

の割合で5日連続して静脈内投与した。投与は10ml/kg/hrの速度で行った。

PEG-Hbはウシ赤血球から作成したもので、ウシ血液から赤血球を遠心により分離後蒸留水で溶血させてストローマフリーヘモグロビン(SFH)とし、これにPEGを修飾させたものをPEG-Hbとして用いた。

PEG-Hbの効果を判定する項目として、臨床所見の観察と血液検査を毎日実施し、貧血の回復と原虫の抑制状況を観察した。

実験終了時には安楽死して病理解剖を行い、肉眼所見を観察後、ホルマリン固定パラフィン切片を作成して、ヘマトキシリンエオジン染色を施し組織所見を観察した。これらの所見は無処置群と比較した。

#### 倫理面への配慮

イヌの実験に当たっては、麻布大学獣医学部倫理委員会に研究計画書を提出し、委員会の認可を受けて実験を行った。また、実験中はイヌの体調に対して注意を払い、実験終了時にはペントバルビタールにて麻酔後、安楽死させた。

#### C. 研究結果

急性貧血時にPEG-Hbを投与した群では、無処置群に比較して血中Hb量は高値を示し、その後の貧血の回復状況も早かったが、投与期間中血色素尿が、投与終了後3-4週間目には軽度の黄疸が見られた。血色素尿は投与終了後3日目には見られなくなり、黄疸は実験終了時には消失しイヌは極めて元気であったが、解剖所見では肝臓に白点が散在し、組織所見では結合織の増生、顆粒球を中心とする細胞浸潤があり炎症があったことが疑われた。他の臓器では

腎臓の尿細管上皮細胞と脾臓のマクロファージ内にヘモジデリンの沈着が見られたが、無処置群にも同様の所見が得られたことから、*Babesia gibsoni*による溶血によるものと思われた。

#### D. 考察

本研究は、獣医学領域において現在問題になっているイヌ*Babesia gibsoni*感染症に対する人工血液の効果を検討したのだが、わが国でヒトの感染症例が確認されているげっ歯類を宿主とする*Babesia microti*による疾患や、マラリアなどの住血原虫性疾患の治療モデルとしても有用と思われる。獣医学領域においては、イヌの*Babesia gibsoni*感染症の他、ネコの*Haemobartonella felis*感染症、イヌとネコのタマネギ中毒やネコの糖尿病時にみられるハインツ小体形成溶血性貧血、免疫介在性溶血性貧血などの溶血性疾患があり、これらの疾患では自己免疫過剰などの理由で全血あるいは赤血球輸血が無効となる場合がある。そこで、これらの疾患に対して人工血液が応用可能であれば、獣医臨床に対する貢献は計り知れないものがあると思われる。

今回の実験で有効性が確認されたものの副作用もみられたため、適切なPEG-Hbの投与回数や投与量を明らかにし、さらに副作用の少ないことが今までの本研究班の検討で確認されているSNO-PEG-Hbの有効性を検証する予定である。また人工血液の適応疾患を明らかにするために、様々な貧血症例に遭遇し、畜主とのコンセンサスが得られれば本剤の適応を試みたいと考えている。

により、原虫感染症に起因する急性貧血治療に対する新規人工赤血球製剤の臨床的有効性が確認された。

#### E. 結論

イヌの *Babesia gibsoni* 感染症の急性貧血期に PEG-Hb を投与したところ、臨床症状が改善され自立的に回復した。このこと

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 並河和彦、須永藤子、菅野康則：大分県における *Babesia gibsoni* の感染状況. 動物の原虫病 15(1):33-35, 2000
2. Sunaga, F., Namikawa, K., Kishikawa, S. and Kanno, Y.: Immunopathological observation of lymphoid tissue and liver of gerbils and mice infected with *Babesia rodhaini*. J. Animal Protozooses 16(1): 24-30, 2001

##### 2. 学会発表

1. 小野啓、印牧信行、須賀朋子、並河和彦、和田恭則：犬の白内障及び水晶体前方脱臼における水晶体前囊中央部の厚さ. 第130回日本獣医学会学術集会、2000.10.9. 大阪
2. 佐久間一郎、仲井邦彦、並河和彦、藤井 聡、富樫広子、吉岡充弘、北畠 顕： SNO-PEG-Hb の生体適合性と臨床応用への可能性. 第8回日本血液代替物学会年次大会、2001.9.5. 東京

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	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ	文献
Nakai K, et al.	S-Nitrosylated poly-ethylene glycol-conjugated hemoglobin derivative as a candidate material for oxygen therapeutics.	Maeda H	Polymer drugs in the clinical stage: Advantages and prespective	Kluwer Academic /Plenum Publishers	New York	2002	in press	6
佐久間一郎他	NO：生理活性物質／血管作動物質	丸山征郎他	Vascular Biology Navigator	メディカルレビュー社	東京	2001	50-51	9

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	文献
Nakai K, et al.	Preparation and characterization of SNO-PEG-hemoglobin as a candidate for oxygen transporting material.	Int J Artif Organs	25	322-328	2001	1
Jun Sakano, et al.	Assessment of newly developed perfluorocarbon emulsion: oxygen carrying capacity as the blood substitute in vivo.	Art Cells Blood Subs Immob Biotech	29	389-397	2001	2
Kiyoshi Mori et al.	Aminoguanidine prevented the impairment of learning behavior and hippocampal long-term potentiation following transient cerebral ischemia.	Behav Brain Res	120	159-168	2001	3
Kiyoshi Mori, et al.	Different effects of anxiolytic agents, diazepam and 5-HT <sub>1A</sub> agonist tandospirone, on hippocampal long-term potentiation in vivo.	Pharmacol Biochem Behav	69	367-372	2001	4
Hiroko Togashi et al.	Involvement of interleukin-1b/nitric oxide pathway in the postischemic impairment of long-term potentiation of the rat hippocampus.	Neurosci Lett	313	133-136	2001	5
藤井聡他	ヘモグロビン系人工酸素運搬体の血小板に及ぼす影響と人工材料としての臨床応用の可能性.	人工血液	10	in press	2002	7
佐久間一郎他	s-ニトロソヘモグロビンの基礎と臨床.	THE LUNG perspectives	9	191-194	2001	8
北島顕	NOを放出する新たなHb修飾体が注目.	KIDS	10	5-6	2001	10
佐久間一郎	医療経済からみた人工血赤血球の展望.	KIDS	10	6	2001	11
藤井聡他	ヘモグロビン系人工酸素運搬体を用いた抗血栓性材料の開発.	循環制御	23	31-34	2002	12

20010674

以降のページは雑誌/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。