

S6-5

**ポリエチレングリコール修飾リポソーム投与時に生ずる accelerated blood clearance (ABC)現象
Accelerated blood clearance (ABC) phenomenon induced by administration of PEGylated liposome**

石田 竜弘¹, 際田 弘志¹ (¹徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

薬物キャリアやタンパクなどの生理活性物質の抗原性を減少させたり生体内での安定性を高めるため、生物学的に不活性なポリエチレングリコール(PEG)を用いた修飾が行われている。しかし、我々の最近の検討から、bio-inert であると信じられてきた PEG が必ずしもそうではない事が示唆されている。

我々は、既に臨床応用もされている PEG 修飾リポソームをある投与間隔で同一個体(ラット・マウス)に 2 回投与した場合、2 回目に投与された PEG 修飾リポソームの血中滞留性が消失し、速やかに肝臓に集積するようになる事(accelerated blood clearance (ABC)現象)を報告した。一般に PEG 修飾リポソームは、その表面の PEG 鎖により、オプソニンなどの血清タンパクと相互作用しにくく、さらにマクロファージによる認識を回避できることから、血中滞留時間が長いリポソームであることが知られている。しかし、ラットでの我々の検討から、ABC 現象発現時には、初回投与 PEG リポソームによって誘導された抗 PEG-IgM 抗体が 2 回目投与リポソームの PEG に結合し、次いで補体系を活性化することで肝マクロファージによる取り込みが亢進されることが明らかとなった。さらに、抗 PEG-IgM の誘導には脾臓が重要な役割を果たしており、PEG 修飾リポソーム投与後 2 - 3 日程度脾臓内で活性化のための時間が必要であることも明らかとなった。

このように、生体適合性が高いといわれてきた PEG であっても、リポソームなどの構造体上に提示される事で、免疫系を攪乱し予期せぬ生体反応を惹起する可能性があることが明らかとなった。このような結果は、キャリアを用いた DDS 開発において、封入薬物由来の効果や毒性だけでなく、キャリア自体の生物活性についても注目し検討すべきであることを示唆しているものと考えられる。