

| | |
|---------|----------------------------------|
| 氏名 | おいかわ しんじ 及川 伸治 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与年月日 | 平成30年3月7日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第2項 |
| 最終学歴 | 平成11年3月 東北大学大学院薬学研究科 卒業 |
| 学位論文題目 | 血小板保存液と洗浄血小板製造方法に関する研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 張替 秀郎 教授 齋木 佳克 教授 峯岸 直子 |

論文内容要旨

血小板製剤輸血に伴う非溶血性副作用を防止するために、ステロイドや抗ヒスタミン薬の前投薬が行われているが、無効である場合が多い。製剤中の大部分の血漿を保存液に置換した洗浄血小板が有効であるが、これは製造販売承認を取得した製剤ではなく、また血漿を置換するための保存液も市販されていなかった。近年、複数の市販輸液を混合して調製した保存液が院内調製などで使用され、その高い副作用防止効果が報告されているが、保存液調製と血小板洗浄の手技は両方とも煩雑で時間がかかり、血漿タンパク除去率や血小板回収率のばらつきは作業者の熟練度に依存してしまうことが問題であった。

これらを解決するために、まず簡便に調製できる保存液について検討した。基本となる輸液を探索したところ、2010年に重炭酸リンゲル液が発売されていることが分かった。これは、アルカリ化剤として酢酸塩ではなく重炭酸を配合した新しいタイプのリンゲル液である。基礎検討を重ねた結果、重炭酸リンゲル液と抗凝固剤ACD-A液を20:1で混合しただけで調製できる保存液BRS-A (Bicarbonated Ringer's solution supplemented with ACD-A) を確立することができた。BRS-Aを用いて洗浄血小板を調製し7日間保存したところ、pHは血小板保存に適した7以上となり、血小板の生体内viabilityの指標である低浸透圧ショック回復率は、通常の血小板製剤(血漿浮遊)と同等以上であった。血小板活性化マーカーであるCD62P (P-selectin) 発現率は通常の血小板製剤よりも低く保たれており、von Willebrand factorの結合部位であるCD42b (GPIb α)の発現率も良好に維持されていた。円盤型血小板形態を反映するスワーリング(渦巻き状の屈折)も容易に確認できた。

(書式13)

さらに調製時間の短縮と品質の安定化のため、冷凍赤血球処理用の自動血球洗浄装置を血小板洗浄へ応用することを試みた。設定条件（遠心速度、遠心ボウル内への血小板・保存液流入速度、及びセンサー感度）や専用キット回路の構造を血小板用に最適化することにより、26~27分間で調製が完了する自動洗浄システムを開発することができた（血小板回収率86%、血漿タンパク除去率99%）。当該機器と保存液BRS-Aの組み合わせで調製した洗浄血小板を7日間保存し、経時的に血小板品質を確認したところ、pHは7以上を保持し、低浸透圧ショック回復率は良好に維持されていた。血小板活性化も抑制されており、血小板品質が良好に維持されていることが明らかとなった。

本研究で開発した保存液BRS-A及び血小板自動洗浄システムは、日本赤十字社が2016年9月に製造販売を開始した照射洗浄血小板-LR「日赤」及び照射洗浄血小板HLA-LR「日赤」の製造技術として採用されており、臨床応用に至っている。

審査結果の要旨

博士論文題目血小板保存液と洗浄血小板製造方法に関する研究.....

受付番号.....17B-3..... 氏名及川 伸治.....

血小板製剤輸血に伴う非溶血性副作用を防止するためには、製剤中の大部分の血漿を保存液に置換した洗浄血小板が有効である。近年、複数の市販輸液を混合して調製した保存液が院内調製などで使用され、その高い副作用防止効果が報告されているが、保存液調製と血小板洗浄の手技は両方とも煩雑で時間がかかり、血漿タンパク除去率や血小板回収率のばらつきは作業者の熟練度に依存してしまうことが問題であった。

これらを解決するために、本研究では、まず簡便に調製できる保存液について検討した。基本となる輸液として重炭酸リンゲル液に注目し、基礎検討を重ねた結果、重炭酸リンゲル液と抗凝固剤 ACD-A 液を 20 : 1 で混合し調製した保存液 BRS-A (Bicarbonated Ringer's solution supplemented with ACD-A) を開発した。BRS-A を用いて洗浄血小板を調製し 7 日間保存したところ、pH は血小板保存に適した 7 以上となり、血小板の生体内 viability の指標である低浸透圧ショック回復率は、通常血小板製剤（血漿浮遊）と同等以上であった。血小板活性化マーカーである CD62P (P-selectin) 発現率は通常血小板製剤よりも低く保たれており、von Willebrand factor の結合部位である CD42b (GPIIb) の発現率も良好に維持されていた。円盤型血小板形態を反映するスワーリング（渦巻き状の屈折）も容易に確認できた。

さらに調製時間の短縮と品質の安定化のため、冷凍赤血球処理用の自動血球洗浄装置を血小板洗浄へ応用することを試みた。その結果、設定条件や専用キット回路の構造を血小板用に最適化することにより、26~27 分間で調製が完了する自動洗浄システムを開発することができた。当該機器と保存液 BRS-A の組み合わせで調製した洗浄血小板を 7 日間保存し、経時的に血小板品質を確認したところ、pH は 7 以上を保持し、低浸透圧ショック回復率は良好に維持されていた。また、血小板活性化も抑制されており、血小板品質が良好に維持されていることが明らかとなった。

本研究で開発した保存液 BRS-A 及び血小板自動洗浄システムは、日本赤十字社の血液製剤の製造技術として採用されており、本研究は医学的に意義のある研究であると考える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

学力確認結果の要旨

審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。