

## 27Q-am10

Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、*Npc1* 欠損細胞の 6-*O*- $\alpha$ -maltosyl- $\beta$  cyclodextrin によるリソソームへの取り込みとコレステロールレベルの変化  
○上田 恵梨香<sup>1</sup>, 岡田 安代<sup>1</sup>, 近藤 悠希<sup>3</sup>, 石塚 洋一<sup>3</sup>, 入江 徹美<sup>3</sup>, 東 大志<sup>3</sup>, 本山 敬一<sup>3</sup>, 有馬 英俊<sup>3</sup>, 松尾 宗明<sup>4</sup>, 檜垣 克美<sup>5</sup>, 大野 耕策<sup>6</sup>, 市川 厚<sup>1,2</sup>, 西川 淳一<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>武庫川女大薬, <sup>2</sup>武庫川女大バイオサイエンス研, <sup>3</sup>熊本大院薬, <sup>4</sup>佐賀大医小児科, <sup>5</sup>鳥取大生命機能研, <sup>6</sup>鳥取大医 脳神経小児科)

**【目的】**Lysosome 病の一つである Niemann-Pick 病 Type C(NPC)は、リソソーム(Lys)内にコレステロール(Cho)や糖脂質の蓄積が起こる疾患であるが、有効な治療法は確立されていない。最近、Cho と包接化合物を形成するシクロデキストリン(CD)類が NPC 病態細胞の Cho レベルを低下することが明らかとなり、新規 NPC 治療薬として期待が高まっている。しかしながら、CD 自身の細胞内への取り込み、また CD による Lys の Cho レベルの影響については、明らかにされていない。本研究では、CD に 6-*O*- $\alpha$ -maltosyl- $\beta$  cyclodextrin(Mal- $\beta$ CD)を用いて、細胞への Mal- $\beta$ CD の取り込みと Lys への移行、並びに Lys 中の Cho レベルの変化について調べた。

**【方法】**野生型 Chinese hamster ovary 細胞(CHO, JP17)および retrovirus-mediated gene trap mutagenesis で *Npc1* 遺伝子を破壊した細胞(NPC1 KO, A101)を用いた。NPC1 KO 細胞および正常細胞を Mal- $\beta$ CD (5 mM, 0.5、1、3 h) で処理し、各細胞と Lys に取り込まれた Mal- $\beta$ CD 量および Cho レベルの変化を LC/MS/MS で定量した。

**【結果・考察】**各細胞と Lys 中の CD 類を分析した結果、細胞では Mal- $\beta$ CD と少量の 6-*O*- $\alpha$ -D-glucosyl- $\beta$  cyclodextrin (Glc- $\beta$ CD)が検出されたが、時間経過とともに Glc- $\beta$ CD 量が増加した。Lys では、逆に Glc- $\beta$ CD の方が多く、Mal- $\beta$ CD の検出量は微量であった。細胞および Lys 中の CD 検出量は、NPC1 KO 細胞では正常細胞の 2~3 倍高かった。一方、細胞および Lys の Cho レベルは Mal- $\beta$ CD で低下した。以上の結果から、Mal- $\beta$ CD は正常細胞および NPC1 KO 細胞に取り込まれた後、一部 Lys に移行し、Lys の Cho を排出させるとともに、Lys 中の  $\alpha$ -グルコシダーゼで Glc- $\beta$ CD に加水分解されることが明らかとなった。