腎尿酸排泄低下型モデルマウスでの ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬による尿酸排泄効果の検討

森田 亜州華¹⁾ 大内 基司¹⁾ 大塚裕介^{2,3)}
大谷 直由⁴⁾ ジュタバ プロムスク¹⁾
藤田 朋恵¹⁾ 安西 尚彦²⁾

高尿酸血症は腎障害や心血管疾患と関連することが知られている。組織および個体レベルでの尿酸の影響を評価するためには実験動物を用いた基礎的検討が重要であるが、実験動物に多く用いられているげっ歯類とヒトでは尿酸代謝が大きく異なる。このことが尿酸研究の発展の妨げとなっている。ヒトの高尿酸血症の患者で腎尿酸排泄低下が多く見られ、そのモデル作成は高尿酸血症に関連する研究の上で重要である。しかし、高尿酸血症モデルとして用いられているオキシニン酸投与マウスは尿酸産生過剰型のモデルであり、ヒトの高尿酸血症発症機序に類似した動物モデルはいまだ多くない。

副作用として高尿酸血症が挙げられている抗結核薬のピラジナミド (PZA) は尿酸排泄を抑制することから、PZAを用いた尿酸排泄低下型動物モデルに注目した。また、我々は*in vitro*でジヒドロピリジン系のカルシウムチャネル拮抗薬 (CCB) が尿酸トランスポーター URAT1 を介した尿酸の取り込みを抑制することを報告しており、同モデルマウスを用いて*in vivo*でもCCBによる尿酸降下作用が見られるか検討した。

ICR (♂, 10週齢) マウスにPZA 400mg/kg, DMSO, 水のいずれかを投与した。薬剤投与群ではPZA投与30分後にベンズプロマロン (BENZ) 3mg/kg もしくは10mg/kg, ロサルタン (LS) 3mg/kg, ニルバジピン (NV) 1.0mg/kg もしくは3.2mg/kg,

ニトレンジピン (NT) 3.2mg/kg, ニフェジピン (NF) 3.2mg/kg, アゼルニジピン (AZ) 3.2mg/kg もしくは10 mg/kgのいずれかを投与後、個別に代謝ケージに入れ、6時間の排泄尿を回収した。また膀胱穿刺でも尿を採取し、尿中尿酸、クレアチニンを測定した。血中尿酸、クレアチニン測定も行い、Fractional Excretion of Uric Acid (FEUA) とクレアチニークリアランス (Ccr) を算出し、尿細管マーカーも測定した。PZA群, DMSO群, 水群のCcrとN-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼに有意差は認められなかったが、PZA群のFEUAはDMSO群, 水群に比し有意に低下した。BENZ (10mg/kg) 群, LS群, NV (1.0mg/kg, 3.2mg/kg) 群のCcrはPZA群に比し差は認めなかったが、FEUAは有意に増加していた。さらに、CCB投与 (NT, NF, AZ) によるCcrの変化は認めず、NT群, NF群のFEUAはPZA群より有意に増加していた。AZ投与群のFEUAにおいて、低濃度AZ (3.2mg/kg) 群ではPZA群に比し差を認めなかったが、高濃度AZ (10mg/kg) 群では有意に増加した。

これらの結果から、PZA投与による尿酸排泄低下型モデルにおいてジヒドロピリジン系のCCBが*in vivo*で尿酸排泄を促進する可能性が示唆された。

1) 獨協医科大学医学部薬理学講座

2) 千葉大学大学院医学研究院薬理学

3) 日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学講座

4) 大分大学医学部臨床薬理学講座

Asuka Morita, Motoshi Ouchi,
Promsuk Jutabha, Tomoe Fujita
Yusuke Otsuka, Naohiko Anzai
Yusuke Otsuka
Naoyuki Otani