



報道機関各位

2023年9月8日

国立大学法人 宮崎大学

国立大学法人 熊本大学

“小児の認知症” ニーマン・ピック病 C 型に対する
治療薬候補の有効性・毒性発現に関わる分子構造学的な特性を発見
～より有効で安全な治療薬開発につながる可能性～

宮崎大学医学部附属病院薬剤部の山田侑世 薬剤師、池田龍二 教授、ならびに熊本大学大学院生命科学研究部の石塚洋一 教授らを中心とする研究チームは、“小児の認知症”と表現されるニーマン・ピック病 C 型 (NPC) という先天性の難病に対し、治療薬候補として有望視されているシクロデキストリン (CD) の有効性発現や毒性発現に関わる分子構造学的な特性を見出しました。これまで、CD の誘導体である 2-hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD) の臨床開発を目的とした世界規模の治験が行われてきました。しかし、その限定的な治療効果や回避できない有害事象が原因で、未だ承認に至っていないため、画期的な治療薬の開発が望まれています。本研究チームは、今回得られた知見を基盤にして、より有効で安全な治療薬の創出を目指しています。

【研究の概要】

ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) は、小児・新生児期に進行性の中枢神経障害が発症し、患者さんの多くが 10 歳前後で亡くなる遺伝性の希少疾患です。細胞内のリソソームにおいてコレステロールを輸送するタンパク質 NPC1 や NPC2 が遺伝的に機能不全になることで、細胞内のコレステロールバランスが破綻します。これにより、精神発達の遅れや運動失調といった神経症状、肝脾腫や呼吸不全といった全身症状が認められます。現在、複数のグルコースが環状に連なってできるシクロデキストリン (CD) の誘導体で、生体のコレステロールを強力に可溶化する 2-hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD) を静脈内または髄腔内投与する世界規模の治験が行われています。しかし、劇的な治療効果は得られず、また、多くの症例で聴覚障害が引き起こされたことから、患者さんとその家族は“deaf or death (失聴か死か)”という苦渋の選択を迫られているため、より有効で安全な治療薬が望まれています。

本研究チームは、様々な分子構造をもつ複数の CD 誘導体とコレステロールとの結びつき方 (複合体形成様式) を、溶解度解析や分子間結合解析によって予測しました。その結果、コレステロールは、 α -CD 誘導体 (グルコース 6 分子) と複合体を形成せず、 β -CD 誘導体 (グルコース 7 分子) と 1:1 および 2:1 複合体を形成し、 γ -CD 誘導体 (グルコース 8 分子) と 1:1 複合体のみを形成することを明らかにしました。さらに、モデル細胞やモデルマウスを用いた実験から、CD 誘導体の有効性には 1:1 複合体の安定性が、毒性には 2:1 複合体の安定性がそれぞれ寄与している可能性を突きとめました。今後、本研究成果を基盤にした CD の分子構造最適化によって、臨床開発が進められている HP- β -CD を上回る有効性と安全性をもった次世代の CD 誘導体が創出されることが期待されます。

本研究結果は、2023年8月24日に科学誌「Clinical and Translational Medicine」に掲載されました。

【論文情報】

掲載誌： Clinical and Translational Medicine

論文名： Different solubilizing ability of cyclodextrin derivatives for cholesterol in Niemann–Pick disease type C treatment

著者： Yusei Yamada, Madoka Fukaura-Nishizawa, Asami Nishiyama, Akira Ishii, Tatsuya Kawata, Aina Shirakawa, Mayuko Tanaka, Yuki Kondo, Toru Takeo, Naomi Nakagata, Toru Miwa, Hiroki Takeda, Yorihisa Orita, Keiichi Motoyama, Taishi Higashi, Hidetoshi Arima, Takahiro Seki, Yuki Kurauchi, Hiroshi Katsuki, Katsumi Higaki, Kentaro Minami, Naoki Yoshikawa, Ryuji Ikeda, Muneaki Matsuo, Tetsumi Irie, Yoichi Ishitsuka

DOI： doi.org/10.1002/ctm2.1350

URL： <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ctm2.1350>

助成： 本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）の科学研究費事業（23590642, 26460221, 26460629, 17H04010, 20K07066, 21K06596, 21K15316）、および宮崎大学医学部附属病院の臨床研究支援経費の支援を受けて行われました。

【研究に関するお問い合わせ】

宮崎大学 医学部附属病院 薬剤部

薬剤師 山田 侑世

TEL：0985-85-1512 E-mail：yusei_yamada@med.miyazaki-u.ac.jp

教授 池田 龍二

TEL：0985-85-1612 E-mail：ryuji_ikeda@med.miyazaki-u.ac.jp

熊本大学 大学院生命科学研究部

教授 石塚 洋一

TEL：096-371-4559 E-mail：y-zuka@gpo.kumamoto-u.ac.jp

【取材に関するお問い合わせ】

宮崎大学 企画総務部総務広報課

TEL：0985-58-7114 E-mail：kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

TEL：096-342-3269 E-mail：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp