ウイルス・プリオン除去フィルター「プラノバ®」

佐藤 哲男

血漿分画製剤や遺伝子組換えタンパク質などの生物製剤を製造する場合には、ウイルス安全性が求められている。フィルターによる生物製剤からのウイルス除去は、熱処理や化学薬品などによる他のウイルス不活化方法に比較し、ウイルスの残骸が製剤中に残らないこと、タンパク質の変性がないことが特徴である。また、除去原理が吸着でなく、大きさの違いによる分離であることから、フィルターは、基本的に溶液の条件によらない確実な方法¹⁾として広く用いられている(表1)。

除去対象となるウイルスの大きさは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が100 nm、最小のパルボウイルスが20 nm程度である。一方、タンパク質の大きさは、それより小さく、たとえばグロブリンは8 nm程度であるといわれている。

ウイルス除去フィルター(商品名プラノバ®)は、再生セルロースからなる中空糸型フィルターで、大きな空洞状のポイド孔と細長いキャピラリー孔が、三次元的に結合した網目状の構造をしている。ウイルスを含んだタンパク質溶液が、プラノバによってろ過されるとウイルスはこのキャピラリー孔に選択的に捕捉・除去されるが、タンパク質は膜中を

図1 中空糸の膜構造とウイルス除去の概念図

通過する。この作用が膜の厚み方向全体にわたって多段的に繰り返されるため、タンパク質に比較し大きさにあまり差がないウイルスが効果的に除去され、かつきわめて高収率でタンパク質を回収することができる(図1の模式図)。

再生セルロースのこのような三次元高次構造は、マイクロ相分離現象を利用し達成される²⁾。

ウイルス除去フィルターは、ウイルス粒子を、大きさの違いによりタンパク質溶液から分離するので、原理的にウイルスと同程度の大きさの粒子をタンパク質溶液から除去することが可能である。プラノバを用いてクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)や狂牛病(BSE)の原因物質と考えられているプリオンを除去する研究が進められており、これまで除去の有効性を示唆する結果^{3), 4)}が多数発表されている(表1)。

近年、生物製剤でプリオンに関する安全性の要求が高まっており、ウイルス除去フィルタープラノバが、プリオン安全性にも貢献できるとことを期待している。

文 献

- 1) T. Burnouf, *et al.*: *Current Nanoscience*, 1, 189 (2005)
- 2) S. Manabe, *et al.*: *Polym. J.*, 19, 391 (1987)
- 3) J.-H. Trouvin: 3rd IPFA TSE Workshop, 12 Apr. 2006
- 4) 佐藤哲男: 3rd IPFA TSE Workshop, 12 Apr. 2006

表1 プラノバのウイルスおよびプリオン除去性能の例

ウイルス除去性能(カタログより引用)

プラノバ® 銘柄	ウイルス	大きさ (nm)	タンパク質製剤名	LRV ^{*2}
15N ^{*1}	ブタパルボウイルス (PPV)	18-24	活性化プロテインC	>4.4
	C型肝炎ウイルス (HCV)	30-60	培地(実験のため)	>4.0
	ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	80-120	C1 インヒビター	>6.8
20N ^{*1}	ブタパルボウイルス (PPV)	18-24	凝固因子第八製剤 (F-VIII)	>4.2
	A型肝炎ウイルス (HAV)	27-32	グロブリン (IVIG)	>4.4
	B型肝炎ウイルス (HBV)	42	培地(実験のため)	6.5
35N ^{*1}	ウシ下痢症ウイルス (BVDV)	50-70	凝固因子第九製剤 (F-IX)	>5.9
	ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	80-120	(PPSB)	>7.3

プリオン除去性能

プラノバ® 銘柄	タンパク質製剤名	LRV
35N ³⁾	フォンビルブラント因子製剤(vWF)	>3.1
15N ³⁾	凝固因子第九製剤 (F-IX)	>2.7
20N ⁴⁾	ウシアルブミン (BSA)	>3.5

*1 プラノバ銘柄の数字は、透水量から換算した平均孔径を示す

*2 LRVは対数除去率

表中の不等号はろ液にウイルス粒子が検出されなかったことを表す

Tetsuo SATO 旭化成メディカル(株)プラノバ事業部・技術・学術部長。専門は繊維工学。
Virus and Prion Removal Filter Planova™