

## 【件名】

ニーマン・ピック病C型治療薬

## 【背景・研究の目的】

ニーマン・ピック病C型（NPC）は細胞内コレステロールの輸送異常により、細胞内にコレステロールが蓄積する疾患である。既存薬のミグスタットは、生存期間を延ばすのみで、それ以上の治療効果はない。また、ニーマン・ピック病C型のモデル細胞へのシクロデキストリンの投与がコレステロール蓄積を軽減することが公知であるが、シクロデキストリンはコレステロールを除去する作用を持つが、コレステロールの輸送異常を正常化する作用はないため、NPCの根本治療にはつながらない。NPCは小児が罹患すると、運動障害・神経障害が起き、10歳くらいで死亡に至る難治性であり、根本的な治療薬が求められている。本研究では、コレステロールの輸送異常を改善し、NPCの根本治療に有用な治療薬の開発を目的とする。

## 【研究成果の概要】

NPC細胞としてCHO (Chinese hamster ovary) 細胞由来のNPC1欠損細胞 (CHO-NPC) を使用し、NPC細胞におけるコレステロール蓄積に対するセラミド・1-リン酸 (C1P) 生成阻害剤の効果を見出した。これに基づき、セラミドキナーゼ阻害によるコレステロール輸送異常の改善を作用機序とする新規のNPC治療薬の開発を目指している。

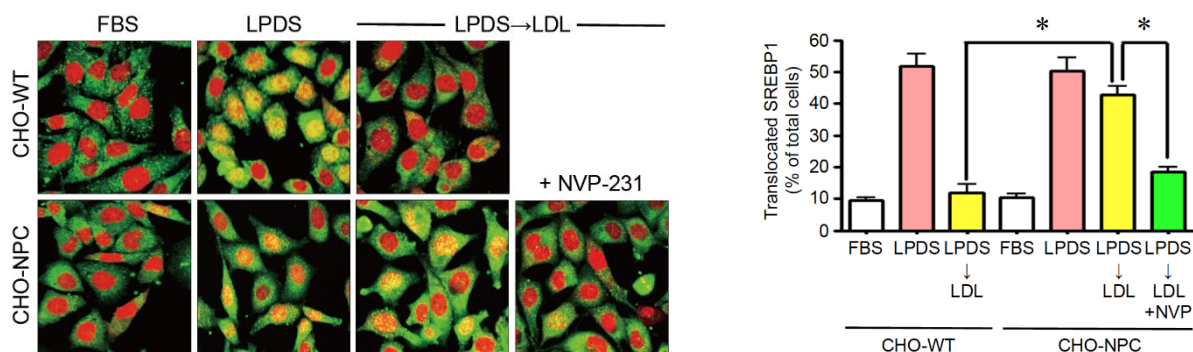


図1：LPDS（リポ蛋白質欠損血清）を含む培地で細胞を培養すると小胞体のコレステロールが枯渇し、SREBP1（脂質合成転写因子）は核内に移行した（核が黄色）。この状態から細胞にLDL（低密度リポ蛋白質）を負荷すると、正常細胞ではコレステロールが小胞体に供給されるため、SREBP1は核から消失した（核が赤色）。一方、NPC細胞ではコレステロールが後期エンドソームにとどまるため、SREBP1の核からの消失は抑制された。この抑制はセラミドキナーゼ阻害剤（NVP-231）の処理によりC1Pの生成阻害をすることで解消された。すなわち、セラミドキナーゼの阻害はNPC細胞におけるコレステロールの輸送異常を改善する。

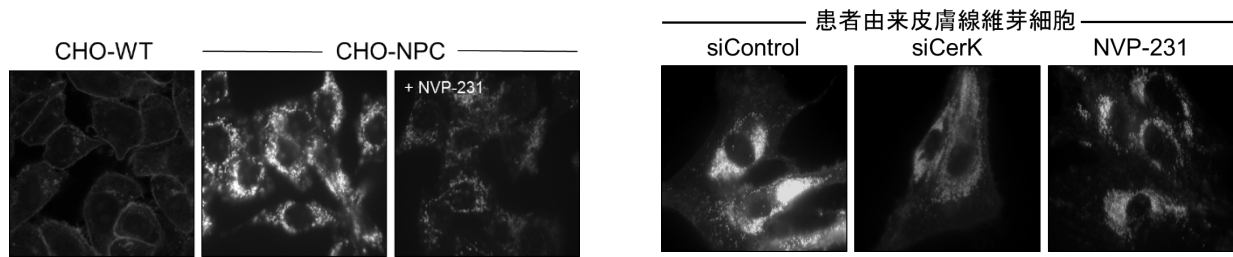


図2：CHO-NPCでは、コレステロール蓄積が観察されたが、セラミドキナーゼ阻害剤の添加により、当該コレステロール蓄積が軽減された。また、患者皮膚線維芽細胞にコントロール siRNA (siControl) を添加した場合に、コレステロールの蓄積が観察された一方、当該細胞に、セラミドキナーゼに特異的な siRNA (siCerK) および NVP-231 を添加した場合には、当該コレステロール蓄積が軽減された。

#### 【特許出願状況】

特許第 6984854 号

#### 【優位性】

コレステロール輸送異常を改善することによって NPC の根本治療を図ることができるという点で従来技術に対して優位性がある。

#### 【応用例】

ニーマン・ピック病C型治療薬

#### 【発明者】

中村浩之、村山俊彦

#### 【連絡先】

千葉大学 未来医療教育研究機構

Tel: 043-226-2832 e-mail: mirai-shien@chiba-u.jp