

主 論 文

Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice

(ラドンの吸入と飲泉によるマウス高尿酸血症の抑制の差異に関する研究)

【諸言】

三朝(鳥取県)やバドガシュタイン(オーストリア)は、放射性希ガスであるラドン(^{222}Rn)を利用した療法が実施されていることで世界的に有名である。ラドン温泉を活用したラドン療法は入浴・吸入・飲泉・鉱泥湿布などの療法に分類され、疼痛などの活性酸素由来の疾患に有効とされている。我々はこれまでにラドン療法を模擬できる小動物用ラドン吸入装置を開発するなどし、当該療法に関する機構の解明、新規適応症の探索、効果的利用方法の検討などを実施してきた。その結果、ラドン吸入によりマウス諸臓器中の抗酸化機能などが亢進し、活性酸素種(ROS: reactive oxygen species)に由来する疾患や酸化障害が抑制される可能性を報告してきたが、飲泉療法の効果や機構に関しては十分な解明がされていない。他方、高尿酸血症の増悪にはROSによる酸化ストレスの関与が指摘され、抗酸化機能の亢進による予防や症状緩和が期待されている。このため本研究では、ラドン療法の更なる機構解明の一環として酸化ストレス関連疾患であるオキソン酸誘導高尿酸血症のモデルマウスを対象に、ラドンの吸入とラドン温泉の飲水(以下、飲泉)が及ぼす症状抑制の作用に関して比較検討した。

【方法】

ラドン吸入処置として、ICR マウス(雄, 8 週齢)にラドン高濃度熱気浴療法の濃度を再現した 2000 Bq/m^3 のラドンを 24 時間吸入させた。また、比較対照のためバックグラウンドレベルのラドンを sham 吸入させた。吸入終了直後に 500mg/kg 体重のウリカーゼ阻害剤であるオキソン酸カリウム(PO: potassium oxonate)を 0.5%のカルボキシルメチルセルロースナトリウムに懸濁させ腹腔内投与し、高尿酸血症を誘導した。他方飲泉処置として、ラドン含有泉水(約 300 Bq/L , $21\text{-}25^\circ\text{C}$, $\text{pH } 7$), ラドン脱気泉水, 比較対照の蒸留水(sham)を各々2週間継続して自由経口摂取をさせた。ここでラドン含有泉水は、岡山大学病院三朝医療センターにてラドンの散逸に注意し採水し調製した。ラドン脱気泉水は、ラドン含有泉水を約 20 分間空気ポンプによりバブリングしラドンを散逸させ採水から 2-3 日間静置し調製した。飲水試料は週に 3 回交換した。各飲泉終了後、吸入処置と同様の方法により高尿酸血症を誘導した。前者では投与から 3 時間後に、後者では 1.5, 3 時間後にそれぞれジェチル

エーテルの過剰吸入により安楽死して解剖し、採血および肝臓・腎臓の摘出をし試料に供した。血清中尿酸値や肝臓中 XOD 活性、肝臓・腎臓中のスーパーオキシドディスムターゼ (SOD: superoxide dismutase) とカタラーゼ (Cat: catalase) の両活性や総グルタチオン (t-GSH: total glutathione) 量それぞれは、いずれも定法に従い試料を調製し吸光光度法により分析した。Tukey's test あるいは Dunnet's test による多重比較検定を行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

【結果】

実験期間中の飲泉量および飲水量について、各処置群間で有意差はなく尿量の変化に伴う血清中尿酸値への影響は少ないことが確認できた。

血清中尿酸値は PO 投与 1.5, 3 時間後に継時的に有意に増加し、高尿酸血症症状が確認できた。これに対し事前にラドン吸入した場合、PO 投与 3 時間後の血清中尿酸値は投与のみに比べ有意に低かった。事前のラドン含有泉水飲泉の場合、PO 投与 1.5, 3 時間後の血清中尿酸値は投与のみに比べともに低かったが有意差はなかった。また脱気泉水飲泉の場合、PO 投与 1.5, 3 時間後の血清中尿酸値は投与のみに比べともに低く、ラドン含有泉水処置と同じ傾向を示したが有意差はなかった。この時の PO 投与に伴う血清中尿酸値の増加について、ラドン含有泉水の方が脱気泉水と比べやや緩やかであったが有意差はなかった。また蒸留水飲水のみ比べラドン含有泉水、脱気泉水の両飲泉処置による血清中尿酸値に有意な変化がないことから、飲泉は過剰な血清中尿酸値の増加を抑制することが明らかになった。

吸入処置において、肝臓中の XOD 活性は PO 投与に伴い増加したが、事前のラドン吸入により減少傾向を示した。また飲泉処置において、PO 投与 1.5, 3 時間後の XOD 活性は血清中尿酸値と同様に継時的に有意に増加した。これに対し事前にラドン含有泉水を飲泉した場合、XOD 活性は PO 投与のみに比べ有意に低かった。脱気泉水を飲泉した場合、XOD 活性は PO 投与のみに比べ低かったが有意差はなかった。この時の PO 投与 3 時間後の XOD 活性は、ラドン含有泉水の方が脱気泉水に比べ低かったが有意差はなかった。

抗酸化機能について、肝臓・腎臓中の SOD 活性や t-GSH 量などは PO 投与に伴い低くなった。これに対し、例えば事前にラドン吸入した場合、これらの指標は PO 投与のみに比べ有意に高くなり抗酸化機能が亢進することがわかった。他方、飲泉の場合は腎臓中の SOD 活性が PO 投与のみに比べ有意に高くなったものの、蒸留水飲水のみ比べラドン含有泉水・脱気泉水の両飲泉による肝臓・腎臓中の抗酸化機能に概ね有意な変化がなかった。これらの知見から、ラドンの飲泉による抗酸化機能亢進の効果比は吸入のそれに比べ小さいことが明らかになった。

【考察】

ラドン吸入によりその後の PO 投与に伴う血清中尿酸値の増加が抑制されたのは、吸入が尿酸産生酵素である XOD の活性を減少させ活性酸素や尿酸の産生を抑制したためと考えられた。ラドン飲泉では、ラドン含有や XOD 活性減少の有無によらず尿酸値の増加が抑制された。他方、飲泉は尿中尿酸の排泄を促進することが報告されている。すなわち、温泉中に溶存した種々の化学成分が尿酸値の減少に関与していることが考えられた。また、ラドンを含有した方が脱気した方に比べ抑制効果が大きく XOD 活性も低下したことから、ラドンが高尿酸血症の抑制に関与していることも示唆できた。これらの所見などから、ラドン療法の適応症の一つである高尿酸血症の抑制機序の一端と、ラドンの吸入と飲泉による作用機序の差異が明らかにできた。

【結論】

本研究ではラドン療法の更なる機構解明の一環として、ラドンの吸入と飲泉によるオキソン酸誘導高尿酸血症モデルマウスにおける症状抑制効果に関して比較検討した。その結果、吸入や飲泉による高尿酸血症の症状抑制効果が程度の差はあれ確認できた。その機構として、ラドン摂取により XOD 活性が減少し尿酸の産生が抑制したこと、また抗酸化機能の亢進は吸入の方が大きく飲泉は溶存化学成分による尿酸排泄効果も寄与していることが考察できた。これらの所見から、ラドン温泉の適応症の一つである高尿酸血症の抑制機序の一端と、ラドンの吸入と飲泉には作用機序の異なることが明らかにできた。

キーワード：ラドン吸入療法，飲泉療法，高尿酸血症，酸化ストレス，抗酸化機能