

人工血液

第1巻 第1号 1993年11月

巻頭言 日本血液代替物学会の発足にあたって	土田英俊	2
人工血液完成への期待	高久史麿	3
造化への挑戦	堀原一	3
臨床家の夢の実現と学術集団への期待	尾形利郎	4
創刊記念論文 人工赤血球開発の現状	土田英俊	5
学会見聞記 Blood Substitutes and Related Products に参加して	武岡真司	11
血液代替物シンポジウムプログラムおよび抄録		13
学会関連資料 設立趣意書		19
学会会則		20
役員名簿		23

第1回年次大会会告 24

事務局たより 25

ARTIFICIAL BLOOD

Vol. 1 No. 1 November, 1993

The Foundation of the Society of Blood Substitutes, Japan	<i>Eishun Tsuchida</i>	2
Hopes for the Creation of Artificial Blood	<i>Fumimaro Takaku</i>	3
Attempts to create Artificial Blood	<i>Motokazu Hori</i>	3
Realization of a Physician's dream and expectations for the Society of Blood Substitutes, Japan	<i>Toshiro Ogata</i>	4
First Issue Comemmorative Article: Recent Progress in the R&D of Blood Substitutes	<i>Eishun Tsuchida</i>	5
From the meeting of Blood Substitutes and Related Products in Philadelphia (September, 1993)	<i>Shinji Takeoka</i>	11
Program and Abstracts from the Symposium of the Blood Substitutes		13
References: Prospectus for the Society		19
Regulations of the Society		20
Board members		23

酸素を運ぶ赤血球機能の代替物を実現させたいという研究は、最近に始まったことではなく、我が国では既に1950年代に世界に先駆けて着手されているのである。ヘムやキレートの利用、フルオロカーボン乳剤の工夫、加えてヘモグロビン修飾を含め夫々が独特の切口でこの分野の開拓が続けられてきた。勿論その背景には医学側からの要望に対応する、ヘム蛋白質の生化学、精密合成化学、最近の遺伝子工学利用の方法など、高水準の基礎研究と科学技術の裏打ちがあったのは言うまでもない。

残念なことに我が国では開発研究の規模が大きくなり、研究成果も人工臓器学会の血液部門、その他などで散発的に発表されるだけという状況であった。ここ10余年来、人工赤血球の重要性が強く認識され、とりわけ米国における基礎から応用にわたる強力な幅広い研究推進に刺激され、このままで放置するとこの分野における我が国の研究主体の喪失が危惧される状態と成ってきたため、学界、産業界、関係官庁の有志の御意見を総合して、関連研究者を集めた日本血液代替物学会の設立（1993年7月）となったのである。

本学会では人工酸素運搬体である第2世代の修飾HbやHb小胞体、それに第3世代の全合成系、更にはリコンビナントアルブミンやグロブリン、エリスロポエチン、それに第VIII因子などまでも含めた、最先端の科学技術を医学・生物・生理学・薬学・理工学など広範な領域の研究者集団、また、産業界とも協力した組織として明日への研究展開を企画しているのである。

対象となる血液代替物はまだ我が国では製造段階を終了していないため、理工学側が初代会長として適任との要請もあり、不肖私が責任をお引受することに成った。誠に非才ではありますが、会員の皆様のご力添えを賜りまして、評価に耐える血液代替物が生産され、棚置で何処でも何時でも利用できる安全な血液代替物の完成と供給、またその受入れ態勢についても完備を目指し努力させて頂くと共に、全力をあげ役目を全うしたい考えであります。御支援御協力を心より御願い申し上げます。



日本血液代替物学会設立総会にて（1993年7月21日、於 明治記念館）

輸血は近代医療特に外科や救急の場合では不可欠な治療法となっているが、現在行なわれている血液型一致させた同種間の輸血は、今世紀の始め頃から行なわれるようになった。わが国でも大正8年（1919年）に輸血が始まったと記載されている。第2次大戦前の輸血は医療の現場で供血者から直接血液をとり、その場で患者に輸血する事が行なわれていたが、第2次大戦後の1949年に血液銀行による保存血輸血が開始された。その後買血を基本とする商業血液銀行全盛の時代を経て、現在の日本赤十字社による献血からの輸血へと発展してきた事は、周知のごとくである。

この様に輸血の体制が整備され、献血血液に対する検査の範囲が広がるに従って輸血に伴う副作用、特に感染症の危険が減少してきた。それでも輸血による肝炎ウイルスの感染は、極く最近まで輸血の副作用として最も恐れられていたし、アメリカでは輸血によってAIDSに感染した患者が少なくないこともよく知られた事実である。また、最近では輸血液中に混入したリンパ球によるGVHD（移植片対宿主病）が頻度は稀であるが、致死性の疾患として恐れられている。この他AIDSの原因ウイルスの場合にみられた様な、今迄未知のウイルスによる感染が輸血によって、今後起きる可能性も否定できない。

一方、輸血は現在の医療にとって必須の治療法であり、ヒトの赤血球に代り得る安全な人工血液が出来れば、医療に対する貢献は計り知れないものがある。そのような人工血液の完成と実用化を目指した今回の日本血液代替物学会設立は誠に喜ばしいことで、本学会の発展と学会員による研究の成果を大いに期待するのである。

昭和30年代前半、人類は宇宙へのチャレンジに成功し、月面着陸に世界が沸きました。そのころ、人体ミクロコスモスへの挑戦がわが国でも始まっておりました。人工臓器の黎明がそれです。

第2次世界大戦後、何ごとによらず米国の後塵を拝していたわが国で、ミクロコスモスへの工学的アプローチだけはわが手中に収められそうな自負がありました。当時まだ20歳代の若手外科医とエンジニアが中心となり、その指導教員方が後楯となって結成された「人工内蔵のつどい」、後に「人工内蔵研究会」、現在「日本人工臓器学会」がその推進力となりました。当初45歳を学会役員の定年と致しました。

しかしその当時、日本製の血液透析装置が世界の市場を牽制し、米国人工臓器学会の研究発表件数の1/3が日本人によって占められる今日の事態を、誰が予想できたでしょうか。そのころの人工臓器の作業仮説は大それたことながら造化の神への挑戦、時には神の否定でした。心臓に拍動はない方がよいのではないか脳以外の臓器・組織は我々の手で作ってみせるなどという、若気の至りとはいえオールマイティー感に胸を膨らませたことでした。

人工肝臓だけは最初から部分的ではあれ、生体肝を使うことになり、ハイブリッド人工臓器のはしりとなりました。臨床第1例を出したのは、昭和33年（1958年）の古きよき時代のことでした。その後、人工臓器は造化の神の罰に当りどおしです。できる条件が揃うならば、臓器移植の方が先を行っています。造化の神の方が上であり、これまで、人工臓器の旗色が悪いことを幾たびか、いやというほど経験しました。さて、血液についてはどうでしょうか。

人工血液の実現を目指すこの学会が、困難にめげないで造化への挑戦を改めて推進されることを期待しております。

巻頭言

臨床家の夢の実現と学術集団への期待

防衛医科大学校 尾形 利郎

輸血という治療法が発見され多くの人命が救助されてきたが、血液型、感染、使用可能期間など本質的ともいえる数多くの問題点を抱えているのも事実で、輸血の機会、輸血量を減少させる努力が臨床の間では積極的に行なわれている。しかし、どうしても輸血を必要とする病態が存在するのも事実で、いつでも、どこでも、誰にでも使用しうる血液代替物の開発は医療、医学に携わる者の夢と言っても過言ではない。

血液の生命維持にかかわる機能は極めて多彩で、そのうちの一部、例えば循環機能維持に必要な輸液材料等は課題が残されているとしても臨床使用可能になってから久しい。しかし、血液の中で血球成分代替物質の開発は殆ど行なわれていない。血球成分のうち赤血球の酸素運搬機能を代行しうる物質の開発が進み、ヘモグロビン系人工血液がin vitroで検討しうる段階まで到達しかなりの成果を得ていることは、近い将来臨床使用の可能性を示唆しているものと言ってよい。臨床家の夢の実現ももう一歩のところまで来ているのである。

現在の医学、医療の進歩は、医学領域への周辺科学の導入によって支えられている部分が極めて多い。一つの共通の目的に向かって多くの専門家たちが知恵を出し合う集学的な学際研究の体制は、更に一層効果的に研究成果を導き出すと思われる。この意味からも日本血液代替物学会の設立は誠に喜ばしいことで、単に血液代替物質の研究開発に留まらず、今後の医学研究のありかたを示す極めて魅力ある学術集団として期待されるのである。

（「人工血液」準備号より再掲載致しました。）

血液代替物：最近の進歩

土田 英俊
武岡 真司

Recent Progress in the R&D of Blood Substitutes

Eishun Tsuchida
Shinji Takeoka

現行の輸血システムは医療に大きく貢献して来たが問題も残している。血液型に関係なく棚置で何時でも供給できる安全な人工血液の利点は極めて明瞭で、その出現が待たれている。米国では既に臨床成績の議論が始まっている。ここでは最近の進歩についてヘモグロビン系と全成分系の性能や現状を紹介すると共に、極く近い将来の展望にも触れたい。

輸血技術の現状

血液は酸素や栄養の輸送、生体機能全般の調整、異物や細菌の侵入に対応する免疫反応など、生命維持のため多様な役割を担っている。従って、体内のどの臓器よりも複雑で高度の機能を持ち、しかも常に循環作動している特徴から動く臓器と表現される場合もある。血液を構成する各成分の役割のほとんどは今日何らかの機能代替が実現しているので、あとは酸素輸送を担う成分が実現しさえすれば、直ちに血液代替物（人工血液）が可能となる。

医療の進歩に輸血技術が如何に貢献したか、人類福祉向上に大きく役立ってきたかは述べるまでも無い。しかし、輸血システム

の問題点は、感染（肝炎、AIDSなど）、提供者からの経済的収集と血液保存の困難さ（4°C、3週間期限）、血液型不適合など、それに加えて沢山の煩雑な検査も限界がある。安全な血液代替物が棚置で何時でも供給できることは、次世代医療にとって重要課題となっている¹⁻³⁾。

血液代替物に要求される性能は、コロイド浸透圧（20～0 Torr）や溶液粘性（5 cP以下）、長い血管内滞留時間（12時間以上）、長期貯蔵容易（室温で一週間以上、低温で一年以上）、それに材料成分の毒性が低く、大量投与しても体内代謝と排泄（非蓄積性）が保証できることである。

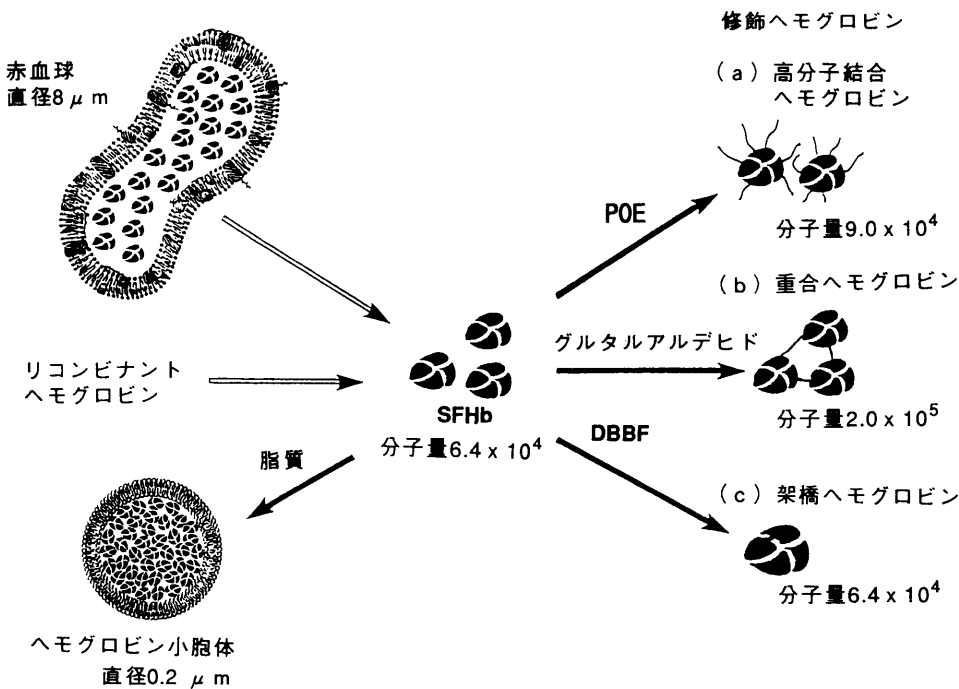


図1 ヘモグロビン利用の血液代替物
SFHb: stroma free hemoglobin
POE: ポリオキシエチレン,
DBBF: ビス(3,5-ジブロモサリチル)フマレート

早稲田大学理工学部, 〒169 東京都新宿区大久保3, Department of Polymer Chemistry, Waseda University, Tokyo 169, Japan.

精製 Hb 溶液

赤血球膜の表面には型物質(糖鎖)があり、これが輸血に際し血液型不適合の原因となる。また、溶液状態では短期間に老化するので保存は困難である。赤血球膜を取り除いたヘモグロビン(図1, SFHb)は全ての人に共通で凝固系阻害も無い。しかし静注されたSFHbは、腎から素早く流出し血中滞留が極めて短い。酸素親和度の調節成分2,3-ジホスホグリセリン酸(DPG)が除去されているため、酸素親和度が高く(4 Torr)なり酸素供給量が低下する。しかも、血液と同じHb濃度(16 g/dl)にするとコロイド浸透圧が上昇(48 Torr, 血液25 Torr)するなどが障害となり投与困難となる⁴⁾。

アロステリック効果発現の役割を果たす DPG に代り、構造類似分子の添加で機能代替が可能になる。例えば、ピリドキサル5'-リン酸(PLP)はその代表例で、アルデヒド基が β 鎖N末端とシッフ塩基を形成して結合、5'-リン酸残基がLys-82 β に静電結合し、酸素親和度(P_{50})を24 Torrに低下させ、Hill係数nを2.0以上に保つことができる⁵⁾。また、血中滞留時間の延長には、Hbの分子量を大きくする方法(重合など)が開発されている⁶⁾。このような修飾ヘモグロビン系(図1(a)高分子結合ヘモグロビン、(b)重合ヘモグロビン、(c)架橋ヘモグロビン)は優れた性能と保存安定度、動物投与での良好な結果が確認されつつある。しかし、(a)や(c)ではヘモグロビン濃度を高めると系のコロイド浸透圧や粘度が増大するし、(b)ではそれらは回避されるものの、蛋白質修飾の生理的影響が懸念されている。ヘモグロビン小胞体ではそれらの解決が見込まれるのは、SFHbが袋の中に閉じ込められている生化学的意義と関連する。

現行の輸血システムとも関連し献血の有効利用という観点から、また、臨床的にも有望視されるところからヒト由来Hbを利用する人工赤血球の工夫が推進されるようになってきている。日本赤十字社北海道血液センター(関口定美所長)ではこの課題が協力に推進されており⁷⁾、筆者らも緊密に協同しながら新しい方法を展開している。

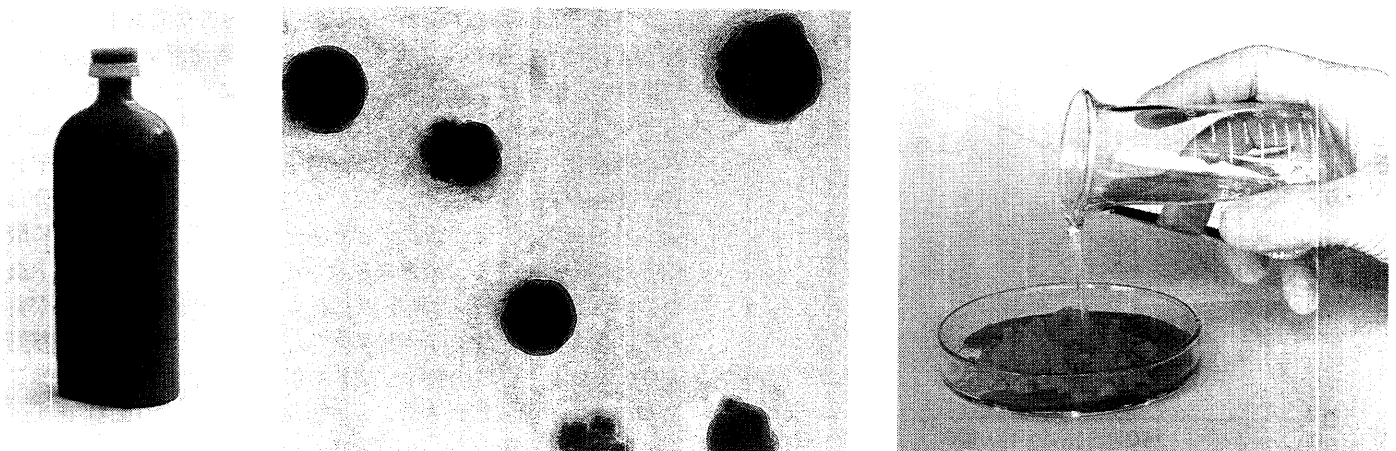
超高純度Hbの生成も可能⁸⁾となっているが、操作途中のメト化

防止のため濃厚赤血球に一酸化炭素(CO)を接触させて内部のHbをHbCOとし、これに有機溶剤(ジエチルエーテルなど)を添加攪拌して直ちに溶血、Hb層を遠心分離したあと60°Cでの加熱処理にて、熱安定度の高いHbCO以外の蛋白質を変性除去し、濃度25 g/dlの精製Hb溶液を得る(収率80%)。この精製Hbは、酸素親和度測定や電気泳動測定からは変性を全く認めず、またグロビン蛋白質純度は99.9%を超えることが明らかと成っている。更にこれを限外濾過膜により40 g/dlまで濃縮して以下に述べるヘモグロビン小胞体の原料としている。最終的に小胞体のかたちとしたあとと簡単な方法でCOを脱離してオキシ型にすることができる。

ヘモグロビン小胞体

赤血球はHb(35 g/dl)を充填した細胞である。卵黄レシチン、コレステロールなどの混合成分組成の膜でSFHbを被覆した小胞体は、早くから展開されてきた⁹⁾。弾力に富む膜で覆われた小胞体系は、溶液粘度(4 cP)とコロイド浸透圧(<1 Torr)が低く、高Hb濃度に調整できる。膜成分の組成を工夫してあるので赤血球や血漿蛋白質との相互作用の制御が可能で、凝集や融合が抑制できる。PLPやヘキサホスホイノシン酸(IHP)を添加したヘモグロビン小胞体では、酸素親和度とHill係数のどちらもが適切な値(P_{50} : 27~39 Torr, n:1.7~2.7)に調節できる。粒径制御は重要で、大きい粒径の投与では血栓形成や網内皮系へ急速に取り込まれるため血中滞留時間が短く、且つメンブランフィルターによる滅菌処理も困難となる。そのため初期の動物試験成績は余り良くなかったのであるが、成分組成や調製法を工夫してHb濃度を高く粒径を小さく揃え、更に被覆膜厚を均質に薄く(二分子膜)できる技術が確立されて、ようやく障害なく実際に利用できるようになった。

粒径0.5 μ mの二分子膜小胞体でHb濃度7.6g/dlが得られるが¹⁰⁾、この系の50%交換輸血(ラット)例について、30日後の臓器病理所見は正常、血栓形成も全く認められないし、95%交換輸血でも全例の生存が確かめられている。リン脂質を用いるHb小胞体は一般に血液生化学検査もすべて正常、エンドトキシンを除去した試料では全く毒性がなく、肝脾の網内皮系に一過性の貯留を認め



a. 人工赤血球溶液

b. Hb小胞体の電顕写真

c. 粉末の再溶解

図2 人工赤血球の写真

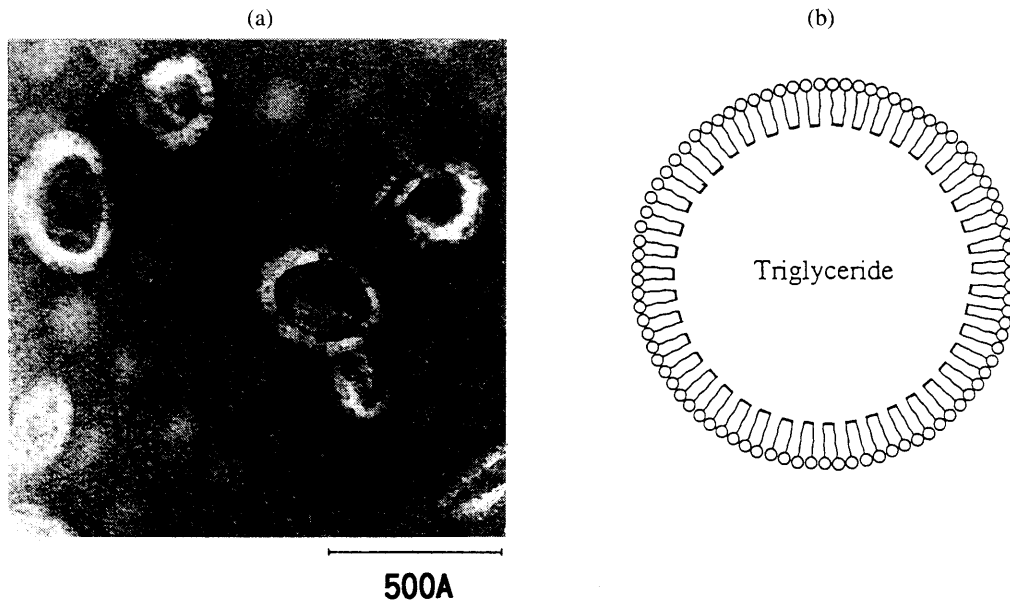


図3 全合成系の酸素運搬体 (a) リピドヘム-ポリリピドの電顕写真, (b) リピドヘムマイクロスフェア.

るが安全性はきわめて高い¹¹⁾. 滅菌可能とするためには更に粒径を $0.2\mu\text{m}$ まで低下させる必要があるが, これは押出し成形法によって解決できる.

このようにヘモグロビン小胞体では, Hbを修飾しなくても生理条件に適合でき, 血中滞留時間の延長が可能であり, アロステリック因子やメトHb還元剤の添加などの製剤化が容易, 構成が精製Hbとリン脂質類から成るので代謝に優れるなどの利点がある. しかし, 長期保存時の小胞体膜の安定度が低いため, 不飽和脂質の低重合度成分を用い安定膜ヘモグロビン小胞体の展開¹²⁾, また, オリゴ糖やポリオキシエチレンで表面修飾して安定化をはかり, 小胞体凝集を回避したHb小胞体系の開発も進んでいる¹³⁾. これらの例では凍結乾燥粉末として長期保存が可能となり, 使用前に適量の純水を添加(図2)して元のHb小胞体分散液系へ還元させ, 投与ができる.

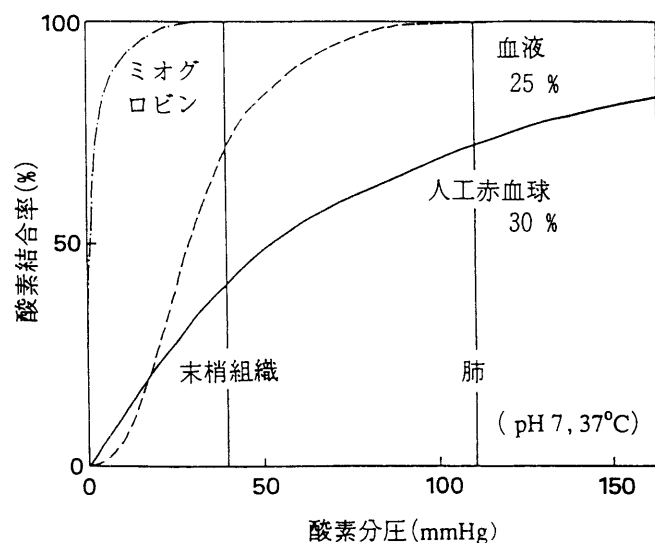


図4 酸素吸脱着平衡の比較

全合成系での酸素輸送

酸素を可逆的に結合して運搬できる全合成系の展開も強力に推進されている. 生体適合や代謝の特性だけでなく, 酸素配位の速度定数, 酸素親和力の点からみて鉄ポルフィリン錯体は極めて優れた特徴がある. Hbから単離したヘムが水中ではもちろん, 有機溶媒中であっても直ちに酸化されて酸素配位ができなくなるので, はじめこの不可逆酸化防止に努力が集中された. 換言すれば, グロビン蛋白質の役割をどのように置き換えるかということになる¹⁴⁾.

リン脂質が形成する二分子層の層間に導入されたりピドヘム(図3)は, 相溶性よく系中に分散固定される. この系は空気との接触で濃赤色水溶液となり, 生理条件下で可逆的な酸素配位が観測される. 酸素の結合様式はHbと全く同じで, しかも長期間にわたって酸素の結合脱着の繰り返しが可能になる. これが水系で酸素を輸送できる, 世界で初めての全合成系となったのである^{15,16)}.

この系(ヘム濃度[Fe]: 10mmol/l) 100ml 当り大気下で酸素溶解量は, ヒト血液(ヘム濃度 9.7mmol/l で酸素溶解量 23ml/dl)と匹敵しない. 例えばリピドヘム濃度を50%増にすると, 酸素運搬量も50%増となる. 血液を超える酸素運搬量の実現は, 合成系の大きな利点でもある. 酸素の結合と解離の速度定数は, それぞれ $10^4\text{ (l/mol}\cdot\text{sec)}$ と 1 sec^{-1} であり, ヒト赤血球と比較しても十分迅速 (0.1 sec 以下) で, 血流が肺を通過する時間 (0.8 sec) 内に酸素吸着が完了できる. 酸素親和度 (P_{50}) は $40\sim 50\text{ Torr}$, ヒト血液の値 ($28\sim 30\text{ Torr}$) よりも少し弱く, ヒト赤血球と人工系が共存する場合には, 酸素は一方通行で人工系からヒト赤血球へ移動することになる. この意味は極めて重要であり¹⁷⁾, この酸素輸送系が体内で有効に作動することが実証されている(図4).

溶液物性(比重: 1.01 , 粘度: $3.6\sim 4.1\text{ cP}$, 浸透圧: 300 mOsm)にも優れており, コロイド浸透圧もデキストラン添加で調整できる. 溶液は一年以上保存可能, 凍結乾燥粉末は水を添加して容易

に再生できる。全合成系の最大の利点は、感染がまったく無い均質溶液系として量産供給できることである。

最近ではリポドヘムを栄養輸液の脂肪小球に加工して投与する方法(図3)も明らかにされている¹⁸⁾。臨床応用を目指したこれら新しい酸素輸液の基礎試験(図5)も進んでいる。低酸素換気のウサギでの腹腔内投与による血液酸素飽和度などの改善、脱血交換投与(40%)したイヌの血液ガス分析から、全合成系の酸素運搬能が実証されている。血中滞留12時間、急性毒性も認められず、ヘム濃度に相当した酸素輸送量が確認されており、1年経過後の現在でも元気に生存している。

修飾ヘモグロビン

赤血球膜を除去した精製ヘモグロビン(SFHb)では、血中滞留時間が短い。血中滞留時間延長のため、Hb修飾による分子量増大の方法が工夫され、加工や投与が容易なため急速に展開されている。

(a)高分子結合ヘモグロビン— PLPを結合させ酸素親和力を調節したヒトSFHbにポリオキシエチレン(POE)など水溶性高分子を複数個共有結合させると腎排泄が抑えられ血中滞留時間が延長する。代表例はPOE結合SFHbである¹⁹⁾。犬の80%交換輸血では、血中滞留30~45時間となる。末梢組織への優れた酸素供給能だけでなく、交換輸血後一過性変化はあるものの6カ月以上生存、血液の生化学検査もすべて正常値が確認されている。現在、前臨床知見が集積されつつあるが、高分子結合型なので粘度が高くHb濃度8g/dlでもコロイド浸透圧は24 Torrと高い。また、POE結合部位が一定でなく、結合鎖数(全体の分子量)にも分布があるなど、成分不均一となるのが避けられない問題として残る。また、ウシSFHbにPOEを結合させた系は酸素飽和度の人為的調節が必要なく、原料も大量に入手可能なので現在大規模な設備が整えられている。

(b)重合ヘモグロビン— PLP結合SFHbをグルタルアデヒド²⁰⁾やラフィノーズ²¹⁾で架橋すると、いわゆる重合Hb(分子量約20万)⁸⁾が得られ、分子数を低減するためコロイド浸透圧を低く(Hb15g/dlで20 Torr)保つことができるほか、溶液粘度も低いのでHb濃度を高めた溶液として投与が可能になる。これを95%交換輸血(ラット)した場合、血中滞留25時間、良好な酸素輸送(P_{50} : 22 Torr, n: 1.8, 酸素溶解量: 10.2 ml/dl)が観測されている。しかしHbの結合部位や重合度に分布が生じるほか、重合度の再現性に乏しいのが問題であったが、高速クロマトグラフィーによる分離技術の向上により、現在これは殆ど解決されている。グルタルアルデヒド重合Hbを成人健康男子に投与試験²²⁾してみた米国に続き、輸血体制が不備なGuatemala²³⁾、鎌状赤血球貧血症を多数抱えるZaile²⁴⁾で臨床試験(1991年)が実施されている。これらの結果は必ずしも良好とは言えなかったが、1992年FDA認可を得て行った改良型における第1相臨床試験では問題を認めず、第2相に入っている。また、活性化したラフィノーズで分子内分子間を架橋した重合Hbも1994年には第1相臨床試験に入る予定と聞いている。

(c)架橋ヘモグロビン— 最近、ジアスピリン分子内架橋SFHbが注目されている²⁵⁾。均一に架橋された構造はX線回折からも確かめられ、構造の明確さの点では他の修飾方法よりも優れている。溶液粘度は2cPと低く、酸素親和性(P_{50} : 28 Torr, n: 2.2)は良好で、Letterman研究所での評価試験は²⁶⁾、50%交換輸血(ブタ)のとき血中滞留22時間、腎排泄5%以下(腎毒性回避は困難との見方もある)である。粉末として長期保存が可能、現在数十リットル規模の製造設備が稼働している。冠動脈拡張手術での酸素供給、サルでの継続投与成績など、広い範囲での試験に応用されている。第1相臨床試験(1992年)では血管収縮による血圧の上昇が認められ、問題点を残しているが成功とされており、現在第2相に入っている。

このように修飾Hb系は優れた性能と保存安定度、動物投与試験結果が確認されつつあるものの、Hb濃度を高めると系のコロイド浸透圧や粘度が増大するため、血液と同等のHb濃度達成は困難となり、結果として酸素輸送量は不十分となる。更に化学修飾に伴うHbの変性、血流中での比較的速いメト化、裸のHb自体が持つ生理的影響などは依然残る問題である。

血液代替物の投与と評価

ヘモグロビン小胞体は毛細血管を容易に通過できる粒径200nm ϕ に揃えており、コロイド浸透圧や粘性を低く抑えることができる¹³⁾。しかし、最終的に網内皮系への取り込みが飽和された場合、エンドトキシンやバクテリアに対する免疫機能は充分かどうかの検討が進められている。肝脾機能は重要で、投与後脾臓における貪食能亢進は認められるものの、肝機能の異常例は少ない。血中滞留時間は13時間、代謝は48~72時間、各種データは1~2週間で正常範囲に戻っている。網内皮系での蓄積が長期に亘る場合にはリポイド沈着症が心配されるが、代謝調節により解決できる。

Hbの有効利用について、国際的にも現在修飾Hbが主流となっている²⁷⁾。しかし、実際の投与条件における酸素運搬量はヒト血液に比べてまだ低い。また、Hb遺伝子を用いて培養菌体に産生

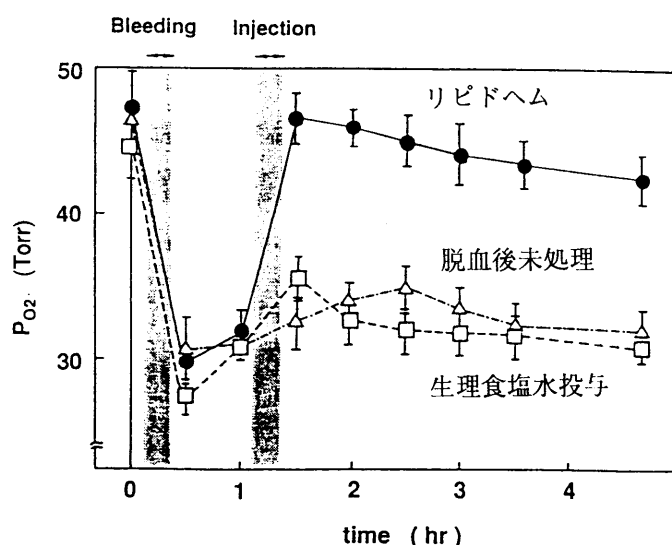


図5 動物投与試験(交換輸血と酸素供給)

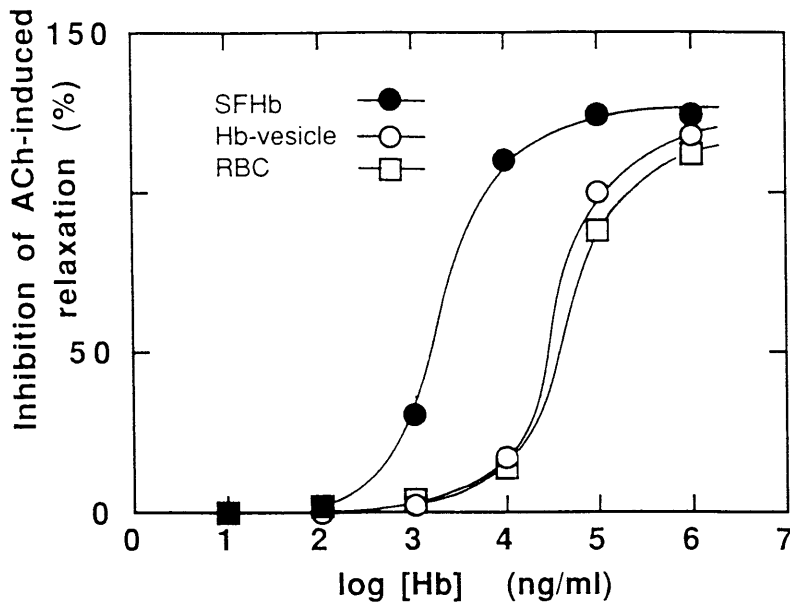


図6 HbによるACh誘導血管弛緩の抑制 (in vitro 試験) 赤血球やHb小胞体よりも100倍促進。

させたrecombinant-Hb²⁸⁾では、 α 鎖架橋したHb変異体や二量化Hb変異体、あるいはグロビン鎖のアミノ酸残基の部分置換による酸素親和性の調節が可能となり、化学修飾なしにこれらを直接投与する計画も進んでいる。ブタにヒトHb遺伝子を組み込み、ヒトHbを大量産生させる技術も開発されている。

最近開催された血液代替物国際会議 (San Diego, March 1993) では、修飾Hb投与の第1相試験が終了し、結果の細部討論が行われた^{27,29)}。グルタルアルデヒド重合ヒトHb (Northfield社) は、0.6g/Kgまで投与した結果、臓器機能に全く異常を認めず血管収縮もなかった。グルタルアルデヒド重合ウシHb (Upjohn Research社とBiopure社の共同) では、0.2g/Kgまでの投与で一時的な血圧上昇、心拍数減少が認められることを報告、ジアスピリン架橋Hb (Baxter Healthcare社) でも0.1g/Kgまでの投与で、投与量に対応した血圧亢進と心拍数減少を認めるものの問題ないとしている。一方、recombinant-Hbは、0.11g/Kgまでの投与で発熱性物質由来の症状 (発熱、悪寒、頭痛など) が認められたが、精製工程の改良により解決されている。この系では血圧異常を認めなかった。

血圧異常亢進の生理機構について盛んに議論されている³⁰⁾。内皮細胞から放出される血管内皮由来弛緩因子(EDRF)NOが、平滑筋を弛緩させる前にHbによって捕捉 (O_2 結合の配位定数を1とすると、COで150倍、NOでは30万倍)されるために起こるとされている。しかし、問題となっていない系もあるので、混在する不純物 (例えばリゾリン脂質) が原因となっている可能性もある³¹⁾。いずれにしても、これらの問題点は赤血球と同様にHbを包み込むことによって殆ど解決されるのである (図6)。

これからの展望

輸血生理学の進歩に伴い現行輸血システムの利点や危険について具体的に認識されるようになってきた。輸血に代わる技術として自己血輸血やエリスロポエチンによる赤血球増殖などの適応例の積み重ねも始められてはいるが、現行輸血の代替技術として

の人工血液への期待は益々大きくなっている。米国を中心とする活発な研究展開からもこのことは十分に窺える。

米国では既に臨床試験 (第2相) が進行しているが問題点も指摘されており、修飾Hbがよいのか、それとも小胞体がよいのか、いま新しい局面を向かえているのである。血液代替物 (人工血液) への期待と利点は今や極めて明瞭であり、重要な社会的意義 (通常医療だけではなく、災害対策としても) を持つ波及効果の大きいこの課題は、単に個々の研究者の段階を超え、社会的にも重視されており国家プロジェクトとしても取り上げるべき段階と認識されてきている。このように実現に向かって着実に努力が重ねられているのである。

文献

- 1) 土田英俊, 人工血液と人工赤血球, 竹本喜一, 砂本順三, 明石満 編. 高分子と医療. 東京: 三田出版会, 1989: Ⅲ章9節; 土田英俊, 西出宏之, 湯浅真. 人工血液. 桜井靖久, 酒井清孝 編. 人工臓器の最新技術. 東京: I P C出版, 1987; 第3章.
- 2) 関口定美. 人工血液 (1) その歴史と現状, ヘモグロビン誘導体を中心として. 薬事 1988;30: 1221-1229; 関口定美. 人工血液. 臨床医 1988;14:93.
- 3) Lowe LC. Blood Substitutes, London: VCH Publishers, 1988.
- 4) DeVenuto F. Blood Substitutes and Plasma Expanders. Liss AR Inc, 1978.
- 5) Benesch RE, Benesch R, Lenthal RD, Maeda N. Affinity labelling of the polyphosphate binding site of hemoglobin. Biochemistry 1972;19:3576-3582.
- 6) Winslow RM. Potential clinical applications for the oxygen carrying. Biomat Art Cells Immobilization Biotechno 1992;20:221-332.
- 7) 関口定美. 人工血液. 日本医師学会誌 1992; 108:1727-1729; 関口定美, 仲井邦彦. 血液代替剤の現状: カプセル化ヘモグロビン. Medical Practice 9 (臨時増刊号) 1992;378-382.

- 8) Sakai H, Takeoka S, Yokohama H, Seino Y, Nishide H, Tsuchida E. Purification of concentrated hemoglobin using organic solvent and heat treatment. *Protein Expr Purif* 1993;4 (in press).
- 9) Djordjevich L, Miller IF. Synthetic erythrocytes from lipid encapsulated hemoglobin. *Exp Hematol* 1980;8:584-592.
- 10) Moss GS. Results of the first clinical trial with polymerized hemoglobin solution. *Prepr Intl Symp Red Cell Substitute* 1989;18, San Francisco.
- 11) Beissinger RL, Farmer MC, Gossage JL. Liposome-encapsulated hemoglobin as a red cell surrogate, preparation scale-up. *ASAIO Trans* 1986;32:58-63.
- 12) Tsuchida E. Synthesis and characterization of artificial red cell(ARC). *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1992;20:337-344; 徳山悟, 守澤和也, 松本弘幸, 仲地理, 土田英俊, 関口定美. 重合脂質を利用したヘモグロビン内包小胞体の調製とその特性. *人工臓器* 1992;21:309-312.
- 13) 薄場 彰. 人工血液. *最新医学* 1992;47:2238-2247.
- 14) Tsuchida E, Nishide H. Hemoglobin model-artificial oxygen carrier composed of porphyrinatoiron complexes. *Top Curr Chem* 1986;132: 63-99.
- 15) Tsuchida E, Nishide H, Yuasa M, Hasegawa E, Matsushita Y. Liposomal heme under physiological conditions. *J Chem Soc Dal Trans* 1984;1147-1152.
- 16) Tsuchida E, Komatsu T, Babe T, Nakata T, Nishide H, Inoue H. Amphiphilic Porphyrinatoirons having steroid groups and their oxygen-adduct formation in aqueous medium. *Bull Chem Soc Jpn* 1990;63:2323-2327.
- 17) Tsuchida E, Nishide H. In: Gregoriadis G, eds. *Liposomes as drug carriers*. New York: John Wiley & Sons, 1988;569.
- 18) Komatsu T, Matsubuchi E, Nishide H, Tsuchida E. Lipid-heme/microsphere; a new totally synthetic oxygen carrier under physiological conditions. *Chem Lett* 1992;1325-1328.
- 19) 岩下雄二. 酸素運搬機能を再現, 人工血液. *化学* 1988;43:440-441.
- 20) Sehgal LR, Moss GS. Preparation and in vitro characterization of polymerized pyridoxalated hemoglobin. *Transfusion* 1983;23:158-162.
- 21) Chang TMS, Varma R. Effects of linger lactate, albumin stroma free hemoglobin, o-raffinose polyHb, and whole blood on lethal hemorrhagic shock in rats. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:368.
- 22) Moss GS. Results of the first clinical trial with polymerized hemoglobin solution. *Prepr Intl Symp Red Cell Substitute*, 1989;18, San Francisco.
- 23) Garcia-Callont R, Herrera-Llerandi R, Lopez E. Determinations of safety of infusing a bovine-derived, ultrapure, polymerized hemoglobin solution to healthy volunteers. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:328.
- 24) Luhurma Z, Kahakeled M, Manzombi M, Feola M. Clinical trial of a hemoglobin based blood substitute in patients with sickle cell crises. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:329.
- 25) Synder SR, Welty EV, Walder RY, Williams LA, Walder JA. HbXL99 α : A hemoglobin derivative that is cross-linked between the α subunits is useful as a blood substitute. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;84:7280-7284.
- 26) Winslow RM. Potential clinical applications for the oxygen carrying. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1992;20:221-332.
- 27) Vth Intl Symp on Blood Substitutes, San Diego, March 1993.
- 28) Looker D, A-Brown D, Cozart P, Durfee S, Hoffman S, Mathews AJ, M-Roehrich J, Shoemaker S, Trimble S, Fermi G, Komiyama NH, Nagai K, Stetler GL. A human recombinant haemoglobin designed for use as a blood substitute. *Nature* 1992;356:258-260.
- 29) FDA Draft Points to Consider in the Safety Evaluation of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers, *Cen Biologies Eval Res*, FDA Aug, 27, 1990.
- 30) Nakai K, Matsuda N, Amano M, Ohta T, Tokuyama S, Akama K, Kawakami Y, Tsuchida E. Acellular and cellular hemoglobin solutions as vasoconstrictive factor. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1993;23 (in press).
- 31) Matsuda N, Nakai K, Amano M, Takahashi TA, Ohta T, Sakuma I, Kitabatake A, Nakazato Y, Sekiguchi S. The quality control of stroma-free hemoglobin: lysophosphatidylcholine, a component of stromal phospholipids, as candidate vasoconstrictive factor. *Biomater Art Cells Immobilization Biotechnol* 1993;23 (in press).

September 21-22, 1993, Philadelphia

「Blood Substitutes and Related Products」 に参加して

武岡真司

去る1993年9月21, 22日に、米国ペンシルバニア州フィラデルフィア市にて医薬医療関連の最新テーマに関する会議を企画主催する「International Business Conference」によって会議「Blood Substitutes & Related Products」が開催された。会議は、独立宣言（1776年7月4日）や憲法制定（1787年9月11日）の舞台となり、また最初のアメリカ合衆国の首都（1790年～1800年）でもあった、フィラデルフィアの古い煉瓦建ての町並みとは対照的な、巨大なショッピングセンター内蔵型超高層ホテル「The Ritz-Carlton」の会議場で行なわれた。定員120名程度の会議場に、かなり立ち見もいたので、約150名ほどが集まっていたであろう。2日間における演題は口頭18件、ポスター12件であった。日本からの発表（ポスター）参加は、小林紘一教授（慶應義塾大学医学部）と筆者の2名のみであった。参加者も6割以上は企業からであると思われるが、予稿集用原稿が未提出であったり発表内容が予定と異なっていたりして、いささか企業秘密的な色彩でもあった。

全講演者の内訳は以下の通りである。まず、一日目は、午前中にChang教授（McGill大、総説および評価法）、Shorr博士（Enzon社、POE修飾Hb）、DeWoskin

博士（Northfield Laboratories社、重合Hb）、Stetler博士（Somatogen社、recombinant-Hb）、Kumar博士（DNX社、transgenic-ヒトHb産生）、Attar教授（Maryland Medical Center大、人工血液の需要）の順に講演があり、午後はHarris助教授（Pediatrics Harvard 医学校、Hb腎毒性）、Rudolph博士（海軍研究所、Hb小胞体(LEH)のin vivo試験）、Beissinger助教授（Illinois工科大学、LEHの免疫系の影響）、Pliura博士（Hemosol社、raffinose修飾Hbの製造）、Abraham教授（Virginia医科大学、Hbアロステリックエフェクターの設計）、そしてGoldstein博士（New York血液センター、赤血球型物質の変換）の講演で終了した。

2日目は、Winslow教授（California大San Diego分校、Hbの毒性）、Fratantoni博士（FDA、FDAの役割）、Spence教授（Cooper病院、Fluosolの臨床例）、Schmitz博士（Baxter Healthcare社、ジアスピリン架橋Hb）、Kaufman博士（HemaGen社、新しいPFC乳剤の動物試験）と続き、最後にDrees博士（Sanguyne社、血液代替物の開発の歴史）の講演をもって午前中にて閉幕した。どれも非常に興味深い内容であったが紙面の都合上重要な講演のみを選んで紹介したい。

まず最初に、カナダMcGill大学のChang教授から血液代替物全般に関する

紹介があった。教授は1950年代後半より既にHbのマイクロカプセル化の研究を展開しており、第4回国際血液代替物シンポジウム（1991年、Montreal）の大会長を務めるなど、この分野において先駆的、先導的な立場にある。特に動物試験から臨床試験に進める際に、ヒト血漿を用いたin vitro試験（C3a補体活性試験）がヒト免疫系に影響を与える不純物の検出に有効であることを強調している。また、ウシHbを生分解性高分子（ポリ乳酸）でカプセル化した新しい系の紹介もあった。カプセル表面の修飾により血中滞留時間が調節できる。

本会議の演者の中でもう一人の先導的な立場にあるWinslow教授は、2日目の最初に1日目の講演のレビューと血漿成分とHbとの相互作用やHbが生体系に及ぼす影響などについての紹介があった。教授は本年San Diego開催の第5回国際血液代替物シンポジウムの大会長を務めている。特にジアスピリン架橋Hbの血管収縮作用について詳細な説明があり、血管内皮細胞間に浸透したHbが内皮から放出される血管弛緩因子（NO）を捕捉することによって、血管収縮が起こる機構を有力説としている。重合HbやPOE修飾Hb、Hb小胞体は分子量が大きいので細胞間に浸透できず血管収縮作用を示さないと説明している。

Shinji Takeoka, 早稲田大学理工学部（〒169 東京都新宿区大久保3）

現在、第1相臨床試験は4箇所で行なわれているが、本会議ではUpjohn社を除いた3社から発表があった。先ず、Northfield Laboratories社は重合ピリドキサール化ヒトHbの試験結果を発表した。Hbはそのままでは腎毒性などの問題があるので、ピリドキサール化したHb同士を重合(架橋)させている。27人のボランティアと3人の患者に最大0.6g/kgまで投与した結果、血管収縮などの異常は認められず、酸素を有効に運搬していることも確認され、第1相試験を終了させている。

Somatogen社はrecombinantヒトHbについて第1相試験を行なっている。遺伝子工学の技術により α 鎖間があらかじめ架橋されたHbを大腸菌に産生させている。Hbが血中にて解離せずしかも酸素親和性は適当に調整されている。初期の試験結果は、投与直後に発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛などの症状が認められ、ibuprofenが投与されていた。しかし、エンドトキシンの分析精度上げ、精製工程を改良することによりこれを解決したとしている。現在、健康なボランティアに25gまで投与して第1相試験を完了している。さらにHb表面のアミノ酸の一部をcysteinに変換させたrecombinant Hbでは、Hb同士がジスルフィド(-SS-)結合して2量体となるため血中滞留時間が5倍に延長した興味深い報告もあった。

Baxter Healthcare社は、フマル酸の両端にアスピリンが導入されている架橋剤を用いたHbの α 鎖間を架橋させている。San Diegoではこれを用いた前臨床・臨床試験に関する発表が全体の6割程度も占めていたが、今回は残念ながら臨床どころか動物試験結果の発表もなかった。

また、来年第1相試験に着手予定のHemosol社からの発表においても動物試験結果はなく、活性化したラフィノーズとHbとの架橋反応について、速度論的解析結果から反応機構を紹介する内容であった。 β 鎖間を分子内架橋する反応が優先してからHb間の架橋が起こるので架橋剤濃度と反応時間によって任意に架橋度を制御できる。

Enzon社はポリオキシエチレン(POE)にて修飾したウシHbを開発しているが、この系では岩下博士グループ(味の素社)

の開発したピリドキサール化POE修飾ヒトHbが先行している様と思われる。特徴であるウシHbはピリドキサール化しなくても酸素親和力が適当であり、原料も豊富にある。POE修飾によりHbの分子量は6.5kDから9-10kDまで増大し、これが血中滞留時間の延長(半減期50時間、犬、30%交換)となっている。また、この系では現在問題視されている血管収縮が観測されない点、反復投与でも免疫反応が起こらない点が注目される。まだ、動物試験の段階であるが大量製造設備は既に完了している。

最近開発が目覚ましいのが、DNX社のブタの授精卵の核にヒトHbの遺伝子を注入して、ヒトHbをブタに産生させる技術である。実際には、ヒトHb、ブタHb、ヒト/ブタ混成Hbの混合からなるため、イオン交換カラムによる精製が必要である。大量精製設備も既に整っているようである。しかし、これはまだ原料段階であって更に修飾工程を必要とする。DNX社では、ヒトHbを化学的に架橋させる方法と予め架橋が起こる様に異常ヒトHb遺伝子を用いる方法を検討している。

Rudolph博士はリン脂質小胞体に封入したHb(LEH)のin vivo試験結果をまとめている。LEHを投与すると約60分後に血小板がわずかに減少し、血清トランスアミラーゼが緩やかに増加、そして、24時間後にはSGOT、SGPT、WBCが増大するが1週間で正常に戻る。また70%脱血ショック後、LEHを投与すると生存率は10%から80%まで向上し、各臓器には血液の80%の効率にて酸素が運搬されている結果も示された。LEHを取り込ませたマクロファージにエンドトキシンを与えた時の影響などが課題としている。

次のBeissinger助教授の講演はその解決に手掛かりを与えるもので、LEHを投与したCD-1マウスに1日後Listeriaを感染させたところ、リン脂質小胞体の膜成分であるホスファチジルイノシトールをPOE結合リン脂質(PEG-PE)に置換した系では生存率が倍増していた。これは小胞体の表面を高分子にて修飾することにより、血漿蛋白質の吸着が抑えられマクロファージに取込まれ難くなるため、マクロファージ活性が投与後もある程度保持

されているのが理由であるとしている。

Harris博士からはヘモグロビンと腎臓上皮細胞との相互作用に関する講演があった。腎臓にて濾過されたHbが腎の尿細管上皮細胞を傷つけ、急性の腎毒性を引き起こすことはよく知られているが、これは尿細管がHbを再吸収して異化する能力を越える多量のHbが濾過された時に起こる。ウシHbを蛍光ラベルしてHbの貪食挙動を解析し、投与Hb量が低い場合と高い場合とではエンドサイトシスの機構が異なることが示された。更に、エンドサイトシスされたHbはエンドソーム膜に影響を及ぼさないものの、ヘムオキシゲナーゼ活性を亢進してヘムの代謝を促進することなどを紹介している。

そのほか、FDAのFratantoni博士から血液代替物に対するFDAの役割と考え方に関する紹介や、心臓外科医であるAttar博士から外科手術に於ける輸血についてその現状と感染に対するリスクやコストを述べて安全な血液代替物を期待する内容、赤血球の型物質である糖鎖を修飾して、A型やB型の赤血球をO型赤血球に変換する話題(Goldstein博士)も面白かった。パーフルオロケミカル乳剤に関しても血液代替物で唯一認可されているFluosol-DA(ミドリ十字社)を用いた臨床応用例の再検討や高性能の最新系の紹介などがあった。ポスター発表においては、リポドヘム油滴小球体を用いた全合成系血液代替物(小林教授、慶應義塾大)や、重合型となっておりしかも酸素親和力が人と同等のミミズのHb(Lumbricus Hb)を血液代替物に利用する斬新なアイデアなどが注目を集めていた。

最後にDrees博士(Sanguyne社)から、軍関係機関だけでも\$250,000,000にも上る投資に拘わらず未だに十分な血液代替物は得られていないとする批判的な講演もあり、これに対して撤回を求める抗議や、更に力を結集して推進することが必要なのだという反論など激しい応酬があり、誠に米国らしい雰囲気を感じたのは筆者のみではない。とにかく米国の開発は急であるだけに気迫がこもり、会議は臨床適応間近を感じさせる真剣さと緊迫感に溢れていた。

血液代替物シンポジウムプログラム

12月3日(金) 9:30 - 17:30、4日(土) 9:30 - 12:10

会場 フォーシーズンズ ホテル (椿山荘)

12月3日 (金)

- 9:30 - 10:00 開会の辞 司会 関口 定美 (北海道赤十字血液センター)
シンポジウム開催にあたって 土田 英俊 (早稲田大学)
- ご来賓ご挨拶
- 10:00 - 11:00 講演 司会 土田 英俊 (早稲田大学)
Oxygen Carriers in the Form of Modified Hemoglobin for Blood Substitute
T.M.S. Chang (McGill Univ., Canada)
- 11:00 - 11:45 講演 司会 湯浅 晋治 (順天堂大学)
血液事業と血液代替物 関口 定美 (北海道赤十字血液センター)
- (11:45 - 13:15 昼食)
- 13:15 - 14:15 講演 司会 小林 紘一 (慶應義塾大学)
Hemoglobin-Based Red Cell Substitutes : Efficacy, Evaluation and Clinical
Models R.M. Winslow (Univ. of California, San Diego, USA)
- 14:15 - 15:00 講演 司会 元木 良一 (福島県立医科大学)
人工血液としてのパーフルオロケミカル乳剤の開発：臨床成績と適用
光野 孝雄 (神戸大学 名誉教授), 大柳 治正 (近畿大学)
- (15:00 - 15:20 休憩)
- 15:20 - 16:20 講演 司会 小室 勝利 (国立予防衛生研究所)
Development of a Blood Substitute: Regulatory Perspectives
J.C. Fratantoni (Food & Drug Administration, USA)
- 16:30 - 17:30 ポスターセッション 座長 池田 康夫 (慶應義塾大学)
西出 宏之 (早稲田大学)

このあと懇親会を予定しております。ポスターの詳細は15頁をご覧ください。

12月4日(土)

- 9:30 - 10:30 講演 司会 友田 燁夫 (東京医科大学)
Preclinical Data and Clinical Trials with Diaspirin-Crosslinked Hemoglobin
M.C. Farmer (Baxter Healthcare Co., USA)
- 10:30 - 12:00 パネル討論「人工赤血球の安全性と適応」 座長 清水 勝 (東京女子医科大学)
1. 安全性の確認
一般論として 小室 勝利 (国立予防衛生研究所)
性状について 岩下 雄二 (味の素中央研究所)
動物実験 松下 通明 (北海道大学)
2. 適応病態
臓器保存 阿岸 鉄三 (東京女子医科大学)
外科手術 平 明 (鹿児島大学)
元木 良一 (福島医科大学)
小林 紘一 (慶應義塾大学)
麻酔 高折 益彦 (川崎医科大学)
血液疾患 池田 康夫 (慶應義塾大学)
3. 血液事業への影響 関口 定美 (北海道赤十字血液センター)
- 12:00 閉会の辞 関口 定美 (北海道赤十字血液センター)

ポスターセッション

ポスターセッションは第1日目16:30から開催されます。

1. Stroma-Free Hemoglobinの品質管理
仲井邦彦, 松田典子, 関口定美 (北海道赤十字血液センター)
2. ヘモグロビン小胞体の構造と特徴
酒井宏水, 武岡真司, 西出宏之, 土田英俊 (早稲田大学 理工学部)
3. 人工赤血球 (ARC) の特徴と物理的安定性
粟井浩二, 赤間和博, 矢野嘉宏, 徳山 悟, 佐藤 征 (日本油脂(株) 筑波研究所)
4. 人工赤血球 (ARC) の生体適合性と酸素運搬能
遠藤さおり, 守澤和也, 徳山 悟, 佐藤 征 (日本油脂(株) 筑波研究所)
5. ネオレッドセル (NRC) の特徴, 生体内における機能と安全性
緒方嘉喜, 後藤 博, 坂口圭介, 岡本 武, 鈴木一比好, 上谷利治, 高橋 晃
(テルモ(株) 研究開発センター)
6. ネオレッドセル (NRC) のメト化生成防止
岡本 武, 後藤 博, 緒方嘉喜, 坂口圭介, 鈴木一比好, 上谷利治, 高橋 晃
(テルモ(株) 研究開発センター)
7. カプセル化ヘモグロビン NRC の性状と安全性
薄場 彰¹, 元木良一¹, 坂口圭介², 鈴木一比好², 上谷利治² (¹福島県立医科大学, ²テルモ(株) 研究開発センター)
8. 全合成系人工赤血球 (リピドヘム-マイクロソフェア) の特徴と酸素運搬能
小松晃光¹, 西出宏之¹, 土田英俊¹, 柿崎 徹², 小林紘一² (¹早稲田大学 理工学部, ²慶應義塾大学医学部)
9. 遺伝子組換えアルブミン
大谷 渡¹, 岡本浩之², 小見山洋一² (¹(株)ミドリ十字中央研究所, ²同 開発部門)

製品展示

Fluosol-DA : (株)ミドリ十字

組換えアルブミン : (株)ミドリ十字

NRC : テルモ(株)

Oxygen Carriers in the Form of Modified Hemoglobin for Blood Substitute

T. M. S. Chang

Artificial Cells and Organs research Centre, McGill University, Montreal, CANADA

Oxygen carriers for blood substitutes include modified hemoglobin, perfluorochemicals and synthetic heme. Modified hemoglobin consists of: (1) encapsulated hemoglobin & (2) cross-linked hemoglobin (polyhemoglobin, intramolecularly cross-linked hemoglobin and conjugated hemoglobin). Important progress has been made in research on new crosslinkers, new cofactors, new sources of hemoglobin and new *in-vitro* and *in-vivo* studies. Animal studies have showed the efficacy of modified hemoglobin in hemorrhagic shock. However, the effects of trauma, anesthesia, dehydration and other factors still needs exploration. In safety studies, one of the problems is that animal safety studies are not always applicable to human response, especially in immunological and hypersensitivity type of reactions. A preclinical screening test using human plasma proposed by us and the use of human macrophages proposed by other groups may help to bridge the gap between animal safety studies and injection into human. Very recent reports in a Blood Substitute Conference (Sept 1993) included phase I clinical trials and the initiation of phase II clinical trials. Crosslinked hemoglobin is likely the first generation modified hemoglobin blood substitutes for clinical application. However, microencapsulated hemoglobin may well be the second generation blood substitutes. In the microencapsulated form, hemoglobin is not exposed to outside environment. This may solve some of the potential effects of unprotected hemoglobin. The most widely explored microencapsulated hemoglobin is lipid vesicle encapsulation. These may be the second generation modified hemoglobin blood substitutes. Some of the potential new sources of hemoglobin included bovine hemoglobin, recombinant human hemoglobin, transgenic human hemoglobin and synthetic heme may need to be microencapsulated. For those hemoglobins which are not completely devoid of antigenic activities in human they may require immunoisolation with microencapsulation. Since lipid vesicles have been used as adjuvants for vaccine, we are exploring the use of another approach which may not act as adjuvant for potentially antigenic materials. Thus we are exploring the use of ultrathin biodegradable polymer membrane (e.g. polylactic-co-glycolic acid) nanocapsules containing hemoglobin. These biodegradable membranes are degraded in the body finally to water and carbon dioxide. The rate of biodegradation can be adjusted by a number of factors (ratio of the 2 types of polymers, membrane thickness, molecular weights and other factors). These can now be prepared in the form of hemoglobin nanocapsules of mean diameters from 90-160 nanometer (0.090-0.160 microns). The P_{50} of the hemoglobin remained unchanged. We are just starting our *in-vivo* studies.

血液事業と血液代替物

関口定美

北海道赤十字血液センター

輸血副作用の予防は血液事業が抱える重要な課題の一つである。輸血感染症予防のためにスクリーニングが強化され、ドナー選択も進んでいる。血漿製剤のみならず血球製剤のウイルス不活化法の研究も近年飛躍的に進歩した。白血球に起因する非溶血性発熱反応、同種抗原感作、GVHDの予防のため、フィルターによる白血球除去、ガンマー線、UV-B照射などによる白血球の不活化が実現しつつあり、白血球に起因する副作用根絶の戦略は大きく前進した。さらに、輸血副作用は同種血輸血に原因があることから、輸血の回避、自己血輸血の普及、各種造血因子の応用などが多面的に取り組まれている。しかし、これらの戦略をもってしても輸血副作用の根絶はまだ不可能であり、血液代替物の実現が長年の間待望されていた大きな理由がここにある。そこで、まず輸血副作用予防に向けた現在の取組みについて概説し、血液代替物に対する期待について整理したい。

血液は1つの臓器とも考えられ、その複雑な機能を単一なもので代替することは不可能である。例えば、人工的酸素運搬体といえど赤血球の酸素運搬能のみを代替するに過ぎない。従って、輸血では出血にあわせた対応が行われ、凝固因子、血小板などが必要となる。この中にはまだ人工代替物が開発されていないものも多く、実際には同種血、自己血輸血との多枝選択により対応する。その基準は対象となる疾病に依存しており、血液代替物開発においてその適応をどこに置くかを明確にする作業が必要である。また臨床試験を行う際にもその基準を明確にする必要がある。以上の点については、今回のパネルセッションに対する問題提起となろう。

血液代替物として、遺伝子組換え技術により凝固第Ⅷ因子、アルブミンが現実のものとなり、造血因子生産にも著しい進歩が見られた。輸血の人工物による代替を戦略する上で最も大きな障害であった赤血球の代替物が極めて近い存在となった今、それを具体的に議論すべき時が来ている。血液事業は大きな転換点を迎えており、本学会の先駆的な役割への期待も大きい。本講演がその1つの契機となってくれば幸いである。

Hemoglobin-Based Red Cell Substitutes: Efficacy, Evaluation and Clinical Models

R. M. Winslow

University of California, San Diego, and Hematology/Oncology Section, Veterans Affairs Medical Center, San Diego, California, USA

Many important advances have occurred in recent years which bring hemoglobin-based red cell substitutes closer to clinical use. These include greater purity, stability, specific cross-linking (both chemical and genetic), longer shelf-life and plasma retention, and a better understanding of the interacting effects of hemoglobin and endotoxin. A number of products are now in clinical trials. Still, in spite of impressive advances, side effects, ranging from minor to moderate in severity, have occurred. Whether or not a red cell substitute will be used successfully will be determined by the balance of benefit/risk. In other words, if there are significant *insurmountable* side effects, compared to those expected with blood transfusion, then their benefits must be compelling.

As products have become better characterized, a propensity to cause vasoconstriction *in vivo* has been identified. Although not yet proven conclusively, this may be related to the known property of hemoglobin to bind nitric oxide (NO), the endothelium-derived relaxing factor. NO binds to hemoglobin at the heme sites, as does O₂. To date, no strategy has been proposed or developed to restrict NO binding without also restricting O₂ binding.

In intact rats, administration of 64,000 MW cross-linked hemoglobin raises mean arterial pressure. In the shock pig, augmented blood O₂ content resulting from resuscitation with cross-linked hemoglobin is offset by increased vascular resistance and low cardiac output. The net result is that O₂ transport is the same as when resuscitation is with albumin or Ringer's lactate. Similar findings have been reported in the dog, and NO donors (e.g. sodium nitroprusside) may alleviate the vasoconstrictive effect of hemoglobin. Some evidence suggests that these effects are less significant when larger polymers of hemoglobin are used.

Now that solutions are in human clinical trials, the efficacy question must be addressed. There has been little doubt that cell-free hemoglobin *can* carry O₂ in the circulation, and early literature demonstrated that hemoglobin solutions could salvage animals hemorrhaged to lethal levels. However, since anticipated use as a blood replacement will involve administration in clinical settings which are not lethal, survival is *not* a useful endpoint for clinical efficacy testing, and new endpoints must be developed. Thus, while research and regulatory workers have tentatively agreed that increased arterial O₂ content after infusion of blood substitutes may constitute efficacy, clinicians will demand clear demonstrations of efficacy before using these new agents which may be costly and have specific toxicities.

人工血液としてのパーフルオロケミカル乳剤の開発：臨床成績と適用

光野孝雄^a, 大柳治正^b

^a神戸大学名誉教授, ^b近畿大学医学部

パーフルオロケミカル(PFC)の高い酸素溶解能に着目し, 酸素運搬体として開発する試みが行なわれている。当初はPFCを乳化し, 静注可能な代用血液として開発が意図されたが, その後特定臓器の局所酸素化や原液そのものを医薬品として用いる試みが成功を収めるなど, 依然として多彩な展開がなされている。講演では, 著者らが開発したフルゾールについて, 開発経緯, 前臨床試験並びに臨床試験の成績を概説し, 代用血液としての限界と, 心臓保護剤としての展開に至る過程に触れつつ, PFC乳剤の展望について語る。

Development of a Blood Substitute: Regulatory Perspectives

J. C. Fratantoni

Food and Drug Administration, USA

The U. S. Food and Drug Administration (FDA) is required to ensure that all drugs and biologics are pure, potent, safe and effective. Red blood cell substitutes are a new class of agents and present some unique regulatory problems.

Safety concerns have occupied considerable time and attention of investigators and regulators. These concerns have several bases: the biology of the interactions between a naked oxygen carrier and the host organism is largely unexplored; the nature and mechanism(s) of observed adverse reactions are not well understood; safety must be considered using existing products as a standard, and the existing products (red cells) are quite safe. In order to permit development of blood substitutes, the FDA has examined the probable sources of toxicity and has proposed schemes of *in vitro* and animal testing which have led to some limited clinical trials.

While safety and efficacy are often discussed as distinct items, they cannot be separated in reality. The acceptability of any agent will ultimately be based on an assessment of risk versus benefit. This assessment will vary depending upon the nature of the clinical condition which requires treatment with a blood substitute. Therefore, the clinical indication for which a specific blood substitute is intended must be considered when we evaluate safety, efficacy or the risk / benefit ratio.

These general principles, and the specific systems used by the FDA for regulation, will be discussed.

Preclinical Data and Clinical Trials with Diaspirin-Crosslinked Hemoglobin

M. C. Farmer

Baxter Healthcare Co., USA

Diaspirin-crosslinked hemoglobin (DCLHb™) is a stabilized tetramer of human hemoglobin with oxygen-carrying properties similar to fresh blood. Efficacy in preclinical animal models of hemorrhagic shock is summarized to present that this product possesses potentials in a variety of indications. Current status of product development including Phase I clinical results from healthy volunteers will also be given.

血液代替物シンポジウムプログラム委員

阿岸 鉄三,	池田 康夫,	小林 紘一
篠原 昌史,	清水 勝,	関口 定美
高橋 晃,	土田 英俊,	友田 樺夫
西出 宏之,	藤村 一,	元木 良一
湯浅 晋治,	横山 和正	(五十音順, 敬称略)

日本血液代替物学会 設立趣意書

輸血医学の最近の進歩は誠に目覚ましいものがありますが、その一方では、同種血使用に伴う副作用（HIV、肝炎ウイルスなどの輸血後感染症、同種抗原感作、GVHDなど）に対する対策として多種にわたる煩雑な検査、血液製剤調製法の改良のほか、献血供給に求められる膨大な投資などが必要であります。加えまして人口高齢化に伴う血液提供者の不足、血液保存の困難さなど、現行輸血システムの限界も指摘されております。安全な血液代替物が棚置で何時でも何処でも供給できることは、次世代医療にとっての重要課題であります。

米国では国家的な方策に基づいて強力に血液代替物についての研究展開がなされ、既に臨床第1相試験が終了、結果についての活発な討論内容も一部開示されました。更に第2相試験に踏み込んだ様子で、臨床に登場するのも時間の問題となりつつあります。本邦でも御承知のように血液代替物に関する研究は歴史を持ち、世界に先駆ける技術や知見もありますが、米国と比較してその規模は余りにも小さく、研究成果も散発的にしかない状況であります。このような血液代替物開発の緊急性や、本邦での相互交流が余りにも不十分である現状に鑑み、有志が集い検討しました結果、新たに日本血液代替物学会を設立することで意見の一致を見ました。

本邦でも人工酸素運搬体を中心にリコンビナントアルブミンや第VIII因子、さらに将来的に必要なであろうと思われる物質をも含め、血液代替物の基礎から応用まで、幅広い研究を組織的に展開することが不可欠とされます。そのために、医学・理工学・生物・生理学の分野（領域）の研究者ばかりではなく産業側とも協力し産学一体となって研究を推進することが重要です。血液代替物の製造、機能評価、体内動態、免疫など各種の生体機能に及ぼす影響などに関する研究成果の報告や討論、および研究者間の交流を目的とした本学会の設立の趣旨に、何卒御賛同頂き御協力を賜わりますようお願い申し上げます。

平成 5年 7月 21日

日本血液代替物学会
発起人 一同

日本血液代替物学会 会則

第1章 総 則

第1条：（名称）本会は日本血液代替物学会（The Society of Blood Substitutes, Japan）と称する。

第2条：（事務局）本会の事務局は当分の間、会長の所属機関内に置く。

- 事務局には事務局長を置き、会長の統括のもと本会の事業および会計に関する一般事務を司る。

第3条：（目的）本会は、血液代替物およびその関連分野の研究の進歩ならびに普及を計り、会員の研究発表、知識の交換、連絡提携の場となり、血液代替物の評価や今後の指針を提言する活動を通して、学際、国際間に広く貢献することを目的とする。

第4条：（事業）本会は前条の目的達成のため、次の事業を行う。

- 総会、年次大会（一般演題も含める）、研究講演会、シンポジウムなど。
- 会誌”人工血液”の刊行。
- その他本会の目的に沿った事業。

第2章 会 員

第5条：（種別）本会会員は次の分類とする。

- 正会員 本会の目的に賛同する個人で所定の手続きを行い、会費を納入した者とする。
- 賛助会員 本会の目的を賛助する団体または個人とする。
- 維持会員 本会の目的を賛助する団体または個人であり、本会の維持に格段の協力をする会員をいう。

第6条：（会費）会員は、つぎの種別に従って会費を納めなければならない。

- 正会員 年額 1万円
- 賛助会員 年額 1口以上（1口20万円）
- 維持会員 年額 10口以上（1口20万円）

- 既納の会費はいかなる理由があっても、これを返還しない。

第7条：（入会）本会に入会希望者は、正会員1名の紹介により、所定の入会申込書に入会金5千円と一年

分の会費を添え事務局宛に提出し、理事会の承認を経なければならない。

第8条：（退会）退会しようとする会員は、理由とその旨を届け出て、理事会の承認を経なければならない。

第9条：（除名）本会の目的に反する行為あるいは本会の名誉を損なう行為のあった会員は、評議員会の議決によってこれを除名することができる。

第3章 役員、顧問、評議員および職員

第10条：（設置および定数）本会に次の役員を置く。

- 会長 1名
- 副会長 1名以上5名以内
- 理事 7名以上15名以内（会長、副会長を含む）
- 監事 2名
- 顧問 若干名

第11条：（役員を選任）役員は、別に定めるところにより、正会員の内から評議員会で選出し、監事は正会員の中から総会で選出する。

- 顧問は、会長が委嘱し、その任期は役員の任期に準じる。

第12条：（任期）役員および監事の任期は2年とし、再任を妨げない。

第13条：（会長）会長は、各事業を司り本会を代表統括する。

第14条：（副会長）会長を補佐し会長に事故があるときはその代理となる。

第15条：（理事）理事は理事会を組織して、この会則に定められた事項のほか、評議員会および総会の権限に属する事項以外の事項を評議し、施行する。

第16条：（監事）監事は、資産の状況および理事の会務執行状況を監査する。

第17条：（顧問）顧問は、理事会および評議員会に出席して、意見を述べることができる。

第18条：（評議員）評議員は正会員の中から総会で選出し、任期は2年とする。ただし再任を妨げない。

2. 評議員は、評議員会を組織し、この会則に定められた事項を決議するほか、会長を補佐して本会の運営を助ける。

第19条：（事務局および職員）本会の事務を処理するため、事務局および職員を置く。

2. 職員人事は会長が任命権者となり、有給とする。

第4章 年次大会長

第20条：（大会長と職務）本会に年次大会を主宰する大会長1名をおく。また、大会長を補佐し、大会長に事故があったとき、または欠けたときは、その職務を代行する副大会長1名をおくことができる。

第21条：（選任）大会長および副大会長は、評議員の中から、理事会の議決によって選任される。

2. 理事会の議決によって、副大会長を次年度の大会長とすることができる。

第22条：（任期）大会長および副大会長の任期は、選任された日に始まり、学会年次大会が終了した日に終わる。

第5章 会 議

第23条：（会議）本会の会議は、つぎの3種とする。

- 1) 理事会
- 2) 総会
- 3) 評議員会

第24条：（理事会）理事会は、理事をもって構成する。

2. 理事会は年4回以上会長が召集する。ただし、会長が必要と認めたとき、または、理事の3分の1が会議の目的および事項を示して請求したときは、臨時理事会を召集することができる。
3. 理事会の議長は会長とする。
4. 理事会は、理事会構成現在数の3分の2以上が出席しなければ、議事を開き、議決することができない。ただし、当該議事について文書によっ

てあらかじめ意志を表示した者は、これを出席者とみなす。

5. 監事は、理事会に出席して、本会の運営について意見を述べることができる。

第25条：（総会）総会は、通常総会、臨時総会の2種とし、会長が召集する。

2. 総会は、正会員をもって構成する。

3. 通常総会は、年一回開く。

4. 臨時総会は、次の場合に召集する。

- 1) 理事会で必要と認めた場合
- 2) 監事、または会員50名以上から会議の目的を示して請求があった場合

第26条：（総会議長）通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は、会議の都度会員の互選で定める。

第27条：（総会の通知）総会の召集は、その開会期日1週間前までに、総会に付すべき事項、日時および場所を記録した書面または会誌で、会員に通知しなければならない。

2. 出席会員の3分の2以上の同意があったときは、あらかじめ通知しなかった事項について審議し、議決することができる。

第28条：（審議事項）次の事項は、通常総会の承認を求めなければならない。

- 1) 事業報告および会員の異動状況書
- 2) 収支決算、財産目録、貸借対照表
- 3) 事業計画および収支予算
- 4) 前記各項のほか、理事会で必要と認めた事項

第29条：（総会の定足数）総会は、正会員現在数の5分の1以上出席しなければ、議事を開き、議決することができない。ただし、当該議事について、あらかじめ書面をもって意志を表示したものは出席者と見なす。

2. 総会に出席できない正会員は、出席正会員を代理人として、その権限を委任することができる。

3. 総会の議決は、出席会員の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。

第30条：（総会議事録の通知）総会の議事の要領および議決した事項は、正会員に通知する。

第31条：（評議員会）評議員会は、評議員で組織し、必要がある場合に会長が召集する。

2. 会長は評議員会の議長となる。

第32条：（審議事項）評議員会は、この会則に定めるもののほか、理事会で必要と認めた事項を審議する。

第33条：（評議員会の定足数）評議員会は、評議員現在数の2分の1以上の出席がなければ、議事を開き、議決することができない。ただし、当該議事について、あらかじめ書面をもって意志を表示したものは出席者と見なす。

2. 評議員会の議事は、出席評議員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。評議員会に出席できない評議員は、出席評議員を代理人として、その権限を委任することができる。

3. 会長は、書面で評議員の意見を求め、評議員会の召集および前項の議決にかえることができる。

第34条：（議事録の保存）全ての会議には議事録を作成し、議長および出席者代表者2名以上が署名押印のうえ、これを保存する。

第6章 資産及び会計

第35条：（資産）本会の資産は次の通りとする。

- 1) 会費
- 2) 寄付金
- 3) 事業にともなう収入
- 4) 資産から生じる果実
- 5) その他の収入

第36条：（資産の管理）本会の資産は、会長が管理し、現金は理事会の議決によって、確実な有価証券を購入するか、または定額郵便貯金とするか、もしくは確実な信託銀行に信託するか、あるいは

は定額預金として会長が保管する。

第37条：（寄付の受領）寄付金品は、理事会の議決を経てこれを受領する。

第38条：（経費）本会の経費は、会費、刊行物に対する購読料、寄付金、資産から生じる果実などの運用資産をもって支弁する。

第39条：（事業計画および収支予算）本会の事業計画およびこれにともなう収支予算は、毎年会計年度開始前に会長が編成し、理事会、評議員会の議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

第40条：（収支決算）会計報告は会長が毎年一回、会計報告書を作成し、監事の監査を経て、評議員会および総会の承認を得る。

第41条：（会計年度）本会の会計年度は4月1日より翌年3月31日までとする。

第7章 会則の変更ならびに解散

第42条：（会則の変更）本会の会則の変更には理事会の発議と総会の議決を要する。

第43条：（解散）本会の解散は、理事会、評議員会および総会の各々において出席会員の4分の3以上の同意を得なければならない。

第44条：本会の解散にともなう残余財産は、理事会、評議員会および総会の各々において出席会員の4分の3以上の議決を経て、本会の目的と同種または類似の公益事業に寄付するものとする。

第8章 補則

第45条：この会則を施行するために必要とされる細則は、理事会および評議員会の議決を経て、別に定める。

付則 この会則は、平成5年7月21日設立総会において議決され、当日から施行する。

日本血液代替物学会 役員名簿

顧問	尾形 利郎 高久 史磨 堀 原一	防衛医科大学校 学校長 国立国際医療センター 総長 筑波大学 副学長
会長	土田 英俊	早稲田大学 理工学部 教授
副会長	関口 定美	北海道赤十字血液センター 所長
庶務理事	小林 紘一	慶応義塾大学 医学部 教授
会計理事	藤村 一	生産開発科学研究所 理事長
理事	阿岸 鉄三 池田 康夫 清水 勝 友田 燁夫 元木 良一 湯浅 晋治	東京女子医科大学 教授 慶応義塾大学 医学部 教授 東京女子医科大学 教授 東京医科大学 教授 福島県立医科大学 教授 順天堂大学 医学部 教授
(事務局長)	西出 宏之	早稲田大学 理工学部 教授
(会誌担当)	仲井 邦彦	北海道赤十字血液センター 研究課長
監事	桜井 靖久 遠山 博	東京女子医科大学 教授 埼玉医科大学総合医療センター 教授 (敬称略、50音順)

評議員

浅野 茂隆	東京大学医学部 教授	杉田 良樹	筑波大学基礎医学系 教授
阿部喜代司	医療技術短期大学 教授	高折 益彦	川崎医科大学 教授
飯塚哲太郎	理化学研究所 主任研究員	高久 史磨	国立国際医療センター 院長
大柳 治正	近畿大学医学部 教授	田中 勸	防衛医科大学 教授
岡田 浩佑	広島大学医学部 教授	土屋 喜一	早稲田大学理工学部 教授
尾形 利郎	防衛医科大学校 学校長	遠山 博	埼玉医科大学総合医療センター 教授
小室 勝利	国立予防衛生研究所 部長	豊田 忠之	都立広尾病院 副院長
齋藤 英彦	名古屋大学医学部 学部長	中井 一士	血液製剤調査機構 理事
酒井 清孝	早稲田大学理工学部 教授	西 勝英	熊本大学医学部 教授
桜井 靖久	東京女子医科大学 教授	藤巻 道男	東京医科大学 名誉教授
鮫島 達也	青山学院大学理工学部 教授	堀 原一	筑波大学 副学長 医学担当
四釜 慶治	東北大学理学部 教授	宮崎 保	北海道大学医学部 教授
十字 猛夫	日本赤十字社中央血液センター 所長		(敬称略、50音順)

第1回 日本血液代替物学会年次大会会告

会期：平成6年6月17日（金），18日（土）

場所：於 東京（会場：未定）

大会長：小林 紘一（慶應義塾大学医学部外科）

〒160 東京都新宿区信濃町3-5

TEL 03(3353)1211 内2324

海外招待講演者も含む

●事務局たより

日本血液代替物学会 93/1 理事会

日時 平成 5年 8月 2日 (月) 17:30 ~ 19:45

会場 慶應義塾大学 医学部 中央棟 5階 セミナールーム 1

出席者 池田康夫, 小林紘一, 清水 勝, 関口定美, 土田英俊, 友田燁夫, 仲井邦彦, 西出宏之, 元木良一, (武岡真司)

議事 [I] 報告事項 発起人会および設立総会/役員および評議員/会員申込状況

[II] 審議事項 血液代替物シンポジウムおよび第1回総会の件/シンポジウムプログラム委員選出の件/会員勧誘の件/年次大会の件(第1回年次大会長を小林紘一教授に委嘱)/会誌編集の件

日本血液代替物学会 93/2 理事会

日時 平成 5年 9月 30日 (木) 11:00 ~ 12:00

会場 慶應義塾大学 医学部 中央棟 5階 カンファレンスルーム

出席者 阿岸鉄三, 池田康夫, 小林紘一, 清水 勝, 関口定美, 土田英俊, 仲井邦彦, 西出宏之, 藤村 一, (武岡真司)

議事 [I] 確認事項 前回議事録の確認
[II] 報告事項 会員入会状況/シンポジウム準備状況

[III] シンポジウム運営方針/シンポジウムプログラム/会員勧誘の件/年次大会の件/その他

血液代替物シンポジウムプログラム委員会

日時 平成 5年 9月 30日 (木) 12:00 ~ 13:00

会場 慶應義塾大学 医学部 中央棟 5階 カンファレンスルーム

出席者 阿岸鉄三, 池田康夫, 小林紘一, 篠原昌史, 清水 勝, 関口定美, 高橋晃(代理 鈴木一比好), 土田英俊, 仲井邦彦, 西出宏之, 藤村 一, 横山和正(代理 山内紘一), (武岡真司)

議事 [I] 報告事項 開催の目的/準備状況

[II] 審議事項 シンポジウムプログラム/その他

人工血液第1回編集委員会

日時 平成 5年 8月 2日 (月) 15:30 ~ 17:00

会場 慶應義塾大学 医学部 中央棟 5階 セミナールーム 1

出席者 柿崎 徹, 武岡真司, 仲井邦彦, 西出宏之

議事 編集委員選任の件/会誌編集基本方針討議/創刊号企画の決定/その他

人工血液第2回編集委員会

日時 平成 5年 10月 28日 (月) 13:00 ~ 16:00

会場 早稲田大学 理工学部 55S棟708室

出席者 薄場 彰, 柿崎 徹, 武岡真司, 仲井邦彦

議事 製作方針確認/印刷所決定/創刊号細目および第2号企画決定/その他

創刊にあたって (編集委員会)

●人工酸素運搬体をテーマとする研究者の一人として「人工血液」の創刊にかかわることができ、大きな喜びとともにこの分野のより一層の発展に対する期待をひしひしと実感しております。

会員の皆様のご好意のもと、微力ではありますが本会誌がますますおもしろく、また価値あるものになるよう努力していきたいと思えます。私の未熟から本創刊号の発刊にかかわる皆様に多数のご迷惑をおかけしたことをお詫びし、編集後記とさせていただきます。(TK)

●学会の設立から海外招聘者を含めた第1回シンポジウムへと立て続けで、また何と言っても基礎となる予算収入の確保に一喜一憂する日々です。事務作業に落ち度多々で皆様の御許しを乞う次第です。学際的で、また萌芽期の境域として、可能性が潜んでいることを、創刊号から汲み取っていただければ幸いです。(HN)

●血液代替物に焦点を絞った学術研究グループは世界中でもこの学会が先駆と思う。さらに開発側に加え、評価および臨床サイドを含めた学際性と柔軟性こそが最大の特徴と思う。それを生かせるような雑誌を目指したい。(KN)

●カレンダーを見ると短い様で、たまったファイルやフロッピーの山をみるとその長い道のりを感じつつ、とにかく会誌「人工血液」の創刊

となりました。これも、一重に会員の皆様の御協力の御蔭と感謝致しております。まだ作業が不慣れでミスも多く、皆様に御迷惑をおかけしておりますが、最新的话题を取入れ充実させた内容のニュースレターにしていきたいと考えております。(ST)

●日本血液代替物学会が発足した。1979年、自分が人工血液の研究に着手してから14年が経過していた。人工血液と初代の高分子錯体、二代目のフルオロカーボン、そして現在のヘモグロビン製剤と三代目になった。二代目は本年9月に遂に生産を停止したのは何かの因縁か？三代目には是非臨床で活躍してもらいたい。幸い素性は良さそうだ。(AU)

●今年血液製剤にとって画期的な年であった。遺伝子組換技術により生産された血液製剤の第一号として第Ⅷ因子が承認されたのを始め、組換えヒトアルブミン、ヒトヘモグロビンの第I相臨床試験が開始された。いよいよ人類の夢であった人工血液の実現に向かって、大きな第一歩を踏み出した年とも言える。これらの流れの中で血液代替物学会が設立され、機関誌「人工血液」が創刊されたのは時宜を得たものである。「人工血液」が夢の実現に向かって牽引車としての役割を担っていくことを期待している。(KY)

編集委員会

●薄場 彰, 柿崎 徹, 武岡真司, 仲井邦彦 (委員長), 西出宏之, 横山和正●

日本血液代替物学会 News Letter 人工血液 創刊号 1993年11月25日発行

■発行 日本血液代替物学会

〒169 東京都新宿区大久保3

早稲田大学理工学部55S棟708号

TEL (03)3203-4141 (EX) 73-6838 FAX (03)3209-5522

■編集 「人工血液」編集会議

〒063 札幌市西区山の手2条2丁目

北海道赤十字血液センター内

TEL (011)613-6121 FAX (011)613-4131

■製作 サイマル・インターナショナル

〒107 東京都港区赤坂1-8-10 第9興和ビル

TEL (03)3586-5799 FAX (03)3505-4794

再生紙を使用