高濃度の尿酸は心筋細胞においてインスリン抵抗性を惹起する

程 繼東¹⁾ 李 智¹⁾ 朱 玉璋¹⁾
黄 天亮¹⁾ 張 永能¹⁾ 山本 徹也²⁾

目的と背景

高尿酸血症は高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肥満などの生活習慣病と高率に合併することをよく知られ、近年の研究は、高尿酸血症自体も、心血管病などの独立した危険因子となることが示唆されている。高尿酸血症はインスリン抵抗とよく合併することもよく知られているが、インスリン抵抗に関して高尿酸血症が心筋細胞にどの様に関わっているか明らかにされていない。そこでわれわれは、心筋細胞株、初代培養心筋細胞と高尿酸モデル動物の心筋組織を用いて、心筋における尿酸とインスリン抵抗性の関連を検討した。

方 法

ラット心筋細胞株 H9c2 と初代培養ラット心筋細胞を用いて、高濃度 (15mg/dl) 尿酸と共培養して、インスリン誘導後、以下の各項目について検討した。1) 蛍光標識グルコース (2-NBDG) の取込み。2) 活性酸素産生への誘導。3) AKT と IRS1 信号への影響。インスリン負荷した高尿酸血症マウスモデルから心筋組織を採取し、AKT (ser 473) と IRS1 (ser307) リン酸化の変化について検討した。

結 果

高濃度尿酸は初代培養ラット心筋細胞とラット心筋細胞株 H9c2 においてインスリンによる 2-NBDG の取込みを抑制した。また、心筋細胞の活性酸素を増加させ、IRS1 のリン酸化は増強し、AKT のリン酸化を抑制した。活性酸素の抑制剤 NAC が高尿酸による IRS1 のリン酸化の増強と AKT のリン酸化の抑制が消失した。インスリン負荷した高尿酸マウスにおいて心筋組織で、IRS1 のリン酸化の増強と、AKT のリン酸化の抑制が認められた。

考 察

高濃度の尿酸による酸化ストレスを介する IRS1 のリン酸化は AKT のリン酸化を抑制し、心筋細胞インスリン抵抗性を惹起させることが示唆された。

1) 中国汕頭大学医学院 第一附属医院内科

2) 兵庫医科大学内科学 糖尿病・内分泌・代謝科

Jidong Cheng, Zhi Li, Yuzhang Zhu,
Tianliang Huang, Yongneng Zhang
Tetsuya Yamamoto