

平成 28 年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名：(日本語) 硫酸抱合型尿毒症物質産生阻害薬の探索—創薬標的蛋白のバリデーション及びスクリーニング系の基礎的検討
(英語) Search for inhibitors of production of sulfate-conjugated uremic solutes - Basic research for validation and screening system of drug development targeting protein

実験調査担当者 (日本語) 齋藤 秀之
所属 役職 氏名： (英語) Hideyuki SAITO

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要

和文

- ・創薬標的蛋白である硫酸転移酵素 (Sult1a1) の遺伝子欠損マウスモデルを用いて白金系抗がん剤シスプラチン投与による急性腎障害惹起試験を実施した結果、血清、肝臓並びに腎臓中の尿毒症物質 (インドキシル硫酸および p-クレジル硫酸) の蓄積が著明に減少するとともに、腎組織内 4-HNE (酸化ストレスマーカー) 生成が抑制されること、尿細管損傷を主とする腎機能障害が有意に減弱されることを見出した。
- ・本試験結果は Sult1a1 がインドキシル硫酸や p-クレジル硫酸を典型とする硫酸抱合型尿毒症物質産生の責任酵素であること、両尿毒症物質がシスプラチン誘発急性腎障害の病態進展において毒性薬理学的役割を担うことを示した。本酵素は尿毒症物質蓄積に伴う腎組織障害の病態進展並びに附随する尿毒症の治療標的蛋白である可能性が示唆された。

英文

It was found that accumulation of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in serum, liver and renal tissues were markedly decreased, and renal generation of 4-HNE, an oxidative stress marker, was suppressed in the sulfotransferase 1a1, Sult1a1, deficient mouse model with acute kidney injury caused by cisplatin treatment.

It was demonstrated that Sult1a1 should be the enzyme responsible for production of sulfate-conjugated uremic solutes, such as indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, and these uremic solutes play a toxico-pharmacological role in the progression of cisplatin-induced acute kidney injury. Sult1a1 could be a therapeutic target protein for progression of renal tissue damages and uremia accompanied with accumulation of uremic solutes.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし。

(4) 特許出願
なし。