

論文題目 細胞型人工酸素運搬体へモグロビン小胞体の体内動態特性解析に基づく
安全性及び有効性評価

本研究では、細胞型人工酸素運搬体へモグロビン小胞体 (HbV) の体内動態特性の基盤情報の構築及び臨床使用を想定した疾患時における体内動態特性を解明し、HbV の安全性・有効性を明らかにすることを目的として、以下の知見を得ている。

1. 健常ラットに HbV の内部 Hb をヨウ素 (^{125}I) 標識した ^{125}I -HbV 及び脂質膜をトリチウム (^3H) 標識した ^3H -HbV を臨床推奨量 (1400 mg Hb/kg) で投与した結果、HbV 及びその構成成分の体内動態が明らかとなった。加えて、マウス、ラット、ウサギの体内動態結果に基づき、ヒトにおける HbV の半減期をアロメトリック式より算出したところ、約 3-4 日と予測された。
2. HbV の臨床適用疾患である大量出血及び慢性肝障害時のモデルとして、出血性ショックラットモデル及び四塩化炭素誘発慢性肝障害ラットモデルを作成し、体内動態特性を解析したところ、健常時と比較して病態時においては HbV の体内動態特性は変動するものの、この体内動態変動が生体へ与える影響は少なく、疾患時においても十分な安全性・有効性を保持していると考えられた。
3. PEG 修飾リポソーム製剤投与に伴い惹起される Accelerated blood clearance (ABC) 現象の有無を HbV について検討するために、健常マウス及び出血性ショックモデルラットにおいて検討した。その結果、健常マウスに臨床推奨量 (1400 mg Hb/kg) で HbV を繰り返し投与しても、ABC 現象誘導の原因となる抗 HbV IgM は産生されるものの、見かけ上 ABC 現象は誘導されなかった。一方、出血性ショックモデルラットを HbV (1400 mg Hb/kg) で蘇生し、その 1 時間後に HbV を再投与したところ、抗 HbV IgM は産生されず、2 回目投与した HbV の体内動態に影響はみられなかったが、出血性ショックモデルラットを HbV で蘇生し、その 4 日または 7 日後に HbV を再投与すると、抗 HbV IgM の産生、補体活性の誘導、さらには貪食活性の上昇が生じており、ABC 現象が誘導されることが明らかとなった。
4. 大量出血後には、輸血後合併症の一種である感染症の発症が問題となっている。そこで、HbV 蘇生によって細菌感染への影響について検討を行った。出血性ショックモデルラットを HbV または洗浄赤血球で蘇生した結果、HbV 蘇生 4 日後においてのみ、IgM の産生に起因する補体の活性化により細菌増殖を抑制した。また、盲腸結紮穿孔モデルを作成し、生存率・血中菌量を測定したところ、HbV 蘇生 4 日目群で生存率の向上及び血中菌量の減少が確認された。したがって、出血性ショック時に HbV で蘇生すると、輸血後感染症を抑制する可能性が示唆された。

以上の知見は、HbV の体内動態特性を詳細に解析し、その安全性及び有効性を評価したものであり、今後、ヒトでの HbV の臨床試験に向けた至適投与設計の立案や HbV 開発の際の有用な基礎資料になるものと考えられ、博士の学位論文に十分に値するものと判定された。

審査委員	薬物動態制御学分野	教授	丸山 徹
審査委員	薬物治療学分野	教授	中川 和子
審査委員	病態薬効解析学分野	教授	今井 輝子
審査委員	製剤設計学分野	教授	有馬 英俊

