

氏名	山 村 一
学位の種類	学 術 博 士
学位授与番号	博 甲 第 942 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 28 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文題目	赤血球の過冷却保存に関する基礎的研究
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 藤田勇三郎 教授 田坂賢二 教授 三浦嘉也 教授 田中英彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

現在 5℃で保存される赤血球製剤の保存中の代謝の抑制は十分でないため、有効期限が短い。赤血球製剤の保存法を改善するために、血液を過冷却状態で保存する過冷却保存法を考案した。そこで、赤血球に及ぼす保存温度の影響について検討し、過冷却保存の可能性と有用性を明らかにした。

赤血球の糖代謝は保存温度が低下するに従って抑制されたが、-2℃以下では赤血球の輸血後生存率及び正常性に悪影響が及ぼされた。0℃以下では、赤血球膜の脂質は完全なゲル状態にあり、membrane vesicle及びstomatocyteの生成さらにK⁺の漏出及び溶血が増加することがわかった。この原因の1つとして、膜タンパク質周辺における脂質のpacking defectsが考えられた。ところが、di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 及びvitamin Eを保存液に添加すれば0℃以下のvesicle生成と溶血が低値に維持され、DEHPを含んだバッグ(現行のバッグ)を使用するあるいはvitamin E存在下であれば赤血球の0℃保存は安全に実施できることがわかった。そして、5℃保存を前提に開発された保存液を使用して0℃保存を行えば、赤血球の有効期限はさらに2週間延長できることがわかった。したがって、赤血球の過冷却保存は0℃において実施可能であり実用的な有用性も高いことが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在、赤血球製剤は5℃で液状保存されているが、保存中の代謝の抑制は十分でない。著者は赤血球製剤の保存法改善を目的として、血液の過冷却保存に関して輸血学的に基礎

的検討を行い、過冷却保存の可能性と有用性を明らかにした。論文にはこれらの研究業績が5章にわたって論述されている。

- (1) 赤血球の保存状態に及ぼす温度の影響について検討を行い、赤血球の保存効果の高い温度が0℃であることを明らかにした。すなわち、保存中の赤血球の糖代謝は保存温度の低下に従って抑制されたが、輸血後の生存率に相関する指標は0℃及び-2℃で最も良好に維持され、一方保存中の溶血は-2℃では増加することから、0℃が適温であることを見出した。
- (2) 赤血球の過冷却保存の安全性について検討した結果、0℃は安全性の高い保存温度であることを明らかにした。赤血球への障害の有無を判定できる低浸透圧抵抗試験と自己溶血試験の結果は0℃と-2℃では障害がなく、現行の5℃よりも長期間赤血球の正常性を維持できること、membrane vesicleの生成は-2℃以下で増加することを示した。
- (3) 0℃での過冷却保存には保存容器であるバッグから溶出する可塑剤の赤血球に対する保護作用が寄与していることを明らかにした。
- (4) 過冷却保存中の赤血球に起こる各種変化について検討を行い、それらの機序を考察した。
- (5) 過冷却保存時の赤血球の保護剤として、可塑剤に代わりうるものを検索した結果、vitamin Eが有効であることを明らかにした。さらに、保存液へのvitamin Eの添加はリポソームを用いることにより効率的に行えることを見出した。

本研究は赤血球の過冷却保存を基礎的に検討し、貴重な赤血球製剤を0℃で過冷却液状保存することにより、有効期限が大幅に延長できることを見出したものであり、本研究で得られた知見は実用上極めて有用であるばかりでなく、学術上の寄与も少なくない。

よって、本論文は学術博士の学位論文に値するものと判定する。