新薬紹介総説

ニーマン・ピック病 C 型治療薬 ミグルスタット (ブレーザベス® カプセル 100 mg) の 薬理学的特性および臨床効果

北谷 照雄¹⁾, 高橋 修哉¹⁾, 池谷 理²⁾

要約: ブレーザベス® カプセル 100 mg (一般名: ミグルスタット) は, 植物および微生物から抽出されたポリヒドロキシ化アルカロイド (イミノ糖) に属する化合物で, スフィンゴ糖脂質 (GSL) の生合成経路の最初の過程に関わる, グルコシルセラミド合成酵素活性阻害作用を有している. このことから, 当初, いくつかのスフィンゴ糖脂質蓄積症 (ゴーシェ病, ファブリー病, GM2 ガングリオシドーシス, GM1 ガングリオシドーシス) といった, いわゆるリソソーム病への臨床応用が考えられた. 本剤は, まず酵素補充療法の無効例, あるいは, この治療法を継続することができない成人ゴーシェ病 I 型の治療薬として, 2002 年 11 月に EU, 2003 年 7 月に米国で承認された. その間, ニーマン・ピック病 C 型モデル動物にミグルスタットを反復経口投与したところ, 神経症状 (企図振戦および運動失調等) の発現の遅延, 生存期間の延長, 小脳の細胞構造の維持および脳におけるガングリオシド蓄積の抑制が認められた. この事実に基づき, 成人および小児のニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした臨床試験を実施したところ, 進行性神経症状に対する治療効果を認め, 本剤は 2009 年 1 月にニーマン・ピック病 C 型治療薬として EU で承認された. 本邦では, 本剤は 2011 年 3 月 9 日に希少疾病用医薬品に指定された後, 2012 年 3 月 30 日に承認され, この難病に対して有用な治療手段となることが期待される.

1. はじめに

ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) は, 人種を問わず 12 万人に 1 人の頻度で発症する常染色体劣性遺伝疾患で, リソソーム蓄積症に分類され, 胎児期から 60 歳

代に発症する希少疾患である. 臨床症状として, 肝脾腫, 筋緊張低下, 精神運動発達遅滞, 痙性, 失調, ジストニア, カタブレキシー, 核上性垂直性眼球運動障害 (以上, 乳幼児型), 学業不振, 行動異常, 不器用, 失調, 嚥下障害, 構音障害 (以上, 若年型) などの神経性症状を伴い, 末期になると寝たきりとなり, 経鼻胃管栄養を受け, 認知症となり, 日常生活のあらゆる面で介護が必要となつて, 最終的には早期死亡に至る (1). NPC は, NPC 遺伝子変異により, 細胞内小器官の膜表面の NPC-1 タンパクの欠損に起因する神経細胞内のコレステロールの輸送異常により, 後期エンドソーム/リソソームコンパートメントにおけるスフィンゴシン, コレステロール, スフィンゴミエリン, スフィンゴ糖脂質 (GSL) などの脂質の蓄積と, 内臓臓器での泡沫細胞の蓄積が原因とされている. 詳細な病因解明は今後の課題となっているが, 現在のところ, この脂質の蓄積は, 細胞内コレステロールおよびカルシウム (Ca^{2+}) のホメオスターシスの異常により惹起されると考えられている (2).

そこで, GSL 蓄積を軽減する方法として, セラミドからの GSL 生合成経路を阻害する治療法 (基質抑制療法 [SRT]) が考えられた. ミグルスタット [(2R,3R,4R,5S)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol, N-ブチルデオキシノジリマイシン, OGT 918, 図 1] は, グルコシルセラミド合成酵素 (スフィンゴ糖脂質を合成する一連の生化学的反応の最初の段階を触媒する酵素) 活性を阻害し (3-6), グルコシルセラミド合成量を減少させることにより, 二次的に GSL の蓄積を軽減させるものと考えられている. NPC モデル動物 (マウスおよびネコ) において, 本薬の投与により神経症状

キーワード: ブレーザベス, ミグルスタット, OGT 918, ニーマン・ピック病 C 型, グルコシルセラミド合成酵素阻害
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社, ¹⁾ コーポレートリサーチセンター, ²⁾ 薬制担当
(〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー)

E-mail: Teruo.Kitatani@actelion.com 原稿受領日: 2012 年 10 月 10 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profiles of miglustat (Brazaves®) for the treatment of Niemann-Pick type C disease

Author: Teruo Kitatani, Shuya Takahashi, Satoru Ikenoya

図1 ミグルスタット
[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol] の構造式

(企図振戦および運動失調等) 発現の遅延, 生存期間の延長, 小脳の細胞構造の維持および脳でのガングリオシド蓄積の抑制が認められた(7). さらに, HEXB 遺伝子をノックアウトした *Hexb*^{-/-} マウス (Sandhoff マウス) において, ミグルスタットの投与により, 低下した Ca^{2+} の細胞内への取り込みを野生型マウスレベルにまで改善した(8). すなわち, ミグルスタットは, 脂質合成抑制に加えて Ca^{2+} の細胞内への取り込みを促進することにより, NPC に対し治療効果を示すものと考えられる.

NPC に対するミグルスタットの臨床試験とは別に, 治療薬未投与下で NPC の神経障害の自然経過を観察するレトロスペクティブ調査が行われた(9, 10). 観察期間は平均 3.1 年および 5.5 年で, 嚥下機能, 歩行機能, ジストニー/ディスメトリア, 認知機能/言語機能などの臨床指標をスコア化し調査したところ, 4 つの指標全てが進行性でかつ間断なく悪化し, これらの年間進行速度も両調査で違いがなかった. また, 進行速度は, 診断時年齢の低かった患者で速かった. このように, 多様な症状のある進行性疾患に対し, 治療介入することで進行速度を遅らせる, あるいは阻止できれば, 治療の意義は大きいと考えられる.

本稿では, ミグルスタットの薬理学的特性ならびに NPC 病に対する臨床的有用性を中心に概説する.

2. 薬理学的特性

1) ミグルスタットのグルコシルセラミド合成酵素活性と細胞内カルシウムストアへの影響

ミグルスタットは GSL の代謝経路(図 2)(6) の最初の反応を触媒するグルコシルセラミド合成酵素 (UDP-glucose : *N*-acylsphingosine D-glucosyltransferase ; EC 2.4.1.80) 活性を阻害する (K_i 値 : $7.4 \mu\text{M}$, IC_{50} 値 : $20.37 \mu\text{M}$) (3-6). この酵素阻害機序は, ミグルスタットの化学構造が当該合成酵素の基質であるセラミ

図2 ガングリオシドの生合成経路とミグルスタットの作用部位
GCS : グルコシルセラミド合成酵素 (文献 6 より改変引用)

ドの 3 次元構造と類似していることより, この脂質との競合拮抗に起因すると考えられている (図 3)(5). 実際, ヒト細胞株 (HL-60, K-562, H9 および MOLT-4) にミグルスタット $500 \mu\text{M}$ を添加して 3 日間培養すると, いずれの細胞株においても細胞表面の GSL の一つである GM1 の量を約 90% 抑制した(3). また, 雌性 C57BL/6 マウスに本薬の 600 mg/kg/day を 50 日間, $1,200 \text{ mg/kg/day}$ を 50 日間, そして $1,800 \text{ mg/kg/day}$ を 20 日間と, 投与量を漸増しながら反復経口投与すると, 脾細胞表面の GM1 の量が用量依存的に減少し, 別の実験群において $2,400 \text{ mg/kg/day}$ を 14 日間投与したマウスにおいては, GM1 のみならず GM2 および GM3 量も対照群に比べ 60~70% 減少した(11). このように, ミグルスタットはグルコシルセラミド合成酵素阻害により脂質の蓄積を抑制し, 治療効果を示すと考えられる.

近年, NPC の発症に関して, 脂質の代謝異常に加え, 細胞内小器官のカルシウム (Ca^{2+}) ホメオスタシスの異常が関与している可能性も示唆されている(12-14). すなわち, 図 4(13) に示したとおり, 細胞外 (約 1 mM), 細胞質内 (約 100 nM), 早期エンドソーム内 ($4\sim40 \mu\text{M}$), リソソーム内 (約 $500 \mu\text{M}$), 小胞内 (約 $0.5\sim2 \text{ mM}$) のように生理的条件下では細胞内小器官

内の Ca^{2+} 濃度は一定に保たれているが, *NPC1* が変異した細胞では後期エンドソーム／リソソームからの Ca^{2+} 遊離が約 65% 減少し, Ca^{2+} ホメオスターシスが破綻している (12). この原因として, Lloyd-Evans らは, リソソームの膜表面の Ca^{2+} チャンネルの機能低下により, Ca^{2+} エントリーが阻害されている可能性を示唆してい

る (12-14). すなわち, NPC 細胞では, *NPC1* の変異によってリソソーム内にスフィンゴシンが蓄積し, protein kinase C の活性低下を誘導し, リソソーム内への Ca^{2+} エントリー阻害に基づく濃度低下, そして遊離阻害が引き起こされていると推測されている. 生理的条件下では, 図 5 に示すように, NPC-1 タンパクが存

図3 セラミド (a) とミグルスタット (b) の構造的類似性. (c) は (a) と (b) を重ね合わせたもの (文献 5 より改変引用)

図4 細胞内外の Ca^{2+} 濃度分布 (文献 13 より改変引用)

図5 リソソームと後期エンドソームの融合による脂質排泄の模式図

①はリソソームと後期エンドソームが融合して hybrid organelle を形成する過程を示し, ②は融合した小器官が再びリソソームと後期エンドソームに分離する際に, 脂質を含有する小胞 (黄色の輪) が放出される過程を示す. このとき, NPC2 タンパクが関与すると考えられている. (文献 15 より改変引用)

在することにより、後期エンドソームとリソソームが融合して hybrid organelle を形成し、その後、元の形に分裂する際に、脂質を含んだ小胞が膜を通して放出されるという現象が繰り返されている(15)。この hybrid 形成にはリソソームからの Ca^{2+} の放出が関与しているが、NPC では Ca^{2+} の放出が阻害されて、小胞がそのままリソソーム内に残る結果、GSL が蓄積し、神経細胞の変性に至ると推測されている(16)。また、NPC では小脳の Purkinje 細胞の脱落が特徴的であるが、*Npc*^{-/-} マウスにおいても遺伝子欠損による種々の phenotype に加え、Purkinje 細胞における Ca^{2+} ホメオスターシスの破綻（後期エンドソーム／リソソームからの Ca^{2+} 遊離抑制）が報告されている(17)。一方、ミグルスタットは、Sandhoff 病モデルマウス（*Hexb*^{-/-} マウス）において、1,200 mg/kg/day を離乳時（3 週齢）から 3～4 ヶ月間経口投与した大脳皮質ミクロソーム画分で、低下した Ca^{2+} 取り込みならびに遊離を野生型マウスレベル近くまで回復させること（図 6）(8)、さらに、遺伝病の一つで塩素イオンチャネル（ Cl^- チャネル）の異常が原因であるとされる嚢胞性線維症患者由来の JME/CF15 細胞をミグルスタットの 3 μM で 58 日間培養すると、 Na^+ および Cl^- チャネルの機能異常が改善され、 Ca^{2+} ホメオスターシスも正常化されることが示唆されている(18)。

以上のことから、NPC 発症のプロセスの一つとして、細胞内小器官の Ca^{2+} ホメオスターシスの異常が関与していることが明らかとなり、ミグルスタットがこれ

を正常範囲に改善することにより、治療効果を示すものと考えられる。

以上を総合すると、ミグルスタットはリソソーム内の脂質代謝亢進を抑制することと併せて、 Ca^{2+} の貯蔵減少を正常化することにより、中枢神経系の神経細胞内脂質の蓄積を改善し、治療効果を示すものと推察される。

2) ミグルスタットのニーマン・ピック病モデル動物における作用

Zervas らは、NPC モデルマウスおよびネコを用いて、ミグルスタットの作用を検討した(7)。神経症状や脳内の脂質蓄積等がヒトの病態に極めて類似した NPC マウスを用いて、3.5 週齢からミグルスタットの 1,200 mg/kg/day を経口投与したところ、対照群では 50～62 日齢で企図振戦が 78% に認められたのに対し、ミグルスタット投与群では 11% であった。

さらに、63～75 日齢までに対照群では全例が神経障害である運動機能異常を発現して死亡したが、この時点では、ミグルスタット投与群では、56% に運動機能異常を認めたのみで、全例が生存していた（図 7a）。最終的な平均生存期間は対照群が 67 ± 1 日であったのに対し、ミグルスタット投与群では 89 ± 5 日であり、対照群に比べて 25% の延長が認められた（図 7b）。また、NPC マウスにミグルスタットを投与すると、Purkinje 細胞異常に先立って発現する顆粒細胞層のスフェロイド形成の軽減、小脳の Purkinje 細胞の脱落抑制、さらに細胞構造自体の維持が病理組織学的に認められた（図 7d）。また、ガングリオシドの発現を免疫学的手法で検討すると、ミグルスタット投与により大脳皮質の GM2 および GM3 の蓄積が、後述するネコの場合と同様、数% 減少することが認められた。また、NPC ネコモデル（9.5 週齢で企図振戦、14.5 週齢で軽度の運動失調、21.5 週齢で運動失調を発症）を用いて、21 週齢ネコに 150 mg/kg/day を 54 日間、その後 50 mg/kg/day を 30 日間、7 および 13 週齢ネコに 50 mg/kg/day（いずれも 1 日 2 回）をそれぞれ 23 および 56 日間経口投与した。その結果、ミグルスタットは若齢ネコにおいて企図振戦といった運動機能異常の発現を抑制し、高齢ネコでは運動失調の発現を抑制した。さらに、BALBc/NPC マウスを用いて作製した *Npc*^{-/-} マウスにミグルスタットの 600 mg/kg/day を 3 週齢から 20 週齢まで経口投与したところ、対照群に比べ振戦および運動失調の発現抑制に加えて、4.97 週間の生存期間の延長、CD68⁺ ミクログリア細胞の減少、小脳の Purkinje 細胞脱落の改善が示された。これらの改善作用は、Purkinje 細胞に対する作用を除き、

図 6 ミグルスタットのマウス脳ミクロソーム画分における Ca^{2+} の取り込み抑制改善作用

ミグルスタットの 1,200 mg/kg/day を離乳時（3 週齢）から 3～4 ヶ月間経口投与した *Hexb*^{-/-} マウスの大脳皮質を抽出してミクロソーム画分を得た。この画分を用いて 25 nmol の Ca^{2+} を適用して Ca^{2+} 取り込み速度を測定した。（文献 8 より改変引用）

図7 ミグルスタットのNPCモデルマウスにおける効果

ミグルスタットの1,200 mg/kg/dayをNPCマウスに3.5週齢から経口投与した (n=9)。NPCモデルマウスの運動機能異常発現率 (a) と平均生存期間 (b)、ミグルスタットを投与した82日齢目 (上段) と無処置の68日齢目 (下段) の摂餌行動の連続写真 (c)、小脳皮質の病理組織写真 (d) (左側：正常マウス、中央：NPCマウス、右側：ミグルスタット投与マウス。上段：スフェロイドをParvalbumin染色した標本、下段：Purkinje細胞をCalbindin染色した標本。なお (d) の右下写真のバーは15μmを示し、すべての写真に適用される。(文献7より改変引用))

図8 *Npc*^{-/-}マウスの生存期間に対するミグルスタットとイブプロフェンの併用効果

ミグルスタット (600 mg/kg/day) とイブプロフェン (100 mg/kg/day) を *Npc*^{-/-}マウスに3週齢から経口投与した。(文献19より改変引用)

NSAIDであるイブプロフェン (100 mg/kg/day) 投与でも同様に認められ、特に生存期間は、ミグルスタットとの併用により6.77週間延長した (図8) (19)。

また、Davidsonらは、*Npc*^{-/-}マウスにおいてミグルスタット (生後10日目から300 mg/kg/dayを腹腔内投与、23日目より1,200 mg/kg/dayを経口投与) と neurosteroidであるallopregnanolone (Allo) (生後7

日目から25 mg/kg/weekを皮下投与) との併用により生存期間が延長することを報告している (20)。すなわち、*Npc*^{-/-}マウスの生存期間 (median) は79日、ミグルスタット単独投与群では123日、Allo単独投与群 (投与媒体CD単独投与群で118日間生存) では146日、併用群では152日であった。これらのことから、NPC発症のプロセスには炎症反応の関与が示唆され、抗炎

症剤との併用も治療上有効であると推察される。

3) 薬理作用の過剰発現としての毒性作用

ミグルスタットの反復経口投与毒性試験において、受胎能の低下、精巣上体の重量減少、精子濃度の減少、精子の運動性の低下、精子の形態異常といった雄性生殖器官およびその機能への影響、ならびに、生殖発生毒性試験では、胚・胎児・新生児の発生および分化への障害、発達・成長の遅滞が報告されている（社内資料）。本薬のラットへの13週間の経口投与では、最大投与量（180 mg/kg/day）において、脾臓細胞表面およびリンパ球中のGM1量が、それぞれ対照群の70%および50%程度まで低下する（社内資料）。一方、GSL産生に関わる酵素（ β 1,4-*N*-acetylgalactosaminyltransferase, β 1,4GalNAc-T, GM2/GD2 synthase ; EC 2.4.1.94）を欠損させた雄性マウスにおいては、精巣のGM1, GD1a および GT1b 量の減少、テストステロン量の低下および精子形成過程の異常が報告されている（21）。また、*Hexa*^{-/-}と*Hexb*^{-/-}マウスの細胞を用いた研究では、GM2が脳細胞の分化発達に関与していることが報告され（22）、GM3およびGM2 synthaseをdouble knock-outしたマウスでは、出生後の運動機能障害（企図振戦等）が認められている（23）。以上の事象は、GSLが生殖機能、発生・分化および神経細胞の成長等に深く関与していることを示唆するものである。従って、ミグルスタットの薬理作用としてのグルコシルセラミド合成酵素阻害に基づく脂質合成抑制の結果、GM3, GM2, GM1などのGSL濃度が極度に低下した場合、雄性動物の生殖機能障害および胚・胎児・新生児への毒性に繋がる可能性も否定できない。

3. 臨床試験成績

NPCは希少疾患であり、欧米の患者数は500名程度と推定されており、臨床試験で評価に適切な多数の被験者を登録することは難しく、臨床効果の判断には1年以上の観察を必要とすることなどを考慮し、ミグルスタットの主評価項目は、客観的な測定値が得られる衝動性眼球運動（SEM）とし、副次評価項目として、中枢神経系および内臓に関連するNPCの侵襲を示す他のマーカー（嚥下機能、歩行機能、構音機能などの神経学的検査など）を観察することとした。これらの評価項目は、NPC患者に比較的高い頻度で観察されること、疾患の進行に伴い悪化すること、自然経過の観察から自然寛解することがないことから、客観的かつ臨床的に意味のある評価指標と考えた。

本剤の安全性、忍容性および有効性を検討するため、12歳以上の29例の外国人NPC患者を対象に、標準治

療を対照とした投与期間12ヵ月の無作為化非盲検比較試験（主試験）を実施した。主試験後には、12ヵ月間（主試験と併せて24ヵ月）の非盲検非対照試験（延長試験）を実施した。用法・用量は、主試験ではミグルスタット1回200 mgを1日3回経口投与（以下、「本剤投与群」）または標準治療（以下、「非投与群」）とし、延長試験ではすべての被験者に本剤1回200 mgを1日3回経口投与した。なお、患者が許容できない副作用が発現したと治験責任医師が判断した場合は、用量減量を可能とした。

主評価項目とした水平方向の衝動性眼球運動速度（以下、「HSEM- α 」）のベースラインから12ヵ月または最終評価時点までの変化量（ms/deg, 平均値 $\pm$ 標準偏差）は、本剤投与群 -0.431 ± 0.938 、非投与群 0.074 ± 0.823 、変化量の差とその95%信頼区間は -0.326 [$-1.000, 0.348$]であり、本剤投与群での減少量（改善）は非投与群に比べ大きかった（表1）（24, 25）。

また、探索的解析として、衝動性眼球運動を遅らせる効果を有するベンゾジアゼピン系薬剤を併用していた被験者を除外してHSEM- α 変化量を解析したところ、本剤投与群で -0.485 ($n=14$)、非投与群で 0.234 ($n=7$)であり、変化量の差とその95%信頼区間は -0.718 [$-1.349, -0.088$]と、本剤投与群では非投与群に比べ、統計学的に有意に改善した。

一方、4歳を超え12歳未満の小児NPC患者を対象に、投与期間12ヵ月の非盲検非対照試験を実施した。用法・用量は、成人用量（本剤1回200 mgを1日3回）を体表面積で調整（患者の体表面積（ m^2 ）/1.8） $\times$ 成人に対する用量（600 mg）した。小児患者のベースライン値2.181から12ヵ月後に1.692と改善し、HSEM- α 変化量は12歳以上で認められた減少と同程度の減少を示した（26）。

12歳以上のNPC患者について、ミグルスタットの主評価項目および副次評価項目の治療効果を12ヵ月間の非投与群と比べた（図9）。HSEM- α 、嚥下機能の悪化、歩行機能およびミニメンタルステート検査（以下、MMSE）のいずれも、ミグルスタット投与で改善方向に移行していることが示されている。

以上の成績から、NPCの病状の進行に伴い水平性衝動性眼球運動に関与する神経回路の変性が進行し、HSEM- α が増加する。ミグルスタット投与によりHSEM- α が減少したことは、水平性衝動性眼球運動の速度の改善を示している。随意的な眼球運動の障害は、読み、社会的な相互作用における視線の活用の障害を起こし、この改善または安定化は、患者の生活の

表1 HSEM- α の結果

	投与群	ベースライン値	変化量	変化量の差と 95%信頼区間 ^{b)}	P値
主試験	本剤投与群 (n=18 ^{a)})	3.021 ± 2.167	-0.431 ± 0.938	-0.326 ± 0.325 [1.000, 0.348]	0.327
	非投与群 (n=18 ^{a)})	2.483 ± 1.425	0.074 ± 0.823		
延長試験	本剤 24 ヶ月投与群 (n=15 ^{a)})	3.040 ± 2.353	0.227 ± 1.756	-0.594 ± 0.703 [-2.078, 0.889]	0.410
	本剤 12 ヶ月投与群 (n=6 ^{a)})	2.975 ± 1.294	0.742 ± 1.279		

単位: ms/deg, 平均値 ± 標準偏差, 延長継続試験では本評価項目は設定されなかった。

^{a)} ベースライン後の評価が行われなかった被験者を除く。

^{b)} 年齢, 投与群を要因とし, ベースライン値を共変量とした共分散分析により算出 (調製済み平均値 ± 標準誤差)。

図9 12歳以上の患者の評価項目ごとの12ヵ月間の治療効果

HSEM- α : ミグルスタットおよび非投与の水平方向の衝動性眼球運動速度のベースラインからの平均変化の差 (Δ ms/deg). 嚥下機能の悪化: ベースラインおよびミグルスタット投与12ヵ月後の嚥下機能の悪化症例数の相対危険度. 歩行機能: Hauserの標準歩行指数に基づき算出. ミグルスタットおよび非投与のベースラインからの平均変化の差. MMSE: folstein MMSEを用いて算出. ミグルスタットおよび非投与のベースラインからの平均変化の差. n_c : 非投与例数, n_m : ミグルスタット投与例数.

質 (QOL) の改善と維持に重要である. 垂直性衝動性眼球運動障害が出現する前に治療が開始できればさらに好ましいと考えられる. また, 誤嚥や栄養障害を引き起こす進行性の嚥下障害は, NPCで比較的早期に出現する特異な症状の1つであり, ミグルスタット投与群で改善や安定化が見られたことは, 患者のQOLの改善と寿命の延長に寄与すると考えられる. 標準歩行指数ではミグルスタット群では非投与群に比べ, 歩行障害の進行が抑制されることが示唆され, ミグルスタットはNPCの歩行障害の原因と考えられる失調, ジストニア, アテトーゼなどの進行を緩徐化, 安定化させている可能性がある. ミグルスタット服用者でMMSEスコアが改善し, 非投与群では悪化したことは, ミグルスタットがNPCの認知機能の改善に有益であ

ることを示唆している.

これらの評価項目の変化は, ミグルスタットが延髄の嚥下に関与する神経回路網, 失調, ジストニア, アテトーゼの原因となる小脳から錐体外路系の神経回路網, さらに認知機能と関係する大脳の神経回路網の進行性変性と機能障害の速度を緩徐化, 安定化, さらに一部の回路の機能の改善を示す可能性を示しており, ミグルスタットがNPCの神経障害に有効な薬剤であることを示唆している.

なお, 発現頻度が高かった副作用は, 胃腸障害 (下痢, 鼓腸, 腹痛および悪心) または神経系障害 (振戦, 頭痛および浮動性めまい) に関連する事象であった. 特に前者は, 本剤の腸内ジサッカリダーゼの阻害によるとされる浸透圧性下痢が, およそ80%以上の患者で

発現しており、患者への指導（炭水化物摂取量の減量、食事の前後に本剤を服用しない等）で下痢が予防または改善されること、消化管の不耐性が本剤の投与継続により改善されること、消化器系の愁訴が本剤の減量や投与中止で軽減されることから、下痢に関する注意喚起が必要である。

4. おわりに

ミグルスタットの薬理学的特徴は、グルコシルセラミド合成酵素活性を阻害することでリソソーム内のGSLに至る脂質合成を抑制し、併せて細胞内小器官における Ca^{2+} の貯蔵減少を改善する。以上の作用に基づいて、NPC患者の中樞神経系の神経細胞内脂質の蓄積を抑制することにより、治療効果を示すものと考えられる。臨床的には、NPCの自然歴およびミグルスタット投与後の神経学的転帰に関する2件のレトロスペクティブな研究で示されたように、NPCの神経障害の進行は、歩行障害、ディスメトリア／ジストニー、言語機能／構音および嚥下障害という、臨床上重要な指標が間断なく連続的に悪化することが特徴である(9,10)。NPCのような持続的で進行性の神経変性疾患では、生存しているニューロン群（機能障害があるが救済の可能性があるものを含む）を、治療の主な標的と考えるべきである。長期療法により疾患を安定化させ、疾患進行速度を遅らせることが、最も現実的な目標と考えられる。この疾患が常に進行する性質のため、神経障害の進行を停止させ、神経学的悪化速度を遅延させることで、神経学的機能を改善できる安全な

治療法があれば、現在支援治療のみで行われている本症の臨床管理を大きく前進させる。これまでの臨床試験を通じて、ミグルスタットがNPCの主要な側面である中樞神経系侵襲に対して作用し、NPC患者の神経障害の安定化をもたらすことが期待される。さらに、これと並行して、NPC疾患自体の認知度と診断技術の普及を図ることは早期治療の開始の観点からも重要と考える。

文 献

- 1) 戸川雅美, 他. 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ. 2010;13:501-504.
- 2) Cianciola NL, et al. Arch Biochem Biophys. 2011;515:54-63.
- 3) Platt FM, et al. J Biol Chem. 1994;269:8362-8365.
- 4) Platt FM, et al. J Biol Chem. 1994;269:27108-27114.
- 5) Butters TD, et al. Tetrahedron Asymmetry. 2000;11:113-124.
- 6) Brigande JV, et al. J Neurochem. 1998;70:871-882.
- 7) Zervas M, et al. Current Biology. 2001;11:1283-1287.
- 8) Pelled D, et al. J Biol Chem. 2003;278:29496-29501.
- 9) Pineda M, et al. Mol Genet Metab. 2009;98:243-249.
- 10) Wraith JE, et al. Mol Genet Metab. 2009;98:250-254.
- 11) Platt FM, et al. J Biol Chem. 1997;272:19365-19372.
- 12) Lloyd-Evens E, et al. Nature Medicine. 2008;14:1247-1255.
- 13) Lloyd-Evens E, et al. Biochem Soc Trans. 2010;38:1458-1464.
- 14) Lloyd-Evens E, et al. Cell Calcium. 2011;50:200-205.
- 15) Goldman SDB, et al. J Biol Chem. 2010;285:4983-4994.
- 16) Lloyd-Evens E, et al. Traffic. 2010;11:419-428.
- 17) Lee H, et al. Stem Cells. 2010;28:821-831.
- 18) Norez C, et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009;41:217-225.
- 19) Smith D, et al. Neurobiol Dis. 2009;36:242-251.
- 20) Davidson CD, et al. PloS One. 2009;4:1-15.
- 21) Takamiya K, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:12147-12152.
- 22) Sango K, et al. Nature Genetics. 1995;11:170-176.
- 23) Yamashita T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:2725-2730.
- 24) Patterson MC, et al. Lancet Neurol. 2007;6:765-772.
- 25) Wraith JE, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:351-357.
- 26) Patterson MC, et al. J Child Neurol. 2010;25:300-305.