

報道関係者各位

2019年7月2日

防衛医科大学校
早稲田大学
奈良県立医科大学

世界初 止血ナノ粒子と酸素運搬ナノ粒子による重度出血性ショックの救命蘇生

—交通事故など緊急時の大量出血患者への救命治療戦略—

防衛医科大学校免疫微生物学講座の木下学准教授と早稲田大学理工学術院の武岡真司教授、奈良県立医科大学化学講座の酒井宏水教授の研究チームは、止血ナノ粒子と酸素運搬ナノ粒子を用いた出血性ショックの救命蘇生に世界で初めて成功しました。本研究チームは血小板減少を来したウサギの肝臓を傷つけ、大量出血で死に至るモデルを作製し、止血能と酸素運搬能を有した2種類のナノ粒子を静脈内投与することで効果的な止血と虚血の回避により救命に成功しました。本研究結果は輸血学雑誌 *Transfusion* (59 巻 7 号電子版) に掲載されました。2つのナノ粒子は、各々血小板や赤血球の代替物として出血部位での止血と全身への酸素運搬を司る機能を持ち、これらの投与で凝固障害を伴う致命的な出血性ショックが救命できました。このような重篤な出血性ショックは未だ有効な治療がなく、2種類の機能性ナノ粒子による新しい治療法として期待されます。

■概要■

多発外傷では、凝固障害、低体温、アシドーシスが‘死の3徴’と呼ばれ、死亡率を高める危険因子です。とくに凝固異常を呈した外傷性大量出血の致死率は極めて高く、救命には迅速な止血成分、すなわち血小板輸血が不可欠です。最近、外傷性の大量出血患者の蘇生には、ヒトの血液を構成する赤血球、血漿、そして血小板成分のバランスのよい輸血が救命に重要であると注目されています。血漿成分の輸血には新鮮凍結血漿を用いますが、 -20°C 以下の保存で1年間有効です。赤血球成分の輸血には濃厚赤血球が用いられ、 $2\sim 6^{\circ}\text{C}$ で20日程度は有効です。血小板成分の輸血は濃厚血小板を用いますが、 $20\sim 24^{\circ}\text{C}$ で震とうしながら保存しても、4日程度しか保存できません。このため、交通事故などの緊急時の大量輸血では、血小板が決定的に不足し、赤血球も決して十分とは言えない状況に陥ってしまいます。今回用いた止血ナノ粒子（血小板代替物）は常温静置の保存で1年間有効で、しかも血小板と同等の止血能があります。酸素運搬ナノ粒子（赤血球代替物）も常温保存で1年以上有効で、血液型に関係なく投与できる利点があります。本研究チームは血小板が減少し出血が止まらなくなったウサギの肝臓を傷つけ出血させた後、血小板と赤血球の代替物投与で、血小板や赤血球輸血と同等の救命効果を得ました。これら止血能と酸素運搬能を有する血小板や赤血球の代替物は共に保存性に優れ、病院内のみならず外傷性出血患者の病院前蘇生などにも有用性が期待されます。

■発表雑誌■

雑誌名：Transfusion (輸血学雑誌, 出版元: Wiley, 米国血液銀行協会雑誌, The Journal of American Association of Blood Bank)

論文名：Combination therapy using fibrinogen γ -chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits (血小板減少を来したウサギでの外傷性大量出血に対するフィブリノーゲン γ 鎖修飾アデノシン2リン酸含有リポソームとヘモグロビン小胞体を用いた複合治療)

掲載日：日本時間 2019 年7月1日 18 時/米国東部時間 2019 年7月1日 4 時

■取材のお問い合わせ■

防衛医科大学校

事務局総務部総務課 総務係主任 高橋 (たかはし)

TEL : 04-2995-1511 (内線 2111) FAX : 04-2995-1283

E-mail : adm018@ndmc.ac.jp

早稲田大学

広報室広報課 猪俣 (いのまた)・富田 (とみた)

TEL : 03-3202-5454 E-mail : koho@list.waseda.jp

奈良県立医科大学

研究推進課 阪田 (さかた)

TEL : 0744-22-3051 E-mail : sakata@naramed-u.ac.jp

■内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校

免疫・微生物学講座 准教授 木下 学 (きのした まなぶ)

TEL : 04-2995-1541 (直通) FAX : 04-2996-5194

E-mail : manabu@ndmc.ac.jp

(別添資料)

【研究の詳細】

<背景>

交通事故などによる外傷性大量出血では、迅速な大量輸血が救命のポイントとなります。海外では、酸素運搬能を持つ赤血球と止血能を持つ血小板、そして循環ポリュームを保つ血漿、すなわち血液の各成分をバランスよく輸血することが救命効果をあげると注目されています。しかしながら、血小板は保存の難しさと保存期間の短さから緊急時に大量輸血することは至難であり、赤血球も地域や状況によっては決して十分な輸血量を確保できるとは言い難く、このような状況は少子高齢化によって時代と共に深刻さが増してくると考えられます。本研究チームは早稲田大学が中心となって、出血部位に集まりそこで血小板血栓の形成を促進させるナノ粒子（血小板代替物）を開発し、その止血能を研究して来ました。一方、奈良県立医科大学が中心となり、ヒトヘモグロビンを内包し、赤血球とほぼ同等の酸素運搬能を有するナノ粒子（赤血球代替物）も開発してきました。両者とも直径は200-250 nm (1 nm は 1 mm の百万分の1)の大きさです。今回、本研究チームはこの2つの止血能と酸素運搬能を持つナノ粒子を共に用いることで、緊急時の重篤な出血性ショックの患者さんを救命できないかウサギを用いて試みました。

<研究成果>

今回の研究では、この血小板代替物と赤血球代替物を用いて、凝固障害を合併した重篤な出血性ショックのウサギを救命することに成功しました。急性の血小板減少病態を誘導し、出血が止まらなくなったウサギの肝臓を傷つけ出血させた後、まず出血部位を5分間圧迫しながら血小板代替物を血漿と共に静脈内投与し、その後圧迫を解除して止血の有無を確認、さらに出血による極度の貧血に対して赤血球代替物を投与して救命効果をみました。その結果、10羽中6羽を救命でき、血小板輸血と赤血球輸血の群（10羽中7羽救命）と同程度の救命効果が認められました（無処置群は全羽死亡）。

交通事故などの多発外傷では、大量出血で死に至る事態が度々発生し、迅速かつ効果的な輸血が救命には必須です。しかしながら、このような緊急時の大量輸血体制は未だ十分ではありません。本研究チームの開発したナノ粒子がこのような傷付いた人々を1人でも多く救えるように願っております。本研究成果は、輸血学雑誌 *Transfusion* (59 巻 7 号電子版)に発表されました。

【用語解説】

止血能 : 血液が固まって出血を止める能力。初期には血小板が関与する。
血小板血栓 : 出血部位にはまず血小板が集まって血栓を作り、初期止血を行う。
酸素運搬能 : 肺から吸入された酸素を体内の組織へ運ぶ能力。ヘモグロビンと結合して運搬される。

(別添資料)

ナノ粒子 : 直径が 1 μm を下回る極微小の粒子。今回は 200-250 nm (1 nm は 1 mm の百万分の 1) のリポソーム粒子を用いた。

凝固障害 : 出血が止まらなくなる状態で、血小板が減少したり凝集能力が減弱すると生じる。凝固因子の異常でも生じる。

アシドーシス : 酸塩基平衡に関して、体が酸性に傾くこと。

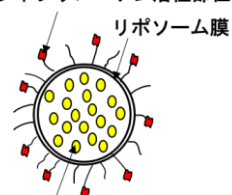
常温静置 : 室温で震とうなどをせず、そのままの状態にしておくこと。

病院前蘇生 : 救急患者を病院に運び込む前に処置を施し蘇生を試みる。救命効果が非常に上がると言われている。

止血ナノ粒子 : 血小板代替物とも言う。径 200 nm 前後のリポソーム粒子で出血部位に集まり、そこで血小板血栓の形成を促進する。リポソームの表面にフィブリノーゲンの活性部位を付けて出血部位に集積させる。血小板活性化因子であるアデノシン 2 リン酸 (ADP) を内包している。

酸素運搬ナノ粒子 : 赤血球代替物ともいう。径 250 nm 前後のリポソーム粒子にヒトヘモグロビンを内包し、赤血球と同等の酸素運搬能がある。なお、本研究で使用されたヘモグロビン小胞体は、現在、日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて臨床への橋渡し研究が進められている。

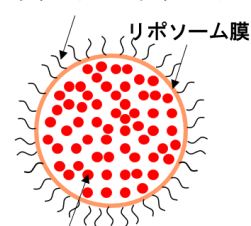
フィブリノーゲン活性部位



アデノシン 2 リン酸 (ADP)

血小板代替物

ポリエチレングリコール



ヒトヘモグロビン

赤血球代替物

【著者と所属先】

- 萩沢 康介 (防衛医科大学校 生理学講座)
○木下 学 (防衛医科大学校 免疫・微生物学講座) → 連絡先責任著者
多喜川真人 (早稲田大学理工学術院)
武岡 真司 (早稲田大学理工学術院)
齋藤 大蔵 (防衛医科大学校防衛医学研究センター 外傷研究部門)
関 修司 (防衛医科大学校 免疫・微生物学講座)
酒井 宏水 (奈良県立医科大学 化学教室)

○は責任著者

【発表論文】

雑誌名 : Transfusion (輸血学雑誌)

論文 : Combination therapy using fibrinogen γ -chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits

掲載日 : オンライン掲載

日本時間 2019 年 7 月 1 日 18 時 / 米国東部時間 2019 年 7 月 1 日 4 時