

GS04-4 ライソゾーム病治療薬としてのシクロデキストリン類の可能性評価

○前田 有紀^{1,2,3}, 西山 怜奈¹, 本山 敬一¹, 東 大志¹, 中潟 直己⁴, 香月 博志¹, 入江 徹美¹,
二木 史郎⁵, 江良 択実⁶, 有馬 英俊^{1,2}

¹熊本大院薬, ²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム, ³日本学術振興会,

⁴熊本大生命資源研究・支援セ, ⁵京大化学研, ⁶熊本大発生医学研

ライソゾーム病は、ライソゾーム酵素の先天的な欠損や変異により発症する難治性脂質蓄積病である。なかでも、ニーマンピック病 C 型 (NPC) や GM1 ガングリオシドーシス (GM1G) は、細胞内にコレステロール (Chol) や GM1 ガングリオシド (GM1) などが蓄積し、重篤な神経症状や肝脾腫を呈する。近年、NPC 患者に対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) の人道的使用が開始され、一定の治療効果が得られている。さらに、我々は GM1G 患者由来細胞およびモデルマウスに対して、CyDs が GM1 の蓄積を有意に減少させることを報告した。¹⁾ しかしながら、いまだに治療効果は不十分であり、これらの CyDs の細胞内取込み量が低いことや細胞選択性がないことが課題である。そこで本研究では、NPC および GM1G の神経症状の改善を企図して、細胞内に積極的に取込まれる CyD 誘導体を調製した。その結果、膜透過性ペプチドであるオクタアルギニン (R8) を修飾した R8-β-CyD は、NPC モデル細胞の Chol 蓄積を有意に減少させることが示された。²⁾ さらに、中枢神経系への標的リガンドとしてビタミン E (VE) を修飾した CyD/VE ロタキサンは、GM1G 患者由来細胞の GM1 量を減少させることが示唆された。以上のことから、これら CyDs 誘導体のライソゾーム治療薬としての可能性が示唆された。現在、CyDs 誘導体の脂質蓄積軽減作用のメカニズムを検討中である。

1) Y. Maeda *et al.*, **J. Pharm. Pharmacol.**, 67, 1133-1142 (2015).

2) K. Motoyama *et al.*, **Biol. Pharm. Bull.**, in press (2016).