

II 糖尿病性腎臓病 Clinical 2020

~ Current and Future Therapeutic Strategies ~

バルドキシロンメチルへの期待

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

和田 淳

KEY WORDS

- 糸球体濾過量
- アルブミン尿
- 酸化ストレス
- 炎症

はじめに

バルドキシロンメチルは新規の合成トリテルペノイドであり、もともと抗がん剤として開発された。トリテルペンは6つのイソペンから構成され、天然のトリテルペンやトリテルペン配糖体には抗炎症作用、抗腫瘍効果、糖脂質代謝改善作用など多彩な生理機能が報告されている。バルドキシロンメチルは抗酸化作用、抗炎症作用があり、種々の進行固形がんやリンパ腫に対して第I相臨床試験が行われた。エントリー基準は血清クレアチニン2.0mg/dL未満、クレアチンクリアランス60mL/min以上とされていたが、全患者で平均26%の推算糸球体濾過量(eGFR)上昇が認められた¹⁾。糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)では酸化ストレスや炎症がその進展に寄与していることが明らかとなっており、これを端緒としてバルドキシロンメチルのDKD治療

薬としての開発が始まった。本稿では、バルドキシロンメチルのターゲットである転写因子nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2)の機能、バルドキシロンメチルのDKDをターゲットとした治験の動向、さらにバルドキシロンメチルの腎機能保持における期待について述べてみたい。

I. 酸化ストレス, 炎症を制御するKeap1-Nrf2経路

通常的环境ストレスがない状況ではNrf2は迅速にユビキチン化されており、プロテアソーム経路で分解され、細胞質内に低いレベルでのみ存在し、その転写活性は抑制されている。Kelch-like ECH-associated protein 1(Keap1)はNrf2のユビキチン化に関わるユビキチンE3リガーゼ(Cullin 3)のアダプター蛋白であり、C末端のDC(double glycine repeat:

Bardoxolone methyl and DKD.

Jun Wada (教授)