




## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 237 号	氏 名	高田 春風
審査委員	主 査	小暮 健太郎	
	副 査	石田 寛弘	
	副 査	金沢 貴寛	

## 学位論文題目

リポソーム膜上の PEG および核酸に対する免疫反応に関する研究

## 審査結果の要旨

リポソームの膜上には血中滞留性の向上などを目的に Polyethylene glycol (PEG) が修飾される。一方、膜上の PEG は免疫原性を獲得し、抗 PEG 抗体を誘導することが報告されてきた。抗 PEG 抗体は PEG 修飾製剤投与時のアナフィラキシーや効果の減弱を誘導する可能性が指摘されているが、静脈内投与以外の経路での抗体誘導に関する知見は乏しい。また、リポソームは DNA などの核酸の搭載も可能だが、PEG と同様に核酸も免疫原性を獲得する可能性が考えられた。抗 DNA 抗体は全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の疾患活動性と相関性を示す。以上の背景から、投与経路および搭載核酸に着目し、リポソームの安全性を評価した。加えて、得られた知見から各抗体誘導を抑制可能か検討した。

PEG 修飾リポソームを健常マウスの静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下に投与したところ、各経路で anti-PEG IgM が誘導され、その誘導には脾臓および腹腔細胞が寄与していた。PEG 結合脂質を PEG-DSPE から DSPE-PEG-DSPE に変更した結果、抗 PEG 抗体との反応抑制を実現したが、急速なクリアランスの抑制は叶わなかった。また、pDNA 搭載 PEG 修飾カチオン性リポソーム (pDNA/PCL) は健常マウスで anti-DNA IgM を誘導した一方で、IgG は誘導しなかった。一方、SLE モデルマウスでは pDNA/PCL は腎系球体を拡大させた。DNA/PCL にさらに免疫寛容誘導因子 (ガングリオシド) を搭載した場合、抗 DNA 抗体の誘導は抑制されなかったが、DNA 特異的 B 細胞でガングリオシド受容体の発現が PEG 特異的 B 細胞と比較して有意に低下していることを新たに確認した。

以上、本論文はナノ粒子製剤の安全性試験にて考慮すべき事項を定めるための知見に加え、免疫反応回避のための知見を与えるものであり、学位論文として問題ないと判断した。