

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
半田 誠	Bernard-Soulier 症候群と GPIb/IX 複合体の解析：最近の進歩	高久文麿、溝口秀明、小宮山淳	Annual Review 2001 血液	中外医学社	2001	165-171

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
池田康夫	人工血小板・血液代替物	血液・免疫・腫瘍	Vol.5 (2)	92(196)-98(202)	2000
池田康夫	人工血液研究の進歩	血液・免疫・腫瘍	Vol.6 (1)	10-11	2001
T Nishiya, M Murata, M Handa and Y Ikeda	Targeting of liposomes carrying recombinant fragments of palatetelet membrane glycoprotein IB α to immobilized von Willebrand factor unde flow conditions	Biochemical and biophysical research communications	270	755-760	2000
Katayama T, Ikeda Y, Handa M, Tamatani T, Sakamoto S, Ito M, Ishimura Y and Suematsu M	Immunoneutralization of glycoprotein Ib α attenuates endotoxin-induced interactions of platelets and leukocytes with rate venular endothelium in vivo.	Circulation Research	86	1031-1037	2000
Kyokane T., Norimitsu S., Taniai H., Yamaguchi T, Takeoka S, Tsuchida E, Naito M, Mimura Y, Ishimura Y, Suematsu M	Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in edotoxin-treated rat liver.	Gastroenterology	120	1227-1240	2001
Takeoka S, Teramura Y, Ohkawa H, Ikeda Y, Tsuchida E	Conjugation of von Willebrand Factor binding domain of platelet glycoprotein Ib α to size-controlled albumin microspheres	Biomacromolecules	1	290-295	2000
Ohkawa H, Teramura Y, Takeoka S, Tsuchida E	Synthesis of multiacyl poly(ethylene glycol) for the conjugation of cytochrome c to phospholipid vesicle	Bioconjugate chem.	11	815-821	2000
寺村裕治、武岡真司、土田英俊、池田康夫	粒子径を制御したアルブミン重合体の合成と GPIb α 結合体の評価	人工血液	8	90-95	2000
武岡真司、寺村裕治、土田英俊、池田康夫	止血能を有するアルブミン重合体の開発	血液・免疫・腫瘍	6	46-50	2001
村田満	人工血小板（血小板代替物） ①開発の歴史	血液・免疫・腫瘍	6	35-39	2001
半田誠	GPIIb/IIIa 複合体の構造と機能	血栓と循環	6(4)	11-16	2000
西谷孝子	止血能を有するリポソーム	血液・免疫・腫瘍	6	41-45	2001

研究成果の刊行物・別冊

20000485

以降「その他」の前ページまでは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

その他

厚生科学研究(人工血液開発研究推進事業)

平成12年度 研究成果発表会

参加費：無 料

(一般者向け用)
の公開ですので、どなたでも
参加できます。

人工血液をつくる

人工血液に期待するもの

東京女子医科大学 輸血科 清水 勝

血小板の働き

慶應義塾大学 医学部 半田 誠

人工血小板をどのようにして作るのか? またどのような時に利用できるか?

慶應義塾大学 医学部 池田 康夫

赤血球の働きと人工系を用いる利点

慶應義塾大学 医学部 小林 絃一

必要とする酸素量運べる 人工赤血球の現状と展望

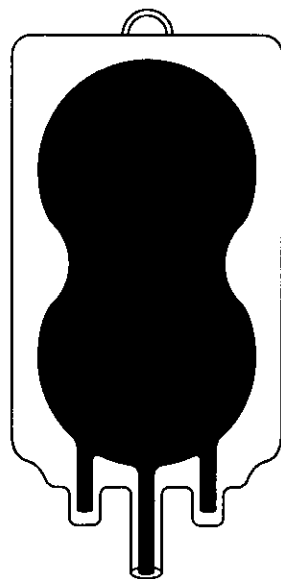
早稲田大学 理工総研 土田 英俊

臨床応用を目指した酸素運搬体 の開発と展望

北海道大学 医学部 北畠 顕

人工赤血球の需要と医療経済

北海道大学 医学部 佐久間 一郎



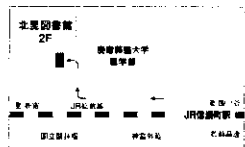
平成13年2月11日(日)

時間: 13:00~17:00

慶應義塾大学 医学部 北里講堂

JR総武線信濃町駅下車徒歩3分

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 電話:03-5363-3784



主 催:厚生科学研究(人工血液開発研究推進事業)ヒューマンサイエンス振興財団

後 援:日本血液代替物学会

連絡先:早稲田大学 理工総研 55S-701室 担当:武岡真司 〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1

電話:03-5286-3120, 03-5286-3217 FAX:03-3205-4740

e-mail: w169988@mn.waseda.ac.jp home page: <http://www.jhsf.or.jp>

開発進む人工血液

リスク少なく安定供給

血液型を問わない、拒絶反応やウイルス感染の恐れがない、常温で長期保存でき、安定供給も可能といったリスクの少ない輸血治療を目指して、人工血液の開発が進んでいる。

このほど厚生労働省の高度先端医療研究事業として「人工血液開発研究分野(人工血小板、同赤血球班)」を担う研究グループ(代表・池田康夫慶應義塾大学医学部教授)が、市民向け研究成果の発表会を行った。

災害や事故、手術や高度医療により輸血の需要は年々高まっているが、人間の血液を使った輸血には、感染や免疫反応による副作用などさまざまなリスクがつきまとう。緊急時の供給量にも限界があり、それを解決するのが人工血液だ。血液の持つさまざまな働きの中から、輸血に必要な機能を特化させて、遺伝子組み換えや化学合成技術を駆使して作る。現在、日本の研究開発は、世界最先端の

一翼を担っている。赤血球の役割の一つに、血流に乗って体のすみすみまで酸素を運ぶ重要な機能がある。この機能を特化したのが「人工赤血球」だ。従来の輸血と同じように手術で使うほか、出血性ショックへの緊急対応や人工心肺の循環回路の補てん液、脳梗塞(こうそく)などで虚血した部分に酸素供給をして酸欠による後遺症を防ぐ、移植用臓器の灌流(かんりゅう)液に使うて酸素供給をし鮮度を保つなど、さまざまな使い方があ

製造法は複数の方法が試みられている。例えばヘモグロビンを薄い人工膜で包み込む、ヘモグロビンそのものを加工して酸素運搬体にする、ヘモグロビンと同じ働きをする化学合成物質を作るなどで、臨床試験間近のものもあり、二、三年以内に実用化の可能性が高い。

「人工血小板」は、血小板の中の傷口を止血する機

能を特化したものだ。血小板異常や減少で出血が止まりにくかったり、大出血のため必要な血小板も流出して失血死に至るのを防ぐなどの使い方のほか、急速に必要となると予測される抗がん剤や骨髄移植による副

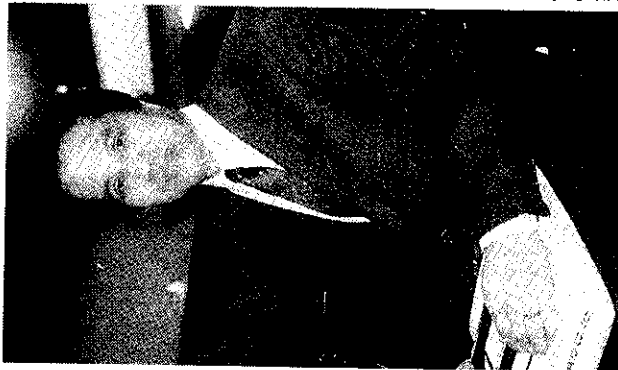
作用対策だ。強力な化学療法は骨髄で血小板を作る機能をほとんどゼロにするのでそれを補う。

リポソームという脂質体やアルブミン重合体を基に作られる人工血小板は、動物実験では止血効果があり、実用化の可能性が高い。

同発委会で報告した池田教授は「研究者は研究開発がどこまで進んでいるか公開する責任があるし、市民に理解してもらうことが、私たちの研究を進めていく上で力になる」とその意図を語る。

常温で長期保存可能 拒絶反応の恐れなし

人工血液 開発進む



人工血液開発の現状を語る池田康夫慶応義塾大学
医学部教授

血液型を問わない、拒絶反応やウイルス感染の恐れがない、常温で長期保存でき、安定供給も可能というメリットの少ない輸血治療を指して、人工血液の開発が進んでいる。

▽機能を特化

このほど厚生労働省の高度先端医療研究事業として

研究グループが成果を発表

「人工血液開発研究分野」(人工血小板、同赤血球)を担う研究グループ代表・池田康夫慶応義塾大学医学部教授)が、市民向け研究成果の発表会を行った。

災害や事故、手術や高度医療により輸血の需要は年々高まっているが、人間の血液を使った輸血には、感

染や免疫反応による副作用などさまざまなリスクがつきまとう。緊急時の供給量にも限界があり、それを解

▽傷口を止血

決するのが人工血液だ。血液の持つさまざまな働きの中から、輸血に必要な機能を特化させて、遺伝子組み換えや化学合成技術を使って作る。現在、日本の研究開発は、世界最先端の一

血液型も問わず

翼を担っている。

▽酸素を運ぶ

赤血球の役割の一つに、血流に乗って体のすみすみまで酸素を運ぶ重要な機能がある。この機能を特化したのが「人工赤血球」だ。従来の輸血と同じように手術で使うほか、出血性ショックへの緊急対応や人工心

供給をし鮮度を保つたぐさまさまざまな使い方があ

製造は複数の方法が試みられている。例えばヘモグロビンを薄い人工膜で包み込む、ヘモグロビンそのものを加工して酸素運搬体にする、ヘモグロビンと同じ働きをする化学合成物質を作るなどで、臨床試験間近のものもあり、二、三年以内に実用化の可能性が高い。

▽人工血小板

「人工血小板」は、血小板の中の傷口を止血する機能を特化したものだ。血小板異常や減少で出血が止まりにくかったり、大出血の

ため必要な血小板も流出して失血死に至るのを防ぐなどの使いのほか、急速に必要となると予測されるがん剤や骨髄移植による副作用対策だ。強力な化学療法は骨髄と血小板を作る機能をほとんどゼロにするのでそれを補う。

リボソームという脂質体やアルブミン重合体を基に作られる人工血小板は、動物実験では止血効果があり、実用化の可能性が高い。

師の循環回路の裡で血液、脳梗塞(こうりゅう)など、大出血した部分に薬品供給をして酸欠による後遺症を防ぐ、移植用臓器の灌流(かんりゅう)液に使う。私たちが研究を進めていく上で力になる」とその意図を語る。

同発表会で報告した池田教授は「研究者は研究開発がどこまで進んでいるか公開する責任があるし、市民に理解してもらおうと、私たちの研究を進めていく上で力になる」とその意図を語る。

「人工血液」の可能性を探る

緊急時・災害時に即応できる
安全・安定した血液供給体制の確立を

慶應義塾大学医学部内科学教授 池田康夫

近年、肝炎やエイズなど、輸血を通じて感染する病気が大きく取り沙汰されて以来、輸血血液の安全性について危機感が広がり、今なお完全に拭い去られていないのが現状だ。そんななか、平成九年に厚生科学研究人工血液開発研究推進事業がスタートした。人工血液は、血液型に関係なく輸血ができ、常温で長期保存が可能で、しかも感染症などの心配のない安全かつ安定した供給を目指した画期的な血液代替物である。同事業は人工赤血球、人工血小板、人工抗体の三部門をもち、それぞれの部門において世界でも最先端の研究が進められている。人工血液研究は現在どこまで進んでいるのか、また、そこから描かれる未来図とは？

(聞き手・本誌編集部)

スクリーニングでは拭いきれない
輸血血液の危険性

——人工血液の研究が進められている背景には、どのような事情があるのでしょうか。

池田 特に大きな問題は輸血による感染症です。これは明らかにエイズが大きな

契機になっている。安全で良質な輸血をしようという機運が非常に高まってきているのです。

そのような状況下でわれわれも非常に精密な検査を導入し、全献血血液をスクリーニングするなど、輸血血液の安全性を高める努力を続けてきました。しかし、ある人では病気を発症させなかつたウイ

ルスが、血液を媒介して別の人に入ると発症するということはいくらでもあります。基本的に、他人の血液にはどういいうイルスが含まれているか分からないという事です。現在われわれが知っているウイルスに対してはスクリーニング検査が十分に行き届いていて、日本は今、非常に安全な血液を国民に供給している国の一つです。それでもやはり、まだ一〇〇%安全とは言いきれない。

また今後、新しい病気が出てくる可能性もあります。たとえば、今はクロイツフェルト・ヤコブ病いわゆる狂牛病が血液で感染することが「ありうる」といわれ、注意が少し喚起されるような状況になつてきています。日本で実際に輸血により発症した例は一つもありませんが、その可能性を考えると、安全性が高まっ



●いけだ・やすお

1968年、慶應義塾大学医学部卒業。91年、同医学部内科学教授。95～99年、慶應義塾大学病院副院長。99年、同医学部学部長補佐就任。主たる研究分野は血液腫瘍学、血栓止血学(特に血小板)、輸血学。厚生科学研究(人工血液開発研究推進事業)代表者。

たとはいっても、今後も他人の血液が入ってくることで何が起こるか分からないという危機感はずきまとうのです。さらに、輸血される血液はあくまでも他人のもので、自分のものではない。つまり異種のもので、兄弟でも違います。異種のものに対して、人間の体は必ず免疫反応を起こします。その免疫反応が非常に悪い影響を及ぼす場合もある。たとえば、赤血球(A・B・O・Rh)と同様、白血球や血小板にもそれぞれ血液型がありますが、現在の輸血では白血球まで「型」を合わせてはいません。そのため、違う型の白血球がたくさん入ってくると、その白血球を排除するような免疫反応が起こり、それが、ある場合には病気を引き

起こす結果を生むことがあるのです。また、異種の白血球が何らかの理由で自分の体に住みついてしまい、非常に悪影響を与えることもあります。そのような免疫反応を排除するには、「型」をもたない人工血液が有効となるわけです。

——緊急時や災害時の輸血体制の整備も当然視野に入れていると思えますが。

池田 日本は諸外国と比べて、国民の献血率の高い国です。それは素晴らしい仕組みではありますが、いわばボランティアに頼っているわけですから、逆にいえばそういう人々が減ってきたらどうするか、災害時にはどう対応するか、といった問題が出てきます。しかも血液には寿命があり、赤血球は室温(二二℃)で二日間、血小板は七十二時間しかもちません。そのため、ある地域で災害が起こったときに、そこで血小板が使えずに血液が不足することが考えられます。実際に阪神大震災では被災地の医療機関に血液を運べず、治療に支障を来したケースが数多くありました。そのような緊急時や災害時に血液が十分使えるような状況を国家的に準備しておく必要がある。

輸血における副作用の問題解決と、血液がいつでも使える状況を準備する必要があります。この二つの背景から、赤血球なら赤血球の、血小板なら血小板の代わりをす

る人工物が準備できればと考えるのは、ごく当たり前のことでしょう。

人工赤血球研究は 実用化の一步手前

——今回、人工血液の研究は人工赤血球、

人工血小板、人工抗体の三部門に絞られています。人工白血球開発は難しい？

池田 白血球は種類も働きも様々。白血球の細胞を殺すことができる特殊な白血球もあるが、病気を引き起こすこともあります。しかも、役に立つ白血球、役に立たない白血球、害を及ぼす白血球を区別して、必要なものだけを取り出して入れる技術はまだありません。

そのように働きの予測がつかないこともあって、輸血の際、白血球はなるべく入れないようにしようという一つの大きな流れがある。したがって人工血液の研究対象も、確実に役に立つことが分かっている赤血球と血小板、そしてアルブミンやグロブリンなどの血液中のタンパク質が中心になっています。

——研究は現在どれくらい進んでいるのでしょうか。

池田 赤血球は、膜のなかに酸素と結合するタンパク質・ヘモグロビンが存在している程度の非常に簡単な細胞です。したがって酸素運搬能力さえあれば、赤血

球の役割を代替することができます。

赤血球については既に二〇年ぐらい研究が行われており、動物実験ではその有効性がある程度示されています。特にアメリカでは、血液の手に入らない戦地用に、冷凍した血液や人工赤血球に近いものを持つていく状況が以前からありました。現在のアメリカでもその辺の研究は盛んで、薬の開発と同様に臨床試験が始まっています。

日本でも、早稲田大学の土田英俊先生を中心に長い間研究が進められており、ヒトに投与する手前まで来ています。アメリカで研究中の人工赤血球は裸のままのヘモグロビンの分子の形を少し変えて、酸素を運んで離す仕組みをつくろうとするのですが、土田先生らが研究している人工赤血球は酸素を運搬するヘモグロビンを脂肪の袋に包み込む、ヒトの赤血球と同じような構造をとっているの、動物実験でも極めていい成績を上げています。欧米と比べてもかなり「いいもの」です。

人工赤血球の研究で残されている課題は、安全性を確認するような大規模な動物実験ですね。そのような動物実験は一つの大学のなかではなかなかできない。大学でやれることは、いろいろな試行錯誤の結果として一つの仮説を立て、方向



性を示すまでです。それを安く、安全にヒトに投与できるようにいろいろな工夫をし、磨きをかけるのはむしろ工業化の問題ですから、国や企業が力を入れてプラント設計をするなどの取り組みをしてほしいですね。

世界最先端をいく 日本の人工血小板研究

——池田先生が研究されている人工血小板についてはいかがですか。

池田 人工血小板については、欧米でもほとんど取り組みがありません。速い血流のなかでヒトの血小板と同じように、傷ついたところにすつと集まり、そこで止血をするようなものをつくることはかなり難しいと思われているわけです。われわれは数年前から研究を始め、ここ二、三年でいくつかのアイデアと方向性を固めることができました。赤血球と比べるとだいぶフェイズは遅れていますが、これは歴史の差だから仕方がない。

——人工血小板をつくるための基本的な考え方を教えてください。

池田 血小板の最大の作用は止血効果です。したがって人工血小板の研究は、どんなコンセプトでつくれば止血効果のある人工物ができるのかというところから始めました。

血管が傷ついたとき、血小板は、血管の壁にあるいくつかのタンパク質の何をどのように認識してどんな機構でそこに集まってくるのか。その止血の仕組みを詳細に検討した結果、血小板の表面に同定されている多くのタンパク質のなかから次の二つのタンパク質を選びました。

まず、非常に早い血流の状況下で血管の傷を見つけるGPIIbというタンパク質（GPⅡ・グライコプロテインⅡ糖タンパク）。次に、効率よく長い間一カ所にとどまらせるためのタンパク質、GPIIb-A2-Aです。そのほか、それぞれが互いに集まれるように、いわば糊の役目を果たすフィブリノーゲンも重要なタンパク質です。この三つのタンパク質の働きにより、傷口に集まってきて止血する仕組みをもたせることを考えました。

これらのタンパク質を運ぶ役目を担う「担体」には、脂肪の塊であるリポゾームとタンパク質の重合体であるアルブミンの二つを選びました。その二つは、人に入れても安全だということが分かっていますし、いろいろなタンパク質を詰め込むことができるという優れた性質をもっているからです。

現在は、筑波大学の血液内科と共同で動物実験を行っています。その効果が確実に分かってくれば、人工血小板のプロ

トタイプがある程度つくれたということになるでしょう。プロトタイプができれば、担体としてのリポゾームやアルブミンの適性、投与時の副作用の有無などの問題を解決し、実用化へのステップに移っていくことができると思います。

もつとも、プロトタイプはまだ欧米でも定まっています。どういうものをつくれれば血小板の代わりを果たせるか、まだ分かっていないのです。その点では、人工血小板の開発に関してはまだまだ一〇年ぐらいはかかるでしょうね。

——血小板の研究はまだ欧米でもあまり進んでいないとのことですが、逆にいえば、日本で現在、先生方が行われている研究が世界の最先端にあるというわけですね。

池田 そうですね。数年前にアメリカでも心臓病学会やFDA、陸軍・海軍の主催で初めて血小板の代替物についてのシンポジウムが開かれましたが、そのときの議論は、われわれのように人工物を本格的につくろうというのではなく、血小板を凍結乾燥しようというアプローチなんですね。いわゆるフリーズドライ方式です。

もう一つは、血小板の膜のもつ止血作用に注目し、期限が切れた血小板の膜だけを集めて粉にし、水に溶かして体内に

インタビュー 「人工血液」の可能性を探る

入れるというようなアプローチ。そのような試みが血小板研究の主流なんです。

マイナス一八〇℃での凍結保存の有効性が三〇年近く前から確かめられていたことから凍結保存という考え方もありましたが、保存のコストと手間を考えると臨床の場ではあまり役に立つとは言えません。

再生医療とは異なる独自のメリット

——現在、血液中の三つの成分を人工的につくっているとお話でしたが、将来的には、完全に血液と同じものをつくることのできるのでしょうか。

池田 それは再生医療の分野ですね。人工血液とはまったくアプローチが異なります。再生医療は、血液をつくる仕組みを十分に理解し、その仕組みを体のなかに再構築して自前の血液を生産しているというものです。一方われわれは、でき上がった赤血球や血小板の働きを理解し、それが体内で不足しているときに、それと同じ働きをもっているものをつくる機能で代替するという立場です。

再生医療は人工血液と競合する？

池田 再生医療は、非常に魅力的なテーマで効果的なものですが、血液の病気は造血幹細胞そのものの病気であるものが

多い。自分でうまく血液をつくれなから、他人の造血幹細胞を入れて血液をつくらせるということになれば、献血による輸血と同じ問題が出てきます。血液の代替というのをどう考えるかにもよりますが、安全に血を止めたり、酸素を運んだりできる人工物をつくっておけば、いろいろな場面で役に立つのは確かだと思います。

——人工血液の限界、あるいは課題はどこにあるとお考えですか。

池田 コストをどのくらい下げられるかということが一番問題だと考えています。でも、これはおそらくテクノロジーの進歩でクリアできる。あとは、薬と同様に長く使ったときの副作用をどうみておくかという安全性の問題ですね。この二つを乗り越えられれば、かなり早い時期に実用化できるはずですよ。

それから、やはり手軽に臨床に応用できるということも必要だと思います。われわれが研究中の人工血小板でも、理論的には確かに止血の効果が確認できていますが、これが日常で本当に使えるようになるためにはコストの問題、安全性の問題をクリアしたうえで、手軽でなければならぬでしょう。そこはまだまだ、これから取り組んでいかなければならない領域だと認識しています。