

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と脂質代謝異常の改善に基づく新規戦略の開発				
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・講師	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	糖尿病性腎症モデルにおけるDDS製剤の有用性に関する検討
------	------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>一般的に、腎機能の低下は糸球体から始まり、尿細管間質病変の惹起・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。我が国では毎年、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』へ薬物を特異的に送達し、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。一方、糖尿病性腎症の腎尿細管において、大量の脂質が蓄積することが知られている。これまで腎疾患と脂質の関係については、血中コレステロール値と病態進展速度が相関することなどが知られているが、未解明のことが多い。申請者は、糖尿病性腎症に対して脂質代謝を制御する核内受容体LXRリガンドによる脂質代謝異常の改善を試み、それが病態の進展に与える影響や機序について明らかにし、糖尿病性腎症に対する進展抑制剤としての可能性を見出したいと考えた。</p> <p>本研究ではまず、DDS製剤の代表としてリポソーム製剤の有用性に関する検討を行った。具体的には糖尿病性腎症モデルラットにサイズの異なる蛍光標識リポソーム製剤を投与したのち、その体内動態を検討・評価した。その結果肝臓や脾臓といった細網内皮系組織におけるリポソーム局在は、いずれのサイズのリポソームも正常群に比べて疾患群（糖尿病性腎症モデル）では低くなる傾向を見出した。一方腎への局在に関しては、疾患群においてリポソームの局在が正常群よりも増える傾向があることがわかった。腎内での局在部位をさらに調べると、投与したリポソームのサイズの違いによって、糸球体あるいは尿細管・間質領域と主に局在する領域が異なることを見出した。つまり、リポソームによって腎へ薬剤を送達する際に、その大きさによって薬剤を運ぶ部位を制御することが出来る可能性がある。また腎における脂質代謝と疾患との関連に関して、腎への脂質の蓄積が顕著なネフローゼモデルを用いて脂質代謝関連遺伝子の発現を制御する核内受容体の一つであるLXRのリガンドによる治療効果を調べた。その結果LXRリガンドの投与により、腎への脂質の蓄積が抑制され、さらに腎における炎症や線維化を有意に抑えることを見出した。</p> <p>今後はリポソーム製剤による薬物送達によって、糖尿病性腎症モデルにおける病態進展抑制の可能性について検討していきたいと考えている。</p>
-----------------	--