

イヌ用人工血液を開発

＝輸血液の確保に悩む動物医療に新たな光＝

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、イヌ用人工血液の開発に成功しました。小松らは、酸素輸送タンパク質であるヘモグロビンを遺伝子組換えイヌ血清アルブミンで包み込んだ構造の(ヘモグロビン-遺伝子組換えイヌ血清アルブミン)クラスター(製剤名：ヘモアクト-CTM)を合成し、それがイヌ用人工酸素運搬体(赤血球代替物)として機能することを明らかにしました。動物医療の現場が抱える深刻な“輸血液確保”の問題を一気に解決する革新的発明であり、動物の輸血療法に大きな貢献をもたらすものと期待されます。

【研 究 者】 小松晃之(中央大学理工学部 応用化学科・教授)
秋山元英(中央大学理工学部 応用化学科・助教)
山田佳奈(中央大学大学院理工学研究科・修士課程2年)

【学会発表】 学会名：第22回日本血液代替物学会年次大会
会 期：2015年10月22日(木)～23(金)
会 場：熊本大学薬学部・宮本記念館コンベンションホール
発表日：2015年10月22日(木)
セッション：シンポジウム2
「人工酸素運搬体“HemoActTM”の実用化に向けた研究展開」
「イヌ用人工血液の開発」

【研究内容】

1. 背 景

日本は犬猫の飼育頭数が2,031万頭を超えるペット超大国であり、その数は子供(15歳未満)の人口1,617万人(総務省統計局データ)をはるかに上回ります。近年、ペットの高齢化・肥満化が進み、ペット医療に対する需要もますます高まってきました。大量出血した動物や貧血の動物を治療するための“輸血”の頻度も年々増加傾向にありますが、動物医療の現場では未だ十分な体制が整っていないのが現状です。そもそも我国では動物用血液バンクが認められていないため、動物用血液の備蓄システムが存在しません。輸血が必要な重症動物を治療する際は、獣医自身が自分で輸血液を入手しなければならないのです。つまり、動物の輸血療法における最大の課題は、血液を提供してくれるドナーの確保にあります。また、もちろん動物にも血液型が存在します。

このような背景から、長期保存が可能で、血液型がなく、ウイルス感染のリスクがなく、必要時にいつでもどこでも使用できる動物用(特にイヌ用)人工血液の開発が強く望まれてきました。もし、イヌ用の人工血液ができれば、ドナーの確保が不要となるばかりでなく、血液適合性試験もなくなるため、輸血手技も大幅に簡略化されることになります。

一方、臨床利用を目指したヒト用人工血液の開発は、欧米・日本を中心に展開されており、特

に血液の最も重要な役割の一つである“酸素輸送機能”を代替できる赤血球代替物（人工酸素運搬体）については、多くの検討がなされてきました。米国では、酸素輸送タンパク質であるヘモグロビン^{*1}を加工した分子内架橋ヘモグロビンをはじめ、ヘモグロビン重合体や高分子結合ヘモグロビンが製造され、詳しい評価が進みました。しかし、血管収縮に伴う血圧上昇などの理由から、実用化された製剤はありません。

ごく最近、小松らの研究グループは、ヘモグロビンにヒト血清アルブミン^{*2}を結合させたコア-シェル型の（ヘモグロビン-アルブミン）クラスターを合成し、それがヒト用人工酸素運搬体として機能することを明らかにしました（*Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1816 など）。アルブミンは、血清（血液中の血球以外の部分）に含まれるタンパク質の中で最も量の多い成分で、血流中ではコロイド浸透圧の維持のほか、各種外因性・内因性物質を運搬・貯蔵する役割を担っています。ヘモグロビンをヒト血清アルブミンで包んだ構造の（ヘモグロビン-アルブミン）クラスターは、生体適合性が高く、血圧亢進がなく、安全性の高い赤血球代替物となります（*Sci. Rep.* **2015**, *5*, 12778 など）。

さらに小松らは、（ヘモグロビン-アルブミン）クラスターをイヌ用人工酸素運搬体として応用することを着想しました。しかし、そのためには解決しなければならない問題があります。クラスターの分子表面を覆っているヒト血清アルブミンをイヌ血清アルブミンに置き換える必要があるのです。これは、異種アルブミンからなる製剤をイヌに投与すると抗体が産生され、再投与された際、重篤な副作用を起こす危険性があるからです。しかし、イヌ血清アルブミンはイヌの血液（血清）から精製しなければならないため、製造に十分な量を確保することができません。この問題を解決する方法は、遺伝子工学的にイヌ血清アルブミンを産生し、原料として利用するしかないのです。しかし、血液由来のイヌ血清アルブミンと全く同じ構造・物性を有する遺伝子組換えイヌ血清アルブミンの産生技術は確立されていませんでした。

2. 研究成果

今回、小松らの研究グループは、イヌに投与可能な人工酸素運搬体（製剤名：ヘモアクト-CTM）の開発に成功しました。以下に、研究成果のポイントをまとめます。

- 遺伝子工学的に組換えイヌ血清アルブミンを産生し、その構造・物性が血液由来のイヌ血清アルブミンと同一であることを明らかにしました。
- ウシヘモグロビンを遺伝子組換えイヌ血清アルブミンで包んだ構造の（ヘモグロビン-遺伝子組換えイヌ血清アルブミン）クラスター（製剤名：ヘモアクト-CTM）の合成に成功し、その構造と酸素結合能を明らかにしました。
- ヘモアクト-CTMの分子表面は遺伝子組換えイヌ血清アルブミンで覆われているため、イヌに投与しても副作用はありません。
- ヘモアクト-CTMの表面電荷はマイナスに帯電しているため、血管内皮細胞から漏出することはなく、血圧上昇は起こしません。血中半減期はアルブミンよりも長いと考えられます。
- 原料は、ヘモグロビン、遺伝子組換えイヌ血清アルブミン、架橋剤（市販品）のみ。製造工程は2ステップと少なく、簡単に合成することができます。特殊な装置は一切必要ありません。
- 遺伝子組換えイヌ血清アルブミンは単独でも人工血漿増量剤として使用することができます。合成アルブミンとして、多くの適用が期待されます。

ヘモアクト-CTMがイヌ用人工酸素運搬体製剤として、獣医療に与える波及効果と意義はきわめて大きいと予想されます。

3. 用途・利用分野

長期保存可能なイヌ用人工血液が、溶液あるいは粉末として動物病院に常備され、通常医療あるいは緊急医療に供給できる体制の確立は、獣医療にとって長年の夢でした。ヘモアクト-CTMの完成は、イヌの健康維持はもちろん、人間の幸福にも寄与するものと考えられます。緊急時の大量需要に即応でき、長期保存が可能で、血液型がなく、ウイルス感染の心配もなく、いつでもどこでも使用できる人工血液の市場範囲は、先進国・新興国を含む全世界規模に及びます。

ヘモアクト-CTM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、病院搬入途中における酸素供給液、貧血犬への酸素供給液) 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、体外循環回路の補填液、癌治療用増感剤、などとしての使用も想定されます。

本研究成果は、動物医療の現場が抱える深刻な“輸血液確保”の問題を一気に解決する革新的発明であり、動物の輸血療法に大きな貢献をもたらすものと期待されます。

【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:血清アルブミン

動物血清中に最も多く存在する単純タンパク質。イヌ血清アルブミンの分子量は 65,700。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。

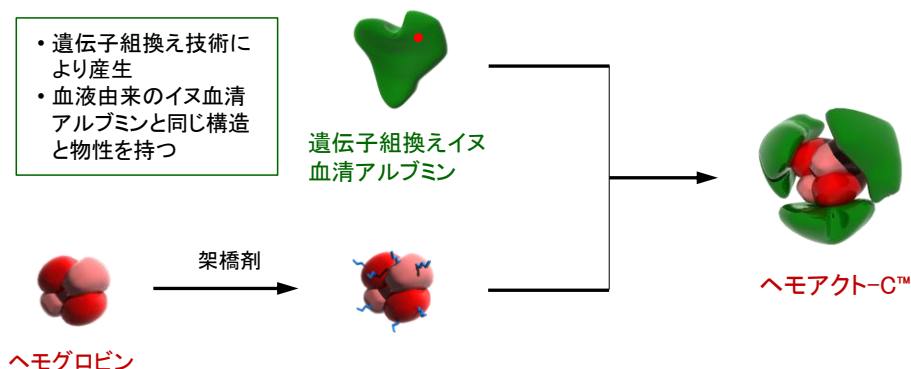


図 1. ウシ赤血球から精製したヘモグロビンを遺伝子組換えイヌ血清アルブミンで包み込んだ構造のヘモアクト-C™。高い安全性、長い血中滞留時間が期待されている。