

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293040

研究課題名(和文) 硫酸抱合型尿毒症物質の肝合成阻害を機軸とする腎保護・尿毒症治療薬のシーズ創出

研究課題名(英文) Development of renoprotective and uremia therapeutic drug seeds based on inhibition of hepatic production of sulfate-conjugated uremic solutes

研究代表者

齋藤 秀之(Saito, Hideyuki)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40225727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：急性腎障害および腎不全の病態形成・進展並びに付随する尿毒症に密接に関わる硫酸抱合型尿毒症物質インドキシル硫酸(IS)に着眼し、肝臓におけるIS産生阻害薬物を探索することを目的とした。IS産生阻害薬物スクリーニング系を用いて調べた結果、ポリフェノール系薬物およびフェナム酸系薬物が硫酸転移酵素を阻害することによりIS産生を抑制することを突き止めた。急性腎障害を惹起した動物にIS産生阻害薬を投与した結果、血清及び腎組織中のIS蓄積が抑制されるとともに、腎機能障害の進展が軽減されることを見出し、腎保護並びに付随する尿毒症の治療戦略を企図した新規創薬ストラテジーとして有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This research was aimed to explore specific inhibitors of hepatic production of indoxyl sulfate, a sulfate-conjugated uremic solute, that are involved in renal dysfunction and acute kidney injury associated with uremia. By using the screening system for indoxyl sulfate production, we found that polyphenolic compounds and fenamic acid agent had potent inhibitory effects on hepatic indoxyl sulfate production. Administration of these polyphenols to rats with acute kidney injury ameliorated the disturbed renal function, suggesting that these approaches could be a useful strategy to develop therapeutic drugs for kidney injuries and/or diseases with uremia.

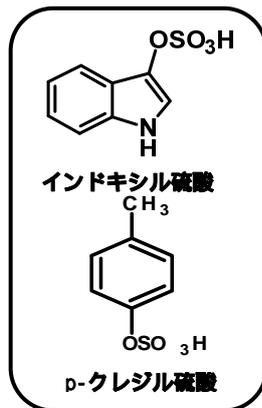
研究分野：臨床薬物動態学分野

キーワード：薬物動態 代謝スクリーニング 尿毒症物質 腎臓病 硫酸転移酵素 急性腎障害

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD) は、「蛋白尿などの腎障害の存在を示す所見」もしくは「腎機能低下」が3か月以上続く状態である。慢性腎臓病は、腎線維化、腎不全へと進展するとともに心血管系合併症と密接に関わっていることも示唆されており (心腎連関とも呼ばれる) その死亡率を合わせると悪性新生物とほぼ同程度の死因となっている。CKD に伴い、心血管系以外にも肺や肝臓等の臓器においてこれらの尿毒症物質が蓄積し酸化ストレス発生を介して臓器障害を惹起し、多臓器不全を併発することが示唆されている。メタボリック症候群患者の急増に伴って今後もCKD 罹患者数の増悪が懸念されており、予防・治療施策を含め緊要性の高い疾患として認識されている。一方、急性腎障害は、短期間で腎機能に重度の障害が生じる病態であり、腎動脈狭窄症による腎血流量の低下 (心不全、出血、脱水) 尿細管障害 (腎炎、虚血、薬物) 尿流障害 (尿路結石、前立腺肥大) 等を原因として発症する。急性腎障害時においても硫酸抱合型尿毒症物質、酸化ストレス、炎症性サイトカイン等の増悪因子が発生し、慢性腎臓病や腎線維化へのリスクが高まることも示唆されている。さらに、急性腎障害を発症した場合、半数以上が死亡もしくは腎機能不全状態へ進展するとともに多臓器不全へ進展するリスクが高くなるため、早期診断・治療と予後改善を図ることが必須とされている。

インドキシル硫酸及び p-クレジル硫酸 (右図) は、CKD 及び急性腎障害に伴い血液中に蓄積する典型的な硫酸抱合型尿毒症物質である。いずれの尿毒症物質も腎臓に対して障害進展因子として働くとともに、血管内皮細胞に対し酸化ストレスを誘因することで強毒性を示すため



心血管系合併症のリスク因子として重視されつつある (悪玉説)。急性腎障害は短期間で急激に腎機能が低下する可逆性の病態であるが、病勢が進行し急性腎不全に進展した場合、CKD へと移行する。腎不全が重篤化した CKD には根本的な治療がなく、腎臓の代替療法として血液透析、腹膜透析もしくは腎移植しか現在のところ対処法がない。このため腎不全の進行を抑制することが可能な新規治療薬の開発が喫緊課題となっている。現在、腎不全治療薬としては、腸管内で毒物物質 (もしくは尿毒症物質の前駆物質) を吸着させることにより腎臓の負担を軽減し、腎不全の発症又は進行を抑制する経口活性炭吸着剤 (クレメジン、AST-120) が用い

られている。Niwa 等は、インドキシル硫酸が腎不全進行を加速させる物質であることを突き止め、吸着剤を用いた治療法の主な作用機序がインドキシル硫酸の腎臓内蓄積の抑制に起因することを報告した。しかしながら、この経口吸着剤は大量服用 (1日 6g) する必要があり、特に嚥下機能が低下した高齢患者においては服薬遵守が困難である他、吸着特異性を有していないため、他併用薬も非特異的に吸着してしまう等の臨床上的問題点が顕在化している。国外において CKD における尿毒症物質、特に硫酸抱合型物質 (インドキシル硫酸と p-クレジル硫酸) の疾患生理学的及び毒性学的リスク因子としての重要性については示唆されているが、腎臓病・腎障害治療及び尿毒症改善を企図した候補ターゲットとしての可能性に着眼した知見や研究報告・事例は現時点でみられない。

2. 研究の目的

申請者は、これまで抗がん薬 (シスプラチン) 等の腎障害惹起性薬物による急性腎障害並びに虚血性腎障害モデル動物において、レスベラトロールやケルセチン等のポリフェノール系化合物が腎保護作用を発揮すること、その作用機序として肝臓におけるインドキシル硫酸の代謝的産生の阻害に基づくことを独自に見出し、日本腎臓学会誌に公表した (Clin Exp Nephrol, 15:820,2011)。インドキシル硫酸は、腸管内でタンパク分解・産生されたインドールを前駆物質とし、消化管から吸収後、肝臓において酸化的代謝 (CYP)・硫酸基転移酵素 (SULT) の媒介により生合成される。申請者は、インドキシル硫酸の体内産生を阻害する薬物探索を目的としたスクリーニング技術を独自に開発 (特開 2011-107130) し、ポリフェノール系化合物の阻害プロファイル解析から主な阻害ターゲットが硫酸基転移酵素 (SULT) であることを突き止めている。インドキシル硫酸は、組織・細胞内に蓄積した後、酸化ストレスを誘起し毒性を発揮することが実証されており、腎組織のみならず血管内皮や肺組織に対しても強毒性を示すことが示唆されている。申請者が比較精査したポリフェノール系化合物の中で、特にレスベラトロールやケルセチンは、腎障害モデルラットにおいて組織並びに血液中のインドキシル硫酸蓄積を著明に低減させることで腎機能障害の進展を抑制することを突き止め (Clin Exp Nephrol, 15:820, 2011) 尿毒症物質蓄積に伴ういわゆる“尿毒症症状”の改善効果と付随する合併症・多臓器不全に対して有効性を発揮する可能性を提唱するに至った。インドキシル硫酸蓄積による組織障害の主機序として酸化ストレス、特に“活性酸素分子種 (ROS)”の発生が関与する。事実、腎機能障害時にインドキシル硫酸の腎組織内蓄積の上昇に伴い、抗酸化ストレス因子 Nrf2 (NF-E2-related factor 2;酸化ストレス防御機構の中心的役割

を担う転写調節因子)の核内移行・活性化が著明に誘起されること、インドキシル硫酸産生阻害薬物の投与により腎組織酸化ストレスの低減とともに Nrf2 活性化が減少すること等を急性腎障害モデル動物を用いた予備試験により確認している。

これまでに得られた、インドキシル硫酸が薬剤性並びに虚血性急性腎障害の進展リスク因子として関与するという研究成果を踏まえ、硫酸抱合型尿毒症物質の体内合成を抑制する候補薬物の探索研究を系統的に展開する。ポリフェノール系化合物群を含む化合物ライブラリーを探索し、阻害薬物について慢性腎不全・急性腎障害に対する有効性及び毒性に関する動物実験データを集積する。これら情報を基盤として、本構想が新規腎障害治療法として有用であることの検証、並びに臨床展開を視野に入れたエビデンス創出を目指す発展的プロジェクトとして取り組む。さらに、本院血液浄化療法部と連携し、尿毒症物質の血液中蓄積動態と心血管系合併症との関連について各種バイオマーカー情報を基に精査する。

3. 研究の方法

急性腎障害並びに慢性腎不全時に伴い血液・組織中に蓄積する尿毒症物質インドキシル硫酸(有機アニオン性化合物)に焦点をあて、腎障害・腎機能低下におけるインドキシル硫酸の病態生理学的役割の究明、代謝・産生・排泄にかかわる酵素・トランスポーター群の同定、インドキシル硫酸産生阻害薬物のスクリーニングと腎障害進展予防効果並びに安全性について包括的研究を展開した。

(1) 虚血性急性腎障害ラットにおける硫酸抱合型尿毒症物質合成阻害薬の腎保護効果の検証

1) *in vitro* スクリーニングにより選別した尿毒症物質合成阻害薬(複数種を候補薬物として選別予定)について、既に当研究室で確立した虚血再灌流急性腎障害モデルラットを用いた投与実験を行い、腎機能保護効果について比較精査する。評価の測定対象として、血清中インドキシル硫酸及び p-クレジル硫酸濃度、肝・腎組織中尿毒症物質蓄積量、腎機能マーカー(血清クレアチニン(sCr)、血清尿素窒素(BUN))、腎障害関連バイオマーカー(Kim-1、Ngal、L-FABP)、血清電解質濃度(Na、K、Cl)並びに腎組織中の過酸化脂質量(MDA 比色定量、酸化ストレスのマーカー)を主に調べる。特に、尿毒症物質合成阻害薬の投与経路(経口、静注、腹腔内等)、投与量、投与間隔等の投与設定条件と腎保護効果との関連について詳細な検討を行う。

2) 腎障害モデル動物(ラット)の腎及び肝組織の病理検査(摘出組織の脱水、パラフィン包埋・切片作成後、常法のヘマトキシリン-エオジン染色にて比較を実施し、尿毒症物質

産生阻害薬投与による腎組織(糸球体、尿管、間質)障害度変化の判定・評価を実施するとともに、阻害薬の投与に付随する組織学的変化について解析・精査する。

3) 腎障害モデル動物の腎組織中 Nrf2 のタンパク質発現に及ぼす尿毒症物質合成阻害薬の影響について比較検討する。Nrf2 タンパク質発現については、ウエスタンブロット法並びに免疫組織学的法により可視化検出・定量化する。使用する抗 Nrf2 抗体については、既に市販品を入手済みであり、腎組織中 Nrf2 発現量について予備的検討を実施し、検出・定量化が可能であることを確認している。

4) 腎不全に伴う心血管系イベントの発生関連因子として提示されている炎症性サイトカイン(腎組織中 TGF- β 、IL-8 等)の遺伝子発現変動等の解析を行い、急性腎障害に伴う循環器系リスク因子の誘導・産生に及ぼす阻害薬物の副次的効果について検証する。これらのサイトカインは、各特異抗体を用いた免疫学的手法(ELISA キット)により測定・定量化する。

(2) 低酸素条件下におけるインドキシル硫酸の腎線維化亢進作用メカニズムの解明

1) HK-2 細胞の低酸素処理には、酸素吸収・炭酸ガス発生剤(アネロパック)を使用した。通常酸素条件下で IS を添加した HK-2 細胞を対照とし、低酸素処理と同時に IS を添加した細胞における腎線維化関連遺伝子(TGF- β 、PAI-1、COL1A1)、低酸素関連遺伝子(GLUT1、CA9)の mRNA 発現変化を real-time PCR 法にて定量解析した。また、低酸素処理と同時に IS を添加した HK-2 細胞に対して、TGF- β 受容体阻害剤(LY2157299)を添加し、IS の腎線維化亢進作用に対する TGF- β シグナルの関与を評価した。

(3) 腎疾患患者試料(血液、尿検体)における尿毒症物質の定量解析と合併症との相関解析

熊本大学医学部附属病院・血液浄化療法部との連携・協力により、透析患者、慢性腎臓病患者並びに外科的手術に付随する虚血性急性腎障害患者の試料(血液、尿)を用い、インドキシル硫酸及び p-クレジル硫酸の定量分析を実施する。透析患者のうち、研究趣旨を理解し同意の得られた患者データ・血清を使用する。LC-MS/MS を用いて、患者血清中の硫酸抱合型尿毒症物質濃度の測定を行い、各尿毒症物質濃度により二群(高濃度群、低濃度群)に層別化し、既存の心機能マーカー(CK-MB、NT-proBNP、hsTnT)との比較解析、さらに虚血性心疾患、CABG、脳血管障害の有病率との関連性を評価した。

4. 研究成果

(1) 6 週齢 SD 系雄性ラットに対し腎虚血を 30 分行った後再灌流を行うことで、血清中 IS の著明な蓄積上昇を認めた。また、腎機能指標 (SCr、BUN) や腎障害バイオマーカー (Kim-1) の尿中排泄量の有意な上昇、Nrf2 の核内移行の促進、rOAT1 及び rOAT3 の蛋白質発現の減少を観察した。虚血再灌流 AKI ラットに対し AST-120 を経口投与した結果、血清中インドキシル硫酸の蓄積が減少し、血清クレアチニン値 (SCr)、血中尿素窒素 (BUN)、腎障害分子 Kim-1 の尿中排泄量の有意な改善、Nrf2 の核内移行の抑制、並びに rOAT1 と rOAT3 発現の回復が認められた。虚血再灌流 AKI ラットに対し resveratrol (5mg/kg) を経口投与した結果、血清中 IS の蓄積が減少し、SCr、BUN 及び Kim-1 の尿中排泄量が有意に改善されること、Nrf2 の核内移行が抑制されること、また rOAT1 と rOAT3 の発現が回復することが確認された。Quercetin (50mg/kg) の経口投与によっても同様の腎機能回復効果が観察された。虚血再灌流 AKI ラットに対し Nrf2 活性化薬である sulforaphane (5mg/kg) を経口投与した結果、Nrf2 の核内移行が促進され、血清中 IS の蓄積減少、SCr、BUN 及び Kim-1 の尿中排泄量の有意な改善、rOAT1 並びに rOAT3 の発現回復が認められた。

虚血再灌流 AKI ラットに対する AST-120 及び SULT 阻害薬の効果から、インドキシル硫酸が腎機能障害進展に寄与すること、IS 蓄積を抑えることが腎機能維持に効果的である可能性が強く示唆された。また各薬物投与により尿中 Kim-1 の排泄量が減少するとともに有機アニオントランスポータの発現が回復したことから、これら薬物の腎保護機序としてインドキシル硫酸蓄積低下に伴う近位尿細管上皮障害の低減が一部関与する可能性を見出した。一方、AST-120 または SULT 阻害薬の投与により Nrf2 の核内移行が抑制されたことから、インドキシル硫酸の蓄積抑制が腎組織内の酸化ストレス低減化と腎機能保護につながったと推察された。

(2) ヒトの肝臓 S9 画分においてインドール用量依存的に IS が産生されることを確認した (見かけの Km 値 7.94 μ M、Vmax 値 19.9 pmol/min/mg protein)。また、ラットの肝臓 S9 画分と同様に、Mecl の添加によりインドキシル硫酸産生が著明に阻害された。AKI ラットでは血中インドキシル硫酸濃度が約 16 倍上昇したのに対し、Mecl 投与により約 20% まで有意に低下した。さらに、IR 処理により SCr および BUN が顕著に上昇したが、Mecl 投与によってそれぞれ 39% および 42% まで低減し、腎機能保護効果が一部認められた。腎皮質中の PGE2 濃度が上昇すると、腎臓近位尿細管側底膜側に局在する有機アニオントランスポーター OAT1、OAT3 の発現は低下することが報告されている。虚血再灌流処理により、腎皮質中 PGE2 濃度は上昇し、OAT1、OAT3 の発現は有意に減少し

た。しかし、Mecl の投与により、PGE2 濃度の上昇は抑制され、OAT1、OAT3 の発現は回復した。Mecl はラット及びヒト肝において強いインドキシル硫酸産生阻害効果ならびに尿中インドキシル硫酸排泄の回復効果を有することが示唆された。

(3) 通常酸素条件下インドキシル硫酸を添加した細胞と比較し、低酸素と IS を同時処理した HK-2 細胞において、COL1A1 及び PAI-1 mRNA の発現亢進が確認され、線維化反応の亢進が確認された。また、低酸素誘導因子 (HIF) の下流因子 GLUT1 及び CA9 mRNA の発現亢進が確認され、腎線維化亢進作用に IS による HIF 活性化増強作用が関与していることが推察された。さらに、腎線維化に重要な役割を果たすことが知られている TGF の mRNA 発現亢進が見られ、TGF 受容体阻害剤 (LY2157299) の処理により、PAI-1 mRNA 発現亢進が抑制された。インドキシル硫酸は一部 TGF の発現亢進を介して、下流の PAI-1 等の腎線維化関連遺伝子の発現亢進を惹起することにより、腎線維化を亢進している可能性が示された。低酸素状態にインドキシル硫酸が伴うことにより、低酸素応答が増強し、TGF- および PAI-1 発現亢進を含む腎線維化反応が亢進する可能性が示された。

(4) 血中インドキシル硫酸濃度が高い患者群と低い患者群において、既存の心機能マーカーとの有意な相関性はなかった。一方で、タンパク結合していない p-クレジル硫酸濃度の高い群においてのみ、低濃度群と比較して、有意に hsTnT 値が高いことが明らかとなった。さらに、既存の心機能マーカーと虚血性心疾患、CABG、脳血管障害の有病率との間に有意な相関性は認められなかったが、p-クレジル硫酸濃度の高い群においてのみ、低濃度群と比較して、脳血管障害の有病率が有意に高かった。血清中のインドキシル硫酸濃度と既存の心機能マーカーとの相関性は認められなかったが、p-クレジル硫酸濃度は hsTnT 値および脳血管障害と関連を示した。本知見より、CKD 患者における心血管障害の予測因子としての血清 p-クレジル硫酸濃度が有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件、全て査読有)

Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, Nishi K, Fujino R, Jono H, Saito H. Indoxyl Sulfate as a Mediator Involved in Dysregulation of Pulmonary Aquaporin-5 in Acute Lung Injury Caused by Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*. 2016;18:E11.

Kawara M, Matsunaga R, Yamamoto Y, Yoneda G, Fujino R, Jono H, Saito H.

Nephroprotective effect of shikonin on murine LPS-induced septic acute kidney injury via Nrf2 activation with antioxidative responses. *J Clin Exp Nephrol*. 2016;1:19-24.

Li X, Abe E, Yamakawa Y, Yoneda G, Fujino R, Yamashita M, Iida Y, Jono H, Saito H. Effect of administration duration of low dose methotrexate on development of acute kidney injury in rats. *J Kidney*. 2016;2:130-5.

Otani S, Hamada A, Sasaki J, Wada M, Yamamoto M, Ryuge S, Takakura A, Fukui T, Yokoba M, Mitsufuji H, Toyooka I, Maki S, Kimura M, Hayashi N, Ishihara M, Kasajima M, Hiyoshi Y, Katono K, Asakuma M, Igawa S, Kubota M, Katagiri M, Saito H, Masuda N. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib administered in combination with amrubicin in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:405-10.

Yamakawa Y, Hamada A, Uchida T, Sato D, Yuki M, Hayashi M, Kawaguchi T, Saito H. Distinct interaction of nilotinib and imatinib with P-glycoprotein in intracellular accumulation and cytotoxicity in CML Cell Line K562 cells. *Biol Pharm Bull*. 2014;37:1330-5.

Taguchi K, Kouroki M, Ohmura T, Jono H, Endo F, Saito H. Carbamazepine-imatinib interaction in a child with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56:e33-6.

Saigo C, Nomura Y, Yamamoto Y, Sagata M, Matsunaga R, Jono H, Nishi K, Saito H. Meclofenamate elicits a nephro-protecting effect in a rat model of ischemic acute kidney injury by suppressing indoxyl sulfate production and restoring renal organic anion transporters. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Aug 13;8:1073-82.

Saito H, Yoshimura M, Saigo C, Komori M, Nomura Y, Yamamoto Y, Sagata M, Wakida A, Chuman E, Nishi K, Jono H. Hepatic sulfotransferase as a nephroprotecting target by suppression of the uremic toxin indoxyl sulfate accumulation in ischemic acute kidney injury. *Toxicol Sci*. 2014;141:206-17.

Taguchi K, Ohmura T, Ohya Y, Horio M, Furukawa K, Jono H, Inomata Y, Saito H. False tacrolimus concentrations measured by antibody-conjugated magnetic immunoassay in liver transplant patient: 2 case reports and literature review. *Exp Clin Transplant*. 2014;12:474-8.

Hashiguchi Y, Hamada A, Shinohara T, Tsuchiya K, Jono H, Saito H. Role of P-glycoprotein in the efflux of raltegravir from human intestinal cells and CD4+ T-cells as an interaction target for anti-HIV agents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;20:439:221-7.

Nonoguchi H, Izumi Y, Nakayama Y, Matsuzaki T, Yasuoka Y, Inoue T, Inoue H, Mouri T, Kawahara K, Saito H, Tomita K. Effects of atrial natriuretic peptide on bicarbonate transport in long- and short-looped medullary thick ascending limbs of rats. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83146.

Saito H. Toxicopharmacological perspective of the Nrf2-Keap1 defense system against oxidative stress in kidney diseases. *Biochem Pharmacol*. 2013;85:865-72.

Taguchi K, Miyakawa T, Ohmura T, Horio M, Anraku Y, Okada T, Mizuta H, Saito H, Kawaguchi T. A reduced linezolid dosage maintains favorable efficacy with minimal hematologic toxicity in a methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected patient with renal insufficiency. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:77-80.

Iwata, K, Aizawa, K, Kamitsu, S, Jingami, S, Fukunaga, E, Yoshida, M, Yoshimura, M, Hamada, A, Saito H. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. *Clin Exp Nephrol*. 2013;16:843-51.

[学会発表](計16件)

佐瀧雅隆ら、虚血再灌流急性腎障害に伴うNrf2活性化にインドキシル硫酸蓄積が関与する。第56回日本腎臓学会学術総会(平成25年5月10-12日、東京)

佐瀧雅隆ら、両腎摘出急性腎障害モデルラットにおいてインドキシル硫酸が肺aquaporin-5の発現減少に関与する。第34回日本臨床薬理学会学術総会(平成25年12月4-6日、東京)

西郷智香ら、虚血再灌流急性腎障害ラットにおけるインドキシル硫酸産生阻害薬物の腎保護効果。第34回日本臨床薬理学会学術総会(平成25年12月4-6日、東京)

Saito H, et al. Hepatic sulfotransferase (SULT) as a potential target for amelioration of ischemic acute kidney injury (AKI) by suppressing indoxyl sulfate accumulation. 第8回国際尿毒症学会(平成26年3月13-15日、沖縄)

齋藤秀之、JST 発新技術説明会「インドキシル硫酸産生阻害薬 ~腎保護作用を有する尿毒症治療薬の開発」(平成 26 年 3 月 11 日、市ヶ谷)

齋藤秀之、西一彦、ワークショップ 1・尿毒素から見た CKD の病態と治療: 肝硫酸転移酵素 SULT を標的とするインドキシル硫酸産生阻害薬の腎保護作用と機序解明。第 57 回日本腎臓学会学術総会(平成 24 年 7 月 3-5 日、横浜)

野村祐依ら、硫酸転移酵素(SULT)阻害薬によるインドキシル硫酸(IS)蓄積抑制と急性腎障害低減効果の検証。第 57 回日本腎臓学会学術総会(平成 24 年 7 月 3-5 日、横浜)

Yoneda G, et al, Meclofenamate elicits a nephroprotective effect in a rat model of ischemic acute kidney injury (AKI) by suppressing indoxyl sulfate (IS) production and restoring renal organic anion transporters. 2014 Kidney Week, American Society of Nephrology Annual Meeting (平成 26 年 11 月 11-16 日、Philadelphia, USA)

藪内希実ら、両腎摘出急性腎障害に伴う aquaporin-5 発現変動におけるインドキシル硫酸の関与。第 67 回日本薬理学会西西南部会(平成 26 年 11 月 23-24 日、福岡)

小山直子ら、虚血性急性腎障害ラットにおけるインドキシル硫酸産生阻害の腎保護効果。第 67 回日本薬理学会西西南部会(平成 26 年 11 月 23-24 日、福岡)

齋藤秀之、腎疾患・尿毒症における薬剤適正使用と治療薬探索の動向。日本薬剤学会第 30 年会(平成 27 年 5 月 21-23 日、長崎)

西郷智香ら、硫酸転移酵素(SULT)を標的とした新規腎保護・治療薬の開発。医療薬学フォーラム 2015 / 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム(平成 27 年 7 月 4-5 日、名古屋)

Shimokawa Y et al., Involvement of indoxyl sulfate in exacerbated susceptibility of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat kidney to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury (AKI). 2015 Kidney Week, American Society of Nephrology Annual Meeting (平成 27 年 11 月 4-8 日、San Diego, USA)

山下真実ら、硫酸転移酵素(SULT)を標的とした従来にない腎保護・治療薬の開発。第 55 回日本臨床化学会年次学術集会(平成 27 年 10 月 30 日-11 月 1 日、大阪)

藪内希実ら、急性腎障害に伴う急性肺障害発症メカニズムにおけるインドキシル硫酸の関与。第 55 回日本臨床化学会年次学術集会(平成 27 年 10 月 30 日-11 月 1 日、大阪)

小山直子ら、STZ 誘発糖尿病モデルラッ

トにおける虚血性急性腎障害の病態進展因子の探索。第 59 回日本腎臓学会学術総会(平成 28 年 6 月 17-19 日、横浜)

〔図書〕(計 6 件)

齋藤秀之、中山書店、腎臓病薬物療法ガイド: NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) 丹羽利充編, 2013、458

齋藤秀之、じほう、月刊薬事、特集・薬剤性腎障害のとらえ方:尿毒症物質の臨床薬理, 齋藤秀之, 月刊薬事、2013、181

齋藤秀之、中外医学社、Annual Review 腎臓 2016: Basic nephrology・尿細管間質障害「1. 尿毒症物質と腎障害」, 2016、201

齋藤秀之、北隆館、月刊細胞、硫酸抱合型尿毒症物質の肝合成阻害を機軸とする腎保護・尿毒症治療薬の探索, 2016、49.

齋藤秀之、南山堂、薬局、併病/多病のケースで考える・薬学的管理における処方箋検査値の活用術!「慢性腎臓病×脂質異常症×脳梗塞」, 2016、161

齋藤秀之、南山堂、薬局、薬剤性腎障害の原因となる薬剤と発症メカニズム、特集・薬剤性腎障害、2017、192

〔産業財産権〕

取得状況(計 1 件)

名称: 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

発明者: 齋藤 秀之, 濱田 哲暢

権利者: 国立大学法人熊本大学

種類: 特許

番号: 特開 2011-107130

出願年月日: 平成 22 年 10 月 19 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/pharmacy/division/default.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 秀之(SAITO, Hideyuki)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 40225727

(2) 研究分担者

城野 博史(JONO, Hirofumi)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 40515483

(3) 研究分担者

西 一彦(NISHI, Kazuhiko)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 30264287

(4) 研究協力者

西郷 智香(SAIGO, Chika)

佐潟 雅隆(SAGATA, Masataka)