

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	糖尿病性腎症尿細管への薬物送達の実現による 新規腎保護戦略の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正

講演題目	糖尿病性腎症の進展を効率的に抑制する新規製剤の開発
------	---------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

一般的に、腎機能の低下は糸球体に対する障害から始まり、そこから尿細管間質病変の惹起、周囲への進展による慢性炎症や線維化により引き起こされると考えられている。我が国では近年、末期腎不全治療すなわち透析療法の新規導入者数は増加傾向をたどっており、静岡県でも「静岡県糖尿病性腎症重症化プログラム」が策定され、腎疾患に対する意識が高まりつつある。本研究では、その患者数が増え続けている糖尿病性腎症において、DDS（ドラッグデリバリーシステム）技術を活かすことによって『尿細管・間質領域』へ薬物を効率的に送達し、原因の除去・根治が困難な病態において、その進行速度を遅らせることで、患者のQOLの向上に寄与することを目的とする。

我々は腎への薬物送達を成し遂げるためこれまでに、糖尿病モデルラットにおいてファージディスプレイペプチドライブラリー法を用いた検討を実施し、腎組織分離を経ることによって尿細管・間質領域に対する指向性を持つペプチドを獲得することに成功している。

本研究ではまず、獲得した尿細管・間質領域指向性ペプチドの親和性について *in vitro* 系において検討した。具体的にはラット尿細管上皮細胞に対して Transforming growth factor β (TGF β) 処理することで細胞に線維化を誘導し、その際のペプチドの細胞への結合性あるいは取り込み量の比較をおこなった。蛍光標識ペプチドの局在を共焦点レーザー顕微鏡にて観察した結果、獲得ペプチドは線維化を誘導した細胞において局在が増加することを見出した。さらに TGF β 処理した細胞に対するカルシトリオール(活性型ビタミン D₃; VD₃)の線維化抑制作用を検討した。活性型 VD₃ は肺線維症に対して抑制的に作用することが報告されていることから、尿細管上皮細胞における有用性を調べることにした。その結果、VD₃ は濃度依存的かつ有意に尿細管上皮細胞の線維化を抑制することが確認された。

これらの結果から、獲得したペプチドにより糖尿病の腎に対して VD₃ を効率的に送達することによって、糖尿病性腎症の進展を抑制する可能性が示唆された。今後はペプチドの結合相手を明らかにするためにまず線維化した細胞との結合部位を詳細に明らかにするとともに、Interleukin-1 等の炎症性刺激細胞におけるペプチドの取り込みについても検討を実施する。またペプチドの応用検討として、ペプチドによる表面修飾を施した DDS 製剤の一つであるリポソーム、あるいはペプチドと結合した低分子化合物を作製し、リポソームあるいは低分子化合物の糖尿病腎への集積性のペプチドの有無による変化を検討する。