

ニーマンピック病C型治療薬

教授・石塚 洋一

大学院生命科学研究所 薬学系 臨床薬理学

▶ 研究内容

【背景・目的】

ニーマンピック病C型 NPC は、NPC1またはNPC2遺伝子の変異により生ずる劣性遺伝病で、ライソゾーム病の1つとして難病指定されている。NPCでは細胞内コレステロール輸送・転送障害が起こり、遊離型コレステロールを含有するライソゾームが停滞・沈着した状態となり、生命活動を維持する上で重要なオートファジーなどの細胞の品質管理機能が著しく低下した状態となる。NPC病変は特に中枢神経系で顕著に見られ、運動機能の破綻が見られ生命予後も悪く、治療薬の開発が急務な疾患である。

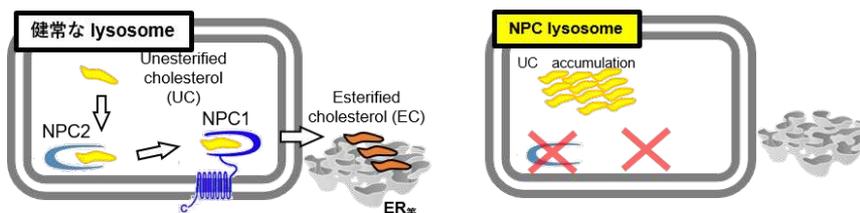
原因: NPC1/2遺伝子変異(常染色体劣性遺伝病)

予後: 患者の多くが 10 歳前後で死亡

病態: リソソームにおけるコレステロールの異常蓄積

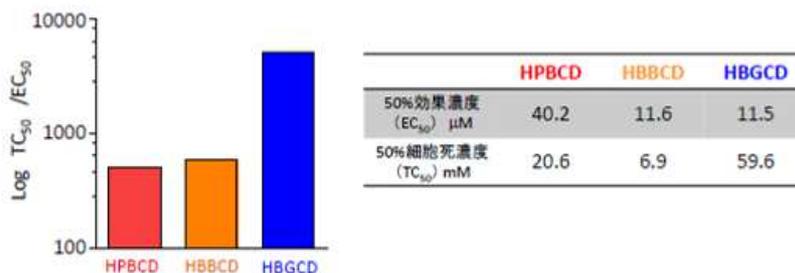


中枢神経障害 肝障害



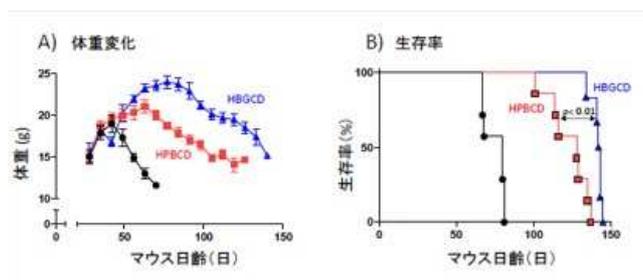
【研究概要】

2-ヒドロキシシブチル γ -シクロデキストリン **HBGCD** は、ニーマンピック病C型 NPC 治療薬として臨床試験が進められている環状オリゴ糖 2-ヒドロキシシブチル β -シクロデキストリン HPBCD よりも、**有効性と安全性の両面で優れた**細胞内コレステロール輸送障害の治療薬又は予防薬可能性を示した。



各種シクロデキストリンの治療濃度と毒性濃度の関係性評価(安全係数の算出)

上図より、培養細胞を用いた解析でHBGCDは安全性が高いことが示唆された。



上図より、HBGCDを用いることで、NPCモデルマウスでの生存率の改善が確認された。

【本発明の優位性】

	本発明	競合技術1	競合技術2	競合技術3
構成	HBCD (2-ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン)	ミグルスタット	HPBCD (2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン)	HPGCD 2-(ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン)
得られる特性	HPBCDと比較して有効性(遊離コレステロール蓄積阻害作用)が強く、HPBCDより安全性は高い。	NPCの治療薬として承認されており、使用されている。	遊離コレステロール蓄積阻害作用があり、NPC患者で、病状進行を遅らせる可能性があることが報告されている。	HPBCDと比較して有効性(遊離コレステロール蓄積阻害作用)は同等、HPBCDより安全性は高い。
適用分野	NPC治療薬	NPC治療薬、ゴーシェ病 I 型治療薬	NPC治療薬	NPC治療薬
その他		欧州、カナダおよび本邦ではNPC治療薬として承認、米国では申請却下	臨床試験が米国ならびに欧州で進行中、肺障害などの安全性に問題がある	

▶ 提供できる技術

・ ACS Appl Bio Mater. 2022 ;5:2377-2388. ・ Int J Mol Sci. 2021 ;22:452. ・ BMC Health Serv Res. 2021 ;21:617. ・ Br J Pharmacol. 2021 ;178:2727-2746.

▶ 特許

・ 細胞内コレステロール輸送障害治療薬及び予防薬 特願 2020-068644

▶ キーワード

ニーマンピック病C型 治療薬 シクロデキストリン 中枢神経系 ライソゾーム Niemann-Pick disease type C Remedy Cyclodextrin Central nervous system Lysosome 医歯薬学領域 薬学 薬理系薬学

《ご連絡先》 コーディネータ 有田 健一 TEL 096-342-3247 FAX:096-342-3247 mail:ke-arita@jimu.kumamoto-u.ac.jp