

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	乙 創 第 82 号 (記入しないこと) 乙 薬	氏 名	鈴木 卓也
学位論文題目	PEG修飾ナノ粒子製剤に対する免疫応答と動物種差に関する研究		
<p>ポリエチレングリコール (PEG) 修飾は、ナノ粒子製剤の生体安定性を向上させる最も標準的な方法であり、リポソームから高分子ミセルなど様々なナノ粒子製剤に汎用されている。近年では、siRNAやmRNAなどの核酸を送達する脂質ナノ粒子の粒子形成および製剤安定性の向上に有用であることから、核酸医薬の開発に重要な技術となっている。</p> <p>一方で、これまで免疫原性が低いと考えられていたPEGに対する抗体 (抗PEG抗体) が産生され、繰り返し投与時にPEG修飾ナノ粒子が血中から速やかに除去される (Accelerated Blood Clearance phenomenon: ABC現象) が引き起こされることが明らかとなってきた。ナノ粒子に限らず、投与された医薬品に対する抗体が産生された場合、医薬品が本来の効果を発揮しないだけでなく、意図しない副作用が生じる可能性がある。医薬品の開発過程では複数の動物種を用いて薬効・安全性の評価が行われるが、ABC現象のような免疫反応は動物種によって誘導される程度が異なる可能性があることから慎重な評価が必要である。しかしながら、PEG修飾ナノ粒子製剤の代表格であるPEG修飾リポソーム製剤においてすら、多くがげっ歯類における評価であり、複数の大動物を含めたABC現象の動物種差を系統的な評価により明らかとした報告はない。また、ここ数年で実用化段階に入ったPEG修飾脂質ナノ粒子製剤 (LNP) に至っては、ABC現象に関する研究がほとんど行われていない。そこで本研究では、PEG修飾リポソーム製剤を用いABC現象における動物種差の解明を行うとともに、LNPのABC現象の誘導能とその抑制方法について検討した。</p> <p>まず、PEG修飾リポソーム製剤のモデル製剤として、既に医薬品として使用されているドキシソルピシン (DXR) 封入PEG修飾リポソーム製剤 (Doxil[®]) を種々の動物 (マウス、ラット、イヌ、サル、ミニブタ) に繰り返し投与した際のDXRの血中濃度と抗PEG抗体の誘導を系統的に評価した。その結果、高投与量である20 mg/m² (6.7 phospholipids μmol/kg) においては、全ての動物種で繰り返し投与時の血中DXR濃度および抗PEG IgMの誘導に変化は見られず、ABC現象が誘導されないことを明らかとした。これはDXRのような抗がん剤が内封されたPEG修飾リポソーム製剤は、脾臓B細胞を始めとする免疫細胞を傷害するためABC現象を誘導しないとする過去の報告と一致する。しかしながら、投与量を段階的に下げた場合には、興味深いことにDXRが内封されているにも関わらず全ての動物種で抗PEG IgMの産生と繰り返し投与したDoxil[®]の血中濃度の低下が確認され、ABC現象が生じることが明らかとなった。また、動物種によってDoxil[®]への感受性は異なり、本論文の実験条件では、イヌ≒ミニブタ≫サル>マウス≒ラットの順でABC現象が生じやすく、明確な種差があることを示した。</p> <p>続いて、ABC現象が生じやすいことが明らかとなったイヌを用いて、DXRの投与量を減らす一方で、脂質投与量が高めることで抗PEG抗体の誘導能および繰り返し投与時のDXRの血中濃度を維持可能か検討した。結果として、これまで主として研究されてきたげっ歯類での知見と異なり、ABC現象が誘導されやすいイヌにおいては、脂質投与量を16.7 phospholipids μmol/kgまで高めても抗PEG IgMの産生は抑制されず、ABC現象が生じることを示した。</p> <p>さらに、これまで十分な評価がされていなかったLNPに関し、siRNA内包LNPをモデルとし、ABC現象の誘導能とその抑制方法を検討した。結果として、製剤の安定性向上のための必要最低限のPEG修飾を施したLNPにおいても、抗PEG IgM産生とそれに起因するABC現象が生じることが判明した。しかしながら、修飾したPEG脂質が生体内で速やかに脱離するよう処方設計することにより、抗PEG IgM産生を制御可能であることを示した。</p> <p>以上のように、本研究では、PEG修飾ナノ粒子製剤の繰り返し投与時のABC現象に関し、顕著な動物種差が存在することを明らかとし、これまで詳細が明らかでなかったLNPに関し、ABC現象が誘導されること、さらに処方を改良することで抗PEG IgMの産生を制御可能であることを示した。本研究成果は、PEG修飾ナノ粒子製剤を用いた医薬品開発において留意すべき基礎的知見を提供するものである。</p>			