



## DNW-15002 の概要

課題番号 : DNW-15002

課題名 : 硫酸抱合型尿毒症物質の産生阻害による腎障害治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

齋藤 秀之 (国立大学法人熊本大学熊本大学病院)

課題番号 DNW-15002 では、硫酸抱合型尿毒症物質の生合成に関与する硫酸転移酵素 (Sulfotransferase, SULT) の 1 つ SULT1A1 を標的として、新たな急性腎障害治療薬の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

硫酸転移酵素 SULT1A1 阻害剤は、体内で産生される尿毒症物質であるインドキシル硫酸などの硫酸抱合型尿毒症物質の産生・蓄積を抑制し、さらに酸化ストレスを低減することにより、新たな急性腎障害 (AKI) に対する治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

抗がん剤等の薬剤や腎虚血による AKI の治療薬 (低分子化合物)

AKI のみを適応疾患とする場合は、注射剤として開発するが、慢性腎臓病 (CKD) に対しても治療薬開発の臨床的意義等が得られれば、経口薬としての開発も視野に入れる。

- 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) CKD や AKI 等の腎機能低下時には、血液や臓器中に多様な尿毒症物質が蓄積する。
- 2) 特に、インドキシル硫酸等の低分子型尿毒症物質は、蓄積組織において酸化ストレスを誘発することで組織障害を加速させるとともに、付随する心血管系合併症や多臓器不全の増悪因子である。
- 3) 強力な硫酸転移酵素阻害効果を有する複数種の化合物や薬物に、腎障害進展抑制効果がある。

以下のことを創薬ブースターで明らかにした。

- 1) **Sult1a1** のノックアウトマウスにおいて、腎毒性の強い薬剤シスプラチン投与による血清及び腎組織中インドキシル硫酸の蓄積が対照マウスに比較して顕著に低減した。それに伴い、腎機能及び腎組織内酸化ストレスの蓄積が抑制され、腎組織病変も軽減した。
- 2) シスプラチンを投与した **Sult1a1** のノックアウトマウスにインドキシル硫酸を追加投与することにより、腎組織内の酸化ストレス亢進とともに腎機能障害の増悪を確認した。
- 3) 腎虚血再灌流処置した **Sult1a1** のノックアウトマウスにおいて、インドキシル硫酸が腎機能の増悪因子として関与していることを確認した。
- 4) 産学協働スクリーニングコンソーシアム (DISC) ライブラリーを用いた HTS アッセイを実施し、ヒット化合物を見いだした。

- 創薬に向けたアプローチ：

- 1) ヒトリコンビナント **SULT1A1** による硫酸抱合型尿毒素物質産生を阻害する化合物の HTS アッセイ系を構築し、HTS アッセイを実施する。
- 2) **Sult1a1** ノックアウトマウスと野生型マウスを用いて、腎障害進展におけるインドキシル硫酸の病態生理学的関与について検証する。

- 知財対応：

取得済み特許：「インドキシル硫酸の産生の阻害剤のスクリーニング方法、インドキシル硫酸代謝産生阻害剤、及び腎障害軽減剤」（特許第 5655243 号）

- 最終目標：

創薬コンセプトの妥当性を明確にするとともに、DISC ライブラリーからリード候補化合物又はリード化合物を取得する。

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。