

## 赤血球による身体機能の拡張

小島 伸彦

身体拡張や人間拡張という言葉が注目されている。考えるだけでパソコンを操作できるインターフェースや、重労働を補助するスーツ型ロボットなどが開発されており、機械的な拡張技術が先行している。今後は再生医療技術などに基づく、生物的な身体拡張も活発になるだろう。本稿では赤血球を利用した身体拡張について紹介する。

我々の肝臓では500を超えるさまざまな代謝が行われており、この反応で活躍するのは酵素タンパク質である。突然変異によってこれらの酵素タンパク質をコードする遺伝子に不具合が生じると、先天性の「代謝異常症」となる。フェニルケトン尿症 (PKU) の場合、代謝酵素であるフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH) やその補酵素を生成する酵素の欠損により、食餌に含まれるフェニルアラニン (Phe) をチロシンに代謝できない。その結果、血中および尿中のPheやその誘導体であるフェニルケトンの濃度が上昇する。Pheは必須アミノ酸であるが、過剰に存在すると知的発達障害などを引き起こす。したがって、出生後にPKUと診断された場合は、Pheを除去した特殊なミルクによる血中濃度制御が直ちに開始される。Pheはタンパク質に含まれるため、生涯にわたって食餌の制約を受ける。

先天性代謝異常症の治療法として、肝臓移植や肝細胞移植が挙げられる。日本では生体肝移植の成績は安定しているが、自費で最低1000万円前後という費用やドナー不足が問題となる。新生児は体が小さすぎて移植が困難であるため、肝細胞移植が施されることがある。単一の酵素欠損を補うことが目的であれば、移植する細胞数は全体の数%程度、すなわち $10^9$ のオーダーでよいとされる。しかし、やはりドナーを確保することは難しく、臨床での実施例も少ない。臓器移植においてヒト白血球抗原 (HLA) 型が一致しない場合は、原則的に免疫抑制剤を服用し続けることが必要となる。つまり、肝臓移植や肝細胞移植にも大きな制約やリスクが存在しており、食餌制限による対症療法が可能なPKUには、肝臓移植は選択されないという結論に達する。

臓器移植においてHLA型を合わせることは困難なことであるが、我々の体にはHLAを持たない細胞が存在する。それは赤血球である。O型でRh(-)の赤血球は原理的に万人に移植できる。もし、赤血球を肝細胞化することができれば、免疫抑制の問題は解決する。赤血球は

体内の細胞のおよそ1/3を占め、 $10^{13}$ のオーダーで存在する。代謝異常症の治療のために必要な $10^9$ オーダーの細胞数は、赤血球総数の0.01%でしかなく、酸素運搬能に大きな影響はないだろう。先天性代謝異常症の多くは、肝臓で代謝できない基質が血液中に溢れ出てくるため、代謝の場は血液中でよい。代謝異常症の原因が単一遺伝子の突然変異に起因する場合、すべての肝臓機能を代替する必要はなく、当該酵素タンパク質だけを赤血球に充填すれば十分である。ただし、基質が赤血球の細胞膜を通過できることが前提となる。赤血球は最長120日で破壊されるため継続的な投与は必要であるが、不具合が生じた場合や別の治療法が開発された場合に、治療を中止できることは長所といえる。なお、赤血球には核がなく、がん化はおこりえない。以上を考え併せると、正常な酵素タンパク質を赤血球に充填して「輸血」すれば、肝臓移植よりも安全に代謝異常症を治療できるかもしれない。

世界にはこのような治療法の開発を行っているベンチャー企業が存在している。フランスのErytech社<sup>1)</sup>やイタリアのErydel社<sup>2)</sup>は、それぞれ2004年および2007年に設立されており、赤血球を低張液で処理することでバーストさせて「赤血球ゴースト」とし、組換え酵素タンパク質や薬剤を赤血球ゴーストに封入して治療に用いようとしている。2013年に設立されたアメリカのRubius社<sup>3)</sup>は、赤芽球の時点でウイルスによって酵素タンパク質などを強制発現させ、成熟・脱核した赤血球を利用するというアプローチを採っている。上記を含め、赤血球の活用法は種々考案されている<sup>4)</sup>。

今回紹介した技術は、極地や宇宙空間といった厳しい環境下での活動において、代謝酵素を増強するといった目的にも応用が可能である。必要に応じて中断できるこの技術は、着脱可能な装置による身体・人間拡張に近く、さまざまな可能性を模索できるだろう。本邦でも当該技術に関する研究開発が続けられており<sup>5)</sup>、今後の展開が期待される。

- 1) Erytech Pharma: <https://erytech.com> (2020/2/29).
- 2) Erydel: <https://www.erydel.com> (2020/2/29).
- 3) Rubius Therapeutics: <https://www.rubiustx.com> (2020/2/29).
- 4) Villa, C. H. *et al.*: *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **106**, 88 (2016).
- 5) 科研費19K22974: <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-19K22974/> (2020/2/29).