

蓚酸代謝関連酵素に尿路結石治療の未来を求めて

高山 達也, 永田 仁夫, 麦谷 莊一, 大園誠一郎
浜松医科大学泌尿器科学講座

FUTURE PERSPECTIVE IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS BASED ON OXALATE METABOLISM

Tatsuya TAKAYAMA Masao NAGATA Soichi MUGIYA and Seiichiro OZONO
The Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Urinary excretion of oxalate is one of risk factors in urinary stone formation. Prevention of undesirable overflow into the production of oxalate definitely leads to a decrease of urolithiasis. The activity of serine : pyruvate/alanine : glyoxylate aminotransferase (SPT/AGT) or glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR), the key enzyme of primary hyperoxaluria type 1 and 2, respectively, and their subcellular distribution highly affects the oxalate production. On the other hand, urolithiasis is tightly related to lifestyle disease, such as diabetes mellitus and insulin resistance. The hypothesis that insulin resistance induces mitochondria dysfunction, resulting in the decrease of mitochondria-related enzyme activity is a very attractive new treatment strategy of urolithiasis. Namely, the improvement of insulin resistance might prevent stone formation.

(Hinyokika Kyo 57 : 39-41, 2011)

Key words : Urolithiasis, Oxalate metabolism, Glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase, Insulin resistance

緒 言

蓚酸は尿路結石症のリスクファクターであり、この単純な構造のジカルボン酸が尿中に排泄されなければ蓚酸カルシウム結石は生じないはずである。そのためには蓚酸を産生させないこと、吸収を減らすこと、分解してしまうことが必要となる。

分解に関しては欧米を中心に蓚酸分解菌 (oxalobacter formigenes) や蓚酸分解酵素の経口投与による治療が行われている¹⁾。また、吸収に関しては腸管の蓚酸トランスポーターの知見が蓄積されつつある²⁾。われわれはこれまでに原発性高蓚酸尿症を通じて蓚酸代謝関連酵素の研究を行い、蓚酸産生のメカニズムについて検討してきた^{3,4)}。

今回は蓚酸代謝関連酵素とインスリン抵抗性との関連についての考察を概説する。

蓚酸関連酵素の細胞内局在

原発性高蓚酸尿症 1, 2 型の原因酵素である SPT/AGT (serine : pyruvate/alanine : glyoxylate aminotransferase), GRHPR (glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase) は蓚酸の直接の前駆体であるグリオキシル酸を基質とし、蓚酸の削減に関わっている⁵⁾ (Fig. 1)。

SPT/AGT は主に肝臓に発現し、種特異的、食習性依存性の細胞内局在を示し、ヒトや草食動物ではペルオキシソームに局在し、肉食動物ではミトコンドリア

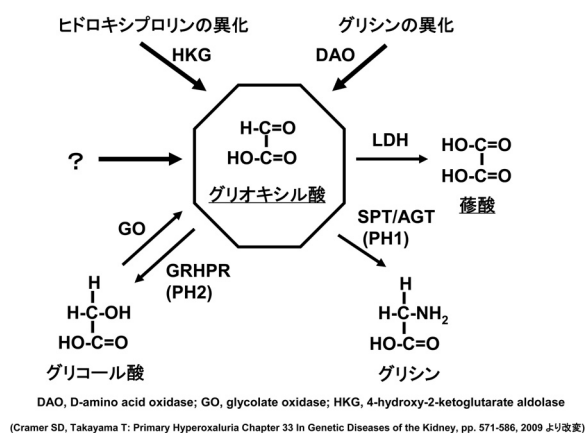


Fig. 1. 蓚酸, その前駆物質 (グリオキシル酸) と関連酵素。

に局在する。また、ラットやマウスなどのげっ歯類では両方のオルガネラに局在する。つまり、ヒトや草食動物では、植物由来のグリコール酸から生じる有害なグリオキシル酸をペルオキシソーム内でグリシンに変換し、一方、肉食動物では、肉など、高タンパクな食事の摂取で生じるヒドロキシプロリン (総蛋白の30%を占めるコラーゲンの13%を構成する) 由来のグリオキシル酸をミトコンドリア内でグリシンに変換している (Fig. 2)。GRHPR は、SPT/AGT と同様に肝臓に主に発現する。ヒトではサイトソル、ミトコンドリアに局在する (Fig. 3)。他の動物種での組織やオルガネラ局在については十分に検討されていない。

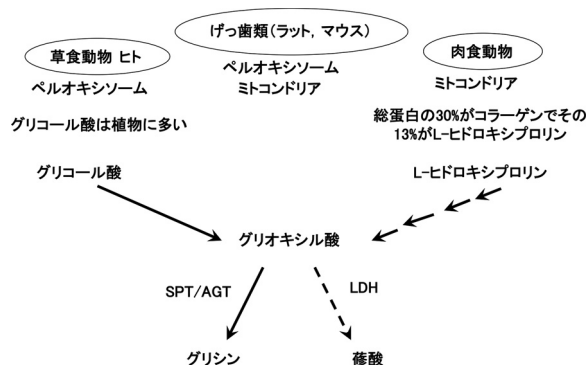


Fig. 2. SPT/AGT の種特異的、食習性依存性細胞内局在。

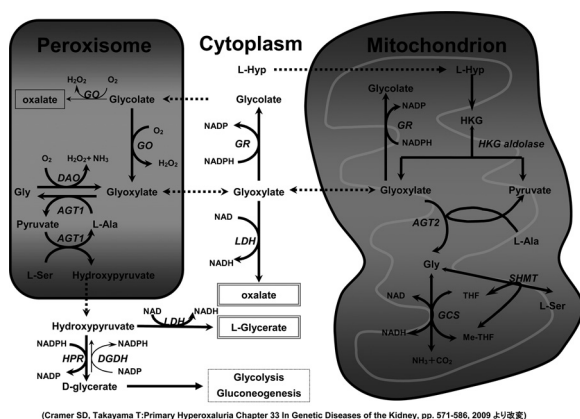


Fig. 3. ヒト肝細胞における SPT/AGT と GRHPR の細胞内局在。

ヒトは SPT/AGT の局在からは草食動物と同類である。通常、草食動物は肉を食べないが、ヒトは肉を食べ、それは重要なエネルギー源でもある。ヒトが肉を食べた場合、ヒドロキシプロリンから生じたグリオキシル酸は SPT/AGT がミトコンドリアには局在しないため、代謝されない。しかし、ミトコンドリアに局在する GRHPR によりグリコール酸に変換され、尿酸はそれほど産生されないと予想される (Fig. 3)。

食物連鎖から草食動物について肉食動物が出現したと仮定すると、GRHPR のミトコンドリア局在は進化の過程で生じた現象とも推測できる。

また、われわれは、これまでに尿酸の産生を減らす方法として、ラットの実験において SPT/AGT の活性を上げることで尿酸産生を減らすことができることを確認した⁶⁾ (Fig. 4)。

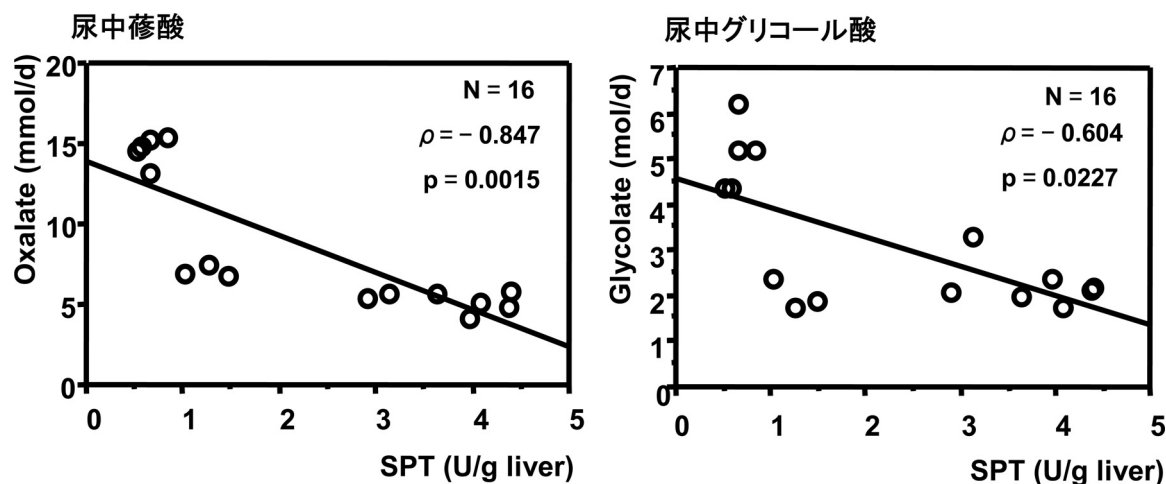
生活習慣病としての尿路結石症

近年、生活習慣病と様々な疾患との関連が注目されている。その背景には日本人の食生活や運動などの生活習慣の変化が起因するとされている。厚生労働省の2007年度国民健康・栄養調査結果の概要によれば、第二次世界大戦後の1946年から2007年までの日本人の摂取エネルギー量は、約 2,000 kcal/日 でほとんど変動はないが、その摂取内容は糖質の割合が減少し、脂質の割合が明らかに増加している。さらに健康日本21の歩数目標は男性で9,200歩、女性で8,300歩であるが、2007年では男性7,321歩、女性で6,267歩と明らかに減少している。つまり、脂質の摂取が増した上に運動不足になり、インスリン抵抗性を含めた生活習慣病を起ししやすい環境にあると言える。

尿路結石症についても同様で、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病などとの関連についての報告が散見される。糖尿病や肥満の患者では尿路結石症が多く、尿中尿酸排泄が若干増加しているという報告がある^{7,8)}。また、インスリン抵抗性により尿は酸性化され、尿酸結石を含めた尿路結石形成に促進的に働くとされている。

インスリン抵抗性とミトコンドリア機能障害

過食は末梢組織で脂肪の蓄積や活性酸素 (ROS) の



(Takayama et al.: Kidney Stones: inside & Out. pp 188-189, 2004 より改変)

Fig. 4. SPT 活性と尿中尿酸、グリコール酸排泄との関係。

産生, 細胞機能障害を引き起こし, II 型糖尿病の原因となるとされ, また, インスリン抵抗性を示したヒトおよびマウスでは, 筋中での脂肪蓄積およびミトコンドリア機能障害が見られ, 骨格筋のミトコンドリア機能障害と II 型糖尿病の関連性が示唆されている⁹⁾. 高グルコースによるミトコンドリア電子伝達系の亢進および脂肪酸の過剰による NADPH oxidase の活性上昇から活性酸素が増し, ミトコンドリア機能障害を来すと考えられてきたが¹⁰⁾, 近年, 生理的な ROS はインスリンシグナル伝達を強化してインスリン感受性を改善することも報告され¹¹⁾, インスリン抵抗性に伴うミトコンドリア機能障害の発生機序の解明には至っていない.

ミトコンドリア機能障害と蓚酸代謝

GRHPR はサイトソル, ミトコンドリアに局在する. インスリン抵抗性に起因するミトコンドリア機能不全がミトコンドリア GRHPR の活性低下をもたらし, グリオキシル酸からグリコール酸への変換が低下し, グリオキシル酸から LDH により蓚酸が産生され, mild hyperoxaluria を生じているという仮説はたいへん魅力的である. つまり, インスリン抵抗性を解除できれば, 蓚酸の排泄が正常化すると予測される. さらに尿の酸性化が是正され尿路結石症予防に繋がると考えられる. また, インスリン抵抗性の予防として, 運動量を増やすこと, 脂肪の摂取を減らすことが重要で, これによりミトコンドリアがより効率的に脂肪を燃焼しやすくなるとされている.

結 語

蓚酸代謝関連酵素とインスリン抵抗性との関連について考察した. 再発を含めた尿路結石症の予防として, 脂質摂取を減らし, 運動を推奨するとともに, インスリン抵抗性改善薬を用いた多施設共同研究を行うべき時期に来ている.

本稿の要旨は第59回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム2において発表した. 本研究の一部は2007, 2008, 2009年度文部科学省基盤研究 (C) により助成を受けて行った.

文 献

- 1) Hoppe B, Beck B and Gatter N: Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* **70**: 1305-1311, 2006
- 2) Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al.: Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet* **38**: 474-478, 2006
- 3) Takayama T, Fujita K, Suzuki K, et al.: Control of oxalate formation from L-Hydroxyproline in liver mitochondria. *J Am Soc Nephrol* **14**: 939-946, 2003
- 4) Nagata M, Ichiyama A, Takayama T, et al.: Assay of alanine: glyoxylate aminotransferase in human liver by its serine: glyoxylate aminotransferase activity. *Biomed Res* **30**: 295-301, 2009
- 5) Cramer SD and Takayama T: Primary Hyperoxaluria. Chapter 33 In: *Genetic Diseases of the Kidney*. Edited by Lifton R, Somlo S, Giebisch G, et al., pp 571-586, Elsevier Inc, San Diego, CA, 2009.
- 6) Takayama T, Nagata M, Suzuki K, et al.: Possible role of liver mitochondrial alanine: glyoxylate aminotransferase-1 in the control of oxalate formation from L-Hydroxyproline or glycolate. In: *Kidney Stones: Inside & Out*. Edited by Mayur Danny I Gohel, Doris WT AU, pp 188-189, The Reprographic Unit, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, 2004
- 7) Taylor EN and Curhan GC: Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**: 1453-1460, 2008
- 8) 井口正典, 安井孝周, 郡 健二郎: 疫学から再発予防を考える. *泌尿器外科* **21**: 656-661, 2008
- 9) Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al.: Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* **115**: 3587-3593, 2005
- 10) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al.: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* **404**: 787-790, 2000
- 11) Loh K, Deng H, Fukushima A, et al.: Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metabolism* **10**: 260-272, 2009

(Received on October 14, 2010)

(Accepted on October 18, 2010)