

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：酒井 宏水（公立大学法人奈良県立医科大学）
3. 研究開発の成果：

本研究では、人工赤血球(ヘモグロビン ベシクル, Hb-V)製剤の実用化を目指した研究開発を進めている。使用期限の過ぎた非使用赤血球(廃棄血)を、感染源を含まず、血液型がない人工赤血球に「再生」できる。危機的出血に対し輸血が間に合わない状況で、備蓄しておいたHb-Vを投与して生命の危機を乗り切ることができれば、医療上の必要性は極めて高い。これまでに、Hb-Vの製造法を確立し、動物投与試験により安全性と有効性に関する膨大な知見を得た。Hb-Vの生体適合性、酸素輸送効果、保存安定性などは、他者の追随を許していない。しかし、特定生物製剤として開発のハードルが高いこと、医療機関で発生する期限切れ赤血球を集めるシステムが無いこと、また大規模自然災害等における緊急時の危機管理対策と本製剤の必要性が日本では十分に認識されないことが、製薬企業の開発意欲を削ぐ要因となっている。そこで本研究では、これまで開発を進めて来た研究者が主体となって、外注企業を活用しながら製造と非臨床試験を進め、治験へ橋渡しすることを目指している。平成27年度は、高効率Hb-V製造工程および検査法について、奈良医大から外注企業に対し技術導入し、最適化を進めている。なお、原料となる期限切れヒト赤血球の確保に関しては、日本赤十字社と奈良医大が契約を締結し有償譲渡を受けている。H28年2月12日にはPMDA戦略面談を受け、製造工程について助言を得たので、今後その方針に従って進める予定である。

先見的安全性研究として、(i) 健常ラットにHb-Vを投与し、肝臓の薬物代謝酵素 (CYPや抱合酵素) や薬物トランスポーターの発現量の変動を質量分析によるタンパク質の定量技術を用い網羅的解析を実施し、Hb-V投与による発現量変動の可能性が示唆される薬物代謝酵素及びトランスポーターを数種類同定出来た。(ii) Hb分子を内包するリポソームを捕捉したマクロファージは、細胞間接着を介して一過性にT細胞の増殖を抑制することが解っている。cNDAマイクロアレイのスクリーニング結果から、細胞表面に発現し、免疫応答に関与する蛋白として、B7-H7(CD276)が見つかった。遺伝子発現レベルよりも細胞表面への発現増強が重要と考え検討した結果、リポソームを捕捉したマクロファージで、B7-H3分子の発現が増強する事を見いだした。

また、先見的有効性試験として、(i) 外傷等による心臓大量出血時の出血性ショックにおけるHb-Vによる蘇生効果と、Shock heart syndromeに対する心不全抑制・催不整脈抑制効果について検討し、Hb-Vに洗浄赤血球と同等の心不全抑制・催不整脈抑制効果があることが認められた。(ii) 外傷などによる急性血小板減少性の易出血病態の際に、Hb-Vが赤血球輸血を代替して有効に機能するかを家兎で実験的に検討するため、家兎で脱血と赤血球成分の返血を繰り返すことで血小板減少性の易出血病態が作製できた。本モデルでは肝臓器出血が止血出来ず、致死性であることが確認された。(iii) 術中、術後の大量出血に対する投与を想定し、ラットに肺切除術を行い、同時に循環血液量の30%を脱血する周術期出血モデルを作成した。脱血でショックとなるがHb-V投与により循環動態が安定し、術後1時間までの生存率は100%で、血中酸素分圧も赤血球輸血と同等であった。

他方、H28-29年度に実施する予定のGLP安全性試験プロトコル原案、H30年度以降に実施する予定の臨床第1相試験プロトコル原案について、研究班内で議論を進めている。