

生体投与可能な人工酸素運搬体 “ヘモアクト™” を開発

＝血液代替物としての臨床利用に大きく前進＝

学校法人 中央大学

概 要

中央大学 理工学部 教授 小松晃之の研究グループは、ヘモグロビン^{*1}を血清タンパク質であるアルブミン^{*2}で包みこんだ新しい人工酸素運搬体の製剤化に成功しました。

輸血液の代りに生体へ投与できる人工酸素運搬体(血液代替物)の実現は、次世代医療の最重要課題の一つです。これまで様々な物質が合成されてきましたが、副作用(血圧上昇)や有効性に問題があり、未だ実用化には至っていません。小松らは、ヘモグロビンを血清タンパク質であるアルブミンで包みこんだこれまでにない構造の新しい人工酸素運搬体の製剤化に成功しました(製剤名:ヘモアクト™(HemoAct™))。さらに慶應義塾大学、崇城大学、熊本大学と共同で動物実験を行い、ヘモアクト™が血液適合性に優れ、副作用がなく、安全性の高い人工酸素運搬体であることを実証しました。人工血液の実現が一気に近づくものと期待されます。

本研究成果は、英国ネイチャー・パブリッシング・グループのオンライン総合科学雑誌 *Scientific Reports* (サイエンティフィック・リポーツ)誌(2015年7月29日付)に掲載されました。

【研究者】 小松晃之 中央大学理工学部 応用化学科 教授

【発表雑誌】 Nature Publishing Group 社 *Scientific Reports* **2015**, *5*, in press

題目: Safety Evaluation of Hemoglobin-Albumin Cluster “HemoAct” as a Red Blood Cell Substitute

【解禁時間】 本内容についてはすぐに報道していただけます。

【研究内容】

1. 背景

我国は世界最高レベルの献血・輸血システムを備えていますが、その高度な技術をもってしても解決できない課題を抱えています。まず、赤血球の保存期限は3週間と短いため、大震災などの大規模災害時に必要量の血液を確保できない可能性があります。さらに深刻な問題は、少子高齢化により献血者層人口が減少すると、安定した血液の備蓄が難しくなることです。現在、日本では輸血用血液製剤の85%が50歳以上の患者さんに使われています。今後少子高齢化が進み、輸血を必要とする高齢者の数が増え続け、献血者層(若年層)人口が減少すると、12年後の2027年(平成39年)には“年間89万人分の血液が不足する”と予測されています(日本赤十字社推計、厚生労働省広報より)。このような背景から、“血液型に関係なくいつでも誰にでも使用できる人

工酸素運搬体の実現”が、危機管理の主要施策として、また輸血治療を補完するための医療対策の一環として、強く望まれる状況になってきています。

これまでも、赤血球の中にある酸素輸送タンパク質“ヘモグロビン”を化学修飾した修飾ヘモグロビン製剤が、欧米を中心に合成されてきました。特にヘモグロビンを架橋したヘモグロビン重合体は、輸血液の代替物として長年研究が進められ、今世紀に入ると米国 Northfield 社の PolyHeme、Biopure 社の Hemopure が臨床試験 PhaseIII(第三相試験)まで進みました。しかし、不均一な構造、副作用(血圧上昇)などの問題が解決できず、2015年4月現在、認可された製剤はありません。ヘモグロビン分子が血管内皮細胞から漏出し、血管内皮由来弛緩因子である一酸化窒素を捕捉するため、血管収縮が起こり、血圧が亢進してしまうことが一因と考えられています。

2013年、本研究グループは、ヘモグロビンの分子表面に3個の血清タンパク質“アルブミン”を結合させた全く新しい人工酸素運搬体(ヘモグロビン-アルブミン)クラスター(図1)を開発しました。この物質は生理条件下で安定に酸素を吸脱着することができます。アルブミンはヒトの血清(血液中の血球以外の部分)に溶解しているタンパク質の中で最も量の多い成分で、ヒト成人男子の血清100mL中には4~5g含まれています。酸素運搬の役割を担うヘモグロビンをアルブミンで包む(クラスター状分子にする)ことによって、アルブミンの性質を持ちながら、赤血球のように酸素を運ぶことのできる新しいタンパク質複合体をつくったのです。

2. 研究成果

今回、本研究グループは、(ヘモグロビン-アルブミン)クラスターの研究を大きく発展させ、臨床利用に最適な組成と濃度を決定、効率高い調製法を確立することで、人工酸素運搬体としての製剤化に成功しました(製剤名:ヘモアクト™(HemoAct™)、図2)。さらに、慶應義塾大学医学部、崇城大学薬学部、熊本大学薬学部のグループと共同で動物実験を行い、ヘモアクト™が生体投与可能な安全性の高い製剤であることを実証しました。以下に、成果のポイントをまとめます。

- ヘモアクト™の血液適合性は高く、血液と混合しても溶液粘度、血球数(赤血球数、白血球数、血小板数)、血液凝固系パラメーターに異常は認められない。
- ヘモアクト™を生体内(ラット)へ投与しても、従来型のヘモグロビン製剤を投与した際に見られる血圧の急激な上昇は認められない(図3)。つまり、ヘモアクト™は副作用のない人工酸素運搬体である。
- ヘモアクト™の血中半減期は血清タンパク質であるアルブミンよりも長く(1.7倍)、血中滞留性はきわめて良好である。
- ヘモアクト™を投与したラットの健康状態、体重増加量は、未投与群と変わらない。さらに、血液生化学検査の結果は、26項目全てにおいて未投与群の値と同等。
- ヘモアクト™を投与したラットの主要臓器(肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺)の病理検査では、異常は認められない。

以上の結果は、ヘモアクト™が従来型物質の抱えていた問題を一切持たない新しい人工酸素運搬体製剤であることを示しています。

3. 用途・利用分野

長期保存可能な人工赤血球が、バッグに入った状態あるいは粉末として常備され、緊急時にその必要量を患者さんに供給できる体制の確立は、近未来の医療現場に望まれる理想的な姿であり、それが人類の健康・福祉の向上に多大な貢献をもたらすことは間違いありません。災害時の大量需要に即応でき、室温長期保存が可能で、血液型に関係なく、ウイルス感染の心配もなく、いつでも誰にでも使える人工酸素運搬体の市場範囲は、先進国・新興国を含む全世界規模に及びます。

ヘモアクト™の用途・利用分野は広く、赤血球代替物(出血ショックの蘇生液、術中出血時の補充液、救急車内での酸素供給液)としてはもちろん、心不全・脳梗塞・呼吸不全などによる虚血部位への酸素供給液、移植用臓器の灌流液や保存液、人工心肺など体外循環回路の補填液、癌

治療用増感剤、再生組織への酸素供給液などとして大きな期待が寄せられています。ヘモアクト™の実用化が人工赤血球の開発に新たな突破口を開き、先進医療のみならず、社会全体に与える波及効果と意義はきわめて大きいと言えます。

【問い合わせ先】

<研究に関する内容>

小松 晃之 (コマツ テルユキ)

中央大学理工学部 応用化学科 教授

TEL: 03-3817-1910 (または 03-3817-1894)

E-mail: komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

<広報に関する内容>

加藤 裕幹 (カトウ ユウキ)

中央大学 研究支援室

TEL: 03-3817-1603、FAX: 03-3817-1677

E-mail: k-shien@tamajs.chuo-u.ac.jp

【用語説明】

*1:ヘモグロビン

全動物(ヒトを含む)の血液中に存在する赤血球の中にあるヘムタンパク質。分子量 64,500。酸素分子を可逆的に結合する能力を持ち、生体内で肺から末梢へと酸素を運搬する役割を担っている。

*2:ヒト血清アルブミン

ヒト血清中に最も多く存在する単純タンパク質。分子量 66,500。血清中にあるタンパク質の約 60%を占める。コロイド浸透圧の維持や各種内因性・外因性物質(代謝産物や薬物など)の貯蔵運搬という役割を担っている。

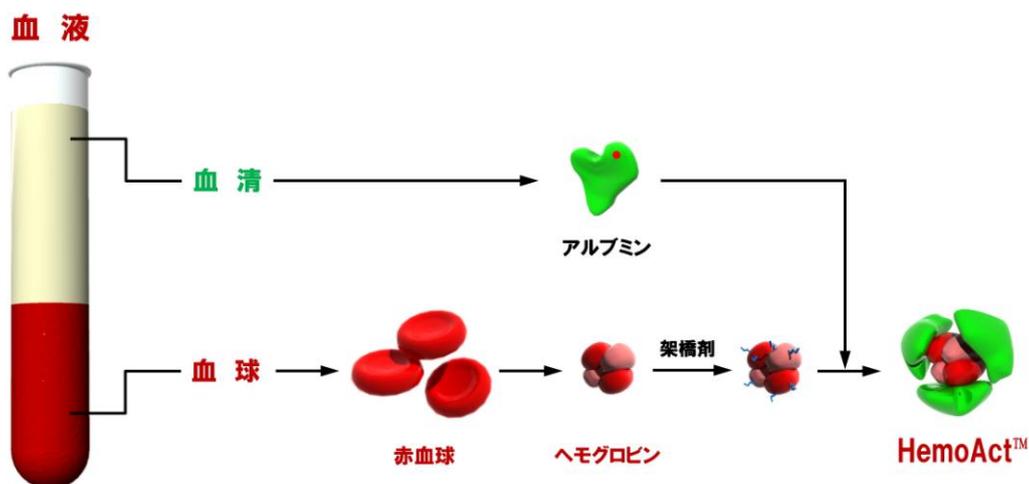


図1. ヘモアクト™の製造方法と構造。赤血球から取り出したヘモグロビンを血清タンパク質であるアルブミンで包み込んだクラスター構造が特徴。長い血中体時間、高い安全性が実証された。



図2. 赤色のヘモアクト™製剤

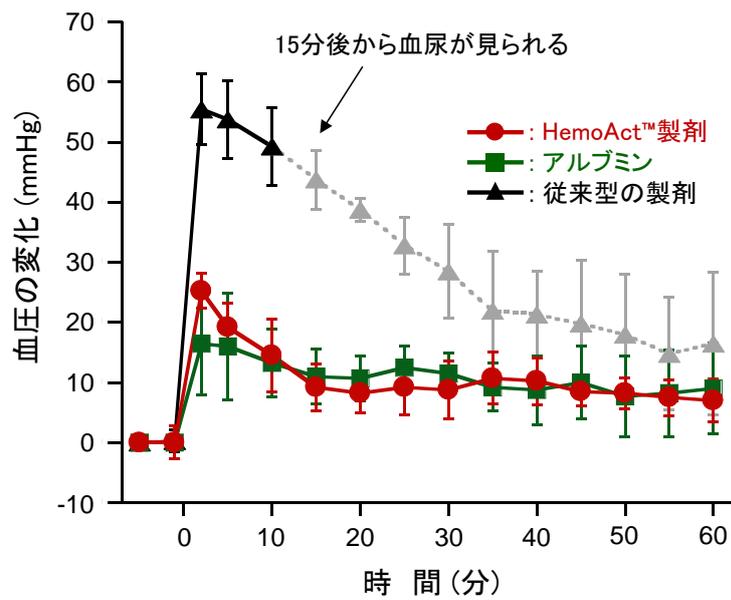


図3. ヘモアクト™を投与した後のラットの血圧変化は、アルブミン投与群と同等。一方、従来型のヘモグロビン製剤を投与すると、血圧が急激に亢進し15分後からは血尿も見られた。