

甲 第 号

久禮 智子 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

| | | | |
|---------|----------|----|-------|
| | 委員長 | 教授 | 松本 雅則 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教授 | 野上 恵嗣 |
| | 委員(指導教員) | 教授 | 酒井 宏水 |

主論文

Preparation of Artificial Red Blood Cells (Hemoglobin Vesicles) Using the Rotation–Revolution mixer for High Encapsulation Efficiency

自転-公転ミキサーを用いた人工赤血球（ヘモグロビン ベシクル）の高いカプセル化効率のための調製法

Tomoko Kure, Hiromi Sakai

ACS Biomaterials Science & Engineering 2021 Jun 14;7(6):2835-2844.

doi: 10.1021/acsbmaterials.1c00424. Epub 2021 May 24.

論文審査の要旨

日本国内における献血システムは概ね順調に動いているが、緊急時やへき地での輸血への対応といった観点から、人工血液、とくに赤血球に代わる人工赤血球の開発が望まれている。期限切れ赤血球から単離・精製したヘモグロビン(Hb)を人工の脂質膜に内包した Hb-V(ヘモグロビンベシクル)は、血液型や病原を含まず、長期保存可能等の特徴があり、注目されている。本研究では、Hb-V の新しい調製法である自転-公転ミキサーを用いた混錬法の最適条件の検討と、室温保存下での 2 年間の品質追跡を行なった。

本研究では、脂質膜の組成(DPPC/cholesterol/DHSG/DSPE-PEG 比)や原料 Hb 濃度(0.3~40 g/dL)、混錬時間(4~22 分)の影響について詳細に検討した。また、脂質粉末の添加量と Hb・脂質混合液との粘度と Hb 収率との関係から、高粘度ほど効率よく攪拌でき、従来法(20%)と比較して高い収率(74%)が得られることを明らかにした。また、室温保存(25°C)による品質追跡において Hb 濃度や粒径、遊離 Hb 率、メト Hb 率に著しい物性値の変化はみられなかったことから、リポソームの損壊や Hb の変性等がなく室温保存可能であるとした。

公聴会では、Hb-V 投与時に既存の凝固系に影響はないか、投与による希釈性の凝固障害は起こりうるか、脂質膜の主成分である DPPC を原料として使用した理由はなにか、保存温度の限界について知見はあるか等の質問がなされた。これらに対し、適切な返答があった。本研究は今後の医学の発展に貢献するものであり、また公聴会における発表・質疑応答も適切であったことから、学位を授与するに値すると考える。

参 考 論 文

1. Translational research of hemoglobin vesicles as a transfusion alternative
Hiromi Sakai, Naoko Kobayashi, Tomoko Kure, Chie Okuda
Curr Med Chem. 2021 Apr 12.
doi: 10.2174/0929867328666210412130035.
2. Contribution of long chain fatty acid to induction of myeloid-derived suppressor cell (MDSC)-like cells - Induction of MDSC by lipid vesicles (liposome)
Yoichiro Yoshida, Tsunehisa Nagamori, Emi Ishibazawa, Hiroya Kobayashi, Tomoko Kure, Hiromi Sakai, Daisuke Takahashi, Mitsuhiro Fujihara, Hiroshi Azuma
Immunopharmacol Immunotoxicol. 2020 Dec;42(6):614-624.
doi: 10.1080/08923973.2020.1837866. Epub 2020 Nov 1.
3. Analysis of dimeric $\alpha\beta$ subunit exchange between PEGylated and native hemoglobins ($\alpha_2\beta_2$ tetramer) in an equilibrated state by intramolecular $\beta\beta$ -crosslinking
Takashi Matsuhira, Tomoko Kure, Keizo Yamamoto, Hiromi Sakai
Biomacromolecules. 2018 Aug 13;19(8):3412-3420.
doi: 10.1021/acs.biomac.8b00728. Epub 2018 Jul 12.
4. 人工赤血球の開発と臨床応用
酒井 宏水, 奥田 千愛, 久禮 智子
LiSA (1340-8836)25 卷 11 号 Page1139-1146(2018.11)

5. 蛍光偏光解消法による高濃度蛋白質溶液を内包したリポソーム脂質膜の流動性評価
久禮 智子, 酒井 宏水
Jasco Report 60 巻 2 号 Page5-12(2018.08)

6. Transmembrane difference in colloid osmotic pressure affects the lipid membrane fluidity of liposomes encapsulating a concentrated hemoglobin solution
Tomoko Kure, Hiromi Sakai
Langmuir. 2017 Feb 14;33(6):1533-1540.
doi: 10.1021/acs.langmuir.6b04643. Epub 2017 Jan 31.

7. 人工赤血球 (ヘモグロビンベシクル) の実現に向けて
酒井 宏水, 久禮 智子
医学のあゆみ (0039-2359)253 巻 12 号 Page1180-1181(2015.06)

8. Chiral octapalladium chains supported by enantiopure p-stereogenic linear tetraphosphines, (*R,R*)- and (*S,S*)- $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{PPh}_2$
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Suzui Hayashi, Ayumi Okue, Risa Otaki, Tomoko Nishida, Yasuyuki Ura, Yasutaka Kitagawa, Takayuki Nakajima
Inorg Chem. 2021 Mar 1;60(5):3259-3273.
doi: 10.1021/acs.inorgchem.0c03684. Epub 2021 Feb 15.

9. Strongly luminous tetranuclear gold(I) complexes supported by tetraphosphine ligands, *meso*- or *rac*- bis[(diphenylphosphinomethyl)phenylphosphino]methane

Tomoaki Tanase, Risa Otaki, Tomoko Nishida, Hiroe Takenaka, Yukie Takemura, Bunsho Kure, Takayuki Nakajima, Yasutaka Kitagawa, Taro Tsubomura

Chemistry. 2014 Feb 3;20(6):1577-1596.

doi: 10.1002/chem.201303729. Epub 2014 Jan 8.

10. Quantum rotation of *ortho* and *para*-water encapsulated in a fullerene cage

Carlo Beduz, Marina Carravetta, Judy Y.-C. Chen, Maria Concistrè, Mark Denning, Michael Frunzi, Anthony J. Horsewill, Ole G. Johannessen, Ronald Lawler, Xuegong Lei, Malcolm H. Levitt, Yongjun Li, Salvatore Mamone, Yasujiro Murata, Urmas Nagel, Tomoko Nishida, Jacques Ollivier, Stéphane Rols, Toomas Rõõm, Riddhiman Sarkar, Nicholas J. Turro, Yifeng Yang

Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Aug 7;109(32):12894-8.

doi: 10.1073/pnas.1210790109. Epub 2012 Jul 25.

11. Stepwise construction of Au₄Ag₂Cu₂ coinage rings supported by linear tetraphosphine ligands

Yukie Takemura, Tomoko Nishida, Bunsho Kure, Takayuki Nakajima, Masayasu Iida, Tomoaki Tanase

Chemistry. 2011 Sep 12;17(38):10528-32.

doi: 10.1002/chem.201101232. Epub 2011 Aug 22.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに生体高分子学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和3年9月14日

学位審査委員長

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員

発達・成育医学

教授 野上 恵嗣

学位審査委員(指導教員)

生体高分子学

教授 酒井 宏水