

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血液事業 (2007.02) 29巻4号:633～637.

人工赤血球と血液事業

東 寛

[教育講演 6]

人工赤血球と血液事業

東 寛

北海道赤十字血液センター

血液事業の目指すところは安全な血液の安定的供給にある。人工赤血球は、過去に血液型にとらわれることのない輸血を可能にするものとして開発が期待されてきた。しかし、現在は同種血(ヒト血液)輸血によって生ずる様々な副作用を皆無とすることも重要な目的の一つとなっている。

人工赤血球の中で実用化の目途が立っているのは、酸素運搬体(ヘモグロビン, Hb)が溶解している蛋白質溶液タイプのものである。これは裸のHbに分子内架橋や分子間架橋を施し、分子量を大きくしたり、表面をPEG修飾して、酸素運搬能を損なうことなく、Hb分子が本来もっている種々の毒性を軽減したものである。一方、わが国

で開発され、実用化が期待されている人工赤血球は、リポソーム膜粒子(直径約200nm)の中にHbを包埋したもの(liposome encapsulated Hb(LEH))で、このことにより毒性を軽減でき、形態的にも赤血球に類似している(図1)。その表面はPEG修飾もなされている。ただし、いずれの場合でも、そのヒト血液中での半減期は1~2日と考えられ、同種血(ほぼ100日)と比べて極端に短い。ヒト赤血球とLEHおよびHb分子の大きさを比較しやすいように図で示した(図2)。LEHは赤血球よりもはるかに小さく、赤血球が到達できないほど細くなった血管も通過し、末梢組織に酸素を運搬できる可能性のあることがわかつて思う。LEH

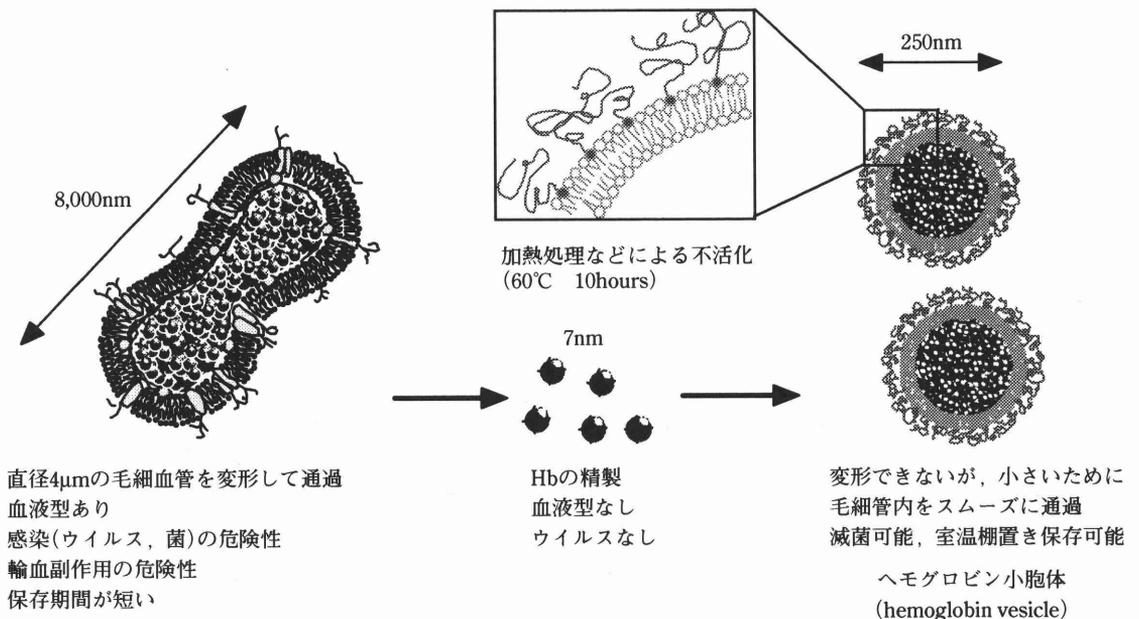


図1 Hb-vesicels from outdated human RBC
(慶應義塾大学医学部 外科学教室 堀之内先生のイラストを引用)

表 1

厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）：

班長：土田英俊（早稲田大学理工学部 名誉教授）
 酸素運搬能を有する人工赤血球の創製とその評価に関する研究（H9～H11）
 臨床応用可能な人工赤血球の創製に関する研究（H12～H14）

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）：

班長：小林紘一（慶応義塾大学 外科学教授）
 人工赤血球の安全性向上に関する研究（H15～H17）
 人工酸素運搬体の臨床応用に関する研究（H18～）

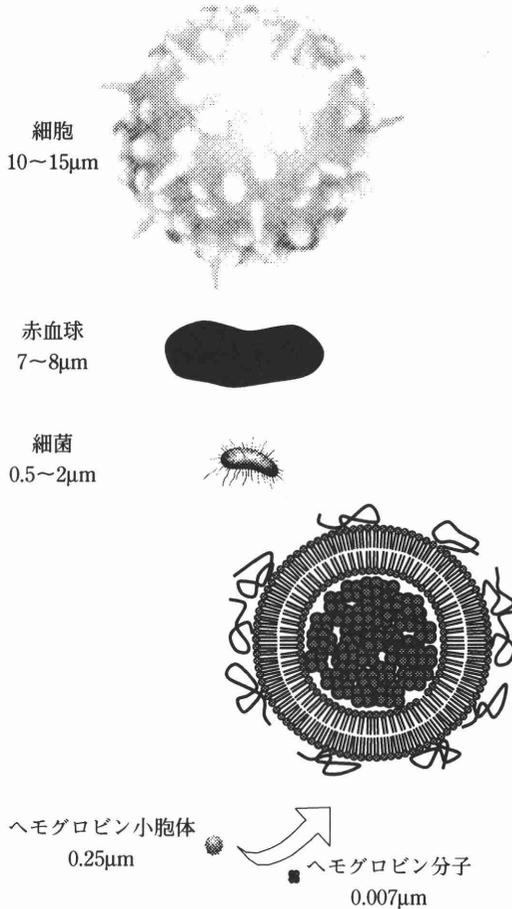


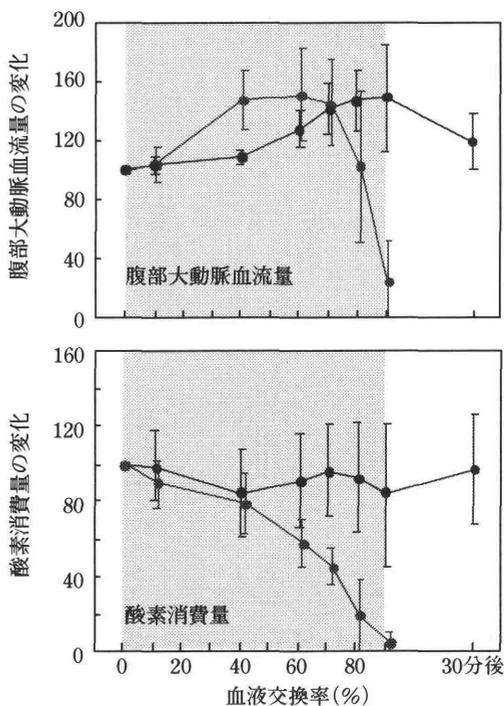
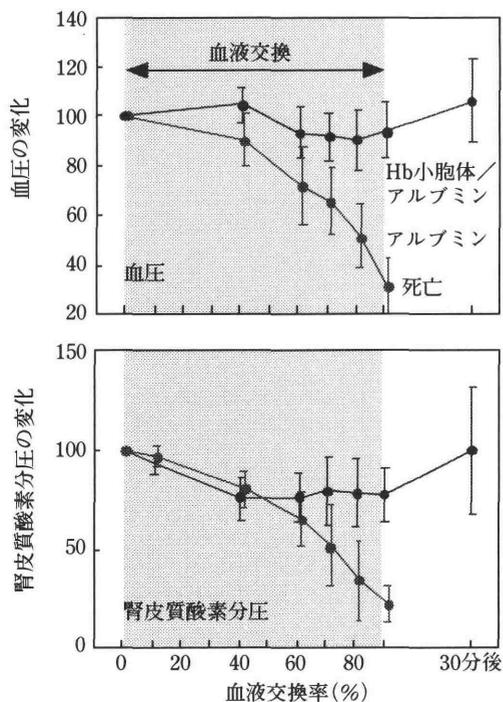
図 2

の開発で我々の血液センターが関与しているものは、厚生労働省をバックとした国家プロジェクトであり、厚生科学研究費が付与されている高度先端医療研究事業(H9～H14)および医薬安全総合研究事業(H15～)である(表1)。今までに集積された膨大な実験結果を基に来年度から前臨床試験が開始される予定である。我々の研究班が開発したLEHはhemoglobin vesicle(HbV, Hb小胞体)と呼ばれている。図3は、Hb小胞体による90%交換輸血試験の結果である。全身麻酔をかけたラットに脱血とHb小胞体の輸注を繰り返し行い循環動態の変化を検討したところ、Hb小胞体では90%の交換を行っても循環動態を維持することが可能であった。対象はアルブミン生食である。

LEHが実用化された場合、今まで、精製Hbの原料として期限切れ赤血球製剤が使われているので、原料の供給不足が懸念されていた。現時点での解決策として遺伝子組み換えHb開発の目途が立っている(図4)。ピキア酵母により産生される遺伝子組み換えHbのアミノ酸配列はおよび酸素飽和曲線はヒト赤血球由来のそれと同一である(図5, 6)。しかしながら、今しばらくの間はその原料を日赤の期限切れ赤血球に求めることが不可欠であろう。したがって、今後は、製造する側と原料を供給する日赤が国の指針・指導のもとに協力して事にあたる体制が必要であると認識されている。そのことにより国民の理解も得られるものと思われる。

人工赤血球の半減期が極端に短いことなどを考えると、たとえそれが実用化されたとしても、同種血が不必要になることはないであろう。人工赤血球が実際に使用される局面としては表2にかかげたものが想定できよう。

一方、血液事業の観点から人工赤血球を考えると長期の備蓄が可能であることから、現状の血液配送システムに変革をもたらす可能性がある。北海道の稚内は、旭川赤十字血液センターから340km離れており(図7)、緊急走行でも3時間30分の時間がかかる。したがって、稚内に供給基地が設置され緊急の配送に備えているのが現状である(表3)。しかしながら、この基地設置にかかった初期費用、維持のための運営費、賃借料等を



ASAIO J. 43, 289-297 (1997)
Bioconjugate Chem., 8, 23-30 (1997)

図3 Hb小胞体による90%交換輸血試験

遺伝子組み換えヘモグロビン

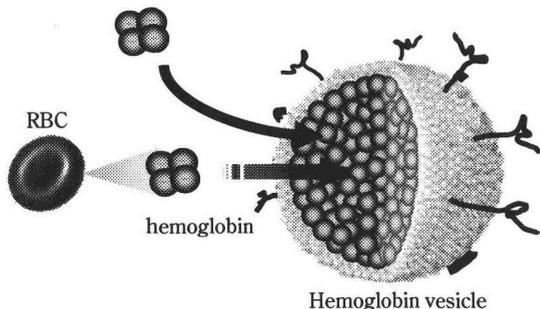


図4

(ニプロ株式会社 医薬品研究所 中城氏のイラストを引用)

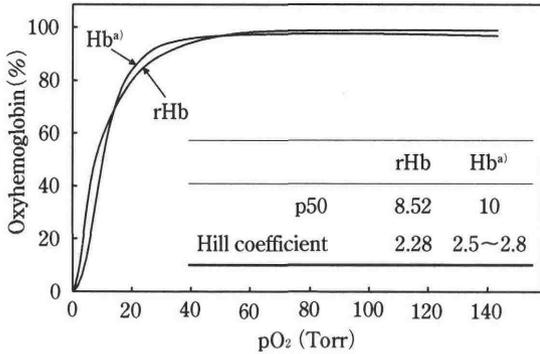
考えると大きな出費を余儀なくされている(表4)。かりに人工赤血球が稚内の病院に備蓄されると、少なくとも赤血球製剤に関しては、緊急時に人工赤血球を使用して、旭川から配送されてく



図5 組み換えヘモグロビンの外観

(ニプロ株式会社 医薬品研究所 中城氏の写真を引用)

るヒト血液製剤の到着を待つということが現実味を帯びてくると思われる。すなわち、供給基地が必ずしも必要ではなくなる可能性がある。また、人工赤血球、(とくに遺伝子組み換えHbを用いた



a) Wagenbach M. et al. *BioTechnology*, 57-61, 9, 1991

表2 Oxygen Carrier (HbV) の使用目的

- 1 : 遠隔地や災害時あるいは戦場などヒト血液がすぐには入手困難な場面/場所での備蓄用血液代替物
- 2 : 手術時等の緊急出血の際、クロスマッチが終了するまでの間の輸血用血液の代替物
- 3 : まれな血液の代替物
- 4 : 輸血拒否患者への血液の代替物
- 5 : 手術時の体外循環液
- 6 : 血管狭窄に伴う虚血状態を改善するための酸素運搬体
- 7 : その他

図6 組み換えヘモグロビンの酸素親和性

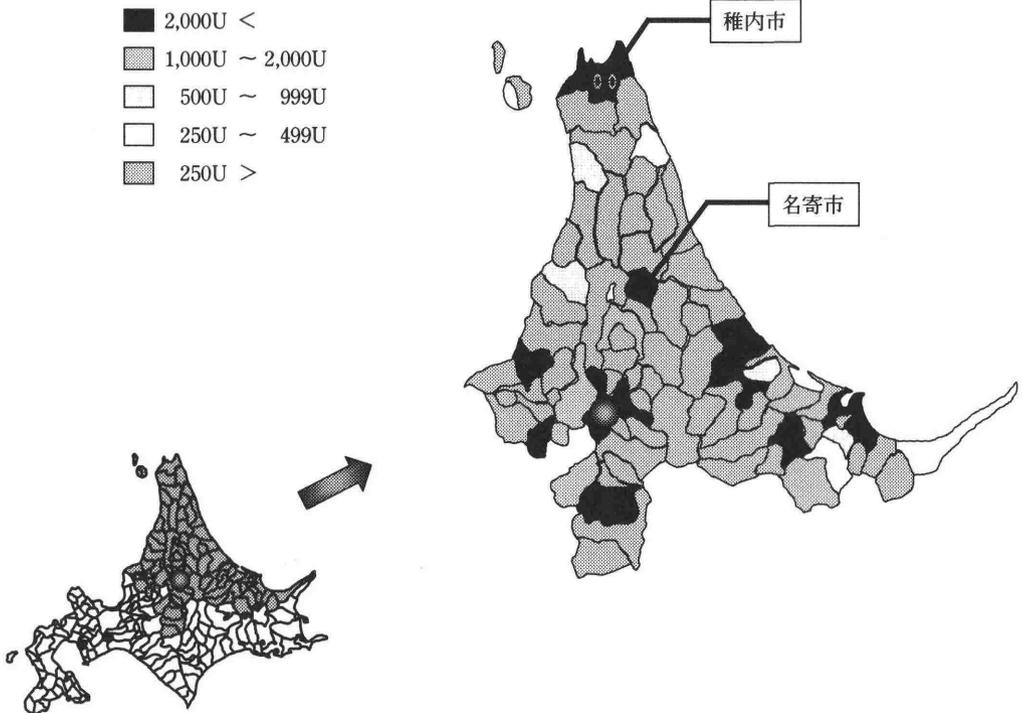


図7

もの)の医療現場への浸透の度合いによっては、高齢化によるドナー不足の解消にも役立つものと思われる。表5に、人工赤血球が実用化した場合に予想される波及効果についてまとめてみた。最後に人工赤血球が医療現場で使用される頻度が多

くなると思われるが、慢性の貧血などの場合には依然として同種血が患者に投与されると思われるので、今後も血液事業の重要性が揺らぐことはないであろう。

表3 稚内市に供給施設が設置してある現状

配送方法 および所要時間			
「直配」	稚内市・豊富町	直配	3便/日
「宅配便」	天塩町	3:30	1便/日
「バス便」	中頓別町・浜頓別町・枝幸町	2:30~3:40	4便/日
「フェリー」	利尻町・礼文町	2:00	3便/日
「緊急」	稚内市からは各町村へは最長でも1:40分圏内となる。		

表4 ハード面の整備

・緊急血液輸送車1台	3,500,000円
・赤血球製剤用保冷库1台	700,000円
・低温フリーザー1台	250,000円
・血小板振盪器1台	800,000円
・コールドベンチ1台	1,200,000円
・統一システム端末1式	500,000円
・その他諸費用	150,000円
計	7,100,000円

*施設賃借料

表5 まとめ

- 1) 遠隔地にある病院,あるいは救急救命センターでは,緊急輸血に備えるために人工赤血球を常備するようになるだろう。
- 2) 血液の緊急輸送に時間的な余裕が生まれることから遠隔地(現地)近くに供給基地を設置する必要はなくなるかもしれない。
- 3) 安全性という観点からみると,現在の赤血球製剤より人工赤血球の方がより安全と見なされるかもしれない。
- 4) 遺伝子組み換えHbの大量生産が実現すれば,将来のドナーリクルートの方向性にも影響してくるかもしれない。
- 5) しかし,頻回に輸血を必要とする疾患には依然として従来のヒト赤血球製剤が使用され続けるだろう。
- 6) 人工赤血球は輸血用血液の代替物としてはもとより,虚血部位への酸素キャリア等の医薬品として医療現場に幅広く浸透してゆくだろう。