

# プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2019年7月1日

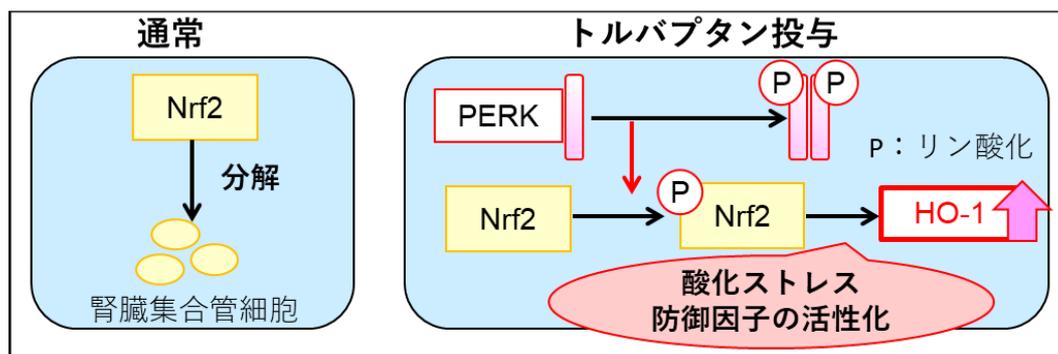
国立大学法人 東京医科歯科大学

## バゾプレシン2型受容体拮抗薬トルバプタンが酸化ストレス防御因子を活性化する — トルバプタンの新規薬理学的作用を解明、臨床応用への道 —

### 【ポイント】

- バゾプレシン2型受容体拮抗薬<sup>\*1</sup>であるトルバプタンは心不全や常染色体優性多発性嚢胞腎の治療薬として使用されています。この薬剤は慢性腎臓病（CKD）<sup>\*2</sup>のモデル動物で腎機能を改善させる効果も示されていますが、その分子学的機序の詳細は不明でした。
- 本研究グループは、腎臓においてトルバプタンが小胞体ストレスセンサーであるPERK<sup>\*3</sup>のリン酸化を介して酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1<sup>\*4</sup>を活性化することを明らかにしました。
- 現在、CKD患者を対象に臨床試験が行われている Nrf2 活性化薬（バルドキシロン）とトルバプタンとの併用により、Nrf2/HO-1 活性化の相乗効果が発揮されることも見出されました。
- この研究成果は、トルバプタンが CKD 治療薬となる可能性を示しており、今後、臨床応用に向けたさらなる研究が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授、安藤史顕助教、藤木珠美大学院生らの研究グループは、バゾプレシン2型受容体拮抗薬であるトルバプタンが酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1 を活性化することを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、東京医科歯科大学学長裁量優秀若手研究者奨励賞、公益財団法人難病医学研究財団、公益財団法人 MSD 生命科学財団の支援のもとで行われ、その研究成果は、2019年6月25日、国際科学誌 Scientific Reports にオンライン版で発表されました。



(図) トルバプタンが酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1 を活性化する

## 【研究の背景】

バゾプレシン 2 型受容体拮抗薬であるトルバプタンは水利尿剤として心不全治療に用いられる他、常染色体優性多発性嚢胞腎の治療薬としても承認されております。さらに、トルバプタンは慢性腎臓病 (CKD) モデル動物で腎機能を改善させる効果も示されていましたが、その分子学的な作用機序は不明でした。一方、CKD の発症や進行には酸化ストレスが関与しているにも関わらず、防御因子である Nrf2/HO-1 の活性は低下していることが知られていました。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、トルバプタンが、腎臓皮質集合管培養 (mpkCCD) 細胞およびマウスの腎臓外側髄質において酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1 を活性化することを明らかにしました。トルバプタンの利尿効果や嚢胞抑制効果はセカンドメッセンジャーである cAMP の抑制を介していますが、cAMP は Nrf2/HO-1 の制御には関与していませんでした。そして、Nrf2/HO-1 の活性化には、小胞体ストレスセンサーである PERK のリン酸化が重要であることが見出されました。さらに、現在、臨床試験中で、CKD 治療薬としての効果が期待されている Nrf2 活性化薬 (バルドキシロン) とトルバプタンを同時に投与すると、mpkCCD 細胞において相乗的に Nrf2/HO-1 を活性化できることが実証されました。

## 【研究成果の意義】

本研究は、トルバプタンが酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1 を活性化することを世界に先駆け明らかにしました。さらに Nrf2 活性化薬であるバルドキシロンとトルバプタンの併用により、Nrf2/HO-1 活性化において相乗効果が発揮されることも明らかになりました。これらの結果から、トルバプタンが CKD 治療薬となる可能性が示唆され、今後、臨床応用に向けたさらなる研究へと発展が期待されます。

## 【用語の説明】

### \*1 バゾプレシン 2 型受容体拮抗薬

バゾプレシンは抗利尿ホルモンであり、腎臓の集合管に発現するバゾプレシン 2 型受容体を介して尿から水を再吸収します。トルバプタンはバゾプレシン 2 型受容体に拮抗的に作用して、水の再吸収を阻害し、利尿作用を発揮します。また、細胞の増殖を抑制する作用も持ち、常染色体優性多発性嚢胞腎の治療にも用いられています。

### \*2 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD)

慢性腎臓病は、蛋白尿や腎機能の低下など何らかの腎障害を 3 か月以上にわたって認める状態と定義されています。高血圧症や糖尿病、腎炎などの様々な原因により引き起こされ、現在日本に 1300 万人の罹患者がいます。進行して腎機能が失われると透析治療が必要になりますが、腎機能を改善する有効な治療法はいまだにありません。

\*<sup>3</sup> PERK (Protein kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase)

小胞体は、合成されたタンパク質が正しい立体構造を形成する細胞内小器官です。酸化ストレスや低血糖、変異タンパク質の発現などによって、正しい立体構造を形成できなかったタンパク質が小胞体内に蓄積することを小胞体ストレスと呼びます。PERK はこの小胞体ストレスを感知するセンサーで、新たなタンパク質が合成されないように mRNA の翻訳を抑制し、小胞体ストレスによる細胞死を防ぎます。また、酸化ストレス防御因子である Nrf2 を活性化することも知られています。

\*<sup>4</sup> 酸化ストレス防御因子 Nrf2/HO-1

生体内では酸化-抗酸化のバランスが調整されていますが、活性酸素や親電子性物質によってこのバランスが崩れると酸化ストレスが発生し、タンパク質や DNA などが障害されます。Nrf2 は酸化ストレスを緩衝する抗酸化酵素の転写調節因子で、全身の様々な細胞に発現しています。HO-1 は Nrf2 により誘導される抗酸化酵素の一種で、急性のストレス応答を担っています。

## 【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Tolvaptan activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway through PERK phosphorylation

## 【研究者プロフィール】

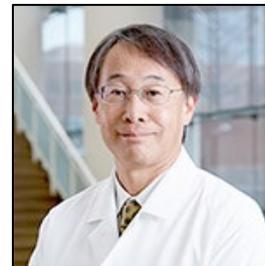
内田 信一(ウチダ シンイチ) UCHIDA SHINICHI

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 教授

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



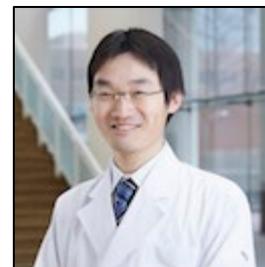
安藤 史顕(アンドウ フミアキ) ANDO FUMIAKI

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野 助教

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



藤木 珠美(フジキ タマミ) FUJIKI TAMAMI

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

腎臓内科学分野

・研究領域



慢性腎臓病

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
腎臓内科学分野 安藤 史顕(アンドウ フミアキ)  
内田 信一(ウチダ シンイチ)

TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215

E-mail: [fandkidc@tmd.ac.jp](mailto:fandkidc@tmd.ac.jp) (安藤)、[suchida.kid@tmd.ac.jp](mailto:suchida.kid@tmd.ac.jp) (内田)

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp