

噴霧真空凍結乾燥技術を用いた赤血球の凍結乾燥法の検討

ビジネスエンジニアリング専攻 産学官共創コース

アルバック未来技術協働研究所/中川・清野研究室 此尾 友花

1. はじめに

本研究は、阪大内にあるアルバック未来技術協働研究所にてインターンシップ・オン・キャンパス(IoC)を通じて行っております。IoCでは大学に居ながら企業の研究者の方々と同じ居室で研究活動に取り組み、社会実装を意識した先進的な研究開発に携わらせていただいております。さらに本研究を遂行するに当たり、共同研究先である医学系研究科 産科学 婦人科学教室の先生方より多くの御協力と御助言を賜りました。本研究の背景となるのは、産科危機的出血と呼ばれるお産の際に大量に出血し命を落としてしまう問題です。本邦において、妊産婦死亡は10万人あたり3.3~3.4人程度と減少してきたものの⁽¹⁾、大出血は依然として大きな課題の一つです。このような産科危機的出血は日本の出産の過半数を担う小規模施設において、リスクの低い妊産婦でも突発的に発生しうるとされています。しかし、輸血用赤血球製剤は発注すると使用期限が近づいても返却できず、使用しなければコストを回収できないことから、多くの小規模施設では輸血用製剤を常備していません。

2. 赤血球製剤の長期・常温保存を目指して

そこで、我々は長期間の備蓄を実現でき、さらに水に戻すだけで即座の輸血開始が可能な**凍結乾燥赤血球**を研究・開発しております(図1)。

凍結乾燥(フリーズドライ)は、試料を凍結させ、その後、真空中で水分を昇華させて乾燥します。赤血球製剤を凍結乾燥粉末化する目的は、液体中で起きうる化学反応を抑制し、保存安定性を向上させるためです。赤血球の凍結乾燥を成功させるためには、まず凍結工程で生じる損傷を最小限に抑えることが重要です。凍結中の細胞内外への氷晶の形成により引き起こされる機械的損傷および細胞内外の溶液濃度の違いにより引き起こされる化学的損傷は、細胞に大きなダメージを与えるためです⁽²⁾。

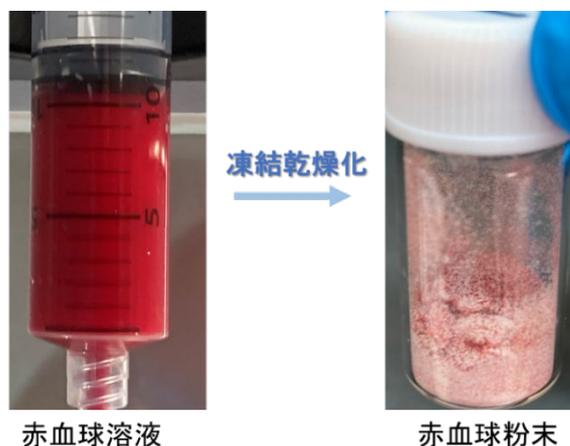


図1：赤血球粉末製剤化について

(左) 赤血球を含む緩衝溶液

(右) 実際の凍結乾燥赤血球

(1) T. ADACHI, "産科領域の血栓・出血への対応, 臨床的な側面から", 日本血栓止血学会誌, Vol.32, No.5 (2021) 582-93

(2) P. Mazur, "Freezing of Living Cells: Mechanisms and Implications.", The American journal of physiology, Vol.247, No.3 Pt 1 (1984) C125-42

3. 微噴凍結乾燥技術(マイクロパウダードライ：μPD)

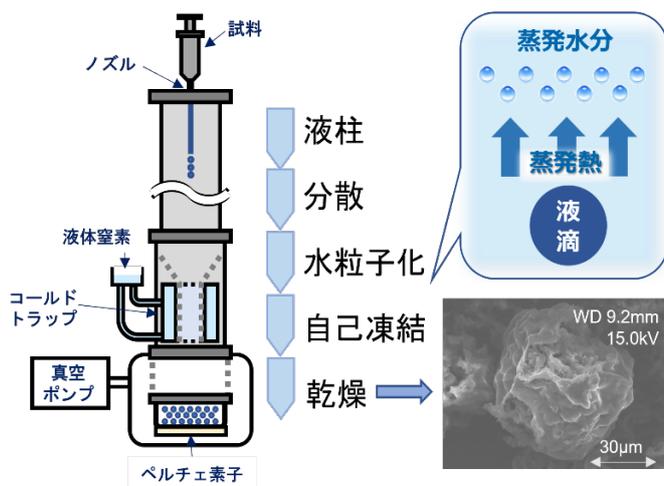


図 2：μPD の略式図と粉体 SEM 画像

本研究では超高速冷却速度を持つ、**微噴凍結乾燥技術(マイクロパウダードライ：μPD)**を用いて、赤血球の凍結乾燥化を行っています。μPDでは(図2)、初めに真空中に溶液を噴射します。初めは液柱の状態ですが、表面張力によって徐々に溶液が分散し、水粒子を形成します。次に真空中で水粒子の水分が蒸発し、蒸発潜熱が奪われ、液滴温度が低下することにより自己凍結して氷粒子を形成します。そして最後に、氷粒子は装置内の加熱冷却棚に堆積し、加熱され、水分は昇華します。

μPDの冷却速度を用いれば氷晶形成による**細胞損傷を抑制**できると考えます。凍結工程において、μPD法は従来用いられることの多い緩慢凍結法よりも赤血球の形状・溶血度ともに維持できたことが分かっています。さらに、μPD乾燥粉体は多孔質な形状であり**溶解性に優れている**ため、輸血の際の緊急使用時に迅速な対応が可能です(図3)。

現在、μPD噴霧凍結乾燥後の赤血球の生存率は20%ほどとなっています。実際の臨床現場に用いるためには、今後もさらに凍結乾燥時の**溶血を抑制**する必要がありますが、μPD凍結乾燥法は赤血球凍結乾燥法の有効手法の一つだと考えています。博士課程での取り組みとして、修士課程研究では十分に考慮できなかった凍結乾燥保護物質や乾燥・再水和条件の最適化に取り組みます。

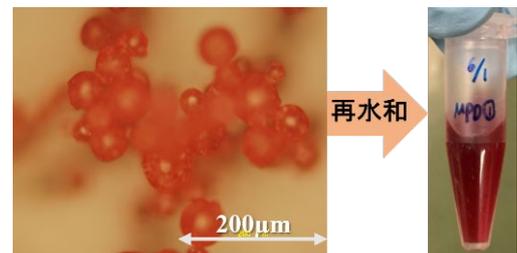


図 3：(左) μPD 凍結乾燥赤血球粉体
(右) 再水和後の赤血球溶液

4. さいごに

この微噴凍結乾燥技術を確立することで**保管や移送に優れた赤血球製剤**を作製できます。さらに、医療施設の整備されていない貧困地域、また国内では分娩の約半数を占める小規模医療機関などの**緊急輸血へのアクセスが悪い状況下で発生した出血への対応**が期待されます。

改めまして、この度本稿を執筆させていただく機会をくださり誠にありがとうございます。研究を進めるに当たり、研究者としての基本姿勢から多くのことをご教授頂きました、アルバック未来技術協働研究所の村上裕彦招聘教授をはじめ、西橋勉招聘研究員、川合健太郎招聘研究員、上松天招聘研究員に心から御礼申し上げます。また、医学系研究科産科学婦人科学教室の研究チームの先生方にも深く感謝申し上げます。さらに日頃より多くのご支援を賜りましたビジネスエンジニアリング専攻の中川貴教授、清野智史准教授、倉敷哲生教授に厚く感謝申し上げます。