

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	新規肝臓 X 受容体リガンド・ウアバゲニンの腎疾患治療薬としての可能性				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	疋田 智也
		所属・職名	和歌山県立医科大学薬学部・教授	氏名	田村 理
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正

講演題目
新規肝臓 X 受容体リガンド・ウアバゲニンの腎炎進展抑制効果
研究の目的、成果及び今後の展望 核内受容体(NR)は、発生や代謝など生命維持に関わる遺伝子発現に関与する重要なタンパクである。ヒトでは48種存在するNRは、特異的リガンドの結合によって活性化され、標的遺伝子の転写を制御し作用を発現するため、創薬研究の魅力的なターゲットである。NRの一つ肝臓X受容体(LXR)は、主に脂質代謝系の制御を担うことが知られている。腎臓と脂質の関係性については、脂質代謝系の異常により慢性腎臓病へと進行することが近年明らかにされており、それを制御する化合物は病態の改善や予防に繋がる。 既存のLXRリガンド(T090)は、サブタイプαとβいずれにも作用し、経口投与したマウスでは肝臓のLXRαに対する作用により、肥大化及び肝トリグリセリドの重篤な蓄積が認められる。田村らは、Reporter assayではLXRβに対してアゴニスト作用を示し、細胞系ではLXR制御下にある脂質合成関連遺伝子群の亢進を引き起こさない新規リガンドとしてウアバゲニン(OBG)を見出した。 我々はこれまでに腎への異常な脂質蓄積を特徴とするピューロマイシンアミノヌクレシド腎症モデルにおいて、OBGは脂質の排出や代謝を促す作用はT090に比べて弱いものの、脂質蓄積に続く炎症・線維化反応に対して抑制的な作用を示すことを見出した。そこで本研究では腎における炎症や線維化反応が強い半月体性糸球体腎炎(Cres-GN)モデルにおいてOBG投与の効果を検討することとした。まずCres-GNの誘導により観察されるタンパク尿に関しては、未治療群においては高値を維持していたものの、OBG治療群では有意に減少していた。半月体形成率についても、OBG投与量依存的な減少が見られ、10 mg/kg 投与群では、およそ 30% の有意な低減が認められた。また炎症性マクロファージの腎組織内定量評価では、OBGの投与によって有意な減少が認められた。さらにフィブロネクチン免疫組織化学染色においても、OBGによって抑制されることが明らかとなった。T090に見られるような肝臓における脂質代謝亢進はOBG投与群でまったく認められず、これはOBGのサブタイプβに対する高い選択性が寄与していると考えられる。これらのメカニズムについて解析したところ、OBG投与群では脂質のβ酸化に関与する転写因子Krüppel-like factor 15(KLF15)の発現が亢進していることに加えて、MAPキナーゼ経路への影響が示唆された。 以上の所見から、OBGはCres-GNモデルにおいて炎症および線維化を軽減し、腎機能の維持に貢献する化合物であることが示唆された。抑制効果が投与量依存的であったことから、OBGの用法用量を最適化することで、有用性を高める余地があると考えている。NR標的薬物の多くはその劇的な効果と副作用のバランスに悩まされてきたが、OBGは副作用が少ない腎疾患治療薬として新たな選択肢となり得る。