

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16407

研究課題名(和文) 血小板代替物による人工心肺後凝固障害の制御

研究課題名(英文) Platelet substitute for post cardiopulmonary bypass coagulopathy

研究代表者

石田 治 (Ishida, Osamu)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院 外科・講師)

研究者番号：20365266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：心臓血管外科手術の輸血製剤使用量は極めて多い。これを低減させることは社会的な要求であるが、血小板代替物であるH12-(ADP)-リボソームの実用化はひとつの解決策となりうる。ウサギ人工心肺後凝固障害モデルを作成し投与実験を行い、H12-(ADP)-リボソームが組織損傷部位において血小板凝集を促進し、止血血栓形成時間を短縮することを示した。今回の前臨床段階実験において、H12-(ADP)-リボソームは心臓血管外科手術後の血小板輸血量を低減させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓外科手術における術後出血は血小板機能障害、消費性凝固障害等が複雑に関連して生じる人工心肺後凝固障害と言われる病態がある。これを制御し輸血使用量を低減させることが出来れば、少子高齢化を迎え献血による輸血製剤が近い将来に不足する見通しである我が国では大きな意義がある。今回心臓手術後と限られた領域であるが血小板代替物であるH12-(ADP)-リボソームの有用性を明らかにし、臨床応用への基礎データを得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：The use of blood transfusion products in cardiovascular surgery is very large. While there is a societal demand to reduce this, the practical application of the platelet substitute, H12-(ADP)- liposomes, could be one solution. A rabbit model of post-cardiopulmonary bypass coagulopathy was created and administration experiments were conducted, it was shown that H12-(ADP)-liposomes promoted platelet aggregation at the site of tissue injury and shortened hemostatic thrombus formation time. In this preclinical phase experiment, it was suggested that H12-(ADP)-liposome may reduce platelet transfusion volume after cardiovascular surgery.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：人工血液 血小板 人工心肺 凝固障害 心臓血管外科手術

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

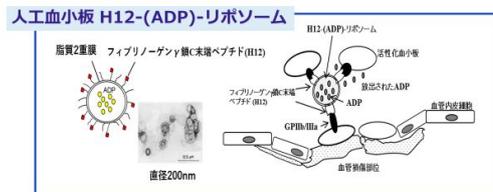
心臓外科手術における人工心肺後凝固障害は血小板機能障害、消費性凝固障害等が複雑に関連して生じる病態であるが、制御困難で心臓外科手術の輸血製剤使用量は極めて多い。これを低減させることは社会的な要求であるが、血液代替物の実用化はひとつの解決策となる可能性がある。

2. 研究の目的

血小板代替物である H12-(ADP)-リポソームは、低血小板状態においても有効な止血能をもつことが示されているが、ウサギで人工心肺後凝固障害モデルを作成し、H12-(ADP)-リポソームの有用性を明らかにし、臨床応用への基礎データを得ることが本研究の目的である。

本研究の目的

- 人工心肺動物モデルを用いて人工血小板 H12-(ADP)-リポソームの人工心肺後凝固障害制御における有用性について検討し、前臨床段階での評価を行った。



3. 研究の方法

実験では NZW ウサギ(3kg)を用いて人工心肺後凝固障害モデルを作成し、人工心肺手術終了後、Platelet poor plasma 単独(PPP 群)、Platelet rich plasma 単独(PRP 群)、PPP + H12-(ADP)-リポソーム (PPP + H12 群)、PRP + H12-(ADP)-リポソーム (PRP+H12 群)の4群に分け術後投与を行い、血液凝固止血能の評価を行った。

大動物人工心肺モデル(CPBモデル)

- ✓ New Zealand white rabbit (体重 3kg)
- ✓ 新生児用人工肺を使用した(MERA Excelung, 膜表面積:0.6m<sup>2</sup>)
- ✓ PVC製回路(表面コーティングなし)を使用
- ✓ 回路内充填量250ml(4%ヒトアルブミン, ドナーウサギ由来の赤血球、生理食塩水)
- ✓ 上行大動脈に送血管(8Fr)、右心耳に脱血管(10Fr)を留置
- ✓ 人工心肺流量 80-100ml/kg/min
- ✓ 人工心肺技師が操作



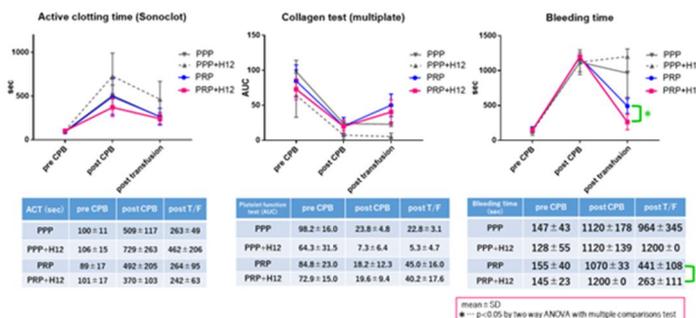
4. 研究成果

1) PPP 群と PPP+H12 群では血液凝固止血能の改善が認められず、新規に(不活化していない)血小板が投与される必要があると考えられた。

2) PRP 群と PRP+H12 群では血小板数、血液凝固能検査、血小板機能検査において

では同等の改善がみられたが、出血時間検査においては PRP + H12 群が PRP 群を有意に上回る改善を示し (PRP+H12 群:257 ± 121vs PRP 群:488 ± 122 sec, p<0.001)、H12-(ADP)-リポソームが組織損傷

人工心肺後凝固障害の評価



部位において血小板凝集を促進し、止血血栓形成時間を短縮するべく作用したと考えられた。今回の検討において、H12-(ADP)-リポソームは人工心肺後凝固障害の制御に有用で、術後血小板輸血量を低減させる可能性が示唆された。本研究の成果をもとに H12-(ADP)-リポソーム投与の臨床応用の実現に向けた検討を行うことが出来る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石田 治、堤 浩二、田口眞一
2. 発表標題 再現性の高い人工心肺動物モデルの作成法
3. 学会等名 日本胸部外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 治、萩沢康介、鈴木英紀、木下 学
2. 発表標題 人工血小板H12-(ADP)-リポソームによる人工心肺後凝固障害の制御、前臨床段階における評価
3. 学会等名 血液代替物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田 治、堤 浩二、田口眞一
2. 発表標題 人工血小板による人工心肺後凝固障害の制御
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Ishida, Kosuke Hagiwara, Nozomu Yamanaka, Koji Tsutsumi, Manabu Kinoshita
2. 発表標題 A synthetic platelet substitute for post cardiopulmonary bypass coagulopathy
3. 学会等名 2019 Military Health System Research Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Ishida, Kohsuke Hagiwara, Nozomu Yamanaka, Koji Tsutsumi, Hidenori Suzuki, Shinji Takeoka and Manabu Kinoshita
2. 発表標題 Therapeutic Potential of Fibrinogen gamma Chain Peptide Coated, ADP Encapsulated Liposomes, as a Synthetic Platelet Substitute, for Post-Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy
3. 学会等名 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----