

フィチン酸の血清尿酸値改善効果に関する研究

池永, 武

<https://hdl.handle.net/2324/4475052>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	池永 武			
論 文 名	フィチン酸の血清尿酸値改善効果に関する研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	植田 正
	副 査	九州大学	教授	小柳 悟
	副 査	九州大学	准教授	石井祐次
	副 査	国際医療福祉大学	教授	阿部 義人

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

プリン塩基は遺伝情報を担う核酸を構成する物質であり、さらに生体の高エネルギー源である ATP 等に深く関与している物質である。このためプリン体は生命活動に不可欠な物質であるが、プリン体を過剰に摂取することにより高尿酸血症（空腹時血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えると定義されている）を発症する。近年、高尿酸血症に対して効果的な医薬品が開発されているが、尿酸値が低くなることでうつ病などの発症例が報告されており、血中の尿酸値の管理が必要と考えられている。食事により摂取されたプリン体は、腸管腔内においてプリンヌクレオチドが酵素により代謝され、プリンヌクレオシドとして腸管から吸収される。そこで、池永氏らはプリンヌクレオチドからプリンヌクレオシドに代謝する酵素を阻害することでプリン体摂取後の血清尿酸値の上昇が抑制されるとの作業仮説をたて、プリンヌクレオチドの代謝を阻害する化合物を検索し、代謝阻害物質が乳酸菌豆乳発酵上清中に存在すること、その主な関与成分がフィチン酸（*myo*-イノシトールの 6 リン酸エステル）であることを示唆していた。

本研究では、まず *in vitro* 試験にてプリンヌクレオチド代謝阻害作用に対するフィチン酸の濃度依存性を検討し、高尿酸血症動物モデルにてプリン体負荷後の血漿尿酸値の上昇に及ぼす影響を検討した。すなわち、基質として IMP（イノシンモノフォスフェート）、酵素としてラットの小腸粉末抽出物を用い、反応液に残存する IMP 濃度を測定することにより、フィチン酸のプリンヌクレオチド代謝阻害作用を検討した。動物試験は 6 週齢雄性の Wistar ラットにオキソ酸カリウムを腹腔投与した高尿酸血症動物モデルを用いた。その結果、フィチン酸は、高尿酸血症動物モデルを用いた試験において、血漿尿酸値上昇曲線下面積（0-60 分）は対照群と比較して低用量（30 mg/kg）群で差を認めなかったが、中用量（100 mg/kg）群および高用量（300 mg/kg）群で有意に低値を示した（ $P < 0.05$ ）。従って、フィチン酸は、*in vitro* 試験において濃度依存的にプリンヌクレオチド代謝阻害作用を示した。

次に、血清尿酸値が正常域にある 48 名の健康成人を対象に、無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。被験者はプリン体を多く含む食事と一緒に対照飲料およびフィチン酸飲料（フィチン酸を 600 mg 含む）を摂取し、360 分間の血清尿酸値および尿中尿酸値を測定した。その結果、血清尿酸値上昇曲線下面積（0-360 分）は、対照飲料摂取期と比較してフィチン酸飲料摂取期で有意に低値を示した（ $P < 0.05$ ）。累積尿中尿酸排泄量（0-360 分）は、低下を示す傾向があった（ $P < 0.10$ ）。この結果は、健康成人において、フィチン酸は尿中尿酸値を低下させることが示唆された。

さらに、無症候性高尿酸血症者（空腹時血清尿酸値が 7 mg/dL を超え、かつ、9 mg/dL 未満）の 31 名を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験を実施した。被験者は、プラセボ飲料およびフィチン酸飲料（フィチン酸を 600 mg 含む）を 2 週間の休止期間を挟み、それぞれ 1 日 2 回 2 週間摂取した。空腹時血清尿酸値および尿中尿酸/クレアチニン比を評価した。その結果、空腹時血清尿酸値は、プラセボ飲料摂取期と比較してフィチン酸飲料摂取期で有意に低値を示した（ $P < 0.05$ ）。尿中尿酸/クレアチニン比は、各摂取期間の間で差を認めなかった。従って、無症候性高尿酸血症者においても、フィチン酸は尿中尿酸値を低下させることがわかった。

以上のことから、フィチン酸は高尿酸血症動物モデルおよびヒト試験においてプリン体負荷後の血中尿酸値上昇を抑制することがわかった。また、フィチン酸は、無症候性高尿酸血症者の空腹時血清尿酸値を改善することが明らかになった。フィチン酸は、食品中ではフィチン（フィチン酸のカルシウム・マグネシウム混合塩）の形で存在することが多く、強い抗酸化作用や金属キレート作用がある。プリンヌクレオチドをプリンヌクレシドに代謝する酵素として、アルカリフォスファターゼ、5'-ヌクレオチダーゼが主として機能することが知られており、これらの活性には 2 価の金属が必要である。フィチン酸はこれらの金属とキレートを形成することにより阻害作用を発揮していることが示唆された。故に、フィチン酸は機能性食品として、健常者および高尿酸血症者の血清尿酸値の管理、さらには、痛風などの病気への進展予防に役立つ可能性が高く、本研究成果は薬学領域へ貢献するものである。従って、池永氏には「博士（創薬科学）」の学位を授与するに値すると判断した。