

84 核酸医薬デリバリーにおける自然免疫活性化機構の解明

石田 竜弘

核酸は新規医薬品として期待されているが、その実現には送達システムの開発が重要である。多くのキャリアが報告されてきたが、その多くが臨床試験の初期段階でドロップアウトしている。これは、生体にとって異物である核酸・キャリア複合体の免疫原性に関する検討が行われてこなかったためである。本研究では、核酸送達デバイスとしてのキャリア開発において真に重要となる全身投与後の自然免疫システムによる認識を詳細に検討することを目的として検討を行った。検討の結果、核酸キャリアの生体内安定性を高めることを目的としてその表面修飾のために汎用されるポリエチレングリコールに対して抗体が出現し、繰り返し投与時の体内動態が大きく変化することが明らかとなった。この抗体の分泌には脾臓辺縁帯の B 細胞が関与しており、siRNA に対しては Toll-like receptor (TLR) 7 を介して、pDNA に対しては TLR 9 を介して anti-PEG IgM の分泌を亢進していることが確認された。また、日本赤十字社から譲渡された献血血液を評価したところ、一定の割合（陽性：17 名）で anti-PEG IgM を保有するヒトが存在することが明らかとなった。これらの結果は、核酸医薬デリバリーにおける自然免疫の活性化とその結果誘導される抗体による動態変化がヒトにおいても生じることを示唆しており、当該領域の発展において重要な知見となるものと考えられる。

日本赤十字社提供献血血液中の anti-PEG IgM 保持者

