

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06596

研究課題名（和文）ニーマン・ピック病C型に対する聴覚障害フリーなシクロデキストリン療法の確立

研究課題名（英文）Development of Cyclodextrin Therapy for Niemann-Pick Disease Type C Without Hearing Impairment

研究代表者

入江 徹美 (Irie, Tetsumi)

熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター・特任教授

研究者番号：60150546

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ニーマン・ピック病C型は、コレステロール輸送障害による先天性代謝異常症である。2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD)が画期的な治療薬候補として注目され、世界規模の臨床試験で有効性が確認されたが、有害反応として聴覚障害が問題となり、適応取得のボトルネックとなっている。本研究では、HPBCDの聴覚毒性機序の解明、安全性に優れた新規治療薬の探索を行った。その結果、HPBCDが内耳の外有毛細胞をコレステロールを引き抜くことで傷害すること、聴覚毒性投与量と治療用量を分けることが可能であることが示された。また、HPBCDに代替する新規治療薬候補を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NPCはリソソーム病に分類される先天性代謝異常症で難病指定されている。その治療薬候補であるが聴覚障害の有害反応が問題視されているHPBCDの聴覚毒性機序の一部を解明した点、また、聴覚障害性とCD誘導体の構造毒性相関を明らかにした点で、学術的意義が極めて高いと考える。また、それらの知見に基づき、HPBCDの至適投与量とより安全な新規治療薬候補を見出した点で、難病治療に貢献できる社会的意義の高い成果を得たと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Niemann-Pick disease type C (NPC) is a congenital metabolic disorder caused by cholesterol transport dysfunction. 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) has been highlighted as a groundbreaking therapeutic candidate, with global clinical trials confirming its efficacy. However, hearing impairment has emerged as a significant adverse reaction, posing a major obstacle to its approval. This study aimed to elucidate the mechanism of HPBCD-induced ototoxicity and to explore safer novel therapeutic alternatives. The results demonstrated that HPBCD damages the outer hair cells of the inner ear by extracting cholesterol. It was also shown that the therapeutic dose can be separated from the ototoxic dose. Furthermore, we identified new potential therapeutic candidates to replace HPBCD.

研究分野：医療薬学

キーワード：ニーマン・ピック病C型 シクロデキストリン 聴覚障害 神経障害 肝障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann Pick type C disease : NPC) はリソソーム蓄積症の一種であり、NPC1 または NPC2 遺伝子の病原性変異によって引き起こされるリソソーム内コレステロール輸出障害を示す先天性代謝異常症であり、難病に指定されている。正常な細胞では、低密度リポタンパク (LDL) 受容体を介して細胞に取り込まれたコレステロールは、リソソーム内で酸性リパーゼによって加水分解され、非エステル化コレステロールに変換される。このコレステロールは可溶性タンパク質 NPC2 によって受け取られる。非エステル化コレステロール分子はリソソーム膜タンパク質 NPC1 によって受け取られ、次に小胞体やゴルジ体などの他の細胞小器官に輸送される。NPC では、このコレステロール輸送機構が破壊され、リソソーム内に非エステル化コレステロールが異常に蓄積し、他の小器官ではエステル化コレステロールが不足する。これにより、リソソームの機能不全と異常なオートファジーが引き起こされ、細胞の恒常性が破壊される。その結果、NPC 患者は発作、運動失調、ジストニア、発達退行などの神経変性症状、および肝臓、脾臓、時には肺の内臓症状を示す。特に、進行性の神経症状および肝障害は問題になることが多く、新規治療法の開発が急務である。

現在、NPC 治療として承認されたものは、疾患修飾薬ミグルスタットのみで、本邦を始め、欧州連合、カナダで進行性の神経学的合併症に用いられている。一方で、米国食品医薬品局 (FDA) は承認していない。ミグルスタットは、グルコシルセラミド合成酵素を阻害し、リソソーム内の蓄積を減少させると共に、非リソソーム性グルコシルセラミダーゼ (Gba2) も阻害するが、NPC1 および NPC2 タンパク質の標的分子であるコレステロールには作用しない。ミグルスタットの有効性を示す最初のランダム化臨床試験は 2007 年に実施されているが、その中枢神経障害抑制効果は限定的で、肝病変にはほとんど効果がないと考えられており、より優れた治療効果を発揮する治療薬の開発が求められている。そのような背景のもと、2009 年に、NPC マウスモデルにおいて 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD) の有効性が初めて確認された。シクロデキストリン (CD) は環状オリゴ糖で 6、7、および 8 つのグルコース単位からなり、それぞれ α -、 β -、および γ -CD と呼ばれる。CD は内部が疎水性で外部が親水性であるため、さまざまな薬物の溶解性と安定性を高めるために使用されてきた。中でも、 β -CD 誘導体は非エステル化コレステロールとの親和性が高いことが知られており、NPC 病態において、HPBCD は NPC1 および NPC2 の代替品として機能すると考えられている。HPBCD 分子はエンドサイトーシスによって細胞に入り、エンドソーム/リソソームに取り込まれる。HPBCD は非エステル化コレステロールに結合し、リソソームからの放出を促進するとの作用機序が有力視されている。一般的に毒性の低い安全な化合物であり、劇的な治療効果を持つ HPBCD は NPC 治療薬候補として注目されてきた。マウスでの NPC 治療効果が報告された後、2009 年 4 月に米国 FDA は、人道的使用のもとに、双子の NPC 患者への HPBCD の投与が開始された。その 5 ヶ月後、申請者らのグループは日本人 NPC 患者に HPBCD の静脈内投与を開始し、高用量ではあったが比較的忍容性が高く (1 回あたり 2000-2700 mg/kg、週 2 回) 肝脾腫および肝機能障害に対しても有効であることが確認されたが、神経症状に対する有効性は部分的であった。さらに、長期間の治療の過程で、誤嚥性肺炎発症の際に、HPBCD の有害反応が否定できない肺毒性が認められた。その後、動物実験において、我々や海外の研究者が、HPBCD による肺障害、腎臓、肝障害および骨における副作用を報告した。したがって、HPBCD の高用量投与による全身曝露を避けるために、HPBCD の髄腔内・脳室内投与が NPC マウスおよび猫で試みられ、顕著な中枢神経障害に対する改善効果が示された。その後、申請者らのグループにおいて本邦の患者で世界初の脳室内投与療法を施行した。その後、世界的に NPC 患者に対する髄腔内または脳室内投与の臨床試験でも神経症状に対する有益な効果が示されたが、聴力低下が高頻度に見られた。この HPBCD による聴覚毒性はこれまでにほとんど知られていなかったが、その後、多方面で評価が進み、HPBCD による蝸牛内耳の外有毛細胞障害に起因する聴覚障害性が明らかになってきた。そのため、HPBCD 髄腔内投与の臨床試験は中止され、比較的聴覚障害が起こりにくい静脈内投与療法での臨床試験が進行中であるが、高用量投与では聴覚障害が認められ、HPBCD の用量依存的な聴覚障害が認められている。HPBCD は基礎・臨床研究において優れた神経障害治療効果を示すが、この聴覚障害性の克服が臨床使用においては不可欠であると考えられているが、その研究は難航しており、CD 療法の適応取得のボトルネックとなっている。

2. 研究の目的

上述のような背景や申請者らのこれまでの研究成果に基づき、本研究では、『聴覚毒性フリーな NPC 治療薬 CD 誘導体の開発』を実現し臨床使用を推進するために、HPBCD の聴覚毒性発現機構の解明と予防・治療法の開発、および、HPBCD より安全性に優れた次世代治療薬の開発を目指した基礎的検討を行うことを目的として、検討を実施した。

3. 研究の方法

CD 誘導体: mono-6-O- β -D-maltosyl- α -cyclodextrin (G2GCD) は塩水港精糖株式会社 (東京、日本) より、HPBCD、2-hydroxyl- α -cyclodextrin (HPACD) および 2-hydroxyl- β -cyclodextrin (HPGCD) は日本食品化工株式会社 (東京、日本) から提供された。また、その他の、種々の CD 誘導体を両者からご恵与いただいた。その他のすべての試薬と溶媒は試薬級であった。研究全体を通じて、脱イオンおよび蒸留されたバイオピュアグレードの水を使用した。

培養細胞: マウス外有毛細胞株 House Ear Institute-Organ of Corti 1 (HEI-OC1) 細胞を、熊本大学医学部 (当時) の三輪徹博士と林賢博士から分与いただいたものを用いた実験に供した。細胞は高グルコース DMEM と 10% FBS (HyClone 胎児ウシ血清 FBS; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) を用いて、通常の細胞と異なる条件 (33 $^{\circ}$ C、10% CO₂) 下で増殖させ、シャーレまたはプレートで培養した。また、39 $^{\circ}$ C に温度を変え 48 時間経過した細胞を分化細胞として用いて、通常条件下の培養と比較した。ミトコンドリア脱水素酵素活性に基づく細胞生存率は、製造元のプロトコールに従って、Cell-Counting Kit-8 (Dojindo Laboratories, Kumamoto, Japan) を使用した WST-8 アッセイで測定した。HEI-OC1 細胞は 96 ウェルプレート (1 ウェルあたり 1 万個の細胞) で培地中、33 $^{\circ}$ C で 24 時間インキュベートし、細胞の付着を促した。その後、培地を G2- α -CD または HPBCD の各濃度を含む新鮮な培地に置き換えて 12 時間インキュベートし、WST-8 溶液と共に 37 $^{\circ}$ C で 1.5 時間インキュベートした。WST-8 ホルマザン試薬の最大吸収 (450 nm) は、マイクロプレートリーダー (Tecan Group, Ltd.) で測定した。

動物実験: これまでの研究にて申請者らが使用してきた雌雄 Npc1 ホモ欠損 (BALB/cNctr-Npc1m1N, Npc1^{-/-}) マウスを、本研究の NPC のマウスモデルとして使用した。年齢を一致させた野生型マウスをコントロールとして使用した。なお、聴覚毒性試験には、野生型マウスを使用した。マウスは熊本大学の動物資源開発センター (CARD) で、SPF 条件下にて飼育された。マウスは 24 $^{\circ}$ C、12 時間の明暗サイクルが制御された部屋のケージ内で飼育され、自由に食物と水を摂取できるようにした。CDs の治療やパラメータの測定などの動物実験は、熊本大学大学院薬学研究科臨床化学情報学講座で実施した。すべての実験手順は、熊本大学の動物実験倫理委員会の動物使用ガイドライン (承認番号 A2019-103, A2021-106) に準拠した。CD は蒸留水に溶解し、生理的浸透圧に近づけるために塩化ナトリウムで浸透圧を調整した。pH は水酸化ナトリウムを使用して 7.4 に調整し、治療前に Advantec DISMIC-13CP0.45- μ m フィルター (東京硝子器械株式会社、東京、日本) でろ過して実験に使用した。

血清生化学分析: 血液サンプルは下大静脈から採取した。採取した血液は 4 $^{\circ}$ C で 10 分間、1000 \times g で遠心分離し、自動分析装置 (FUJI DRI-CHEM 7000V; 富士フイルム株式会社、東京、日本) を用いて血清トランスアミナーゼ (ALT および AST) を測定するために血清を収集し、-20 $^{\circ}$ C で保存した後に測定に用いた。

組織学および免疫組織化学: 肝臓、内耳、脳のサンプルは収集後すぐに 4% 緩衝パラホルムアルデヒドで固定し、その後パラフィンに包埋した。肝臓および内耳の組織病理学的分析のために、3 μ m のマイクローム切片を作成し、ヘマトキシリン・エオシン (H&E) で染色した。小脳の神経損傷評価のために、プルキンエ細胞のマーカーであるカルビンジンに対する免疫染色を行った。3 μ m のマイクローム切片を 4 $^{\circ}$ C で一晩、抗カルビンジン D28K 抗体 (N-18) (Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, USA; 1:100 希釈) でインキュベートした。インキュベートした切片は、ヒストファイン® SimpleStain MAX PO (ニチレイ、東京、日本) およびマイヤーのヘマトキシリンで染色した。組織病理学的変化は顕微鏡 (BioRevo BZ-9000; キーエンス株式会社、大阪、日本) で撮影および分析した。

マウス肝臓におけるコレステロールの測定: マウス肝臓中のコレステロール含量の測定において、肝臓サンプルは収集後直ちに計量し、肝葉の一部を直ちに -80 $^{\circ}$ C で保存し、コレステロール測定まで保管した。組織ホモジネートは 20 mM Tris-HCl pH 8, 2 mM エチレンジアミン四酢酸, 150 mM NaCl, 1% TritonX-100 を含む緩衝液で調製した。これらのサンプルはコレステロールエステラーゼの有無で、それぞれ 37 $^{\circ}$ C で 30 分間インキュベートし総コレステロールおよび非エステル化コレステロールを測定した。エステル化コレステロールは、総コレステロールから非エステル化コレステロールを差し引いて算出した。コレステロール含量は Determiner L FC キットを使用して測定した。

聴覚脳幹反応 (ABR): 聴覚閾値は、以前に報告された方法に従い、ABR System 3 (Tucker-Davis Technologies, FL, USA) を使用して測定した。電極は処理した耳の耳介下および皮膚直下の頂点に配置し、対側耳の下に接地電極を配置した。平均 512 スweep が 4、8、12、20、および 32 kHz で計算された。閾値近くの刺激レベルは 5dB ステップで変化させ、視覚検査

で ABR の波形が明確に検出できる最小レベルを閾値と定義した。

4 . 研究成果

HPBCD の聴覚毒性機序および至適投与量の探索：これまでの研究において、HPBCD はマウスやラットの聴覚毒性惹起時には蝸牛外有毛細胞を傷害することが報告されている。そこで本研究では、マウス蝸牛外有毛細胞由来の HEI-OC1 細胞をモデル細胞に用いた *in vitro* HPBCD の外有毛細胞障害性評価を実施した。その結果、HPBCD は添加濃度依存的な細胞障害性を示し、過去のマウスでの知見同様に、外有毛細胞に対する傷害性を示すことが示唆された。さらに、HEI-OC1 細胞を外有毛細胞様に分化させた状態で HPBCD を添加すると、傷害感受性が 2 倍以上増加した。外有毛細胞様に分化することで発現するタンパク質プレスチンと相互作用するコレステロールに対し、HPBCD が引き抜くことで細胞傷害が惹起される可能性が示された。

野生型マウスを用いた HPBCD の聴覚障害の用量反応性評価：HPBCD 脳室内投与時の聴覚障害誘発の投与量依存性を調べ、その閾値を見出し、聴覚障害を示さず治療効果を示す投与量を調べ、NPC モデルマウスにおける HPBCD の至適投与条件を調べることにした。野生型マウスに HPBCD を脳室内投与した結果、21.4 ~ 3.6 $\mu\text{mol/kg}$ で顕著な聴覚閾値の上昇を認め、さらに病理学的な評価において顕著な外有毛細胞の脱落が見られた。

HPBCD より安全性に優れた次世代治療薬の開発を目指した基礎的検討：HPBCD を有効かつ安全性に優れた新規 NPC 治療薬候補の開発を目的に、HEI-OC1 細胞を用いた *in vitro* 細胞モデルにて細胞障害性が低く有効性が高いシクロデキストリン誘導体を探索した。その結果、G2GCD が外有毛細胞障害性の低い CD 誘導体候補として見出された (Biomedicine & Pharmacotherapy 誌に公表済み)。

NPC に対する G2GCD の治療効果を評価するために、4 週齢から 9 週齢まで NPC モデルマウスに週に一回、2.9 または 5.7 mmol/kg の G2GCD を皮下注射した。NPC モデルマウスでは、体重の減少が観察されたが、特に 5.7 mmol/kg の投与群で G2GCD が体重減少を防いだ。また、肝臓や脾臓の重量/体重比の増加は、G2GCD 投与群で正常化され、肝コレステロールの変化も改善された。血清トランスアミナーゼおよび総コレステロールレベルの上昇も軽減され、血清 ALT および AST 活性と総コレステロールは肝非エステル化コレステロール含量と正の相関が見られた。病理組織学的には、NPC モデルマウスの肝臓で観察された空胞化した肝細胞とクッパー細胞の増加が G2GCD 治療により減少した。小脳のカルピンジン陽性プルキンエ細胞の減少に対しても、G2GCD 投与はわずかな保護効果を示した。体重と寿命の変化については、G2GCD の治療により体重減少が数週間持続し、特に 5.7 mmol/kg の群で顕著であった。NPC モデルマウスの寿命および平均生存時間は、G2GCD 治療により用量依存的に増加した。

耳毒性に関しては、8 週齢の野生型マウスに 5.7 mmol/kg の G2GCD を皮下注射し、1 週間後に ABR テストを実施したところ、HPBCD とは異なり、G2GCD では ABR 閾値の増加が見られなかった。病理組織学的にも、G2GCD 治療では内耳の OHC が保持され、HPBCD 治療後に観察された損傷や消失は見られなかった。

以上の結果から、G2GCD は NPC モデルマウスにおいて、体重減少の防止、肝臓や脾臓の重量/体重比の正常化、肝コレステロールの改善、寿命の延長に有効であり、耳毒性も低いことが示された。

さらに、CD 誘導体が聴覚機能に与える影響を調べるために、マウスに対して CD 誘導体を単回皮下または脳室内投与し、耳毒性を比較した。5.7 mmol/kg の HPBCD を皮下投与すると、Saline 投与に比べて全ての測定周波数で ABR 閾値が有意に上昇したが、各種 CD 投与ではそれぞれ中程度の上昇およびほとんど変化が見られなかった。一方、21.4 $\mu\text{mol/kg}$ の脳室内投与では、NPC モデル細胞およびマウスで治療効果を示したすべての CD 誘導体において閾値の有意な上昇が見られた。特に、非エステル化コレステロール分子を取り込むことができない HPACD は、皮下投与および脳室内投与のいずれにおいても閾値に変化を引き起こさなかった。これらの結果は、CD 誘導体の非エステル化コレステロール分子包含能力が聴覚障害の誘導に重要な役割を果たすことが示唆された。これら結果の一部は Clinical and Translational Medicine 誌にて発表した。

以上の検討から、HPBCD をはじめとする CD 誘導体による聴覚毒性発現機序が示され、また、HPBCD 誘導体の適正使用および新規 NPC 治療薬候補となりうる新しい CD 誘導体を提示することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Matsuo Muneaki	4. 巻 191
2. 論文標題 Cyclodextrins applied to the treatment of lysosomal storage disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 114617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.addr.2022.114617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Ishii A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y	4. 巻 155
2. 論文標題 Fine-tuned cholesterol solubilizer, mono-6-O- α -D-maltosyl- β -cyclodextrin, ameliorates experimental Niemann-Pick disease type C without hearing loss	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2022.113698	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okada By Yasuyo, Kuroiwa Sayako, Noi Ayaka, Tanaka Ayaka, Nishikawa Junichi, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Higaki Katsumi, Matsuo Muneaki, Ichikawa Atsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Effects of 6-O- α -maltosyl- β -cyclodextrin on lipid metabolism in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgme.2022.09.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白川 愛奈, 山田 侑世, 近藤 悠希, 西山 麻美, 河田 達哉, 三輪 徹, 竹田 大樹, 折田 頼尚, 竹尾 透, 中瀧 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志, 池田 龍二, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療における2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin脳室内投与療法の有効性および聴覚毒性評価を企図した逆向き橋渡し研究
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井 亮良, 片山 莉乃, 近藤 悠希, 山田 侑世, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療薬候補としての2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin の有効性と安全性に対する置換度の影響
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河田 達哉, 西澤 まど香, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 太田 智子, 倉内 祐樹, 香月 博志, 亀井 峻輔, 首藤 剛, 甲斐 広文, 伊藤 慎悟, 緒方 星陵, 大槻 純男, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrinの脳-肝連関の作用点の探索
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 難波 七海, 柚木崎 美織, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 江良 沢実, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志, 松尾 宗明, 檜垣 克美, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann Pick 病 C 型患者にアセトアミノフェンを使用する際の肝障害リスクに関する基礎的検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 愛奈, 山田 侑世, 近藤 悠希, 西山 麻美, 三輪 徹, 竹田 大樹, 折田 頼尚, 竹尾 透, 中潟 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志, 池田 龍二, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrinの聴覚障害回避を目的とした至適投与条件の検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	石塚 洋一 (Ishitsuka Yoichi) (70423655)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授 (17401)	
研究 分担者	近藤 悠希 (Kondo Yuki) (90721879)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授 (17401)	
研究 分担者	竹尾 透 (Takeo Toru) (10517014)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------