

腎臓病領域への応用が期待される、
他領域の医療発展に関する最新の知見（3）

内田 梨沙 / 南学 正臣* / 田中 哲洋**

Lisa UCHIDA Masaomi NANGAKU Tetsuhiro TANAKA

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科（教授*，講師**）

はじめに

NF-E2-related factor 2 (Nrf2) は、酸化ストレスに対する細胞の防御応答を司る転写因子である。Nrf2を活性化させる薬剤として、近年バルドキシロンメチルが様々な疾患で着目されている。癌治療を目的に開発されたが、その経過で2型糖尿病を有する慢性腎臓病（CKD）や肺高血圧に有用であることが明らかとなり、現在臨床試験が進められている。2016年5月には、糖尿病を有するCKD患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（TSUBAKI試験）の中間解析で、イヌリンクリアランス法を用いてのGFR改善が発表され、今後治療への応用が期待される薬剤の1つである。本稿では、バルドキシロンメチルの腎保護効果や作用機序、そして臨床試験について概説する。

Nrf2の作用とKeap1-Nrf2経路

バルドキシロンメチルはNrf2活性化薬であると前述したが、まずはNrf2について述べる。Nrf2は転写因子であるが、通常の状態では細胞内

でKeap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) に捕捉され、抑制状態にある。Keap1はCullin3型ユビキチンE3リガーゼのアダプターとして機能し、ユビキチン化されたNrf2はプロテアソームによって分解される。一方、酸化ストレスなどの存在下では、Keap1が様々な化学修飾を受ける、あるいはNrf2がリン酸化や他蛋白との結合によりKeap1の影響を逃れると、Nrf2の分解が停止し、Nrf2が核内に移行する。その結果、核内でARE (antioxidant responsive elements) と呼ばれる配列に結合し、その下流の遺伝子の転写が活性化される^{1) 2)}。代表的な標的遺伝子として、解毒酵素群であるグルタチオンS-転移酵素 (GST) やNAD (P) Hキノン還元酵素 (NQO1)、酸化酵素群であるグルタチオン合成酵素などが知られており³⁾、解毒や異物代謝に関与している。以上より、Nrf2は酸化ストレスに対する細胞の重要な応答機構であると考えられた。さらに、Nrf2はマクロファージの炎症応答を遺伝子転写レベルにて抑制することも報告されており⁴⁾、同機構を介する抗炎症作用にも注目が集められている。

KEY WORDS

1 バルドキシロンメチル

2 Nrf2

3 Keap1

4 糖尿病性腎症

バルドキシロンメチル

バルドキシロンメチルは、オレイン酸から合成される合成トリテルペノイドであるCDDO化合物の一種である。化学式よりCDDO-methyl (CDDO-Me) とも記される。CDDO骨格を有する化合物は、炎症性酵素である誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) やシクロオキシゲナーゼ (COX)-2の新規合成を抑制することに加え、高用量では悪性細胞のアポトーシスや増殖抑制を誘導することが知られており、近年Nrf2経路を活性化することが明らかになった⁵⁾。

悪性腫瘍に対しての効果は*in vivo*, *in vitro*の研究で前立腺癌、膀胱癌、エストロゲン受容体陰性の乳癌などにおいて、バルドキシロンメチル投与によって腫瘍増殖を遅らせるという報告があるが、前述のNrf2活性化に加えて、nuclear factor kappa B (NF- κ B) 経路も重要なターゲットとなっている⁶⁾。NF- κ Bは、炎症・増殖・生存を促進する遺伝子の転写を活性化し、炎症の微小環境を調整しており、この経路が腫瘍形成を促進すると考えられる。バ