

# 29P1-am008

Claudin-3/-4 binder ウエルシュ菌エンテロトキシン断片 (C-CPE) の安全性評価  
鈴木 英彦<sup>1</sup>, 李 相儒<sup>1</sup>, 高橋 梓<sup>1</sup>, 伊藤 誠<sup>1</sup>, 土山 遼<sup>1</sup>, ○長瀬 翔太郎<sup>1</sup>,  
渡利 彰浩<sup>1</sup>, 近藤 昌夫<sup>1</sup>, 八木 清仁<sup>1</sup>(<sup>1</sup>阪大院薬)

【目的】 これまでに当研究グループでは、ウエルシュ菌エンテロトキシンの受容体結合ドメイン (C-CPE : claudin-3/-4 binder) を用いて、claudin を標的とした経粘膜吸収促進、粘膜ワクチンおよび癌ターゲティングの proof of concept (POC) を確立してきた (Mol. Pharmacol., 2005; JPET, 2009; Biomaterials, 2010 他)。本研究では、C-CPE の安全性を解析し、druggable claudin binder 創製に向けた課題の抽出を試みた。

【方法】 C-CPE はヒスタグを利用したアフィニティークロマトグラフィにより精製した。C-CPE は週 1 回、静脈内もしくは経鼻に計 10 回投与した。C-CPE 投与による毒性の指標として、生化学的パラメーター (ALT, AST, BUN) 及び血中の抗 C-CPE 抗体産生を解析した。

【結果・考察】 C-CPE (1, 5 mg/kg/回) を静脈内投与したところ、2 週投与後では血中の抗 C-CPE 抗体価の上昇が観察されたものの、AST、ALT、BUN いずれの値も増加していなかった。C-CPE (1, 2 mg/kg/回) 経鼻投与では、6 週投与後以降抗 C-CPE 抗体価が顕著に増加していたが、AST、ALT、BUN いずれの値も正常値レベルであった。以上の結果から、C-CPE は claudin-3/-4 発現臓器である肝臓や腎臓などにおける障害性は極めて低いと考えられ、druggable claudin binder の創製に際しては C-CPE の抗原性回避、もしくは新たなタイプの claudin binder 創製が鍵を握ると考えられる。