

Human plasma protein modified to bind oxygen reversibly

Albumin engineered for artificial blood

A modified version of human serum albumin (HSA) that binds oxygen has been created by British and Japanese researchers. The work marks a first step towards a new form of artificial blood.

HSA is the most abundant plasma protein in human blood. It naturally binds with haem, an iron-containing porphyrin group that is a central component of haemoglobin, to produce a complex that can be oxidised. Chemists and structural biologists from Waseda University, Tokyo, and Imperial College London have developed a version of this HSA-haem complex that can reversibly bind oxygen, rather than react with it.

After studying the crystal structure of the complex, the researchers experimented with different versions produced by introducing modified plasmids into the yeast *Pichia pastoris*. Replacing a specific tyrosine residue in the HSA-haem complex with a



Artificial blood based on HSA-haem will not induce high blood pressure

hydrophobic amino acid such as leucine or phenylalanine and introducing histidine as a proximal base led to effective oxygen binding. This modified complex could

reversibly bind oxygen with an affinity only one order of magnitude less than that of haemoglobin.

Previous candidates for artificial blood are based on haemoglobin and liable to induce high blood pressure. This would not happen with an artificial blood based on the HSA-haem complex, say the researchers, because of an electrostatic repulsion between HSA and blood vessel walls.

Much work remains, admits Stephen Curry, reader in structural biology at Imperial. 'The lifetime of oxygen binding at the HSA-haem complex is still too short for practical use,' he told *Chemistry World*. 'At present we are trying to engineer additional mutations in the protein in order to enhance the oxygen binding properties still further.'

Jon Evans

Reference

T Komatsu *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15933

ニプロ

人工酸素 運搬体

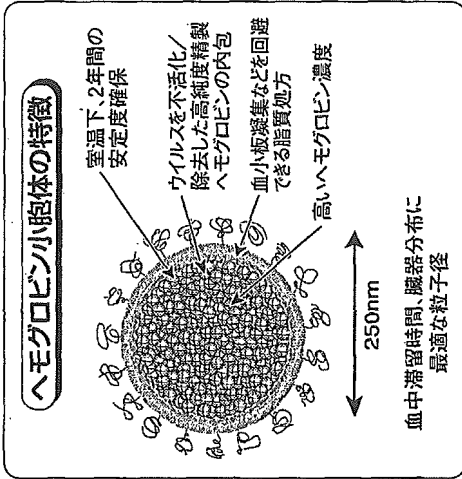
ニプロはヘモグロビン小胞体と呼ばれるヘモグロビンをナノカプセル型人工酸素運搬体を開発している。早稲田大学や慶応義塾大学、オキシエニクス(東京都港区・高木智史社長)との共同研究だ。手術時に血液型の照合なしで大量に使用できる救急救命用酸素輸液としての用途が期待されて

いる。安全性の確保と量産化のため、07年

救急救命用

血液型照合なしで大量使用

酸素輸液の用途に



されるのが血小板の活性化で血液が凝集すること。新しい脂質をポリイオン素材を含むことで血液との親和性を長くし、血液適合性を高めることに成功した。ポリエチレングリコールをポリイオン表面につけている点も、手術中に使用する血小板凝集の発生を防ぎ、生体適合性を高めるのに有効だ。ウイルスの不活化・除

去には加熱殺菌とナノフィルターとの段階で行い、安全性を高めている。熱に弱いヘモグロビンに二酸化炭素を付加して精製することで、60度以上の高温で10時間加熱できる工夫した。技術的に難しかったが、それが一番の特徴(甲斐俊哉ニプロ医薬品研究所製剤研究室室長)だ。デオキシ体(脱酸素化)にして瓶に詰めるため、常温で2年間保存できる。大きさが赤血球の約30分の1なので将来は心臓梗塞など血管が詰まる虚血性疾患の酸素供給治療法としても活用する。がんの放射線治療の時に併用すれば治療効果を上げることが期待できる。

見えてきた!! ナノテック

日本化薬はナノテクノロジーを用いた高分子ミセル化製剤の美用化を目指している。現在、抗がん剤として「NK911」(高分子ミセル化塩酸ドキシタキソール)が第2相臨床試験の段階にある。「NK105」(高分子ミセル化バクリタキセル)も第1相臨床試験が行われている。

開発が順調に進めば、副作用の強い抗がん剤で

高分子 ミセル化製剤

あっても「安全性が高く、利便性に優れ、効果も高い」(才野哲之執行役員創薬本部長)薬へのチャレンジできるものと期待されている。

新しい薬物送達システム(DDS)として期待が集まる高分子ミセルのアイデアは、東京女子大学の岡野光夫教授、東大大学院の片岡一則教授らが提唱した。ミセルとは水になじみやすい分子を外側に、油になじみやすい分子を内側に並べた高分子球体で、親油性に富む抗がん剤などの薬効成分を内部に収める。

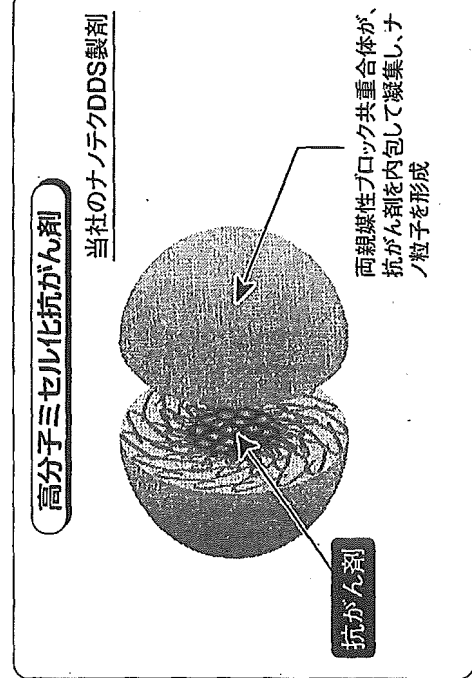
一般に高分子物質は腫瘍部位に集積・滞留しやすい性質がある。高分子ミセル化製剤を体内に送り込めば、がんの周囲

に選択的に集まるため、そこでミセルを自壊させれば抗がん剤を集中的に

ナノテック利用の薬物送達システム

安全・利便性優れ高い効果

放つことが可能となる。日本化薬は89年からミセルの安定生産技術の習得と、臨床に向けた知見の集積を開始。「高分子



子の開発に低分子の化学者を充てる」(西川政孝)ナノテクノロジー推進室(長)逆転の発想で、ミセルを安定的に量産する上での阻害要因を一つずつ見つけ出してはつづ

ていった。今では内部に収める抗がん剤に応じてミセルをオーダーメイドする技術も確立。日本ナノテックのDDSの完成を急いでいる。

日本化薬

人工酸素運搬体 実証プラント建設 ニプロが20ℓ規模

ニプロはナノカプセル型人工酸素運搬体「ヘモグロビン小胞体」の実証プラントを12月中に建設する。共同研究を行うオキシエニクス（東京都港区、高木智史社長、0

3・5733・1683）の京都研究所（京都市下京区）内に20ℓ規模の設備を建設する。投資額は3億円。血液型照合が不要で大量使用できる救急救命用酸素輸液として臨床試験を行い、段階的に量産化を進める。

ニプロは早稲田大学、慶応義塾大学による「ヘモグロビン小胞体」共同開発プロジェクトに02年から加わり、事業化を進めてきた。これまでに動物実験で安全性を確認、生産技術にめどがついたことから実証プラントを設けることにした。07年7月には同設備で生産した製品を使い、第1相臨床試験に入る。

さらに08年には第2

相臨床試験に向け、60ℓ70ℓ規模のプラントを子会社のニプロファーマ大館工場（秋田県大館市）内に建設する計画。投資額は約20億円。

ヘモグロビン小胞体は、粒径約250ナノメートル

（1ナノは10億分の1）と人の赤血球の約30分の1の大きさで、100cc中10％の濃度でヘモグロビンを内包する。救急用の酸素輸液や心筋梗塞など、血管が詰まる虚血性疾患の酸素供給治療剤としても活用が期待されている。

常温で2年間保存できることから、備蓄用としても使える。

原料には献血後、使われなかった血液の提供を受けて使用する。加熱殺菌とチノフィルターの2段階で血中のウイルスの不活化と除去を行う。熱に弱いヘモグロビンに酸化炭素を付加することで、60度Cの高温で10時間加熱できるように工夫し、安全性を高めた。

2005, 12, 27 日刊工業新聞

大学発ベンチャーの挑戦

オキシシエンクスは早稲田大学理工学部と慶応義塾大学医学部の研究技術シーズを事業化したハイオ・ベンチャー。外科手術など輸血時に投与して血中のガス交換を行うセル型酸素輸液「Oxygen Carrier」

土田英俊早稲田大学名誉教授ら4人が技術顧問兼創業者に名を連ねる。

熱に弱いヘモグロビンに一酸化炭素を付加し、高濃度酸性疾患の酸素治療温処理を可能にした点に利用が期待される。

技術的特徴の一つは、熱に弱いヘモグロビンに一酸化炭素を付加し、高濃度酸性疾患の酸素治療温処理を可能にした点に利用が期待される。

献血血液で酸素輸液

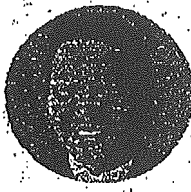
早慶のシーズ事業化

「オキシシエンキヤリア」を開発中だ。救命救急時や外科手術時の酸素輸液として、実用化できると見た高木智史社長が、両大学の共同研究成果に基づき設立。

主材料のヘモグロビンは日本赤十字社から提供を受けた期限切れ献血液が原料。開発中の同キヤリアは、リン脂質2分子膜リポソームで構成され、粒径は約250ナノメートルだ。ナノフィルター処理も行うことでウイルス不活化・除去を行い、安全性をより高めている。

主要拠点は3カ所。京都研究所（京都市下京区）はキヤリア製造と製剤技術開発を担当。横浜研究所（横浜市鶴見区）は小動物や細胞を使って生物学的評価を行う。基盤研究センター（東京都新宿区）は基礎研究からのパイプライン構築を目的とする。

現在、京都研究所内に約4億円を投じてGMP（医薬品の製造管理および品質管理規則）治験薬製造設備を建設中だ。非臨床試験と臨床試験で使用する酸素輸液を製造する予定で、近く第1相臨床試験入りの「クリール」を備えたGMP製造設備をつくるまでPベンチャー企業はない（松浦勉宏取締役）と自信がみななる。



高木智史社長

オキシシエンクス



開発中の酸素輸液「オキシシエンキヤリア」

早ければ来年中にも株式上場を予定する。海外での治験も視野に入れており、脂質ベースのハイオ・ベンチャーとして世界一を目指している。（大阪・大塚久美）

▽本社 東京都港区、03-5733-168
▽社長 高木智史氏
設立 02年12月 資本金 11億9629万9000円 従業員 45人