

# テーマ:ホモ接合型高コレステロール血症(FH) モデルサルの活用

## ■ 背景

ホモ接合型FHの患者数は100万人に1名程度であり、LDL受容体(LDL-R)の変異が原因の遺伝性代謝疾患の1つである。ホモ接合型が疑われる場合は、LDL-Rの遺伝子検査が保険適用可能。ホモ接合型FH治療にはスタチンやPCSK9阻害剤などが用いられているが、その効果は十分ではなく、LDLアフェレーシスを施行する場合もある。

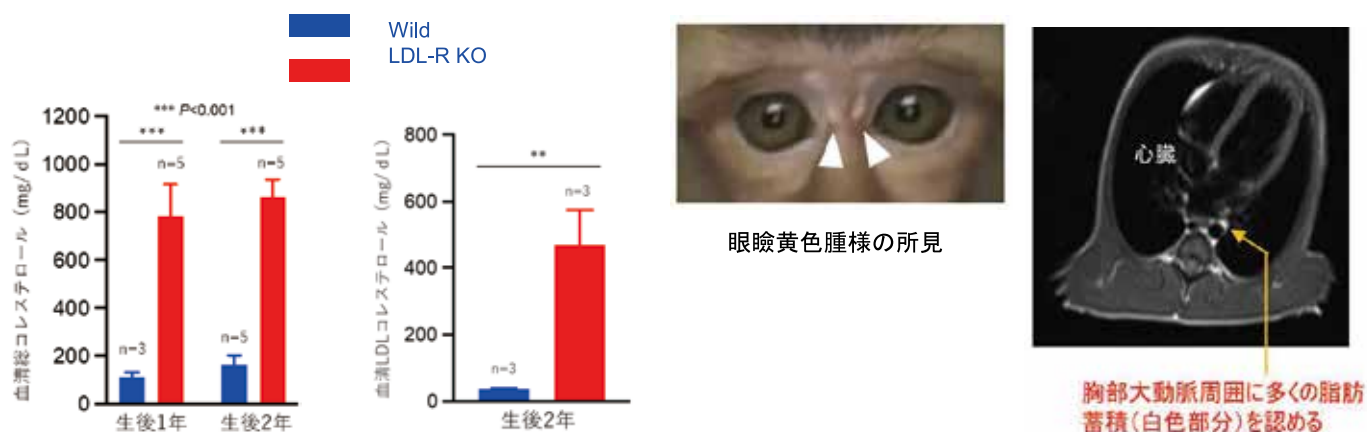
## ■ ホモ接合型FHカニクイザルの作成

ホモ接合型FH治療薬探索に向けてLDL-R欠損マウスが供されてきたが、げっ歯類は脂質代謝がヒトと大きく異なるため、ヒトの病態を忠実に再現できない。本学は国内有数のカニクイザル繁殖施設であるだけでなく、様々な種類の遺伝子改変サルの作成に成功している。この高い技術力を生かしてヒトと同様の脂質代謝特性を呈するLDL-R欠損カニクイザルの作成に成功した(特許出願番号;特願2021-135524)。現在PCT移行済である。

このサルは以下に示すように生後1年後にはFHに匹敵する高コレステロール血症を発症し、またヒトと同様に眼瞼黄色腫様の所見を示している。生後1年後には胸部大動脈には脂肪沈着を認めており、今後、動脈硬化進展度を経時的に評価していく予定である。

## ■ 既存の高脂血症薬の効果

アトルバスタチン6 mg/body (≒2 mg/kg)の4週間連日経口投与およびエボロクマブ20 mg/body (≒6 mg/kg)皮下投与は血清脂質低下作用を全く示さなかった。



## ■ ホモ接合型FH治療薬探索に向けて(以下の協働が可能)

- ・当該モデルサルを5頭保有し、新薬などの有効性評価が可能(脂質低下作用)
- ・ご希望があれば更なる作出対応も可能であり、その際は候補品による動脈硬化進展抑制も評価できる
- ・PK/PD解析
- ・非臨床試験・臨床試験に関するコンサルテーション

## ■ 生化学・分子生物学講座分子病態生化学部門のホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch2/>