

している。すなわち、inside-out signaling では α/β stalk の解離がインテグリン活性化をおこすことを示唆している。実際に α/β stalk 間に N-glycan を挿入し、 α/β stalk の解離を誘導することによって α IIb β 3 の活性化が見られた。また、 α IIb β 3 を bent conformer に保つことで、 α/β stalk 解離によって誘導される活性化が完全に抑制されたことから、 α/β stalk 解離は bent \rightarrow extended conformer への構造変化を誘導すると考えられる。

これらの結果から、われわれはインテグリンの活性化モデルを提唱した (図 17)。インテグリン β 鎖の stalk 領域は α 鎖の stalk 領域だけでなく、 β 鎖の head 領域と広い interface を形成している。特に β 鎖の head と stalk 領域の間の interface はインテグリンを

bent conformer に維持していると考えられる。このモデルでは、 β 鎖の head と stalk 領域の間の相互作用と β 鎖の stalk 領域と α 鎖の stalk 領域の間の相互作用は互いに影響しあう。 β head/ β stalk 間の interface の解離がおこると β stalk/ α stalk 間 interface が不安定となる。反対に β stalk/ α stalk 間 interface の解離がおこると β head/ β stalk 間 interface に影響し不安定となる。すなわち、 β stalk を挟んだ二つの interface の変化がリレースイッチのように互いに伝達しあうのである。Inside-out signaling では細胞内ドメインと talin などの細胞内蛋白質の結合が β stalk/ α stalk interface の解離をひきおこす。これが β head/ β stalk interface を不安定化させるため、extended conformer への

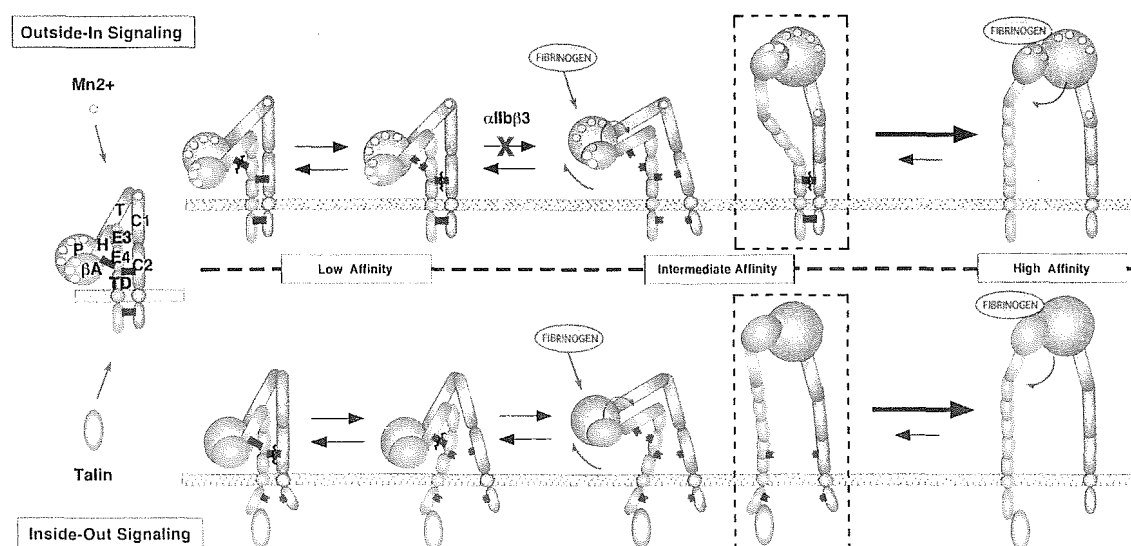


図 17. インテグリン活性化のリレースイッチモデル

ることが可能であることがわかった。
今後の課題としては、非常に効率よく
切断される配列を C-D loop 内に導入
すること、人工血小板粒子内にトロン
ビン、PDI などの酵素を内包させ、血
栓形成部位で放出させる機能を持た
せるなどの検討が必要である。

結論

α IIb β 3 インテグリン bent conformer
が low-affinity form であり、extended
conformer が high-affinity form であるこ
とが証明された。 α/β stalk 間を開く
ことによって α IIb β 3 が活性化される
ことから、inside-out signaling では α/β
細胞内ドメイン解離に引き続いて
 α/β stalk の解離がおこることにより、
bent \rightarrow extended conformer への構造変
化が誘導されると考えられる。 α IIb
鎖の活性化変異 (Q595NTT) と β 3 鎖
の不活性化変異 (V332C/S674C など)
を組み合わせることにより、活性制御
可能な α IIb β 3 を作り出すことが可能
と考えられる。

健康危険情報：無し

研究発表

1 論文発表：Kamata T, Handa M, Sato
Y, Ikeda Y, Aiso S: Membrane-proximal
alpha/beta stalk interactions differentially
regulate integrin activation. J Biol Chem
280: 24775-83, 2005

2 学会発表：

日本血栓止血学会第 26 回総会

Kamata T, Handa M, Ikeda Y, Aiso S:

The membrane-proximal α calf-2/ β
EGF4- β TD interdomain interaction
regulates integrin activation. The 45th
annual meeting of the American Society
of Hematology, San Diego, USA,
December 6-9, 2003

Kamata T, Handa M, Ikeda Y, Aiso S:

Dissecting the structural rearrangement
and activation of α IIb β 3 integrin with a
disulfide bridge. The 46th annual meeting
of the American Society of Hematology,
San Diego, USA, December 4-7, 2004

Kamata T, Handa M, Ikeda Y, Aiso S:

Platelet α IIb β 3 integrin constrained in the
extended conformer represents a highly
activated form. The XXth Congress of
the International Society on Thrombosis
& Haemostasis, Sydney, Australia,
August 6-12, 2005

知的財産権の出願・登録：なし

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
Takeoka S	Design and modification of nanoparticles for Blood Substitutes	Ishii H, Suematsu M, Tanishita K, Suzuki H	Organ Microcirculation: A gateway to diagnostic and therapeutic interventions	Springer-Verlag Tokyo	2005	35-41
武岡真司	人工血液（赤血球、血小板）の最近の進歩	化学工学会 関東支部編	最近の化学工学 56 先端医療における化学工学	化学工学社	2004	49-57

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takeoka S, Okamura Y, Teramura Y, Watanabe N, Suzuki H, Tsuchida E, Handa M, Ikeda Y.	Function of fibrinogen γ -chain dodecapeptide-conjugated latex beads under flow	Biochem Biophys Res Commun	312	773-779	2003
Teramura Y, Okamura Y, Takeoka S, Tsuchiyama H, Narumi H, Kainoh M, Handa M, Ikeda Y, Tsuchida E	Hemostatic effects of polymerized albumin particles bearing rGPIa/IIa in thrombocytopenic mice	Biochem Biophys Res Commun	306	256-260	2003
Watanabe N, Nakajima H, Suzuki H, Oda A, Matsubara Y, Moroi M, Terauchi Y, Kadowaki T, Suzuki H, Koyasu S, Ikeda Y & Handa M	Functional phenotype of phosphoinositide3-kinase p85 α -null platelets characterized by an impaired response to GPVI stimulation	Blood	102(2)	541-548	2003
岡村陽介、寺村祐治、武岡真司、土田英俊、鈴木英紀、渡邊直英、半田誠、池田や祖	フィブリノーゲン γ 鎖ドデカペプチド結合粒子の結晶板代替物の展開	人工血液 (Artificial Blood)	11(4)	205-210	2003
武岡真司・岡村陽介	止血機能を有する微粒子系の設計と機能評価	Cardio Anesthesia	8 (1)	35-42	2004
武岡真司・岡村陽介	血小板代替物の展開	Molecular Medicine	41 (12)	1494-1500	2004
武岡真司・岡村陽介・池田康夫	血小板代替物の担体設計から Drug local delivery の可能性	日本血栓止血学会誌	15(1)	21-26	2004

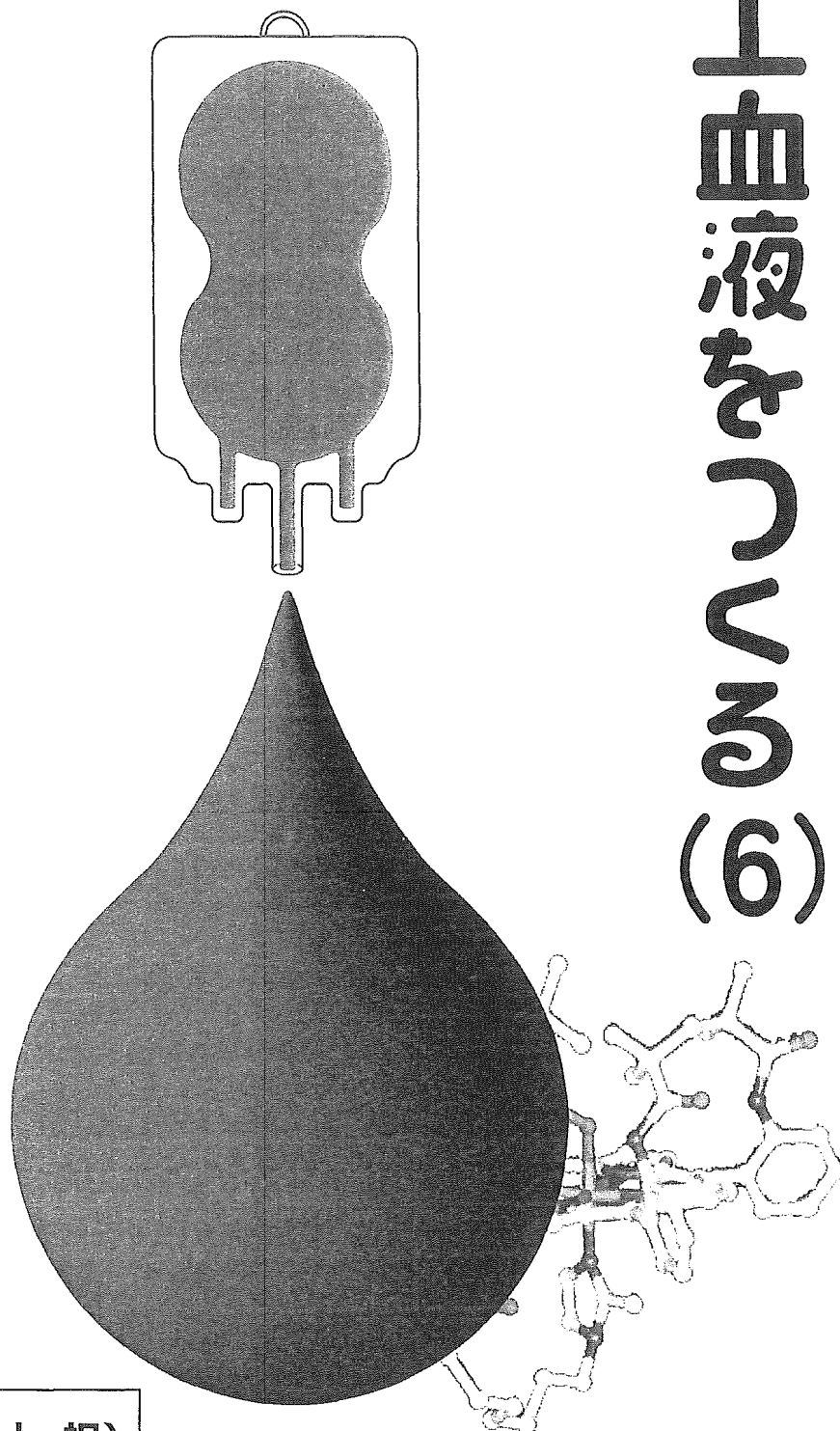
Goto S	Propagation of arterial thrombi Local & remote contributory factors	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	2207- 2208	2004
Hagihara M, Higuchi A, Tamura N, Ueda Y, Hirabayashi K, Ikeda Y, Kato S, Sakamoto S, Hotta T, Handa S & Goto S	Platelets, after exposure to a high shear stress, induce II10-producing mature dendritic cells in vitro	J of Immunol	172	5297-5303	2004
Goto S, Tamura N, Ishida H	Ability of anti-glycoprotein IIb/IIIa agents to dissolve platelet thrombi formed on a collagen surface under blood flow conditions	J of Am Colledge of Cardiol	44 (2)	316-323	2004
Goto S	Understanding the mechanism of platelet thrombus formation under blood flow conditions and the effects of new antiplatelet agents	Current Vascul Pharmacol	2	23-32	2004
Goto S	Understanding the mechanism and prevention of arterial occlusive thrombus formation by anti-platelet agents	Curr. Med. Chem -	2	149-156	2004
Okamura Y, Takeoka S, Teramura Y, Maruyama H, Handa M & Ikeda Y	Hemostatic effects of fibrinogen- γ chain dodecapeptide-conjugated polymerized albumin particles in vitro and in vivo	Transfusion	45	1221-1227	2005
Okamura Y, Maekawa I, Teramura Y, Maruyama H, Handa M, Ikeda & Takeoka S	Hemostatic effects of phospholipids vesicles carrying fibrinogen γ chain dodecapeptide in vitro and in vivo	Bioconjugate Chem	16	1589-159 6	2005
Kamata T, Handa M, Sato Y, Ikeda Y and Aiso S	Membrane-proximal α / β stalk interactions differentially regulate integrin activation	J Biol Chem	280(26)	24775- 24783	2005
武岡真司	人工赤血球・人工血小板の開発の現状	臨床麻酔	29 (4)	721-726	2005
武岡真司	機能性分子素子としての人工赤血球・人工血小板の構築	日本顕微鏡学 会関東支部	第29回講 演会予稿集	15-21	2005
Okamura Y, Handa M, Suzuki H, Ikeda Y & Takeoka S	New strategy of platelet substitutes for enhancing platelet aggregation at high shear rates: cooperative effects of a mixed system of fibrinogen γ chain dodecapeptide- or glycoprotein Ib α -conjugated latex beads under flow conditions	J of artificial organs	In press		2006
Goto S, Tamura N, Ishida H, Zaverio M, Ruggeri	Dependence of platelet thrombus stability on sustained glycoprotein IIb/IIIa activation through adenosine 5'-diphosphate receptor stimulation and cyclic calcium signaling	J of Am Colledge Cardiol	47(1)	155-162	2006

その他

厚生労働省科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

平成17年度 研究成果発表会

人工血液をつくる (6)



平成18年2月11日(土・祝)

時間: 13:00~17:00

日本科学未来館 7F みらい CAN ホール

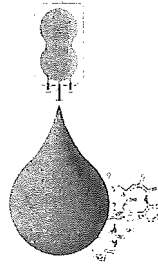
主 催: 厚生労働省科学研究班

小林 紘一、四津 良平、池田 康夫、末松 誠、黒澤 良和、鈴木 和男、
辻 浩一郎、千葉 滋、白井 睦訓

財団法人 日本公定書協会

後 援: 日本血液代替物学会 慶應義塾大学 医学部 呼吸器外科

協 力: 日本科学未来館



ご挨拶

このたびは厚生労働省科学研究・医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の平成17年度研究成果発表会「人工血液をつくる(6)」にご参加を頂きまして有難うございます。

20世紀に輸血による治療が確立し、多くの人々が輸血治療の恩恵に浴することができるようになりました。また、輸血治療によって引き起こされる望ましくない副作用や合併症についても理解が深まり、輸血はさらに安全な治療手段となっています。

血液を介して起こる感染症はかなり解明されてまいりましたが、現在でも新しいウイルスやプリオン病に関してはまだ十分に解明されているとはいえない状態にあります。

輸血の利用を考えると少子高齢化という社会構造の変化に伴い献血による血液の供給が減少し、高齢者において使用が増加する傾向は今後も続いてゆくと考えられています。また、救急・災害医療に於いて血液を簡便・迅速・大量に運搬・使用できるようなシステムを構築することは重要な課題であります。

このような状況で、輸血を補完する治療法として考えられているのが人工血液です。

人工赤血球では血液型に関係なく、室温で保存が可能で、感染症の危険性のない物質を目指して研究開発を進めており、現在、臨床応用が可能であると考えられる製剤が開発されています。人工赤血球は、救急・災害時の輸血代替、外傷や手術時の輸血代替に使用するだけでなく、粒径が小さいことを利用して、癌や虚血性疾患の治療にも利用できると考えられています。

人工血小板では血小板が少なくなって止血に異常が起こった時に血小板の役割を果たす物質です。この分野でも血小板の働きを細かく解明することで人工血小板として果たす役割が明らかとなり、高分子化学の発達にもなってめざましい成果が得られる様になりました。

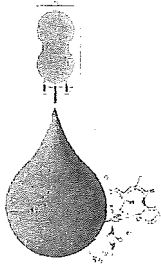
人工抗体は感染症に対する治療に用いるため研究が進んでいますが、免疫治療の一環として悪性腫瘍に使用できるようになったり、特殊な炎症の治療薬などとして使用できる可能性も研究されています。

また、輸血用の血液を生化学的に改良し、貯蔵期間を延ばすと同時に新たな機能を付加して現在の輸血用血液を越える性格をもたせる研究や、胚性幹細胞を用いて赤血球や血小板、抗体などを試験管の中で製造し、血球の形で利用することについての研究にも進歩が見られてきました。

本日は10人の先生方から上記についての研究成果の最先端と今後の展望についても発表していただき、血液の機能、人工血液の必要性、開発状況などについてご理解を深めていただければ幸いです。

平成18年2月11日

慶應義塾大学 医学部 外科教授
小林紘一



発表概要と演者紹介

1 人工赤血球の臨床応用へ向けて

慶應義塾大学 医学部 教授 小林 紘一

私どもは早稲田大学と共同して期限切れの献血液から酸素を結合するヘモグロビンを高純度に分離精製し、これらを脂質膜で包み粒径を250ナノメートルに調製したヘモグロビン小胞体と呼んでいる人工赤血球を開発しています。

動物での安全性試験が進み、大量に投与しても安全であることが確認され、臨床に即した動物モデルを用いた有効性の検討も進んでいます。現在は人に投与することができる製剤としての開発が進み、近い将来、実地臨床に使用できるよう研究を続けています。

紹介

こばやし こういち、慶應義塾大学 医学部外科
〒160-8582 新宿区信濃町35

一日も早く臨床で使える人工赤血球を作りたい

2 体外循環への人工赤血球の応用—その成果と今後の期待 慶應義塾大学 医学部 教授 四津 良平

小児心臓外科の領域では体重10kg以下の患者に対し体外循環を使用する場合、血液希釈を予防する目的で輸血を用いている。しかしその副作用を考えた場合、輸血を可能な限り回避するように努めなければならない。無輸血で行う人工心肺下手術では血液希釈により高次脳機能が低下するが、人工赤血球を用いることで機能低下を予防できることを実験的に確認した。現在、人工心肺の充填液としての臨床応用を目標に研究を進めている。

紹介

よづ りょうへい、慶應義塾大学 医学部外科(心臓血管)
〒160-8582 新宿区信濃町35 yozu@sc.itc.keio.ac.jp

当教室では低侵襲心臓外科手術の推進に尽力しており、人工赤血球の応用に大きな期待を抱いている。

3 人工血小板をつくる—これまでの研究成果と今後の課題 慶應義塾大学 医学部 教授 池田 康夫

血小板は止血に不可欠な血液細胞です。血小板の数が減少すると致命的な出血を起こしますので、出血を防ぐ為や、出血時の治療として、血小板輸血を行います。

血小板製剤は室温で保存する上、その保存有効期間が短い事もあって、多くの問題を抱えています。感染の危険の無い、安全でいつでも容易に入手可能な血小板製剤を十分量提供する体制の整備が必要な訳ですが、私達はその解決法として人工血小板の開発に取り組んでいます。

血小板は多彩な機能を持つ血液細胞である事から、人工血小板開発研究には多くの困難を伴い、海外では殆ど研究の進展は見られず、我が国での取り組みが最も進んでいると言えます。

本セミナーでは、どのような戦略で人工血小板を作ろうとしているのか?どこまで研究が進み、現在どういう物が作られているのか?について平易に解説すると共に、近い将来の臨床応用にむけて、解決すべき課題は何か?についても発表したいと思います。

紹介

いけだ やすお、慶應義塾大学 医学部 内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 yikedada@sc.itc.keio.ac.jp

米国への留学に始まり、30余年、一貫して血小板の臨床、基礎研究に取り組んできました。人工血小板の開発という難問題を解決する事で研究の集大成をしたいと思っています。

4 付加価値赤血球製剤による虚血性臓器障害の改善 慶應義塾大学 医学部 教授 末松 誠

国民の篤志で得られた限られた量の血液をできる限り多くの患者に供給するためには、少量でも有効に酸素運搬をできる付加価値赤血球製剤の開発が不可欠である。本研究では膜透過性の高い低分子ガス(NO, CO)による蛋白質機能修飾技術を利用し、ヘモグロビン立体構造を人為的に制御することにより酸素放出能と血流改善効果を最大限に引き出す付加価値赤血球製剤を開発し、その有効性を検討したのでここに報告する。

紹介

すえまつ まこと、慶應義塾大学 医学部 医化学教室
〒160-8582 新宿区信濃町35

宇宙の最も初期にできた物質であるガス分子の病態生化学(Gas Biology)を標榜してヒトに役立つ医学生物学研究を目指しています。

5 感染症および癌治療薬としてのヒト抗体の開発 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授 黒澤 良和

我々は、感染症及び癌に対するヒト抗体治療薬の開発を進めている。ウイルスや病原菌毒素を中和する抗体は、元来ヒト体内で作られており、新生児や免疫力が低下した患者に対しては治療効果の高い抗体治療薬は作れるはずであるが、現在までにRSVに対する抗体のみが市販されている。一方、癌に対する抗体治療薬は世界的に数多く開発が進められている。我々も精力的に研究を実施しているが、どのような条件が満たされた時に臨床試験を実施できるか課題が残されており、その現状を報告する。

紹介

くろさわ よしかず、藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 免疫学研究部門
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 kurosawa@fujita-hu.ac.jp

感染症や癌に対する治療用ヒト抗体を自在に作り出す研究グループでありたい。

6 安全な人工ガンマグロブリン製剤の開発の現状—血管炎治療をめざして 国立感染症研究所 生物活性物質部 室長 鈴木 和男

小児の血管炎である川崎病の治療は大量ガンマグロブリン製剤 (IVIg) 治療を施行するようになってから、重篤な病態は激減し、また、高齢者に近年増加している難治性のMPO-ANCA関連血管炎においても、IVIg治療が有効である。また、他の難治性疾患や重症感染症治療にも使用されており、ガンマグロブリン製剤の使用量が増加している。しかし、感染リスクの軽減から、安全性を確保した人工化製剤が求められている。本シンポジウムでは、「人工ガンマグロブリン製剤」の開発の現状を紹介する。

紹介 すずき かずお、国立感染症研究所・生物活性物質部
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 ksuzuki@nih.go.jp
感染症リスクのない安全性の高い人工ガンマグロブリン製剤の開発をめざしています。

7 ヒトES細胞から血液をつくる 東京大学 医科学研究所 助教授 辻 浩一郎

現代医学の著しい進歩にもかかわらず、輸血療法は現在の医療においても不可欠な治療法ですが、その輸血用血液不足が社会問題となっています。また、エイズ、C型肝炎など、輸血に伴う感染症の危険性も大きな問題となっています。私達は、半永久的に増やすことができるヒトES細胞から、輸血用の血液細胞をつくることができれば、こうした問題は解決するのではないかと考えました。今回は、そのヒトES細胞から血液をつくるお話をしたいと思います。

紹介 つじ こういちろう、東京大学 医科学研究所・先端医療研究センター・細胞療法分野
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 tsujik@ims.u-tokyo.ac.jp
私は、附属病院では、白血病の子供達の治療に携わる小児科医です。子供達のために、安全な血液ができることを願っています。

8 幹細胞から血液をつくる 東京大学附属病院 無菌治療部 助教授 千葉 滋

「幹細胞」から分化を誘導することにより、輸血可能な血球製剤を作ろうとする取り組みを紹介します。そもそも「幹細胞」とは何か、どのような種類の血球産生が試みられているか、体内でできる血球にどこまで近づいているか、などを考えていきます。非生物製剤である「人工血液」とは全く発想の異なるアプローチですが、近年話題になることも多い「幹細胞」研究についての理解の一助になれば、とも考えています。

紹介 ちば しげる、東京大学医学部附属病院 無菌治療部
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
21世紀にふさわしい新しい輸血体制が実現できればと願っています。

9 幹細胞からのリンパ球の成り立ちの解明とその利用 山口大学 医学部 教授 白井 睦訓

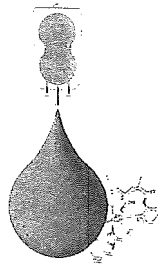
血球は骨髄中の造血幹細胞から分化するが、幹細胞が多系列分化能を保持しながら自己複製能を維持できる機構の解明は、再生医療技術を利用した人工血液開発に極めて重要である。本研究では造血幹細胞の安定培養供給技術やその移植による免疫系組織再構築と分化制御技術の開発と応用を試みる。

紹介 しろい むつなり、山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系専攻生体情報医学領域ゲノム・機能分子解析分野
〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1 mshirai@yamaguchi-u.ac.jp
人工血液の重要部分であるリンパ球について、幹細胞からの分化機構と関連重要遺伝子の機能を解明して人工血液医療への応用、展開をします。

10 人工血液開発計画の経緯と近未来の展開 早稲田大学・理総研センター(酸素輸液プロジェクト主任) 早大名誉教授 土田 英俊

献血／輸血制度が国民の健康福祉に貢献し始めて50年、未解決問題も残っています。人工血液の実現が問題点解決と期待され、我国でも1970年代から技術開発が出現しましたが、1980年代には日本赤十字社、厚生省 からの強い要請もあり、特別に研究用に限定して献血々液の供給を頂きました。1997年からは厚労科研費助成もあり、国の基本方針として強力な支援を受け、着実に進歩が得られています。今年からは具体的試料 (GLP, GMP) による臨床試験開始を予定致しております。

紹介 つちだ えいしゅん、早稲田大学 理工学総合研究センター・顧問研究員(早大名誉教授・酸素輸液プロジェクト主任)
〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1 Eishun@waseda.jp
救急救命と危機管理対策とし、酸素輸液の常備を国家施策に。。。



プログラム

- 13:00~13:05 「開会の挨拶」
慶應義塾大学 医学部 学部長 内科 教授 池田 康夫
- 13:05~13:15 「挨拶」
厚生労働省 医薬食品局 血液対策課 課長 関 英一
日本赤十字社 血液事業本部 田所 憲治
血液事業経営会議 総括委員
- 13:15~13:35 「人工赤血球の臨床応用へ向けて」
慶應義塾大学 医学部 教授 小林 絃一
- 13:35~13:55 「体外循環への人工赤血球の応用
—その成果と今後の期待」
慶應義塾大学 医学部 教授 四津 良平
- 13:55~14:15 「人工血小板をつくる
—これまでの研究成果と今後の課題」
慶應義塾大学 医学部 教授 池田 康夫
- 14:15~14:30 休憩
- 14:30~14:50 「付加価値赤血球製剤による虚血性臓器障害の改善」
慶應義塾大学 医学部 教授 末松 誠
- 14:50~15:10 「感染症および癌治療薬としてのヒト抗体の開発」
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授 黒澤 良和
- 15:10~15:30 「安全な人工ガンマグロブリン製剤の開発の現状
—血管炎治療をめざして」
国立感染症研究所 生物活性物質部 室長 鈴木 和男
- 15:30~15:45 休憩
- 15:45~16:05 「ヒトES細胞から血液をつくる」
東京大学 医科学研究所 助教授 辻 浩一郎
- 16:05~16:25 「幹細胞から血液をつくる」
東京大学附属病院 無菌治療部 助教授 千葉 滋
- 16:25~16:45 「幹細胞からのリンパ球の成り立ちの解明とその利用」
山口大学 医学部 教授 白井 睦訓
- 16:45~16:55 「人工血液開発計画の経緯と近未来の展開」
早稲田大学・理総研センター(酸素輸液プロジェクト主任)
早大名誉教授 土田 英俊
- 16:55~17:00 「閉会の挨拶」
慶應義塾大学 医学部 外科 教授 小林 絃一

連絡先:慶應義塾大学 医学部 総合医科学研究棟 2S8室 担当:堀之内 宏久

電話:03-5312-5925 FAX:03-5312-5926

e-mail: horinouc@sc.itc.keio.ac.jp home page:http://okipura.com/art_bl/

厚生労働科学研究費補助金

医薬・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

平成15年度～17年度 総合研究報告書

認識部位担持リポソーム・アルブミン重合体の
安全性と止血効果の評価

別冊集

主任研究者 池田 康夫
慶應義塾大学医学部内科学 教授

平成18(2006)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

認識部位担持リポソーム・アルブミン重合体の安全性と止血効果の評価
(研究課題番号：H17-医薬-070)

平成15年度～17年度 研究成果の刊行物・別冊

平成18年3月

..... 研究組織

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部 教授

(分担研究者)

半田誠 慶應義塾大学医学部 助教授

武岡真司 早稲田大学理工学部 教授

鈴木英紀 (財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 研究員

後藤信哉 東海大学医学部 助教授

鎌田徹治 慶應義塾大学医学部 講師

末松誠 慶應義塾大学医学部 教授 (15～16年度分担)

梶村眞弓 慶應義塾大学医学部 助手 (17年度 末松より引継)

村田満 慶應義塾大学医学部 教授 (15～16年度協力者/17年度分担)

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
Takeoka S	Design and modification of nanoparticles for Blood Substitutes	Ishii H, Suematsu M, Tanishita K, Suzuki H	Organ Microcirculation- A gateway to diagnostic and therapeutic interventions	Springer-Verlag Tokyo	2005	35-41
武岡真司	人工血液(赤血球、血小板)の最近の進歩	化学工学会 関東支部編	最近の化学工学 56 先端医療における化学工学	化学工学社	2004	49-57

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takeoka S, Okamura Y, Teramura Y, Watanabe N, Suzuki H, Tsuchida E, Handa M, Ikeda Y.	Function of fibrinogen γ -chain dodecapeptide-conjugated latex beads under flow	Biochem Biophys Res Commun	312	773-779	2003
Teramura Y, Okamura Y, Takeoka S, Tsuchiyama H, Narumi H, Kainoh M, Handa M, Ikeda Y, Tsuchida E	Hemostatic effects of polymerized albumin particles bearing rGPIa/IIa in thrombocytopenic mice	Biochem Biophys Res Commun	306	256-260	2003
Watanabe N, Nakajima H, Suzuki H, Oda A, Matsubara Y, Moroi M, Terauchi Y, Kadowaki T, Suzuki H, Koyasu S, Ikeda Y & Handa M	Functional phenotype of phosphoinositide3-kinase p85 α -null platelets characterized by an impaired response to GPVI stimulation	Blood	102(2)	541-548	2003
岡村陽介、寺村祐治、武岡真司、土田英俊、鈴木英紀、渡邊直英、半田誠、池田や祖	フィブリノーゲン γ 鎖ドデカペプチド結合粒子の結晶板代替物の展開	人工血液 (Artificial Blood)	11(4)	205-210	2003
武岡真司・岡村陽介	止血機能を有する微粒子系の設計と機能評価	Cardio Anesthesia	8 (1)	35-42	2004
武岡真司・岡村陽介	血小板代替物の展開	Molecular Medicine	41 (12)	1494-1500	2004
武岡真司・岡村陽介・池田康夫	血小板代替物の担体設計から Drug local delivery の可能性	日本血栓止血学会誌	15(1)	21-26	2004

Goto S	Propagation of arterial thrombi Local & remote contributory factors	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	2207- 2208	2004
Hagihara M, Higuchi A, Tamura N, Ueda Y, Hirabayashi K, Ikeda Y, Kato S, Sakamoto S, Hotta T, Handa S & Goto S	Platelets, after exposure to a high shear stress, induce II10-producing mature dendritic cells in vitro	J of Immunol	172	5297-5303	2004
Goto S, Tamura N, Ishida H	Ability of anti-glycoprotein IIb/IIIa agents to dissolve platelet thrombi formed on a collagen surface under blood flow conditions	J of Am Colledge of Cardiol	44 (2)	316-323	2004
Goto S	Understanding the mechanism of platelet thrombus formation under blood flow conditions and the effects of new antiplatelet agents	Current Vascul Pharmacol	2	23-32	2004
Goto S	Understanding the mechanism and prevention of arterial occlusive thrombus formation by anti-platelet agents	Curr. Med. Chem -	2	149-156	2004
Okamura Y, Takeoka S, Teramura Y, Maruyama H, Handa M & Ikeda Y	Hemostatic effects of fibrinogen- γ chain dodecapeptide-conjugated polymerized albumin particles in vitro and in vivo	Transfusion	45	1221-1227	2005
Okamura Y, Maekawa I, Teramura Y, Maruyama H, Handa M, Ikeda & Takeoka S	Hemostatic effects of phospholipids vesicles carrying fibrinogen γ chain dodecapeptide in vitro and in vivo	Bioconjugate Chem	16	1589-159 6	2005
Kamata T, Handa M, Sato Y, Ikeda Y and Aiso S	Membrane-proximal α / β stalk interactions differentially regulate integrin activation	J Biol Chem	280(26)	24775- 24783	2005
武岡真司	人工赤血球・人工血小板の開発の現状	臨床麻酔	29 (4)	721-726	2005
武岡真司	機能性分子素子としての人工赤血球・人 工血小板の構築	日本顕微鏡学 会関東支部	第29回講 演会予稿集	15-21	2005
Okamura Y, Handa M, Suzuki H, Ikeda Y & Takeoka S	New strategy of platelet substitutes for enhancing platelet aggregation at high shear rates: cooperative effects of a mixed system of fibrinogen γ chain dodecapeptide- or glycoprotein Ib α -conjugated latex beads under flow conditions	J of artificial organs	In press		2006
Goto S, Tamura N, Ishida H, Zaverio M, Ruggeri	Dependence of platelet thrombus stability on sustained glycoprotein IIb/IIIa activation through adenosine 5'-diphosphate receptor stimulation and cyclic calcium signaling	J of Am Colledge Cardiol	47(1)	155-162	2006

研究成果の刊行物・別冊

Design and Modification of Nanoparticles for Blood Substitutes

SHINJI TAKEOKA

Key words. Liposome, Nanoparticle, Hemoglobin, Red-blood-cell substitute, Platelet substitute

Introduction

We have been developing the technology of stabilized and functionalized nanoparticles such as liposomes for 20 years. When phospholipids and cholesterol are dispersed into an aqueous solution, they spontaneously assemble to form vesicles with a bimolecular (bilayer) membrane. There are many parameters, such as size, size distribution, lamellarity (the number of bilayer membranes), membrane fluidity, surface charge, surface modification, membrane permeability, that characterize liposomes. They can be adjusted as need dictates to allow for changing encapsulation of functional molecules, release triggered by external stimuli, conjugation of functional sites on the surface, rolling or adhesion properties of liposomes, and control of blood circulation time. On the other hand, we have to consider their physical and chemical stability during storage or blood circulation. Surface modification with polyoxyethylene (POE) chains is one of the most effective ways to impart such stabilization.

In this chapter, I introduce two examples of nanoparticle application; one is a liposome encapsulating concentrated hemoglobin (Hb-vesicle) for a red-blood-cell substitute, and the other is a liposome bearing recognition proteins or peptides on the surface and used as a platelet substitute. The microcirculation, pharmacokinetics, and histopathological change were studied in relation to the characteristics of the particles as well as their oxygen-binding and releasing properties. In the case of the platelet substitutes, nanoparticles

Department of Applied Chemistry, School of Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Ohkubo, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8555, Japan