

## 論文の内容の要旨

### 1 申請者

防衛医科大学校 和田 晃典

### 2 論文題目

消化管への尿酸分泌が腸管炎症に及ぼす影響についての研究

### 3 論文の内容の要旨（博士：2,000字程度）

#### (1) 目的

ヒトは進化の過程で尿酸分解酵素であるウリカーゼを喪失しており、ヒトにおいて尿酸はプリン体の最終代謝産物である。尿酸には活性酸素種の除去作用があり、ヒト体内における最大の抗酸化物質である。体内で合成された尿酸は、3分の2が腎臓から、残りの3分の1が腸管から排泄される。近年、薬剤排泄トランスポーターである ABCG2 を介した腸管上皮からの尿酸分泌が注目されるようになった。尿酸は心血管系イベントのリスクである一方、神経疾患では保護作用があると報告されているが、消化管に対する作用については未だ明らかになっていない。尿酸は抗酸化物質であることから、腸管保護を期待でき、酸化ストレスを軽減することで腸内細菌叢の多様性を保つ可能性が考えられる一方、酸化促進作用もあることが指摘されており、その濃度によっては腸管傷害の原因になる可能性や、腸内細菌叢の多様性の低下を招く原因になる可能性も否定できない。そこで、非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシンを用いて小腸炎モデルマウスを作製し、尿酸の濃度による抗酸化作用の変化と腸内細菌の変化の観点から、尿酸が腸管炎症に及ぼす影響を検討することを目的とした。

#### (2) 対象並びに方法

高尿酸モデルマウスの作製のため、尿酸の前駆体のプリン体であるイノシン酸に加えて、マウスは尿酸代謝酵素であるウリカーゼを有していることから、ウリカーゼ阻害薬であるオキソニン酸を腹腔内投与し、血中の尿酸値および腸管内への尿酸分泌量の変化について検討を行った。また、血清および腸管分泌液の抗酸化度についても検討した。

腸管炎症に対する影響を確認するため、インドメタシン腸炎マウスを作製し、イノシン酸とオキソニン酸投与による中等度および高度の尿酸上昇を起こし、小腸傷害の程度を比較検討した。小腸傷害については、肉眼的所見、組織学的所見、RT-PCR を用いた小腸組織の炎症性サイトカイン等の mRNA の発現により評価した。また、腸管における活性酸素種の産生を、蛍光活性酸素検出試薬を用いて共焦点顕微鏡で観察し、その蛍光強度で産生量を比較した。

腸内細菌叢の変化を検討するため、通常マウスと高尿酸モデルマウスの盲

腸便を採取し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子学的解析を行い、その多様性と相対豊富度について比較検討した。

さらに、糞便微生物移植を行い、高尿酸モデルマウスの腸内細菌叢が、インドメタシン腸炎を改善させるかどうかについて検討した。また、腸内細菌叢以外の構成要素の変化が腸炎に影響を与える可能性も考え、高尿酸モデルマウスの糞便中の尿酸と短鎖脂肪酸の濃度を測定した。

### (3) 成績

マウスの血中尿酸値はイノシン酸の投与量に応じて上昇し、腸管への尿酸の分泌量も増加した。また、尿酸の上昇にともなって、血中および腸管分泌物の抗酸化度の上昇が確認された。

インドメタシン腸炎は、中等度の尿酸上昇により抑制され、高度の尿酸上昇においてもその炎症抑制効果は維持された。また、腸管内の活性酸素種は、インドメタシン腸炎で増加したが、中等度の尿酸上昇で減少し、高度の尿酸上昇でも同様に減少した。

高尿酸モデルマウスでは通常マウスと比較して腸内細菌叢の多様性が増加した。また、高尿酸モデルマウスから糞便微生物移植を行ったところ、通常マウスからの糞便微生物移植に比してインドメタシン腸炎が抑制された。盲腸便中の尿酸や短鎖脂肪酸の含有量に差は認めなかった。

### (4) 考察

血中尿酸値の上昇および腸管への尿酸分泌の増加により抗酸化度が増加することが確認され、尿酸が抗酸化物質として働いていると考えられた。

インドメタシンによる小腸傷害は、中等度および高度の尿酸上昇のいずれにおいても抑制されていたことから、腸管においては高濃度の尿酸も炎症を抑制する方向に働くことが示唆された。また、その機序として活性酸素種の産生が減少することが考えられた。

盲腸便の遺伝子学的な解析により、高尿酸モデルマウスの腸内細菌叢の多様性が増加していたことから、尿酸が腸内細菌叢に対し有益に働くことが示唆された。さらに、その便を移植することでインドメタシン腸炎が抑制されたことから、尿酸により変化した腸内細菌叢は腸管炎症に対し防護的に働くと考えられた。盲腸便中の尿酸や短鎖脂肪酸の含有量には変化がなかったことから、炎症抑制のメカニズムは別の要因であると考えられた。

### (5) 結論

尿酸は腸管炎症に対して防護的に作用し、高濃度の状態においてもその作用が維持されることが明らかになった。また、尿酸により腸内細菌叢の変化が惹起され、その変化した腸内細菌叢は腸炎に対して防護的に働くことも明らかになった。尿酸の抗酸化作用は腸管において重要な要素となっていることが示唆された。

4 キーワード（5個程度）

「尿酸」、「抗酸化作用」、「NSAIDs 腸炎」、「腸内細菌叢」、「糞便移植」