

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590642

研究課題名(和文) LDL 受容体非介在性の脂質輸送担体を用いたニーマン・ピック病 C 型の治療戦略

研究課題名(英文) Cyclodextrins as Modifiers of Intracellular Cholesterol Trafficking in Niemann-Pick Disease Type C

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・教授

研究者番号：60150546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円、(間接経費) 1,200,000 円

研究成果の概要(和文)：細胞内の脂質代謝・転送の破綻に起因する稀少難病であるNiemann-Pick病Type C (NPC)治療における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD)の有効性・安全性評価を行った。HPBCD (1000-4000 mg/kg, 週1回皮下投与)は、Npc1欠損マウスの病態改善効果を示した。この際、血清中HPBCD濃度は0.1-2 mMの範囲であった。また、Npc1欠損マウスでは、健常マウスと比較して、HPBCD大量投与においても臓器傷害が生じにくいことが明らかになった。本研究は、NPC治療におけるHPBCD投与の最適化に寄与するものと思われる。

研究成果の概要(英文)：2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) is an attractive drug candidate against Niemann-Pick disease Type C (NPC). However, the efficacy and safety of HPBCD treatment for NPC patients remain to be elucidated. This study was conducted to obtain the essential information on efficacy and safety of HPBCD treatment for NPC patients. 1) Weekly subcutaneous administrations of HPBCD at a dose of 1000-4000 mg/kg to Npc1-deficient mice ameliorated hepatomegaly and survival rates in the mice. 2) Compared with wild type mice, Npc1-deficient mice were substantially resistant to the lethality and the organ injury induced by HPBCD at higher doses. This study provides information on optimization of HPBCD treatment for NPC patients and also suggests Npc1 genotype should be considered in the safety evaluation of HPBCD using animals and cells.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：Niemann-Pick Type C病 シクロデキストリン

## 1. 研究開始当初の背景

Niemann-Pick Type C 病 (NPC)は、脂質代謝・転送の破綻に起因し、コレステロール(Ch)等の細胞内への蓄積を特徴とする稀少疾患であり、典型的には幼少期に発症し、肝脾腫および進行性の神経障害が起こり、10歳前後で死亡する難病である。NPCでは、Chの細胞内 trafficking に関わる膜蛋白質 NPC1 または endosome で NPC1 と共存する分泌性蛋白質 NPC2 の遺伝的欠損に伴い、細胞内の late-endosome/lysosome に遊離型 Ch (ChF) やスフィンゴ脂質類が異常に蓄積し、細胞機能が損なわれると考えられているが、本疾患に対する有効な治療法は確立していない。

2009年、LiuらはNPC病態モデルマウス (*Npc1*<sup>-/-</sup>) に注射剤用素材として使用実績のある 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) を静脈内投与すると、病状改善や延命に有効であると報告した。同年、これら基礎研究の成果をもとに、米国 FDA は HPBCD の NPC 患児への人道的使用を特認し、各国で臨床応用が開始された。本研究の共同研究者が所属する佐賀大学医学部附属病院では、院内の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、2009年9月より院内製剤として HPBCD 注射剤を調製し、本邦初の NPC 患児(当時4歳)の治療を開始した。患児の状態を確認しながら、HPBCD 投与量を適宜増減し、現在では HPBCD(1回 2500 mg/kg)の週3回静脈内点滴投与している。現時点で、NPC 患児への HPBCD 投与は13ヶ月間継続したが、患児の肝脾腫の縮小、脳波上の改善がみられるものの、神経学的には明らかな改善は認められていない。今後、CD 療法の最適化を図るために、新たな CD 誘導体の選択、投与量・投与間隔の設定、投与経路、併用薬の選択等を含む至適投与とプロトコルの確立が強く望まれる。

我々は、環状オリゴ糖シクロデキストリン(CD)が、その分子空洞サイズに応じて、生体膜表面から脂質類を選択的に可溶化する現象を見いだした(*Eur J Biochem*, 186, 17 (1989))、基礎・応用両面での研究を展開してきた(*Chem Rev*, 98, 2045 (1998))。特に、β-CD 誘導体が生体膜から Ch を選択的に引き抜く現象は、多分野で有効利用されている。

通常、Ch エステル類 (ChE)は、LDL 受容体を介して細胞内に取り込まれた後、late-endosome/lysosome で ChF に加水分解され、NPC1 や NPC2 を介して小胞体 (ER) に移行して、再び ChE に変換されると、細胞内の必要な部位に移行するという多段階にわたる厳密な制御が行われている。一方、NPC 患児では、この細胞内輸送システムが破綻した状態にあり、細胞内 Ch のアンバランスが生じている。我々の知見 (*Eur J Biochem*, 186, 17-22(1989))から推測すると、CD が細胞外に Ch が熱力学的に安定に存在できるプールを形成することによって、LDL 受容体を介さない細胞内外の Ch の授受を可能にし、Ch の体内での再分配や体外への排泄促進が期待されるが、実験的検証は行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、NPC に対する CD 療法の最適化を図るため、CD 誘導体を基盤とした各種化合物から NPC 治療薬候補の探索、および臨床における NPC に対する HPBCD 療法の情報不足を補うことを目的とし、1)HP-β-CD の有効投与量および有効濃度の検討、2)高用量 HPBCD 療法の安全性評価を実施した。さらにこれらの基礎研究結果を基に、3)NPC 患児への HPBCD の至適投与と条件について考察した。

## 3. 研究の方法

### NPC 病態モデル

*Npc1* 遺伝子欠損 Chinese hamster ovary cells (*Npc1* KO CHO 細胞)および NPC モデルマウス (*Npc1*<sup>-/-</sup> マウス)を用いた。

### コレステロール測定

細胞内およびマウス臓器内コレステロール量は、デタミナー-L FC により測定した。細胞をトリプシン処理し回収した後、遠心 (10000 g, 10 min) を行った。上清を取り除き 1 ml PBS で希釈した後、ホモジネートと抽出操作を行い、サンプル溶液とした。マウス臓器は、マウスを屠殺し、臓器回収後、buffer (20 mM Tris, 2 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% TritonX-100, pH 8) を加え、ホモジナイザーで臓器を粉碎後、遠心 (10000 g, 10 min) を行い、ペレットを 1 ml PBS で希釈したものをサンプル溶液とした。サンプル溶液を二本の試験管に分け、一方にはコレステロールエステラーゼを (総コレステロール測定用)、もう一方には純粋を入れ (遊離型コレステロール測定用)、37℃ で 30 分間インキュベーションを行った。

### 組織学的解析

観察期間終了後、摘出した臓器を 10% 中性ホルマリンにて固定し、パラフィンに包埋した後、パラフィン切片を作製した。H & E 染色は Mayer's Hematoxylin で染色後、1% eosin 溶液で染色した。PAS 染色は、1% ヨウ素酸で 15 分染色後、Schiff 試薬で 20 分染色を行い、亜硫酸水で洗浄後 Mayer's Hematoxylin で染色した。染色後、malinol で封入し、顕微鏡 (KEYENCE BIOREVO BZ-9000) を用いて組織学的解析を行った。肺傷害のスコア化は、肺胞のうっ血・出血、炎症性細胞の浸潤・集積および肺胞壁の肥厚を指標に、傷害の程度に応じて、0 (no damage)-4+ (maximal damage) に分けて盲検下でスコア化した。

### 細胞生存率測定

細胞生存率は、cell counting kit-8 を利用した WST-8 法により測定した。HPBCD 添加 3 時間後に、上清を取り除き、WST-8 溶液を加え、37℃ で 1.5 時間インキュベーションした。生細胞中の脱水素酵素により還元され生成されたホルマザンの 450 nm における吸光度を測定した。

#### 血清中生化学パラメータ測定

回収した血液サンプルを30分間室温でインキュベーションした後、遠心分離 (5000 g, 10 min, 4℃) を行い、上清を回収し、測定まで -20℃ で保存した。血清中 ALT, AST, LDH 値は、スポットケム TM を用いて、SPOTCHEM EZ SP-4430 により測定した。

#### 血清中 HPBCD 濃度測定

マウスおよび患者における血清中 HPBCD 濃度は、ポストカラム誘導体化法を用いて HPLC により測定した。なお本測定方法は、過去の報告を参考にして行った。得られた血清 (100 μL) に 20% トリクロロ酢酸溶液 80 μL を添加し、攪拌後、遠心分離 (10000 g, 4℃) を行い、上清 160 μL に 1 mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 80 μL を添加し、振盪後、Millex-HP 0.45 μm フィルターに通し、最終的に 100 μL のサンプルを作製した。

#### 研究の倫理的配慮

本研究で対象となる NPC 患児への HPBCD の使用および血中濃度解析は、佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会および熊本大学疫学・一般研究倫理委員会の承認を得て実施している。

#### 4. 研究成果

- (1) HPBCD の有効投与量および有効濃度の検討  
Npc1 KO CHO 細胞で見られる NPC 病態に類似した遊離型コレステロールの異常蓄積およびエステル型コレステロールの減少は、0.1mM 以上の HPBCD 添加により改善したが、その一方で HPBCD 添加濃度が 2mM 以上になるとエステル型コレステロールに対する改善効果が消失した。また Npc1<sup>-/-</sup> マウスに対して HPBCD を投与した場合、1000-4000 mg/kg, weekly の範囲で生存期間の延長、肝臓病理初見の改善が観察され、このときの投与直後の HPBCD 血中濃度はおおそ 1-2mM の範囲を推移した。
- (2) 高用量 HPBCD 療法の安全性評価  
Npc1<sup>+/+</sup> マウスにおいて、20000 mg/kg が sub lethal dose であった。その一方で、意外なことに NPC モデルである Npc1<sup>-/-</sup> マウスでは、20000 mg/kg の HPBCD 単回投与により生じる肝傷害、腎障害および肺傷害、死亡が認められず、HPBCD による毒性に対して抵抗性を示した。また、モデル細胞を使用した検討においても同様の現象が確認された。
- (3) NPC 患児への HPBCD の至適投与条件についての考察  
本研究で得られた結果を基に NPC 患児に対する HPBCD 投与プロトコルを提案した。HPBCD が投与された患児の血清中 HPBCD 濃度測定を実施し、得られた結果

を基に動態パラメータを算出した。その結果、静脈内点滴投与された HPBCD は細胞外液中に移行し、糸球体濾過により尿中に排泄されると考えられた。本患者で確認された血清中濃度は、in vitro および In vivo で確認された至適濃度域内を推移しており、有効域内にあると考えられた。HPBCD 投与により、臨床症状の一部改善がみられ、また目立った有害事象は確認されておらず、一定の有効性・安全性が確保できていると考えられる。

本研究成果は、NPC 患者にとって数少ない希望である CD を用いた薬物療法が、より多くの NPC 患者に対して、安全かつ有効に使用されていくために、重要な基礎資料になると考えられる。今後さらに、本研究で得られた知見を基に、基礎と臨床をつなぐ Translational research が発展していくことが、強く望まれる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 13 件)

1. Motoyama K, Tanida Y, Higashi T, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Arima T et al., Potential Use of a Megamolecular Polysaccharide Sacran as a Hydrogel-based Sustained Release System, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, in press 査読有り
2. Tanaka Y and Ishitsuka Y, Motoyama K, Arima H, Matsuo M, Irie T et al., Influence of Npc1 genotype on the toxicity of hydroxypropyl-β-cyclodextrin, a potentially therapeutic agent, in Niemann-Pick Type C disease models, *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 19-30 (2014) 査読有り
3. Aritomi K and Ishitsuka Y, Kai H, Irie T et al., Evaluation of three-dimensional cultured HepG2 cells in a nano culture plate system: an in vitro human model of acetaminophen hepatotoxicity, *Journal of Pharmacological Sciences*, 124, 218-229 (2014) 査読有り
4. Ishitsuka Y, Hamasaki N, Irie T et al., Comparative effects of phosphoenolpyruvate (PEP), a glycolytic intermediate, as an organ preservation agent with glucose and N-acetylcysteine against organ damage during cold storage of mouse liver and kidney, *ISRN Pharmacology*, 2013, 375825 (2013) 査読有り
5. Fujii Y, Takahashi M, Uekama K, Irie T et al., Cyclodextrins improve oral absorption of a

novel factor Xa inhibitor by interfering with interaction between the drug and bile acids in rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65,1598-1606 (2013) 査読有り

6. Tanaka K, Ishitsuka Y, Katsuki H, Irie T et al., Comparative effects of respiratory stimulants on hypoxic neuronal cell injury in SH-SY5Y cells and in hippocampal slice cultures from rat pups, *Pediatrics International*, 55, 320-327 (2013) 査読有り
7. Tomishima Y and Ishitsuka Y, Ohdo S, Irie T et al., A selective thromboxane A2 synthase inhibitor, ozagrel hydrochloride, ameliorates liver injury induced by acetaminophen overdose in mice, *BMC Gastroenterology*, 13, 21 (2013) 査読有り
8. Kondo Y and Ishitsuka Y, Hamasaki N, and Irie T et al., Phosphoenolpyruvate (PEP), a glycolytic intermediates with antioxidant activity; the potential for cellular and organ protective application, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, 390-401 (2013) 査読有り
9. Matsuo M, Mochinaga S, Irie T, Ohno K et al., Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease, *Molecular Genetics and Metabolism*, 108, 76-81 (2013) 査読有り
10. Somekawa-Kondo T, Yamaguchi K and Ishitsuka Y, Irie T et al, Therapeutic doses of aminophylline induce guinea pig hippocampal neuronal cells under low-tidal volume hypoxic conditions, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, 102-114 (2013) 査読有り
11. Kadowaki D, Ishitsuka Y, Narita Y, Irie T et al., Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S, Effect of acetaminophen on the progression of renal damage in adenine induced renal failure model rats, *Life Sciences*, 91, 1304-1308 (2012) 査読有り
12. Irikura M, Minami E, Ishitsuka Y, Kawase A, Kondo Y and Irie T, Abnormal Movements Following Treatment with Midazolam in Japanese Neonatal Intensive Care Unit Patients: Incidence and Associated Factors, *ISRN Pharmacology*, 2012, 950603 (2012) 査読有り
13. Kondo Y and Ishitsuka Y, Kadowaki D, Kuroda M, Tanaka Y, Nagatome M, Irikura M, Hirata S, Sato K, Maruyama T, Hamasaki N, and Irie T, Phosphoenolpyruvic acid (PEP), an intermediary metabolite of glycolysis, as a

potential cytoprotectant and anti-oxidant in HeLa cells, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35 606-611 (2012) 査読有り

(学会発表) (計 21 件)

1. 平位裕実, 本山敬一, 東 大志, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 江良巧実, 有馬英俊: ニーマンピック病 C 型治療薬としてのラクトシル化 -シクロデキストリンの調製と可能性評価、日本薬学会第 134 年会(2014 年 3 月 30 日)、熊本、熊本市総合体育館
2. 岡田安代, 鶴賀千夏, 谷田部紗矢香, 市川厚, 徳丸博子, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 東 大志, 本山敬一, 有馬英俊, 松尾宗明, 檜垣克美, 大野耕策, 西川淳一: Niemann-Pick 病 C 型の病態モデル、Npc1 欠損細胞における 6-O- $\alpha$ -maltosyl-cyclodextrin の動態、日本薬学会第 134 年会(2014 年 3 月 30 日)、熊本、熊本市総合体育館
3. 谷田部紗矢香, 岡田安代, 鶴賀千夏, 市川厚, 徳丸博子, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 東 大志, 本山敬一, 有馬英俊, 松尾宗明, 檜垣克美, 大野耕策, 西川淳一: 6-O- $\alpha$ -maltosyl-cyclodextrin による Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、Npc1 欠損細胞のコレステロールへの影響、日本薬学会第 134 年会(2014 年 3 月 30 日)、熊本、熊本市総合体育館
4. 田中雄太, 山田侑世, 徳丸博子, 白石広葵, 内尾有史朗, 近藤悠希, 石塚洋一, 竹尾透, 中瀧直巳, 東 大志, 本山敬一, 有馬英俊, 松尾宗明, 檜垣克美, 大野耕策, 入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型治療薬 2-Hydroxypropyl Cyclodextrin の安全性、有効性に関する Translational Research、第 66 回日本薬理学会西南部会(2013 年 11 月 16 日)、福岡、福岡大学薬学部
5. 入江徹美: 環状オリゴ糖を用いた細胞内コレステロール転送システム破綻の修復〜ニーマン・ピック病 C 型治療への臨床応用〜、第 7 回多糖の未来フォーラム(2013 年 11 月 1 日)、大阪、大阪府立大学 I-site なんば
6. 山中悠子, 田中雄太, 山田侑世, 田口真紀子, 白石広葵, 内尾有史朗, 近藤悠希, 石塚洋一, 武氏志保里, 廣瀬優美子, 竹尾透, 中瀧直巳, 東大志, 本山敬一, 有馬英俊, 松尾宗明, 檜垣克美, 大野耕策, 入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型病態モデルにおける cyclodextrin の安全性評価、第 30 回日本薬学会九州支部大会(2013 年 12 月 7 日)、長崎、長崎国際大学
7. 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 竹尾透, 中瀧直巳, 倉内祐樹, 香月博志, 石塚洋一,

- 入江徹美, 有馬英俊: GM1 ガングリオシド-  
シス治療薬としての親水性シクロデキストリン  
類の基礎的検討, 第 30 回シクロデキストリン  
シンポジウム(2013 年 9 月 13 日)、熊本、熊  
本パレア
8. 曾我美南, 房木ノエミ, 濱崎 誠, 米田香織,  
中村公俊, 松尾宗明, 入江徹美, 遠藤文夫,  
江良拓実: ニーマンピック病 C 型由来 iPS 細  
胞を使った疾患モデル作製とシクロデキス  
トリン治療効果解析, 第 30 回シクロデキス  
トリンシンポジウム(2013 年 9 月 13 日)、熊本、  
熊本パレア
9. 岡田安代, 谷田部紗矢香, 鶴賀千夏, 西川  
淳一, 市川 厚, 徳丸博子, 石塚洋一, 東  
大志, 本山敬一, 有馬英俊, 松尾宗明, 檜  
垣克美, 大野耕策, 入江徹美:  
Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、  
Npc1 欠損細胞に対する 6-O-β-maltosyl-  
cyclodextrin の影響, 第 30 回シクロデキ  
ストリンシンポジウム(2013 年 9 月 13 日)、熊  
本、熊本パレア
10. 田中雄太, 石塚洋一, 山田侑世, 田口真紀  
子, 白石広葵, 武氏志保里, 廣瀬優美子,  
竹尾 透, 中瀧直己, 東 大志, 本山敬一,  
有馬英俊, 松尾宗明, 檜垣克美, 大野耕策,  
入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型治療薬  
2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin の病態  
モデルにおける安全性評価, 第 30 回シク  
ロデキストリンシンポジウム(2013 年 9 月 13 日)、  
熊本、熊本パレア
11. 入江徹美: シクロデキストリン: 医薬品の脇役  
から主役へのパラダイムシフト～ニーマン・ピ  
ック病タイプ C 治療最適化のためのリバース・  
トランスレーション・リサーチ～、平成 25 年  
度大学院生合宿研修(2013 年 7 月 19 日～  
22 日)、大分、九州地区国立大学九重共同  
研修所
12. 徳丸博子, 石塚洋一, 入江徹美, 岡田安代,  
西川淳一, 市川 厚, 松尾宗明, 檜垣克美,  
大野耕策: Niemann-Pick 病 Type C 治療薬  
探索のための In Vitro 評価系としての Npc1  
欠損細胞に対する  
6-O-β-maltosyl-β-cyclodextrin の影響、  
第 8 回トランスポーター研究会年会(2013 年  
6 月 15-16 日)、熊本、熊本大学薬学部
13. 入江徹美: ニーマン・ピック病 C 型治療の最  
適化のための rTR, 日本学術会議・日本薬  
学会主催シンポジウム「リバーストランスレ  
ーション・リサーチ(rTR)」(2013 年 5 月 5 日)、  
東京、慶應義塾大学芝共立キャンパス 1 号  
館地下 1 階マルチメディア講堂
14. 入江徹美: コレステロールの細胞内輸送機  
構の破綻とその修復～環状オリゴ糖シクロデ  
キストリンを用いたニーマン・ピック病 C 型の  
治療戦略～、武庫川女子大学バイオサイエ  
ンス研究所公開セミナー(2013 年 1 月 22 日)、  
大阪、武庫川女子大学浜甲子園キャンパス  
総合薬学教育研究棟 1 階 P5-141 教室
15. 入江徹美: 環状オリゴ糖シクロデキストリンに  
よる Niemann-Pick 病 Type C (NPC) における  
脂質代謝・転送破綻の修復, 第 27 回熊本県  
産学官技術交流会(2013 年 01 月 17 日)、  
熊本市 熊本県産業技術センター
16. Masako Yokoo, Yasushi Kubota, Sakiko  
Mochinaga, Aya Maeda, Tatsuo Ichinohe,  
Hiroshi Fujito, Taishi Higashi, Keiichi  
Motoyama, Hidetoshi Arima, Tetsumi Irie,  
Shinya Kimura: Antiproliferative effect of  
2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin  
(HP-β-CyD) against chronic myeloid  
leukemia in vitro and in vivo, 54th ASH  
Annual Meeting and Exposition (December, 8,  
2012), USA, Atlanta, Georgia World  
Congress Center
17. Tetsumi Irie: CYCLODEXTRINS: A  
Paradigm Shift from Pharmaceutical Additives  
to Pharmacologically Active Ingredients  
Application to Treat Niemann-Pick Disease  
Type C, 8th Pfizer Scientific Development  
Forum(November 5 2012), Tokyo Pfizer  
Japan Inc.
18. Tetsumi Irie, Hiroko Tokumaru, Takehiro,  
Kuwahara, Yuko Yamanaka, Yoichi Ishitsuka,  
et al: Cyclodextrins as Modifiers of  
Intracellular Cholesterol Trafficking in  
Niemann-Pick Disease Type C: A Paradigm  
Shift from Pharmaceutical Additives to  
Pharmacologically Active Ingredients, 第 5  
回シクロデキストリンワークショップ(2012 年  
10 月 27-28 日)、熊本市 熊本大学薬学部  
宮本記念館
19. 平位祐実, 本山敬一, 東 大志, 入江徹美,  
有馬英俊: ニーマンピック症候群タイプ C  
(NPC) 欠損細胞からの miRNA 含有エクソ  
ソームの産生に対する親水性シクロデキス  
トリンの影響, 第 5 回シクロデキストリンワー  
クショップ(2012 年 10 月 27-28 日)、熊本市 熊  
本大学薬学部宮本記念館
20. 桑原雄大, 山中悠子, 徳丸博子, 石塚洋一,  
入倉充, 入江徹美, 前田有紀, 平位祐実,  
東 大志, 本山敬一, 有馬英俊, 田島大輔,  
松尾宗明, 飯盛美由紀, 持永早希子, 藤戸  
博, 大野耕策, 檜垣克美: Niemann-Pick 病  
C 型 (NPC) モデルマウスの生存率および  
各種臓器中コレステロール量に及ぼすシク  
ロデキストリン誘導体の影響, 第 5 回シクロデ  
キストリンワークショップ(2012 年 10 月 27-28

日)、熊本市 熊本大学薬学部宮本記念館

21. 入江徹美、山中悠子、徳丸博子、桑原雄大、石塚洋一、入倉 充、持永早希子、藤戸 博、大野耕策: Niemann-Pick 病 Type C 患児における 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin の静脈内および脳室内投与後の体内動態および至適投与条件の検討、第 39 回日本小児臨床薬理学会学術大会 (2012 年 10 月 5-6 日)、東京都 京王プラザホテル

(図書) (計 0 件)

(産業財産権)

出願状況 (計 1 件)

名称: コレステロール蓄積疾患治療薬、およびそのスクリーニング方法  
発明者: 江良択実、入江徹美  
権利者: 国立大学法人熊本大学  
種類: 特許出願  
番号: 特願 2013-252174.  
出願年月日: 平成 25 年 12 月 5 日  
国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

(その他)

報道関連情報

熊本日日新聞(朝刊) 平成 26 年 1 月 24 日 (25 面) 掲載

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/dcci/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

入江 徹美 (IRIE, Tetsumi)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号: 60150546

### (2) 研究分担者

石塚 洋一 (ISHITSUKA, Yoichi)

熊本大学・生命科学研究部・講師

研究者番号: 70423655

有馬 英俊 (ARIMA, Hidetoshi)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号: 50260964

本山 敬一 (MOTOYAMA, Keiichi)

熊本大学・生命科学研究部・准教授

研究者番号: 50515608

松尾 宗明 (MATSUO, Muneaki)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号: 20219398

持永 早希子 (MOCHINAGA, Sakiko)

佐賀大学・医学部・医療技術職員

研究者番号: 70601045

藤戸 博 (FUJITO Hiroshi)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号: 50325594

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: