

第10回日本血液代替物学会

人工血液がもたらす未来の救急医療像を模索

血液に代わる機能を持つ血液代替物(人工血液)の開発が1980年以降活発に行われている。酸素運搬体である人工赤血球については海外で既に臨床使用されている製剤もあり、わが国でも研究が積極的に進められているが、いまだ臨床応用には至っていない。札幌市で開かれた第11回日本血液代替物学会(会長=札幌北極病院・川村明夫理事長)のシンポジウム「血液代替物の臨床応用」(司会=千葉大学大学院救急集中治療医学・平澤博之教授、慶應義塾大学内科学・村田満講師)では、臨床使用の可能性を期待させる動物実験の結果が報告された。

～パーフルオロカーボンによる液体換気療法～

通常的人工呼吸で対応できない重症呼吸不全に光明

酸素および二酸化炭素を多く溶解できるフッ素化合物の液体であるパーフルオロカーボン(PFC)は血液代替物として研究されながらもいまだ臨床使用されていないが、近年では新しい利用法として液体換気療法への応用が注目されている。千葉大学大学院救急集中治療医学の松田兼一講師は、液体換気療法の現状と可能性について報告。「臨床応用には課題が多いものの、近い将来には救急医療において必要不可欠な治療法になるだろう」と述べた。

肺洗浄、肺拡張効果で肺酸化能を促す

液体換気療法の試みは古く、第一次世界大戦で毒ガスに曝露した兵士の肺洗浄の研究から始まり、1962年の高圧下でのマウスの沈溺実験で本格化。現在は水よりもはるかに高い酸素・二酸化炭素溶解度を有するPFCで肺を満たす、全く新しい人工呼吸法が検討されている。PFCによる肺洗浄と、虚脱に陥った肺にPFCが容易に浸入することでの肺の拡張とそれによる肺コンプライアンスおよび肺シャントの改善、肺胞内での好中球集積抑制で炎症性サイトカインによる情報伝達の遮断が期待でき、通常的人工呼吸では対応できない重症呼吸不全に対しても肺酸化能が向上すると考えられている。

1989年には乳幼児の呼吸不全に対する臨床試験が初めて実施され、専用呼吸器を用いるtotal liquid ventilation (TLV)に代わり、肺内にPFCを充填したうえで従来の酸素ガスを用いた人工呼吸を行う、専用機を必要としないpartial liquid ventilation (PLV)が臨床試験の本流となり、95年から欧州で複数行われた多施設臨床試験で急性呼吸促進症候群に対する有効性が実証された。

一方、2000年に北米と欧州の56施設

～人工赤血球を用いた人工心臓充填液～

新生児の心臓手術への応用目指し検討中

人工赤血球は血液型の不適合による免疫性の副作用、血液中に潜在する肝炎ウイルスやHIVによる感染の問題を回避できる利点がある。慶應義塾大学心臓血管外科の山崎真敬氏は「輸血に頼らざるをえない新生児への開胸手術での人工心臓装置に人工赤血球を使うことで、臓器への酸素供給が十分に行われるとともに、感染の危険を防ぐことができる」と述べた。

311例を対象に検討した結果、PLV群と対照群で生存率に差はなかったが、松田講師は「同試験の対象症例は動物実験で有効性が示された急性呼吸促進症候群だけではなく、また、施行中はPFCを補充するのみで肺内PFCの全交換が行われなかったなど、方法も適切ではない」として、「同試験ではPLVの有効性を最大限に発揮できなかった。至適条件を確立したうえで再び実施されるべき」との見方を示した。

従来型人工呼吸ではないとの認識を

松田講師と研究グループの平山陽氏らは、これまでも肺障害モデルラットでのPLVの肺胞内滲出液洗浄除去効果、肺酸化能の改善、メデイエータ産生抑制効果などを確認している。また、TLVについても重力を利用したラット専用呼吸器を開発しており、本格的な動物実験を可能にした。

ラットに肺障害を起こさせ、48時間後にこの機器を用いて2時間のTLV治療を行った後、7日目に肺線維化の過程で産生されるα-SMAのmRNA発現量を調べた検討では、TLV治療群は対照群に比べてα-SMAのmRNA発現量が抑えられた。松田講師は「TLVは肺線維化予防に有効であり、これは肺線維化の過程で産生される種々のメデイエータを抑制したPFCの炎症反応抑制効果」と推測している。

液体換気療法の課題は、高比重の液体で肺を満たすために肺損傷を起こしやすくなること、心臓にも圧がかかるために血行動態に影響が出ることだ。同講師は「臨床応用では従来の人工呼吸とは全く違うことを認識した長期的な検討が行われなければならない」と締めくくった。

欠点である半減期の短さを逆利用

新生児への心臓手術の成績は大きく向上しているが、体重3kgの新生児の循環血液量は200mL程度であり、このような低体重の患者に対して近年の人工心臓装置を使用した場合、無輸血充填では充填量が限界まで少なくなったとしても運転中に血液が希釈されるため、臓器への適正

な酸素供給が保証されなくなるとの問題が残っている。このため、新生児に対しては輸血血液を充填せざるをえないが、これには感染のリスクがある。山崎氏はこのジレンマを解決する手段として、ナノテクノロジーの産物であるヘモグロビン(Hb)小胞体(Hbを小胞に封入した人工赤血球)に注目。「短時間の血液希釈なら輸血に代わってHb小胞体で補えるのではないかと」の仮説を立て、人工心臓充填液の研究を重ねている。

現段階の人工赤血球は半減期が30時間程度と短いのが欠点だが、人工心臓稼働中に生ずる血液希釈状態は数時間程度であり、同氏は「その数時間だけ血液として酸素を運搬する役割を果たし、その後、速やかに代謝されるのなら、Hb小胞体は小児の開心術が抱える問題を解決に導く」と説明。同氏はラットを用いて慢性人工心臓モデルを作製。体重400gのラットの循環血液量は22mLであり、人工心臓にはHb小胞体を用いた充填液を30mL充填し、新生児への人工心臓使用に近い状況で検討を開始した。

その結果、術前の人工心臓中のヘマトクリット値(血液に対して血球成分が占める割合)は43%だが、運転中は希釈されて12%にまで減少した。しかし、Hb小胞体がラットの各臓器への酸素供給を補っていることが確認されており、術後のラットの行動に術前との差異は認められなかった。

～人工赤血球による40%血液交換～

ラットは犠牲死させるまで生存

早稲田大学理工学総合研究センターは慶應義塾大学呼吸器外科と共同で、輸血システムを補完する人工赤血球の実現を目指しており、「ヘモグロビン(Hb)小胞体分散液が赤血球と同等の酸素運搬機能を有する最有力の物質系」と提案している。同センターの酒井宏水助教授は、Hb小胞体による血液交換の可能性を検討。ラットで循環血液の40%を交換して回復過程を見た実験では、全例とも犠牲死させるまで生存していたと報告した。

同助教授らはラット40匹について、Hb小胞体をアルブミンに分散させた溶液、またはアルブミン単独の溶液で脱血を繰り返して、臨床現場で想定される血液交換率40～50%を考慮して、ラット循環血液の40%を交換。14日後までの血液学的・血液生

次世代医療に不可欠な人工血液開発

緊急医療に必要な不可欠となる血液代替物としての酸素輸液(人工赤血球)は、次世代医療の重要な課題に位置付けられており、長期間備蓄できる安全で血液型不適合の心配のない人工赤血球がいつでも供給できるようになれば、災害医療対策が大きく進展する。また、人工赤血球は赤血球よりも小粒径で粘度も低いことから、体組織や臓器の酸素化に有効であり、術前血液希釈液、体外循環や移植を含めた臓器保存灌流液、梗塞部位への酸素供給液、組織再生のための人工臓器細胞培養液などに期待されている(図)。

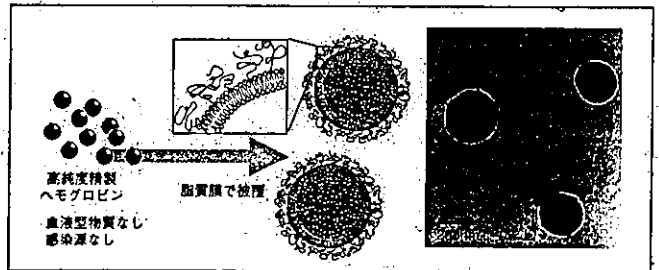
また、酸素供給が絶たれると最も早く障害を受ける海馬についても術前、術後7日目で神経細胞の脱落などの病理学的変化は認められず、肺、肝、腎などについても特に異常はなかった。

以上から、同氏は「ラット慢性人工心臓モデルでの人工赤血球使用は技術上の問題もなく、人工心臓装置で人工赤血球を安全に使える可能性が示唆された」と述べ、「今後は低酸素状態下の脳領域での検討を重ねることで効果を証明し、大動物、さらには臨床応用につなげていきたい」と展望した。

化学的検査と臓器の重量測定、組織病理学的検討を行った。

その結果、両群ともにヘマトクリット値は7日後に完全に回復し、1～3日後に脾臓肥大が見られた。特にHb小胞体投与群で顕著であったが、いずれも7日後には完全に正常値に復した。同助教授は「原因はHb小胞体の捕捉分解だけではなく、ラットに特有の脾内造血の亢進が考えられ、これがヘマトクリット値の急速な回復に貢献した」と推測している。Hb小胞体投与群では14日後に肝と脾にわずかにヘモデジリン沈着が認められたが、血液生化学的検査では鉄/ビリルビン濃度や肝機能のマーカーに異常はなかった。同助教授は「Hb小胞体が老化赤血球と同様に速やかに分解され、排泄あるいは再利用されているようだ」と見ている。

〈図〉人工赤血球として期待されるヘモグロビン小胞体



(提供: 酒井宏水助教授)

Fake blood may save thousands of lives

From Leo Lewis in Tokyo

AFTER 25 years of false dawns and setbacks, a Japanese professor claims to have cracked one of medical science's greatest challenges by producing entirely synthetic red blood cells.

The development takes Professor Eishun Tsuchida and his group of biochemists at Waseda University, Tokyo, to the very forefront of an intensely competitive global race. Researchers believe that one day it could remove the need for human blood donors.

Talking exclusively to *The Times*, Professor Tsuchida described the sight of the world's first litre bottle of synthetic blood as "beautiful", and something he is delighted to bring to humanity. He is working on a process that could mass produce the blood and, having proved its effectiveness and safety on monkeys and rats, will shortly begin testing it on human volunteers.

Mark Vickers, a consultant haematologist at the University of Aberdeen and member of the British Society of Haematology, advised caution. "Anything is possible, but people have been working at this for many, many years," he said. "Synthetic haemoglobins have turned out to have all sorts of

unpredictable side effects in clinical trials. If it's good, it's great, but there is a long way to go down the line yet."

The product, which remains the subject of round-the-clock laboratory trials, has several huge advantages over the real thing. It is not blood-type specific so can safely be given to any patient; it does not need screening for disease or contamination; and it can be stored at room temperature for up to two years. Normal blood, by contrast, must be refrigerated and destroyed after two to three weeks.

"Can you imagine its value in emergency situations?" Professor Tsuchida said. "Ambulances or any first aid vehicle could carry around the artificial blood without complicated storage mechanisms, knowing that they could instantly inject it into anyone who needed a transfusion."

Academic researchers and private companies across the world have been trying for decades to create a viable alternative to using human blood in transfusions and surgical operations. The standard blood donation process relies on the constant goodwill and generosity of the public and carries a variety of potential health hazards for the recipients.

The Waseda team is one of many research groups



Professor Tsuchida in his laboratory at Waseda University, and below with a bottle of synthetic blood. "Can you imagine its value in emergencies?" he said

looked as though the blood might be transparent, like the albumin," Professor Tsuchida said. "But the red colour is symbolically so important. For scientists it is the physical sign that oxygen is being absorbed and transported, the whole purpose of blood."

Although clearly excited by the potential of his invention, Professor Tsuchida has learnt to be cautious in predicting the future of artificial blood. He believes that it could be some time before it is used for anything other than emergencies. While he is now fully confident that the science itself has been cracked, he stops short of saying that his dream of artificial blood for all transfusions will soon be reality.

He admits that it currently costs about £57,000 to gener-

ate a litre of artificial blood, and that it could take a long time before mass production methods bring that figure down to more manageable levels.

He also worries that as well as creating a demand for artificial blood, Japan's rapidly ageing population may present its own hurdles. The blood demand created by longer life-spans and a burgeoning number of over-50s is rising by nearly 10 per cent every year, while the number of donors falls. All this creates a desperate need for artificial blood, said Professor Tsuchida. The problem now was money.

"Japan as a country has realised that it will soon not be able to pay its medical bills," he said. "Artificial blood may just cost too much."



Hokkaido a partner factory is produced in a laboratory — is added, the finished product is capable of absorbing oxygen at precisely the same rate as real blood. To the joy of its creators, the artificial blood is a rich, dark red.

"There was a stage where it

wordwide devoted to artificial blood. British, Japanese and American researchers have already produced artificial cells using human haemoglobin, but the Waseda effort is so far the only one to use entirely synthetic materials.

Professor Tsuchida's secret is to synthesise the protein albumin using yeast as the basic material and as an alternative to haemoglobin — a breakthrough that solves the critical problem that haemoglobin molecules are simply too small to be injected directly.

British scientists acknowledged that while synthetic blood would be a major medical advance, success in human trials remained a distant prospect. Clinical trials in Japan are due to begin in 18 months.

On the northern island of

NEWTON SPECIAL

SFではない!

驚異の近未来

マンモス復活/人工視覚/電子ペーパー/

網膜のそばに電極を埋めこんで失明患者に光を取りもどそうという、SFの世界のような研究が、その実現に向かって着実に歩を進めている。開発担当者によると、早ければ2010年ごろには「人工視覚システム」が製品化されるという。

近縁種のゾウの卵子を利用して、シベリアの永久凍土の下に眠るマンモスを復活させようとする研究者もいる。にわかには信じがたい話だが、近年のクローン技術の進展をみればあながち絵空事とはいえなくなってきた。

今月号のNEWTON SPECIALでは、近未来に実現しそうなテクノロジーのうち、革新的で思わずおどろかされる研究や、私たちの生活を大きくかえる可能性を秘めた研究の数々を紹介する。研究者たちが追い求める夢に耳を傾けながら、近未来の社会をのぞいてみよう。

協力

入谷 明

近畿大学生物理工学部教授

小澤素生

株式会社ニテック/人工視覚研究所長

満洲邦彦

東京大学大学院情報理工学系研究科教授

鈴木隆文

東京大学大学院情報理工学系研究科特任教授

太田健一郎

横浜国立大学教授・水素エネルギー研究会会長

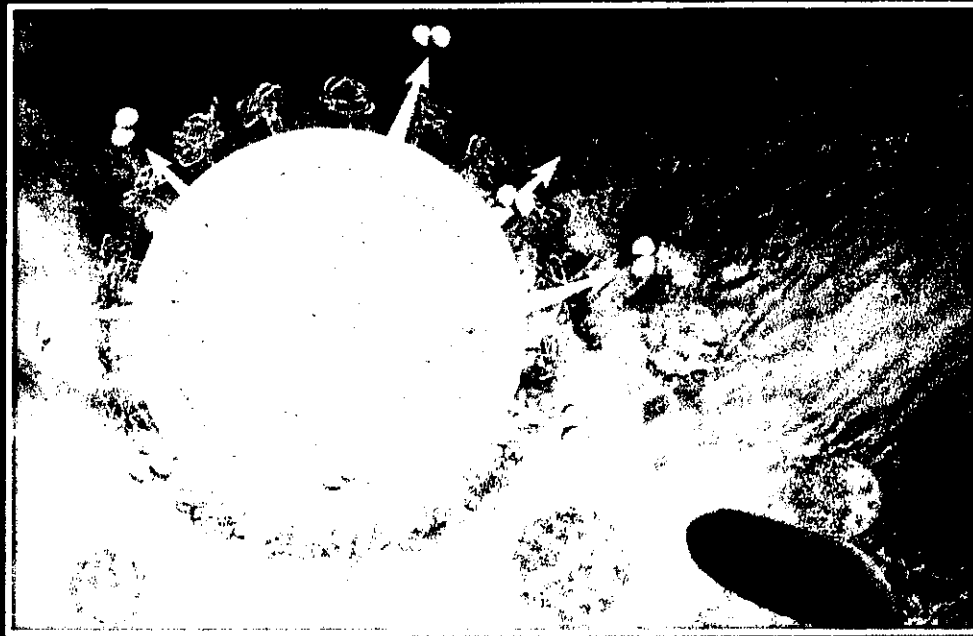
日本原子力研究所

箕浦秀樹

岐阜大学大学院工学研究科教授

テクノロジー

着るコンピューター／進まない光



開発が進む人工赤血球。長期保存が可能で感染の心配もなく、輸血用血液の不足を補う画期的なテクノロジーである。

土田英俊

早稲田大学名誉教授

酒井宏水

早稲田大学理工学総合研究センター助教

小松晃之

早稲田大学理工学総合研究センター助教

武田展雄

東京大学工学部航空宇宙工学科教授

吉田 司

岐阜大学大学院工学研究科助手

塚本昌彦

神戸大学工学部電気電子工学科教授

檀上英利

広島国際大学総合電子センター事務部長

山本 学

東京理科大学理工学部電子応用工学科教授

長谷川洋作

財団法人 未来工学研究所所長

「人工赤血球」で慢性的な輸血用血液の不足を補う

工場で大規模合成できる輸血用の「人工赤血球」。そんなおどろくべき技術の実現が近づいてきた。

少子高齢化の進行とともに輸血用血液の不足が懸念されている。血液の保存は3週間までしかできない。そのため、つねに献血をつのらなくてはならないのが現状だ。しかし人工赤血球なら年単位の長期保存が可能で、感染の心配もなく、血液型を気にする必要もない

では人工赤血球とはどのような物質なのだろうか？ 生体の赤血球の内部には、酸素を運ぶ「ヘモグロビン」が詰まっている。「しかしヘモグロビン単体を使うと副作用が出てしまいます」。そう語るのは、人工赤血球の開発を進める早稲田大学の土田英俊 名誉教授だ。アメリカでは、ヘモグロビンを重合させたり、別の高分子を結合させるな

として血圧上昇などの副作用を克服する試みが行われたが、うまくいかなかった。そこで土田名誉教授らが開発したのが、3万個ほどのヘモグロビンを脂質膜でおおった直径約250ナノメートルの「ヘモグロビン小胞体」である。ヘモグロビン小胞体はすでに霊長類で安全性が確認され、製造装置の基本設計も終わっている。ヘモグロビン小胞体は現在、期限切れの血液からヘモグロビンを高純度に単離して製造しているが、人工合成も可能だ。

土田名誉教授らは、ヘモグロビンを必要としない「アルブミンヘム」という大きさを約8ナノメートルの完全合成型人工赤血球の開発も進めており、こちらも副作用の問題をクリアしているという。数年後にはこれらの人工赤血球が医療の現場に大きな恩恵をもたらすことが期待される。

リン脂質分子二層でできた膜

酸素分子 (末梢組織で放出される)

ヘモグロビン (赤色の部分)



ヘモグロビン不要の人工赤血球

土田名誉教授らが開発を進める人工赤血球「アルブミンヘム」。遺伝子組み換えアルブミン(血しょうタンパク質)に、酸素と結合する合成ヘム(赤色の部分)を加えてつくろ。ヘモグロビンなしで赤血球の役割を果たせることを示した。人工赤血球である。約8ナノメートルと非常に小さく、血管収縮・血圧上昇の副作用もないという。土田名誉教授は2010年ごろに実用化を予定している。

100ナノメートル

ある構造
単独のヘ
ムがあるの
副作用は
土田教授

血管収縮を招きしめた
の血圧上昇

ヘモグロビン