

# 26PB-pm311

ニーマンピック病 C 型治療薬としての新規膜透過性シクロデキストリンの可能性評価  
○西山 怜奈<sup>1</sup>, 本山 敬一<sup>1</sup>, 前田 有紀<sup>1,2,3</sup>, 東 大志<sup>1</sup>, 川口 祥正<sup>4</sup>, 二木 史朗<sup>4</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 入江 徹美<sup>1,3</sup>, 江良 択実<sup>5</sup>, 有馬 英俊<sup>1,3</sup> ( <sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>日本学術振興会, <sup>3</sup>熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム, <sup>4</sup>京都大化学研, <sup>5</sup>熊本大発生医学研)

【目的】ニーマンピック病 C 型 (NPC) は、エンドライソゾームに遊離型コレステロールが蓄積する難治性の神経変性疾患である。現在、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) が NPC の治療に人道的使用されており、肝脾腫や嚥下障害の改善が確認されている。しかしながら、HP-β-CyD の細胞内取込み量は極めて少ないことから、細胞内に CyD を積極的に導入可能な技術開発が期待されている。そこで本研究では、NPC の肝脾腫のさらなる軽減を企図して、肝実質細胞に高発現するアジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) のリガンドであるラクトースを β-CyD に修飾したラクトシル化 β-CyD (Lac-β-CyD) を調製し、その有用性を検討した。

【方法】ASGPR のモデルタンパク質であるピーナッツレクチン (PNA) と Lac-β-CyD との解離定数は水晶振動子マイクロバランスにて測定した。ヒト肝がん細胞由来 HepG2 細胞を U18666A で処理し、コレステロールを蓄積させた NPC 様 HepG2 細胞を作製した。細胞内遊離型コレステロールは、Filipin 染色法にて検討した。蛍光ラベル化 Lac-β-CyD の細胞内局在は、共焦点レーザー顕微鏡にて検討した。

【結果・考察】調製した Lac-β-CyD のラクトース平均置換度 (DSL) は 5.6 であった。Lac-β-CyD (DSL5.6) と PNA との解離定数は  $10^{-8}$  M と極めて低く、ASGPR と強く結合することが示唆された。NPC 様 HepG2 細胞において、Lac-β-CyD (DSL5.6) は ASGPR を介して細胞内に取込まれ、エンドライソゾームに移行し、遊離型コレステロールの蓄積を顕著に減少させた。これらの結果より、Lac-β-CyD (DSL5.6) は NPC の肝脾腫を軽減する可能性が示唆された。