

2-3. Niemann-Pick 病における 脂質代謝と治療開発

教授

中村 浩之

千葉大学大学院薬学研究院薬効薬理学研究室

▼ Summary

Niemann-Pick 病C型 (NPC) は細胞内コレステロール輸送を担う蛋白質のNPC1またはNPC2をコードする遺伝子の変異により発症する神経変性疾患である。本疾患は細胞内の後期エンドソーム/ライソゾームに遊離型コレステロールが蓄積し、脳においては特にスフィンゴ糖脂質が蓄積する。NPCの治療薬として承認されているミグルスタットはグルコシルセラミド合成酵素阻害薬であり、脳内のスフィンゴ糖脂質レベルを減少させ、神経変性の進行を遅らせる。近年では、遊離型コレステロールの蓄積を軽減する治療薬の候補もいくつか報告されている。特に、シクロデキストリンは臨床試験が実施されており、新規NPC治療薬としての可能性が期待されている。

▼ Key Words

Niemann-Pick病C型, コレステロール, スフィンゴ脂質, 脂質輸送, ミグルスタット

○ はじめに

Niemann-Pick 病は、スフィンゴミエリン (sphingomyelin ; SM) を加水分解する酸性スフィンゴミエリナーゼが欠損するA型 (NPA), B型 (NPB) と、遊離型コレステロールの細胞内輸送を担うNPC1またはNPC2蛋白質が欠損するC型 (NPC) に分類される。いずれも常染色体劣性遺伝病である。NPC患者の95%はNPC1遺伝子に、残りの5%はNPC2遺伝子に変異をもつ。その結果、遊離型コレステロールやスフィンゴ糖脂質などの脂質が細胞内に蓄積し、進行性の神経症状や肝脾腫などを呈する。スフィンゴ糖脂質の合成阻害薬であるミグルスタット (プレーザベス[®]) が2012年5月に日本でNPC治療薬として承認され、NPCの治療が可能となった。しかしながら、ミグルスタットの治療効果は限

定的であるため、現在でもNPC治療薬の開発を目指した研究が進められている。本稿では主にNPCの病態と治療について最新の創薬研究も含めて概説する。

NPCの病態機序

NPC1欠損細胞やNPC患者由来細胞 (NPC細胞) では遊離型コレステロールが後期エンドソーム/ライソゾームに顕著に蓄積する。哺乳動物細胞におけるコレステロールの供給は、細胞外からの供給と細胞内での *de novo* 合成である。細胞外からの供給は主に LDL (low-density lipoprotein) によるものである。LDLに含まれるエステル型コレステロールは、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、エンドソームにおいて酸性リ