4. 肝臓における糖代謝処理

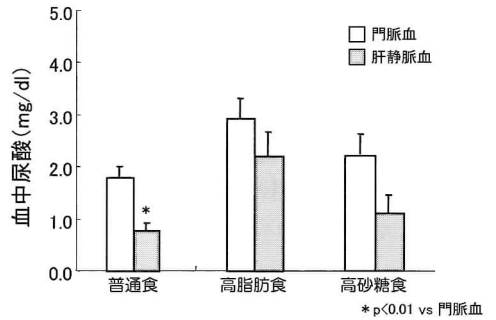


図5. 肝臓における尿酸代謝処理

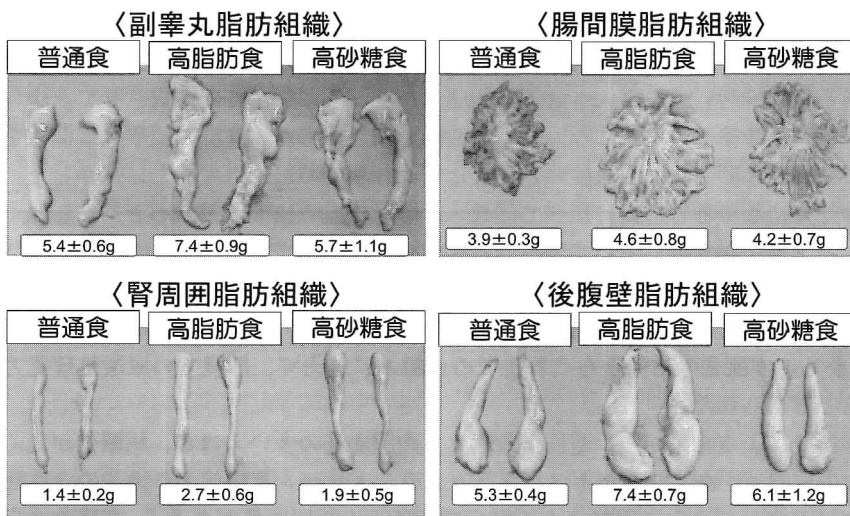


図6. 食餌組成の違いによる部位別内臓脂肪量

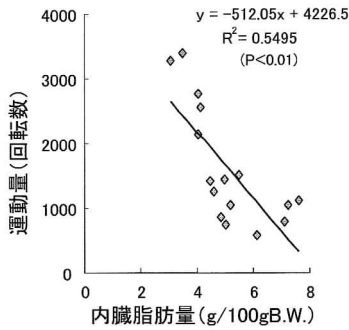


図7. 内臓脂肪量と運動量の関係

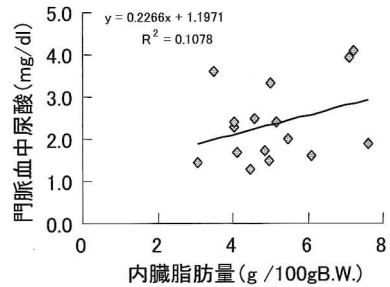


図8. 内臓脂肪量と門脈血中尿酸の関係

研究2：疫学調査による肥満と血中尿酸の関係

動物実験による肝臓を中心とした尿酸代謝の研究から得られた知見より、疫学調査による肥満と尿酸の関係について検討した。内臓脂肪と関係する腹囲と血中尿酸の関係をみると、男性、女性ともに腹囲の増加に伴って、血中の尿酸値が上昇し有意な正相関が認められた（図9）。このことから、腹囲の増加は、血中尿酸値を高めることが示唆された。

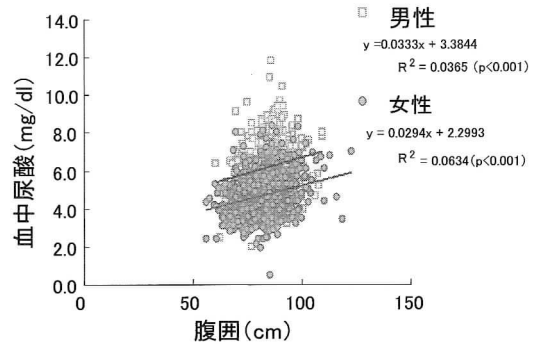


図9. ヒトにおける腹囲と血中尿酸の関係

考 察

本研究では、尿酸代謝の生理的役割を明らかにするため、尿素などの窒素最終代謝物の生成に関与する肝臓に着目し、肝臓に入る前の門脈と肝臓から放出される肝静脈の血液から尿酸代謝を調べた。

摂食によって、門脈血中の尿酸が上昇し、肝静脈血中で低下した。門脈と肝静脈の血中尿酸には正の相関関係が認められたことから、門脈と肝静脈の血中尿酸から肝臓での尿酸処理能力を評価することが可能である。内臓脂肪量を増大させる高脂肪食をラットに一定時間摂取させて血中の尿酸がどのように影響するのかを検討したところ、門脈血の尿酸が上昇した。肝臓の尿酸処理能力を調べてみると、普通食では門脈・肝静脈血中尿酸の差が大きく、肝臓での尿酸処理能力は高かった。しかし、高脂肪食や高砂糖食になると普通食に比べて門脈・肝静脈の血中尿酸の差が小さく、肝臓での尿酸処理能力は低下した。高脂肪食群において肝臓での尿酸処理が低下する原因として、内臓脂肪蓄積による尿酸の尿排泄の低下が考えられる。高尿酸血症の成因は、内臓脂肪蓄積によって、肝臓でのde novo合成が亢進することによる尿酸産生過剰と腎臓での尿酸再吸収亢進による尿酸排泄低下がよく知られている³⁾。しかし、本研究の結果からこれまでの仕組みに加えて、肝臓での尿酸処理能力低下も1つの要因であると考えられた。

一方、疫学調査による結果から、腹囲が大きく、内臓脂肪の多い人ほど、尿酸値が高くなることが判明した。血中尿酸値が高くなるほどメタボリックシンドロームを構成する因子の合併数が増強し⁴⁾、血清尿酸値とメタボリックシンドロームの発症頻度は正の相関関係がある⁵⁾。高尿酸血症および痛風の薬物療法が必要になる前に食生活の面からの予防対策が必要である。Busettoは、種々の代謝異常

を合併した重度肥満患者ではわずか数kgの減量でも尿酸代謝が改善することを報告しており、減量初期における内臓脂肪の急速かつ選択的な減少の結果と考えられている⁶⁾。また、肥満ラットの内臓脂肪のみを外科的に除去すると些少な体重減少にもかかわらず、肝臓のインスリン抵抗性や全身の糖代謝が顕著に改善することも報告されている⁷⁾。

痛風に限らず、メタボリックシンドロームを予防・改善する上で、主食+主菜+汁物+副菜(1~2品)のバランスのとれた食事を心がけることが大切である。量は腹八分目とし、野菜やきのこ、海藻など、できるだけ多くの食材を使うことが大切である。また、運動においては、血中尿酸値を上昇させるような激しい運動(無酸素運動)を避け、ウォーキングなどの有酸素運動が運動負荷として最適である。

今回の研究成果から、尿酸代謝において肝臓が重要な役割を担っていることを明らかにした。また、肥満に伴う尿酸代謝異常は、代表的な代謝疾患の1つであるメタボリックシンドロームと密接に関連しており食生活の重要性を浮き彫りにした。

要 約

尿素などの窒素最終代謝物の生成に関与する肝臓に着目し、門脈と肝静脈の両血液成分を調べ、尿酸代謝における肝臓の生理的役割を検討した。肝臓を経由した肝静脈血中の尿酸値は、門脈血中より低かったことから、尿酸代謝における肝臓の重要性が明らかとなった。しかし、高脂肪食を摂取すると、門脈・肝静脈血の双方で尿酸値の上昇が認められた。高脂肪食では、内臓脂肪量が増加し、肝臓での尿酸処理能力の低下が関与している可能性が示唆された。また、疫学調査においても血中尿酸値は腹囲と正の相関を示したことから、高脂肪食の摂取や内臓脂肪量の蓄積は、肝臓における尿酸代謝異常を誘発する可能性がある。高尿酸血症の予防には、肥満やメタボリックシンドロームの改善が不可欠である。

文 献

- 1) 上代淑人：ハーパー・生化学 原書25版，丸善株式会社：417-431, 2001.
- 2) Li Y, Sato M, Yanagisawa Y, et al : Effects of angiotensin II receptor blockers on renal handling of uric acid in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 23 : 263-270, 2008.
- 3) 藤森新：メタボリックシンドロームと高尿酸血症，高尿酸血症と痛風，16 : 113-120, 2008.
- 4) Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al : Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 69 : 928-933, 2005.
- 5) Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA : Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. *Arch Med Res* 37 : 883-889, 2006.
- 6) Busetto L : Visceral obesity and the metabolic syndrome ; Effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11 : 195-204, 2001.
- 7) Choi HK, Curhan G : Soft drinks, fructose consumption. and the risk of gout in men ; Prospective cohort study. *BMJ* 336 : 309-312, 2008.

Summary

Physiological role in liver on uric acid metabolism in rats

Kiyoka KUNINOBU¹, Aiko SAITO², Naomi SANO²,
Yuka NISHIDA², Hideo KATO²

The aim of the present study is to investigate the physiological role of the liver on uric acid metabolism in rats. We measured plasma uric acid levels in portal vein and hepatic vein in rats fed a standard diet or a high fat diet. The uric acid level of hepatic vein was lower than that of portal vein. This result showed that the liver was involved in uricolysis. In rats fed the high fat diet, the uric acid levels were elevated in both of portal and hepatic veins. The increase of visceral fats, which had caused by the high fat diets, would decrease a performance of uric acid metabolism in the liver. We also showed a significant positive correlation between serum uric acid level and abdominal circumference in human. In conclusion, our findings suggested that abstention from high fat diet and reduction of visceral fat are important for prevention of hyperuricemia.

1 Yasuda Woman's University

2 Prefectural University of Hiroshima