29A-W2

インターフェロン (IFN) の種特異性と体内動態

東レ株式会社基礎研究所創薬第二研究室

○佐藤雄一郎、笠間協子、内海潤、小川悦子、伊丹悦子

Species Specificity and
Pharmacokinetics of InterferonYu-Ichiro SATOH, Kyoko KASAMA, Jun UTSUMI,
Etsuko OGAWA, Etsuko ITAMISecond Pharmaceutical Laboratory, Basic Research
Laboratories, Toray Industries, Inc.
1111 Tebira, Kamakura, Kanagawa 248

幾つかの生体由来生理活性タンパク質にみられるようにIFNには種特異性があり、薬理・薬効試験、安全性試験、そして体内動態試験においてはこの点を十分考慮しなければならず、医薬品開発上重要な課題となっている。我々は、天然型 および遺伝子組換え型IFN- β 、遺伝子組換え型IFN- γ などの研究開発を通して種特異性から派生する問題について検討を加えた。今回、現在までの我々の知見をもとに、生理活性タンパク質の体内動態についてIFNを中心に考察した結果を報告する。

1. IFNの種特異性

ヒトIFN- β はウサギやサルの細胞とは抗ウイルス作用として10～40%の交差活性を示すが、薬理・薬効試験、安全性試験の試験動物としてよく使用されるラット、マウスの細胞には1%以下の交差活性しか示さない。また、ヒトIFN- γ は他動物種細胞にはほとんど交差活性を示さない。一方、十数個の亜種を持つヒトIFN- α は一般に種交差性は広いが、その亜種毎に種交差性は異なり、例えば、ウシ細胞に対してヒト細胞より30倍以上の抗ウイルス作用を持つ亜種が存在する。これらIFNの動物種間の交差性には一定の規則性はなく、個々のIFNと動物種の組み合わせで決められる。この種特異性のメカニズムは、受容体への親和性で一応説明されており、大腸菌由来の糖鎖なしの遺伝子組換え型ヒトIFN- β も天然型ヒトIFN- β と同様の種特異性を示すことなどから、種特異性には糖鎖構造の違いは関係しないと推測されている。

2. IFNの種特異性の体内動態に及ぼす影響

種特異的な受容体の存在する生理活性物質では、受容体への結合の可否がその体内動態に影響を与えることが報告されている。そこで、ヒトにおける天然型ヒトIFN- β の体内動態を推測するために、マウスにおいて、天然型マウスIFN- α/β (homologousな系)と天然型ヒトIFN- β (heterologousな系)の体内動態の違いについて検討した。その結果、静脈内投与された天然型ヒトIFN- β の初期血中半減期は19分で以後6時間目までIFNが検出可能であったが、組織分布性は低く、初期15分目に肝、腎、肺、脾などに若干の分布が見られたものの、それ以後は全く検出できなかった。それに対し、マウスIFN- α/β を静脈

内投与した場合には、血中濃度は初期から天然型ヒトIFN- β に比し低いレベルで推移し、逆に組織への分布は多種組織に長時間にわたり血中濃度よりも高いレベルで維持されていた。天然型ウサギIFNと天然型ヒトIFN- β のウサギ血中動態においても同様な傾向が認められ、体内動態に対する種特異的IFN受容体の関与が強く示唆された。しかし、マウスにおける大腸菌由来遺伝子組換え型マウスIFN- β の体内動態は天然型ヒトIFN- β と類似しており、上記体内動態の違いは種特異性というよりも、糖鎖構造の違いなどに起因する、物理化学的性質の違いによるものである可能性が推測された。

また、大腸菌由来組換え型のヒトIFN- γ と同マウスIFN- γ を用い、マウスにおけるそれぞれの体内動態を比較したところ、初期血中動態に大きな違いが見られた。この初期相における違いは急速な肝分布量の違いに起因し、その原因は両IFNの等電点の違いによる肝実質細胞への分布の差によることが推測された。また、後期相における組織分布性の違いには種特異性が関与しているものと考えられた。

3. IFNの糖鎖の体内動態に及ぼす影響

生理活性糖タンパク質の糖鎖が、その体内動態に影響を及ぼすことが知られている。我々は、天然型ヒトIFN- β 、大腸菌および各種動物細胞で作製した組換え型ヒトIFN- β の血中動態などを比較し、糖鎖およびその構造の体内動態に及ぼす影響について検討した。

ウサギにおける各種ヒトIFN- β の静脈内投与後の血中動態は各々異なり、各IFNの糖鎖構造と等電点の違いがその原因と推定された。また、天然型IFN- β の糖鎖末端のシアル酸を外したアシアロ型ヒトIFN- β は、天然型に比べ肝取込み、代謝率が高く、血中半減期の短縮、分布容量の増大を示した。これらのことから、糖鎖構造が微妙に体内動態に影響していることが明らかにされた。

4. ヒトにおける天然型IFN- β の血中動態

ヒト臨床における天然型ヒトIFN- β の血中動態は、各種動物における同IFNの動態に比べ後期半減期の延長、高い血中濃度の維持が認められる。また、ヒトIFN- β はヒト体液中で安定化される傾向があり、ヒト体液中にはヒトIFN- β 安定化因子の存在が示唆され、このような因子も体内動態研究では考慮しなければならないだろう。

5. まとめ

IFNの種特異性は血中動態、組織分布性に影響することが推測されるものの、種々IFNの血中動態の違いは、おそらく各々のIFNの糖鎖、分子量、等電点、疎水性の違いなど物理化学的性質の違いも大きく影響していると考えられる。種特異性のある生理活性タンパク質の体内動態ではこの両要因を考慮する必要がある。

参考文献

- 1) 佐藤雄一郎ら：癌と化学療法、11：301、1984
- 2) Satoh, Y-I. et al. : J. Interferon Res., 4 : 411、1984
- 3) 佐藤雄一郎ら：化学療法の領域、3 : 71、1987
- 4) Bocci, V. : Med. Sci. Res., 15 : 187、1987
- 5) 内海潤ら：新生化学実験講座3、糖質I (上) : 89、1989
- 6) Utsumi, J. et al : J. Interferon Res., 11 : S160、1991