

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460221

研究課題名(和文) 生体適合性脂質輸送担体の脳室内投与によるニーマン・ピック病C型治療の最適化

研究課題名(英文) Translational research on the effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin against 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(薬)・教授

研究者番号：60150546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：先天代謝異常症ニーマン・ピック病C型の治療法として期待される2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD)の脳室内投与療法について精査した。病態マウスにてHPBCD脳室内投与は生存期間延長や小脳プルキンエ細胞数減少の抑制効果が見られた。この効果は病態発症前投与の方が優れていたが、発症後投与でも有意な効果を示した。in vitro試験において、HPBCDの至適投与濃度を明らかにし、また置換基の影響など化学的特性について評価した。更に、HPBCD投与患者においてHPBCDの薬物動態学的解析を行った。以上から、HPBCD療法の最適化に資する情報を得た。

研究成果の概要(英文)：This translational research was conducted to evaluate the effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) against Niemann-Pick disease type C models and patients. Although a pre-symptomatic injection of HPBCD showed more potent effects on the lifespan and Purkinje cell loss in NPC model mice, a post-symptomatic HPBCD also significantly attenuated the disease states compared with control group. We proved that HPBCD had an optimal concentration range to exert attenuating effects against NPC manifestation in model cells. In addition, physical and chemical properties, such as degrees of substitution of the hydroxypropyl group, also were assessed. Furthermore, we also performed pharmacokinetic analysis in NPC patients treated with HPBCD. The results of this study will provide a rationale for the optimization of intracerebroventricular HPBCD therapy for NPC.

研究分野：医療薬学

キーワード：niemann-pick病C型 cyclodextrin 脳室内投与療法

1. 研究開始当初の背景

「脳が消えてなくなる病気」と表現されるニーマン・ピック病 C 型 (NPC) は、幼少期に発症する進行性・致死性の神経変性疾患であり、患者の多くは 10 歳前後で呼吸不全、誤飲性肺炎等で亡くなる。NPC では、細胞内コレステロール (Ch) 輸送に関わる膜蛋白質 NPC1 または分泌性蛋白質 NPC2 の遺伝子変異により、細胞内 Ch の代謝・輸送系が破綻し、後期エンドソーム/ライソソームに遊離型コレステロール (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。本疾患の根治療法は現時点で存在しない。近年、NPC 治療候補化合物の可溶化剤として用いた 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD) を単独で NPC モデルマウスに皮下投与すると、病状改善や延命に有効であることが偶然見出された (PNAS, 106, 2377 (2009))。これら基礎研究成果をもとに、米国 FDA は注射剤用素材として豊富な臨床実績がある HPBCD の NPC 患児への人道的使用を特認した。

申請者らは、佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、2009 年より院内製剤として HPBCD 注射剤を調製し、本邦初の NPC 患児 (NPC1 遺伝子変異 (c.581_592delinsG, c.1088Y>C), 当時 4 歳) の HPBCD 療法を開始した。2011 年度以降、基盤研究 (C) (23590642) の支援を受け、臨床・基礎両面の研究が加速した。基礎研究では、HPBCD が正常細胞では細胞内脂質量に影響を与えない低濃度において、Npc1 欠損細胞の ChF を減少させエステル型コレステロール (ChE) を増加させること、その効果には至適濃度範囲が存在することを明らかにした。さらに、HPBCD を NPC 患児に投与時の血清中 HPBCD 濃度を速度論的に解析し、血清中 HPBCD 濃度を至適濃度範囲に維持するための投与設計を可能にした (2013 年日本学術会議・日本薬学会主催シンポジウムにて発表、現在投稿準備中)。これらの知見を基盤とした NPC 患児への HPBCD 療法 (2000 mg/kg、8 時間静脈内持続点滴、週 3 回) により、肝脾腫の縮小および脳波上の改善がみられるものの、神経学的な十分な改善は認められず、当初は明らかな有害反応は見られなかったが、治療開始約 2 年後に誤嚥性肺炎に罹患した直後から、HPBCD 投与後に発熱、炎症性マーカーの軽度上昇を伴う肺野の透過性低下のエピソードを繰り返すようになった (Matsuo, Irie et al., Mol Genet Metab, 108, 76 (2013))。そこで、HPBCD の有効性・安全性を高めるための最適投与方法の構築が不可欠となった。

2011 年、Aquil らは、HPBCD を NPC 病態モデルマウス側脳室内に投与すると、皮下投与の 1/100 以下の投与量で、神経変性が顕著に軽減されることを報告した (J Neurosci, 31, 9404 (2011))。申請者らの臨床研究において、NPC 患児への HPBCD の静脈内持続

点滴では神経学的な改善がみられないのは、分子量 1000 Da を超える水溶性環状オリゴ糖である HPBCD の中枢移行性の低さに起因すると考えられた。そこで、米国で準備中であった HPBCD 髄腔内投与プロトコルに準じ、申請者らは脳室内に留置した Omayari リザーバーを介した HPBCD (10 mg/kg、週 2 回) の脳室内投与を 2011 年 7 月から開始した。1 年以上が経過したが、特段の有害事象は認められない。NPC 患児への HPBCD の脳室内投与により、神経症状の改善、嚥下機能の改善、核磁気共鳴スペクトロメトリー (MRS) における N-acetyl aspartate (NAA)/creatine (Cr) 比の上昇 (神経や軸索変性・脱落の改善) と choline (Cho)/Cr 比の低下 (髄鞘破壊の減少) が認められた。我々は、有効な治療法がない重篤な神経変性を呈する難治性・進行性劣性遺伝病 NPC の患児に対する HPBCD 投与を人道的観点から進めてきた。申請者らの研究のように、HPBCD を長期間・大量に使用した臨床例はなく、特に、HPBCD の脳室内投与に関しては、その有効性・安全性に関するエビデンスは極めて少ない。そこで、申請者らが実施してきた 5 年間の臨床研究を踏まえて、臨床事象をもとに基礎研究に立ち回り機構解明を経て、本治療法・使用法に科学的根拠を提供・補強し、治療の最適化を標榜する逆向きの橋渡し研究 (reverse translational research) は急務である。申請者らは、最近、世界に先駆け NPC 患児に 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD) 脳室内投与療法を施行し、静脈内投与を上回る有効性を確認した。一方で、HPBCD の脳室内への至適投与条件および安全性に関する情報は極めて少ない。本研究は、佐賀大学医学部附属病院にて 5 年間継続している NPC 患児への HPBCD 療法に対する科学的根拠を提供し、治療の最適化を図ることを目的としている。

2. 研究の目的

本研究では、NPC 治療上の臨床課題を基礎研究に立ち回り解決する reverse translational research として、1) 病態モデル動物・細胞を用いた脳室内 HPBCD 投与方法の有効性・安全性評価、2) HPBCD による中枢神経傷害抑制機序の解明、3) 脳室内投与に最適なシクロデキストリン誘導体の探索を行うことで、現在継続中の NPC 治療の科学的根拠を補強するとともに、臨床における HPBCD 至適投与プロトコルを確立し、治療の最適化を図ることを目的としている。

3. 研究の方法

実験材料

HPBCD (平均置換度: 4.61、平均分子量: 1402.38) は日本食品化工株式会社 (Tokyo, Japan) から、恵与された。Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) と F-12 培地は

Gibco-Life Technologies (Life Technologies Japan, Tokyo, Japan)から購入した。Fetal bovine serum (FBS) は biowest (Rue de la Caille, France)から購入した。The cell counting kit は Dojindo Laboratories (Kumamoto, Japan)から購入したものを用いた。その他の試薬は市販の特級試薬を使用し、溶媒としての水は超純水を用いた。

動物

マウスは *Npc1*^{-/-}マウス (BALB/cNctr-*Npc1*^{m1N}) を用いた。コントロールとして野生型マウス BALB/cNctr を用いた。これらのマウスは、山陰労災病院の大野耕策博士、鳥取大学の檜垣克美博士より供与して頂いた。また、熊本大学、生命資源研究・支援センター、動物資源開発研究部門 (CARD) 協力のもと、体外受精により生産を行った。全ての動物実験は、熊本大学動物実験指針および倫理規定に則して行った。マウスは、12 時間の明暗サイクル下 (明期: 8:00-20:00) で、不断給餌により飼育した。麻酔下マウスの頭部を固定し、頭頂部を切開した後、頭蓋骨の矢状縫合と冠状縫合の交点である Bregma から左に 1 mm、後ろに 0.4 mm、下に 2.3 mm の位置に薬液を投与した。投与速度は 0.1 μ L/min とし、投与中および投与終了後 30 分は体温を 37 に保温した。

小脳病理学的解析 Calbindin 免疫染色

DAB 発色による免疫染色は、脱パラフィンを行い、スキムミルクにて非特異反応をブロックした。一次抗体として Calbindin (C26D12) Rabbit mAb を、2次抗体として LSAB2 を用い、Standard Ultra-sensitive ABC にて ABC 法を行い、DAB にて発色後、ヘマトキシリンにより核染色を行った。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。

細胞培養

野生型 (WT) および *Npc1* null の Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を用いて実験を行った。この細胞は 10% FBS を加えた DMEM/F12 の 1:1 混合物の培地を用いた。細胞は 5% CO₂ インキュベータ内で 37 に維持し、2-3 日ごとに継代を行った。

溶解度

一定過剰量 (10 mg) の遊離型コレステロールをバイアルに入れ、1mM の HE、HP、HB CD 溶液 (3 mL) を加えて密栓し、25°C にて 24 時間振盪した。振盪終了後、溶液フィルター演過し、滅過液中のコレステロール濃度を、デタミナー-LFC を用いて測定した。

溶解度

一定過剰量 (10 mg) の遊離型コレステロールをバイアルに入れ、1mM の HE、HP、HB CD 溶液 (3 mL) を加えて密栓し、25°C にて 24 時間振盪した。振盪終了後、溶液フィルター演過し、滅過液中のコレステロール濃度を、デタミナー-LFC を用いて測定した。

コレステロール定量

細胞内および培地中コレステロール量は、デタミナー-LFC により測定した。培養培地を 6mL 回収しサンプルとし、細胞をトリプシン処理し回収した後、遠心 (1500rpm、10min) を行った。上清を取り除き 1mL PBS で希釈した後、ホモジネートを行いサンプルとした。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)、もう一方には純水を入れ (遊離型コレステロール)、37 で 30 分間インキュベーションを行った。

メタノール/クロロホルム (1:2) 混合液を 2 mL 添加し、10 分間振盪した。さらに、クロロホルム 1 mL を加え、30 秒間 vortex を行い、純水 1mL を加え、30 秒間 vortex を行い、遠心 (2500rpm、30 分間、4°C)、上清を除去後、下層 (1.5 mL) を 40°C で蒸発乾固し、混合液 (ポリオキシレンアルキルエーテル: ポリオキシレンラウリルエーテル: 2-プロパノール = 10:3:87) を 100 μ L で溶解させた後、デタミナー-LFC のプロトコルに従い、溶液中のコレステロールを定量した。

なお、エステル型コレステロール量は、(総コレステロール量) から (遊離型コレステロール量) を除することにより算出した。また、BCA protein assay を行うことで補正を行った。

細胞生存率の測定

各種 CD の細胞への影響を評価するために、細胞生存率の測定を行った。HPBCD 誘導性の細胞傷害は、ミトコンドリア内のデヒドロゲナーゼの活性を用いて生存率を評価した。ミトコンドリアデヒドロゲナーゼの活性は MTT アッセイを修正した方法であり、すなわち water-soluble tetrazolium salt (WST-8) アッセイを用いた Cell Counting Kit の製品プロトコルに従って実験を行った。

Npc1 null 細胞を 96-well プレート (1 \times 10⁴ cells/well) に播種し、24 時間 37 で FBS 添加の HE、HP、HBBCD (1mM) 含む培地で培養を行った。FBS 添加の HE、HP、HBBCD (1mM) 含む新鮮な培地に入れ替えさらに 24 時間培養後、WST-8 添加後 1 時間培養した。WST-8 formazan 溶液 (450 nm) の最大吸収波長で、micro plate reader を用いて吸光度を測定した (Tecan Co.Ltd, Männedorf, Switzerland)。細胞生存率は未処置のコントロール細胞の細胞数を 100% とし、相対的な生存細胞数を百分率で表した。

細胞内取込

WT 細胞、*Npc1* null 細胞を 100 mm dish (1 \times 10⁶ cells/well) に播種し、24 時間 37 で培養培地を用いてインキュベーションした。24 時間 37 で FBS 添加の HE、HP、HBBCD (1 mM) 含む培地で培養を行った。FBS 添加の HE、HP、HBBCD (1mM) 含む新鮮な培地に入れ替えさらに 24 時間培養後、トリプシン処理し回収した後、遠心を行った (1500 rpm、10 min)。上清除去後、30 mL の PBS (-) に懸濁し、遠心 (3000 rpm、4 min) の工程を 2 回行った。上清除去後、1 mL PBS で懸濁し、ビルケルチュルク

血球計算盤でセルカウントを行い、遠心を行った(4500 rpm, 7 min)。上製除去後、超純水で懸濁した(HP CD: 2×10^6 cells/ 80 μ L、HE、HP CD: 5×10^6 cells/ 80 μ L)。その後超音波破碎を行い(1 min)、Microcon YM-10 MILIPORE を用いて除タンパク後(15,000g、90 min)、ろ液を回収し LC/MS/MS にて測定を行った。

Lysosome 容積の測定

Lysosome の容積は、LysoTracker® Green DND-26 により測定した。HPBCD を含む培地を細胞に 24 時間曝露した。曝露終了後、50 nM LysoTracker® Green DND-26 に置き換え、37 °C で 15 分間インキュベーションを行った。その後、細胞はトリプシンにより回収され、LysoTracker® の蛍光を BD Biosciences Accuri™ C6 Personal Flow Cytometer により 488 nm のレーザーで測定した。530 \pm 30nm filter によりその蛍光を検出した。BD Accuri C6 software により 10,000 cells のデータを解析した。

4. 研究成果

これまでに確立した評価系を基に、以下の知見を得て臨床現場にフィードバックした。NPC 病モデルマウスに HPBCD を脳室内単回投与 (30 mg/kg) することで有意な生存期間延長、運動機能障害の抑制および小脳プルキンエ細胞数減少の抑制効果が見られた。HPBCD 脳室内投与の有効性はより早期に投与する 4 週齢時 (病態発症前) 単回投与の方が優れていたが、8 週齢時 (病態発症後) 投与でも生食投与と比較し有意な延命効果を示した。この 8 週齢時に加えて 12 週齢時にも 30 mg/kg を脳室内投与することで更なるマウス生存期間の延長が見られた。また、脳室内投与により血清中のたんぱく質 X の量が治療効果に相関した変化を示したことから、新規病態マーカーと成り得る可能性が示唆された。

次に HPBCD をはじめとする BCD 誘導体の有効性・安全性について検討し、HPBCD の置換度は 2.8-7.4 の範囲では、コレステロール可溶性に若干の違いはあるが有効性 (細胞内コレステロール転送・代謝障害) および安全性 (細胞膜傷害性) に顕著な影響を与えないことを明らかにした。また、BCD 誘導体である 2-hydroxyethyl- β -cyclodextrin (HEBCD) および 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (HBBCD) は、有効性の面で HBBCD = HPBCD > HEBCD、安全性の面で HBBCD << HPBCD = HEBCD であったことから、NPC 治療薬として有効性・安全性のバランスから HPBCD が優れていることが示された。

LC/MS/MS を用いた HPBCD の微量定量測定系を構築し、HPBCD が細胞内に取り込まれ効果を発揮することが示唆された。

HPBCD は用量依存的に NPC モデル細胞で観察される lysosome 容積の増加を軽減させたが、その濃度には至適濃度があり約 0.1-2 mM で有意な改善効果を示しており、コレス

テロール転送障害の結果と一致していた。

また、HPBCD 脳室内・髄腔内投与が施行された日本人 NPC 病患者の脳脊髄液中濃度推移を調べ、HPBCD のみかけの分布容積は患者の CSF 推定量よりも大きく見積もられたが、髄腔内投与では CSF 中 HPBCD 濃度の急激な減少は認められなかった。

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 6 件)

1. Soga M, Ishitsuka Y, Hamasaki M, Yoneda K, Furuya H, Matsuo M, Ihn H, Fusaki N, Nakamura K, Nakagata N, Endo F, Irie T, Era T, HPBCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells, *Stem Cells*, 33, 1075-1088 (2015) 査読有り
2. Tanaka Y, Ishitsuka Y, Yamada Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matsuo M, Higaki K, Ohno K, Irie T, 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*, 31-41 (2014) 査読有り
3. Tanaka Y, Ishitsuka Y, Yamada Y, Matsuo M, Shiraishi K, Wada K, Uchio Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Mochinaga S, Higaki K, Ohno K, Irie T, Efficacy of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Niemann-Pick disease type C model mice and its pharmacokinetic analysis in a patient with the disease, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 844-851 (2015) 査読有り
4. Kondo Y, Tokumaru H, Matsumoto T, Taguchi M, Ishitsuka Y, Okada Y, Matsuo M, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Higaki K, Ohno K, Irie T, In vitro evaluation of 2-hydroxyalkyl- β -cyclodextrins as a potential therapeutic agent for Niemann-Pick type C disease, *Molecular Genetics and Metabolism*, 214-219 (2016) 査読有り
5. Motoyama K, Nishiyama R, Maeda Y, Higashi T, Kawaguchi Y, Futaki S, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H, Cholesterol-lowering Effect of Octarginine-appended β -Cyclodextrin in Npc1-trap-CHO Cells, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1823-1829 (2016) 査読有り
6. Motoyama K, Nishiyama R, Maeda Y, Higashi T, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H, Synthesis of multi-lactose-appended β -cyclodextrin and its cholesterol-lowering effects in Niemann-Pick type C disease-like HepG2 cells, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 10-18 (2017) 査読有り

[学会発表] (計 29 件)

1. 近藤悠希、田中雄太、石塚洋一、山田侑世、徳丸博子、白石広葵、内尾有史朗、田口真紀子、山縣美月、廣瀬優美子、武氏志保里、堀越裕佳、竹尾透、中瀬直己、江良折実、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 の有効性に関する Translational Research。第 8 回トランスポーター研究会年会(2014 年 06 月 14 日), 名古屋市
2. 石塚洋一、田中雄太、山田侑世、近藤悠希、徳丸博子、白石広葵、内尾有史朗、田口真紀子、山縣美月、廣瀬優美子、武氏志保里、堀越裕佳、竹尾透、中瀧直己、江良沢実、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 9 回トランスポーター研究会年会(2014 年 06 月 14 日), 名古屋市
 3. 入江徹美、石塚洋一、田中雄太、山田侑世、近藤悠希、中瀧直己、有馬英俊、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策: 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 17 回日本医薬品情報学会(2014 年 07 月 12 日), 鹿児島市
 4. 西山玲奈、平位祐実、本山敬一、東大志、金子慎一郎、近藤悠希、石塚洋一、入江徹美、江良沢実、有馬英俊: ニーマンピック病 C 型(NPC)様ヒト肝がん細胞内の遊離型コレステロール蓄積に及ぼすラクトシル化-シクロデキストリンの影響。第 30 回日本 DDS 学会学術大会(2014 年 07 月 30 日), 東京
 5. 深浦まど香、近藤悠希、石塚洋一、中瀧直己、江良沢実、有馬英俊、香月博志、松尾宗明、大野耕策、入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型モデルマウスを用いた 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin 脳室内投与の有効性・安全性評価。第 56 回日本先天代謝異常学会/第 12 回アジア先天代謝異常症シンポジウム(2014 年 11 月 13 日), 仙台市
 6. 西山玲奈、平位祐実、本山敬一、東大志、石塚洋一、近藤悠希、入江徹美、江良沢実、有馬英俊: ニーマンピック病 C 型(NPC)様ヒト肝がん細胞内の遊離型コレステロール蓄積に及ぼすラクトシル化-シクロデキストリンの影響。第 56 回日本先天代謝異常学会総会(2014 年 11 月 13 日), 仙台市
 7. 石塚洋一、曾我美南、山田侑世、近藤悠希、松尾宗明、竹尾透、中瀧直己、東大志、本山敬一、有馬英俊、和田幸樹、香月博志、首藤剛、甲斐広文、檜垣克美、大野耕策、江良沢実、入江徹美: 有効性・安全性に優れた新規 Niemann-Pick 病 C 型治療薬の開発を目指した TR-rTR。第 8 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(2014 年 11 月 15 日), 熊本市
 8. 石塚洋一、曾我美南、山田侑世、近藤悠希、松尾宗明、竹尾透、中瀧直己、東大志、本山敬一、有馬英俊、和田幸樹、香月博志、首藤剛、甲斐広文、檜垣克美、大野耕策、江良沢実、入江徹美: 有効性・安全性に優れた新規 Niemann-Pick 病 C 型治療薬の開発を目指した TR-rTR。第 67 回トランスポーター研究会九州部会(2014 年 11 月 22 日), 北九州市
 9. 白石広葵、石塚洋一、内尾有史朗、松尾宗明、近藤悠希、和田幸樹、東大志、本山敬一、有馬英俊、竹尾透、中瀧直己、檜垣克美、大野耕策、江良沢実、入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型患児と病態モデルマウスにおける 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin の体内動態。第 32 回日本薬学会九州支部大会(2014 年 12 月 06 日), 福岡市
 10. 徳丸博子、近藤悠希、田口真紀子、中島由佳、松本朋子、石塚洋一、岡田安代、西川淳一、市川厚、東大志、本山敬一、有馬英俊、松尾宗明、大野耕策、檜垣克美、入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型に対する各種 Cyclodextrin 誘導体の有効性・安全性 In Vitro 評価。第 33 回日本薬学会九州支部大会(2014 年 12 月 06 日), 福岡市
 11. 入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型の治療薬開発に関するトランスレーショナル・サイクル。第 8 回アトピー・乾癬学術講演会(2015 年 01 月 29 日), 熊本市
 12. 岡田安代、上田恵梨香、古木奈津子、西川淳一、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、市川厚: Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、Npc1 欠損細胞における 6-O-maltosyl- β -cyclodextrin の取込みとエンドサイトーシス経路の解析。日本薬学会第 135 年会(2015 年 03 月 25 日), 神戸市
 13. Tetsumi irie: Hydroxypropyl-cyclodextrins act as pharmacologically active ingredients to treat Niemann-Pick disease Type C -Translational research cycling from bedside. International Seminar on 1st APTFI Congress, International Symposium on Herbal Medicine, Pharmaceutical Workshop(2015 年 04 月 25 日), Indonesia
 14. Tetsumi irie: Hydroxypropyl-cyclodextrins as pharmacologically active ingredients to treat Niemann-Pick disease Type C -Translational research cycling between bench and bedside-. Joint Conference of 8th Asian Cyclodextrin Conference and 34nd Cyclodextrin Symposium(2015 年 05 月 14 日), Kumamoto
 15. 山田侑世、石塚洋一、田中雄太、近藤悠希、徳丸博子、白石広葵、内尾有史朗、田口真紀子、山縣美月、廣瀬優美子、武氏志保里、堀越裕佳、竹尾透、中瀧直己、江良沢実、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 の安全性評価。第 8 回トランスポーター研究会九州部会(2015 年 07 月 18 日), 鹿児島市
 16. 山田侑世、石塚洋一、近藤悠希、竹尾透、中瀧直己、江良沢実、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 型治療薬としての 2-Hydroxypropyl-cyclodextrins の有効性・安全性評価。第 32 回日本薬学会九州支部大会(2015 年 11 月 28 日), 延岡市
 17. 深浦まど香、近藤悠希、石塚洋一、内尾有史朗、山縣美月、松本彩加、竹尾透、中瀧直己、江良沢実、東大志、本山敬一、有馬英俊、倉内祐樹、香月博志、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美: Niemann-Pick 病 C 型モデルマウスを用いた 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin 脳室内投与療法に関する Reverse Translational Research。第 32 回日本薬学会九州支部大会(2015 年 11 月 28 日), 延岡市
 18. 西山玲奈、本山敬一、東大志、石塚洋一、近藤悠希、入江徹美、江良沢実、川口祥正、二木史朗、有馬英俊: ニーマンピック病 C 型様細胞の細胞内コレステロール量に及ぼすオクタアルギニン修飾シクロデキストリンの影響。第 32 回日本 DDS 学会(2016 年 06 月 30 日), 静岡
 19. 本山敬一、西山玲奈、東大志、石塚洋一、近藤悠希、入江徹美、川口祥正、二木史朗、有馬英俊: ニーマンピック病 C 型治療薬としてのオクタアルギニン修飾シクロデキストリンの可能性評価。第

- 33 回シクロデキストリンシンポジウム(2016 年 09 月 08 日), 高松市
20. 上田恵梨香、岡田 安代、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、市川 厚、西川淳一:Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、Npc1 欠損細胞における 6-O- α -maltosyl- β -cyclodextrin のリソソームへの取り込みとコレステロールレベルの影響。第 33 回シクロデキストリンシンポジウム(2016 年 09 月 08 日), 高松市
21. 入江徹美:ライソゾーム病治療薬としてのシクロデキストリン誘導体の現状と課題。第 7 回シクロデキストリンワークショップ(2016 年 09 月 18 日), 熊本市
22. 山田侑世、石塚洋一、近藤悠希、竹尾透、中瀧直己、江良択実、東大志、本山敬一、有馬英俊、首藤 剛、甲斐広文、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美:Niemann-Pick 病 C 型に対する新規治療薬候補の有効性・安全性評価。第 9 回 トランスポーター研究会 九州部会(2016 年 10 月 01 日), 宮崎市
23. 深浦まど香、石塚洋一、近藤悠希、竹尾透、中瀧直己、江良択実、東大志、本山敬一、有馬英俊、倉内祐樹、香月博志、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美:ニーマンピック病 C 型モデルマウスを用いた 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin 脳室内投与療法に関する Reverse Translational Research。第 9 回 トランスポーター研究会 九州部会(2016 年 10 月 01 日), 宮崎市
24. 山田侑世、石塚洋一、仲原周一、田口真紀子、近藤悠希、竹尾透、中瀧直己、江良択実、東大志、本山敬一、有馬英俊、亀井竣輔、首藤 剛、甲斐広文、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美:Niemann-Pick 病 C 型に対する新規治療薬候補の有効性・安全性評価および標的分子との相互作用解析。第 69 回日本薬理学会西南部会(2016 年 11 月 26 日), 松山市
25. 深浦まど香、近藤悠希、石塚洋一、竹尾透、中瀧直己、江良択実、東大志、本山敬一、有馬英俊、倉内祐樹、香月博志、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美:Niemann-Pick 病 C 型モデルマウスを用いた 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin 脳室内投与療法に関する Reverse Translational Research。第 33 回日本薬学会九州支部大会(2016 年 12 月 03 日), 鹿児島市
26. 白川聖一、石塚洋一、近藤悠希、竹尾透、中瀧直己、江良択実、東大志、本山敬一、有馬英俊、倉内祐樹、香月博志、松尾宗明、檜垣克美、大野耕策、入江徹美:Niemann-Pick 病 C 型モデルマウスにおける 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin 脳室内投与時の血清中 Gpnmb 濃度の変動。第 33 回日本薬学会九州支部大会(2016 年 12 月 03 日), 鹿児島市
27. 山縣美月、近藤悠希、松本彩加、坂田 和、石塚洋一、岡田 安代、西川淳一、市川 厚、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 型モデル細胞のコレステロール動態に及ぼすシクロデキストリン誘導体の影響。第 33 回日本薬学会九州支部大会(2016 年 12 月 03 日), 鹿児島市
28. 西山玲奈、本山敬一、前田有紀、東大志、川口祥正、二木史朗、石塚洋一、近藤悠希、入江徹美、江良択実、有馬英俊:ニーマンピック病 C 型様肝細胞内のコレステロール蓄積に及ぼす多置換型ラクトシル化 β -シクロデキストリンの影響。第 33 回日本薬学会九州支部大会(2016 年 12 月 03 日), 鹿児島市

29. 上田恵梨香、岡田 安代、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、市川 厚、西川淳一:Niemann-Pick 病 Type C の病態モデル、Npc1 欠損細胞の 6-O- α -maltosyl- β -cyclodextrin によるコレステロールとコレステロールエステルのレベル変化。日本薬学会第 137 年会(2017 年 03 月 24 日), 仙台市

〔図書〕(計 1 件)

1. 石塚洋一、入江徹美:シクロデキストリン治療の展望、ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療、医学書院, 93-95, (2015)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 徹美(IRIE, Tetsumi)

熊本大学・生命科学研究所 教授

研究者番号:60150546

(2) 研究分担者

松尾 宗明(MATSUO, Muneaki)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号:20219398

有馬 英俊(ARIMA, Hidetoshi)

熊本大学・生命科学研究所 教授

研究者番号:50260964

中瀧 直己(NAKAGATA, Naomi)

熊本大学・生命資源研究・支援センター

教授

研究者番号:30159058

(3) 連携研究者

江良 択実(ERA, Takumi)

熊本大学・発生医学研究所 教授

研究者番号:00273706

石塚 洋一(ISHITSUKA, Yoichi)

熊本大学・生命科学研究所 准教授

研究者番号:70423655

近藤 悠希(KONDO, Yuki)

熊本大学・生命科学研究所 助教

研究者番号:90721879

岡田 安代(OKADA, Yasuyo)

武庫川女子大学・薬学部 講師

研究者番号:70211117