

平成 30 年 3 月 19 日

# ネコ用人工血液を開発 ＝動物医療に貢献、市場は世界規模＝

学校法人 中央大学  
国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構

## 概 要

中央大学理工学部 教授 小松晃之の研究チームが、ネコ用人工血液の開発に成功しました。小松らは、まず遺伝子組換えネコ血清アルブミンを産生し、X線結晶構造解析からその立体構造を明らかにしました。さらに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ネコ血清アルブミンで包み込んだ形の(ヘモグロビン-組換えネコ血清アルブミン)クラスター(製剤名:ヘモアクト-F™)を合成し、それがネコ用人工酸素運搬体(赤血球代替物)として機能することを明らかにしました。人工酸素運搬体は輸血液の代わりに生体へ投与できる人工血液となります。なお、JAXA は遺伝子組換えネコ血清アルブミンの X 線結晶構造解析を担当し、国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟で行われている、タンパク質結晶化実験機会の提供と結晶化、構造解析を行いました。

動物医療の現場が抱える深刻な輸血液不足の問題を解決する革新的な発明であり、動物の輸血液法に大きな貢献をもたらすものと期待されます。

本研究成果は、3 月 19 日(月)に英国王立化学会の学術誌「ジャーナル・オブ・マテリアル・ケミストリーB(Journal of Materials Chemistry B)」の電子版(Accepted Manuscript)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)

木平清人(JAXA 有人宇宙技術部門 きぼう利用センター・研究開発員)

【発表雑誌】 英国王立化学会(Royal Society of Chemistry) *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6, in press

論文タイトル“Core-shell protein cluster comprising hemoglobin and recombinant feline serum albumin as an artificial O<sub>2</sub> carrier for cats”

## 【研究内容】

### 1. 背景

日本は犬猫飼育頭数1845万頭のペット大国であり<sup>1)</sup>、その数は人間の子供(15歳未満)の人口1,561万人(総務省統計局データ)をはるかに上回ります。ところで“あなたはイヌ派ですかネコ派ですか?”これまで日本で主流だったイヌの数は、2017年、ネコに追い越されました(イヌ:892万頭、ネコ:953万頭)。世界の犬猫飼育頭数を比べてみても、実はネコのほうが圧倒的に多く<sup>2)</sup>、地球上でペットとして飼われているネコの数は6億2500万頭と推計されています(イヌは4億2500万頭)。人気の軍配はネコに上がったようです。

近年、ペットの高齢化・肥満化が進み、動物医療に対する需要は増え続けています。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。そもそも我が国では、動物用血液の備蓄システムが存在しないため、輸血が必要な重症動物については、獣医自身が自らドナーを探して、血液を準備しなければなりません。つまり、ペット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るのです。もちろん動物にも血液型が存在します。

もし、動物用の人工血液が病院内に常備され、いつでも供給できる体制が確立されれば、ドナーの確保はもとより、血液適合性試験も不要となるため、輸血の手技は大幅に簡略化されます。保存安定性の優れた製剤であれば、緊急時の対応も万全です。つまり、深刻な輸血液不足の問題を抱える獣医療の現場にとって、人工血液、特に“赤血球の代替物となる人工酸素運搬体”の需要はきわめて高く、その開発と実現が強く望まれてきました。

一方、臨床利用を目指したヒト用人工酸素運搬体の開発は欧・米・日本を中心に展開されています。酸素輸送タンパク質であるヘモグロビン<sup>\*1</sup>を加工したヘモグロビン重合体や高分子結合ヘモグロビンなどがつくられ、臨床試験も行われてきました。しかし、安全性や有効性が十分でないとの理由から実用化には至っていません。

2013年、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<sup>\*2</sup>を結合したコア-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見出しました(*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ることが実証されています(*Sci. Rep.* **2015**, *5*, 12778 など)。

### 2. 研究成果

ネコは自然発生の同種異型抗体を持つため、初回輸血時でも血液型不適合により死に至る状況に陥りかねません。そのため人工酸素運搬体の実現すれば、輸血治療に大いに役立つと考えられます。しかし、(ヘモグロビン-アルブミン)クラスターをネコ用として使用するためには、解決しなければならない課題があります。ヘモグロビンに結合しているヒト血清アルブミンをネコ血清アルブミンに置き換える必要があるのです。ヒトアルブミンを含む製剤をネコに投与すると抗体が産生され、再投与された際、副作用を起こす危険性がありま

す。しかし、ネコ血清アルブミンはネコの血液(血清)から採取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はできません。この問題を解決する唯一の方法は、遺伝子工学的にネコ血清アルブミンを産生し、原料とすることです。

そこで小松らは、まず遺伝子組換え技術を用いてネコ血清アルブミンを人工的に作り出しました。さらに、中央大学とJAXAとの共同研究により、「きぼう」日本実験棟にてネコ血清アルブミンを結晶化し、X線結晶構造解析<sup>\*3</sup>によって立体構造を世界で初めて解明しました(図1)。「きぼう」の微小重力環境で作成された良質な結晶は、高分解能解析に適しているのです<sup>\*4</sup>。

続いて、ウシヘモグロビンの分子表面に3個の遺伝子組換えネコ血清アルブミンを共有結合した(ヘモグロビン-組換えネコ血清アルブミン)クラスター“製剤名:ヘモアクト-F™”(図2)を合成し、その構造、物性、酸素結合能を明らかにしました。ヘモアクト-F™は、血液型がなく、長期保存が可能で、いつでもどこでも使用できる安全なネコ用人工酸素運搬体であり、臨床利用可能な赤血球代替物として大きな注目を集めています。

本研究で得られた成果は、ペットの健康増進に多大な貢献をもたらすばかりでなく、動物医療全体さらには我々人間の生活にも大きな波及効果を及ぼすものと期待されます。

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ネコ血清アルブミンを産生し、その物性が血液由来のネコ血清アルブミンと同一であることを明らかにしました。さらに、X線結晶構造解析から、遺伝子組換えネコ血清アルブミンの立体構造を初めて解明し、詳細な物理化学的特性の理解を可能としました(中央大-JAXA 共同研究)。
- 遺伝子組換えネコ血清アルブミンはそれだけでもネコ用人工血漿増量剤として使用できるので、多くの適応が期待されます。立体構造情報は、組換えネコ血清アルブミンの製剤化に向けて品質管理の基盤となる物理化学的特性を理解するうえで重要な情報として利用されます。
- ウシヘモグロビンを遺伝子組換えネコ血清アルブミンで包み込んだ形の(ヘモグロビン-組換えネコ血清アルブミン)クラスター(製剤名:ヘモアクト-F™)を合成し、その構造と酸素結合能を明らかにしました。
- ヘモアクト-F™の表面電荷はマイナスに帯電しているため、血管内皮細胞からの漏出はなく、血圧上昇(副作用)もなく、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、遺伝子組換えネコ血清アルブミン、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。

### 3. 用途・利用分野

長期保存可能なネコ用人工血液が、溶液あるいは粉末として動物病院に常備され、いつでも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。緊急時の大量需要に即応でき、血液型がなく、ウイルス感染の心配もなく、どのネコに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-F™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、貧血猫への酸素供給液)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、などとしての応用が考えられます。ヘモアクト-F™は、動物医療の現場が抱える深刻なドナー確保の問題を解決する画

期的な発明であり、動物の輸血療法に大きな貢献をもたらすと期待されます。

## 引用データ

1) ペットフード協会、平成 29 年度全国犬猫飼育頭数実態調査

<http://www.petfood.or.jp/data/chart2017/3.pdf>

2) Worldatlas. 25 April 2017. <https://www.worldatlas.com/articles/most-populous-mammals-on-earth.html>

## 【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(直通) (または 03-3817-1894(応用化学科事務室))

E-mail: [komatsu@kc.chuo-u.ac.jp](mailto: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](mailto:k-shien@tamajs.chuo-u.ac.jp)

<国際宇宙ステーションを使ったタンパク質結晶生成実験に関する内容>

国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 広報部

TEL: 050-3362-4374、FAX: 03-3258-5051

## 【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。分子量は 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。ネコ血清アルブミンの分子量は 65,800。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。

### \*3:X線結晶構造解析

結晶にX線を照射し、得られた回折X線像から結晶中の電子密度分布を計算し、物質の立体構造を

明らかにする方法。

#### \*4: 高品質タンパク質結晶生成実験

国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟内の微小重力環境を利用して、高品質なタンパク質の結晶を生成する実験。JAXA がこれまでに蓄積してきた技術と経験を活かし、試料の性状評価・改善、高純度精製、結晶化条件の検討、宇宙での実験、帰還後の結晶観察、X線回折データ取得、構造解析まで、実験の一連のプロセスをサポートしている。



図1. X線結晶構造解析により明らかにした遺伝子組換えネコ血清アルブミンの立体構造(中央大-JAXA 共同)(PDBID: 5YXE)。

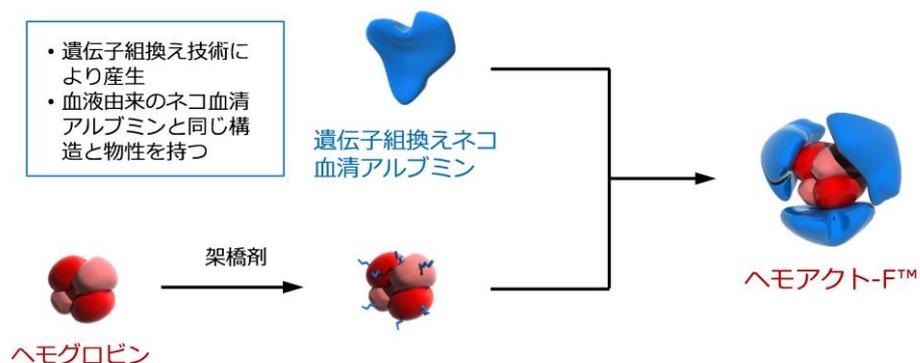


図2. ウシ赤血球から精製したヘモグロビンを遺伝子組換えネコ血清アルブミンで包み込んだ形のヘモアクト-F™。ネコの輸血治療に革命をもたらすと期待されている。