



DNW-18004 の概要

課題番号 : DNW-18004

課題名 : 腎糸球体ポドサイトにおける恒常性維持分子 WT1 のリン酸化阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

安部 秀斉 (国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部)

課題番号 DNW-18004 では、WT1 のリン酸化を標的として、新たな慢性腎症治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

糖尿病性腎症及び糸球体腎炎の病態モデル動物で、BMP4-Smad1 シグナルの活性化が生じる。その結果、ポドサイトの恒常性に必須のタンパク質である WT1 がリン酸化を受け、本来の核内から細胞質に移行し、さらには、エクソソームによって、細胞外へ放出される。これにより、WT1 の核内での機能が低下し、ポドサイトの機能維持が困難となり、腎機能が低下すると考えられている。

この過程における WT1 のリン酸化を抑制できる薬剤を探索し、この薬剤が腎機能の低下を抑制できるか検証する。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) BMP4 シグナルの強弱で、ポドサイト障害が決定される (Sci Rep. 2018 Aug 29;8(1):13011.)。

- 2) Smad1 シグナルを活性化する因子として、BMP4 が報告されている。その特異的中和抗体が、ストレプトゾトシンで糖尿病を誘発した Smad1 過剰発現マウスの糸球体硬化を抑制し、ポドサイト障害の進行を抑止する (Diabetes 64, 2978-90, 2015)。

- 3) Smad1 が、各種遺伝子改変マウスの不可逆的な糸球体硬化の分子病態においても関与している (BMP4 knock-in mouse: J Biol Chem 286, 32162-9, 2011, BMP4 conditional transgenic mouse: J Biol Chem 286, 20109-16, 2011, siRNA against c-Src: PLoS One 22;6(3):e17929, 2011, iNOS Tg mouse: Mol Cells 30, 209-18, 2010)。

- 最終目標：

WT1 リン酸化阻害が、創薬標的のメカニズムとして妥当であることを示す。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。