ウリカーゼノックアウトマウスにおけるアロプリノール投与の影響

細山田 真¹⁾ 金子希代子²⁾ 内田 俊也³⁾
藤森 新³⁾

目 的

病態研究には実験動物を用いた研究が有効であるが、痛風・高尿酸血症の病態研究に関しては、ヒトを含めた高等霊長類以外の哺乳類ではウリカーゼにより尿酸が分解されてアラントインとなってしまうために、適切な疾患モデル動物を利用することができない。例えばマウスの対クレアチニンあたりアラントイン尿中排泄量は尿酸尿中排泄量の31倍である。ウリカーゼ活性を阻害するオキシソナールカリウムの投与が行われることもあるが、阻害活性は不十分であり、オキシソナールカリウムによる毒性発現の可能性が否定できない。ウリカーゼ遺伝子をターゲティングしたウリカーゼノックアウトマウスは1994年にWuらにより報告され、ヘテロで血清尿酸値に変化は見られず、ホモでは10mg/dLを越える高尿酸血症となり、腎髄質への尿酸沈着が示されている。さらに生後2週齢で半数近くの仔が死亡するが、アロプリノール投与により生存可能であると報告されている。本研究の目的は、アロプリノール投与下でウリカーゼノックアウトマウスを繁殖飼育することにより、痛風・高尿酸血症の疾患モデル動物として使用可能かどうか検討することにある。

方 法

ジャクソン研究所よりウリカーゼノックアウトマウスを購入し、飲水中にアロプリノールもしくはクエン酸Na・Kを混入して投与することにより飼育した。

結 果

50 μ g/mLアロプリノール投与下でホモ同士の繁殖は可能であった。アロプリノール2週間休薬後に解剖を行ったところ、腎萎縮や腎嚢胞が認められ、尿量は3.3倍に増加し、アラントイン尿中排泄は認められず、ホモの対クレアチニン尿酸尿中排泄量はヘテロの32.7倍を示した。ホモ型マウスの尿中尿酸排泄量は 1.44 ± 0.29 mg/kg/hrとなり、ヒト正常型の2.9倍であった。

アロプリノール投与下でも腎萎縮・腎嚢胞を認めたことから、尿アルカリ化が必要と判断し、2%クエン酸Na・Kの投与を追加し、アロプリノールを休薬せずに実験を行った。オキシプリノールは一定濃度ではなく広範囲に分布し、(アロプリノール+オキシプリノール)濃度に対するオキシプリノール濃度はミカエリス・メンテン型の関係を示したことから、酵素反応であることが示唆され、キサンチンオキシドレダクターゼの関与が考えられる。Dixon plotからはオキシプリノールと血漿尿酸値の間に逆相関関係が認められたが、外挿法によりアロプリノール非投与下の血中尿酸濃度を推定するのは困難と思われた。

考 察

飲水投与ではオキシプリノールの血中濃度が広い範囲に分布し、オキシプリノール濃度を一定に保ち、血漿尿酸値を安定に保つことは難しいと考えられた。疾患モデル動物としての可能性を模索するため、アロプリノール非投与下での実験を引き続き検討していく。

1) 帝京大学薬学部生理化学教室
2) 帝京大学薬学部薬品分析学教室
3) 帝京大学医学部内科学講座

Makoto Hosoyamada
Kiyoko Kaneko
Shunya Uchida, Shin Fujimori