

文部科学記者会、科学記者会、神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ、奈良県政・経済記者クラブ、奈良県文化教育クラブ、橿原市政記者クラブ、京都大学記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ への同時配布



報道関係 各位

2020年12月24日
奈良県立医科大学
米国ヒューストン大学
理化学研究所

コレステロール高値が尿酸排泄異常と関連

奈良県立医科大学・医学部・未来基礎医学の森英一朗准教授、米国テキサス州ヒューストン大学の梅溪通久 Assistant Professor、理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター（BDR）・ヒト器官形成研究チームの高里実チームリーダーの共同研究グループは、コレステロール高値が尿酸排泄低下を誘発する機序について発見しました。本研究成果は、高コレステロール状態と高尿酸血症の関連を解明する一助となることが期待されます。

今回、研究グループは、細胞を用いた試験においてコレステロール代謝物の27-ヒドロキシコレステロールが、尿酸再吸収トランスポーターURAT1（別名：SLC22A12）の転写活性を上昇させること発見しました。また、27-ヒドロキシコレステロール高値のマウスの腎臓では、URAT1のタンパク質発現が上昇していることがわかりました。さらに、ヒトiPS細胞から作製した腎臓オルガノイドを用いた試験において27-ヒドロキシコレステロールがURAT1の遺伝子発現を上昇させていたことから、ヒトの腎臓においても27-ヒドロキシコレステロールがURAT1発現を上昇させることが示唆されました。

2020年12月24日付で「The FASEB Journal」に掲載されましたのでご報告いたします。

「掲載論文」

掲載雑誌：The FASEB Journal

論文題名：27-Hydroxycholesterol regulates human *SLC22A12* gene expression through estrogen receptor action

著者：Masaya Matsubayashi, Yoshihiko M Sakaguchi, Yoshiki Sahara, Hitoki Nanaura, Sotaro Kikuchi, Arvand Asghari, Linh Bui, Shinko Kobashigawa, Mari Nakanishi, Riko Nagata, Takeshi K Matsui, Genro Kashino, Masatoshi Hasegawa, Shin Takasawa, Masahiro Eriguchi, Kazuhiko Tsuruya, Shushi Nagamori, Kazuma Sugie, Takahiko Nakagawa, Minoru Takasato, Michihisa Umetani, Eiichiro Mori

「高尿酸血症と 27-ヒドロキシコレステロールについて」

高尿酸血症は生活習慣病の 1 つで、痛風・腎疾患・心血管障害など様々な疾患の増悪要因となることが知られており、近年では、メタボリックシンドロームとの関連も報告されています。高尿酸血症は成人男性の 20~25%に認められており、国内の推定患者数は 1000 万人にのぼるとも言われています。

コレステロール代謝物の 1 つである 27-ヒドロキシコレステロールは、高コレステロール血症患者や動脈硬化症患者で血中・組織中濃度が増加することが知られており、エストロゲン受容体を介して様々な組織で多様な疾患を増悪させることが示唆されています (図 1)。

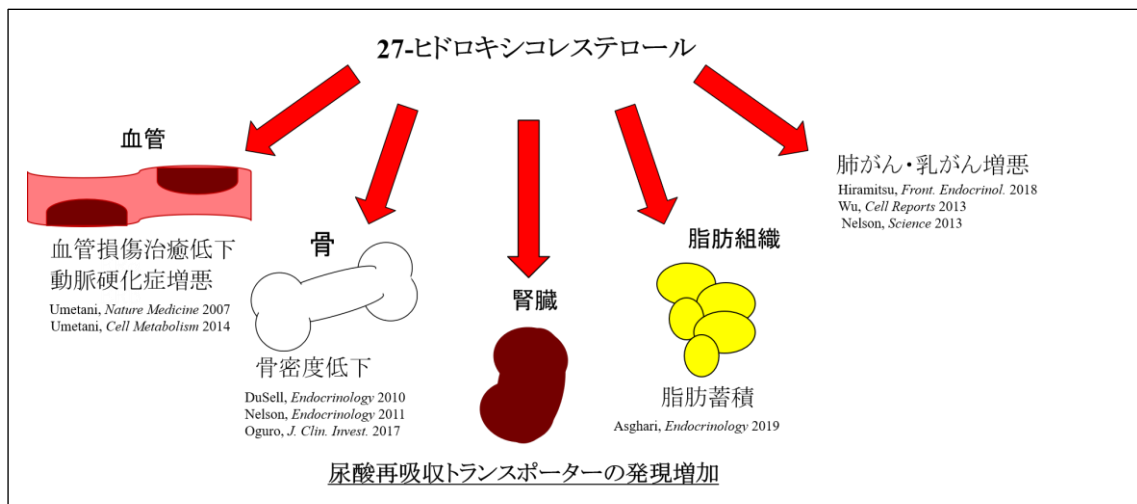


図 1: 我々のグループが明らかにした 27-ヒドロキシコレステロールの作用。様々な疾患に影響している。今回の研究では、腎臓の尿酸トランスポーターへの影響が解明された。

「研究背景」

生体内で産生される尿酸は、その 3 分の 2 が腎臓から尿中へ排泄されます。過去の研究により、肥満患者では尿酸排泄率が低下することや肥満モデルマウスでは尿酸輸送を行うトランスポーターの発現量が増加していることが分かっており、メタボリックシンドロームと尿酸排泄の関連が示唆されていました。しかしながら、その詳細な機序については明らかになっていませんでした。今回、我々の研究では高コレステロール血症患者で増加している 27-ヒドロキシコレステロールに着目し、尿中からの尿酸再吸収を行うトランスポーター URAT1 への影響を検討いたしました。

「研究成果」

URAT1 のプロモーター領域を発現させた細胞に 27-ヒドロキシコレステロールを負荷することで、*URAT1* のプロモーター活性が上昇しました。また、エストロゲン拮抗薬・エストロゲン応答配列変異体を使用することで、この上昇はエストロゲン受容体を介した反応であることを明らかにしました。27-ヒドロキシコレステロールの血中濃度が上昇している *Cyp7b1* 欠損マウスでは、腎臓中の *URAT1* タンパク質が増加していることがわかりました。さらに、ヒト iPS 細胞から作製した腎臓オルガノイドを用いた試験により、27-ヒドロキシコレステロールが *URAT1* の遺伝子発現を増加させることもわかりました。以上の結果より、高コレステロール血症など血中 27-ヒドロキシコレステロールの増加を伴う疾患では、増加した 27-ヒドロキシコレステロールが腎臓の *URAT1* 発現を上昇させ、尿中からの尿酸再吸収を促進し、血中尿酸の増加を誘発する可能性が示唆されました (図 2)。これらの知見は、コレステロール高値と高尿酸血症の関連を解明する一助となることが期待されます。

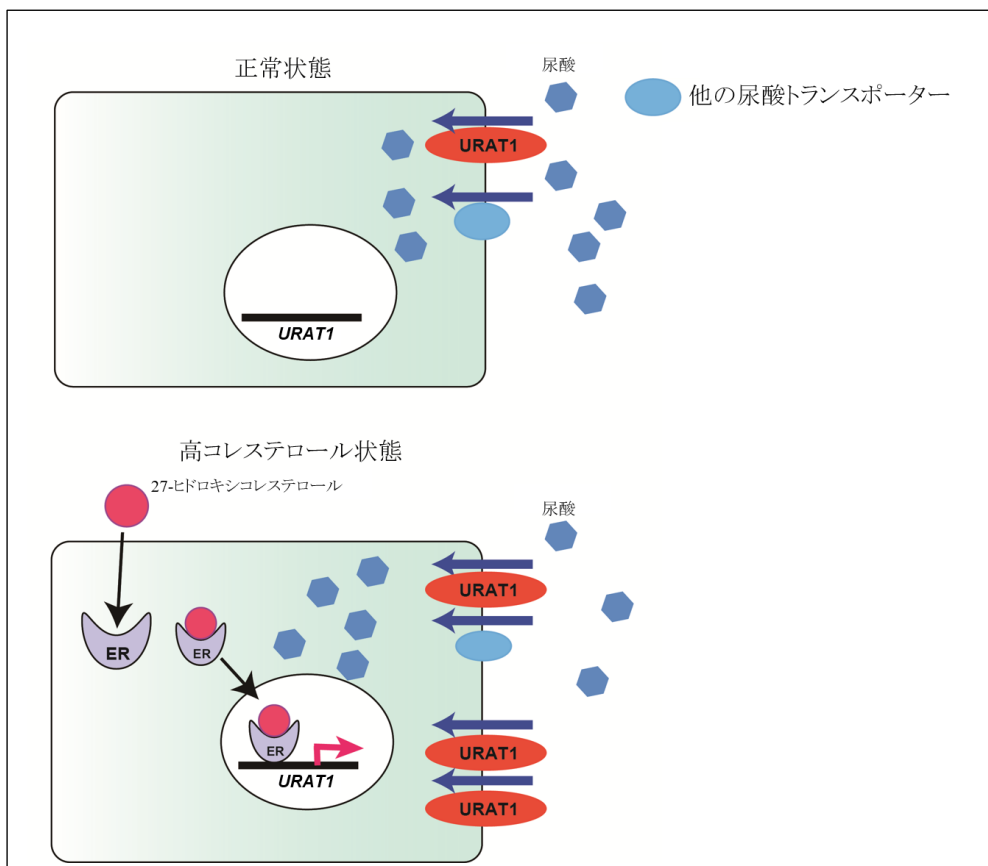


図 2 : 27-ヒドロキシコレステロールの *URAT1* への影響。生体内のコレステロール上昇により、27-ヒドロキシコレステロールの濃度が増加すると、*URAT1* の発現が増加し、尿中からの尿酸再吸収が促進される。ER はエストロゲン受容体。

「用語解説」

・尿酸輸送：腎臓では複数の尿酸輸送担体（トランスポーター）が存在し、それらによって尿中から血中への再吸収・血中から尿中への分泌が厳密に制御されている。このバランスが崩れることによって、血中の尿酸が増減し、疾患に繋がることが知られている。

・URAT1：尿中からの尿酸再吸収を担っている尿酸トランスポーター。

・プロモーター：遺伝子の転写の開始に関与する遺伝子上流領域。この領域の特定配列に転写因子が結合することにより、遺伝子発現の変動が制御されている。

「共同研究グループ」

奈良県立医科大学

未来基礎医学

准教授 森 英一朗（もり えいいちろう）

研究教授 仲川 孝彦（なかがわ たかひこ）

（現：洛和会音羽病院 腎臓内科・透析センター・リウマチ部門 部長）

助教 菊池 壮太郎（きくち そうたろう）

特別研究員 小橋川 新子（こばしがわ しんこ）

（現：本学ラジオアイソトープ実験施設 博士研究員）

特別研究員 中西 真理（なかにし まり）

（現：本学 V-iCliniX 講座 助教）

大学院生 松林 成也（まつばやし まさや）

学部学生 坂口 義彦（さかぐち よしひこ）

学部学生 長田 理瑚（ながたりこ）

脳神経内科学

教授 杉江 和馬（すぎえ かずま）

助教 松井 健（まつい たけし）

（現：島根大学医学部 特任講師、本学脳神経内科学 博士研究員）

助教 七浦 仁紀（ななうら ひとき）

ラジオアイソトープ実験施設

准教授 菓子野 元郎（かしの げんろう）

放射線腫瘍医学

教授 長谷川 正俊（はせがわ まさとし）

生化学

教授 高澤 伸（たかさわ しん）

腎臓内科学

教授 鶴屋 和彦（つるや かずひこ）

講師 江里口 雅裕 (えりぐち まさひろ)
生体分子不均衡制御学共同研究講座

教授 永森 收志 (ながもり しゅうし)

(現：東京慈恵会医科大学 准教授)

米国ヒューストン大学

Assistant Professor 梅溪 通久 (うめたに みちひさ)

Graduate student Arvand Asghari

Graduate student Linh Bui

理化学研究所 (理研) 生命機能科学研究センター (BDR)

ヒト器官形成研究チーム

チームリーダー 高里 実 (たかさとみのる)

大学院生 佐原 義基 (さはら よしき)

「発表者」

奈良県立医科大学

未来基礎医学

准教授 森 英一朗

米国ヒューストン大学

Assistant Professor 梅溪 通久

理化学研究所 (理研) 生命機能科学研究センター (BDR)

ヒト器官形成研究チーム

チームリーダー 高里 実

【取材に関するお問い合わせ】

奈良県立医科大学 研究推進課 阪田・武居 Tel : 0744-22-3051 (内線 : 2552)

理化学研究所 広報室 報道担当 Mail : ex-press@riken.jp