

29-0362 W125-1

アルギニン・リッチペプチド結合 IgG の体内動態

西川 猛士¹, 秋澤 宏行¹, 浅野 陽子¹, 谷口 健二¹, 上原 知也¹, ○荒野 泰¹, 二木 史朗², 杉浦 幸雄² (¹千葉大院薬,²京大化研)

【目的】 Tat ペプチドなどの塩基性ペプチドは、タンパク質や薬物を細胞内に導入するベクターとして、薬物送達において注目されている。しかし、塩基性ペプチド結合タンパク質の体内動態については、詳細な検討が行なわれていない。本研究では、塩基性ペプチドとしてアルギニン・リッチペプチド(KGGR₈Y)を、タンパク質に IgG を選択し、これらの結合体のマウス体内動態について検討した。

【方法】 N-Succinimidyl 4-maleimidobutyrate を用いて KGGR₈Y の ε-アミノ基にマレイミド基を導入した後、ヨードゲン法により ¹²⁵I-KGGR₈Y を作製した。そして、2-iminothiolane を用いて 1 分子あたり 2 から 3 分子のチオール基を導入した IgG と ¹²⁵I-KGGR₈Y のマレイミド基との反応から、¹²⁵I-KGGR₈Y-IgG を作製した。また、¹²⁵I-KGGR₈Y とフィチン酸(PA)をモル比 1:10 で混合した後、IgG と結合させて (¹²⁵I-KGGR₈Y+PA)-IgG を作製した。これらの ¹²⁵I 標識 IgG または IgG の ¹²⁵I 直接標識体(¹²⁵I-IgG)をマウスに投与し、体内放射能分布を比較した。

【結果および考察】 ¹²⁵I-KGGR₈Y-IgG は、投与後急速に血中から消失して肝臓へ集積した。投与 10 分後には血中に 1.2%ID/g、肝臓に 83%ID 存在し、肝臓への集積は 24 時間後でも同程度であった。一方、(¹²⁵I-KGGR₈Y+PA)-IgG は、投与後速やかな血液クリアランスと肝臓への集積を示したものの投与 6 時間以降で、¹²⁵I-KGGR₈Y-IgG の約 20 倍、¹²⁵I-IgG の約 0.4 倍の放射能が血中に残存し、その後は、¹²⁵I-IgG と同程度の放射能血液クリアランスを示した。これらの結果は、低分子量 KGGR₈Y の結合により分子量 15 万の IgG の体内動態が大きく変化することを示す。また、PA などのポリアニオン性化合物を用いて KGGR₈Y の正電荷を中和することで ¹²⁵I-KGGR₈Y-IgG の体内動態を制御できることを示唆する。