

## 第15回嚢胞性腎疾患研究会公開講座

「多発性嚢胞腎(PKD)の治療薬開発の現状について」  
 2007年9月1日 東京国際フォーラム  
 by Dan Larson (President & CEO, PKD Foundation)

ラーソン氏(PKD財団代表)  
 にお話をさせていただく前に、...



当番世話人:長尾枝澄香(静子)

藤田保健衛生大学大学院 疾患モデル教育研究センター准教授

Fujita Health  
 University

Shizuko NAGAO

1

私、長尾は、多発性嚢胞腎(PKD)の疾患  
 モデル動物を用いて研究している基礎研究  
 者です。機会があるたびに、「医療に貢献し  
 ている疾患モデル動物を用いた研究成果」  
 についてお話をさせていただいております。

今回ラーソン氏がお話されます臨床治験  
 に至るまでには、疾患モデル動物(ネズミ)  
 を用いた研究が行われております。  
 ただのネズミの実験、されど、...



Fujita Health  
 University

Shizuko NAGAO

3

## 多発性嚢胞腎

### 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)

- 責任遺伝子: *pkd1* (ヒト染色体16番)  
*pkd2* (ヒト染色体4番)
- 85%のADPKDは *pkd1* 遺伝子が、  
 15%のADPKDは *pkd2* 遺伝子が原因となる。

### 常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)

- 責任遺伝子: *Pkhd1* (ヒト染色体6番)

優性遺伝とは次世代に形質が現れる場合を、  
 劣性遺伝とは現れない場合を言います。  
 [例:黒眼(優性)、青眼(劣性)]



Fujita Health  
 University

Shizuko NAGAO

2

## 疾患モデル動物(ネズミ)

動物種	モデル名	疾患名	遺伝子名	優性遺伝(D) 劣性遺伝(R)	病態
ラット	PCK	ARPKD	<i>pkhd1</i>	R	多発性嚢胞腎・肝
マウス	pcy	ネフロン病	<i>NPHP3</i>	R	多発性嚢胞腎
ラット	Han:SPRD-Cy		<i>Pkdr1</i>	D	多発性嚢胞腎
マウス	cpk		<i>Cys1</i>	R	多発性嚢胞腎
マウス	bpk		<i>Bicc1</i>	R	多発性嚢胞腎・肝
マウス	orpk		<i>TgN137Rpw</i>	R	多発性嚢胞腎
遺伝子操作	モデル名	疾患名	遺伝子名	ヒトの染色体番号	
マウス	<i>Pkd1</i> <sup>-/-</sup>	ADPKD	<i>Pkd1</i>	16q13.3	
マウス	<i>Pkd2</i> <sup>-/-</sup>	ADPKD	<i>Pkd2</i>	4q21-23	
マウス	<i>Pkhd1</i> <sup>-/-</sup>	ARPKD	<i>pkhd1</i>	6p21	



Fujita Health  
 University

Shizuko NAGAO

4

### 疾患モデル動物(ネズミ)のひとつであるPCKラット

腎臓

肝臓

PCK

Fujita Health University Shizuko NAGAO

5

### 医薬品開発の流れ

```

    graph TD
      A[基礎研究(試験管内実験)] --> B[基礎研究(動物実験:ネズミの実験)]
      B --> C[非臨床試験(動物実験:ネズミの実験)]
      C --> D[臨床治験]
      D --> E[承認申請]
      E --> F[臨床使用許可]
  
```

基礎研究(試験管内実験)

↓

基礎研究(動物実験:ネズミの実験)

↓

非臨床試験(動物実験:ネズミの実験)

↓

臨床治験

↓

承認申請

↓

臨床使用許可

Fujita Health University Shizuko NAGAO

7

### 疾患モデル動物を用いた薬剤の研究成果

- (1) MEK阻害剤 …pcyマウス
- (2) CDK阻害剤 …jckマウス、cpkマウス
- (3) Gefitinib (ゲフィチニブ) …pcyマウス
- (4) Triptolide (トリプトライド) …PKD1マウス
- (5) V2受容体拮抗剤 (**Tolvaptan** トリバプタン)  
…pcyマウス、PKD2マウス、PCKラット  
→ **十分な飲水**… PCKラット
- (6) mTOR阻害剤 (**Rapamycin** ラパマイシン)  
…orpkマウス、bpkマウス、Cyラット
- (7) **Somatostatin** ソマトスタチン  
(**Octreotide** オクトレオチド) …PCKラット

Fujita Health University Shizuko NAGAO

6