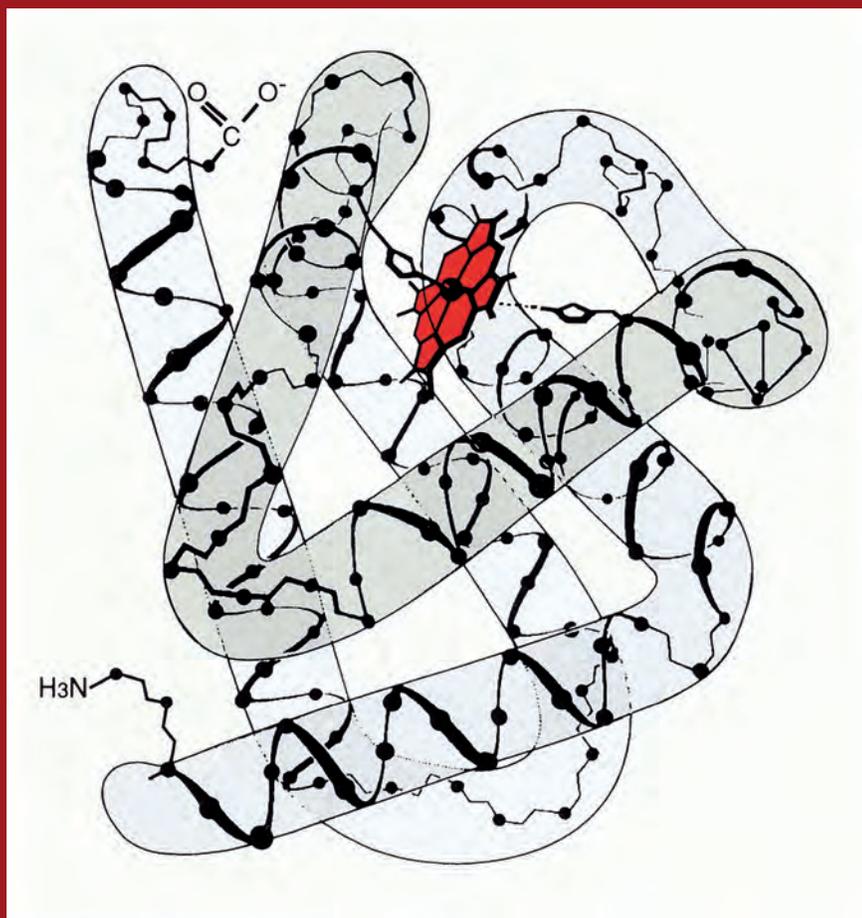


人工血液

VOLUME 32
NUMBER 1
2024

日本血液代替物学会 会誌

<http://www.blood-sub.jp/>



第31回年次大会プログラム

トピックス:

「人道危機下での輸血の現状とは
～国境なき医師団の現場から～」

トピックス:

輸血用血液製剤需給の現状と将来
～緊急大量輸血の現場に求められるもの～

事務局たより

The 31st Annual Meeting Program

Topics:

“The Current State of Blood Transfusions in
Humanitarian Crises: Insights from the Field
of Médecins Sans Frontières”

Topics:

Current Situation and Prospect of Blood
Supply for Transfusion, Especially in
Emergency

Artificial Blood

The Society of Blood Substitutes, Japan

あなたの研究を
お手伝いします！

リニューアルで
さらに使いやすく
なりました！



研究機器
オンライン



ワケンくん



受託
オンライン



HPトップバナーから
簡単アクセス！

キーワードの
絞り込みが
出来ます！

比較表を
設置しました！

気になる
ワードで検索！

充実の
製品情報。
随時、追加・更新を
行っております！



特徴

研究用途に合わせた検索もラクラク！

予算申請の金額に合わせた検索もラクラク！

予算申請に便利 指定範囲の金額で検索が可能に！

あのメーカーの製品を
フリーワード検索やメーカーの
絞り込み検索も可能！

特徴

遺伝子発現解析や抗体作製から
病理標本作製まで幅広い受託サービスを掲載！

研究用途から 遺伝子工学、シーケンス解析、
受託サービス検索 タンパク質工学などのカテゴリー検索！

キャンペーン情報の確認も可能

あのメーカーの
受託サービスを
フリーワード検索やメーカーの
絞り込み検索も可能！

WAKEN 和研薬株式会社
WAKENYAKU CO., LTD.

和研薬の 研究機器オンライン 受託オンライン は、

PC、スマートフォンやタブレット端末からアクセス！

WEBサイト随時更新中 /

<https://www.wakenyaku.co.jp>



和研薬ホームページ



人工血液

第 32 卷 第 1 号 2024 年 11 月

目次

第 31 回年次大会プログラム

大会長挨拶	3
大会日程表	7
プログラム	9
抄録	12

トピックス：「人道危機下での輸血の現状とは～国境なき医師団の現場から～」	
..... 佐藤 太一郎	42

トピックス：輸血用血液製剤需給の現状と将来 ～緊急大量輸血の現場に求められるもの～	
..... 山本 晃士	47

事務局たより

ARTIFICIAL BLOOD

Vol. 32 No. 1 November, 2024

Contents

The 31st Annual Meeting Program

<i>Address from the President</i>	3
<i>Schedule</i>	7
<i>Program</i>	9
<i>Abstracts</i>	12

<i>Topics: "The Current State of Blood Transfusions in Humanitarian Crises: Insights from the Field of Médecins Sans Frontières"</i>	
..... Taichiro Sato	42

<i>Topics: Current Situation and Prospect of Blood Supply for Transfusion, Especially in Emergency</i>	
..... Koji Yamamoto	47

第31回日本血液代替物学会年次大会

The 31st Annual Meeting of the Society of Blood Substitutes, Japan

『人工血液のこれから』

大会長：北岸 宏亮（同志社大学理工学部）

会 期：2024年12月5日（木）・6日（金）

会 場：同志社大学（今出川キャンパス） 良心館 RY305 教室

京都市上京区今出川通り烏丸東入

【年次大会事務局】

同志社大学理工学部 機能分子・生命化学科 北岸研究室

〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

Tel：0774-65-7442

E-mail：31sbsj@gmail.com

大会長挨拶

第31回日本血液代替物学会年次大会の大会長を仰せつかりました同志社大学理工学部の中岸宏亮です。このたびは本大会を京都の同志社大学今出川キャンパスにて開催できることを大変嬉しく光栄に感じております。

本学会は1993年に設立されて以来、年一回の学術集会を日本全国で開催してまいりました。歴代の大会長並びに理事、幹事、会員の皆様にご心より感謝とお祝いを申し上げます。

私自身のことを申し上げますと、同志社大学理工学部の有機化学系研究室（加納航治教授主宰）において、大学院生時代よりシクロデキストリンを用いた完全合成物による人工ヘモグロビンモデル化合物の合成に取り組んでまいりました。水溶性の人工ヘモグロビンモデルが完成し、動物試験に取り組んでいた矢先、2014年の第21回年次大会に於いて、中央大学の小松晃之先生よりお誘いを受け、はじめて発表させていただきました。それ以来本集会に参加して勉強させていただく過程において、ヘモグロビンベシクルやアルブミン修飾体などの理工系で開発されたシーズが、医療分野でのニーズに応える形で利用されていくプロセスを目の当たりにし、本学会の存在意義に感銘を受けました。私自身に取り組んでいるマテリアルに関しても、臨床をはじめ様々な先生方よりご意見いただいたことが、現在の研究の発展につながっていることは、言うまでもございません。

2024年3月、幸いなことに私どもの研究シーズであるhemoCDが小松先生のHemoActと同時に人工血液の研究成果としてニュース番組に取り上げられました（情報7daysニュースキャスター、2024年3月30日放送）。さらに日本血液代替物学会会長である酒井宏水先生らの研究成果もプレス発表され（2024年7月2日発表）、各方面で大きく報道され注目を集めておられます。人工血液の研究開発は現在、日本全国より大きな期待と注目を寄せられていることは間違いありません。その開発および臨床研究の拠点である本学会の年次大会を引受けることになり、近い将来へのインパクトを信じて、本大会のテーマを「人工血液のこれから」と題させていただきました。

本年次大会では、長年にわたり人工血液研究のトップランナーを走っておられます酒井先生、小松先生、武岡先生に、それぞれシンポジウムの主催をご依頼させていただきました。また見事2024年のイグ・ノーベル賞に輝き大きな話題となっております腸呼吸ご研究の第一人者である武部貴則先生に特別講演を依頼し快諾いただきました。さらに血液研究について原点に帰り基礎から復習すべく、教育講演にはヘム鉄の体内動態において世界的に業績のある澤井仁美先生にご登壇いただきます。一般演題としても数多くのお申し込みをいただいております。本大会を契機に新しい医工連携研究がスタートすることに大きな期待を寄せております。

1日目のプログラム終了後には今出川キャンパス寒梅館7FのフレンチレストランWillにて懇親会を開催いたします。京都の山並みに囲まれながら、懇親をより深められる機会になることを祈っております。拙い世話役ではございますが、2日間にわたりお楽しみいただくと幸いです。

第31回日本血液代替物学会年次大会
大会長 中岸 宏亮
(同志社大学理工学部 教授)

日本血液代替物学会 のあゆみ

会 合 名	会 期	大 会 長	会 場
日本血液代替物学会 設立	1993.7.21		明治記念館 (東京)
血液代替物シンポジウム	1993.12.3-4		フォーシーズンズホテル (東京)
第 1 回年次大会	1994.6.16-17	小林 紘一 (慶應義塾大学医学部)	ホテルオークラ (東京)
第 2 回年次大会	1995.6.19-20	阿岸 鉄三 (東京女子医科大学)	フォーシーズンズホテル (東京)
第 3 回年次大会	1996.6.18-19	元木 良一 (福島県立医科大学)	福島ビューホテル (福島)
第 4 回年次大会 第 7 回血液代替物 国際会議 (7-ISBS) 同時開催	1997.9.7-10	土田 英俊 (早稲田大学理工学部)	早稲田大学国際会議場 (東京)
第 5 回年次大会	1998.9.4-5	関口 定美 (北海道赤十字血液センター)	かでの 2・7 (札幌)
第 6 回年次大会	1999.9.10-11	池田 康夫 (慶應義塾大学医学部)	京王プラザホテル (東京)
第 7 回年次大会	2000.9.7-8	北島 顕 (北海道大学医学部)	かでの 2・7 (札幌)
第 8 回年次大会	2001.9.4-5	清水 勝 (東京女子医科大学)	シェーンバッハ・サボー (東京)
第 9 回年次大会	2002.9.4-5	西 勝英 (熊本大学医学部)	熊本国際交流会館 (熊本)
第10回年次大会 第 9 回血液代替物 国際会議 (9-ISBS) 同時開催	2003.3.3-5	小林 紘一 (慶應義塾大学医学部)	京王プラザホテル (東京)
第11回年次大会	2004.7.13-14	川村 明夫 (札幌北榆病院)	北方圏センター (札幌)
第12回年次大会	2005.6.6-7	武岡 真司 (早稲田大学理工学部)	早稲田大学国際会議場 (東京)
第13回年次大会	2006.8.24-25	末松 誠 (慶應義塾大学医学部)	慶應義塾大学信濃町キャンパス (東京)
第14回年次大会	2007.6.14-15	半田 誠 (慶應義塾大学医学部)	慶應義塾大学三田キャンパス (東京)
第15回年次大会	2008.10.23	堀之内 宏久 (慶應義塾大学医学部)	慶應義塾大学信濃町キャンパス (東京)
第16回年次大会	2009.10.16-17	高折 益彦 (東宝塚さとう病院)	慶應義塾大学信濃町キャンパス (東京)
第17回年次大会	2010.10.18-19	小田切 優樹 (熊本大学薬学部)	熊本国際交流会館 (熊本)
第18回年次大会	2011.10.27-28	米川 元樹 (札幌北榆病院)	北海道大学医学部学友会館フラテ (札幌)
第19回年次大会	2012.10.25-26	東 寛 (旭川医科大学)	旭川大雪クリスタルホール (旭川)
第20回年次大会	2013.12.6-7	酒井 宏水 (奈良県立医科大学)	奈良県新公会堂 (奈良)
第21回年次大会	2014.12.8-9	小松 晃之 (中央大学理工学部)	中央大学後楽園キャンパス (東京)
第22回年次大会	2015.10.22-23	丸山 徹 (熊本大学薬学部)	熊本大学大江キャンパス (熊本)
第23回年次大会	2016.11.24-25	木下 学 (防衛医科大学校)	早稲田大学西早稲田キャンパス (東京)
第24回年次大会	2017.12.7-8	武岡 真司 (早稲田大学先進理工学部)	早稲田大学西早稲田キャンパス (東京)
第25回年次大会	2018.10.18-19	東 寛 (旭川医科大学)	旭川大雪クリスタルホール (旭川)
第26回年次大会 第17回血液代替物 国際会議 (17-ISBS) 同時開催	2019.11.21-23	酒井 宏水 (奈良県立医科大学)	奈良春日野国際フォーラム豊 (奈良)
第27回年次大会	2020.12.3-4	河野 光智 (埼玉医科大学)	WEB開催 (COVID-19のため)
第28回年次大会	2021.10.14-25	田口 和明 (慶應義塾大学薬学部)	WEB開催 (COVID-19のため)
第29回年次大会	2022.12.5-6	小松 晃之 (中央大学理工学部)	中央大学後楽園キャンパス (東京)
第30回年次大会	2023.12.8-9	照井 克生 (埼玉医科大学)	埼玉医科大学かわごえクリニック (川越)
第31回年次大会	2024.12.5-6	北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)	同志社大学今出川キャンパス (京都)

お知らせとお願い

■会員・参加者の皆様へ

●会場

同志社大学（今出川キャンパス） 良心館 RY305 教室（京都市上京区今出川通り烏丸東入）

●受付

1. 場所

2. 受付時間

12月5日（木）AM8：30より

12月6日（金）AM8：30より

※クロークのご用意はありません。予めご了承ください。

●参加登録

1. 参加費

一般：10,000円（懇親会含む）、学生：3,000円（懇親会含む）

・本年次大会ホームページ（<https://www.blood-sub.jp/kaikoku.php>）の事前参加登録サイトより事前参加登録（参加者の情報入力）の上、ご来場ください。

・参加登録費は、受付にて現金でお支払ください。

※クレジットカードは使用できません。

・参加証（兼領収書）に所属・氏名をご記入し、会期中、会場内では必ずご着用してください。

●入会受付

受付にて日本血液代替物学会の入会手続きも行っております。

年会費は、正会員 10,000円、購読会員 6,000円、学生会員 5,000円です。

●年次大会予稿集

第31回年次大会の予稿集（会誌「人工血液」2024年号に含まれる）は、発表者の方には事務局より事前送付しております。当日はお忘れなくお持ちください。また、受付にて一部1,500円で販売しております。

■発表者の皆様へ

●発表時間

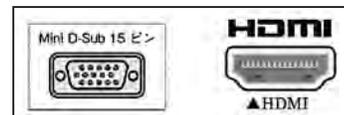
・特別講演、教育講演、招待講演		計 60分
・シンポジウム 1	発表 15分+質疑応答 5分	計 20分
・シンポジウム 2	発表 15分+質疑応答 5分	計 20分
・シンポジウム 3	発表 15分+質疑応答 5分	計 20分
・一般演題	発表 10分+質疑応答 5分	計 15分

ご発表は時間厳守をお願いいたします。

発表と討論における使用言語は日本語または英語とします。

■発表者へのお願い

1. 発表形式は、PC プレゼンテーションに限定いたします。
2. プロジェクターの解像度は 1920×1080（フル HD）です。映像サイズは 16：9 です。
3. 発表時に使用する PC は各自でご準備ください。発表者は、事前の休憩時間にご自分の PC を指定された端末に接続し、液晶プロジェクターから問題なく投影されることを確認願います。
4. 念のため事務局で PC（Windows 10、PowerPoint 対応）を用意しますが、あくまでも予備となります。
5. PC のトラブルに備えて、必ずバックアップデータを USB メモリにてご持参ください。
バックアップデータは Windows 対応のものに限ります。
6. 動画を使用する場合は、Windows：Windows Media Player/Macintosh：Quick Time Player で再生可能な動画をご用意ください。
7. プロジェクターへの映像出力は HDMI またはミニ D-sub 15 pin です。
この形状に変換するコネクタを必要とされる場合は必ずご持参ください。
8. 「発表者ツール」は使用できません。発表原稿が必要な方は予め資料をご準備ください。
9. スクリーンセーバー、ならびに省電力設定は予め解除しておいてください。



■学生講演賞について

本年次大会では「学生講演賞」を設けて、優れた講演を顕彰します。

選考方法：審査委員の審査結果をもとに、審査委員会において選考・決定する。

選考基準：発表内容、プレゼンテーション、質疑応答などにおいて優れた講演であり、講演者の今後の一層の研究活動発展の可能性を有すると期待されるもの。

授与：賞状を授与。賞状は本年次大会の閉会式（2024年12月6日（金））において大会長から本人に授与する。

■各種会議日程

理事会・評議員会	：2024年12月5日（木）11：40～12：40	RY107 教室
総会	：2024年12月5日（木）12：40～13：00	RY305 教室
懇親会	：2024年12月5日（木）18：00～	室町キャンパス・寒梅館フレンチレストラン will

<http://www.secondhouse.co.jp/will/access.html>

■大会事務局

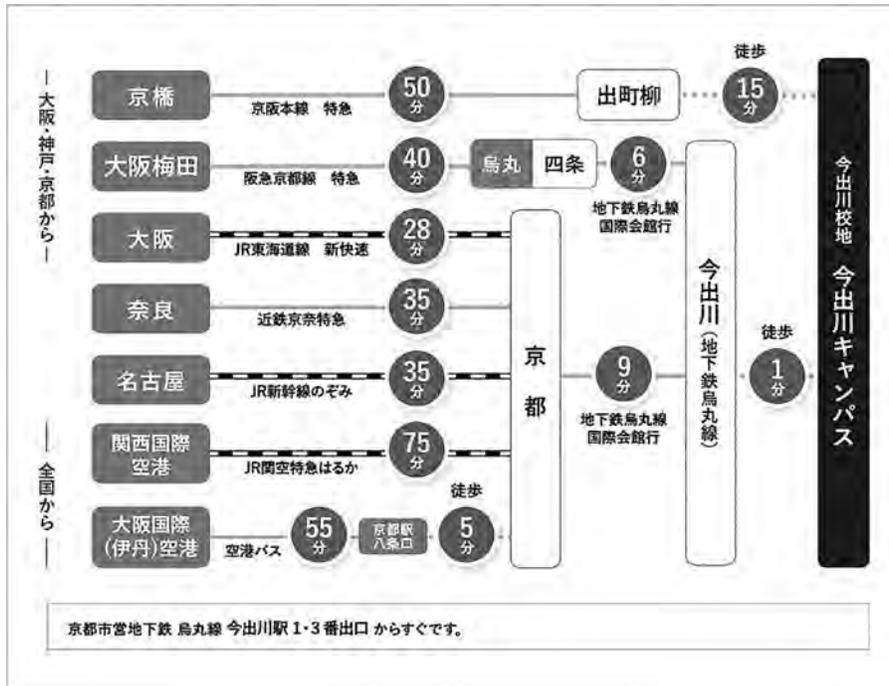
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
同志社大学理工学部機能分子・生命化学科 北岸研究室
Tel：0774-65-7442
E-mail：31sbsj@gmail.com

大会日程表

2024年12月5日(木)			2024年12月6日(金)		
9:00	8:30-	受付	8:30-	受付	
	9:20-9:30	開会の辞	9:20-10:20	一般演題2	座長：森 一也、毛 斉悦
	9:30-11:30	シンポジウム1 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発状況 座長：酒井宏水、河野光智	9:20-9:35	G2-1	荒木巴佳
	9:30-9:50	SY1-1	9:35-9:50	G2-2	藤澤隼矢
10:00	9:50-10:10	SY1-2	9:50-10:05	G2-3	藤田真悠花
	10:10-10:30	SY1-3	10:05-10:20	G2-4	藤田魁人
	10:30-10:50	SY1-4			休憩(15分)
11:00	10:50-11:10	SY1-5	10:35-11:35	教育講演	生体内におけるヘムおよび鉄イオンの役割について 座長：北岸宏亮 演者：澤井仁美
	11:10-11:30	SY1-6			昼休み
12:00	11:30-12:40	昼休み	11:35-13:00		
	11:40-12:40	理事会・評議会	13:00-14:00	大会長講演	人工ヘモグロビン化合物hemoCDについて 座長：酒井宏水 演者：北岸宏亮
	12:40-13:00	総会			休憩(15分)
13:00	13:10-14:10	特別講演 腸換気法の臨床応用 座長：北岸宏亮 演者：武部貴則	14:15-15:35	シンポジウム3	人工血小板をはじめとするナノ医療技術最前線 座長：武岡真司、萩沢康介
		休憩(15分)	14:15-14:35	SY3-1	武岡真司
14:00	14:25-16:05	シンポジウム2 ヘモグロビンを用いた人工酸素運搬体制剤の開発状況 座長：小松晃之、鏡谷武雄	14:35-14:55	SY3-2	佐々瑠花
	14:25-14:45	SY2-1	14:55-15:15	SY3-3	永田 健
15:00	14:45-15:05	SY2-2	15:15-15:35	SY3-4	李 天舒
	15:05-15:25	SY2-3			休憩(15分)
	15:25-15:45	SY2-4	15:50-16:35	一般演題3	座長：田口和明
16:00	15:45-16:05	SY2-5	15:50-16:05	G3-1	丸山 徹
		休憩(15分)	16:05-16:20	G3-2	森 一也
	16:20-17:05	一般演題1 座長：松平 崇、山田大雅	16:20-16:35	G3-3	毛 斉悦
	16:20-16:35	G1-1			
	16:35-16:50	G1-2	16:40-	学生講演賞、閉会の辞	
17:00	16:50-17:05	G1-3			
	17:05-17:20	G1-4			
	18:00-	懇親会 同志社大学寒梅館 7F French restaurant will			

交通案内

同志社大学今出川キャンパスへの交通アクセス



大会会場（良心館）および懇親会会場（室町キャンパス・寒梅館）へのアクセス



京都市営地下鉄烏丸線“国際会館方面”に乗車、地下鉄烏丸線「今出川」駅にて下車し、北側の無人改札から1番出口へ。改札を出て右手すぐに、良心館への入口があります。受付は3階です。

当日大会事務局緊急連絡先：090-4659-0807

第1日目 2024年12月5日(木)

- 9:20~9:30 開会の辞 大会長 北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)
- 9:30~11:30 シンポジウム1「備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発状況」
座長：酒井 宏水 (奈良県立医科大学医学部化学教室)
河野 光智 (埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科)
- 9:30~9:50 SY1-1「備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究」
酒井 宏水 (奈良県立医科大学医学部化学教室)
- 9:50~10:10 SY1-2「出血コントロール不可能な65%動脈出血ラットモデルにおけるLiposome-encapsulated hemoglobin (HbV)の蘇生効果と心筋虚血保護・催不整脈作用予防効果:臨床治験実施にむけた検討」
高瀬 凡平 (防衛医科大学校)
- 10:10~10:30 SY1-3「人工赤血球が包括的止血機能に及ぼす影響のex vivo解析(第2報):トラネキサム酸同時添加の影響」
竹下 泰史 (奈良県立医科大学小児科)
- 10:30~10:50 SY1-4「ヘモグロビン小胞体の第2相試験に向けての試案」
堀之内宏久 (さいたま市立病院)
- 10:50~11:10 SY1-5「コモンマーマセットに自然発症した貧血症に対する β Hb-Vの治療効果に関する研究」
中垣 慶子 (国立精神・神経医療研究センター)
- 11:10~11:30 SY1-6「呼吸器外科周術期出血モデルにおけるヘモグロビン小胞体投与」
河野 光智 (埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科)
- 11:30~12:40 昼休み
- 11:40~12:40 理事会・評議会
- 12:40~13:00 総会
- 13:10~14:10 特別講演
「腸換気法の臨床応用」
座長：北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)
演者：武部 貴則 (大阪大学大学院医学系研究科)
- 14:25~16:05 シンポジウム2「ヘモグロビンを用いた人工酸素運搬体制剤の開発状況」
座長：小松 晃之 (中央大学理工学部)
鏡谷 武雄 (宮の森記念病院)
- 14:25~14:45 SY2-1「ヘモアクト(HemoAct)型人工酸素運搬体制剤の開発状況」
小松 晃之 (中央大学理工学部)
- 14:45~15:05 SY2-2「ヘモグロビナノ粒子を用いた脳梗塞治療」
鏡谷 武雄 (宮の森記念病院)
- 15:05~15:25 SY2-3「亜鉛置換HemoActの合成と光線力学療法への応用」
山田 大雅 (中央大学理工学部)
- 15:25~15:45 SY2-4「酸素分圧に応答してレオロジーが変化するヘモグロビン-PEGゲルの開発」
松平 崇 (奈良県立医科大学医学部化学教室)
- 15:45~16:05 SY2-5「ドキシソルビシン担持一酸化炭素結合型ヘモグロビン-アルブミンクラスター~ドキシソルビシン心毒性を抑制する抗がん剤としての可能性~」
伊藤 千尋 (慶應義塾大学薬学部)
- 16:20~17:05 一般演題1
座長：松平 崇 (奈良県立医科大学医学部化学教室)
山田 大雅 (中央大学理工学部)

- 16:20~16:35 G1-1 「人工ヘムタンパク質モデル錯体「hemoCD」と一酸化窒素との相互作用に関する検討」
中上 敦貴 (同志社大学理工学部)
- 16:35~16:50 G1-2 「HemoCD を用いた血液中一酸化炭素定量法の確立」
吉田 純 (大阪医科薬科大学法医学教室)
- 16:50~17:05 G1-3 「ヒト血清アルブミンを基盤とした抗酸化ナノ DDS 戦略の構築と筋疾患治療への応用」
金澤 雅緯 (熊本大学大学院薬学教育部)
- 17:05~17:20 G1-4 「ヘモグロビンナノ粒子製剤の One-pot 調製法の確立」
高峯 晃生 (中央大学理工学部)
- 18:00~ 懇親会 同志社大学寒梅館 7F French restaurant will

第2日目 2024年12月6日(金)

- 9:20~10:20 一般演題2
座長：森 一也 (大阪医科薬科大学医学部法医学教室)
毛 齊悦 (同志社大学理工学部)
- 9:20~9:35 G2-1「人工酸素運搬体“ポリオキサゾリン結合ヘモグロビンナノ粒子”の合成」
荒木 巴佳 (中央大学理工学部)
- 9:35~9:50 G2-2「動物用人工血漿“Aloxa”の有効性評価：出血性ショックラットの蘇生試験」
藤澤 隼矢 (中央大学理工学部)
- 9:50~10:05 G2-3「ユニバーサル赤血球として的高分子結合赤血球の開発」
藤田真悠花 (中央大学理工学部)
- 10:05~10:20 G2-4「 β 細胞スフェロイド培養における新規人工酸素運搬体の開発」
藤田 魁人 (東京大学大学院工学系研究科)
- 10:35~11:35 教育講演
「生体内におけるヘムおよび鉄イオンの役割について」
座長：北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)
演者：澤井 仁美 (長崎大学大学院総合生産科学研究科)
- 11:35~13:00 昼休み
- 13:00~14:00 大会長講演
「人工ヘモグロビン化合物 hemoCD について」
座長：酒井 宏水 (奈良県立医科大学医学部化学教室)
演者：北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)
- 14:15~15:35 シンポジウム3「人工血小板をはじめとするナノ医療技術最前線」
座長：武岡 真司 (早稲田大学理工学術院)
萩沢 康介 (防衛医科大)
- 14:15~14:35 SY3-1「H12-(ADP)liposome 製剤の in vitro 評価系に関する研究」
武岡 真司 (早稲田大学理工学術院)
- 14:35~14:55 SY3-2「頭部外傷凝固障害モデルに対する H12-(ADP)リポソームの治療効果」
佐々瑠花 (防衛医科大)
- 14:55~15:15 SY3-3「安全性の高い血小板凝集剤の開発」
永田 健 (ノーベルファーマ株式会社)
- 15:15~15:35 SY3-4「免疫細胞を活性化するカチオン性リポソームの構造活性相関研究」
李 天舒 (早稲田大学理工学術院)
- 15:50~16:35 一般演題3
座長：田口 和明 (慶応義塾大学薬学部)
- 15:50~16:05 G3-1「マクロピノサイトーシス誘導剤による舌下アレルギー免疫療法の有効性向上」
丸山 徹 (熊本大学薬学部)
- 16:05~16:20 G3-2「人工ヘモグロビン試薬 hemoCD を用いたヒト脳内での一酸化炭素濃度の検討」
森 一也 (大阪医科薬科大学医学部法医学教室)
- 16:20~16:35 G3-3「細胞における一酸化炭素のヘムオキシゲナーゼ-1 発現誘導能の疑問：異なる一酸化炭素源を用いた比較研究」
毛 齊悦 (同志社大学理工学部)
- 16:40~ 学生講演賞、閉会の辞

腸換気法の臨床応用

武部貴則

大阪大学 大学院医学系研究科 教授／ヒューマン・メタバース疾患研究拠点 副拠点長

東京医科歯科大学 統合研究機構 教授

シンシナティ小児病院 幹細胞・オルガノイド医療研究センター 副センター長／准教授

横浜市立大学 特別教授／コミュニケーション・デザイン・センター長

ttakebe.ior@tmd.ac.jp

講演要旨

重症呼吸不全に対する呼吸維持を目的とした代表的医療機器として、人工呼吸器や体外式膜型人工肺があるが、陽圧換気に伴う肺傷害や、出血塞栓性合併症などに加え、高齢者など適応除外例が存在するなどの課題が存在している。また、SARS-CoV-2のような未曾有のパンデミックに際しては、医療機器やそれらを管理する専門職の絶対的不足が顕在化し、多くの方が命を落とすに至っている。したがって、新たな機作に基づく、簡便かつ安全な呼吸システムの開発は急務であるといえる。

そこで我々は、体内に存在する器官を転用し(Repurposing)、失われた臓器機能を補うという、全く新たな再生医療的アプローチを生み出すことに成功した。すなわち、ドジョウなどの水棲生物が独自に有する能力である腸呼吸に着想を得て、肺呼吸に非依存な画期的な換気メカニズム、「腸換気法(Enteral Ventilation via Anus: EVA)」が、哺乳類において実現可能であることを世界に先駆けて発見した。酸素含有量が著しく高く、サーファクタント様の特性を示すパーフルオロカーボン直腸内投与することによって、重篤な呼吸不全を呈するマウスやブタの血中酸素濃度の改善が可能であることなどを示してきた。パーフルオロカーボンは、すでに人工血液などの分野でFDA承認を得ているなど、臨床での一定の安全性が担保されている物質であり、現在は、医療機器として臨床開発を進めている。本講演では、消化管を活用した酸素化を実現するEVA法の原理基盤を概説するとともに、臨床応用へ向けた最新の開発動向を共有し、議論を深めたい。

生体内におけるヘムおよび鉄イオンの動態と制御について

澤井仁美

長崎大学大学院 総合生産科学研究科
自然科学研究機構 分子科学研究所 特別研究部門
hitomisawai@nagasaki-u.ac.jp or hitomisawai@ims.ac.jp

赤血球の主要な成分であるヘモグロビンのヘム鉄、血清中の鉄運搬体トランスフェリンに結合する鉄イオンなど、生体内に存在する“鉄”はいったい「どこから」「どのような制御」によって取り込まれ、生命維持に利用され、捨てられているのでしょうか？

本講演では、上記のような疑問を解消しながら新たな血液代替物の開発につながるよう、ヒトの生体内における鉄動態ならびにそれを制御する多様なタンパク質の性質や分子機構について、最近の研究成果も含めて紹介します。

ヘムおよび鉄イオンに関連するタンパク質の研究の歴史は古く、実験材料として入手しやすいヘモグロビン・ミオグロビン・トランスフェリンとその受容体・鉄貯蔵体フェリチンなどの研究を足掛かりとして、1950年代から生化学のみならず分子科学的な研究も盛んに行われてきました。1988年には、主要な鉄関連タンパク質の発現が細胞内の鉄濃度に応じて制御されていること、さらに2000年代に入ると全身の鉄バランス(恒常性)を保つための分子が見出されました。現在では生体内におけるヘムおよび鉄イオンの動態と制御は、分子から臓器まで全身での統合的なシステムとして理解できるレベルに到達しつつあるため、血液代替物の作用機序や評価方法について新たな視点で見つめ直すと良案が浮かぶかもしれません。

参考文献

書籍『生命金属ダイナミクス～生体内における金属の挙動と制御～』NTS出版

書籍『ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて～』NTS出版

M. Ganasen, H. Togashi, H. Takeda, H. Asakura, T. Tosha, K. Yamashita, K. Hirata, Y. Nariai, T. Urano, X. Yuan, I. Hamza, A. G. Mauk, Y. Shiro, H. Sugimoto, H. Sawai, *Communications Biology* **2018**, *1*, 120.

M. Nishinaga, H. Sugimoto, Y. Nishitani, S. Nagai, S. Nagatoishi, N. Muraki, T. Tosha, K. Tsumoto, S. Aono, Y. Shiro, H. Sawai, *Communications Biology* **2021**, *4*, 467.

RSC Book Series“Integrated Biometal Sciences: Iron in Biology from Molecular Structures to Cellular Processes and Living Systems (Edited by Y. Shiro, T. Tosha, H. Sawai)”Royal Society of Chemistry (2025年初旬発刊予定)

人工ヘモグロビン化合物 hemoCD について

北岸宏亮

同志社大学理工学部

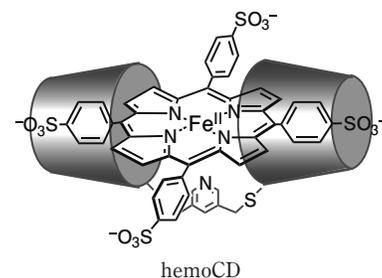
hkitagis@mail.doshisha.ac.jp

ヘモグロビンのもっとも重要な機能は、言うまでもなく酸素運搬である。肺で酸素を受け取り、血流を介して循環し、末端組織にて酸素を放出する。ヘモグロビンの酸素結合部位であるヘム鉄は、酸素の結合前後においても鉄二価状態に保たれており、酸素が結合できない鉄三価の状態には滅多に酸化されない。一方で、タンパク質のない裸のヘム鉄では、鉄二価状態は不安定であり、酸素が酸化剤となって瞬時に鉄三価へと三価される。

我々の研究室では長年にわたり、このヘモグロビンの機能をポルフィリンとシクロデキストリンを組み合わせることで再現することに挑戦してきた。その成果物である hemoCD は、ポルフィリンの中心に配位した鉄を二価の状態に安定化し、室温および 100% 水中において酸素を可逆的に結合する世界で唯一の完全人工化合物である。

hemoCD は、サイズが小さいために体内に投与するとすぐに糸球体ろ過されて尿排泄される。この性質は一見、人工血液の素材として不向きであるが、一方で一酸化炭素(CO)やシアンガス(HCN)を体内で捕捉して、尿として体外除去させる解毒剤としての特性がある。したがって、hemoCD を火災等で発生するガス中毒の解毒剤として、臨床応用する試みを開始している。さらに最近では硫化水素(H₂S)中毒にも治療効果があることが立証され、現在のところ複数のガス中毒に対して効果があり、投与後は代謝を受けずに全て尿排泄される安全な解毒剤として、救急救命のアンメット・メディカルニーズを満たす創薬シーズとしての開発を進めている。

合成品の特徴として、(1)比較的低コストでの大量生産が可能、(2)化学的安定性が高く長期保存に向いている、(3)生物由来の感染源等の心配が不要、などが挙げられる。ヘモグロビンの機能を再現するつもりで構築した hemoCD であるが、本来の機能と似ている所／異なる所がそれぞれあり、その特徴を活かした新しい人工血液の素材として、臨床ニーズを満たす活用法を模索している。



文献

- 1) H. Kitagishi, K. Kano, *Chem. Commun.*, 57, 148–173 (2021).
- 2) Q. Mao, X. Zhao, A. Kiriya, S. Negi, Y. Fukuda, H. Yoshioka, A. T. Kawaguchi, R. Motterlini, R. Foresti, H. Kitagishi, *PNAS*, 120, e2209924120 (2023).
- 3) A. Nakagami, Q. Mao, M. Horitani, M. Kodera, H. Kitagishi, *under revision* (2024) For pre-print, see: 10.21203/rs.3.rs-4591678/v1.

SY1-1 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究

○酒井宏水¹, 東 寛², 松本雅則³¹ 奈良県立医科大学化学教室, ² 旭川医科大学小児科学, ³ 奈良県立医科大学血液内科学

輸血治療は現行の医療に不可欠であり, 国民の医療と健康福祉に多大の貢献をしている。しかし, 危機的出血にある傷病者に対し輸血が出来ない状況が今なお存在する。我々は輸血治療を「補完」する役割が期待される人工赤血球製剤(ヘモグロビン ベシクル, HbV)を開発し, その性能を多角的に研究してきた[1, 2]。献血由来の非使用赤血球からウイルス不活化・除去工程を経て Hb を精製単離し, これをリポソームでカプセル化し, ガス反応の工程等を経て, 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤に再生できる[3]。本製剤の研究開発について 2015 年から AMED の支援を受け, アカデミアが主体となって HbV の安全性・有効性について先見的研究を継続するとともに, PMDA の薬事戦略面談を重ね, 製造工程の確立と GLP 非臨床安全性試験を順次進めた。そして 2020-21 年度に治験薬 NMU-HbV の GMP の製造と健常男性を被験者とした Phase I (First-in-human, FIH) 試験を実施した[4]。FIH の結果, 重篤な有害事象はなかった。いわゆる infusion reaction や発熱反応が散見されたが, いずれも自然軽快した。血液生化学検査・バイタルサイン・心電図・血圧の他覚的所見に関しては, 臨床的に問題とすべき変動を認めなかった。100mL を投与したコホート #3 において, 2 時間後の血漿中 Hb 濃度は 0.28-0.3g/dL で, 半減期は 8-9 時間と推定された。2021 年度からの 3 年間は, 次相に進むために必要な GLP 非臨床試験を進めた。また, Phase 1b, 2 のプロトコルについて研究班で議論を重ねた。また, 先見的有效性, 安全性研究を進め, 抗 PEG 抗体の産生や[5], 長期保存安定性[6]に関する知見も得られた。そして, 2024 年度からは AMED 橋渡し研究プログラム シーズ C (代表: 松本雅則・奈良医大血液内科・教授) が始まり, 奈良医大にて治験薬 GMP 製造と Phase 1b を実施するための準備が進行中である。

参考文献

- [1] 酒井宏水. 日本輸血細胞治療学会雑誌 2018; 64: 152-158
- [2] Sakai H, Kure T, Taguchi K, Azuma H. Front Med Technol. 2022; 4: 1048951.
- [3] Kure T, Sakai H. ACS Biomater Sci Eng. 2021; 7 (6): 2835-2844.
- [4] Azuma H, Amano T, Kamiyama N, Takehara N, Jingu M, Takagi H, Sugita O, Kobayashi N, Kure T, Shimizu T, Ishida T, Matsumoto M, Sakai H. Blood Adv. 2022; 6: 5711-5715
- [5] Sakai H, Kure T, Kobayashi N, Ito T, Yamada Y, Yamada T, Miyamoto R, Imaizumi T, Ando J, Soga T, Osanai Y, Ogawa M, Shimizu T, Ishida T, Azuma H. ACS Omega. 2023; 9 (1): 1904-1915.
- [6] Kure T, Ochiai R, Sakai H. Langmuir. 2024; 40 (23): 12264-12275.

シンポジウム 1

SY1-2 出血コントロール不可能な65%動脈出血ラットモデルにおけるLiposome-encapsulated hemoglobin (HbV)の蘇生効果と心筋虚血保護・催不整脈作用予防効果：臨床治験実施にむけた検討

高瀬凡平¹, 東村悠子¹, 眞崎暢之¹, 萩沢康介², 木下 学³, 酒井宏水⁴

防衛医科大学校 集中治療部¹, 生理学², 免疫微生物学³, 奈良県立医大 化学教室⁴

dui1577@db3.so-net.ne.jp

緒言

人工酸素運搬体(リポソーム封入ヘモグロビン小胞[HbV])の第I相臨床試験が終了し、さらなる臨床を考慮した基礎研究が必要と考えられる。本研究では、致死性出血におけるHbVの蘇生効果のうち心臓機能保持のメカニズムを検証するとともに、HbV投与量を考慮して、希釈HbVの蘇生効果も含めて検討することを目的とした。

実験

光学マッピング解析(OMP)および電気生理学的検査(EPS)、心臓組織における低酸素誘導因子-1 α (HIF1- α)の免疫染色病理学的検査、および血中トロポニンI(TnI)レベルの測定を、出血性ショック・蘇生ラットで実施した。コントロール不能動脈自然出血を想定した、5回連続動脈自然出血・蘇生モデルとして最大65%出血のラットモデルを作成した。5%アルブミン(ALB)、洗浄赤血球(wRBC)、HbV(HbV)、5%アルブミンで50%希釈した50%HbV(50%HbV)、および同じく66%HbVの濃度にした66%HbVの蘇生群計5群で検討した。

結果と考察

各群ラット(n=10)は、ALB、wRBC、HbV、50%HbVおよび66%HbVの経静脈注入によって蘇生された。ALB群と50%HbV群のラットは死亡したが、他の群のラットは生存した。OMPはALBおよび50%HbV群の左心室で活動電位持続時間分散(APDd)の障害を示したが、他の群では保持・軽減された。ALB群と50%HbV群ではEPSによって致死性不整脈が誘発されたが、他の群では誘発されなかった。HIF1- α はALBおよび50%HbV群でのみ陽性に染色された。TnIレベルはALB群と50%HbV群でのみ上昇を示した。

結論

急性致死性出血は、低酸素症と不整脈を伴う心筋虚血を引き起こす。これは、APDdの障害と心筋損傷によって誘発される可能性があり、HIF1- α とTnIのレベルの上昇に反映されていると示唆された。また、HbVは蘇生に役立つとともに、希釈によっても有効な可能性がある。HbVは銃創等の外傷患者の救出に有効で、今後の臨床治験に参考になると考えられる。

文献

- 1) Takase B, Higashimura Y, Asahina H, Masaki N, Kinoshita M, Sakai H. Intraosseous infusion of liposome-encapsulated hemoglobin (HbV) acutely prevents hemorrhagic anemia-induced lethal arrhythmias, and its efficacy persists with preventing proarrhythmic side effects in the subacute phase of severe hemodilution model. *Artif Organs*. 2022 Jun; 46 (6): 1107-1121

シンポジウム 1

SY1-3 人工赤血球が包括的止血機能に及ぼす影響の ex vivo 解析(第 2 報) : トラネキサム酸同時添加の影響

○竹下泰史^{1,2}, 萩原建一¹, 酒井宏水³, 松本雅則⁴, 野上恵嗣¹

¹ 奈良県立医科大学小児科, ² 市立奈良病院小児科, ³ 奈良県立医科大学医学部化学教室, ⁴ 奈良県立医科大学血液内科
pedtake@gmail.com

緒言

昨年度の本学会シンポジウムにおいて、我々は、健常全血の希釈モデルを用いて ex vivo の包括的止血機能を評価し、希釈全血では線溶能亢進が著明となること、また人工赤血球(hemoglobin vesicle, Hb-V)製剤は、この希釈全血の包括的止血機能には特段の影響を及ぼさないことを報告した(Hb-V の非劣性)。近年、外傷性出血など希釈性凝固障害において抗線溶薬であるトラネキサム酸(tranexamic acid : TXA)の有効性が多数の臨床研究から支持されている¹⁾。今回、我々の実験系を用いて Hb-V と TXA の同時添加による希釈性凝固障害への影響を評価した。

方法

健常ボランティア(n=8)のクエン酸加全血に、Hb-V あるいは 5% アルブミン(Alb)を容積比率 20%, 50% となるように混和し、同時に TXA を 5 μg/mL となるように添加した。血流下血栓形成試験(T-TAS[®], 藤森工業), およびトロンボエラストグラフィ(Cl�Pro[®], フィンガルリンク社)を用いた血液粘弾性検査を行った。各パラメータについて TXA 添加による影響を評価した。また、希釈の程度と TXA の有無が同一条件における Hb-V 希釈時と Alb 希釈時の相違を評価するために、各パラメータ値の Hb-V/Alb 比を検討した。

結果と考察

血流下血栓形成試験では、希釈によって流路内圧上昇開始時間および流路閉塞時間は有意に延長したが、TXA 添加によるパラメータの改善はみられなかった。血液粘弾性検査では、組織因子(TF)と同時に線溶惹起因子である組織プラスミノゲンアクチベータを添加する耐線溶能解析を行い、50% 希釈全血では凝固開始時間(CT)は短縮し、最大凝固堅固度(MCF)および耐線溶能パラメータ(AR30)の著明な低下がみられた。TXA 添加によって CT はさらに短縮し(凝固能亢進)、MCF と AR30 が有意に上昇した(耐線溶能の改善)。いずれの解析においても Hb-V/Alb 比は TXA 添加の有無で有意差を認めず、TXA 同時添加の効果に対して Hb-V は特段の影響を与えなかった(非劣性)。

結論

臨床治療域濃度の TXA 添加は、健常全血希釈モデルにおける血流下の一次止血機能低下を改善しなかったが、耐線溶能を改善した。Hb-V による血液希釈は 5% Alb との比較において止血機能において非劣性、かつ TXA 添加効果に対しても非劣性であった。Hb-V は止血機能や TXA 投与効果に負の影響を与えることなく赤血球の酸素運搬機能を代替することが期待される。

文献

1) McQuilten ZK, et al. When to use tranexamic acid for the treatment of major bleeding? J Thromb Haemost. 2024;22:581–593

SY1-4 ヘモグロビン小胞体の第2相試験に向けての試案

堀之内宏久

さいたま市立病院

twoeseight@gmail.com

はじめに

ヘモグロビン小胞体(HbV)は本邦で開発中の人工酸素運搬体であり、HbV製剤100ml投与までの第1相試験が終了した[1]。現在後期第1相試験として用量を400mlまで増加させて、安全性試験を実施する予定となっている。

400mlまでの第1相試験が終了した時点で、治療効果、安全性を検討する第2相試験を開始することとなるが、第2相試験について現実に即したプロトコルをあらかじめ考えておくことが求められている。

第2相試験への準備

第2相試験は、適切な疾病状態にある限られた数の患者において、治験薬の有効性と安全性を検討し、適応疾患や、用法・用量の妥当性など、第3相試験に進むための情報を収集することを目的とする試験である。

これまでの動物実験の多くは、出血性ショック後の蘇生をモデルとして用いてきており、止血が完成してから蘇生を開始し、良い結果が得られている[2,3]。第2相試験では、HbV投与が止血完了後に実施される病態を選択することが望ましいと考えられる。臨床で遭遇する出血性疾患では、直ちに輸血を行わず、止血終了後に貧血に対応する疾患群がある。消化管出血症例の中にはこの点に合致する症例が含まれ、第2相試験の対象となると考えられた。

消化管出血症例は、症状の発現が明らか(吐血あるいは下血)で内視鏡により診断が速やかに確定する症例が多く、内視鏡処置により止血が完了する症例も多い。また、止血処置の後の治療もほぼ確立しており、再発も少ない。消化管出血症例の中から、HbVの第2相試験に適する症例群を選択してプロトコルを策定することができると考えた。実現可能性については、前AMED橋渡し研究において、後ろ向きの単施設のコホート研究を行っており、定められた期間内で成果を求めることができると考えられた。

全体的デザイン

提案するプロトコルでは、上部あるいは下部消化管出血症例で、止血後のHb値が7~8g/dlとなった症例に対して、晶質液のみで経過を見る群と、HbVを200mlないし400ml投与する群とで、その後輸血が必要となる頻度を比較し、HbV群が非劣性であることを検証することになる。当初は少数例での安全性研究を行い、その後に有効性と副作用を検証する試験が行われると考えている。第2相試験に対する試案として報告する。

文献

- [1] Azuma H, Amano T, Kamiyama N, Takehara N, Jingu M, Takagi H, Sugita O, Kobayashi N, Kure T, Shimizu T, Ishida T, Matsumoto M, Sakai H. Blood Adv. 2022; 6: 5711-5715
- [2] Yamamoto M, Horinouchi H, Kobayashi K, Seishi Y, Sato N, Itoh M, Sakai H. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2012 Feb; 40 (1-2): 179-95.
- [3] Nakano K, Kohno M, Onozawa H, Hashimoto R, Oiwa K, Masuda R, Yamaguchi M, Hato T, Watanabe M, Horinouchi H, Sakai H, Kobayashi K, Iwazaki M. Biomed Res. 2024; 45 (2): 91-101.

SY1-5 コモンマーモセットに自然発症した貧血症に対する β Hb-V の治療効果に関する研究

○中垣慶子¹, 齋藤亮一¹, 山口智宏², 酒井宏水³

¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所, ²株式会社オキシキャリア, ³奈良県立医科大学医学部化学教室
nakagaki@ncnp.go.jp

緒言

コモンマーモセットは新世界ザルに属する 300~400g の小型の霊長類で、実験動物として飼育されているが非常にデリケートな動物であり、飼育繁殖中に慢性あるいは急性貧血で死亡する場面に遭遇する。貧血の原因の多くは外傷による失血であり、速やかに止血して、造血処置を行うが、生命の危機が考えられる場合は輸血も汎用されている。マーモセットの供血個体 1 頭からの採血量は約 1ml 程度であり、頻回には採血できない。本研究では動物用に開発された人工赤血球(ウシヘモグロビンベシクル; β Hb-V)を用い、貧血マーモセットへの有効性及び副作用について臨床的に検討した。

実験

今回試験的に治療を行った個体は喧嘩や自傷等で急性貧血を発症した 2 症例である。本症例はいずれも、食欲廃絶、活動量低下が認められ、血中ヘモグロビン(Hb)量が 8g/dl 未満であった。そのため、酸素の供給を必要とした。 β Hb-V 投与後は食欲、動作、体重などの一般症状の変化の観察のほか、血中の経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と脈拍数の変化を観察した。さらに、全血球検査および肝機能、腎機能を見るための血液生化学的検査も行った。

結果と考察

負傷した 2 頭は、食欲廃絶、元気消沈、腹臥姿勢が顕著で、ICU 治療すなわち保温・酸素供給下での治療が必要であった。受傷翌日の血液検査で重度の貧血(Hb: Case 1, 3.9g/dl; Case 2, 7.3g/dl)と診断された為、救命処置として β Hb-V の投与を決めた。 β Hb-V は 1 または 2ml を伏在静脈より投与した。Case 1 の β Hb-V 投与前の SpO₂ は 43~98% と大きく変動し、平均は 77.3% であった。投与 1 日目(約 20 時間後)の SpO₂ は平均 75% と大きく変化することはなかったが、1 分間の SpO₂ は 70~82% と変動幅がかなり縮小した。Case 1 に比べて、Case 2 の貧血状態は軽度であったが、Case 1 と同様の治療経過を示した。両症例ともに投与直後の一般状態に顕著な変化は見られなかったが、翌朝(15 時間後)には自発行動や摂餌も認められた。また、環境刺激に対し反応する動作が多くなり、自発行動も徐々に改善した。Case 1 に関しては貧血が重篤であったために、翌日に 1ml の全血輸血を行った。2 頭共にほぼ 2 週間で貧血の程度が改善した。生化学検査では肝機能を表すアルカリフォスファターゼの増加が見られた。副作用と思われるような一般臨床症状や腎機能の生化学的変化は認められなかった。

結論

今回の実験はまだ例数が少なく予備的であるが、貧血マーモセットへ β Hb-V を投与した結果、一般臨床症状の回復、SpO₂ の改善が見られ、最終的に一般飼育可能な状態にまで回復させることができた。この結果は β Hb-V のマーモセット貧血治療への可能性を示していると思われる。今後さらに症例を増やし、効果及びその副作用についても検討していく予定である。

SY1-6 呼吸器外科周術期出血モデルにおけるヘモグロビン小胞体投与

○河野光智^{1,2}, 山口雅利¹, 山口裕吏², 小野沢博登³, 橋本 諒³, 大岩加奈³, 鹿島田寛明¹, 杉山亜斗¹, 井上慶明¹, 羽藤 泰¹, 福田祐樹¹, 森田高志², 儀賀理暁¹, 渡辺真純⁴, 岩崎正之³, 堀之内宏久⁴, 酒井宏水⁵, 小林絃一⁴

¹ 埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科, ² 同臨床工学部, ³ 東海大学医学部外科学系呼吸器外科学, ⁴ 慶應義塾大学外科,

⁵ 奈良県立医科大学医学部化学教室

kohno@saitama-med.ac.jp

緒言

ヘモグロビン小胞体(HbV)は期限切れの献血赤血球から抽出, 精製したヘモグロビンをリポソームにカプセル化した構造で, すべての血液型に使用でき, 感染リスクがなく, 長期保存が可能である. 呼吸器外科手術では肺動脈などの損傷で大量出血した際, 手術室で遅滞なく使用できる人工赤血球の臨床応用が望まれている. マウスやラット, イヌにおいて循環血液量の30%を脱血して左肺全摘術を行うモデルではHbV投与が循環動態を安定させ, 術後生存率は赤血球輸血と同等であることを確認した. 一方, 肺移植手術において血管の切離や吻合, 胸膜癒着の剥離にもなって大量出血すると, 術後経過に影響が及ぶ. イヌ自家肺葉移植を行い同時に出血性ショックを生じさせ, 循環動態を解析するモデルを作成した.

実験

体重10kgのビーグル犬(n=5)を使用した. 大腿動脈から血圧モニター, 大腿静脈からスワングアンツカテーテルを挿入した後, 開胸して左肺全摘を行う. 同時に循環血液量の30%(250ml)を脱血し, 輸液を行う. 摘出肺の上葉は切除し, 下葉気管支を主気管支に, 下肺静脈カフを上肺静脈根部の左房に, 下葉肺動脈を主肺動脈にそれぞれ吻合して左肺下葉を自家移植する. 虚血時間は2時間とした.

結果と考察

左肺全摘と30%脱血後に平均血圧は加刀前の $39 \pm 15\%$ まで低下した. 5%アルブミンの等量投与で血圧は $101 \pm 16\%$ まで回復するが, グラフト再灌流開始後は $79 \pm 19\%$ となり, 5時間後も $66 \pm 12\%$ と低値だった. 心拍数は脱血で $155 \pm 86\%$ まで上昇し, アルブミン投与, 全摘, そして再灌流後も高値が続き, 5時間後は $155 \pm 108\%$ だった. 心拍出量は全摘後は加刀前の $99 \pm 35\%$ で変化がなかったが, 脱血で $41 \pm 18\%$ まで低下した. 5%アルブミンの投与後は $153 \pm 60\%$ と上昇し, 再灌流開始後は $116 \pm 40\%$ となった. その後も高い値が続き5時間後は $131 \pm 50\%$ であった. 5%アルブミン投与では30%の出血は代償されず, 心拍出量が増加したと考えられた.

結論

今後, 肺移植周術期出血モデルでHbVを投与し, 呼吸循環動態への影響を評価する計画である. 移植肺でのHbVによる再灌流は虚血障害を軽減し, 縫合不全や機能不全の予防に寄与する可能性も期待出来る.

SY2-1 ヘモアクト (HemoAct) 型人工酸素運搬体制剤の開発状況

小松晃之

中央大学理工学部

komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

赤血球から取り出したヘモグロビン(Hb)を化学修飾してつくる人工酸素運搬体、いわゆる修飾 Hb は、これまで数多くの化合物が開発されてきている。非細胞型とも呼ばれるこの種の製剤は、赤血球の分散液とは本質的に異なりタンパク質の水溶液である。簡便な製造法、低いコスト、少ない構成成分など魅力は多い。実際、世界中で研究が進んでいる人工酸素運搬体のほとんどが修飾 Hb 製剤といってよい。細胞型と非細胞型はそれぞれの利点を生かし、適応に応じた使い分けが必要と考えられる。

我々はヒト血清アルブミン(HSA)や生体適合性高分子を人工血液に活用するという理念のもと、様々な修飾 Hb 製剤を開発している。Hb に3分子のHSAを結合した(ヘモグロビン-アルブミン)クラスター(製剤名:HemoAct)は、合成が簡単で保存安定性の高い人工酸素運搬体である^{1,2)}。出血ショックの蘇生液、虚血性脳血管障害の治療薬としての有効性が実証されている^{3,4)}。組換え Hb と組換え HSA を用いれば、原料血液を一切必要としない完全合成型 HemoAct もできる⁵⁾。また最近、ストロマフリー Hb を重合して得た微粒子の表面に HSA を結合することにより、コア-シェル型の Hb ナノ粒子(製剤名:HbNP, 粒径 30nm)を調製した⁸⁾。残存するカタラーゼが Hb の自動酸化を著しく抑制することがわかっている。

酸素だけでなく他の分子を輸送するキャリアとしても応用できる。抗がん剤ドキシソルピシンを担持した一酸化炭素結合 HemoAct は、抗腫瘍効果と心保護効果を発揮する⁶⁾。また、Hb を亜鉛ポルフィリンで再構成した Zn 置換 HemoAct が、腫瘍光線力学療法の増感剤になることも明らかにした⁷⁾。

一方、古くから人工酸素運搬体開発の中心にあるポリエチレングリコール(PEG)結合 Hb は、抗 PEG 抗体の産生とその影響が危惧されている。我々は PEG の代替物として、ポリオキサゾリン(POx)を選択した。簡便な合成法と多様な構造は PEG よりも優れる。Hb の表面に POx (Mw:5kDa) を結合した POx 結合 Hb (製剤名:Hemoxa)が、HemoAct と同等の安全性と有効性を示すことを明らかにした⁹⁾。POx 結合 Hb ナノ粒子(POx-HbNP)は、濃度を上げて粘度を低く抑えることができる¹⁰⁾。面白いことに、これら全ての HemoAct 型人工酸素運搬体は同じ方法で製造している。その他、人工血漿¹¹⁾やユニバーサル赤血球¹²⁾の開発状況についても併せて紹介したい。

文献

- 1) D. Tomita, T. Komatsu, et al., *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1816.
- 2) R. Funaki, T. Komatsu, et al., *ACS Omega* **2019**, *4*, 3228.
- 3) W. Okamoto, M. Kohno, T. Komatsu, et al., *J. Biomed. Mater. Res.* **2022**, *110*, 1827.
- 4) R. Tatezawa, T. Abumiya, T. Komatsu, et al., *Brain Res.* **2023**, *1821*, 148953.
- 5) R. Funaki, T. Komatsu, et al., *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 1139.
- 6) C. Ito, K. Taguchi, T. Komatsu, et al., *J. Mater. Chem. B* **2024**, *12*, 5600.
- 7) T. Yamada, T. Komatsu, et al., *Chem. Asian J.* **2024**, *19*, e202400257.
- 8) W. Okamoto, M. Kohno, T. Komatsu, et al., *ACS Appl. Bio Mater.* **2022**, *5*, 5844.
- 9) W. Okamoto, M. Kohno, T. Komatsu, et al., *ACS Appl. Bio Mater.* **2023**, *6*, 3330.
- 10) T. Araki, T. Komatsu, et al., *in preparation* **2024**.
- 11) W. Okamoto, J. Fujisawa, M. Kohno, T. Komatsu, et al., *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 9512.
- 12) M. Fujita, T. Komatsu, et al., *in preparation* **2024**.

SY2-2 ヘモグロビンナノ粒子を用いた脳梗塞治療

○鏡谷武雄^{1,2}, 館澤諒大², 藤村 幹², 小松晃之³

¹ 宮の森記念病院, ² 北海道大学脳神経外科, ³ 中央大学理工学部
abumiya@miyanomori.or.jp

緒言

脳梗塞の病態に微小循環障害があるが、粒径の小さい hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC) はその病態下でも酸素循環を維持すると期待される。我々は過去 10 年間、HBOC を用いて治療研究を行ってきたが、今回、hemoglobin-albumin (Hb-Alb) cluster 型の HBOC として新たに開発された Hemoglobin nanoparticle (HbNP) の治療効果を検討し、良好な脳保護効果を認めた。HbNP の治療薬としての可能性を過去に検討されてきた HBOC と比較して概説する。

本論

HbNP はヘモグロビンを重合して形成した微粒子の周囲をアルブミンで被覆した HBOC である。HbNP は赤血球由来のカタラーゼを含有するため抗酸化作用を併せ持ち、その作用も期待されることから、この HbNP を用いて脳虚血再灌流モデルにおける脳保護効果を検討した¹⁾。ラット中大脳動脈閉塞モデルで、2 時間後の再灌流時に HbNP を経静脈的に投与し、脳保護効果を評価するため、他に PBS 投与、Hb-Alb cluster 型 HBOC として先行開発された Hb-HSA₃ 投与の群も設け、3 群で比較した。再灌流 24 時間後の梗塞体積、組織内変化(脂質過酸化、白血球浸潤、血液脳関門障害)は、いずれも PBS 群、Hb-HSA₃ 群、HbNP 群の順で小さくなっており、PBS 群と HbNP 群の間でのみ有意差を認めた。再灌流早期に生じる微小循環障害への作用を再灌流 6 時間の灌流状態、組織酸素分圧 (PtO₂)、血管外漏出の程度で検討すると、ヘモグロビンが灌流している微小血管数は、PBS 群に比べて、Hb-HSA₃ 群、HbNP 群で有意に多く、PtO₂ は、HbNP 群で PtO₂ 値が高く維持されていた。また血管外漏出は HbNP 群で Hb-HSA₃ 群より軽度であった。

現在まで数多くの HBOC が脳梗塞治療研究で検討されている。このうち、多くの研究が齧歯類の中大脳動脈閉塞モデルを使用しているが、投与量、投与タイミングなどで比較検討してみると、循環負荷を来さない容量で再灌流後に投与するという実臨床に即した実験プロトコルで良好な脳保護効果を示したものは HbNP を含めて僅かであった。特に HBOC が自動酸化されてメト化しやすいことを考慮すると、抗酸化作用によりメト化を防ぐことが出来る HbNP は過酸化状態の脳組織内でも良好な酸素運搬能を維持できる可能性があるものと思われる。

結論

HbNP は実臨床に即した実験プロトコルで良好な脳保護効果を示した。抗酸化作用を併せ持つ HbNP は数ある HBOC の中で脳梗塞治療薬として有望な製剤と考えられる。

文献

1) Tatezawa R, Abumiya T, Ito Y, Gekka M, Okamoto W, Ishii K, Kohyama N, Komatsu T, Fujimura M. *Brain Res.* **2023**, 1821: 148592.

SY2-3 亜鉛置換 HemoAct の合成と光線力学療法への応用

○山田大雅, 小松晃之

中央大学理工学部

komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

緒言

光線力学療法(Photodynamic therapy: PDT)は腫瘍に蓄積させた光増感剤を励起し、酸素(O₂)へのエネルギー移動で生成した一重項酸素(¹O₂)により細胞死を誘導するがん治療法である。水溶性ポルフィリン化合物は PDT 用光増感剤として使用されているが、その種類は限られる。もし、疎水性ポルフィリンを PDT に活用することができれば、治療効果の向上、適応の拡大に繋がると考えられる。我々は、ヘムタンパク質の鉄プロトポルフィリン IX(ヘム)を異種ポルフィリンで置換した再構成ヘムタンパク質を調製し、PDT に応用する研究を進めている^{1,2)}。本研究では、ヘモグロビン(Hb)にヒト血清アルブミン(HSA)を結合した人工酸素運搬体 HemoAct のヘムを亜鉛プロトポルフィリン IX(ZnP)に置換した亜鉛置換 HemoAct(Zn-HemoAct)を合成し、その PDT 活性を明らかにしたので報告する²⁾。

実験

酸-ブタノン法により HemoAct のヘムを除去した後、ZnP と混合することで Zn-HemoAct を合成した。UV-vis スペクトル、蛍光スペクトル、過渡吸収スペクトルにより ZnP の結合を確認した。また、励起三重項寿命(τ_T)、光照射による¹O₂生成能を明らかにした。ヒト子宮頸がん(HeLa)細胞、ヒト乳がん(MCF-7)細胞、ヒト胃がん(NCI-N87)細胞の ZnP 取り込み能を観測し、PDT 活性を評価した。同様の実験を亜鉛置換 Hb(ZnHb)を用いて行った。

結果と考察

Zn-HemoAct の各種スペクトルパターンが ZnHb と一致したことから、HemoAct のコア Hb 部位に ZnP が結合していることを確認した。 τ_T および¹O₂生成能に差は見られなかった。Zn-HemoAct または ZnHb をがん細胞に添加したところ、ZnP のみが細胞内に取り込まれ、タンパク質部分は細胞外に残存することがわかった。細胞膜と ZnP の親和性が高いため、ZnP は細胞膜を貫通して取り込まれたと考えられる。Zn-HemoAct で処理した細胞に光照射すると、ZnP 濃度依存的に細胞生存率が低下した。Zn-HemoAct の半数阻害濃度(IC₅₀)は 2.2 μ M(HeLa), 3.0 μ M(MCF-7), NCI-N87(2.3 μ M)であり、ZnHb(HeLa: 3.6 μ M, MCF-7: 5.5 μ M, NCI-N87: >10 μ M)よりも優れた PDT 活性を示した。光を照射しない場合、細胞生存率の低下は見られず、Zn-HemoAct は安全性の高い ZnP キャリアとして機能することが明らかとなった。

結論

HemoAct のヘムを ZnP に置換した Zn-HemoAct を合成した。Zn-HemoAct は ZnP のみを細胞内に送達するポルフィリンキャリアとして機能した。Zn-HemoAct の PDT 活性は ZnHb よりも高いことが明らかとなった。

文献

- 1) T. Yamada and T. Komatsu et al., *ChemBioChem* **2024**, 25, e202400329.
- 2) T. Yamada and T. Komatsu et al., *Chem. Asian J.* **2024**, 19, e202400257.

SY2-4 酸素分圧に応答してレオロジーが変化するヘモグロビン-PEG ゲルの開発

○松平 崇, 酒井宏水

奈良県立医科大学医学部化学教室

mattu@naramed-u.ac.jp

緒言

ヘモグロビン(Hb)は安定な $\alpha_2\beta_2$ 四量体構造を形成しており, $\alpha\beta$ サブユニット間に働く強い相互作用は超分子ポリマーの構築に利用できる^{1),2)}. 例えば, Hb の β 鎖を四分岐 PEG で結合すると, 超分子ポリマーゲル(Hb-PEG gel, 図1)が得られる. 前回の年次大会では Hb-PEG gel の粘弾性が鉄イオンの価数や pH, 温度の変化などに応答することを報告した. 本研究では酸素分圧(pO_2)を厳密に制御してレオロジー測定を行う方法を確立し, Hb-PEG gel の粘弾性パラメーターの pO_2 依存性を明らかにした.

実験

Hb の Cys-93(β)と選択的に結合するマレイミド基を末端に有する 40kDa の四分岐 PEG を, PBS (pH 7.5)中で 2 当量の Hb (0.5mM)と反応させ, 超分子ポリマーゲル Hb-PEG gel を合成した. ゲルの周囲の酸素分圧を 0.23-5.41 Torr まで精密に調整し, レオメータ MCR 301 (Anton Paar)と治具 CP25-2(直径 25mm, 角度 2°)を用いて動的粘弾性測定を行った. 貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' の交点における角速度 ω の逆数より緩和時間 τ を算出し, 複素粘度 $|\eta^*|$ の低角速度側の極限からゼロずり粘度 η_0 を推定した.

結果と考察

Hb-PEG gel の τ は大気下 ($pO_2 \sim 150$ Torr)では 4.9s であったのに対し, pO_2 の低下とともに増大し, 0.23 Torr では 610s となった. また, 同様に η_0 も 53 Pa·s から 16207 Pa·s へと増大した. この結果は, 低 pO_2 下において Hb-PEG gel は遅い変形に対しても弾性成分が支配的にふるまい, その流動性が著しく低下したことを表している. τ と η_0 の変化は特に $pO_2 \leq 2.37$ Torr において顕著であり, このゲルは極めて低酸素の環境において pO_2 変化に敏感なレオロジー応答を示すことが明らかになった. 未修飾 Hb において $[2\alpha\beta \rightleftharpoons \alpha_2\beta_2]$ の会合定数 K_s は, 脱酸素化により 5 桁ほど大きな値を示すことが報告されている³⁾. 低 pO_2 における τ と η_0 の増大は, Hb-PEG gel の脱酸素により $\alpha_2\beta_2$ 構造の解離が抑制され, サブユニット交換反応によるひずみの緩和が起こり難くなったためと考えられる. Hb の $\alpha\beta$ サブユニット間相互作用により架橋された超分子ポリマーゲルは, 酸素分圧に応答する新しいスマートマテリアルとしての利用が期待できる.

謝辞

本研究は科研費(基盤 C, 課題番号 21K12688, 24K15750)の補助を受けて進められた.

文献

- 1) Matsuhira, T. and Sakai, H., *Biomacromolecules* **2021**, 22 (5), 1944–1954.
- 2) Matsuhira, T., Yamamoto, K., and Sakai, H., *Biomacromolecules* **2019**, 20 (4), 1592–1602.
- 3) Ip, S. H. C.; Johnson, M. L.; Ackers, G. K. *Biochemistry* **1976**, 15 (3), 654–660.

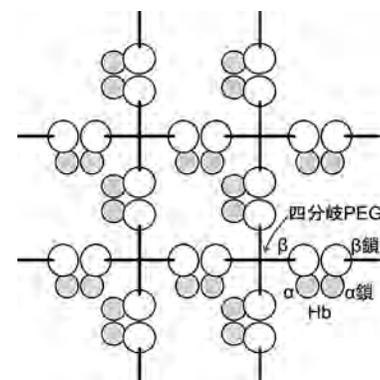


図1. 四分岐 PEG を Hb と反応させて得られる超分子ポリマーゲル (Hb-PEG gel) の模式図.

SY2-5 ドキソルビシン担持一酸化炭素結合型ヘモグロビン-アルブミンクラスター ～ドキソルビシン心毒性を抑制する抗がん剤としての可能性～

○伊藤千尋¹, 田口和明¹, 山田大雅², 榎木裕紀¹, 小松晃之², 松元一明¹

¹ 慶應義塾大学薬学部, ² 中央大学理工学部

ci1416e@keio.jp

緒言

一酸化炭素(CO)は細胞保護効果を有することから, CO をドキソルビシン(DOX)と共輸送することで DOX 心毒性の軽減が期待できる。本研究では, ヘモグロビン-アルブミンクラスターを CO と DOX の共輸送担体として利用した DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体を創製し, その抗腫瘍効果と心保護効果を検討した。

実験

ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体に 2-イミノチオランを用いてチオール基を導入し, 酸応答性 DOX プロドラッグを結合させることで DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体を作製した。物理化学特性は, 動的光散乱法, UV-VIS スペクトルおよび CD スペクトルを用いて評価した。さらに 2 次元, 3 次元培養したマウス大腸がん細胞(Colon-26)に対する抗腫瘍効果を検討した。また Colon-26 皮下移植モデルマウスを用いて, DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の抗腫瘍効果および腫瘍集積性を評価した。加えて, 心保護効果を検討するため, 健常マウスに DOX とヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体を同時投与し, 心重量, 生化学パラメータより心傷害性を評価した。

結果と考察

DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は, ヘモグロビン CO 体 1 分子にアルブミン平均 3 分子, DOX 平均 2.6 分子が結合した約 12nm のクラスターであり, 低 pH 応答的な薬物放出性を示した。Colon-26 に対する抗腫瘍効果を *in vitro* で評価したところ, DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は濃度依存的に Colon-26 の増殖を抑制したが, その効果は DOX の約 1/10 であった。一方, *in vivo* 抗腫瘍効果の検討において, DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は DOX と比較して高い抗腫瘍効果および腫瘍集積性が認められた。加えて健常マウスを用いて DOX に由来する心毒性を評価した結果, ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の併用により, DOX 投与に起因する心筋マーカー(CK-MB)の上昇が抑制され, ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は DOX の副作用である心毒性を抑制することが示された。

結論

DOX 担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は, DOX 心毒性を抑制する抗がん剤として期待できる。

SY3-1 H12-(ADP) liposome 製剤の *in vitro* 評価系に関する研究

武岡真司

早稲田大学理工学術院

takeoka@waseda.jp

緒言

血小板凝集による一次止血を補助するリポソーム製剤 H12-(ADP) liposome の開発を進める上で、スペクトル解析や HPLC によるリポソーム表面の H12 担持量や ADP 内包量の定量はもとより、血小板凝集を補助する機能、さらには止血を補助する機能を *in vitro* で評価する技術の開発は重要である。本研究では、当研究室が検討を進めてきた血小板凝集体に H12 で修飾リポソームが巻き込まれる挙動を解析する方法 1) について報告し、今後の H12-(ADP) liposome の *in vitro* 評価法について考察する。

実験

ゴニアピッグから採血したクエン酸加血を遠心分離して得られた PRP に対し、PPP と HEPES-Tyrode 緩衝液を用いて血小板数を $20 \times 10^4/\mu\text{L}$ に調節した。リポソームは、DPPC/Chol/DHSG/PEG-DSPE (5/5/0/0.03, モル比 ; L550), DPPC/Chol/DHSG/PEG-DSPE (5/5/1/0.03, モル比 ; L551), DPPC/Chol/DHSG/PEG-DSPE/H12-PEG-Glu2C18 (5/5/1/0.03/0.003, モル比 ; H12-L551) に対し、蛍光試薬 DiD を予め 0.05 モル比で混合した。血小板凝集は、ガラスボトム製 96 マイクロプレートに $50 \mu\text{L}$ の PRP を分注して各 DiD-リポソームサンプルを $5 \mu\text{L}$ 加えた後、 $1 \mu\text{M}$ ADP を $5 \mu\text{L}$ 添加し凝集を起こした後ホルマリン固定した。 $100 \mu\text{L}$ の HEPES-Tyrode バッファーで数回洗浄し蛍光顕微鏡観察を行った。

結果と考察

最終脂質濃度 $200 \mu\text{M}$ のリポソームサンプルの添加とウエルを 4 回洗浄する条件を見出し、顕微鏡観察した。H12-L551 リポソームを表す蛍光ドットが血小板凝集塊中に多数確認された。ImageJ による蛍光強度の比較では、L550 リポソームよりも L551 リポソームの方が、L551 リポソームよりも H12-L551 リポソームの方が血小板凝集塊に有意に巻き込まれていることが明らかとなった。これらの結果は、従来様々な評価によって示唆されていた負電荷脂質 DHSG による弱い血小板との相互作用と H12 による活性化血小板の GPIIb/IIIa を介した特異的な結合との相加効果が本評価系でも確認されたものと考察される。

結論

リポソームの蛍光標識により 96 プレート内で ADP 活性化した血小板凝集体中のリポソームの *in vitro* 評価が可能となった。リポソームからの ADP 放出効果の評価が課題となる。

文献

- 1) Tan SJ, Nakahara K, Sou K and Takeoka S (2019) An Assay to Evaluate the Function of Liposomal Platelet Substitutes Delivered to Platelet Aggregates. Front. Bioeng. Biotechnol. 7:77. doi: 10.3389/fbioe.2019.00077

SY3-2 頭部外傷凝固障害モデルに対する H12-(ADP) リポソームの治療効果

○佐々瑠花¹, 萩沢康介², 木下 学³, 戸村 哲¹, 武岡真司⁴

¹ 防衛医科大学校 防衛医学研究センター 外傷研究部門, ² 防衛医科大学校 生理学講座, ³ 防衛医科大学校 免疫・微生物学講座,
⁴ 早稲田大学 理工学術院
sasa33@ndmc.ac.jp

緒言

頭部外傷 (Traumatic Brain Injury: TBI) は急性期に凝固線溶異常が合併し生命予後に影響するが, TBI 後凝固障害を再現した動物モデルは確立されていない。治療法についても, 大規模ランダム化比較試験 (CRASH-3) で, 線溶系因子プラスミンの阻害剤であるトラネキサム酸は体幹等の外傷出血の抑制効果は示したものの, 重症頭部外傷に対する有用性は示されなかった。H12(ADP) リポソームは血小板凝集を促進し 1 次止血に働く血小板代替物であり, 2 次止血に働くトラネキサム酸より効果的な止血救命効果が期待される。本研究では, TBI 後の凝固障害動物モデルを作成し, H12(ADP) リポソーム投与による救命効果を明らかにする。

方法

- 1) TBI 後凝固障害モデル: 雄性 SD ラットの頭部正中にレーザー誘起衝撃波 (Laser-induced shock wave: LISW) を 5 回照射し, TBI を作成した。16, 24, 48 時間後に, 血小板数および活性化凝固時間 (ACT), プロトロンビン時間 (PT) 等の凝固機能, 血小板凝集能等を測定し比較した。
- 2) H12(ADP) リポソームによる治療効果: LISW 照射 5 分後に, 生理食塩水 (以下 NS) または H12(ADP) リポソームを静脈内投与し, 救命効果を検討した。また 8, 16, 24 時間後の凝固機能等について TBI 受傷前の値と比較検討した。さらに, 死亡例と 24 時間後生存例については, 血腫重量と病理学的な脳挫傷径を比較した。

結果

- 1) LISW5 回照射の 24 時間後に ACT が 1.3 倍に延長した。血漿中の血小板第 4 因子濃度は, 16 時間までに 3.7 倍に上昇したが, 血小板数減少や PT 延長はなかった。
- 2) H12(ADP) リポソーム投与により, NS 投与の死亡例と比較して脳挫傷径が有意に縮小し, 全例救命できた (24 時間後致死率: H12(ADP) リポソーム群 0% vs. NS 群 36%, $p < 0.05$)。NS 投与では受傷 16, 24 時間後に ACT (1.5 倍, 1.5 倍) および PT (1.1 倍, 1.2 倍) が延長したが, H12 投与では 16 時間後の ACT 延長が抑えられた。血管内皮障害マーカーである Syndecan-1 は, 受傷 24 時間後の NS 群 (1.4 倍) で有意に上昇したが, H12(ADP) リポソーム群では上昇が抑制された。血小板数減少はなかった。

結論

TBI 後の凝固障害動物モデルを作成した。H12(ADP) リポソーム投与により, 頭蓋内血腫と脳挫傷を縮小し, 生命予後が改善できた。また, 受傷 24 時間後の PT 延長が抑制されるなど, TBI 後の凝固障害を改善できることが示唆された。

SY3-3 安全性の高い血小板凝集剤の開発

○永田 健¹, 白井宏樹², 杉山 享², 高橋栄二², 佐々木哲也², 島崎茂樹¹

¹ノーベルファーマ株式会社 研究開発本部, ²ノーベルファーマ株式会社 生産本部

nagata.takeshi@nobelpharma.co.jp

医薬品としての血小板製剤は製品寿命が採血から4日間と短く、かつ20~24℃で振とう保管しなければならず、大部分があらかじめ使用を計画できる「待機的」用途に限定されており、僻地や離島の施設では緊急輸血への対応に困難を抱え、血液製剤の緊急避難的融通が実施されているのが実情である。

従って、突発性の病変や事故・事件などの緊急的事案に対しては必ずしも十分に対応できているとは言い切れない状況にあり、これを改善するために、製品寿命が長く、保存管理が容易な血小板機能を有する医薬品の開発が望まれる。

ノーベルファーマ株式会社は出血部位で活性化した血小板を特異的に認識する機能を有し、出血部位選択的に血小板の凝集を促進し止血効果を発揮する人工的な化合物からなる血小板凝集剤(以下、本剤)を開発している。本剤は血液型に関する抗原や抗体を含まないので血液型を問わない、病原体(細菌やウイルス)を含まない原料を用いて製造するので感染リスクがない、保存期間が長い等の特徴を有する薬剤である。

本剤の臨床使用に際しては、医薬品としての心臓血管外科領域、救急領域、産婦人科領域において薬事承認を目指す。そのための研究開発(製剤製造・品質試験、非臨床試験、臨床試験等)を実施する。

また、本剤の開発では室温、静置において1年間以上の有効期間を確保することを目指して製剤開発を実施し、安定した製造基盤技術の開発を実施する。

ノーベルファーマ株式会社は突発性の病変や事故・災害などの緊急的事案に対して有用な安全性の高い血小板凝集剤の開発を実施している。

SY3-4 免疫細胞を活性化するカチオン性リポソームの構造活性相関研究

○李 天舒^{1,3}, 武岡 真司^{2,3}¹ 武蔵大学リベラルアーツアンドサイエンス教育センター, ² 早稲田大学大学院先進理工学研究科, ³ 早稲田大学理工学術院総合研究所
li.tianshu@cc.musashi.ac.jp**Introduction**

Cationic liposomes, an early version of lipid nanoparticles (LNPs), are promising delivery carriers for protein and nucleic acids. Current studies have shown that the positively charged surface is also crucial for nanoparticle interaction with the immune system, providing advantages for adjuvant applications. In this research, we further confirmed that the chemical structure of hydrophobic moiety of cationic lipids may play an important role in regulating cell entry and intracellular events, resulting in different levels of immune cell activation.

Experiment

Arginine (Arg, R)-based cationic lipids with different hydrophobic tails (carbon numbers C14, C16 and C18) and spacers (C3, C5, C7) were synthesized to prepare cationic liposomes using a hydration and sonication method (Fig.1). 50 μ M or 100 μ M of empty liposomes were applied to LPS-primed human macrophages for 18 h to examine the NLRP3 inflammasome activation by IL-1 β ELISA. The lysosome rupture and cytotoxicity were evaluated using Acridine Orange and LDH assay, respectively. Chicken ovalbumin (OVA), a model antigen

was loaded on liposome surface and applied to murine BMDCs for 2 h, and then OT-I or OT-II cells were co-cultured to investigate the MHC class I- and MHC class II-mediated antigen presentations, respectively by IL-2 ELISA and cell division analysis. In another experiment, murine CD8 or CD4 T cells were directly exposed to 100 μ M of empty liposomes for 2 h, following by CD3/CD28 co-stimulation for 24 h or 48 h. T cell activation and differentiation were confirmed by IL-2 ELISA and flow cytometric analysis of CD25, CD62L and CD44 expressions.

Results and discussion

All cationic liposomes showed 80-200 nm size in diameter and Zeta potentials at about 50 mV with a low cytotoxicity at 100 μ M. However, their immunoactivities were remarkably different. Among all the liposomes tested, R3C14 liposomes striggered the strongest NLRP3 inflammasome activation and promoted the most efficient antigen (i.e., OVA) presentation by both MHC class I and class II molecules, probably due to their high cellular uptake efficiency and strong inducement of lysosome rupture. In contrast, empty R5C14 liposomes for 24 h exposure could significantly accelerate T cell activation and differentiation to effector cells only when CD3/CD28 stimulation was followed, indicating a synergistic immunostimulatory effect at an early stage.

References

- (1) Li T, et al. *Nanomedicine*. **2018**, 14 (2): 279-288.
- (2) Li T, et al. *Int J Nanomedicine*. **2019**, 14: 3503-3516.
- (3) Li T, et al. *Int J Pharm*. **2022**, 623: 121917.

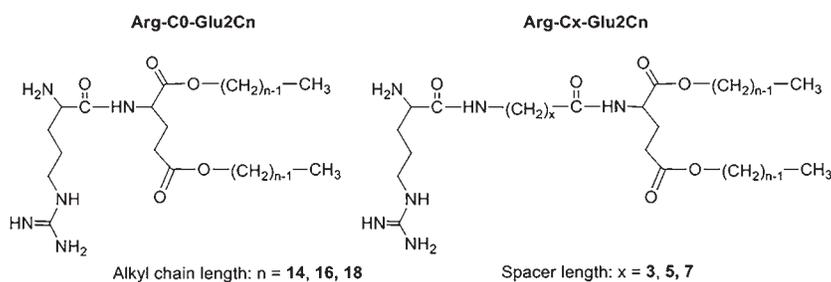


Fig. 1 Chemical structures of arginine-based cationic lipids used in this research

一般演題 1

G1-1 人工ヘムタンパク質モデル錯体「hemoCD」と一酸化窒素との相互作用に関する検討

○中上敦貴¹, 當舎武彦², 佐藤 航², 堀谷正樹³, 久保 稔², 小寺政人¹, 北岸宏亮¹

¹同志社大学理工学部, ²兵庫県立大学大学院理学研究科, ³佐賀大学大学院農学研究科
hkitagis@mail.doshisha.ac.jp

緒言

我々はシクロデキストリン二量体とポリフィリン鉄錯体からなる超分子錯体「hemoCD」が人工のヘムタンパク質モデルとして機能することを見出し、ヘモグロビン代替物質や中毒解毒剤としての応用を進めてきた¹⁾。一方、生体内においてはガス状シグナル分子として一酸化窒素(NO)が産出され、血管拡張等の生理機能を有している。NOはヘムタンパク質と強く結合するため、cell freeのヘモグロビンはNOの生理機能を阻害することが知られている²⁾。従ってhemoCDとNOとの相互作用について知見を得ることは、hemoCDの生体内利用を進めていく上で非常に重要であり、今回水溶液中での挙動について検討を行ったので報告する。

実験

構造の異なる hemoCD-P および hemoCD-I (Fig. 1) を比較のため用い、NO 源として NO ガスを
を用い、水溶液中で生成する錯体構造を UV-vis, EPR, 共鳴ラマンの各種分光法から決定した。

結果と考察

NO は鉄 2 価、鉄 3 価いずれのヘムにも結合することが知られており、今回 hemoCD においても水溶液中で鉄 2 価、鉄 3 価の NO 錯体がそれぞれ形成されることを明らかとした。続いて、鉄 3 価 NO 錯体が鉄 2 価 NO 錯体へと変換される還元反応(還元硝化反応)が hemoCD においても進行することを確認した。さらに hemoCD において、この反応の進行が水溶液の pH に依存することから、pH による生成錯体種の制御が可能であることを見出した。また hemoCD-P, hemoCD-I の構造の違いによっても上記還元反応に対する反応性は異なり、NO との相互作用をその分子設計から制御しうることを明らかとした。

結論

水溶液中での各 hemoCD の NO 錯体形成を各種分光法により明らかとした。また還元硝化反応のデモンストレーションにより、NO との相互作用を hemoCD 構造および水溶液の pH といった外的要因により制御しうることを見出し、相互作用に関する基礎的な知見を与えた。

文献

- 1) H. Kitagishi, K. Kano, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 148-173.
- 2) R. F. Furchgott, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1870-1880.

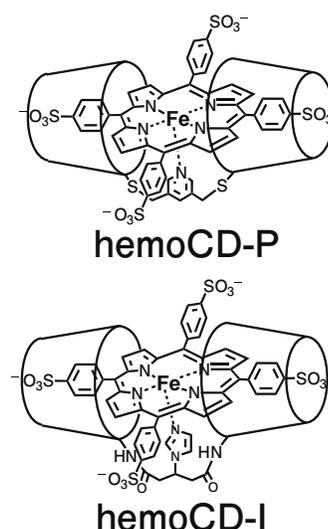


Fig. 1 Structures of hemoCD-P and hemoCD-I.

G1-2 HemoCD を用いた血液中一酸化炭素定量法の確立

○吉田 純¹, 森 一也¹, 片木宗弘¹, 毛 斉悦², 北岸宏亮², 佐藤貴子¹

¹大阪医科薬科大学法医学教室, ²同志社大学理工学部
ompu71123003@s.omp.ac.jp

緒言

家屋の火災あるいは練炭や排気ガスを用いた自殺等, 一酸化炭素(CO)の吸引による中毒死は薬毒物中毒死全体の7割以上を占めており, 法医中毒学の分野で最も重要な案件の1つとなっている. CO中毒の診断・鑑定には簡便に測定可能である血液中COヘモグロビン(CO-Hb)飽和度(%)が使用されている. しかし, COによるHb酸素運搬能の低下だけでなく, ミトコンドリア呼吸鎖酵素阻害によるATP産生抑制等, COの細胞への直接毒性を理解する上で, CO濃度を把握することが重要である. これまでCOの定量法としてはバリア放電イオン化検出器や熱伝導度検出器によるガスクロマトグラフィが報告されているが, いずれも汎用性に欠ける. そこで本研究では, HemoCD試薬でCOを捕捉した後, 汎用性の高い分光光度法により迅速・簡便にCOを定量することを試みるとともに, その値の信頼性について検証した.

実験

実験はhemoCDを用い, Maoらの手法を一部改変して測定を行った. 血液試料を微量超音波ホモジナイザー(ワケンビーテック社製Q55)で処理しHemoCDでCOを捕捉させた後, 分光光度計(日本分光社製V-730)にて吸光度を測定した. 対象は, 解剖により焼死もしくは急性CO中毒死と診断された(CO-Hb飽和度50%以上)事例および対照(同飽和度10%未満)事例の2群とした. さらに各サンプルのHb値(HemoCue[®]Hb801にて測定)及びCO-Hb飽和度から理論上のCO濃度を算出し, 実際の測定値との比較を行った.

結果と考察

本法では, CO-Hb飽和度が50%以上の群(3600pmol/μl以上)において, 対照サンプル(650pmol/μl以下)に比しCO濃度が顕著に高値を示した. さらに理論上算出されたCO濃度と実測値を比較したところ, よく一致した値を示した. このことから本法はCO濃度の測定方法として有効であると考えられ, ごく少量の血液試料でCO濃度を迅速・簡便に測定することが可能であった.

結論

HemoCDを用いた, 迅速・簡便な血液中のCO定量法を確立するとともに, 得られた測定値とCO-Hb飽和度から算出されるCO濃度との比較・検証を行った. 本法を用いることで, 血液中のCO濃度の迅速・簡便な測定が期待できる.

文献

- 1) Mao Q, Zhao X, Kiriya A, Negi S, Fukuda Y, Yoshioka H, Kwaguchi AT, Motterlini R, Foresti R, Kitagishi H. Proc Natl Acad Sci USA 2023, 28; 120 (9).

G1-3 ヒト血清アルブミンを基盤とした抗酸化ナノ DDS 戦略の構築と筋疾患治療への応用

○金澤雅緯¹, 前田仁志¹, 安田健吾¹, 渡邊博志², 丸山 徹¹

¹熊本大学大学院 薬学教育部 薬剤学分野, ²熊本大学大学院 薬学教育部 医療情報薬学分野
242y3001@st.kumamoto-u.ac.jp

緒言

ヒト血清アルブミン(HSA)は、血液中に最も豊富に存在する生理活性タンパク質であり、優れた低分子薬物輸送能を有する。そのため、HSAを基盤としたナノ DDS キャリアの開発が盛んに行われており、Abraxane[®]に代表されるHSA ナノ製剤は生体適合性の高いナノキャリアとして広く用いられている。最近我々は既報とは異なる方法で、低分子抗酸化剤であるエダラボンを搭載した、血中で安定に存在する抗酸化HSA ナノ粒子を開発した。そこで本研究では、酸化ストレスが関与する加齢関連筋疾患、サルコペニアの動物モデルに対する抗酸化HSA ナノ粒子の動態特性および有用性を評価した。

実験

還元剤処理で分子内ジスルフィド結合を解離したHSAとエダラボンを共存させ、ジスルフィド結合をHSA分子間で再架橋させることでHSA 1分子当たり約20分子のエダラボンを搭載した抗酸化HSA ナノ粒子を作製した。サルコペニアモデルは、マウス後肢を14日間吊り上げることで作成した。

結果と考察

サルコペニアモデルマウスにアルブミン結合色素であるEvans Blueを投与すると、後肢に色素が集積したことから、損傷筋組織に対してアルブミンの分布が亢進することが示された。実際に、抗酸化HSA ナノ粒子を投与したサルコペニアモデルマウスでは、後肢筋組織中酸化ストレスの低下に伴い、筋量・筋力が有意に改善した。その際、本モデルマウスの後肢筋組織を解析したところ、アルブミン結合タンパク質であるSPARC(secreted protein acidic and rich in cysteine)の発現が増加していた。過酸化水素処理によりSPARC発現を誘導した細胞系において、抗酸化HSA ナノ粒子を添加すると高い細胞内移行性を示したことから、本ナノ粒子の細胞内移行におけるSPARCの関与を認めた。本研究では、内因性あるいは外因性のアルブミンがSPARCを高発現する筋細胞あるいは組織に分布することを見出した。サルコペニアにおけるSPARCの生理的意義は不明であるが、SPARCを高発現する難治性がん細胞が栄養源としてアルブミンを積極的に取り込むことを勘案すると、損傷を受けた筋細胞も自身のSPARC発現を調節し、アルブミンを取り込むことで組織修復に利用していると考えられる。

結論

抗酸化HSA ナノ粒子は損傷筋細胞に取り込まれた後に、自身に搭載したエダラボンを放出し、酸化ストレスを軽減することで優れた損傷筋組織保護効果を発揮することを実証した。これらの知見は、損傷筋指向性を有する本ナノ粒子がサルコペニアに対する新規抗酸化治療戦略として機能することを期待させる。また、HSA ナノ粒子は機能性ペプチドや核酸医薬も搭載できるため、多様な疾患に対する創薬モダリティとしての可能性を秘めている。

一般演題 1

G1-4 ヘモグロビンナノ粒子製剤の One-pot 調製法の確立

○高峯晃生, 小松晃之

中央大学理工学部

komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

緒言

ストロマフリーヘモグロビン(Hb)を重合して得た微粒子の表面にヒト血清アルブミン(HSA)を結合した HSA 結合 Hb ナノ粒子(HbNP, Fig. 1)は, 抗酸化能, 安全性, 有効性を兼ね備えた人工酸素運搬体である¹⁾. HbNP の応用研究を加速するため, 効率高い合成法の確立が急務となっている. これまでの手法では, Hb 微粒子に HSA を結合した後, ゲルろ過クロマトグラフィー(GFC)で余剰の HSA を除去し, 最後に膠質浸透圧を付与するため HSA を添加していた. 本研究は, この相反する二つの操作(HSA の除去と添加)を省いた HbNP の簡便な一段階 One-pot 調製法を確立することを目的とした.



Fig. 1 Structure of HbNP.

実験

HSA 製剤に dithiothreitol (DTT) を加え, 反応部位である Cys-34 を還元することで還元型 HSA を得た. Hb を架橋剤 N-succinimidyl-3-maleimidopropionate (SMP) と DTT を用いて重合した後, 還元型 HSA (カプリル酸含有) を微粒子表面に結合することにより HbNP を合成した. GFC による精製は行わず, タンジェンシャルフロー限外ろ過 (TFF) を用いた濃縮のみで HbNP ([Hb]=5 g/dL) の HSA 分散液を得た. 粒径測定, 膠質浸透圧 (COP) 測定, [HSA]/[Hb] 比の算出を行い, 従来法で合成した HbNP と比較した.

結果と考察

HSA の反応性を上げ, その添加量を調節することにより, 残存 (未反応) HSA の量を制御すれば, 精製操作なしで HbNP 製剤を一気につくることができるはずである. 還元型 HSA (メルカプト分率: 約 90%) にカプリル酸を加えて使用したところ, HSA の添加量は従来の 40% まで減少した. 反応性の向上に加え, HSA の四次構造が広がり, 反応部位が Hb 微粒子に接触しやすくなったためと考えられる. TFF で Hb 濃度を 5 g/dL まで濃縮した後の溶液中 HSA 濃度は 3 g/dL となり, 製剤として適切な組成であることがわかった. 単離した HbNP の粒径, COP, [HSA]/[Hb] 比は従来法で合成した HbNP と同等であった.

結論

HSA (Cys-34) の還元と添加量の調節により, HbNP を One-pot で調製できるようになった. 得られた HbNP の構造と機能は, 従来法で合成した粒子と同等であった. HbNP は簡便に大量合成可能な人工酸素運搬体として期待される.

文献

1) T. Komatsu, *et al.*, *ACS Appl. Bio Mater.*, **2022**, *5*, 5823.

一般演題 2

G2-1 人工酸素運搬体“ポリオキサゾリン結合ヘモグロビンナノ粒子”の合成

○荒木巴佳, 小松晃之

中央大学理工学部

komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

緒言

ストロマフリーヘモグロビン(Hb)を重合して得た微粒子の表面にヒト血清アルブミン(HSA)を結合した HSA 結合 Hb ナノ粒子(HSA-HbNP)は, 抗酸化能, 安全性, 有効性を兼ね備えた人工酸素運搬体である¹⁾. しかし, 高濃度 Hb 製剤([Hb]=10 g/dL)の調製は粘度が上昇してしまうため難しい. 一方, ポリオキサゾリン(POx)は生体適合性に優れた水溶性高分子である²⁾. Hb 微粒子の表面に POx を結合すれば, 低粘性かつ高濃度の Hb 製剤を調製できると考えられる. 本研究は, POx 結合 Hb ナノ粒子(POx-HbNP, 粒径: 30 nm, Fig. 1)を合成し, その構造, 酸素結合能, 溶液物性を明らかにすることを目的とした.

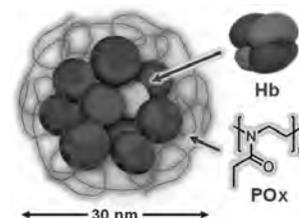


Fig. 1 Structure of POx-HbNP.

実験

Hb 溶液に *N*-succinimidyl 3-maleimidopropionate を加え, タンパク質表面にマレイミド基を導入した後, 架橋剤 dithiothreitol を用いて重合し, Hb の微粒子を得た. 続いて, 表面に残ったマレイミド基と POx 誘導体を結合することにより, POx-HbNP を合成した. POx-HbNP の構造, 酸素結合能, 抗酸化能を評価した. また, Hb 濃度 10 g/dL 製剤の膠質浸透圧と粘度を測定し, POx-HbNP の溶液物性を解明した.

結果と考察

動的光散乱測定から POx-HbNP の粒径が約 30 nm であることを確認した. 静的光散乱測定から求めた粒子の分子量と, 乾燥重量測定から求めた POx/Hb 比より, POx-HbNP は約 9 個の Hb と約 42 本の POx から構成されていることを明らかにした. 酸素親和性の指標である P_{50} は 9 Torr (pH 7.4, 37°C), 協同性の指標である Hill 係数 (n) は 1.4 であり, 赤血球 (25 Torr, 2.5) に比べ高い酸素親和性を示した. また, POx-HbNP 溶液 ([Hb]=10 g/dL) の膠質浸透圧 (COP) は 62 mmHg であった. 出血性ショックの蘇生時など, 循環血液量を確保するのに有効と考えられる. 粘度は 7.5 cP であり, 全血よりもやや高値であったが, 血液と混合した溶液 (体積比: 50%) の粘度は全血に近づいた. 以上の結果より, POx-HbNP 溶液 ([Hb]=10 g/dL) は生体投与可能な高濃度 Hb 製剤になると期待される.

結論

粒径約 30 nm の POx-HbNP を合成し, その構造, 酸素結合能, 溶液物性を明らかにした. POx-HbNP は, 生体投与可能な Hb 濃度 10 g/dL 製剤の人工酸素運搬体となり得る.

文献

- 1) T. Komatsu *et al.*, *ACS Appl. Bio Mater.* **2022**, 5, 5853.
- 2) T. X. Viegas *et al.*, *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 976.

一般演題 2

G2-2 動物用人工血漿 “Aloxa” の有効性評価：出血性ショックラットの蘇生試験

○藤澤隼矢¹, 服部亮太¹, 河野光智², 小松晃之¹

¹中央大学理工学部, ²埼玉医科大学総合医療センター
komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

緒言

献血輸血システムの整っていない動物医療の現場では、循環血液量を確保するための血漿増量剤としてヒドロキシエチルスターチ (HES) を使用することがある。しかし、HES は血中滞留時間が短く、副作用(腎機能障害, 血液凝固障害など)を引き起こす懸念があるため、使用範囲は限られている。ごく最近、我々はブタ血清アルブミン (PSA) の分子表面に生体適合性高分子であるポリ(2-エチル-2-オキサゾリン) (POx) を平均 6 本結合した POx 結合 PSA (製剤名: Aloxa) を開発し、それが動物用人工血漿として機能することを明らかにした¹⁾。本研究では、50% 出血性ショックラットを用いた蘇生試験により、Aloxa の有効性を評価したので報告する。

実験

Wistar 系ラット(雄性, 8 週令, 体重: 約 250g, セボフルラン吸入麻酔下)の右頸動静脈にカテーテルを挿入した後、動脈カテーテルより循環血液量の 50% を脱血し、出血性ショック状態とした。15 分後、静脈カテーテルより脱血量と同量の Aloxa 溶液([PSA]=3g/dL) を投与することで蘇生を行った。Aloxa 投与 2 時間後まで、循環動態観察, 血球数測定, 血液ガス分析を含む経過観察を実施した。さらに投与 2 時間後、動脈血 5 mL を採取し、血液生化学検査を行った。対照群は HES 投与群とした。

結果と考察

Aloxa 溶液([PSA]=3g/dL)の膠質浸透圧は 15mmHg であり、イヌ血清中 CSA([CSA]=3g/dL)の膠質浸透圧(10mmHg)より高値を示した。そこで、有効性評価の対照群としては、同膠質浸透圧を有する HES 溶液(3.5g/dL, 16mmHg)を用いることとした。

50% 脱血により低下した平均動脈血圧および心拍数は、Aloxa 溶液の投与により初期値と同程度まで回復し、その後、HES 投与群に比べ有意に高い値を推移した。50% 脱血と試料投与により低下した Hb 濃度, Hct 値は、HES 投与群においては徐々に上昇したが、AloxaTM 投与群では 2 時間後まで一定値を保った。これは Aloxa が血中滞留性に優れた人工血漿であることを示している。出血性ショックに伴う動脈血酸素分圧の上昇, 動脈血二酸化炭素分圧の低下は、Aloxa 溶液の投与により初期値まで回復した。また、pH の低下, 乳酸値の上昇も Aloxa 溶液の投与により改善された。血液生化学検査の結果、肝機能, 腎機能に異常は認められなかった。以上の結果から、Aloxa が出血性ショックの蘇生液として有効であることが実証された。

結論

出血性ショックラットを用いた有効性評価により、Aloxa が HES よりも循環血液量の確保に優れ、肝臓, 腎臓に負担をかけない人工血漿増量剤となることが明らかとなった。

文献

1) W. Okamoto, T. Komatsu et al., *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 9512.

G2-3 ユニバーサル赤血球としての高分子結合赤血球の開発

○藤田真悠花¹, 河野光智², 小松晃之¹

¹ 中央大学 理工学部, ² 埼玉医科大学 総合医療センター
komatsu@kc.chuo-u.ac.jp

緒言

血液型は赤血球(RBC)膜表面に存在する血液型抗原の有無により決まる。特に, RhD 抗原は免疫原性が高い。日本人の Rh(-) の割合は 0.5% と低い。Rh(-) の輸血液は常に不足している状態にある。血液型を持たない RBC (ユニバーサル RBC) が実現すれば, 誰にでも投与可能な製剤として大きな医療イノベーションになると期待される。Acharya らは, RhD 抗原をポリエチレングリコール(PEG)で遮蔽した PEG 結合 RBC (PEG-RBC) を報告している¹⁾。本研究は, RBC 膜表面に生体適合性高分子を共有結合した高分子結合 RBC (Fig.1) を合成し, ユニバーサル RBC としての特性と安全性を明らかにすることを目的とした。

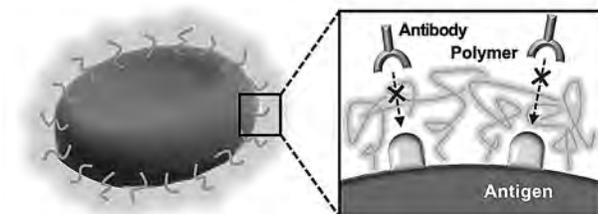


Fig. 1 Structure of universal RBC.

実験

RBC 膜表面に架橋剤を介して生体適合性高分子を結合することにより, 各種高分子結合 RBC を合成した。血液型検査から, 血液型抗原の遮蔽を判定した。また, 高分子結合 RBC の粘度, 酸素親和性, 保存安定性, 血液適合性を測定した。さらに, Wistar ラットを用いて輸血用血液製剤としての安全性を評価した。

結果と考察

血液型検査から, RBC 膜表面の血液型抗原は生体適合性高分子により遮蔽されていることを確認した。粘度, 酸素親和性, 保存安定性は RBC と同等であった。高分子結合 RBC (Hct:45%) をヒト全血液と混合しても各血球数は一定値を保ち, 高い血液適合性が明らかとなった。また, 安全性試験の結果も併せて報告する。

結論

高分子結合 RBC は血液型による免疫反応を引き起こさないユニバーサル RBC であり, RBC と同等の粘度, 酸素親和性, 保存安定性を示した。血液型に配慮する必要がなく, 投与により Hct 値を上げることができるため, 稀少血液型患者や貧血患者の治療に有効であると期待される。

文献

1) A. Acharya *et al.*, *Transfusion* **2005**, *45*, 374-383.

一般演題 2

G2-4 膵β細胞スフェロイド培養における新規人工酸素運搬体の開発

○藤田魁人¹, 稲垣奈都子¹, 濱田智仁², 匂坂重仁², 岸川洋介², 伊藤大知^{1,3}

¹ 東京大学大学院工学系研究科, ² ダイキン工業, ³ 東京大学大学院医学系研究科
fujitakaito@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

緒言

1型糖尿病は、膵臓でインスリンを産生する膵β細胞が破壊される自己免疫疾患である。iPS細胞由来膵β細胞の投与が根本治療として期待されているが、臨床応用には多くの課題が残されている。課題のひとつは、生体の膵β細胞と比較し、分化誘導したβ細胞のインスリン分泌能やグルコース応答性などの機能が低いことが挙げられる。このため、二次元培養に比べ、その生理的機能を発揮する点から、三次元構造体である細胞スフェロイドが注目されている。しかし、ある大きさ以上では、酸素分圧の低下によるセントラルネクロシスが起こり、インスリン産生量は減少する。このため、適切な量の酸素供給は、セントラルネクロシスの回避、インスリン産生量の増大に加え、培養環境のスケールアップを行ううえで有効と考えられる。これまでに、我々はパーフルオロカーボン(PFC)ベースの赤血球の形状に類似したコアシェル型の人工酸素運搬体(Artificial Oxygen Carrier,AOC)の開発に成功した^{1),2)}。本研究では、SPG膜を用いた膜乳化法を用いて、コア層PFCには、酸素溶解度の高い臭化ペルフルオロオクチル(PFOB)を、シェル層に、酸素透過性と安定性に優れたアモルファスポリマーとして知られるフッ化ポリイミド(FPI)を持つ新規酸素運搬体PFOB/FPIを作成した。この新規酸素運搬体を用いた三次元培養を行い、スフェロイド培養法の確立を目的とする。

実験

マウス膵β細胞株MIN6-m9にPFOB/FPI粒子を細胞播種数に対して1:2の比率で添加し三次元培養を行った。PFOB/FPI粒子無添加のものを対照群とした。20%酸素下で9日間、培養した。2日または3日ごとに培地交換し、分取した。分取したスフェロイドを経時的に観察し、ImageJを用いて平均スフェロイド径を算出した。加えて、蛍光免疫染色も行いスフェロイドの細胞増殖能を調べた。

結果と考察

培養9日目のスフェロイドの共焦点顕微鏡画像をFig.1に示す。酸素運搬体添加群においてもスフェロイドが形成することが確認された。また、ImageJによって算出された平均スフェロイド径は、どちらの条件においても培養6日目に150μmを超え、9日目には減少したが、酸素運搬体添加群で大きい傾向が認められ、酸素運搬体添加によるスフェロイド径への影響が示唆された。

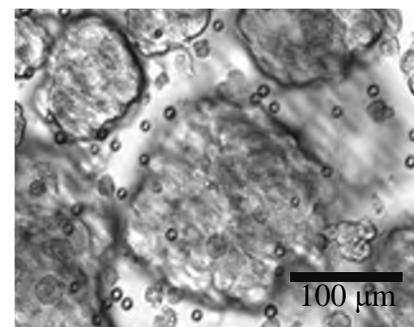


Fig. 1 共焦点顕微鏡画像
(赤: 酸素運搬体)

結論

新規人工酸素運搬体存在下でMIN6-m9細胞のスフェロイド形成をすることに成功した。

文献

- 1) Fu, Xiaoting, et al. *Advanced Materials Technologies* 7.3 (2022): 2100573.
- 2) Zhang, Qiming, et al. *Journal of Membrane Science* 689 (2024): 122119.

一般演題 3

G3-1 マクロピノサイトーシス誘導剤による舌下アレルギー免疫療法の有効性向上

○丸山 徹¹, 一水翔太¹, 前田仁志¹, 小田切優樹², 渡邊博志¹

¹熊本大学薬学部, ²崇城大学 DDS 研究所
tomaru@gpo.kumamoto-u.ac.jp

緒言

花粉症は命を脅かす重篤な疾患ではないものの、日常生活の活動度を著しく低下させる。そのため、政府も花粉症対策として舌下アレルギー免疫療法 (SLIT) を推進している。SLIT は簡便かつ安全な治療法であるが、抗原の舌下吸収が障壁となり、治療効果が限定的である。本研究では、SLIT にドレッジデリバリーシステム (DDS) の概念を導入した DDS 融合型 SLIT の有用性を評価すべく、我々が開発したマクロピノサイトーシス誘導剤を用いて、抗原吸収性と治療効果の向上を検討した。

実験

マクロピノサイトーシス誘導剤としては、アルブミン用に開発した細胞透過ペプチド (CPP: palmitoyl-cyclic-(D-Arg)₁₂) をヒト血清アルブミン (HSA) に 4 分子搭載した CPP-HSA を用いた。細胞透過実験には、ヒト口腔扁平上皮癌細胞 (HSC-2) を用いた。スギ花粉抗原として、Cryj1 と Cryj2 を含む抽出物 (JCPE) を使用した。

結果と考察

CPP-HSA は単層化した HSC-2 細胞をマクロピノサイトーシス経路で透過した。この系に蛍光標識したデキストラン (2000kDa) あるいはモデル抗原 (卵白アルブミン: OVA) を共存させると、それらの細胞透過性が亢進した。マウスマクロファージ細胞 (RAW264.7) 及びヒト単球を分化させた樹状細胞様細胞 (THP-1) に対しても、CPP-HSA はマクロピノサイトーシスにより共存させたデキストランあるいは OVA の細胞内移行性を増加させた。健常マウスに、OVA (40mg/ml) と CPP-HSA を週一間隔で舌下投与し、その 1 週間後に OVA 特異的 IgG 抗体を評価した結果、OVA 単独群に比べて、併用群では抗体価の有意な上昇が観察された。同様な結果は、JCPE を用いた検討でも再現され、CPP-HSA 併用群でのみ、JCPE 特異的 IgG 抗体価が有意に増加していた。JCPE 舌下投与 3 週後に JCPE 濃厚液を鼻腔内噴霧し、免疫寛容状態を評価したところ、JCPE 単独群に比べて、CPP-HSA 併用群では、鼻掻き回数が有意に低下していた。

結論

CPP-HSA は花粉抗原の舌下吸収を改善し、抗アレルギー効果を向上させる DDS 融合型 SLIT として機能することが判明した。

一般演題 3

G3-2 人工ヘモグロビン試薬 hemoCD を用いたヒト脳内での一酸化炭素濃度の検討

○森 一也¹, 吉田 純¹, 片木宗弘¹, 毛 齊悦², 北岸宏亮², 佐藤貴子¹

¹大阪医科薬科大学医学部法医学教室, ²同志社大学理工学部

kazuya.mori@ompu.ac.jp

緒言

我が国の薬毒物中毒死の中で全体の70%程度を占める原因物質は、一酸化炭素(CO)である。CO中毒死事案では、血液中のCO-ヘモグロビン(Hb)飽和度(%)が死因判定の重要な因子の一つとなる。COは全身の低酸素症であるが、死に至るまでにCOが各臓器に対してどのような影響を与えるのか、については不明である。それらを解明するためには、各臓器におけるCO濃度(mol/mg)を明らかにすることが重要ではないかと考えた。COの毒性を顕著に受ける臓器は、エネルギー代謝速度の大きい脳と心臓とされている。特に脳においては、神経症状の発症(記憶障害等)や病理学的変化(大脳皮質の層状壊死、大脳髄質の脱髄、淡蒼球の軟化壊死等)が報告されている。そこで、今回は急性CO中毒死の脳各部位におけるCO濃度について検討することとした。

実験

本学法医解剖により焼死または急性CO中毒死と診断された(CO-Hb飽和度50%以上)事例および対照(同飽和度3%以下)事例の2群とし、各々摘出した脳スライスより、大脳皮質・大脳髄質・被殻・内包・尾状核・淡蒼球・側頭葉皮質・側頭葉髄質・海馬の9部位を取り出し、分析用試料とした。分析は、Maoらの方法に一部改変を加え、微量超音波ホモジナイザー(ワケンビーテック社製、Q55)にて破碎した各脳組織中のCOをhemoCDにて捕捉した後、分光光度計(日本分光社製、V-730)により測定された吸光度の値を用いて、各部位ごとのCO濃度(mol/mg)を算出した。

結果と考察

Maoらは、COを吸引させたラットの全脳にCOの蓄積を認めたと報告している。ヒト試料においても同様に、急性CO中毒死と診断された事例群では、対照群と比してCO濃度が高値であることが認められた。しかしながら、急性CO中毒死等と判断された種々のCO-Hb飽和度を示す試料を解析した場合でも、約50pmol/mgの濃度以上にはならないことより、ヒト脳におけるCOの飽和状態を表しているのではないかと考えられる。現在、脳の各部位における濃度差の有無について検討を行っており、文献的考察も交えて報告する。

結論

人工ヘモグロビン試薬HemoCDはヒト試料においても応用することができ、ヒト脳内においてもCOを吸引することによりCOが蓄積されることが明らかになった。

文献

1) Mao Q, Zhao X, Kiriya A, Negi S, Fukuda Y, Yoshioka H, Kawaguchi AT, Motterlini R, Foresti R, Kitagishi H. *Proc Natl Acad Sci USA* **2023**, 28; 120 (9).

一般演題 3

G3-3 細胞における一酸化炭素のヘムオキシゲナーゼ-1 発現誘導能の疑問：異なる一酸化炭素源を用いた比較研究

○毛 齊悦¹, Xiaoxiao Yang², Binghe Wang², 北岸宏亮¹

¹ 同志社大学理工学部, ² Georgia State University

qmao@mail.doshisha.ac.jp

緒言

一酸化炭素(CO)は酵素ヘムオキシゲナーゼ-1(HMOX-1)によってヘムを代謝分解する際に、副生成物として産生される。微量なCOは抗炎症作用や抗がん作用などを示すため、これまで多くのCO放出分子が開発された。微量COを添加すると、正のフィードバック効果によりHMOX-1の発現を増加させることがCO生理機能を発揮する重要なメカニズムの一つであると一般に考えられている¹⁾。しかし、この結論は遷移金属ベースのCO放出分子(CORM-2/-3)を用いた実験から導き出されたものである。最近、これらのCORMの化学反応性の問題点が明らかとなり、CORMイコールCOなのかという疑問が提起されている²⁾。本研究では、いくつかの一般的に使用される細胞株を用いて、異なるCO源を用いてCOのHMOX-1誘導作用を再評価した。

実験

CORM-2およびCORM-3のCO放出能力、または細胞培養(Hela, HepG2, RAW264.7)におけるCORMのHMOX-1誘導効果を再検証した。次に、様々な濃度のCOガスおよびCO prodrugであるBW-CO-111を用いて実験を行った。

結果と考察

CORMはHMOX-1を誘導することが確認されたが、一方でCORMは細胞培養液中にCOをほとんど放出しないことがわかった。一方、COガス雰囲気における細胞培養においてHMOX-1の発現は誘導されないことが確認できた。これらの結果は、CORMのHMOX-1誘導作用がCOによるものではないことを示している。さらに、これらの薬剤のHMOX-1誘導メカニズムを検討するために、HMOX-1の上流転写因子であるNF-E2-related factor 2(Nrf2)の発現も評価した。

結論

*in vitro*の細胞実験では、COガスはHMOX-1を誘導しないことを明らかにした。CORM-2/-3およびBW-CO-111によるHMOX-1の発現は、少なくとも部分的にはNrf2/Keap1/ARE経路の活性化によるものである可能性が示唆された。

文献

- 1) N. K. Campbell, H. K. Fitzgerald, A. Dunne. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21 (7), 411–425.
- 2) N. Bauer, Z. Yuan, X. Yang, B. Wang, *Biochemical Pharmacology* 2023, 214, 115642.

謝 辞

第 31 回日本血液代替物学会年次大会の開催にあたり、多くの企業・団体より
ご支援、ご協力を賜りました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

第 31 回日本血液代替物学会年次大会
会長 北岸 宏亮

バイオタージ・ジャパン株式会社

青山商事株式会社

和研薬株式会社

株式会社 Kist

株式会社エリカオプチカル

株式会社ナード研究所

日本分析工業株式会社

2024 年 9 月現在

「人道危機下での輸血の現状とは～国境なき医師団の現場から～」

“The Current State of Blood Transfusions in Humanitarian Crises: Insights from the Field of Médecins Sans Frontières”

佐藤 太一郎

Taichiro Sato

自己紹介

国境なき医師団 (MSF)

佐藤 太一郎 (さとう・たいちろう)

【使用言語】

英語, フランス語, アラビア語 (初級)

【略歴】

神奈川県出身, ER・集中治療看護師.

2009年に東海大学看護学科卒業後, 東海大学医学部附属病院 高度救命救急センターで勤務.

その後, 海外留学や途上国での医療ボランティアを経験.

2019年よりアメリカの船会社で国際船看護師として活動.

2020年2月, 横浜港でダイヤモンドプリンセス号の新型コロナウイルス感染症アウトブレイクを船内看護師として対応にあたった. その後, MSFに参加. 初回派遣のイラクでは, アウトブレイク対応の経験を生かし新型コロナウイルス感染症への緊急援助に参加した.

イラク, パレスチナ, イエメンのコロナ集中治療やハイチ共和国での外傷プロジェクトを経て2023年10月までアフリカ チャドでスーダン紛争に巻き込まれた難民の外傷治療に当たり, 2024年1月からスーダン 西ダルフール州にて医療活動を行っている.

【MSF 活動歴】

2020年7月～11月 イラク バグダッド コロナ集中治療

2021年9月～12月 パレスチナ ナブルス コロナ集中治療

2022年2月～4月 イエメン サヌア コロナ集中治療

2022年9月～12月 ハイチ 熱傷外傷プロジェクト

2023年4月～10月 チャド 緊急援助プロジェクト (スーダン紛争)

2024年1月～4月 スーダン 緊急援助プロジェクト

2024年6月～7月 エスワティニ 集中治療トレーナー

【その他の活動歴】

2020年12月～2021年7月 アルジェリア ハッシュメサウド コロナ禍オイルプラント建設でのメディカルセンターの立ち上げと水際対策 (サハラ砂漠)

2019年7月～ 国際船看護師 アメリカ, アラスカ, カナダ, メキシコ, ニュージーランド, パプアニューギニアなど

2020年2月 横浜港 ダイヤモンドプリンセス号 船内医療対応

1) 国境なき医師団について

国境なき医師団 (MSF) は、1971年にフランスで設立した民間で非営利の医療・人道援助団体。紛争や自然災害、貧困などにより危機に直面する人々に医療援助を届けると同時に、現地で目の当たりにした人道危機を社会に訴える「証言活動」もMSFの使命である。1999年には活動の実績が認められ、ノーベル平和賞を受賞した¹⁾。

MSFは独立・中立・公平な立場で人道援助活動を行い、政府や特定の団体などからの影響を受けることなく医療の届いていない現場に入り、人種・政治・宗教にかかわらず、無償で援助を提供する。

2022年は世界75の国と地域で約4万9000人のスタッフが活動(うち8割は現地採用)。また海外派遣スタッフのうち、医師や看護師といった医療系の専門家は45%、残りの55%は人事、財務、ロジスティックなどを担う非医療の専門家である。

2) チャドの農村地域での周産期医療と課題



写真1 サァー地区へ向かう車内にて ©MSF/Taichiro Sato

2023年9月、派遣先のチャドで周産期領域の現状を把握するため、南部の農村地域であるサァー地区へと向かった(写真1)。そこで地域にある3つの産科病院を視察し、問題解決への計画を立てる目的で情報収集と問題の抽出を行った。チャドは世界的に見ても妊産婦死亡率が出生10万人あたり1063(2020年)と高く、5歳未満児死亡率に関しても出生数1000人あたり107(2021年)と高い²⁾。MSFが援助に入っている地域はチャド首都に比べてこれらの数字がさらに悪い場所である。チャド農村地域の周産期医療が直面する課題は単一ではなく複雑であるが、妊産婦死亡のほとんどが分娩時や産後の出血によるものであった。次いで、子癇(出産に関連した痙攣発作で緊急処置が必要になるケースのこと)、産後感染症が多かった。

この時に視察した3つの病院で共通していた農村地域での周産期医療の課題は

- ・医療介入の遅延
- ・妊産婦出血時の緊急輸血の確保が困難であること

が挙げられ、それらを引き起こしている要因は、①医療を受けるにあたっての地理的なアクセス、②産科医・助産師不足や現地スタッフの医療知識に影響される人的要因、③地域での安定した電力供給や適切な医療機器管理などの物的要因の3つに代

表される。

① アクセス

妊婦は、診療所や病院に行くために徒歩またはロバなどを活用して移動をする。最寄りの診療所や病院まで歩いて数時間かかることは珍しいことではなく、陣痛が始まってから家を歩いて出発して、例えば5時間後に医療機関に到着するという事例もあった。

また、その地域では手術や輸血対応できない場合、より大きな病院への搬送手配をしなければならないこともあり、その場合はさらにそこから車で数時間(8時間ほど)かけて患者搬送することもある。

さらに雨期には道路状況がさらに悪化する。赤土が露出した道は粘土のようになり、車での通行が不可能になる場所もあるため、妊産婦がどのような状態であっても悪路をバイクで数時間移動し、少しでも大きな病院へ搬送する選択肢しかないケースもあった。

② 人的要因

人口3万人程度の村であっても医師や助産師の確保が非常に困難で、どちらも主要都市から派遣されてきた医師1人、助産師1人という状況や、医師、助産師がいない地域も多かった。医療者はその地域での唯一の周産期医療に携われる人材のため、必要であれば24時間対応を迫られ、人的バックアップがない状況だった。昼夜を問わず、妊産婦がやっとの思いで医療施設に到着しても、医療者が常駐しているわけではなく、彼らが病院に来るまでさらに時間を要する。そのため、妊婦が到着するか、周産期医療ができる医療者が到着する頃には、母体や胎児に緊急介入が必要で、すでに重篤な状態になっているというケースも少なくなかった。

看護師や病院スタッフは基本的には常駐しているが、妊婦の状態や胎児の状態を適切にアセスメントでき、緊急対応の必要性を判断できるようなスタッフは多くはない。

課題は周産期医療施設内だけではない。周産期医療施設と地域保健所や妊婦定期健診を担当している施設との連携も重要な課題として挙げられた。産前妊娠定期健診や産後フォローアップは各自自治体レベルで行われており、定期健診の状況やハイリスク妊婦たちが周産期医療施設と十分な情報の連携がとれておらず、治療が後手に回るケースも多くみられた。産後の感染症による重症例もいくつか報告されている。

③ 物的要因

チャドは様々な援助団体のサポートを受けてきた歴史があり、その各所にサポートの足跡をみることができる。今回視察に入った施設にも過去に様々な団体からの医療機器の寄付があったため、保育器や電動医療機器がいくつかあったが、そのどれもが現在は使用されていない状況であった。

また、周産期医療では出産に関連した危機的状況を回避するために、妊婦健診、入院部署、手術室、検体検査部署、輸血セ



写真2 使用できない輸血保管用機器 ©MSF/Taichiro Sato

ンター、それらが機能していることが望ましい。しかし、私たちが訪れた施設の全ての施設で、Blood Bank（輸血センター）が機能していなかった（写真2）。

これらの要因として、安定した電力供給の問題（家庭用レベルのジェネレーターを使用し、ガソリン価格やジェネレーターの稼働状況に電力が左右されるという施設もあった）や、輸血保管用機器動作不良やその他の産科医療機器の故障・放置、輸血などに関連した医療消耗品の在庫管理などが十分にされていないことが挙げられる。結果として、周産期医療に必要な建物は既にあり、出産に必要な医療機器があるにも関わらず、それらが十分に機能しておらず、実際に使用されている医療器具の大部分は非電動形式のものであった。

このような物理的要因によって、視察した3つの施設では緊急輸血が必要な場合には全血輸血を施行しているケースがほとんどであり、輸血に適応する提供者がいない場合は輸血できないといった厳しい選択となる現状があった。

これらの状況に加えて、9月頃に雨期も終わりに差し掛かると、チャドではマラリア患者が増加する。重症マラリアのケースでは重度の貧血が認められるため、輸血需要の増加も地域医療に影響を与える要因となる。

チャドでの農村地域の周産期医療と輸血課題まとめ

チャドの農村地域での高い妊産婦死亡率は、上述したようにアクセス、人的要因、物的要因による医療介入の遅延や緊急輸血の確保困難が原因となっている。アクセスに関して、医療施設までの物理的アクセスを容易にすることは国を巻き込んだ大規模で長期的な戦略が必要となる。経済的負担も大きい。人的要因は地域保健所や国と連携して医療者確保のアプローチやスタッフレベルの向上のための教育などが考えられる。アクセス、人的要因、いずれも長期的な視野での問題解決へのサポートが必要である。



写真3 ポルトープランスの様子 ©MSF/Taichiro Sato

3) 紛争地での輸血

① ハイチ共和国 熱傷外傷プロジェクト

ハイチ共和国では、首都ポルトープランスにあるMSFが設立したタバル外傷病院の集中治療室看護師として日々外傷・熱傷患者の治療に当たった（写真3）。当時のハイチは首都でのギャング抗争が激化し、一般市民をも巻き込んだ大きな武力衝突が繰り返されており、中心部からすこし離れたところに位置するMSFの外傷病院はこの地の外傷患者の最後の砦となっていた。この外傷センターは、平常時であれば救急患者の6割以上が交通外傷で、3割が銃創、1割が熱傷という内訳であったが、この時は救急患者のほとんどが銃創患者で、一度に多数の負傷者が同時に運ばれてくる「マスカジュアルティ」となることも珍しくはなかった。不安定な社会情勢が医療に与えるインパクトは、患者数の増加だけではない。2022年9月後半、MSFの活動は深刻な物資不足という問題に直面した。あるギャング組織が、対立するもう一方のギャング組織より優位に立つため、ある一定期間（数週にわたって）首都の幹線道路を閉鎖するという事件が起こった。このことによりMSFの病院は物資供給停止の影響を受け、深刻な物資不足と患者搬送問題など多くの問題が生じた。その中でも輸血問題は深刻だった。

ギャングが幹線道路を閉鎖した日から、MSFの病院の輸血センターには輸血が届かなくなったが、連日多くの銃創患者が運ばれてくる（写真4）。銃創患者のほぼ全例が失血した状態で救急室に運ばれてきていた。当時、私たちのRCC（赤血球）は残り2単位。昨日も、今日も、そしておそらく明日も、被弾し、輸血を必要としている患者は何十人と運ばれてくる。MSFの医療チームは、誰に輸血を投与するのかトリアージをこなすはならない状況だった。

受傷後の失血の状況と患者の状態、予後予測と手術可否、集中治療室にいる患者の貧血状況と新たに運ばれてくるたくさんの銃創患者たち。その中から誰に輸血を投与するのか、次はいつ、どのように輸血を確保できるのか見通しが無い中で苦しい治療選択を迫られる期間が続いた。紛争地の外傷センターで社会的に引き起こされた物流の遮断により、MSFはチームの治療



写真4 多くの負傷者が搬送されるタブル病院 ©MSF/Alexandre Marcou



写真6 緊急テント病院の様子 ©MSF/Taichiro Sato

限界を設定せざるを得ず、その中で一人でも多くの人を救うための選択を日々議論しながら手探りで進むしかなかった。

数週間後ようやく幹線道路が再開し物流が再開されると状況が改善されたが、それでも銃創患者は減ることはなく、チームは24時間体制で治療に奮闘し、何度も悔しい思いしながらも自分たちにできることをひたすらに続けた。

② チャド 緊急援助プロジェクト（スーダン紛争）

2023年6月、派遣先のチャドで麻疹（はしか）感染症の緊急対応をしていた時、一本の緊急報告を受けた。チャド東部にありスーダン国境*を越えた場所に数百人の銃で撃たれた人たちが到着した、とのことだった。すぐに緊急ミーティングが開かれ、私は翌朝チャドの首都にある空港に行き、現地に向かって出発した（写真5）。

*スーダンでは紛争が歴史的に続いているが、2023年4月から戦闘が激化

現地のMSFチームの緊急テント病院では、スーダンで紛争に巻き込まれ銃創を負った患者で溢れており、その数は200人以上であった（写真6, 8）。連日100人以上の銃創患者がMSF

の病院に到着し、そのうちほぼ全例が銃創患者だった。

このような緊急援助では、例えば日本で災害が起こった際の緊急支援とは戦略が異なる。日本の災害後支援は自衛隊などによるインフラ整備や医療人材の被災地への派遣が通常プロセスだが、チャド/スーダン国境付近には水も医療に必要な建物もない。そして当然ながら医療従事者もいない。紛争から逃れてきた人びとの医療アクセスを作るには、水を含めたインフラ整備、医療人材の確保などゼロから整えなくてはならず、緊急での患者対応と並行してまずは最低限のインフラ整備や医療チーム作りをできるだけ早く行わなくてはならない。また、物資の搬入に時間がかかるため早い段階で先を見据えた計画を立て発注し、プロジェクトを進めていく必要がある。

ハイチでの活動と同様、銃創患者では大量失血をしている人が大多数を占め、輸血を必要とするケースが多い。しかし、MSFが緊急に開設したテント病院周辺（後に難民キャンプとなる）では、輸血を保存管理できるような場所はなく緊急輸血が必要なケースでは全例全血輸血となる（写真7）。状態がいくらか安定している患者で輸血を必要とする場合は、最短でも100キロ以上離れた場所から血液を確保してくるという対応をとるのが



写真5 移動の様子 ©MSF/Taichiro Sato



写真7 輸血の準備の様子 ©MSF/Taichiro Sato

限界で、できる治療に限りがある状況だった。数週間という期間でロジスティクスチーム（物流や設備整備などを担う専門チーム）によりインフラが整うと、小さいながら輸血センターができて輸血の保存が可能になり、輸血治療の選択がより広がったが、依然として圧倒的な銃創患者数のため常に輸血が不足している状況の改善は非常に困難であった。

MSFの病院はスーダン国境から1キロほど離れた場所であり、病院に患者が到着する頃にはある程度の止血がされている患者が多かったため、到着してすぐに緊急輸血が必要な患者よりは、集中治療管理で輸血が必要な患者のニーズの方が高かった。銃で被弾した後、国境を無事に越えることができ、なんとか病院までたどり着くことができた患者や家族がどれほど幸運で、対照的に止血のコントロールが効かない銃創を負った患者たちが病院にたどり着くことができなかった現状を考えると胸が苦しかった。

～サイドストーリー～

対応した患者の中に強く印象に残っている人がある。一家の大黒柱だった彼は両足を銃で撃たれ、骨が足から飛び出るほどの大けがを負って歩けなくなった。何とか家に逃げ隠れたが、



写真8 緊急テント病院の様子 ©MSF/Taichiro Sato

外に出たら殺されるため、ずっと家族と息をひそめ隠れ続けた。そのうちに騒動が収まり、周りから人が消えた。その時の村の様子は言語化できないほど悲惨だったようだ。彼の家族は幸運だったとしか言いようがないのかもしれない。家族は彼をロバの荷台に乗せ、とにかくチャド国境へと走らせた。やっとの思いで辿り着いたMSFのテント病院。彼も家族も衰弱しきっていた。彼は大けがの状態のまま3週間以上家で生活をし、家族はその世話をした。動けないため家で排泄を済ませる生活をしていたので、彼がテントに入るときつい酸とアンモニアの匂いが鼻をついた。両脚は象のようにパンパンに腫れ、膝関節がどこかわからないほどだった。感染症がかなり進行していて危険な状態であったため、すぐに抗生剤の治療を開始した。40度を超えるテントの中で彼の足の傷を処置しながら、顔から滴る汗が彼の傷につかないように意識する。しかし、私の顔にも彼の足にも大量のハエが飛び交う。そのため、それを家族がパタパタとカルテを扇ぎながら払いのけ続ける、これがテント病院の救急室での日常だった。

彼は、入院したのち抗生剤治療により危機的状態を脱すると、手術を受けることができ回復に向かっていった。

4) まとめ

紛争地の医療では、輸血治療という選択をするにもインフラから整えなければならないことや、輸血はあっても、その数とそれを必要としている患者数との折り合いがつかず、誰に輸血を投与するのかトリージをしなければならないこともある。また、道路の寸断など、紛争が医療に与える社会的な影響も大きい。資源が限られていて治療限界がある中で、一人でも多くの命が救えるよう、たとえ最善の方法は見つからなかったとしても私たちはチームで話し合い少しでも適切な治療を導き出し、今までもこれからもそこに全力を注ぎ続ける。

引用文献

- ・ 国境なき医師団とは。 <https://www.msf.or.jp/about/> (2024年3月現在)
- ・ 世界子供白書2023“統計データ”。 <https://www.unicef.or.jp/sowc/data.html> (2024年3月現在)

輸血用血液製剤需給の現状と将来 ～緊急大量輸血の現場に求められるもの～

Current Situation and Prospect of Blood Supply for Transfusion, Especially in Emergency

山本 晃士

Koji Yamamoto

和文抄録

わが国では現在、輸血用血液製剤の需給バランスはほぼ過不足なく保たれている。しかし、このまま少子化の傾向が続けば、近い将来、献血者の減少にともなって血液製剤の確保は困難になることが予想される。外科手術の現場ではロボット技術を含めたさまざまな先進的機器が導入され、手術に要する輸血量は減少傾向である。その一方で人口の高齢化により、定期的な輸血を継続する必要がある造血器疾患は増加しており、血液製剤の需要はけっして減ってはいない。さらに、しばしば大量輸血を必要とする大動脈疾患や臓器移植件数も増加しており、産科出血や重症外傷での緊急大量輸血症例も加えると、将来的に血液不足に陥る可能性は十分考えられる。

危機的大量出血時には迅速な赤血球輸血が最重要であることは言うまでもないが、その際に赤血球輸血ばかりが優先されると、患者血中の凝固因子濃度が下がって止血可能域を下回る、いわゆる「希釈性凝固障害」が進行し、止血困難を呈するようになる。その本態は「高度な低フィブリノゲン血症」であることがわかってきており、制御困難なウージングが遷延する。このような状況では血小板輸血にもまして、クリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤による濃縮フィブリノゲンの迅速補充がもっとも重要な止血治療となる。

Abstract

Although the blood supply for transfusion is currently enough in Japan, it will be less than demand in the near future due to the decrease in blood donor. That is why the development of blood substitute, especially for red blood cells and platelets, is highly anticipated. Meanwhile, the pathology of massive hemorrhage is supposed to be critical hypofibrinogenemia (< 100-150 mg/dL), leading to severely impaired hemostasis. Routine transfusion therapy using fresh frozen plasma (FFP) fails to adequately elevate the plasma fibrinogen level because FFP contains unconcentrated fibrinogen (e.g., 0.16-0.2 g/dL). To stop bleeding due to critical hypofibrinogenemia, the adequate and rapid supplementation of concentrated fibrinogen by cryoprecipitate or fibrinogen concentrate should be required. Rapid administration of 12 units of cryoprecipitate or 3g of fibrinogen concentrate can immediately elevate the plasma fibrinogen level by 100 mg/dL, which is higher than hemostatic threshold, resulting in the accomplishment of hemostasis. It is expected that clinical application of cryoprecipitate or fibrinogen concentrate will be expanded.

Keywords

Blood supply, Dilutional coagulopathy, Hypofibrinogenemia, Hyperfibrinolysis, Fibrinogen concentrate

埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
1981 Kamoda, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan

E-mail: kojy@saitama-med.ac.jp

論文受付日：2024年3月19日 論文受理日：2024年4月2日

1. 輸血用血液製剤の需給バランス～現状と将来予測～

言うまでもなくわが国における輸血用血液製剤はすべて献血によってまかなわれている。2022年度の全供給量はおよそ、赤血球製剤 650 万単位、血漿製剤 210 万単位、血小板製剤 865 万単位であり、金額にして総額約 1400 億円にものぼる。この 10 年間における供給量は、血漿製剤と血小板製剤で若干減少しているもののほぼ横ばいで（図 1）、臨床現場での需要に 100% 応えられている状況であるが、それは日本赤十字社のたゆまぬ努力に支えられている。新型コロナウイルス感染症の影響で献血

量の減少が心配されたが、実際にはその影響は小さく、現在ではほぼ回復している状況である（図 2）。

日本赤十字社では現在、赤血球製剤は 3 日分、血漿製剤は 1.5 ヶ月分、血小板製剤は当日供給分を目安に在庫を確保し、需要とのバランスを取るよう努めているとのことである。ただ、献血者の年齢別内訳をみると、40～50 代の献血者が増加しているのに対し 16～30 代の献血者は減少傾向であり、特に 26～36 歳までの献血者数は全体の年代の中でもっとも低い数となっている（図 3）。

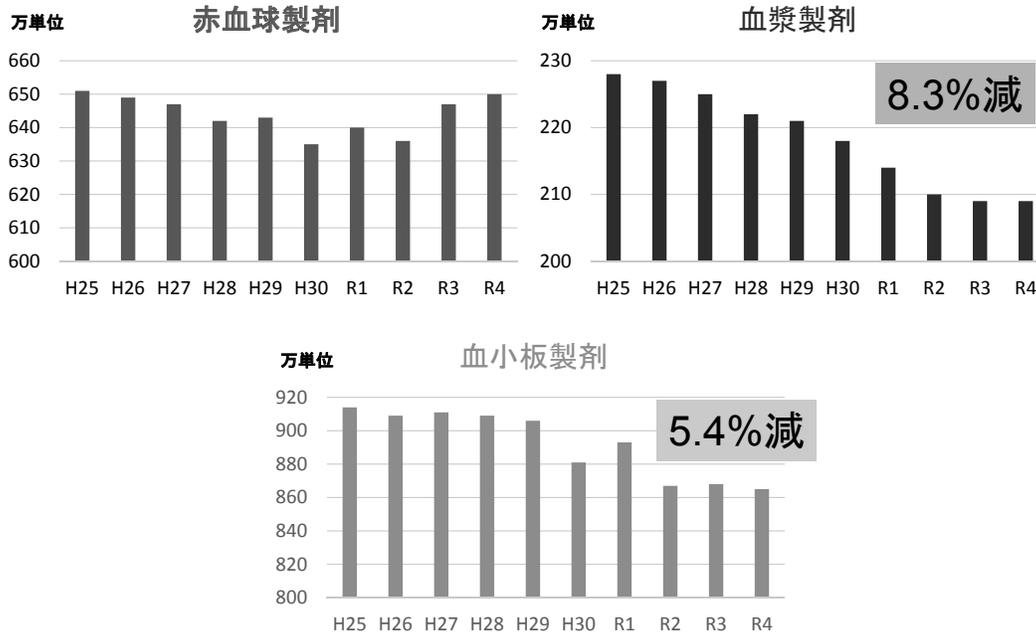


図1 血液製剤供給量の推移

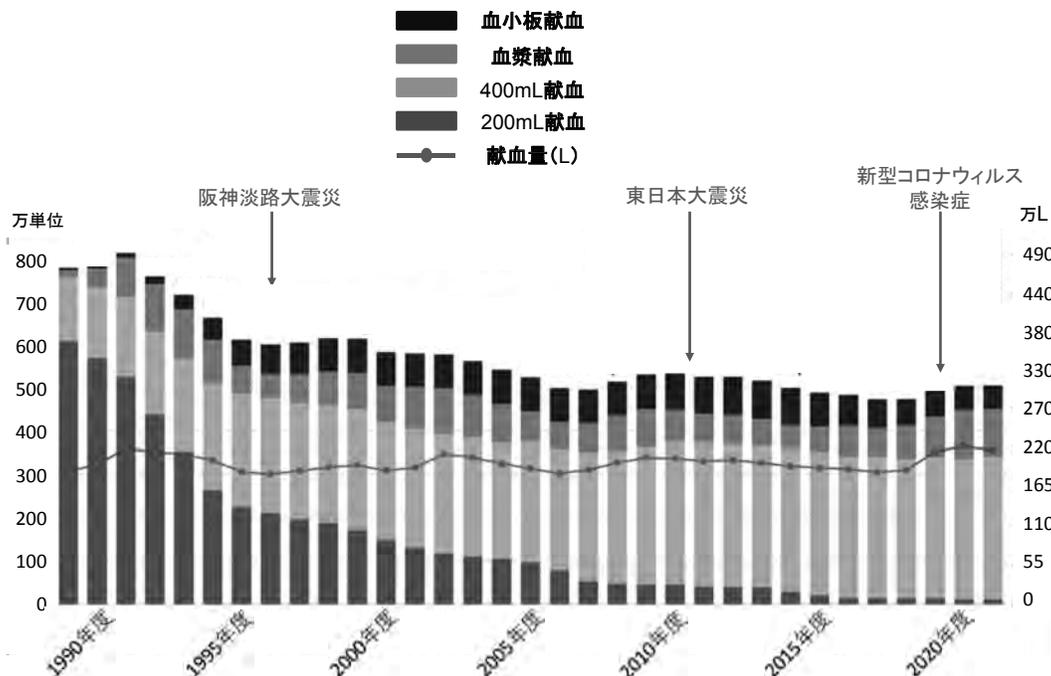


図2 全献血者数の推移（～2021）

約10年後の延べ献血者数のシミュレーションでは、今より約60万人（現在の約12%に相当）もの減少が予測されており（図4）、2035年度には延べ約46万人の献血者数不足が見込まれている（図5）。少子高齢化が進む中、この状況では将来的な血液製剤の安定供給を維持できないと危惧されており、日本赤十字社もさらなる対策を講じつつある。しかし、どの程度の成果が上がるかは未知数であって、献血に代わる新たな血液代替物の開発が期待されている。

なかでも輸血治療の主体をなす赤血球と、止血に欠かせない

血小板については必要性が高いと言える。特に重症外傷や産科出血など緊急大量出血の場合には、救命までのゴールデンタイムを逃がさない両製剤の迅速な供給が不可欠であり、実際に輸血までに要した時間と救命率との間には密接な関係があるようだ（図6）¹⁾。当院でも数年前から、緊急現場へ向かうドクター・カーやドクター・ヘリに赤血球製剤を搭載し、病院への搬送前から輸血を開始する体制を整えていて、救命率の向上に寄与している。一方、地方や離島など血液製剤の供給が充分でない地域では、より一層、緊急時の血液代替物が望まれている。また、

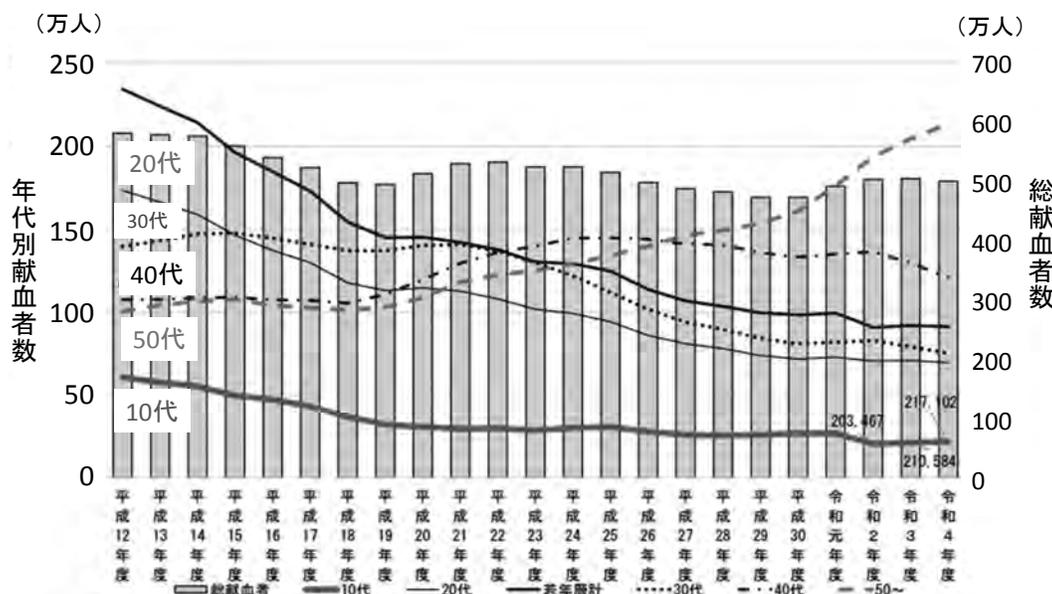


図3 延べ献血者数の推移（年代別と総数）

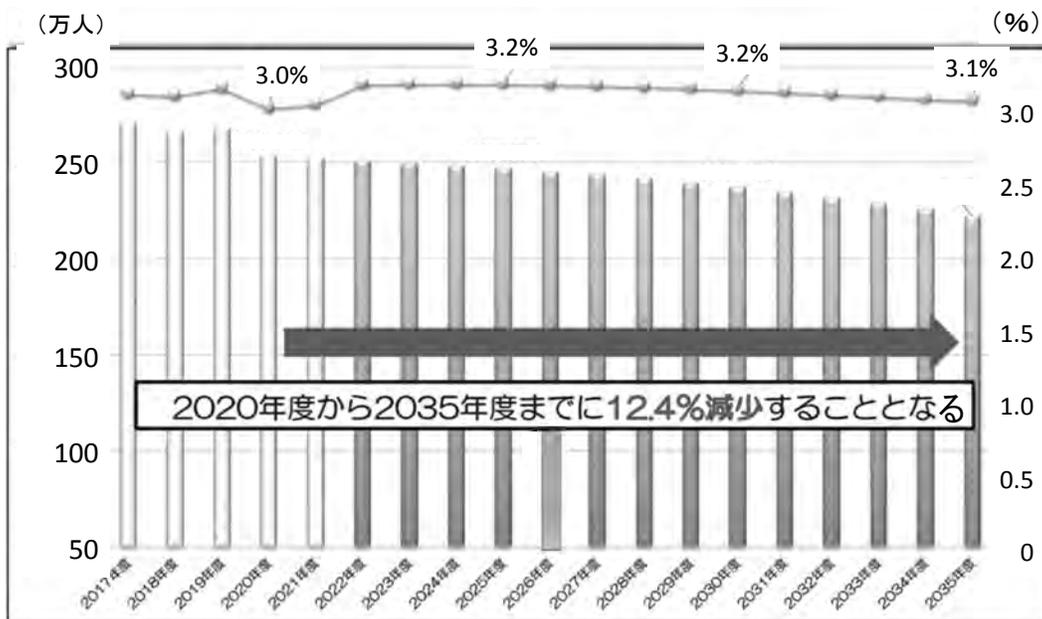
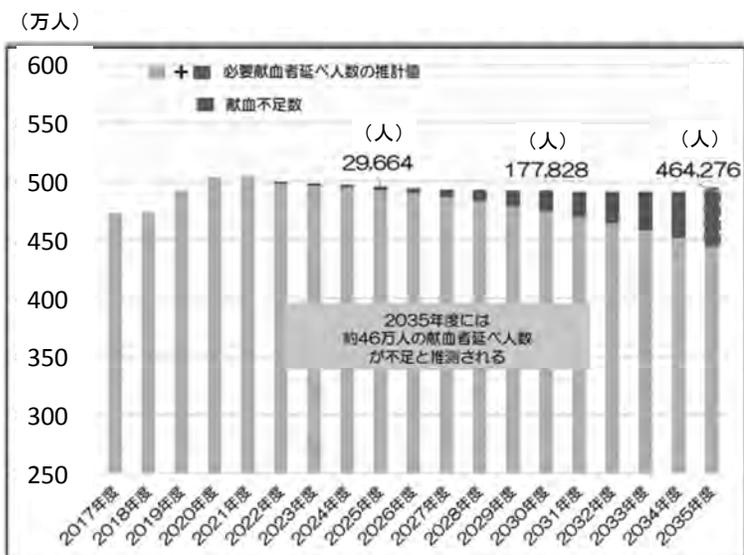


図4 実献血者数の推移



将来の輸血用血液製剤の需要推計と国が示した必要原料血漿量をもとに、必要な献血者延べ人数を算出した。2035年度には、約492万人が必要となるシミュレーションとなった。

図5 必要献血者延べ人数のシミュレーション

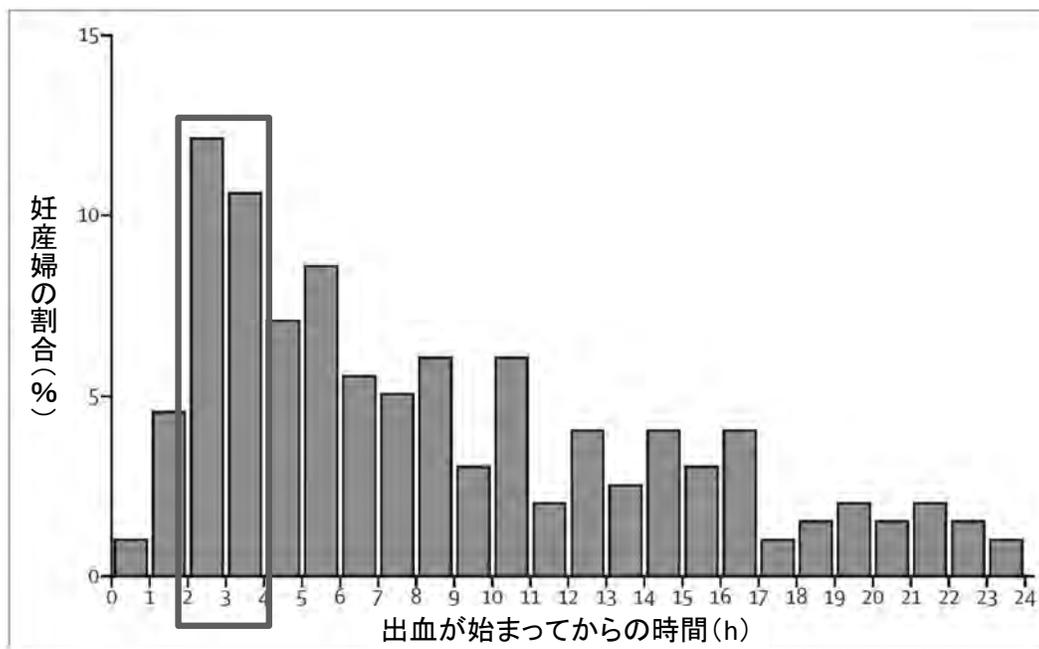


図6 産科大量出血～出血から死亡までの時間～

(文献1より引用, 改変)

血漿製剤はその主な用途が凝固因子補充による止血用であるが、最近では主に濃縮フィブリノゲンの補充を目的とするクリオプレシピテート（血漿製剤から病院内にて製造）の使用も増えつつある。また、緊急時での利便性が非常に高い凍結乾燥血漿の開発も進んではいるが、産科領域でのフィブリノゲン製剤適用拡大など凝固因子分画製剤で代用できる部分も増えつつある。むしろ、右肩上がりに使用量が増加している免疫グロブリン製剤を製造するための原料血漿の需要が高まっており、血漿交換用の使用と相まって、引き続きその確保は重要であろう。このように臨床現場はもちろん、日本赤十字社が担う血液事業の面からも、一刻も早い血液代替物の開発～供給が待望されている。

2. 危機的大量出血の原因と病態～フィブリノゲンの重要性～

危機的大量出血の原因として一般的に理解しやすいのは、手術操作にともなう血管損傷部位や臓器切断面・剥離面からの出血であろう。しかしもうひとつ、外科的要因ではない内科的（血液凝固学的）要因も忘れてはならない。この出血の特徴は“複数箇所から湧き出す出血部位を特定できない出血（ウージング）”であり、たとえば縫合部位の針穴からも滲み出すような出血である。このような出血の原因は、出血量増加による凝固因子の体外喪失で凝固因子（特にフィブリノゲン）濃度が止血可能域を下回ることによって起こる凝固障害である。実際にはこの2つの要因が合わさって危機的大量出血をまねいている場合が多い。

さて、循環血液量に迫るほどの大量出血、あるいは毎分150mLを超えるほどの急性出血が起こった場合、血圧やヘモグロビン値維持のための補液や赤血球輸血が優先されると、出血により凝固因子が失われて凝固因子濃度が低下していき、止血可能限界濃度を下回る。これがいわゆる“希釈性凝固障害”である。ここで凝固因子の補充が間に合わないと、さらなる出血が続いて凝固障害がより増悪し、止血限界濃度を下回って止血不能に陥ってしまう。大切なのは、多くの凝固因子の止血可能限界値が20~25%であるのに対し、フィブリノゲンは60% (=150mg/dL) ともっとも高いという点である(表1)²⁾。つまり大量出血が起こった時、凝固因子の中でまさき止血可能域を下回るのがフィブリノゲンであり、止血のためにはその血中濃度をすみやかに上げることが不可欠である。

フィブリノゲンは血液凝固反応系の最後の原料となる蛋白である。そもそも凝固反応は増幅系であって、わずかな量の凝固因子の作用が最終的に莫大な量のトロンビン生成を引き起こす。つまり、凝固反応系の上流に位置する複数の凝固因子が正常の20~30%に減っても、なんとかトロンビン生成までは至ると考えられる。さらにトロンビン1分子はフィブリノゲン約1,700分子をフィブリンに変える力があるため、凝固因子量が減少し

てトロンビン生成量が減ったとしても、フィブリノゲン濃度が保たれていれば十分なフィブリン血栓形成が期待できることになる。また、フィブリノゲンは血小板が機能(凝集)するため必須の蛋白であるため(図7)、血小板数が維持されていてもフィブリノゲン値が止血可能域を下回っていると一次止血も悪くなり、止血不全を呈することになる。実際に血小板数3万未満の条件下での血栓形成不全が、濃縮フィブリノゲンの補充によって有意に改善したとする *in vivo* での報告がある³⁾。止血のための止血栓の構成要素には赤血球と血小板が加わるが、フィブリン/フィブリノゲンは止血栓の骨格となるネット(網)を形成するわけであり、この網が不完全だと出血が止まらないことになる。

フィブリノゲンは凝固因子の中でもっとも高濃度で血漿中に存在するが、循環血液量に迫るほどの大量出血が起こった場合に補液や赤血球製剤の輸血ばかりが優先されると、血液の希釈によってその血中濃度は大きく低下する。また、産科大量出血~産科DICのように血栓溶解系(線溶系)が著明に亢進している病態では、出血によるフィブリノゲン喪失に加えて血栓溶解酵素プラスミンによるフィブリノゲン分解が進み、血中フィブリノゲン濃度は加速度的に低下していく。重症外傷患者においても受傷早期より線溶亢進状態が惹起されるため、出血による体外へのフィブリノゲン喪失と相まって、フィブリノゲン値は加速度的に低下する。一方、人工心肺を使用する心臓血管外科手術においては、人工心肺回路を満たすためのプライミング液充填(1,000~1,500mL)により、希釈性の低フィブリノゲン血症が起こる。特に胸腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術では、術中に胸腔内に溜まり組織因子に触れた血液を吸引して患者血中に再循環させるため、血中でトロンビン産生→可溶性フィブリンの生成(=フィブリノゲン消費)が起こっており、より一層の低フィブリノゲン血症が進むことになる⁴⁾。このように、さまざまな病態における大量出血時の凝固障害の本態は、いずれも“高度な低フィブリノゲン血症である”と言えよう。

表1 止血に必要な最低濃度とそれを招く出血量

因子	最低濃度	出血量(%)*
血小板	50 x 10 ³ /μL	230 (169-294)
フィブリノゲン	150 mg/dL (=60%)	102 (77-129)
プロトロンビン	20%**	201 (160-244)
第V因子	25%**	229 (137-300)
第VII因子	20%**	236 (198-277)

* 正常循環血液量値との割合
** 正常値との割合

(文献2より引用、改変)

- ✓フィブリノゲン(Fbn)は血小板どうしを橋渡しする→血小板凝集に必須
- ↓
- ✓血小板数が十分あっても、フィブリノゲン値が低いと血小板が凝集せず、止血不良が起こる

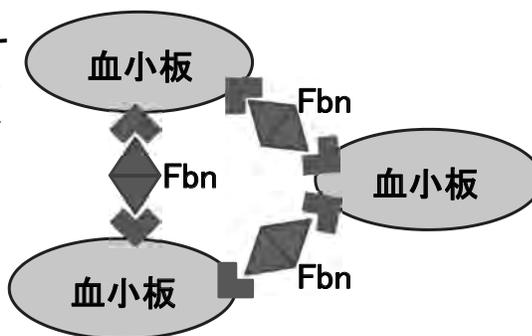


図7 フィブリノゲン (Fbn) は血小板機能を補完する

3. 大量出血時の希釈性凝固障害に対する治療概念と用いる血液製剤

希釈性凝固障害に対する止血のための輸血治療の根本は、“希釈”によって生じた凝固障害に対しては“濃縮”された血液製剤をもって対処する、という考え方である。すなわち、濃縮された凝固因子を含む血液製剤を短時間で投与する輸血治療が必要である。そして希釈性凝固障害の本態が高度な低フィブリノゲン血症である以上、その治療は、濃縮されたフィブリノゲンの補充に尽きる。凝固障害から離脱するため、凝固因子を含有する新鮮凍結血漿（以下、FFP）を大量に必要とする危機的

血例の多くは、実は濃縮フィブリノゲンさえ迅速に十分量補充できれば止血が達成されるはずである^{5,6)}。そしていったん止血が完了しさえすればそれ以降のいっさいの輸血が不要となるのであり、大量輸血が回避される。

FFPのフィブリノゲン含有濃度はせいぜい0.16~0.2g/dL程度であり⁷⁾、出血が持続している患者において血中フィブリノゲン濃度の上昇効果はほとんどないと言える。逆に20単位以上のFFP投与は、患者の血中フィブリノゲン濃度を上げられないばかりか（図8）⁸⁾、肺水腫の発症リスクを高めてしまう。つまり、FFP投与による凝固能の改善は期待できず、濃縮された

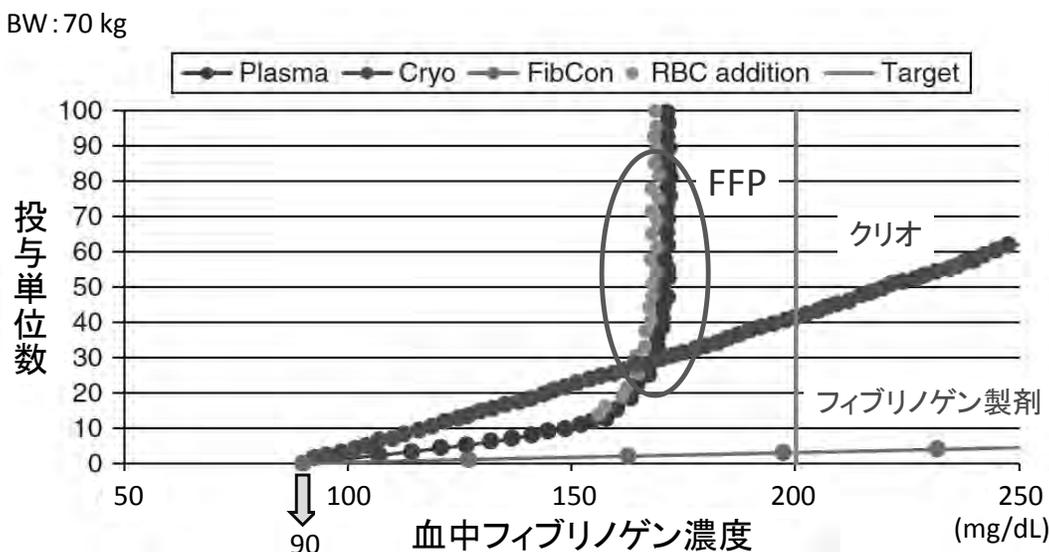


図8 FFPだけでは高度な低フィブリノゲン血症から離脱できない

(文献8より引用, 改変)

Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology

First update 2016

• 術中の凝固モニター

- 4. Evaluation of coagulation status
- 4.1. Perioperative coagulation testing
- 4.1.1. Standard laboratory tests for coagulation monitoring
- 4.1.1.1. **Fibrinogen concentration**

- ✓ まず最初に挙がるのがフィブリノゲン値の評価
- ✓ < 150~200 mg/dLを治療介入の必要な低フィブリノゲン血症とする

• 術中の止血対策

- 8. General coagulation management
- 8.1. Indications, contraindications,

まず最初に推奨されるのがフィブリノゲン製剤

Fibrinogen concentration of less than 1.5 to 2 g/L is considered as hypofibrinogenemia is acquired coagulopathy and is associated with increased bleeding risk. C

フィブリノゲン製剤 25-50 mg/kg

We suggest an initial fibrinogen concentrate dose of 25 to 50 mg/kg. 2C

FFPだけでは不十分

Plasma transfusion alone is not sufficient to correct hypofibrinogenemia. C

In cases of bleeding and low factor XIII activity (e.g. <30%) we suggest administration of factor XIII concentrate (30 IU/kg). 2C

F.XIII Ac < 30%ならXIII因子製剤も

図9 GUIDELINES: 周術期大量出血への対応ガイドライン (欧州) 2016

(文献16より引用, 改変)

フィブリノゲンを含有する製剤を投与しない限り良好な止血は得られない⁹⁾。もちろんトロンビンさえ有効に生成できないほど高度な凝固因子欠乏に至る症例(例、重症外傷や産科大量出血の一部)もあり、その場合にはFFPによって複数の凝固因子を補充することも必要となる。高度な低フィブリノゲン血症に対して投与すべき、フィブリノゲンが濃縮されている製剤としては、クリオプレシピテートとフィブリノゲン製剤の2つがある。

この両製剤はどちらもフィブリノゲン含有濃度がFFPの約10倍であり、希釈性凝固障害による出血を止めるにはきわめて有効である¹⁰⁻¹³⁾。フィブリノゲン3gの投与によりフィブリノゲン値は約100mg/dL上昇すると考えられるので、高度に低下した血中フィブリノゲン濃度でも一気に止血可能域に達すると期待される。フィブリノゲン3g分はFFPに換算すると約2,000mL(16単位強)に相当するが、FFP輸血では容量も増えてしまうため患者のフィブリノゲン濃度を上げることは難しい^{6,14)}。欧米の周術期輸血ガイドラインにはクリオ、フィブリノゲン製剤ともにその使用が明記され(図9)^{15,16)}、良好な止血を達成するためには到達目標フィブリノゲン値を200~250mg/dL以上に設定するべきであるとされている^{17,18)}。

4. クリオプレシピテート (以下、クリオ)

クリオは、1950年代から主に血友病Aに対する第VIII因子補充療法として世界的に使用されていた製剤である。1970年代に第VIII因子の血漿分画製剤が登場して以降は、主に大量出血にともなう低フィブリノゲン血症に対しフィブリノゲンを補充する目的で使用されるようになっていく。我が国でも以前は血友病A患者の治療のために日本赤十字社が製造・供給していたが、現在は中止されており、全国的に供給体制はない。米国やカナダでは、主に外傷、産科出血、心臓外科手術の各領域における高度な低フィブリノゲン血症に対して投与されている^{19,21)}。欧州諸国においては、より安全性の高いフィブリノゲン分画製剤に取って代わられた。クリオはFFPを4℃で24~30時間かけて緩やかに解凍した後の沈殿物であり、上清を除去した後に50mLほどの血漿部分によく溶かし、マイナス40℃以下の冷凍庫で保存する。クリオの作製には2~4日を要するので、前もって作製し保存しておく必要がある。

凍結したクリオは37℃、10分ほどで速やかに可溶化するので、緊急時には使いやすい。480mLのFFPから作製したクリオは40~50mLとなり、最終的に含有するフィブリノゲン量は0.6~0.7g(回収率は約60%)で、その含有濃度は1.5~1.8g/dLとFFPの約10倍となる。そのほかにクリオは、凝固第VIII因子、フォン・ヴィルブラント因子、凝固第XIII因子、フィブロネクチン、ビトロネクチン等の接着性凝固タンパクをも高濃度に含んでいる。また、活性化された血小板から遊離して強力な凝固活性化作用を発揮する血小板マイクロパーティクルもFFPの250倍にも濃縮されている。

また、クリオに含まれる凝固第XIII因子には、フィブリン重合作用によってフィブリン血栓を強化するだけでなく血栓溶解

阻害作用がある。つまり、血栓溶解阻害因子である α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI)やthrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)をフィブリン血栓上でクロスリンクさせることにより、プラスミンの血栓溶解作用をブロックするのである。一方、ビトロネクチンはプラスミン生成反応を阻害するPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)の結合タンパクであり、血栓溶解抑制に働く要素がある。したがって、これらのタンパクを高濃度に含有するクリオの投与は、血栓溶解反応が充進しているようなケース(頭部外傷を含む多発外傷、産科大量出血、急性白血病にともなうDICなど)において、より有効性を発揮する可能性がある。

クリオの投与は危機的大量出血時の低フィブリノゲン血症の改善に極めて有効であり、3~4パック(FFP 12~16単位分=2~3gのフィブリノゲンを含有)の投与で血中フィブリノゲン値は一気に100mg/dL近く上昇するはずで、フィブリノゲン濃度をすみやかに止血可能レベルまで上げることができる²²⁾。すでに我が国でも種々の領域でその有効性が報告されており²³⁻²⁵⁾、特に小児の心臓外科手術ではクリオの投与が非常に威力を発揮することが経験されている。その理由は、FFP投与による容量負荷をかけることなく短時間で実効性のある濃縮フィブリノゲン補充が可能であり、きわめて止血効果が高いからである。

5. フィブリノゲン製剤

我が国には、フィブリノゲンが濃縮された国産の血漿分画製剤としてフィブリノゲン製剤(フィブリノゲン-HT[®])がある。1964年から非加熱製剤が流通し、1987年から乾燥加熱処理がなされるようになったが、この間、急性出血による低フィブリノゲン血症に対して主に産科領域で使用された。だが、C型肝炎の感染源として問題となり、薬害訴訟が起きた。出血量がそれほど多くない妊産婦に対し、フィブリノゲン値の測定もなされずに同製剤が濫用されたことも大きな問題とされた。1994年からはSD処理加熱による病原微生物の不活化がなされた安全な製剤となっているが、1998年以降、保険適用は先天性無フィブリノゲン血症患者に限定されていた。ただようやく一昨年の秋、産科出血に対してのみ保険適用が拡大された。フィブリノゲン-HT[®]は1本1gを50mLの溶解液に溶かして投与するが、フィブリノゲン濃度は2.0g/dLとFFPの約10倍であり、クリオと同様、フィブリノゲン濃度上昇効果が非常に高い。フィブリノゲン製剤は溶解に5~10分ほど、投与開始から完了までに5~10分ほどを要するのみであり、迅速な投与が可能である。フィブリノゲン製剤3g(50mg/kg)を一気に投与すれば、出血が続いている患者であっても血中フィブリノゲン値は100mg/dLほど上昇すると期待され、フィブリノゲン濃度が止血可能域に達すると考えられる。

欧州でも2007年あたりから、フィブリノゲン分画製剤が低フィブリノゲン血症による出血傾向に対して広く使用されるようになった²⁶⁻²⁸⁾。なかでも使用頻度の高い領域は、クリオの場合と同様、外傷、心臓血管外科手術、肝臓移植を含む肝臓外科手術、産科出血などである。特に高度な低フィブリノゲン血症

が危機的出血もしくは生命予後の不良に直結する大量出血症例においては、フィブリノゲン製剤の投与が強く推奨されている²⁹⁻³¹⁾。

フィブリノゲン製剤の安全性については、他の血漿分画製剤と同様、非常に高いと考えられる³²⁾。クリオと違って、病原微生物の混入や TRALI 発症のリスクはきわめて低い。海外からの報告では、アナフィラキシーを含むアレルギー反応を起こした症例はあるが、その頻度は 0.03% 程度である。同じく海外からの報告で血栓性合併症も 28 例ほど (頻度は約 0.05%) で起きているが、そのほとんどは他の (向血栓性の) 凝固因子濃縮製剤が併用されている症例であった。もちろん、我が国で使用されているフィブリノゲン-HT[®] についても、1998 年以降、感染症の伝播や血栓性合併症の報告はない。

6. おわりに

以上、輸血用血液製剤の需給状況と将来展望、さらには緊急大量出血時の病態およびその輸血治療について述べた。緊急の対応を要する臨床の現場では、赤血球や血小板の代替となる物質の開発と臨床導入の一刻も早い実現が待望されている。一方、クリオやフィブリノゲン製剤による濃縮フィブリノゲン補充療法は、さまざまな要因による大量出血症例において止血を良好にし、患者予後の改善に大きく貢献するはずである。ただ、クリオを作製できる施設が限られている現状においては、フィブリノゲン製剤の保険適用拡大が望まれる。

引用文献

- 1) Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F-X, Roberts I, Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet* 2018; 391: 125-132.
- 2) Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81: 360-365.
- 3) Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Klima G, Martinowitz U, Fries D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1019-1025.
- 4) Sato H, Yamamoto K, Kakinuma A, Nakata Y, Sawamura S. Accelerated activation of the coagulation pathway during cardiopulmonary bypass in aortic replacement surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 84.
- 5) Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg* 2012; 114: 261-274.
- 6) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic

target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54: 1389-1405.

- 7) Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Emmert MY, Spahn DR, Asmis LM. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth* 2011; 106: 505-511.
- 8) Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, Schöchl H, Schreiber M, Ranucci M. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014; 113: 585-595.
- 9) Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 2011; 15: R239.
- 10) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; 94: 221-226.
- 11) Sørensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol* 2010; 149: 834-843.
- 12) Rahe-Meyer N, Sørensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1-5.
- 13) Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125: 1387-1393.
- 14) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125: 69-73.
- 15) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
- 16) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, van der Linden PJF, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-395.
- 17) Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth* 2009; 102: 793-799.
- 18) Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate: a potential universal hemostatic agent. *Expert*

- Opin Biol Ther 2009; 9: 1325-1333.
- 19) Alport EC, Callum JL, Nahirniak S, Eurich B, Hume HA. Cryoprecipitate use in 25 Canadian hospitals: commonly used outside of the published guidelines. *Transfusion* 2008; 48: 2122-2127.
- 20) Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* 2014; 113: 922-934.
- 21) Curry N, Rourke C, Davenport R, Beer S, Pankhurst L, Deary A, Thomas H, Llewelyn C, Green L, Doughty H, Nordmann G, Brohi K, Stanworth S. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth* 2015; 115: 76-83.
- 22) Lee SH, Lee SM, Kim CS, Cho HS, Lee JH, Lee CH, Kim E, Sung K, Solomon C, Kang J, Kim YR. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion* 2014; 54: 1379-1387.
- 23) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 花井慶子, 菊地良介, 柴山修司, 柳野正人, 木内哲也, 上田裕一, 高松純樹. 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討—. *日本輸血細胞治療学会誌* 2010; 56: 36-42.
- 24) 岩尾憲明, 須波 玲, 大森真紀子, 樋口浩二, 伏見美津恵, 中嶋ゆう子, 深澤宏子, 小笠原英理子, 小室真祐子, 奥田靖彦, 平田修司, 星 和彦. 産科大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性. *日本輸血細胞治療学会誌* 2012; 58: 486-491.
- 25) Sugiyama K, Fujita H, Nishimura S. Effects of in-house cryoprecipitate on transfusion usage and mortality in patients with multiple trauma with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Blood Transfus* 2020; 18: 6-12.
- 26) Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med Rev* 2008; 18: 151-157.
- 27) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101: 769-773.
- 28) Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, Zacharowski K. III. Fibrinogen concentrate: clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 784-787.
- 29) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70: 166-175.
- 30) Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Indications and risks of fibrinogen in surgery and trauma. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 147-154.
- 31) Miceli A, Ranucci M, Glauber M. Fibrinogen concentrate as first-line hemostatic treatment for the management of bleeding in complex cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 383-384.
- 32) Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost* 2015; 113: 759-771.

日本血液代替物学会 総会

- | | |
|--|---|
| <p>1. 日 時：
令和5年（2023年）12月8日（金）13：30～13：40</p> <p>2. 場 所：
埼玉医科大学かわごえクリニック 大講堂6階</p> | <p>3. 議 題：</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 第30回年次大会の報告 ② 会員動向 ③ 令和4年度事業報告 ④ 令和4年度会計報告 ⑤ 令和5年度事業計画（経過報告） |
|--|---|

以下審議内容を略記します。

① 年次大会の開催状況として下記事項が報告された。

- 1) 事業名 第30回日本血液代替物学会年次大会
(大会長 照井克生)
- 2) 開催年月日 令和5年12月8日（金）～9日（土）
- 3) 開催場所 埼玉医科大学かわごえクリニック
大講堂6階
- 4) 参加範囲 日本血液代替物学会会員、臨床医学・理工
学研究者、国内の大学および医療機関臨床
医、血液センター関係者、製薬企業等

② 会員状況は以下の通り

- 1) 施設会員：2社
- 2) 正会員：73名
- 3) 購読会員：2箇所

③ 令和4年度事業報告（令和4年4月1日～令和5年3月31日）が行なわれ各々承認された。

- 1) 定期総会の開催
令和4年12月5日（月）
中央大学理工学部（後楽園キャンパス）にて開催
- 2) 第29回年次大会の開催（大会長：小松晃之）
令和4年12月5日（月）～6日（火）
於 中央大学理工学部（後楽園キャンパス）
- 3) 会誌「人工血液」の発行：第30巻1号

④ 令和4年度収支決算報告が行なわれ承認された。

令和4年度 会計報告 収支決算表
(自 令和4年4月1日 至 令和5年3月31日)
(単位:円)

収 入		支 出	
摘 要	金 額	摘 要	金 額
前期繰越金	4,848,444	会誌出版費	717,140
正会員会費	430,000	集会・委員会費	22,760
施設会員会費	400,000	年会補助金	800,000
購読会員会費	6,000	ホームページ維持費	330,000
学生会員会費	0	謝金	189,000
雑収入（著作権 使用料等）	12,805	事務費（通信費・ 消耗費）	29,664
年次大会費補助金 繰越金	1,002,802	雑役務費	5,665
利息	149	学会誌電子化費用	199,540
		次期繰越金	4,406,431
計	6,700,200	計	6,700,200

⑤ 令和5年度事業計画（経過報告）（令和5年4月1日～令和6年3月31日）

- 1) 定期総会の開催
令和5年12月8日（月）13：30～13：40
於 埼玉医科大学かわごえクリニック 大講堂6階
- 2) 第30回年次大会の開催（大会長：照井克生）
令和5年12月8日（金）～9日（土）
於 埼玉医科大学かわごえクリニック 大講堂6階
- 3) 会誌「人工血液」の発行：第31巻1号

事務局からのお知らせ

日本血液代替物学会に入会をご希望の方は、次のサイトからアクセスして必要事項を入力してください。よろしくお願い致します。

(個人会員)

https://www.blood-sub.jp/kojinnyuukai_form.php

(法人会員)

https://www.blood-sub.jp/hojinnyuukai_form.php

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。

2. 事務局は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るものである。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適正使用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。

- 1) 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。
- 2) 会誌“人工血液”の刊行。
- 3) 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。

- 1) 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。
- 2) 購読会員 本会の会誌を購読する団体または個人とする。
- 3) 学生会員 本会の目的に賛同する学生で所定の手続きを行い、会費を納入した者とする。
- 4) 施設会員 本会の目的に賛同する施設とする。

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。

- 1) 年会費 (年額)
 - 1) 正会員 1万円
 - 2) 購読会員 3千円
 - 3) 学生会員 3千円
 - 4) 施設会員 1口以上 (1口5万円)
- 2) 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、所定の入会申込書を事務局宛に提出し、入会審査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、理由とその旨を届出て、理事会の承認を経なければならない。

第9条：(未納者) 年会費未納の会員には、年度末に催促する。2年間未納の場合には会誌の送付を停止する。入金確認後会誌の送付を再開する。

第10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11条：(設置および定数) 本会に次の役員を置く。

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

第12条：(役員を選任) 役員は、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。

2. 顧問は、会長が委嘱し、その任期は役員に準ずる。

第13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14条：(会長) 会長は、各事業を司り本会を代表統括する。

第15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16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17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18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19条：(評議員) 評議員は正会員、施設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20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21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、または欠けたときには、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22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23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24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25条：(理事会) 理事会は、理事をもって構成する。

2. 理事会は年2回以上会長が召集する。ただし、会長が必要と認めるとき、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。持ち回りで理事会を開催する場合には、理事会構成現在数の3分の2以上の意思表示により成立する。
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26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27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28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29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、賃借対照表
- 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30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31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、会誌および学会ホームページに掲載する。

第32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33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34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35条：(議事録の保存) 全ての会議には議事録を作成し、これを事務局に保存する。

第6章 資産及び会計

第36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37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、または定期郵便貯金とするか、もしくは確実な信託銀行に信託するか、あるいは定期預金として会長が保管する。

第38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39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40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41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42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43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44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45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46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。

第47条：(専門委員会の設置と委員の選任) 学会運営に伴う専門委員会の設置ならびに委員の選任は理事会の承認を経て行うことができる。

委員には会員の他に非会員の学識経験者もなることができる。

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。

平成16年10月15日改定

平成26年12月8日改定

令和6年度 日本血液代替物学会役員名簿

顧問	小林 紘一	慶應義塾大学 名誉教授
会長	酒井 宏水	奈良県立医科大学医学部 教授
副会長	堀之内 宏久	診療報酬支払基金 埼玉審査委員会 審査調整役
理事	池田 康夫	根津育英会武蔵学園 学園長
	河野 光智	埼玉医科大学医学部 教授
	小松 晃之	中央大学理工学部 教授
	田口 和明	慶應義塾大学薬学部 准教授
	武岡 真司	早稲田大学理工学術院 教授
監事	丸山 徹	熊本大学薬学部 教授
	東 寛	旭川医科大学 名誉教授
	小田切 優樹	崇城大学薬学部 特任教授

歴代会長：

土田 英俊（早稲田大学 名誉教授）	1993年7月～1999年3月
小林 紘一（慶應義塾大学 名誉教授）	1999年4月～2013年3月
武岡 真司（早稲田大学 教授）	2013年4月～2018年3月
酒井 宏水（奈良県立医科大学 教授）	2018年4月～

日本血液代替物学会 評議員名簿

(五十音順)

東 寛	旭川医科大学 名誉教授	小松 晃之	中央大学理工学部 教授
阿部喜代司	筑波大学 名誉教授	酒井 宏水	奈良県立医科大学医学部 教授
池田 康夫	根津育英会武蔵学園 学園長	高橋 英嗣	佐賀大学大学院 教授
池淵 研二	埼玉医科大学 教授	田口 和明	慶應義塾大学薬学部 准教授
石田 竜弘	徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授	武岡 真司	早稲田大学理工学術院 教授
伊藤 大知	東京大学大学院工学系研究科 教授	照井 克生	埼玉医科大学医学部 教授
伊藤 俊之	京都府赤十字血液センター	長澤 俊郎	筑波記念病院 院長
大柳 治正	近畿大学医学部 名誉教授	西出 宏之	早稲田大学 名誉教授
小田切優樹	崇城大学薬学部 特任教授	萩沢 康介	防衛医科大学校 准教授
北岸 宏亮	同志社大学理工学部 教授	福島 昭二	神戸学院大学薬学部薬学科 教授
木下 学	防衛医科大学校 教授	堀之内宏久	診療報酬支払基金 埼玉審査委員会 審査調整役
河野 光智	埼玉医科大学医学部 教授	丸山 徹	熊本大学薬学部 教授
小林 紘一	慶應義塾大学 名誉教授		

Call for Papers

Artificial Blood, the official bilingual journal of The Society of Blood Substitutes, Japan, welcomes papers and other articles contributing to the research and development of blood substitutes.

If you wish to submit an article for publication, please email it to the following address after first confirming the instructions for authors.



Instructions for Authors (last revised Nov. 20, 2013)

The Journal's purpose is to publish research and related articles contributing to the development of blood substitutes, information on Society proceedings, regulations, and other matters of interest to the Society members, and it welcomes original articles from a range of contributors regardless of format. Although contributors should ideally be members of the Society, this is not a requirement. Decisions on acceptance of manuscripts are made by the Editorial Board based on the results of peer review. Original articles will not be accepted if they have been previously published or are being considered for publication in another journal.

If an article is coauthored, the consent of all coauthors is required before submission. As copyright to articles must be transferred to the Society, the representative of the author(s) must sign and seal a copy of the Copyright Transfer Agreement found in the Journal or downloadable from the Society's website (<http://www.blood-sub.jp>), and submit it to the Editorial Board by post, fax, or by email as a PDF file attachment.

Manuscripts should, as a rule, be prepared by word-processor. However, handwritten manuscripts may be accepted.

1) Articles should be categorized into one of the followings: original articles, review articles, conference reports, topical pieces, and opinion pieces. The category into which a manuscript falls should be clearly indicated at the top right-hand corner of the first page. Manuscripts that do not fall into any of these categories may also be accepted, and manuscripts may also be re-categorized depending on the opinion of the reviewers. Submit your manuscripts to the Editor-in-Chief by

either of the following methods with a covering letter (of any format):

i) Submission by email of electronic files of the text and figures (indicate the software used). Text and tables should be in DOC or TXT formats, and figures should be in PPT, JPG, or TIFF formats.

ii) Submission by post of four sets of hardcopies.

2) Manuscripts are reviewed by researchers in the field of artificial blood selected by the Editor-in-Chief, and revisions may be required depending on the opinion of the reviewers. Revised manuscripts should be submitted with a "Response to Reviewers" to the covering letter that responds to each of the points made by the reviewers, indicating any revisions made to the manuscript.

3) Once informed of the decision to accept for publication, the author should send by post files containing the text and figures of the accepted paper saved in electronic media to the address specified (indicate the software used). Text and tables should be in DOC or TXT format, and figures should be in PPT, JPG, or TIFF format.

4) Manuscripts should be typed on A4 or letter size paper. The title page should include the title, names of authors, institutions to which all the authors belong, and the address of the corresponding author. Handwritten manuscript should be written consisting of 20 lines to 1 page.

5) Original articles, review articles, topical pieces, and opinion pieces should include an abstract and about 6 keywords on the second or subsequent pages.

6) Research conducted with the aid of an official grant must be acknowledged, and any conflict of interests (for example, if the author has an interest in a company distributing the drug described in the manuscript: being an employee or consultant to that company, receiving research funding, owning shares or patents, and so on) must be described in a footnote on the first page or in acknowledgment section.

7) If a manuscript describes the results of research on humans or animals, it should be indicated that such research was performed in accordance with the guidelines of the institute concerned in the methods or other appropriate sections of the manuscript.

8) Abbreviations should be spelled out on their first appearance. The names of drugs, medical drugs, laboratory equipment, and so on should be given. The type, distributor (manufacturer) and the address should also be indicated.

Example: Rhodamine B (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) Polygraph system (LEG-1000; Nihon Kohden Corporation, Tokyo).

9) The English fonts should be Times, Helvetica, Courier, or Symbol. Text should be typed in lower-case one byte characters. However, sentences and proper nouns should begin with an upper-case letter.

10) Figures should be expressed in Arabic numerals. Weights and measurements should be expressed in units such as the followings: m, cm, mm, μ m, L, mL, μ L, mol, g, mg, μ g, ng, pg, fg, N/10.

11) Figures and tables should be numbered in order of citation, and it should be clearly indicated where they are to appear in the main text. The title, legends and description in tables and figures should be written in English. Figures will be printed by direct offset printing. Tables will be inputted by the Editorials as originals.

12) References should be cited numerically in order of appearance in the text using superscript letters as follows: ²⁾, ³⁻⁵⁾, ^{1, 4-6)}, etc. References should be listed using the Vancouver style as follows: Names of all authors. Title of paper. Title of journal. Year of publication; volume number: inclusive page numbers.

Abbreviations of journal names should be in accordance with *Index Medicus*. References to books should be given as follows: Names of all authors. Title of paper. Name of editor(s). Book title. Place of publication: Publisher, year; inclusive page numbers.

References to electronic sources should be given as follows:

Name of website.

Address on new line (month and year of last access).

Examples:

1. Wong NS, Chang TM. Polyhemoglobin-fibrinogen: a novel oxygen carrier with platelet-like properties in a hemodiluted setting. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2007; 35: 481-489.
2. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2008; 299: 2304-2312.
3. Sakai H, Sou K, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E. Hemoglobin vesicles as a Molecular Assembly. Characteristics of Preparation Process and Performances of Artificial Oxygen Carriers. In: Winslow RM, ed. *Blood Substitutes*. London: Academic Press (Elsevier), 2006; 514-522.
4. Department of Chemistry, Nara Medical University, Japan. http://www.naramed-u.ac.jp/~chem/ENGLISH_PAGE/e_invest_blood.html (last accessed Nov. 2013)

13) In the case of citation or reproduction of previously published figures or tables and other content, the permission of the copyright holder(s) must first be obtained. Copyright in the published papers shall belong to the Society.

14) Regarding secondary use and copyright in works published in the Journal, secondary use may be made of the Journal, in whole or in part, via media such as CD-ROM or the Internet. Reproduction rights, translation rights, film rights, dominion, and public transmission rights (including the right to make the works transmittable) are transferred to the Society by the author's submission of the aforementioned Copyright Transfer Agreement. This clause shall not restrict reuse by the author himself/herself, but the Editor-in-Chief must be informed in the event of reuse.

15) No publication fee is charged for publication in the Journal, and the author(s) shall receive as a gift 30 offprints of their contributions. Authors will be charged for copies in excess of this number (approximately 100 yen per copy). Authors wanting prints of color photos or on art paper, etc. must pay the actual cost of such prints.

16) Address for manuscripts to be sent:

Prof Hiromi Sakai
Editor of Artificial Blood
Department of Chemistry
Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8521, Japan
E-mail : artificial-blood@naramed-u.ac.jp

投稿規定（平成25年11月20日改訂）

本誌は、血液を構成するあらゆる成分について、その代替物を開発する研究に貢献する論文、関連する情報、学会会員のための会報、学会諸規定等を掲載するが、形式にはこだわらず創意ある投稿を広く集める。本誌への投稿者は本学会会員であることが望ましいが、投稿を希望する者は誰でも投稿することが出来る。原稿掲載の採否は、査読結果に従って編集委員会が決定する。原著論文について、他誌に既発表あるいは投稿中の論文は掲載しない。

共著者がいる場合には、共著者全員の承諾を得てから投稿する。論文の著作権は本学会に譲渡しなければならない。このため、著者の代表者は、本誌に添付の著作権譲渡同意書（Copyright Transfer Agreement）或は、本会のホームページサイト（<http://www.blood-sub.jp>）からダウンロードしたものに署名捺印の上、郵送、Fax、またはpdfファイルとしてE-mailにて編集委員会宛に提出する。

ワープロを用いて作製した原稿の投稿を原則とする。ただし、手書き原稿による投稿でも受け付ける。欧文による投稿を歓迎する。

1) 原稿の種類は、「原著論文」、「総説」、「学会報告」、「トピックス」、「オピニオン」、「海外文献紹介」から選び、これを第1頁の右肩上に明記すること。これらに該当しない原稿も受け付ける。査読意見によっては種類が変更される場合がある。次のいずれかの方法により、送付状（任意のフォーマット）を添えて編集委員長宛に投稿する。

i) 文章と図表の電子ファイルをEメールで送付する（使用したソフトを明記すること）。文章・表のファイル形式は、doc, txtが好ましい。図は、ppt, jpg, tiffが好ましい。

ii) ハードコピー4部を郵送する。

2) 投稿論文の査読は、編集委員長が選んだ人工血液分野の研究者に依頼する。査読意見によっては、原稿の修正を求められる場合がある。修正論文（Revised Manuscript）の投稿に際しては、送付状に「査読意見に対する回答」を添え、意見に対して一つ一つ回答をするとともに、修正箇所がある場合にはこれを明記する。

3) 掲載決定通知の後、著者は採択論文の文章・図表のファイルを電子媒体として、指定する宛先に送付すること（使用したソフトを明記すること）。文章・表のファイル形式は、doc, txtが好ましい。図は、ppt, jpg, tiffが好ましい。

4) 原稿はA4版の大きさとし、第1頁には表題、英文表題、著

者名、全著者所属、英文著者名、英文著者所属、続いて連絡の取れる著者（corresponding author）の住所、英文住所を記入する。手書き原稿の場合はB5版、1行20字、20行とする。

5) 「原著論文」、「総説」、「トピックス」、「オピニオン」については、第2頁以降に和文抄録、Keywords（英文で6個程度）を付け、最終頁または別紙に英文抄録を付けること。

6) 投稿論文に記載の研究が公的助成を受けて実施された場合には、謝辞にその旨を記載すること。また、Conflict of Interests（例えば、論文に記載された薬品を販売する企業と著者との利害関係：雇用、コンサルタント、研究助成、株式、特許など）があれば、これを第1頁の脚注、謝辞などに記載すること。

7) ヒトを対象とした研究結果、および動物実験の結果を掲載する場合には、各研究機関のガイドラインに従って実施したことを方法等に明記すること。

8) 論文中の略語は初出の際に省略しないこと。薬品、医薬品、測定装置等は、外国語名の場合は言語のまま用い、日本語化しているものはカタカナとする。型式、販売（製造）元とその所在地も記入すること。

（例）Rhodamine B (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), ポリグラフィシステム (LEG-1000; 日本光電工業, 東京)

9) 句読点はコンマ（,）ピリオド（.）とする。

10) 文中の英語に使用するフォントは、Times, Helvetica, Courier, Symbolを原則とし、英文半角小文字とする。ただし、文頭および固有名詞は大文字で書きはじめること。

11) 数字はアラビア数字を使い、度量衡の単位はm, cm, mm, μ m, L, mL, μ L, mol, g, mg, μ g, ng, pg, fg, N/10などを用いる。

12) FigureとTable：引用順にそれぞれ番号を付けること。表題、説明、図表中文字は、全て英文とすることが好ましい。本文中に挿入箇所を明記すること。Figureは直接オフセット印刷とする。Tableは編集部にて入力し原図とする。

13) 文献：本文に引用した順序に番号を付け、文中では²⁾, ^{3,5)}, ^{1, 4,6)}などとする。文献の記載法はthe Vancouver styleに従う。全著者名。論文題名。誌名。西暦発行年；巻数：頁～頁。とし、誌名の省略は医学中央雑誌またはIndex Medicusに準拠する。単行本の場合は全著者名。題名。編集者名。書名。発行地：発行書店、年号；頁～頁。の順とする。電子文献の場合は、ホームページ名。改行してアドレス（引用した西暦年月）とする。

(例)

1. 高折益彦. 人工酸素運搬体:その将来への期待. 人工血液 2007;15:90-98.
2. 橋本正晴. 単回投与毒性試験. 野村 護, 堀井郁夫, 吉田武美 編. 非臨床試験マニュアル. 東京: エルアイシー, 2001;37-48.
3. Wong NS, Chang TM. Polyhemoglobin-fibrinogen: a novel oxygen carrier with platelet-like properties in a hemodiluted setting. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2007; 35: 481-489.
4. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2008; 299: 2304-2312.
4. Sakai H, Sou K, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E. Hemoglobin vesicles as a Molecular Assembly. Characteristics of Preparation Process and Performances or Artificial Oxygen Carriers. In: Winslow RM, ed. *Blood Substitutes*. London: Academic Press (Elsevier), 2006; 514-522.
5. Department of Chemistry, Nara Medical University, Japan. http://www.naramed-u.ac.jp/~chem/ENGLISH_PAGE/e_invest_blood.html (last accessed Nov. 2013)

14) 既発表の図表, その他を引用, 転載する場合には, あらかじめ著作権所有者の許可を得ること. また, 掲載論文の著作権は本学会に帰属する.

15) 二次掲載について. 本誌は, 他の言語ですでに掲載された論文を和文で二次掲載することは二重投稿ではなく正当な掲載と認めるが, 著者は以下の事項を遵守する.

- a) すでに掲載された論文であること.
- b) 著者は両方の雑誌の編集者より許可を得ていること. 二

次掲載する編集者に最初に掲載されたもののコピー, 別刷, もしくは原稿のいずれかを添付すること.

- c) 論旨を変えないこと. 執筆者は同一(順不同)であること.
- d) 二次掲載版のタイトル・ページに掲載される脚注には, その論文の全体もしくは一部分がすでに掲載されている旨を明記し, 更に初出文献も示すこと. 適切な脚注の例を以下に示す. 「This article is based on a study first reported in the [...雑誌タイトル(完全な典拠情報を添えたもの) ...] (訳: この論文記事は, [...] に最初に報告された研究に基づくものである)」.

これらの要件を満たしている場合は, その旨を明記して, 総説または論文記事(二次掲載)として投稿する.

16) 本誌掲載著作物の二次利用および著作権について. 本誌の一部, もしくは全部をCD-ROM, インターネットなどのメディアに二次利用する場合がある. 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は, 著者が上述の著作権譲渡同意書を提出することにより, 本学会に譲渡される. 本項は, 著作者自身の再利用を拘束するものではないが, 再利用する場合は, 編集委員長に通知をすること.

17) 掲載料. 掲載料は無料とし, 論説, 総説, 原著, 報告等については別刷り30部を贈呈する. それを越える分についての費用は著者の負担とする(およそ1部100円). カラー写真掲載・アート紙希望などの場合は, 著者の実費負担とする.

18) 原稿の送付先

〒634-8521

奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学化学教室内

「人工血液」編集委員長 酒井宏水 宛

E-mail: artificial-blood@naramed-u.ac.jp

人工血液

日本血液代替物学会会誌

Artificial Blood

The Official Journal of The Society of Blood Substitutes, Japan

日本血液代替物学会

会長 酒井 宏水 殿

To: Dr. Hiromi Sakai

President

The Society of Blood Substitutes, Japan

日本血液代替物学会 会誌「人工血液」に投稿した論文

表題

Manuscript Title:

につきまして、倫理規定に準拠した内容であること、また、共著者の全員が内容を確認していることを誓約いたします。なお、掲載された論文の著作権は、貴学会に帰属することを認めます。

I attest that the content of the above manuscript, submitted for publication in *Artificial Blood*, the journal of the Society of Blood Substitutes, Japan, conforms to ethical standards and has been confirmed by all coauthors. We acknowledge that copyright will be held by the Society.

令和 年 月 日

Date:

代表著者（署名）

Corresponding Author (Signature) _____

連絡先

Contact Address:

(本用紙はコピーしたものを使用されても結構です。)

This form may be photocopied for use.

日本血液代替物学会 会誌「人工血液」編集部
〒634-8521 奈良県橿原市四条町840 奈良県立医科大学医学部化学教室内
E-mail : artificial-blood@naramed-u.ac.jp

Artificial Blood Editorial Office
The Society of Blood Substitutes, Japan
Department of Chemistry, Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8521, Japan
E-mail : artificial-blood@naramed-u.ac.jp

生命のリレー

善意の献血に支えられた、生命のお薬。

皆さまの温かい想いが込められた大切なバトンを、
必要とされる人たちへ、私たちがしっかりとつなぎます。



善意と医療のかけ橋

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

<https://www.jbpo.or.jp>

GEN-SHO-HAKU

玄はその道に熟達することをいい、
「玄（玄人）となっても 尚白（素人）である」
という意味をあらわす言葉です。

企業や大学の実験室や研究室で先進技術に取り組む
お客様を末永くサポートするためには、
私たち自身も現状に満足せず自己研鑽を続け、
進化し続けなければいけません。

創業者が社訓とした「玄尚白」の言葉を胸に、
私たち青山商事は、これからも、より専門的で、
きめ細やかなサービスをご提供いたします。

玄尚白

Products

販売品目

- 分析機器
- 物性・評価・計測機器
- 観察機器
- 環境計測機器
- 実験設備・機器
- 研究用消耗品
- 各種受託分析試験・カスタマイズ製品
- 移設業務・その他

製品情報 ▶

販売品目・取扱
メーカーの詳細は
こちらから



aoyama-syouji.jp



青山商事 株式会社



本社 〒606-8354 京都市左京区二条通新聞之町西入頭町333
TEL: 075-761-2161(代) FAX: 075-771-0190
滋賀営業所 〒520-3047 滋賀県栗東市手原3丁目10-8
TEL: 077-552-7601(代) FAX: 077-552-7761

株式会社 京都サイエンス

本社 〒606-8354
京都市左京区二条通新聞之町西入頭町333
TEL: 075-751-1101(代)
FAX: 075-771-7675

リサイクル分取HPLCが進化しました。

「クロマトグラムウィンドウ」と「分取操作ウィンドウ」の同時同一画面実現!!

リサイクル分取 HPLC



LaboACE LC-5060Plus II

Recycling Preparative HPLC

同時同一画面で操作可

「クロマトグラム・装置操作パネル」

クロマトグラムをモニターしながら、同一画面で分取などの装置操作が可能です!!

- **純度・回収率が向上**
リサイクル流路の最適化により、純度と回収率が更に向上しました。
- **安心のリサイクルシステム**
背圧による検出器の破損、溶媒タンクへの背信を防止するリサイクルシステムを標準装備。
- **自動洗浄機能**
流路の洗浄を自動でおこなう「自動洗浄機能」搭載。カラム交換時の溶媒置換も簡単です。



モニター上部：クロマトグラムウィンドウ
モニター下部：装置操作ウィンドウ

LaboACE LC-5060 Plus II

【充実のオート機能搭載の上位モデル】 筐体内にフラクションコレクター内蔵

PCコントロールでラクラクオート分取!!
クロマト表示を装置操作画面を同一ウィンドウで!!

サンプル注入/不要ピークのカット/リサイクル分取などの作業（イベント）をプログラム化。
自動分取で分取効率が飛躍的に向上



LaboACE LC-7080 Plus II

- ・ピークモード分取機能内蔵（レベル/スロープ）
- ・フラクションコレクター内蔵（9フラクション）
- ・リピーティングジェクター内蔵（繰返し注入）
- ・2液低圧グラジエント機能（オプション）



【高速分取GPCカラム】

高流量 **高負荷量** **溶媒置換** **高分解能**

最大流速20ml/minのJAIGEL-HR Plusシリーズ登場!!
また、HRシリーズでは、高分子用 4HR・5HRを新たにラインナップしました!!

排除限界分子量 (PS換算)	JAIGEL-HR Plus	JAIGEL-HR	
	内径20×長さ600mm 常用流速10ml/min 最大流量20ml/min	内径20×長さ600mm 常用流速10ml/min 最大流量15ml/min	内径40×長さ800mm 常用流速40ml/min
1,000	—	JAIGEL-1HR (>24,000)	—
5,000	JAIGEL-2HR Plus (>30,000)	—	JAIGEL-2HR-40 (>24,000)
20,000	JAIGEL-2.5HR Plus (>30,000)	—	JAIGEL-2.5HR-40 (>24,000)
70,000	—	JAIGEL-3HR (>24,000)	別途ご相談
500,000	—	JAIGEL-4HR (>24,000)	別途ご相談
5,000,000	—	JAIGEL-5HR (>24,000)	別途ご相談

*()は、出荷時の理論数です。 JAIGEL-1HRは、DMFで使用できません
■HR 使用可能溶媒：トルエン・THF・クロロホルム・ジクロロエタン・酢酸エチル・DMFなど
■HR Plus 使用可能溶媒：上記+Acetone・Hexane・NMP・DMAc・DMSO・MEK・Pyridineなど

JAI 日本分析工業株式会社

- 本社・工場 〒190-1213 東京都西多摩郡瑞穂町武蔵208
- 大阪営業所 〒532-0002 大阪市淀川区東三国5-13-8-303
- 名古屋営業所 〒451-0045 名古屋市西区名駅2-23-14 VIA141-321

- TEL 042-557-2331 FAX 042-557-1892
- TEL 06-6393-8511 FAX 06-6393-8525
- TEL 052-709-5400 FAX 052-709-5403

<https://www.jai.co.jp/>



受託合成・受託研究のことなら NARDにご相談ください！ 研究員が直接お話しいたします！

ナード研究所は研究に必要な化合物を特注で受託合成します。

低分子医薬・原料の他、糖・脂質・核酸モノマーなど
多種多様な化合物の受託実績があります。
少量サンプルの多検体合成から
kg スケールの大量製造まで対応いたします。

受託研究として合成ルートの開発や
製造プロセスの開発も承っています。
化学合成でお困りのときはお気軽にご相談ください。



株式会社ナード研究所
TEL.078-958-7011

お問い合わせは弊社HPより
<https://www.nard.co.jp/>

NARD institute,ltd.



編集委員

●酒井 宏水(委員長), 東 寛, 武岡 真司, 堀之内 宏久, 杉山 直樹, 渡辺 真純●

日本血液代替物学会 会誌

■発行 日本血液代替物学会

■編集・制作「人工血液」編集委員会

■印刷 株式会社 研恒社

人工血液 vol.32(1) 2024年11月20日発行

〒634-8521 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学化学教室内
TEL & FAX (0744) 29-8810

〒634-8521 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学化学教室内
TEL & FAX (0744) 29-8810

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-1-7
TEL (03) 3265-8961 FAX (03) 3264-1995



EYECARE GLASS ERICA



眼鏡の産地 福井よりお届けする 安全・快適 保護グラス。

超軽量で最高のフィット感！
耐熱・耐衝撃のポリカーボネート素材。
ワイドでクリアな視界を確保。
両面強力な曇り止めコート付。



EC-01 スタンダード

安全製品適合規格製品
日本産業規格：JIS T8147/2016
米国製品安全規格：ANSI Z87.1
欧州製品安全規格：CE EN 166

EC-09 Lサイズ (オーバーグラス)

特徴 1. ピッタリガードタイプ



通常グラス

隙間あり



アイケアグラス

隙間なくピッタリガード

特徴 2. しなやかにフィット！



弾力性に優れたテンプルが
頭を包み込み
しなやかなフィット感！
ずれずに長時間快適！

特徴 3. ワイドな視界



眼鏡タイプ (平面グラス)

※視界が狭く、障害物の認識が遅れ、
転倒・衝突の原因になります。



アイケアグラス(曲面カーブ)

※ワイドな視界で障害物を認識できます

特徴 4. 曇らない

曇りに強い Z-Fog コート



コートなし

コートあり



株式会社 エリカ オプティカル

〒910-0313
福井県坂井市丸岡町内田 15-9-1

TEL(0776)66-8804
FAX(0776)66-4568

E-mail ericaoptical@ericaop.com
<https://www.ericaop.com>

日本血液代替物学会
<http://www.blood-sub.jp/>