

第11話 β -グルカン(1)

LALがエンドトキシンのみならず(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカンにも反応し、ゲル化することは既にお話した通りです。この現象は、日本の2つのグループによって1981年に発表されました。すなわち、武田薬品の垣沼博士のグループは、1~1000ng/mlのカルボキシメチル化したカードラン(Agrobacteriumの生産する直鎖(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン)がリムルス試薬(LAL)のゲル化やproclotting enzymeの活性化を引き起こすことを、また、九州大学の岩永教授のグループは、(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカンによって活性化されるゲル化機構がLAL中に存在することを、それぞれ報告しました。同じ年に米国のWoods Holeで開かれた“International Conference on Endotoxin Standards and Limulus Amebocyte Lysate Use With Parenteral Drugs”では、セルロース系の膜を使用した血液透析器から溶出する、発熱性を持たないLAL反応物質(LAL-RM)について、2題が発表されています^{2,4)}。彼らは、LALのメーカーによってLAL-RMの反応性が変わることも報告しております。しかし、このアメリカの2つのグループによる発表に対して、欧米の科学者達は「LALに反応する物質がエンドトキシンである」という考えから抜け出せず、 β -グルカンがLALを活性化するということには全く思いもよらなかったようです。今日では、 β -グルカンによるLALの活性化反応は広く認められるようになっており、米国のFDAも1992年5月に発行したMemorandum⁵⁾で、グルカンやLAL-RMがLALに反応することを認めてお

ります。ただし、FDAは、「医薬品にはこれらの物質の混入が少なく、医療用具のように混入の報告されているものでも、試験結果が偽陽性となる程度と考えられるため、実際の問題ではない」とは考えているようです(問題があればケース・バイ・ケースで考えるようですが…)。

LALに反応する代表的なグルカンとしては、カードランやLAL-RMの他、ザイモサン、レンチナン等の真菌が産生するもの、ラミナリン等の藻類の貯蔵多糖があります。また、セルロース系のメンブレンフィルターの中にもLAL-RMと同様の物質を溶出するものがあります。筆者らは、注射用医薬品やその原料(例えば、各種アミノ酸や血液製剤)の中にグルカンを含んだものがあることを経験しており、リムルステストによる正しい結果を期待するのであれば、この点にも注意するべきでしょう。

さて、 β -グルカンとLALの反応性は製品によって異なります。前述のLAL-RM研究者たちが指摘したように、LAL-RMは、Associates of Cape Cod社製のLALにはよく反応しますが、Whittaker社(以前はMallinckrodt社)製のLALにはほとんど反応しません。その他、プレゲル-M(帝国臓器製造、生化学工業販売)、パイロセート(Haemachem社製造、ミドリ十字販売)や弊社のリムルスHS-J及びHS-Fテストワコー(Endosafe社製造)なども、その程度は異なりますが、 β -グルカンに反応します。また、合成基質法ではトキシカラー(生化学工業製造販売)は β -グルカンに反応しますが、

QCL1000(Whittaker社製造、第一化学販売)はその反応性が低いようです。

今回は、 β -グルカンとLALの反応について、さらに深く考えてみましょう。

【参考文献】

- 1) Kakinuma, A. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 101, 434(1981).
- 2) Morita, T. et al. : *FEBS Lett.*, 129, 318(1981).
- 3) Carson, L. A. and Peterson, N. J. : "Endotoxins and Their Detection with the Limulus Amebocyte Lysate Test," ed. by Watson, S. et al., Alan R. Liss. Inc., New York, p.217(1982).
- 4) Pearson, F. C. et al. : "Endotoxins and Their Detection with the Limulus Amebocyte Lysate Test," ed. by Watson, S. et al., Alan R. Liss. Inc., New York, p.247(1982).
- 5) Statement Concerning Glucans and LAL-Reactive Material in Pharmaceuticals and Medical Devices, Food and Drug Adm.(1992).
- 6) 土谷正和 : 防菌防黴, 18, 287(1990).



今回は、第12話「 β -グルカン(2)」の予定です。