

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02087

研究課題名(和文)酸化ストレスに対する防御機能を有する人工赤血球製剤の創製と体内評価

研究課題名(英文)Artificial red cells with a defense function to oxidative stress

研究代表者

酒井 宏水 (SAKAI, HIROMI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70318830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工赤血球(HbV)は、酸素を結合する蛋白質Hbを濃度高く内包した微粒子(280 nm)である。その濃厚分散系は輸血代替物として機能する。本研究では、HbVの投与後の酸化劣化を抑制させるため、まずNADHを共存させると、擬似カタラーゼ活性、擬似SOD活性が得られmetHbの生成が抑制されること、またその機序を多角的に解明した。更に、赤血球の解糖系が産生する電子エネルギーの活用によるmetHbの間接的な酵素的還元系の構築とその機能向上を検討し、メチレンブルーよりも優れた電子伝達分子を発見した。他方、CO徐放の効能があるCO結合HbVについて、脳神経系への影響が軽微である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工赤血球(HbV)は、感染源、血液型を含まず、長期保存ができ、現行の献血-輸血技術を補完する製剤として期待されている。本研究の成果は、人工赤血球製剤の投与後の酸化劣化を遅延させて酸素運搬機能の向上をもたらすこと、またCO徐放効果も含めて様々な疾患の治療への応用につながると考えら得る。また、学術的観点から、まず1)赤血球解糖系エネルギーを活用して化学反応に用いる新しい考えを構築したこと、2)補酵素として知られるNADHについて赤血球内における新しい役割を提案できたこと、そして3)毒ガスCOの生体内における有用性と安全性が明らかになりつつあることを意義として挙げる事ができる。

研究成果の概要(英文)：Artificial red cells (HbV) are being developed as a transfusion alternative.

To prolong the functional life span of HbV in blood circulation by preventing methHb formation, we studied two approaches. We clarified that coexistence of NADH with HbO₂ induces pseudo-catalase and pseudo-SOD activities by stoichiometric interaction of NADH with alpha chain of HbO₂, and retards methHb formation. Also we established an indirect enzymatic methHb reducing system by extracting glycolytic energies produced in erythrocytes using methylene blue (MB) and other phenothiazine dyes in circulating blood, and found out better dyes than MB, such as Azure B. Carbon monoxide-bound HbV releases CO and mitigates oxidative and inflammatory diseases. We clarified that the released CO does not seem to influence the cranial nervous system. The results will contribute to the improvement of functional lifespan of HbV and also application to other diseases in addition to its usage as a transfusion alternative.

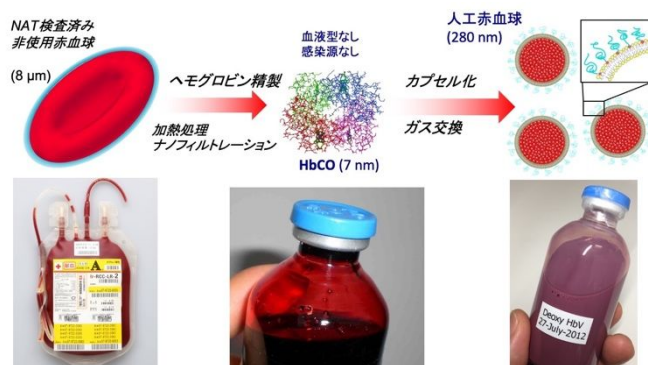
研究分野：人間医工学

キーワード：人工臓器学 人工赤血球 リボソーム 輸血代替 電子伝達系 蘇生液 輸液 ヘモグロビン

1. 研究開始当初の背景

人工赤血球(HbV)は、酸素を結合する蛋白質ヘモグロビン(Hb)約3万個を脂質膜で包んだ小球粒子(直径: 約250 nm)である。その濃厚分散系(占有体積40%, [Hb] = 10 g/dL)の特徴は、a) 血液型が無い、b) ウィルスなど感染源を排除、c) 室温で2年以上の備蓄が可能、d) 大量投与してもRESを経て分解排泄される、e) 血漿中に均一に分散し、赤血球が到達し得ない末梢組織にも酸素を供給する、更に f) 出血性ショック蘇生液、臓器灌流液として、優れた効能を示す(Sakai et al., *Crit Care Med* 2004; *J Intern Med* 2008; *Shock* 2012; *Transplantation* 2015; *Sci Rep* 2015,ほか)。北米で展開された修飾Hb(分子内架橋体、重合体)は、血管内皮由来弛緩因子(NO)を捕捉し、血管収縮や血管損傷などを起こすが(Natanson et al, *JAMA* 2008; 299:2304-12)、g) 対してHbVは、本来毒性をもつHb分子を脂質膜で覆うことで、Hbの副作用を回避できる(Sakai et al., *J Biol Chem* 2008ほか)。これらHbVの優れた性能については、国際的にみても他者の追随を許していない。研究代表者らは、現行の輸血治療を「補完」することのできる、本製剤(現行スペック)の実用化を目指した研究開発を受けて進めている。

しかし、Hb精製工程で化学的に不安定なmetHb還元酵素系を排除したHbVは、Hbの自動酸化($\text{HbO}_2[\text{Fe}^{2+}] \rightarrow \text{metHb}[\text{Fe}^{3+}] + \text{O}_2^-$) および、体内で活性酸素(ROS: O_2^- , H_2O_2)やNO等の攻撃を受けてmetHbを生成(メト化)するため、機能寿命に限界があることが課題である。申請者らは基盤研究(B)H25-27でこの課題に取組み、メチレンブルー MB^+ およびその類縁体の投与により赤血球解糖系の産生する電子エネルギーをNADHから引出し、HbVのmetHbを還元する「間接的な酵素的還元系」を構築し効果を得た(Sakai et al., *Bioconjugate Chem* 2014; *ibid.* 2015)。更にこの補酵素NADHについて精査したところ、条件を選べば意外と安定で、HbV粒子内に生理条件の約100~200倍の濃度(1~2 mM)のNADHを内包させると、非酵素的にmetHb生成を遅延することを示す投与試験結果を得た(特願2016-040494)。これを発展させれば、不安定な酵素が無くても簡便に、再灌流傷害で増強される過剰な内因性ROS, NO等に対する新しい防御になるのでは? と考えた。



他方、COを結合したCO-HbVは、メト化に対して耐久性を示すだけでなく、出血性ショック蘇生液として投与するとCO徐放により再灌流障害が低減し(Sakai et al., *Shock* 2009, 特許第5020525号)、更に、肺線維化症モデル(*Biomaterials* 2014)、潰瘍性大腸炎モデル(*J Control Release* 2016)、膵炎モデル(*Int J Nanomed* 2016)では症状が緩和し、「毒をもって毒を制する」新しい人工赤血球の可能性を示唆した。ROSやNOの産生に関わるヘム蛋白質酵素にCOが結合することを機序と想定している。Mottlerlinら報告したCO-RM錯体(*Circ Res* 2003;93:e2-8)に比べ、CO放出量・安全性ともに優れているが、COは毒ガスでもあり、CO-HbVの「効能」vs.「毒性」のバランスが十分に検討されていないことが、臨床応用に向けた課題であった。

2. 研究の目的

次の(1)~(3)に取組み、酸化ストレスに対する防御機能を有する「次世代型人工赤血球」の創製を目指す。

(1) NADHがHbVをROS等から防御するシステムの構築と機序の解明:

赤血球内において酸化型metHbは、補酵素NADHとNADH-cytochrome- b_5 reductaseおよびcytochrome- b_5 の作用により還元される。ところが、NADHをHbV粒子内に高濃度に共存させると、NADHを基質とする酵素系が無くてもメト化が遅延されることを明らかにし、更にROSだけでなく、NOや NO_2^- などメト化促進剤の添加に対してもメト化を遅延した。NADPHはメト化を遅延しないので、HbとNADHの特異な立体的相互作用の可能性が示唆された。そこで、この新しい反応系/防御機能の機序を、分子科学的手法により理解する。また、電子伝達物質の利用によるmetHb還元効果も期待する。

(2) 赤血球解糖系の電子エネルギーの活用によるmetHbの間接的な酵素的還元:

これまでの検討から、赤血球の産生する電子エネルギーを用いて、メチレンブルー(MB^+)の投与によってこれを引き出し、HbV粒子内のmetHbを還元できることが解っている。 MB^+ を含むPhenothiazine系の電子伝達物質について、動物投与試験から MB^+ よりも優れるものを見出す。

(3) COを結合したCO-HbVの投与効果の機序と安全性の追求：

申請者らは、ラット出血性ショックモデルに対してCO-HbVを投与し、十分な蘇生効果と全身的な再灌流障害を低減する結果を得た。酸素の200倍の結合力を示すCOは意外とHbVから速やかに解離し、肺を通して呼気中に3~6時間程度で排出された(Sakai et al., *Shock* 2009)。このとき急性期の異常は無かった。しかし一般にCOガス中毒の影響は遅発的で、脳神経系に現れるので、CO吸入によるCOガス中毒モデルを作成し、脳神経系への影響の評価法を構築する。次いで、CO-HbV単回負荷投与および出血性ショック蘇生を行い、血中HbCOレベルの推移、脳神経系への影響を精査し、COガス中毒が現れない至適投与条件を見出す。

3. 研究の方法

(1) NADHがHbVをROS等から防御するシステムの構築と機序の解明：

NADH-Hb共存系に対して、酸化促進剤であるH₂O₂, NaNO₂, NOを添加した場合のmetHb生成抑制効果について調べた。その機序を明らかにするため、擬似カタラーゼ、擬似SOD活性を計測した。また、NADHをHbVに内包させて、Wistar系ラットに投与し、metHbの推移を検討した。NADH-Hb系の擬似酵素活性の機序を検討するため、Lineweaver-Burk Plotによる解析、IHP, PLPの共存効果、³¹P-NMR, HPLC, ドッキングシミュレーションによる相互作用部位の特定を行った。

(2) 赤血球解糖系の電子エネルギーの活用によるmetHbの間接的な酵素的還元：

これまでに、メチレンブルー-MB⁺およびその類縁体の投与により赤血球解糖系の産生する電子エネルギーをNADHから引出し、HbVのmetHbを還元する「間接的な酵素的還元系」を構築し効果を得ているが(Sakai et al., *Bioconjugate Chem* 2014; *ibid.* 2015)、*in vitro*の検討に留まっていた【図1】。そこで、Phenothiazine系を中心とする色素について*in vivo*の検討を行い、最適な電子伝達系物質の特定を行う。予めmetHb含量を高くしたHbVをWistar系ラットに投与した後に色素を投与し、経時的に採血してmetHb含量を追跡した。出血性ショック蘇生後の色素投与についても検討した。さらに、metHb含量の低いHbVを投与した後にMBの反復投与を行いHbVの機能寿命の更なる延長の可能性を見出した。

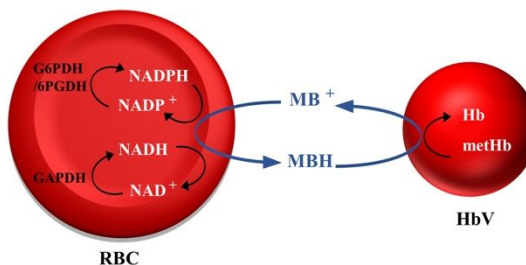


図1 赤血球内の解糖系からMB⁺を介して電子エネルギーを引き出し、人工赤血球内のmetHbを還元することが可能になった。

(3) COを結合したCO-HbVの投与効果の機序と安全性の追求：

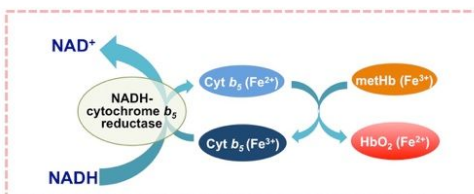
Wistar系ラットを3000ppmのCOガスに暴露させてCO中毒モデルを作成し、血中HbCOレベルの推移と脳組織の観察(HE染色、TUNEL染色、8-OHdG染色)から障害の程度を確認した。次いで、CO-HbVを投与した場合について比較検討した。

4. 研究成果

(1) NADHがHbVをROS等から防御するシステムの構築と機序の解明：

毒性の少ないと思われる抗酸化機能を有する化合物をオキシヘモグロビン(HbO₂)と共存させるスクリーニングにより、還元型NADHが最もメト化の抑制効果があることを見出した。また、NADHは、酸化促進剤であるH₂O₂, NO, NaNO₂の添加に対してもmetHbの生成を抑制することも判明した。更に、NADHとHbO₂の共存により、極めて高い擬似カタラーゼ活性、擬似SOD活性を示すことも明らかになった【図2】。高純度HbO₂溶液とNADHのみをリポソームに内包させた人工赤血球を調製し、人工赤血球に応用したところ、NADHを共存させない場合に比べmetHb生成抑制効果がみられ、よりメト化を抑えることができる可能性が示唆された(Yamada, Sakai, *ACS Chemical Biology* 2017)。そこで、このメト化抑制の機序について検討を行い、NADH共存中のHbO₂自動酸化中間体のHPLC分析、Lineweaver-Burk plotによる擬似酵素活性のIHP,

(A) Classical role of NADH as a coenzyme for metHb reduction



(B) New roles of NADH for retarding metHb formation

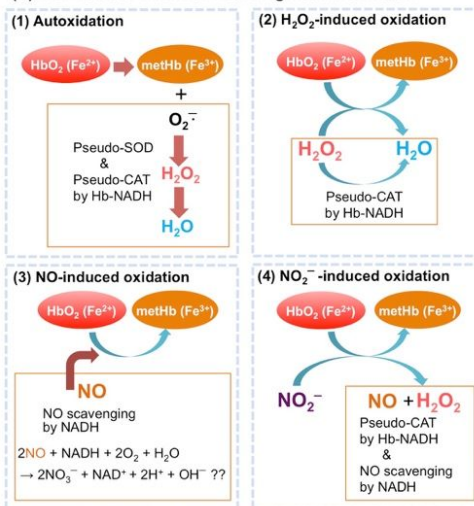


図2 (A)従来知られているNADHの補酵素としてのmetHb還元作用における役割と、(B) HbO₂とNADHが共存することで生じる擬似酵素活性によるmetHb生成抑制効果

DPG添加による拮抗阻害作用の解析、HbO₂とNADH共存中の³¹P NMR分析、またHbO₂とNADHのドッキングシミュレーションにより【図3】、HbO₂の鎖のヘム近傍にNADHが相互作用することがメト化抑制に寄与していることが解明された(Yamada et al., *Biochemistry* 2019)。本成果は、今後の人工赤血球の実用化への貢献につながると考える。

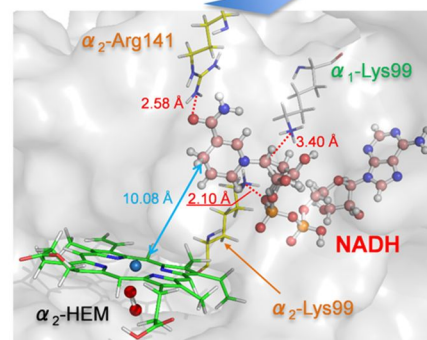
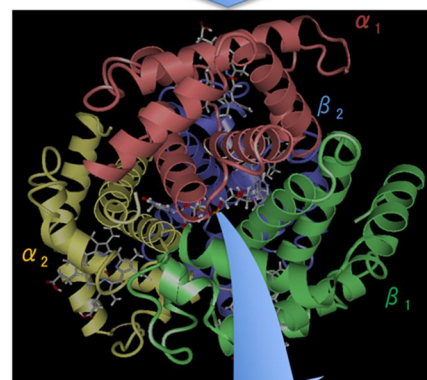
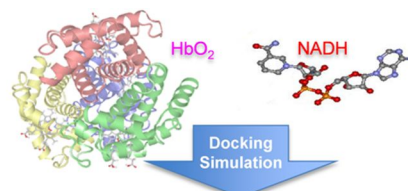


図3 .NADHがHbO₂の鎖近傍と相互作用することが多角的検討から明らかにされた。

(2) 赤血球解糖系の電子エネルギーの活用によるmetHbの間接的な酵素的還元：

これまでの*in vitro*の試験で候補物質として選択されたPhenothiazine系色素を中心とする電子伝達物質(MB⁺, dimethyl methylene blue, Azure A, B, C, Toluidine blue, Tolulene blue, Brilliant cresyl bule)について検討した。Wistar系雄性ラットに対して、metHb含量が50%程度のHbVを10 mL/kg投与した後に、色素を1回投与し、metHbの含量の推移を追跡したところ、Azure Bを投与した場合が最も低いmetHb率にまで速やかに低下し、その持続時間も長かった。この結果を受け、さらに出血性ショックモデルを用いた評価を行った。循環血液量の50%を脱血させてショック状態にした後に、HbV/albuminを投与して蘇生した。metHb含量が約50%に到達した時点でMB⁺あるいはAzure Bを投与したところ、Azure Bで還元効果が大きくなる結果が得られた(Ghirmai et al., *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018)。本研究は、Lund Univ. (Sweden)との共同研究として進められた。さらに、出血性ショック状態のラットにHbV/albuminを投与して蘇生した後、MB⁺を7, 24, 48h後に反復投与することによって、HbVの機能寿命を大幅に延長する結果が得られた(Sakai & Leong, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019)。

(3) COを結合したCO-HbVの投与効果の機序と安全性の追求：

これまでに3000ppmのCOに暴露させたCO中毒モデルラットの脳組織評価によって、CO中毒における脳組織の変化が過去の報告と相違ないことが確認できた。またCO曝露中の血中COHb濃度の推移と脳障害の関連について検討したところ、脳障害がみられたラットの血中COHb濃度は全て30%以上であった。COを結合させたCO-HbVをラットに経静脈投与し、7、14、21日後に脳組織標本(HE染色、TUNEL染色、8-OHdG染色)を作製し、海馬の壊死細胞数を計測して脳障害を評価したところ、影響は極めて軽微であることを明らかにし、国際学会(17th-ISBS)にて発表した。この結果を受け出血性ショック蘇生モデルを用いて大量に投与した場合について、脳組織保護効果を期待する試験を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 H. Sakai, C. Leong.	4. 巻 47(1)
2. 論文標題 Prolonged Functional Life Span of Artificial Red Cells in Blood Circulation by Repeated Methylene Blue Injections.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artif. Cells, Nanomed. Biotechnol.	6. 最初と最後の頁 3123-3128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21691401.2019.1645157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 K. Taguchi, S. Nagao, H. Maeda, H. Yanagisawa, H. Sakai, K. Yamasaki, H. Watanabe, M. Otagiri, T. Maruyama.	4. 巻 25(1)
2. 論文標題 Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 1266-1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2018.1477860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 B. Takase, Y. Higashimura, K. Hashimaito, H. Asahina, Y. Tanaka, M. Ishihara, H. Sakai	4. 巻 52(3)
2. 論文標題 Myocardial Electrical Remodeling and Arrhythmogenic Substrate in Hemorrhagic Shock-Induced Heart: Anti-Arrhythmogenic Effect of Liposome-Encapsulated Hemoglobin (HbV) on Myocardium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 378-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001262.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Hagiwara, M. Kinoshita, M. Takikawa, S. Takeoka, D. Saitoh, S. Seki, H. Sakai	4. 巻 59(10)
2. 論文標題 Combination therapy using fibrinogen gamma-chain peptide-coated, adenosine-5'-diphosphate-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transfusion	6. 最初と最後の頁 3186-3196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/trf.15427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Shonaka, N. Matsuno, H. Obara, R. Yoshikawa, Y. Nishikawa, Y. Ishihara, H. Bochimoto, M. Gochi, M. Otahi, H. Kanazawa, H. Azuma, H. Sakai, H. Fukuhara	4. 巻 14(12)
2. 論文標題 Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0226183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 東寛、酒井宏水.	4. 巻 60(9)
2. 論文標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の臨床への橋渡し研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1084-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.1084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada M, Matsuhira T, Yamamoto K, Sakai H	4. 巻 58
2. 論文標題 Antioxidative Pseudoenzymatic Mechanism of NAD(P)H Coexisting with Oxyhemoglobin for Suppressed Methemoglobin Formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1400-1410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b01314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 酒井宏水	4. 巻 64
2. 論文標題 人工赤血球 (ヘモグロビン ベシクル) 製剤の新しい利用法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本輸血細胞治療学会誌	6. 最初と最後の頁 589-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3925/jjtc.64.589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 酒井宏水	4. 巻 46
2. 論文標題 輸血代替の他にもさまざまな利用が期待される「人工赤血球」とは	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 832-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 久禮智子、酒井宏水	4. 巻 60
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jasco Report	6. 最初と最後の頁 34-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 酒井宏水, 奥田千愛, 久禮智子	4. 巻 25
2. 論文標題 人工赤血球の開発と臨床応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA (Life Support and Anesthesia)	6. 最初と最後の頁 1139-1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada M, Sakai H	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 Hidden Antioxidative Functions of Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Coexisting with Hemoglobin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1820-1829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.7b00174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rikihisa N, Watanabe S, Saito Y, Sakai H	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 Artificial Red Blood Cells as Potential Photosensitizers in Dye Laser Treatment Against Port-Wine Stains (Review).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 E14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb8020014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi K, Yamasaki K, Sakai H, Maruyama T, Otagiri M	4. 巻 106(9)
2. 論文標題 The Use of Hemoglobin Vesicles for Delivering Medicinal Gas for the Treatment of Intractable Disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2392-2400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ghirmai S, Bulow L, Sakai H	4. 巻 46(7)
2. 論文標題 In vivo evaluation of electron mediators for the reduction of methemoglobin encapsulated in liposomes using electron energies produced by red blood cell glycolysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1364-1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21691401.2017.1397003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohta H, Kaga M, Li H, Sakai H, Okamura K, Yaegashi N	4. 巻 8(3)
2. 論文標題 Potential New Non-Invasive Therapy Using Artificial Oxygen Carriers for Pre-Eclampsia (Review)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 E32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb8030032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 酒井宏水	4. 巻 34(2)
2. 論文標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本Shock学会Proceedings	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 山田孫平、久禮智子、松平崇、山本恵三、酒井宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンとNAD(P)Hとの相互作用により生じる抗酸化機能 - 人工赤血球のメト化抑制の作用機序について
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤
3. 学会等名 第34回 日本Shock学会総会 (シンポジウム1: Recent Progress in Shock Research) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Sakai
2. 発表標題 Electron mediators shuttling between erythrocytes and liposomes encapsulating hemoglobin (artificial red cells) to reduce methemoglobin by using abundant glycolytic electron energies (COLL 754)
3. 学会等名 American Chemical Society Fall 2019 National Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Sakai
2. 発表標題 Artificial red cells project in Japan (Presidential Lecture)
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chie Okuda, Hiromi Sakai
2. 発表標題 Effects of carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles on the cranial nervous system
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Kure, Hiromi Sakai
2. 発表標題 Preparation of Hb vesicles using rotation-revolution mixer for high encapsulation efficiency
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 人工赤血球(ヘモグロビンベシクル)製剤の新しい利用法
3. 学会等名 第66回日本輸血細胞治療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 人工赤血球製剤の生体適合性：非臨床試験による安全性の評価
3. 学会等名 第25回日本血液代替物学会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Sakai
2. 発表標題 Present Status of Blood Substitute Research in Japan
3. 学会等名 Symposium: “Transportador artificial de oxigeno” / Academia Nacional de Medicina de Mexico（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 人工赤血球(ヘモグロビンベシクル)の医療応用
3. 学会等名 MBTオープンミーティング2018 in 東京（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Sakai
2. 発表標題 Translational Research of Artificial Red Cells for a Transfusion Alternative and O2/CO Therapeutics
3. 学会等名 6th World Congress on Nanomedical Sciences (ISNSCON 2018)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発
3. 学会等名 第1回 日本集中治療医学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromi Sakai, Magohei Yamada
2. 発表標題 Hidden antioxidative functions of NADH coexisting with hemoglobin
3. 学会等名 The 254th ACS National Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤
3. 学会等名 第25回小児ITP研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromi Sakai
2. 発表標題 Translational Research of Hb-vesicles (Artificial Red Cells) for a Transfusion Alternative and O ₂ /CO Therapeutics
3. 学会等名 XVI-International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井宏水、小田切優樹、東寛、木下学、高瀬凡平、河野光智、岩本美智子、堀之内宏久、高折益彦、小林紘一
2. 発表標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究
3. 学会等名 第25回日本血液代替物学会 年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井宏水
2. 発表標題 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究
3. 学会等名 日本赤十字社 第30回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田孫平、松平崇、山本恵三、酒井宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンとNAD(P)Hとの共存により生じる抗酸化作用の機序
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 T.M.S. Chang, J. Jahr, & H. Sakai.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Nanobiotherapeutic Based Blood Substitutes (in press)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヘモグロビンのメト化抑制能を有する人工赤血球	発明者 酒井宏水、山田孫平	権利者 奈良県立医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/008187	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

奈良県立医科大学医学部化学教室
<http://www.naramed-u.ac.jp/~chem/>

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
研究 分担者	松平 崇 (Matsuhira Takashi) (20570998)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究 分担者	山本 恵三 (Yamamoto Keizo) (90254490)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	
研究 分担者	山田 孫平 (Yamada Magohei) (90839317)	奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師 (24601)	
研究 協力者	久禮 智子 (Kure Tomoko) (20745799)	奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師 (24601)	
連携 研究者	川口 昌彦 (Kawaguchi Masahiko) (60275328)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	