

## 論文要旨

区分	甲	氏名 得能正裕
<p data-bbox="172 562 293 595">論文題名</p> <p data-bbox="204 609 1153 642">人工酸素運搬体ヘモグロビン小胞体の分子機能解析に基づく安全性評価</p> <p data-bbox="172 705 325 739">論文の要旨</p> <p data-bbox="172 754 1441 1267">ヘモグロビン小胞体 (Hb-Vesicles; HbV) は、ヒト赤血球から抽出精製されたヘモグロビンを脂質二重膜に内包した人工酸素運搬体である。HbVはその優れた特性から、現状の輸血-献血システムが抱える種々の問題を補完できる人工赤血球製剤として臨床応用が期待されている。本研究では、HbVの臨床試験実施に向けた基礎的データの充実に目的とし、その安全性と有効性を多角的な観点から評価した。まず、出血性ショックモデルラットを用いて、長期保存した HbV 製剤の蘇生効果と安全性を評価した。次に、薬物代謝の中心的な役割を担う肝 cytochrome P450 (CYP) に着目し、HbV と併用薬の薬物動態的相互作用を健常ラットにて評価した。最後に、出血性ショックモデルラットに HbV 輸血を施し、蘇生後の HbV と肝 CYP 代謝型薬物の薬物相互作用も評価した。以下に得られた知見を要約する。</p> <p data-bbox="172 1352 1441 1926">1) 出血性ショックモデルラットに対して 1 年間以上の長期保存した HbV を輸血したところ、ショック状態の速やかな改善と蘇生 6 時間後まで高い生存率を示した。この蘇生効果は、新鮮赤血球製剤と同等であった。次に、長期保存 HbV の安全性を評価するために主要臓器 (肝臓、腎臓、肺) を対象に傷害性を検討した。その結果、輸血 6 時間後の肝臓及び腎臓において、長期保存 HbV 投与時のみに惹起される特異的な傷害は観察されなかった。さらに、蘇生 6 時間後の肺傷害性を評価したところ、長期保存赤血球輸血では好中球集積と酸化傷害を伴う肺傷害の増悪が認められたのとは対照的に、長期保存 HbV 輸血時の肺傷害性は新鮮赤血球輸血時と同程度に低く、肺への好中球集積や酸化傷害も示さなかった。以上の結果より、長期保存 HbV 製剤は新鮮赤血球と同等の蘇生効果を持つだけでなく、高い安全性も併せ持った人工赤血球製剤として使用できると考えられた。</p> <p data-bbox="172 1984 1441 2018">2) HbV 投与 24 時間後の肝 CYP 分子種別タンパク質発現量をプロテオーム解析によって網羅</p>		

的に確認したところ、ほとんどの CYP 分子種で Saline および赤血球投与時と比較して大きな変動を示さなかった。そこで、薬物代謝への寄与が高い CYP 主要 4 分子種 (1A2, 2C11, 2E1, 3A2) を対象に HbV 投与 24 時間後の mRNA 発現量を解析した結果、他群と比較して有意な発現量の低下が観察された。加えて、HbV 大量投与 24 時間後に上記 CYP4 分子種特異的に代謝される薬物 4 種 (CYP cocktail) を投与し、各薬物の体内動態を評価した。その結果、他群と比較して、HbV 投与群では 4 種全ての薬物の消失遷延傾向が観察された。そこで、HbV 投与 24 時間後の肝ミクロソーム中の代謝活性を CYP 分子種別に評価したところ、他群と比較してすべての CYP 分子種で代謝活性の低下が確認された。しかしながら、これらの変動は HbV 投与 1 週間後には回復ないしは回復傾向を示すことが確認された。加えて、空小胞体を用いた検討においても HbV 投与時と同様の結果を示したことから、これらの CYP の機能的変化は、主に HbV の脂質膜成分が関与していることが強く示唆された。以上の結果から、HbV 大量投与は CYP 代謝型薬物の消失遷延を惹起するものの、その影響度は小さく、一過性であることが明らかとなった。

3) 出血性ショックモデルラットに HbV 輸血を施し、蘇生 24 時間後の肝 CYP 分子種別タンパク質発現量をプロテオーム解析にて網羅的に検討した結果、sham 群と比較して CYP 分子種の全般的な発現量の低下が観察されたものの、赤血球輸血群においても同様の低下を示した。そこで、蘇生 24 時間後の出血性ショックモデルラットに対して、CYP cocktail 体内動態試験を行った結果、sham 群と比較すると HbV および赤血球輸血群で各薬物の消失が遷延したが、HbV 輸血群においては赤血球輸血群よりも強い薬物消失遷延を示した。以上の結果より、大量出血時に対する HbV 輸血は、肝 CYP タンパク質発現量を低下させることで、CYP 代謝型薬物の消失遷延をもたらすが、この現象は HbV 輸血による特異的な影響ではなく、大量出血に伴う蘇生に起因する肝虚血再灌流傷害が関与していると考えられた。

以上、HbV は 1 年間以上の長期保存時においても高い安全性と有効性を保持した製剤であり、既存の赤血球製剤と比較すると遥かに長期に渡って保存できる利点を有することが明らかとなった。さらに、HbV と肝 CYP 代謝型薬物の薬物動態的相互作用は臨床使用する際には問題にならない程度であることも明らかにした。本研究で得られた知見は、HbV の実用化に大きく貢献する有用な基礎的情報になると考えられる。

#### [作成要領]

1. 用紙は A 4 判上質紙を使用すること。
2. 文字の大きさは 10 ポイント程度とすること。
3. 要旨は、2,000 字程度にまとめること。
4. 本様式によりワープロ浄書すること。