

# 21P-pm02S

ニーマン・ピック病 C 型の肝腫大に対する肝標的ラクトース修飾シクロデキストリンの有効性および安全性評価

○前田 有紀<sup>1,2</sup>, 西山 怜奈<sup>1</sup>, 小野寺 理沙子<sup>3</sup>, 本山 敬一<sup>1</sup>, 東 大志<sup>1,4</sup>, 山田 侑世<sup>1</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 入江 徹美<sup>1,2</sup>, 江良 拓実<sup>5</sup>, 有馬 英俊<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム, <sup>3</sup>熊本大薬, <sup>4</sup>熊本大院先端機構, <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、重篤な神経症状や重症肝障害・肝脾腫を呈する難治性脂質蓄積症である。新規治療薬候補である 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) は、細胞内取込みが極めて低いことから、治療効果を示すには大量投与 (NPC 患者において 1.8 mmol/kg (静脈内点滴投与)、NPC モデルマウスにおいて 2.8 mmol/kg (皮下投与)) が必要であり、肺障害などの有害作用が懸念される。そこで、治療効果の向上および有害作用回避を実現するために、肝標的ラクトース修飾 β-CyD (Lac-β-CyD) を新規に構築し、NPC 治療薬としての有用性を評価した。

【方法】健常マウスに HiLyte647 蛍光ラベル化 Lac-β-CyD を皮下投与後の臓器分布を *in vivo* イメージングにて評価した。BALB/cNctr-*Npc1*<sup>tm1N</sup> (*Npc1*<sup>-/-</sup>) マウスに低用量の Lac-β-CyD (0.7 mmol/kg) を皮下投与後、血液生化学検査値および組織学的評価を行った。さらに、健常マウスに高用量の Lac-β-CyD (8 mmol/kg) を皮下投与後、安全性評価を行った。

【結果・考察】HiLyte647 蛍光ラベル化 Lac-β-CyD は、HP-β-CyD と比較して、皮下投与後、有意に肝臓に移行することが示唆された。また、Lac-β-CyD の肝移行は、アジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) の阻害剤アジアロフェツイン投与により低下したことから、Lac-β-CyD は ASGPR を介して、肝実質細胞に取り込まれる可能性が示唆された。さらに、Lac-β-CyD の皮下投与は、HP-β-CyD と比較して、*Npc1*<sup>-/-</sup> マウスの肝腫大を軽減させることが示唆された。一方、Lac-β-CyD は、HP-β-CyD と比較して、健常マウスに対する肺障害などの有害作用を惹起しないことが示唆された。以上の結果より、Lac-β-CyD は肝実質細胞へ積極的に取り込まれることで、NPC の肝腫大を改善し、有害作用を軽減したことから、NPC 治療薬としての有用性が期待される。