

# 微生物におけるプリン体代謝の解明と高尿酸血症予防への応用

小川 順

(京都大学大学院農学研究科)

## 研究の目的

高尿酸血症は、血中尿酸値が上昇する疾病である。現在、日本人男性の20%が高尿酸血症であると言われており、年々増加傾向にある。高尿酸血症は痛風の原因であり、高血圧、糖尿病、高脂血症と合併しやすく、動脈硬化のリスクファクターとなっているとも言われている。高尿酸血症の原因の一つとして、食餌由来のプリン体による体内尿酸量の増加が考えられている。それゆえ高尿酸血症の予防策として食事療法によるプリン体制限が行われているが、プリン体制限は栄養が偏ったり、食品の旨み成分が減少したりするなどの問題を抱えている。

そこで、新たな高尿酸血症予防法として、乳酸菌のプロバイオティクスの利用を想定した。乳酸菌が腸管の中でのプリン体分解を促進すれば、尿酸値の上昇を抑えられるのではないかと考えた。たとえばヒトにおいてプリン体代謝の律速となっているプリンヌクレオシド代謝やプリン塩基、尿酸そのものの代謝を腸内の乳酸菌により促進することができれば、プリン体の吸収を抑えたり、プリン体をより吸収されにくい形に変換したりすることができ、ひいては体内の尿酸量を減少できると予想した。本研究では、高尿酸血症の原因となるプリン体代謝に影響を及ぼす乳酸菌の探索、ならびに選抜した乳酸菌におけるプリン体代謝の解析に基づく作用機作の解明を試みた。

## 方法

*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Leuconostoc* および *Pediococcus* 属を含む 267 株の乳酸菌を嫌氣的に培養し、洗浄菌体を調製した。これを、イノシンおよびグアノシンを各 1.25mM ずつ含む 0.1M リン酸緩衝液 (pH7.0) に懸濁し、嫌氣的条件下 37°Cにて 2 時間振盪反応後、反応液上清中のイノシンおよびグアノシン濃度を分析することで代謝能を評価した。

8 週齢 Wister 系雄性ラットにウリカーゼ阻害剤 (2.5% オキシネート) およびプリン体源 (1.0% RNA) を添加した食餌を 1 週間与え食餌性高尿酸血症モデルラットとした。このモデルラットに先に検索した乳酸菌で食品由来 11 株の一夜培養菌体  $1.0 \times 10^9$  CFU を経口投与し、摂取前、摂取 2、5、8 日目に尾静脈採血し血中尿酸値をリンタンゲン法で測定した。対照群 (オキシネート + RNA) および無処置群 (オキシネート) は生理食塩水を投与した。さらに、血中尿酸濃度の上昇を抑制する傾向を示した *Lactobacillus* 属乳酸菌 3 株 (*L. fermentum* 2 株、*L. pentosus* 1 株) におけるプリン代謝を解析した。

## 結果

食経験がある乳酸菌を中心に 267 株を対象にスクリーニングし、基質として加えた

プリンヌクレオシド（イノシン、グアノシン）を活発に分解する菌株として *Lactobacillus mali*, *L. vaccinostercus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *L. homohiochii*, *L. pentosus* を含む 13 株を選抜した。これらのうち、プロバイオティクス用途に適するものは、主に植物性発酵食品、ならびに魚類、食肉の発酵食品から分離された 11 株であった。これらを対象に食餌性高尿酸血症モデルラットを用いた血中尿酸濃度上昇抑制作用を解析した。試験期間中、各群の体重増加量および摂餌量に群間差を認めなかった。対照群の血中尿酸値は経時的に上昇し 5 日目に最高値となった。これに対し乳酸菌投与は血中尿酸値の上昇抑制傾向を示し、*L. fermentum* ONRIC b0185、*L. fermentum* ONRIC b0195、*L. pentosus* ONRIC b0223 株の投与により、5 日目において有意な低値もしくは低値傾向を示した(図 1)。

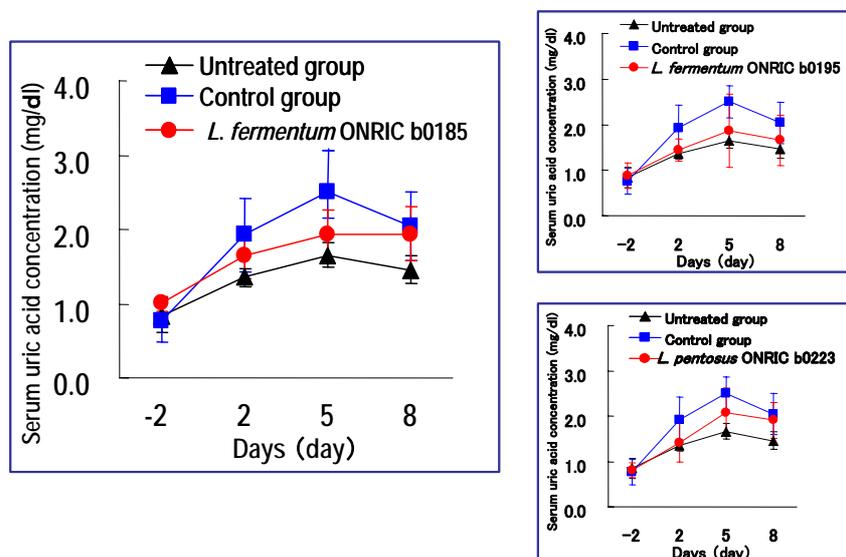


図 1 高尿酸血症モデルラットにおける血漿尿酸濃度の変化。三角印はオキシネートのみを投与した無処理群、四角印は、オキシネートと RNA を投与した対照群、丸印はオキシネートと RNA を投与し、さらに乳酸菌を投与した試験群。

血中尿酸濃度の上昇を抑制する傾向を示した *Lactobacillus* 属乳酸菌 3 株、*L. fermentum* ONRIC b0185、*L. fermentum* ONRIC b0195、*L. pentosus* ONRIC b0223 におけるプリン代謝を解析した結果、アデノシン、イノシンおよびグアノシンは、それぞれアデニン、グアニンとキサンチンに代謝されていた。つまり、これらの乳酸菌においては、ヌクレオシダーゼ活性が顕著であり、プリンヌクレオシドをプリン塩基へと迅速に変換する一方で、プリン塩基をさらに代謝する活性は微弱であるという結果が得られた。(図 2)

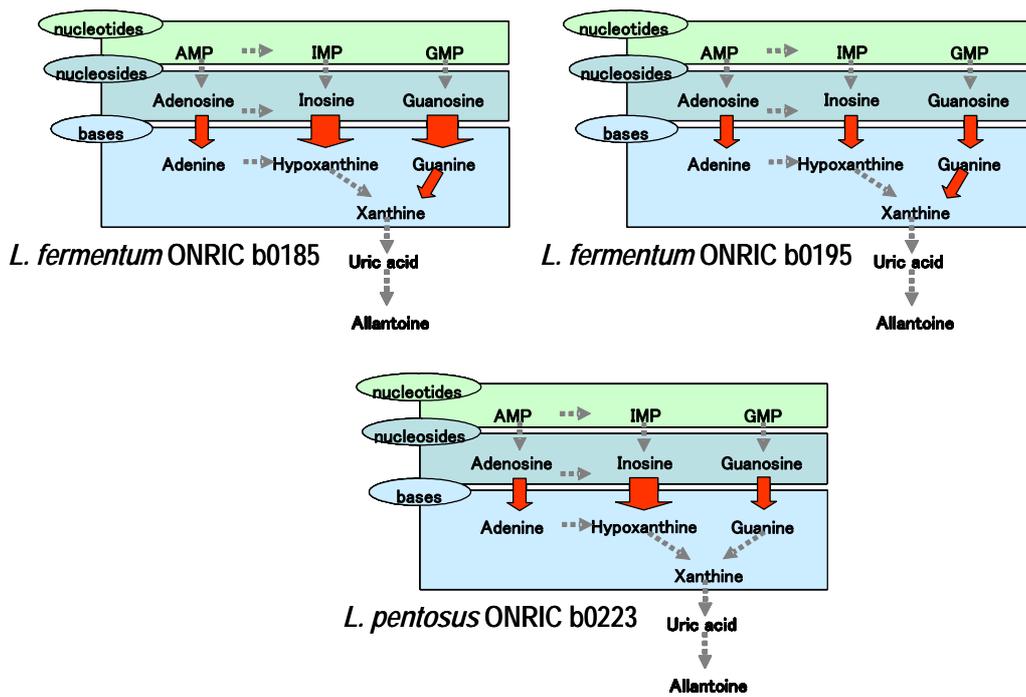


図2 乳酸菌のプリン体代謝経路。点線矢印は活性がないあるいはほとんどない経路。実線矢印は活性がある経路でその太さは活性の強さを表す。

## 結論

血中尿酸値の上昇抑制効果を示す乳酸菌 *L. fermentum* ONRIC b0185、*L. fermentum* ONRIC b0195、*L. pentosus* ONRIC b0223 を見いだした。これらの乳酸菌は高いヌクレオシダーゼ活性を示したことから、腸管におけるプリン体代謝の律速段階であるヌクレオシドのプリン塩基への変換を促進し、腸管からの吸収を受けやすいプリンヌクレオシドを、吸収されにくいプリン塩基（アデニン、ヒポキサンチン、グアニン、キサンチン）へ変換することにより、プリン体の吸収抑制、ならびに排泄促進を促し、最終的に体内の尿酸プールを減少する効果を発揮していると考えられた(図3)。以上の結果により、乳酸菌を、高尿酸血漿予防効果が期待できるプロバイオティクスとして利用できる可能性を示すことができた。

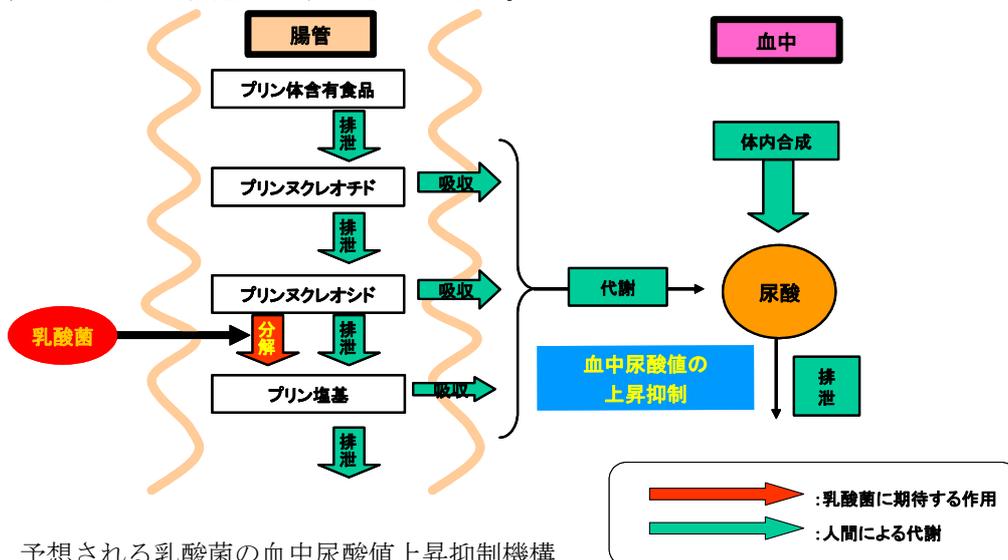


図3 予想される乳酸菌の血中尿酸値上昇抑制機構

## 文献

1. J. Ogawa, C.-L. Soong, S. Kishino, Q.-S. Li, N. Horinouchi, S. Shimizu. Screening and industrial application of unique microbial reactions involved in nucleic acid and lipid metabolisms. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 574-582 (2006)