

高尿酸血症と糖代謝

公益財団法人朝日生命成人病研究所 研究部長
櫛山 暁史

はじめに

血清尿酸値は、生活習慣病を含むさまざまな疾患の発症進展の重要な危険因子となることが明らかとなっている。尿酸は核酸由来であるので、アデノシン三リン酸(ATP)をはじめとしたエネルギー代謝との関連が深い。生体でエネルギー産生のために最もダイナミックにやり取りされる基質はブドウ糖で、その血中レベルである血糖値と関わりの深い2型糖尿病は、尿酸代謝と切っても切れない関係にある。ところが、高血糖状態では血清尿酸値は低くなる¹⁾。

このために、一般的に糖尿病患者における血清尿酸値への関心は決して高くない状況で、尿酸産生の関与する病態ではリスクの見過ごしに繋がりをうる。本稿では尿酸代謝と糖代謝との関係について述べる。

1 尿酸産生と糖代謝

血清尿酸値は、尿酸産生と排泄との間のバランスによって決定されるが、尿酸産生の律速段階は、ヒポキサンチン→キサンチンを尿酸に酸化するキサンチンデヒドロゲナーゼ/キサンチンオキシダーゼ(XO)酵素の酵素反応であり、XOに富む肝臓および小腸が血清

尿酸の主要な供給源であると考えられている。ただしXOは、脂肪組織、血管内皮およびマクロファージ²⁾においても発現され、それらの生活習慣病への関与が示唆される。尿酸産生速度は、基質量とXO活性の量に基づいて産生されるが、非常に多くの要因で産生の増加をきたす(図1)³⁾。

エネルギーの過剰は細胞内脂肪蓄積をきたすとXO活性自体が増加するが、プリン体の産生増加による基質の増加の可能性もある。図2のように、ブドウ糖の大量摂取や、果糖の摂取により果糖が増加すると、果糖はブドウ糖と異なり代謝の酵素反応が代謝産物によるアロステリック阻害を受けないため、急速な代謝をきたすことで核酸代謝が亢進し、尿酸産生が増加する。これは高血糖をきたさないためと糖化の早い果糖を早く代謝するためには合目的であるが、代謝への負担は大きいといえる。

一方で、エネルギー消費である運動、欠乏である飢餓、虚血・低酸素、あるいは低血糖といった要因はATPの消費を生じるためXO基質を増加させる。古くからアルコール性の低血糖状態ではglucose-6-phosphatase(G6Pase)阻害による低血糖を生じるとされる⁴⁾が、I型糖原病(von Gierke病)のように、ペントースリン酸回路への基質流入増加からの核酸代謝増