

ディビジョン番号	13
ディビジョン名	高分子

大項目	4. 生体・環境関連高分子
中項目	4-6. バイオミメティックス
小項目	4-6-2. 人工血液

概要（200字以内）

表: 血液成分とその代替物

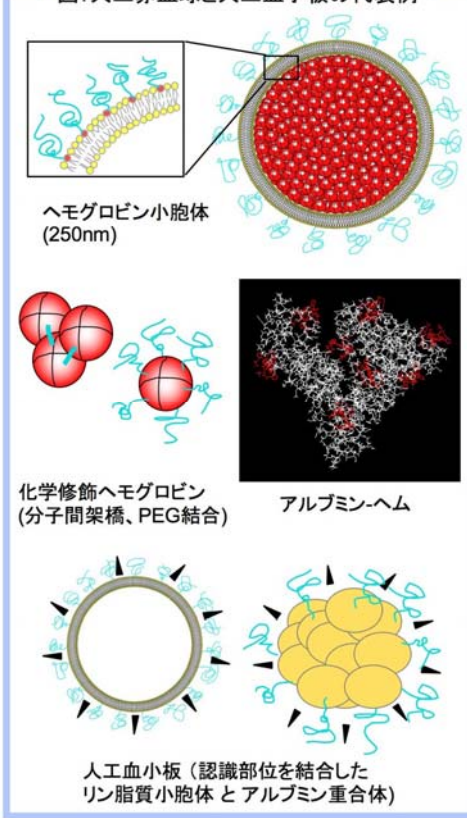
成分	代替物
(血漿成分: 55 vol%) アルブミン	血漿増量剤 (多糖類、組換えアルブミン)
グロブリン	抗生物質、人工免疫グロブリン
フィブリノーゲン	フィブリン接着剤
各種血液凝固因子	遺伝子組換え凝固因子
電解質、アミノ酸	輸液として補充
糖類、ビタミン類	輸液として補充
(血球成分: 45 vol%) 赤血球	人工赤血球
血小板	人工血小板
白血球	(抗生物質で対処)

わが国の献血・輸血システムは、世界的にみても最高水準にある。しかし感染の可能性や保存期限が短く緊急時や大規模災害時の危機管理に不安も残る。人工血液が実現すればこれらの解決が期待できる。血漿成分の殆どは代替物が既に存在する。血球成分(赤血球, 血小板)の代替物は、生体高分子を取扱う分子集合科学、バイオコンジュゲーション、錯体化学、ナノテクノロジーを基に、医工連携の投与試験を経て候補物質が特定されてきた。

現状と最前線

人工赤血球: 赤血球にあるヘモグロビン(Hb)が酸素を可逆的に結合する。これを利用した化学修飾Hb(分子内・分子間架橋、PEG結合)の開発が先行したが、血管内皮弛緩因子(NO, CO)を結合し血管収縮を引起すなど、副作用が報告された。赤血球構造の生理的意義を考えれば当然の副作用であり、高純度・高濃度Hbをリン脂質小胞体(リポソーム)に内包した人工赤血球(Hb小胞体)が現在注目されている[1,2]。特徴は、①感染源なし・血液型なし、②粒子表面のPEG修飾と脱酸素化により長期保存ができ、分子集合体でも条件を選べば極めて安定な分散系になる、③細胞型構造によりNO, COとの反応を抑制、血管外漏出の抑止、④赤血球が通過できない狭窄血管を流動、⑤動物試験では、優れた血液適合性、細網内皮系に捕捉、支障無く分解・排泄される過程、出血性ショックに対し赤血球と同等の蘇生効果が確認された。この他、合成ヘムをアルブミンの疎水ポケットに担持させたアルブミン-ヘムでは、生体適合

図: 人工赤血球と人工血小板の代表例



性や酸素親和度を調節した新規合成ヘムの複合体が次々と誕生している。人工赤血球は、物性値の調整が自在なので、例えば酸素親和度を高くすれば、虚血性領域に選択的に酸素を運搬する酸素ターゲティングが可能となり、赤血球を凌ぐ性能になる[3]。更に粒子径や表面荷電などは、体内動態に関係し、新たな臨床応用が期待される。喫緊の課題は、従来に無い大量投与を伴う人工赤血球製剤の輸血代替としての臨床試験の遂行である。

人工血小板: 血小板は単に自身が出血部位に集積するだけでなく、顆粒を放出して他の血小板を活性化、フィブリン塊の形成、血管収縮など多岐に及ぶ。開発中の人工血小板は、血小板を効率よく出血部位に集積させ、止血を促進させるための役割を担うことが主目的である。血小板とフィブリノーゲン(Fbg)の結合部位が知られているので、その結合蛋白質: GPIb α やFbg自体を微粒子キャリアに結合させたもの、更にはFbgの γ 鎖C末端ペプチド(H12)のみを結合させた微粒子が進展し、投与試験で止血効果が確認された[4]。安全性や作用機序の詳細が解明され、血小板を必要とする症例に適った製剤の開発が進められている。

これら人工血液の実現は現行医療に変革をもたらし、国民の健康福祉の増進が期待される。

参照文献

1. Sakai, Tsuchida. Blood Substitutes. In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Akey (Ed.), pp. 613-621, 2006, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ.
2. 土田, 宗, 酒井, 小松, 武岡, 堀之内, 末松, 小林. 酸素輸液(人工赤血球)の安全度と体組織への酸素供給. *麻酔*. 2003; 52増刊号: S55-S66.
3. Kobayashi, Tsuchida, Horinouchi (Eds) "*Artificial Oxygen Carriers*." Springer, 2005.
4. 武岡, 岡村. 血小板代替物の開発. *バイオインダストリー*. 2006; 23: 65-71.

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

- ① 大量投与を伴う製剤としての安全性の確認。輸血代替としての確立。
- ② 微粒子分散流体としてのレオロジーデザイン。
- ③ 体内の酸化的ストレスを対処する機能：酸素ターゲティング、活性酸素消去系の付与など。
- ④ 遺伝子組換え Hb の利用による、献血に頼らない人工赤血球の実現。
- ⑤ 虚血性疾患、移植用臓器保存、組織再生医療などへの利用。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

- ① テイラーメイド人工血液がトランスレーショナルリサーチにより具体化。
- ② 人工血液の機能時間を飛躍的に延長。
- ③ 投与効果を同時観察できる画像診断技術、ME 技術との融合。

キーワード

リポソーム、ヘモグロビン、アルブミン、赤血球、血小板

(執筆者：酒井 宏水)