

令和7年度 赤十字血液シンポジウム

《 中 四 国 ブ ロ ッ ク 》

日 時：令和7年11月29日(土)
13:00～16:40

会 場：中四国ブロック血液センター
1階ガイダンスホール
(広島市中区千田町2丁目5番5号)

開催形式：ハイブリッド（参集＋Web）

主催：日本赤十字社中四国ブロック血液センター

共催：広島県赤十字血液センター

日本輸血・細胞治療学会中国四国支部

後援：日本医師会 日本病院薬剤師会 日本看護協会

日本臨床衛生検査技師会 日本輸血・細胞治療学会

令和7年度赤十字血液シンポジウム

開催日：令和7年11月29日（土）

開催方法：ハイブリッド方式（参集＋Web）

会場：中四国ブロック血液センター1階ガイダンスホール

テーマ「血漿製剤・血漿成分製剤の臨床及び人工血液」

13:00～13:05

開会挨拶 芦田 隆司（日本赤十字社中四国ブロック血液センター 所長）

第1部 座長：麻奥 英毅（広島県赤十字血液センター 所長）

13:05～13:55

講演1：「現場でどう使う？血液製剤・分画製剤の適応と実践」

演者：板垣 充弘（広島赤十字・原爆病院 血液内科副部長）

13:55～14:45

講演2：「臓器移植におけるグロブリン製剤と血漿交換の役割」

演者：大段 秀樹（広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学教授）

14:45～15:00

休憩

第2部 座長：芦田 隆司（日本赤十字社中四国ブロック血液センター 所長）

15:00～15:45

講演3：「iPS血小板—iPLAT1試験から第2世代製剤の開発へ」

演者：杉本 直志（京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 特定准教授）

15:45～16:35

講演4：「人工赤血球の開発と臨床現場での出番」

演者：松本 雅則（奈良県立医科大学 血液内科 教授）

16:35～16:40

閉会挨拶 麻奥 英毅（広島県赤十字血液センター 所長）

現場でどう使う？ 血液製剤・分画製剤の適応と実践

広島赤十字・原爆病院 血液内科
板垣 充弘

背景

血漿分画製剤は、献血由来血液から精製される医療資源であり、血液内科領域を含む多岐にわたる臨床現場で不可欠な治療手段となっている。アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤 (IVIG)、新鮮凍結血漿 (FFP)、さらに凝固因子製剤などは、病態に応じて適切に用いることで、患者救命に直結することが少なくない。一方で、血液は献血者の善意に支えられた限りある資源であり、漫然とした投与を避け、適正使用を徹底することが強く求められている。

目的

本講演では、血液内科領域における主要な血漿成分製剤の適応と実臨床での使用例を提示し、その有用性と安全性を整理する。あわせて、輸血医療を支える職員一人ひとりの業務が、献血由来製剤を通じて患者救命にどのように結びついているかを明らかにし、血液資源の重要性を再認識することを目的とする。

内容

アルブミン製剤は血漿中に最も豊富に存在する蛋白であり、血漿浸透圧維持を通じ循環動態安定化に寄与する。臨床的には重症肝疾患、低アルブミン血症、循環不全を伴う集中治療領域で広く用いられており、臓器不全進展の抑制に有効である。

IVIG は多種多様な抗体を含む製剤であり、重症感染症や原発性免疫不全症のほか、自己免疫疾患においても使用される。血液内科領域では、抗がん剤治療後の免疫低下症例における感染防御、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する急速な血小板増加を目的とした治療が代表的である。ITP 患者では出血リスクを速やかに軽減し、臨床経過の改善に直結する。また、ギラン・バレー症候群や川崎病など自己免疫疾患においても治療効果が確立されており、IVIG は感染防御と免疫調整の両面で幅広く活用されている。

FFP は多種の凝固因子を含有し、凝固因子欠乏を伴う症例に対し投与される。血液内科で代表的な使用例は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) であり、血漿交換により異常因子を除去しつつ FFP を補充することで救命が可能となった。さらに、肝不全や播種性血管内凝固症候群 (DIC) における凝固因子補充にも必須である。

また、凝固因子製剤も重要な位置を占める。血友病 A および B に対する第 VIII 因子、

第 IX 因子補充療法は治療の基本であり、遺伝子組換え製剤が普及している現在においても、血漿由来製剤は希少疾患や緊急時において依然として有用である。

安全性と適正使用

血漿成分製剤は有効性が高い一方で、副作用も存在する。アルブミン製剤では循環過負荷、IVIG では発熱・頭痛、まれに腎機能障害や血栓症、FFP ではアレルギー反応に加え、輸血関連循環過負荷(TACO) や輸血関連急性肺障害(TRALI) が報告されている。従って、投与量・投与速度管理、投与適応の厳格な判断、そして副作用発生時の迅速な対応が不可欠である。さらに、限られた資源である血液を無駄なく活用するためにも「適正使用」の徹底が求められる。これは患者安全を守るのみならず、献血者からの善意を尊重する行為でもある。

結論

血漿分画製剤は血液内科領域において救命に直結する治療資源であり、その適応を正しく理解し、安全かつ有効に使用することが医療従事者の責務である。献血由来の血液製剤は有限であり、その適正使用を通じて一滴一滴を大切に扱う姿勢が必要である。献血者の思いと血液事業に従事する職員の努力が結びつき、臨床現場で患者の命を救っているという事実を再確認することで、輸血医療のさらなる質向上と職員のモチベーション向上につながることを期待する。

臓器移植におけるグロブリン製剤と 血漿交換の役割

広島大学大学院 消化器・移植外科学

大段 秀樹

抗体関連拒絶反応 (antibody-mediated rejection: ABMR) は、臓器移植後の長期的な移植成績を左右する重大な合併症の一つである。とくにドナー特異的抗体 (donor specific antibody: DSA) によって引き起こされる ABMR は、腎移植、心移植、さらには肝移植においても臨床的課題となっている。病理学的には、血管内皮障害、C4d 沈着、ならびに血中 DSA の検出などが特徴であり、ABMR は急性型と慢性活動性型に分類される。これに対する治療戦略は大きく分けて「免疫除去」と「免疫調整」の 2 軸で構成されており、その中核をなすのが血漿交換療法(PE) および静注免疫グロブリン製剤(IVIG) である。

血漿交換は、循環中の病的 DSA を物理的に除去する手法であり、急性 ABMR においては迅速な抗体低下を目的として施行される。補体やサイトカインなどの可溶性炎症因子の除去も副次的な治療効果として期待されるが、DSA は再産生されるため、血漿交換単独では効果が限定的である。これを補完するのが IVIG であり、抗体の中和、Fc 受容体への競合、補体活性の阻害、さらには抗炎症性サイトカインの誘導など多面的な免疫調節作用を有する。IVIG は血漿交換後の免疫調整の目的で併用されることが多く、加えてリツキシマブ等の B 細胞標的治療薬と組み合わせることで、より長期的な DSA 抑制が可能となる。

一方で、これらの治療は根本的な免疫記憶のリセットには至らず、再感作や慢性拒絶のリスクが残る。加えて、高用量 IVIG による腎障害や血栓症といった副作用、ならびに高コストと医療資源の集約的使用も無視できない。こうした課題を克服するべく、我々はより選択的かつ持続的な免疫制御を目指した脱感作療法 (desensitization) の臨床研究を進めている。

HLA の多様性は人類が進化の過程で獲得した病原体に対する生物学的防御機構であり、他人の HLA に感作されることで免疫応答の幅を広げてきた。しかしこの仕組みが、現代医療においては移植医療の障害因子として立ちはだかる。特に HLA 感作を受けた患者では、移植後に迅速かつ強力な二次免疫応答が生じ、ABMR のリスクが著しく高まる。これを回避するためには、単なる抗体除去や免疫抑制ではなく、「免疫記憶の巻き戻し」

が必要である。

我々は、B 細胞系譜（ナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞、抗体産生細胞）を段階的かつ選択的に制御することにより、一次免疫応答を温存しながら、感作に起因する病的な二次免疫応答のみを抑制する戦略を構築している。特に、CDC 陽性の高感作例に対しても移植を可能とするための免疫操作を試みており、腎移植・肝移植いずれにおいても臨床的成果が得られつつある。

本講演では、ABMR に対する血漿交換および IVIG 療法の作用機序、臨床応用、限界について概説するとともに、我々が取り組む脱感作療法の実際と、その先に見据える個別化医療や新規バイオマーカーを活用した治療モニタリングの展望についても紹介したい。臓器移植の進化とともに、免疫制御のあり方もまた変わりつつある。限られた医療資源の中で、いかに“命をつなぐ医療”を可能なものとするか、その一端を本講演で提示できれば幸いである。

iPS血小板—iPLAT1試験から 第2世代製剤の開発へ

京都大学iPS細胞研究所

杉本 直志

iPS 細胞は、ヒト胚を用いずに誰からでも作製できる多能性幹細胞であることから、再生医療のソース細胞として最適と目されているが、目的とする細胞を高品質に十分量製造できることがキーとなる。我々は、まず iPS 細胞から 3 遺伝子導入によって巨核球前駆細胞株 (imMKCL) を樹立し、これをマスターセルとした。ドキサイクリンの添加によって増幅するシステムを持つ imMKCL は、非添加成熟条件下で血小板の放出を促す新規薬剤や、最適な物理的環境を提供する“乱流型”バイオリアクターの開発によって、約 100 億個の iPS 細胞由来血小板 (iPS 血小板) を含む製剤が製造可能なシステムを構築できた (Cell Stem Cell, 2014; Cell, 2018)。

この製造システムは GCTP (再生医療等製品製造管理及び品質管理の基準) に基づき、iPS 細胞を用いる再生医療につきまとう非常な広範な病原微生物の伝播リスクや造腫瘍性リスクに対する検討も含めた膨大な非臨床安全性試験・品質試験を経て、2019 年から 2021 年にかけて世界初の iPS 血小板の臨床試験として iPLAT1 臨床研究が実施された (Blood, 2025; Blood Adv, 2022)。試験対象者は、抗 HPA-1a 抗体による血小板輸血不応症を合併した再生不良性貧血の女性 1 名であり、用量漸増方式の第 1 相試験として、0.5 単位、1.5 単位、5 単位の iPS 血小板が段階的に“自家”輸血された。3 用量の何れでも有意な有害事象は認められず、主要評価項目である安全性は確認された。他方で、副次評価項目である有効性 (輸血後の血小板数の増加) については、5 単位輸血後でも明らかな末梢血血小板数の増加は認められなかった。

非臨床試験においては良好な循環能・止血能を示していたにもかかわらず、iPLAT1 試験では血小板数の循環が観察されなかった理由として、以下の可能性が考えられた。①測定法の問題：iPS 血小板は献血血小板よりサイズが大きく、一般的な血球計数器では正確に捕捉できなかった可能性がある。フローサイトメトリー解析では、輸血後に大型の血小板が血液中に存在し、時間とともに減少していることが示唆された。②循環動態の違い：動物実験では、iPS 血小板の循環ピークが通常の血小板輸血よりも遅いことが示されており、今回の測定タイミング (輸血後 1 時間と 24 時間) ではピークを捉えられなかった可能性がある。③循環不全：抗 iPS 血小板抗体の産生や iPS 血小板の脱シアル化の可能性のほか、ごくわずかながら D ダイマーの上昇や白血球の一過性の増加が認められ

たことから、“免疫巨核球”が関与する“炎症性血栓”が誘導された可能性も考慮される。

以上の循環に関する課題の他、全ての人に免疫的に適合するユニバーサル性、品質と製造効率の改良を目指して、共同研究機関とのコラボレーションによって、第2世代 iPS 血小板の開発が進められている。もともと iPS 細胞は遺伝子改変が容易であることから、遺伝子改変によって HLA クラス I 欠失 iPS 血小板を作製し、その NK 細胞免疫に対しても問題ないという特異的な免疫形質を既に以前に確認していた (Stem Cell Reports, 2020)。そしてさらに基礎研究成果として、① “免疫巨核球”形質が生じるのに、シングルセル RNA-seq 解析結果から、STAT1-LIN28A-Let7-RALB 制御経路が関与 (Blood Adv, 2025)、②加齢に伴う KAT7 (HBO1) 活性の低下が、imMKCL の免疫形質誘導を介して血小板産生を阻害 (in revision)、③ KCNN4 を介したカリウムの外向き流が、正常なミトコンドリア機能を有する高品質血小板の産生に重要 (J Thromb Haemost, 2025)、④ imMKCL 成熟における適度な微小管不安定化が血小板産生に寄与 (PLoS One, 2025)、といった知見を見出している。

以上の発表成果を含めた新規生物学知見の獲得とともに、大型改良製造装置の開発により高い効率で高品質な製造を実現し、感染病原体が極限まで管理下に排除された HLA 欠失 iPS 血小板の他施設臨床試験を目指した開発研究を進めている。最終的には臨床試験を経て、平時では血小板輸血不応症の製剤供給を補完し、災害などの有事も見越した血小板供給を強化できるような輸血体制への貢献を目指している。

人工赤血球の開発と臨床現場での出番

奈良県立医科大学 血液内科

松本 雅則

日本国内においては、赤十字血液センターによる効率的な供給体制が整備されており、一般的な病院で血液製剤が不足する事態は稀である。しかし一方で、離島や山間部など輸送インフラが脆弱な地域では必ずしも十分に供給されているとは限らない。さらに、献血者の年齢構成を見ると 50 歳以上が半数近くを占め、今後高齢化に伴う供給減少が強く懸念されている。日本赤十字社によるシミュレーションでも、10 年後には必要者数に対し約 10%の献血者が不足するとの予測が示されており、血液代替手段の開発は喫緊の課題である。

我々はその解決策として、人工赤血球であるヘモグロビン・ベシクル (HbV) の開発を進めてきた。HbV は、期限切れで臨床利用されなかった赤血球製剤からヘモグロビンを精製し、それを高濃度溶液として脂質二分子膜リポソームに封入した構造を持つ。細胞膜とは異なりタンパク質を含まない単純な脂質二重層で形成されるため、製造工程は「ヘモグロビン溶液に脂質粉末を分散させ、混練するだけで小胞化が自発的に起こり内部にヘモグロビンが閉じ込められる」という合理的なプロセスである。封入されなかった余剰ヘモグロビンはろ過により除去され、得られた HbV は平均粒径約 250nm である。これは赤血球 (約 8 μ m) に比べはるかに小さく、変形能を欠くリポソームが毛細血管を通過できるよう最適化されたサイズである。さらにこの製剤は血液型を持たず、交差適合試験を必要としない点や、常温で 2 年間保存可能という特徴を有し、輸血医療の枠組みを大きく変える可能性を秘めている。

HbV の基礎研究は、本学化学教室の酒井宏水教授によって 30 年以上にわたり継続されてきた。2013 年に奈良医大へ着任後、臨床応用への道筋が一層加速し、2020 年には健常男性を対象とした First-in-Human の Phase 1 試験が実施された。この試験では最大 100mL の投与が行われ、安全性が確認された。特筆すべきは、製剤が奈良医大細胞培養センター (CPC) において GMP 基準で作製された点である。CPC は輸血部が管理している施設であるが、再生医療等製品以外の人工血液をアカデミアで作製し治験へ供給する例は国内外でも極めて稀であり、学術的にも貴重な経験となった。その後、女性投与に向けた非臨床安全性試験を経て、2025 年 5 月からは健常男女を対象とした Phase 1b 医師主導治験を奈良医大血液内科病棟で開始している。つまり、自分の管理している部門で製造し、自分の病棟で治験を実施するという貴重な経験をさせてもらっている。今回は最大 400mL までの投与を計画しており、実臨床への橋渡し研究として大き

な一歩である。

将来的な臨床現場での出番としては、離島や僻地医療における常備製剤、ドクターカー・ドクターヘリでの救急搬送時に血液型に依存せず即時投与できる血液代替物としての活用、さらには災害・テロ・有事に備えた国家的備蓄など、多様なシナリオが想定される。特に災害大国である日本において、安定した長期保存が可能で型不適合の心配がない人工赤血球は大きな社会的意義を持つと考えられる。

一方で、使用量が増加すれば原料となる廃棄血の確保が課題となる可能性がある。そこで私は、200mL 献血を積極的に推奨し、期限切れ製剤を人工赤血球に転用するという「逆転の発想」を提案したい。現行制度では採算性などを理由に 200mL 献血を断る場合があり、これが若年層、特に高校生や体重の軽い女性の献血意欲をそぐ要因となっている。200mL 献血を積極的に受け入れ、その血液を将来人工赤血球原料として利用できれば、若年層ドナーの裾野を広げ、献血文化の定着と原料供給の安定化の双方に寄与できる可能性がある。この「良い循環」が実現すれば、献血者不足問題の解消にも貢献しうると考えている。

最終的には、この人工赤血球が実用化され、電力や輸送インフラが十分に整わない発展途上国においても使用できる製剤として普及し、輸血の恩恵を受けられない子供たちの命を救う薬剤となることが私の夢である。

MEMO

MEMO