

30Q-am17S

PEG 修飾タンパクによる ABC 現象誘導に関する研究

○美馬 優¹, 橋本 洋佑¹, 清水 太郎¹, 石田 竜弘¹, 際田 弘志¹(¹徳島大薬)

【目的】ABC(accelerated blood clearance) 現象は、従来高い血中滞留性を示す PEG 修飾リポソーム (SL) を繰り返し投与した際に、2 回目投与 SL の血中滞留性が著しく損なわれる動態変化を指す。ABC 現象には SL 初回投与後の血中に分泌される anti-PEG IgM が重要な役割を果たしており、PEG 修飾タンパクを繰り返し投与した際にも ABC 現象が発現する可能性が示唆されている。そこで本研究では、PEG 修飾タンパク繰り返し投与時における ABC 現象誘導の有無と、加えて、PEG-OVA もしくは SL それぞれにより誘導される anti-PEG IgM が、互いの PEG 修飾体とも交差性を示すことで、各修飾体のクリアランスを促進するか検討を行った。

【方法】マウスに PEG40000 で修飾した OVA もしくは PEG2000 で修飾した SL を静脈内投与して anti-PEG IgM を誘導した後、それぞれを再投与して経時的に採血を行い、血中濃度変化を測定した。血中濃度変化の測定は、PEG-OVA は ELISA 法により、SL は RI 活性を指標として行った。

【結果・考察】初回投与が PEG-OVA の場合、2 回目投与 PEG-OVA、SL どちらも急速に血中から消失した。また初回投与が SL の場合、2 回目投与 SL は急速に血中から消失したが、2 回目投与 PEG-OVA の急速な血中からの消失は生じなかった。以上より、PEG 修飾タンパクを繰り返し投与する際にも ABC 現象が起こる危険性があること、PEG-OVA により誘導された anti-PEG IgM は SL のような別の PEG 修飾体に対しても ABC 現象を誘導することが明らかとなった。これらの結果から、PEG 化剤の繰り返し投与時だけでなく、異なる PEG 化剤を併用する際にも ABC 現象が生じる可能性があることが明らかとなり、PEG 化剤の安全性や汎用性を高めるために、今後 ABC 現象の能動的な回避策を検討する必要があることが示唆された。