

30P-pm01S

静脈内投与により胆汁中に分泌された Shiga toxin 特異的 hybrid IgA の毒素中和活性と分泌経路の解析

○松岡 毅¹, 黒羽子 孝太¹, 今井 康之¹(¹静岡県大薬)

【目的】腸管出血性大腸菌 O157:H7 は、ベロ毒素 (Stx) を産生し、食中毒を引き起こす。形質細胞より産生される二量体 IgA は、粘膜上皮細胞に発現する poly immunoglobulin receptor (pIgR) と結合し、分泌型 IgA として粘膜表面に分泌され、Stx などの毒素から生体を保護する。また、血中の二量体 IgA が肝臓に発現する pIgR を介して分泌型 IgA として胆汁中に分泌される経路も知られている。これまでに、粘膜に適応可能な治療用 IgA 抗体の開発に向け、Stx1 糖結合サブユニット (Stx1B) に対する二量体 hybrid IgA (可変部が IgG 由来) を作製した。本研究では、静脈内投与後胆汁中に分泌された hybrid IgA の Stx1 中和活性を *in vitro* で評価した。また、胆汁以外での血中二量体 IgA 分泌経路をマウス臓器の免疫染色によって検討した。

【方法】CHO-K1 細胞に、*hybrid IgA* 遺伝子 (*H* 鎖及び *L* 鎖) とタグを付けた *J* 鎖遺伝子を同時に導入した。発現した二量体 hybrid IgA をマウスに尾静脈投与し 2 時間後に血清と胆汁を回収した。あらかじめ Stx1 を胆汁中 hybrid IgA と反応後 Vero 細胞に添加し、細胞死抑制効果を評価した。同時に、投与したマウスの肺、腸管、肝臓を用いた免疫組織染色を行い、hybrid IgA の臓器移行経路を検討した。

【結果・考察】Stx1B を固相化した ELISA にて、尾静脈投与後胆汁中に分泌された hybrid IgA が抗原特異的に結合することを pIgR に対する抗体を用いて示した。また、胆汁中の hybrid IgA との前処理によって Stx1 が中和され、Vero 細胞の生存率が上昇することを確認した。以上より、血中より肝臓を経て胆汁中に分泌された hybrid IgA が、生体内においても抗原結合活性を保持し続け、毒素中和活性により細胞死を抑制することが示された。他の粘膜組織における血中 IgA の分泌経路を探ることで、血中に投与した IgA 抗体の更なる有用性を検討している。