

シンポジウム3

日本赤十字社中央血液研究所での取り組みについて

柴 雅之(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)

はじめに

中央血液研究所は、研究開発部(研究支援担当、血液型担当、白血球担当、副作用解析担当、基礎製剤担当、製剤開発担当、幹細胞担当)、感染症解析部(感染症解析担当、基礎感染症担当)、信頼性保証部(信頼性保証担当)、品質検査部(品質検査部)の4部11担当で構成されており、輸血用血液の安全性・品質向上、利用効率(有効期間延長)を目的とした基礎研究および開発研究を行うとともに日本赤十字社の血液事業研究を統括している。また中央血液研究所は多くの通常業務も行っている。輸血副作用の原因究明のための検査や、輸血感染症疑い例についての原因分析、また信頼性保証部・品質検査部で実施している業務などである。

これまで中央血液研究所では、赤血球二次製剤の有効期間延長(2012年7月承認)、無菌試験へのバクテアラート法の導入(2015年3月承認)、洗浄血小板の製造(2016年3月承認)、新鮮凍結血漿の融解後期限延長(2018年9月承認)等を実施してきた。ここでは、新たな輸血用血液製剤の開発に関連した取り組みについて紹介したい。

血小板保存液置換血小板の製造

血小板減少症を伴う疾患などへの輸血療法には、アフェレーシス採取された濃厚血小板(PC)が用いられている。しかし血漿成分を含むためアナフィラキシー反応等の重篤な輸血副作用が観察される場合がある。これらを回避するために洗浄血小板製剤の製造・供給を開始している。厚生労働省研究班であるヘモビジランス浜口班は、洗浄血小板販売開始後1年間の未洗浄血小板および洗浄血小板の副作用発生頻度を報告している。それによると未洗浄；4.13%，院内洗浄；0.84%，日赤洗浄；0.48%と日赤洗浄血小板で副作用発生率が抑えられることが示された(平成29年度第1回ヘモビジランス浜口班会議)。しかし、予約が必要なため急な使用に対応できること、洗浄血小板の適応が

限定されていることなどの課題も存在している。

一方欧米では、血漿の一部を血小板保存液(PAS)と置換したPAS置換血小板(PAS-PC)も使用されている。PASは、組成が均一で無菌製造されている。PAS-PCは、残存血漿濃度が30～40%と少ないため、血漿成分に由来するアレルギー性輸血副作用の発生率が少なく安全性向上に寄与すると期待されている。また抗A・抗B抗体の低減によりマッチングが容易になることや、HLA抗体・顆粒球抗体の低減によるTRALIの低減も期待される。PAS-PCは、既存の病原性因子低減化技術に広く対応すること、さらにPASと置換した分の血漿を原料血漿として活用できることなどから、PAS-PCの導入に向け検討している¹⁾。

薬剤を添加しない病原性因子低減化法の開発

PCには細菌汚染のリスクが存在するがPAS-PCを導入しても同様である。これらを回避する方策として病原性因子不活化法および冷蔵保存の可能性について検討している。病原性因子不活化法としては薬剤を添加しない新たな技術の開発を進めている²⁾。XeフラッシュからUVCを選択的に透過するフィルターを組み込んだ照射システムを構築し、細菌を不活化する条件での血小板品質は未処理血小板と遜色ないものであることを報告している³⁾。また既存の低減化技術の評価検討も実施する予定である。

血小板の冷蔵保存

PCの冷蔵保存の利点は、細菌増殖抑制による細菌汚染リスクの低減や、それに伴う有効期間の延長である。米国ではPCの冷蔵保存が出血時のみの適応としてFDAに承認されている。しかし、冷蔵保存PCは保存中に血小板凝集塊が発生し血小板濃度が減少するという欠点があり、廃棄率が高いとの報告もある。この問題を解決する方法として、PCではなくPAS-PCでの冷蔵保存が提唱さ

れており我々も検討を始めている⁴⁾。これら新規技術の導入が、止血能などの血小板機能そのものに与える影響については、ヒトでの輸血効果を再現性良く反映する評価系（ウサギモデル）⁵⁾を用いてその妥当性を検証していく。

まれな血液型或いは血液型のない赤血球の製造

少子高齢化および献血率の低下等により輸血用赤血球不足の可能性も示唆されている。それに対応するため、培養技術の利用により輸血可能な赤血球生産を試みている。赤血球前駆細胞株は、増殖能と分化能のバランスが良く、赤血球の生産源として最も期待できる細胞である。これまでの培養赤血球のヘモグロビン型はほとんどが胎児型であったが、樹立に用いる幹細胞の由来によっては成人型Hbを発現しており、核型もより正常に近いものが得られている⁶⁾。

赤血球分化後に精製した赤血球も機能を有しており、抗原パネルといったin vitroでの使用についても検討が進んでいる⁷⁾。稀血を含む同じ血液型の赤血球を恒常的に生産可能であることから、新たに適合するパネル血球を探し出す必要がない。抗原量等が均一な標準血球を作製可能であり条件設定を一定にできる。遺伝子操作を用いて、血液型を自由に改変可能したことからより利便性の高い血球試薬の作製が可能である。今後、既存の血球試薬との相違について検討を予定している。

まれな血液型を有する赤血球前駆細胞株を作製することを目的とするが、血液型抗原を修飾・改

変することにより血液型を有しない赤血球の製造も可能となる。付加価値の付与についても検討していきたい。

簡便な新鮮凍結血漿中のフィブリノゲン等の濃縮法

クリオプレシピテートは、急性低フィブリノゲン血症を急速に改善することのできる製剤として有用とされているが日本赤十字社からの供給はない。医療機関においてクリオプレシピテートを使用するためには新鮮凍結血漿より自家製造しなければならない。時間、人手、機器等が必要であり、限られた施設においてのみ製造されていることから、日本赤十字社にクリオプレシピテート製造が要望されている現状がある。我々は、新鮮凍結血漿からのフィブリノゲン濃縮を簡略化すべく、膜型血漿分離器を用いて新鮮凍結血漿の濃縮を試みたところ短時間で約700mg/dL～950mg/dLというフィブリノゲン濃縮が可能であった⁸⁾。これは、同量の新鮮凍結血漿から作成したクリオプレシピテートよりも低値であったが、XIII因子とFV活性は、クリオプレシピテートよりも数倍高値であった。現在、本濃縮物の構成成分解析等を検討中である。

おわりに

血液事業に貢献すべく、輸血用血液の安全性・品質向上、利用効率（有効期間延長）を目的とした基礎研究および開発研究を進めたい。

参考文献

- 1) 小野寺秀一、金子祐次、小池敏靖、宮島晴子、森山理恵、茶谷真、西谷祐三子、平山順一、柴田玲子、柴雅之、永井正、佐竹正博、田所憲治. T-PAS+® またはビカネイト輸液を血小板保存液（PAS）として成分採血袋. *Trima Accel* で採取した PAS 置換血小板の品質の比較. 日本輸血細胞治療学会誌 2017, 第63巻, 第6号, 780-787.
- 2) Abe, H., Shiba, M., Niibe, Y., Tadokoro, K. & Satake, M. Pulsed xenon flash treatment inactivates bacteria in apheresis platelet concentrates while preserving in vitro quality and functionality. *Transfusion* 2017; 57, 989-996.
- 3) Abe, H., Abe, T., Shiba, M. & Satake, M. Restored response to ADP downstream of purinergic P2Y12 receptor in apheresis platelets after pathogen-reducing xenon flash treatment. *Transfusion* 2018; 58, 1117-1125.
- 4) 小池敏靖、福田香苗、平山順一、柴雅之、永井正、佐竹正博. T-PAS+を用いたPAS置換血小板の冷蔵保存時の品質. 日本輸血細胞治療学会誌 2018, 第64巻, 第6号, 726-732.
- 5) Watanabe N, Nogawa M, Ishiguro M, Maruyama H, Shiba M, Satake M, Eto K, & Handa M. Refined methods to evaluate the in vivo hemostatic function and viability of transfused human platelets in rabbit models. *Transfusion* 2017; 57, 2035-2044.
- 6) Kurita R, Funato K, Abe T, Watanabe Y, Shiba

- M, Tadokoro K, Nakamura Y, Nagai T, & Satake M. Establishment and characterization of immortalized erythroid progenitor cell lines derived from a common cell source. *Experimental Hematology* 2018; doi:10.1016/j.exphem. 2018. 10.005.
- 7) Kikuchi G, Kurita R, Ogasawara K, Isa K, Tsuneyama H, Nakamura Y, Yabe R, Shiba M, Tadokoro K, Nagai T, & Satake M. *Transfusion* 2018; doi: 10.1111/trf.14840.
- 8) 小野寺秀一, 金子佑次, 小池靖敏, 福田香苗, 阿部高秋, 平山順一, 柴雅之, 五十嵐滋, 永井正, 佐竹正博, 田所憲治. 膜型血漿分離器を用い短時間かつ簡便に新鮮凍結血漿中のフィブリノゲンおよびFXIIIなどを濃縮する方法. 日本輸血細胞治療学会誌印刷中.