Osaka University Knowledge Archive

Title	修飾アスパラギナーゼの臨床応用 : 修飾アスパラギナーゼの血中動態と抗アスパラギナーゼ抗体価の推移について
Author(s)	迫, 正廣
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36605
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【61】

氏名・(本籍)	迫(さこ)　正(まさ)　廣(ひろ)
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　8351　号
学位授与の日付	昭和63年10月19日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**修飾アスパラギナーゼの臨床応用——修飾アスパラギナーゼの血中動態と抗アスパラギナーゼ抗体価の推移について——**
論文審査委員	(主査) 教授　藪内　百治 (副査) 教授　岸本　進　教授　和田　博

論文内容の要旨

〔目　的〕

アスパラギナーゼは大腸菌から分離された分子量136000の酵素であり，アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解する。本酵素はアスパラギンを要求する腫瘍細胞に，抗腫瘍作用を示すことが知られている。今日，アスパラギナーゼは小児リンパ性白血病の寛解導入・強化療法において欠くことの出来ない重要な位置を占めている。しかしアスパラギナーゼは，大腸菌由来の異種高分子のタンパク質であるために，静注であれ筋注であれ，投与されると，抗体産生をひきおこす。これは2つの点で不利である。第一に，アナフィラキシーの危険であり，これらをおこした症例ではアスパラギナーゼの投与は断念しなければならない。第2に抗体が産生されると酵素活性の減少と急速な網内系でのクリアランスがおこり薬剤の効果が著しく減少することである。

稲田らは，活性化二本鎖ポリエチレングリコールで大腸菌アスパラギナーゼを化学修飾することにより酵素活性を保持しつつも抗原性を著しく減少あるいは消失させた化学修飾アスパラギナーゼ（以下修飾アスパラギナーゼ）を開発した。この修飾アスパラギナーゼは非修飾アスパラギナーゼに対する抗体と反応せず，マウスの生体内の半減期が，非修飾アスパラギナーゼの約10倍に延長していることが知られている。

筆者はアスパラギナーゼを反復投与している小児急性白血病患児のうちアレルギー反応を呈し投与が困難になった患児に informed consensus のもとに修飾アスパラギナーゼを使用しその臨床的有用性をすでに報告した。今回この修飾アスパラギナーゼの血中動態及び修飾アスパラギナーゼ長期使用患児における抗アスパラギナーゼ抗体価の推移について研究し検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

対象は大阪市立小児保健センターで1982年より寛解維持療法としてＭＴＸ／Ｌ－asp sequential therapy 治療を受けている10人の急性白血病再発患児（ＡＬＬ８，ＡＮＬＬ２）及び寛解導入療法時にアスパラギナーゼを使用した８人のＡＬＬ患児である。年齢は１－14歳でこのうちアスパラギナーゼに対するアレルギー反応を呈した者は３人であった。

修飾アスパラギナーゼはアスパラギナーゼの92個のアミノ基のうち50個がポリエチレン・グリコールで修飾され，定量沈降反応にて抗体と反応しない標品を用いた。アレルギー反応を呈した３人と非アレルギー患児の５人に修飾アスパラギナーゼ 200ＩＵを静注し，投与後経時的に採血しアスパラギナーゼ活性とアスパラギンを測定した。１年以上にわたり修飾アスパラギナーゼを反復投与した２人の患児においては数カ月毎の抗アスパラギナーゼ抗体価を測定し非アレルギー患児５人及び正常コントロールの抗体価と比較した。血清中のアスパラギナーゼ活性は単位時間当りのアスパラギンの減少量をＧＯＴとＭＤＨをカップルさせてＮＡＤＨの減少から測定する aspartate assay によった。血中アミノ酸は，アミノ酸自動分析機にて測定した。抗アスパラギナーゼ抗体価はＥＬＩＳＡ法で行った。

アスパラギナーゼ皮内反応は非修飾アスパラギナーゼ10ＩＵ／0.1mℓを皮内に注射し，15分後の皮膚の発赤を測定した。

アスパラギナーゼの半減期は，８人のＡＬＬ患児で11－20時間（平均14.3時間）に対して修飾アスパラギナーゼのそれは７人で115－208時間（平均176.1時間）と約12.3倍に延長していた。

ＥＬＩＳＡ法により測定した relative titer はアレルギー患児では正常コントロールの10－50倍，非アレルギー患児では１－３倍であった。

修飾アスパラギナーゼの長期投与を行った２人の患児から経時的に採取したサンプルの抗体価を同様に測定し relative titer を比較した。２人共抗体価は修飾アスパラギナーゼ使用開始10カ月後には正常コントロールのレベル近くまで低下し皮内反応も陰性化した。

〔総　　括〕

修飾アスパラギナーゼの半減期はアスパラギナーゼの12.3倍に延長していた。また修飾アスパラギナーゼを１年以上にわたり反復投与した２人のアレルギー患児において高値を示していた抗体価は減少し，皮内反応も陰性化した。これらの観察は修飾アスパラギナーゼが抗原性が低く半減期の長いという特徴を有し，アレルギー患児のみならず非アレルギー患児の白血病治療において有益であることを示している。

論文の審査結果の要旨

アスパラギナーゼでアレルギー反応を起こした３名を含む８名の急性白血病患児に修飾アスパラギナーゼを投与し，その血中動態ならびに抗アスパラギナーゼ抗体価の推移について検討した。

修飾アスパラギナーゼの半減期は非修飾アスパラギナーゼの12.3倍に延長していた。また長期にわた

り修飾アスパラギナーゼを反復投与した2名のアレルギー患児において抗アスパラギナーゼ抗体価は投与中に正常域近くまで低下した。修飾アスパラギナーゼの臨床応用に関する本研究は修飾アスパラギナーゼが抗原性が低く，半減期の長いという特徴を有し，白血病治療において有益であることを示している。ヒトにおけるこれらの新たな知見は論文として公表する価値がある。