

酸化ストレスを ターゲットとした治療： バルドキシロンメチルへの 期待

合田朋仁¹⁾，鈴木祐介²⁾

1) 順天堂大学医学部 腎臓内科 准教授

2) 順天堂大学医学部 腎臓内科 教授

これまで糖尿病性腎臓病（DKD）の進展予防に対してエビデンスのある治療薬としては、レニン・アンジオテンシン系阻害薬しかなく十分なものではなかった。近年、糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬も腎保護作用を有するという臨床研究が相次いで報告され注目を浴びている。しかし、これらの治療薬は、いずれも腎臓に直接作用するものではなく、高血圧や糖尿病に対する治療に付随した間接的な腎保護作用が主体であり、DKDを含む慢性腎臓病（CKD）の病態生理に着目して開発された薬剤ではない。一方で、多くの腎臓病の発症・進展に深く関与する酸化ストレス・炎症を改善する治療薬としてNrf2（NF-E2-related factor 2）活性化薬であるバルドキシロンメチル（CDDO-methyl ester, RTA402）が脚光をあびている。本章では、DKD治療薬としてバルドキシロンメチルの可能性について、その作用機序、腎保護効果についてふれたあとに、治療薬開発に向けて行われてきた臨床試験結果について概説する。

Keap1-Nrf2の分子構造と 酸化ストレス応答機構

酸化ストレス、慢性炎症はDKDを含むCKDの発症・進展に深くかかわっている。加齢、高血糖、高血圧などさまざまな要因で活性酸素（ROS）の産生・消去のバランスが破綻すると酸化ストレスに陥る。細胞内が酸化ストレスにさらされると抗酸化酵素〔グルタチオン合成酵素、ヘム

オキシゲナーゼ1（HO-1）など〕、第Ⅱ相解毒酵素〔グルタチオンS-転移酵素（GST）、NADPHキノン還元酵素（NQO1）など〕群が活性化して酸化ストレスを消去する。この中心的役割を果たすのがKeap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）-Nrf2システムである（**図1**）。Nrf2は、酸化ストレスに対する250以上の生体防御因子（抗酸化、解毒）の調節を司る転写因子である。ニワトリのNrf2であるECH（erythroid-derived CNC homology factor）とヒトNrf2には、保存性が高い6領域〔Neh（Nrf2-ECH-

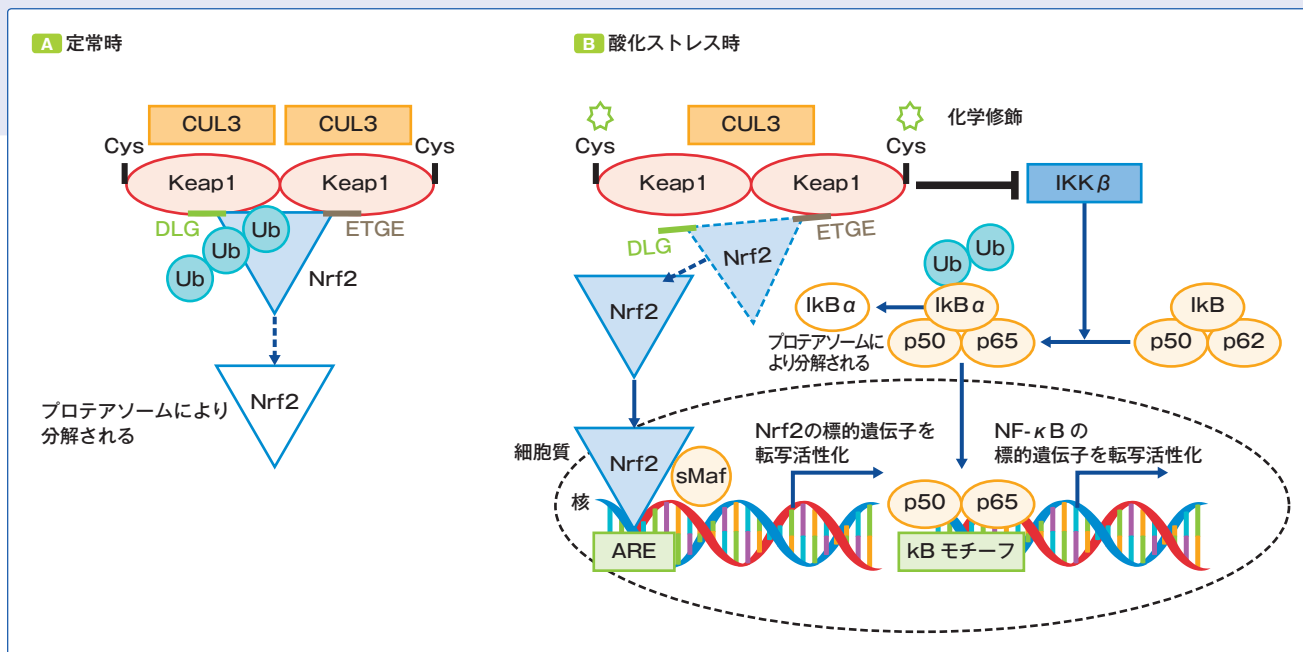


図1 定常時と酸化ストレス時におけるKeap1-Nrf2-NFκB経路とバルドキシロンメチルの作用機序

定常時には、Keap1はCullin3 (CUL3)型ユビキチンE3リガーゼのアダプター蛋白として機能し、Nrf2はKeap1と結合してユビキチン化され分解されるため抑制状態にある。一方、酸化ストレス下では、Keap1は化学修飾され構造変化が生じることで、CUL3ユビキチンE3リガーゼ活性が低下して、Nrf2はKeap1による制御から免れ、分解されずに核内に移行する。その後、抗酸化剤応答配列 (ARE) に結合して標的遺伝子の発現が亢進する。IκBαはp50/p65ダイマーと結合して核局在シグナルをマスクすることで、p50/p65の核内移行を阻害している。しかし、酸化ストレス下では、活性化したIKK (IκB kinase) 複合体がIκBαをリン酸化、ユビキチン化して分解する。IκBαが分解されることにより、NF-κBダイマーは核内に移行する。その後、κBモチーフに結合して標的遺伝子の発現が亢進する。バルドキシロンメチルは、Keap1の構造変化を惹起することにより、Nrf2の分解を抑制して抗酸化、解毒に関する遺伝子発現を亢進させる。また、IKKと結合してIκB-NF-κB複合体を安定化させることにより、NF-κBの活性を抑制して抗炎症作用を発揮する。

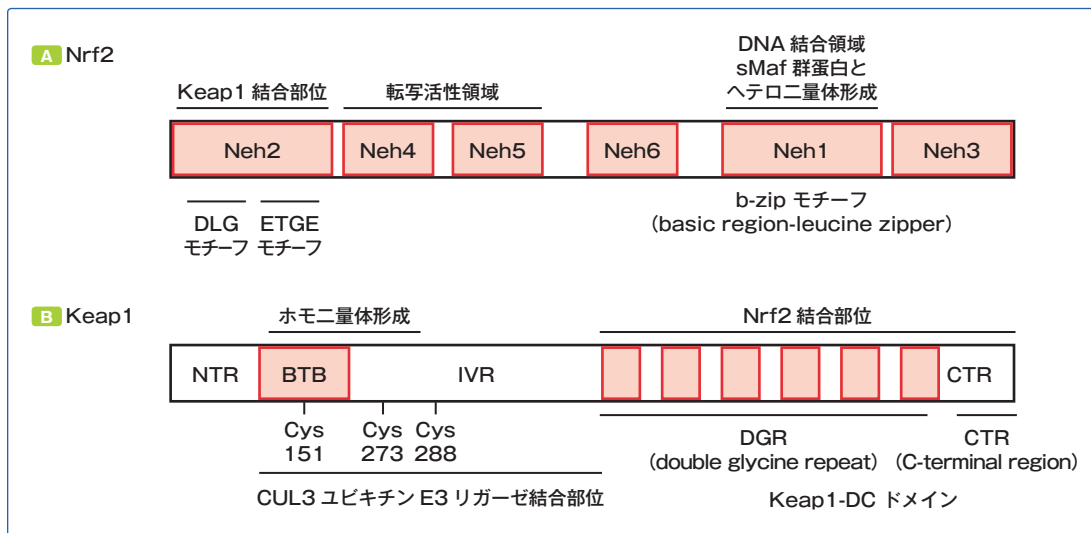


図2 Nrf2とKeap1の分子構造

ニワトリのNrf2であるECH (erythroid-derived CNC homology factor) とヒトNrf2には保存性が高い6領域 [Neh (Nrf2-ECH-homology) 1-6ドメイン]が存在する。二量体のKeap1の2カ所のKeap1-DCドメインがNrf2のNeh2ドメインに存在する低親和性のDLGモチーフと高親和性のETGEモチーフの2カ所と結合してNrf2転写を抑制(負に制御)する。

homology) 1-6ドメイン]が存在する。二量体のKeap1の2カ所のKeap1-DCドメインは、Nrf2のNeh2ドメインに存在する低親和性のDLGモチーフと高親和性のETGEモチーフの2カ所と結合してNrf2転写を抑制(負に制御)す

る(図2)。Keap1はシステイン残基(27個)に富み、特定のシステイン残基の化学修飾が抗酸化酵素、第II相解毒酵素群の誘導に重要なNrf2の活性化にかかわっている¹⁾。通常、酸化ストレスのない状況では、Nrf2はKeap1と結合