

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Analysis of Purine Metabolism to Elucidate the Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Renal Hypouricemia

プリン代謝の解析による腎性低尿酸血症の急性腎障害の病態の解明

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野

大学院生 宮本 大資

Biomedicines, 10, 1584, 2022 掲載

DOI: 10.3390/biomedicines10071584

尿酸が活性酸素のスキャベンジャーであることは知られているが、生体内での尿酸の生理学的作用については不明な点が多く、低尿酸血症の人体に対する影響も明らかになっていない。低尿酸血症をきたす代表的な疾患として、腎性低尿酸血症 (renal hypouricemia : RHUC) とキサンチン尿症 (xanthinuria : XU) が知られている。RHUC は通常、無症状であるが、激しい運動後に急性腎障害 (Exercise-induced acute kidney injury : EIAKI) をきたすことがある。その原因として、尿酸は活性酸素のスキャベンジャーとして働くため、低尿酸血症である RHUC では活性酸素による障害を受け、血管攣縮によって腎虚血をきたすという仮説が提唱されている。しかしながら、同じく低尿酸血症をきたす XU では EIAKI の報告は存在せず、この仮説には矛盾が生じている。

本論文において申請者は、低尿酸血症患者のプリン代謝を解析するために、腎不全を起こすことなく、局所的に運動負荷状態を再現できる片側前腕の虚血運動負荷試験系を確立し、健常者 5 名、RHUC 患者 6 名、XU 患者 1 名に対し、虚血運動負荷試験を行い、プリン代謝変動を比較することで、RHUC の EIAKI の発症機序の解明を試みた。

運動負荷前の全血中のヒポキサンチン (hypoxanthine : HX) 濃度は、健常者群で平均 1.6 $\mu\text{mol/L}$ 、低尿酸血症群でも平均 1.6 $\mu\text{mol/L}$ であったが、運動負荷後に HX 濃度は急激に上昇し、10 分後の採血では、健常者群で平均 18.8 $\mu\text{mol/L}$ 、低尿酸血症群で平均 16.0 $\mu\text{mol/L}$ まで増加した。最大値を示した後の HX の動態をみると、健常者群と XU 患者では、HX 濃度は緩徐に減少していく一方で RHUC 患者群では急激な血中濃度の低下を認めた。そこで、HX クリアランスを算出したところ健常者群で平均 1.24、XU 患者で 1.23、RHUC 患者群で平均 4.08 であり RHUC 患者群で有意に HX クリアランスが上昇していることが明らかになった ($P=0.0006$)。また、HX クリアランスをクレアチニンクリアランスで除した部分 HX クリアランスも、運動負荷後に健常者群が 0.09 である一方で、RHUC 患者群では 0.45 と有意に高値であった ($P=0.011$)。本研究の結果より、RHUC 患者が EIAKI をきたすメカニズムと

して、低尿酸血症でなく HX 濃度の低下が病態に関与している可能性が示唆された。

虚血運動負荷試験を行い測定したプリン代謝産物の中で、HX が健常者と RHUC 患者群で有意差をもって変化した。運動負荷後の血中 HX 濃度の低下率は、健常者や XU 患者と比べ、RHUC 患者群で大きく、運動負荷後の部分 HX クリアランスも RHUC 患者群で大きかった。HX 動態の違いは、運動負荷によって RHUC 患者群で尿中 HX 排泄量が増えたことで、血中 HX が急激に低下したことを示唆している。しかしながら、腎臓における HX トランスポーターは未だ同定されておらず、体内での HX 動態調節の詳細は不明である。RHUC 患者で欠損する尿酸トランスポーターのひとつ URAT1 は、直接 HX を輸送しないことが報告されており、URAT1 の欠損により他のプリントランスポーターの発現が変化し、HX 動態に影響を与えている可能性もあるが、今後さらなる研究が必要である。また RHUC 患者の EIAKI の予防にアロプリノールが有用であることが報告されており、アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを阻害し、サルベージ経路の基質である HX を増加させる作用を持つことが明らかになっている。このことは、アロプリノールによって HX が増加することで EIAKI を予防している可能性が考えられ、今回の仮説と合致する。

第二次審査では、尿酸の生理的・病態生理的意義について、虚血運動負荷試験系のプロトコールについて、ATP と急性腎障害の関連について、ATP と HX の関係性について、尿酸代謝における SNP の関与について、などに関して質疑がなされ、それぞれに対する的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、RHUC 患者が EIAKI をきたすメカニズムとして、低尿酸血症でなく HX 濃度の低下が病態に関与している可能性があることを明らかにするとともに、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示している。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。