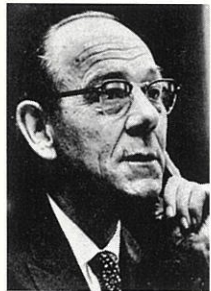


EPO発見の歴史

血球の産生の調節について、初めて科学的な説明をしたのは、19世紀のフランス人、ポール=ベルトであった。彼は低酸素状態が赤血球産生を亢進させることを明らかにした。



Allan Erslev (1919~)



Leon Orris Jacobson (1911~)

1950年 ライスマンは低酸素状態が体液性の因子、一種のホルモンに影響を及ぼし、それが骨髓に赤血球産生の刺激を送るというカルノーの説を血管吻合したラットを使って実証する。

1953年 エルスレフは、瀉血して貧血にしたウサギの血漿を他のウサギに注入する実験によって赤血球造血因子(エリスロポエチン)が液性のものであることを証明する。

1957年 ジェイコブソンは、ラットの臓器をとり除いて造血刺激に対する反応を調べ、腎臓がエリスロポエチンの産生臓器であることを突き止める。

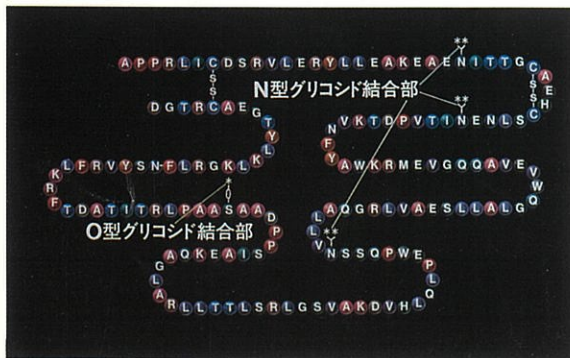
1975年 ゴールドワッサーは、貧血にした1,000頭の羊の血漿から3mgのエリスロポエチンをとり出すのに成功する。

1977年 宮家隆次は、2.5トンの再生不良性貧血患者の尿から10mgの高純度のエリスロポエチンの純化に成功する。

バイオ製剤化への歩み



合成遺伝子の断片でEPOをつくる遺伝子を見つける



EPOのアミノ酸配列

1984年 フリッチ、ヒューウィックおよびジェイコブスらは、エリスロポエチン(EPO)のクローニングに成功。その方法は、まず宮家の純化したEPOを使ってEPOが165個のアミノ酸と糖鎖の付いた蛋白であることを解明した。次に、このアミノ酸配列に対応する遺伝子断片を合成し、それをもとに膨大なヒトの遺伝子の中からEPOをつくり出す鋳型となる遺伝子を遺伝子工学の手法で探し出した。こうして生まれたEPOを産生する遺伝子(DNA)を大腸菌にとりこませた。しかしながら大腸菌では活性があるEPOはつくれなかった。

その後、この遺伝子をチャイニーズ・ハムスターの卵巣(CHO)細胞に組みこませて活性のあるヒト・エリスロポエチンがついに生み出された。

1987年 CHO細胞を大量培養することで高純度のEPOの大量生産が可能になった。

学術映画／28分・16ミリビデオ(VHS、 β II)

赤血球をつくる エリスロポエチンを追って

監修 平嶋 邦猛(埼玉医科大学教授)

平沢 由平(信楽園病院副院長)

協力 池淵 研二(埼玉医科大学総合医療センター)

林 肇輝(岡山大学医学部第一病理学)

河北 誠(熊本大学医学部第二内科)

鈴木 正司(信楽園病院内科)

高田 恒郎(新潟県立吉田病院小児科)

企画 中外製薬株式会社

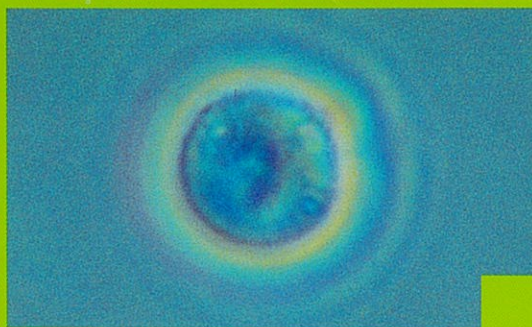
製作 桜映画社



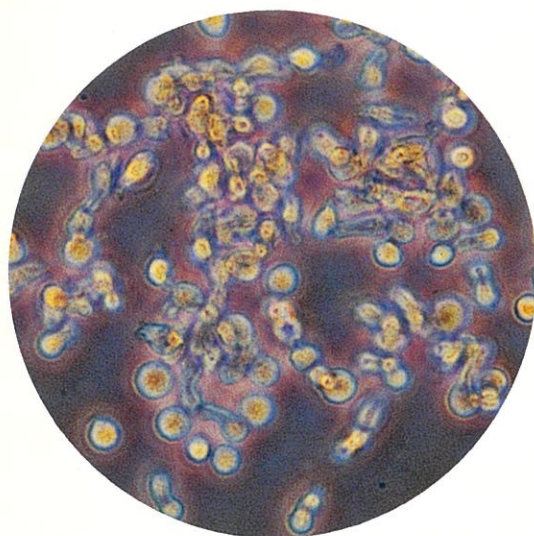
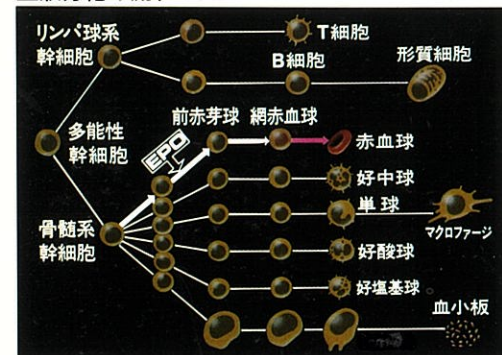
中外製薬

血液分化の流れ

血液幹細胞 1個(1日目)



血液分化の流れマップ



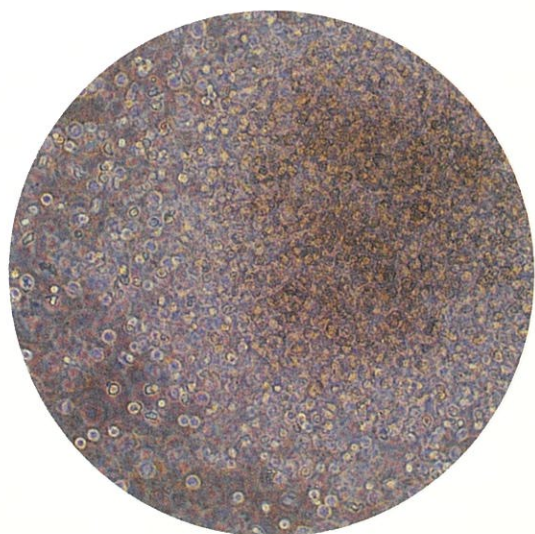
好酸球の細胞集団

好酸球はアレルギー反応などに
関わるといわれる白血球の一種。
成熟すると押し合いをするような
動きを見せはじめる。

赤血球は血流によって身体の隅々まで酸素を運び二酸化炭素を回収する役割を担っている。その寿命は120日である。
赤血球の数は成人男子で約 $1\mu\text{L}$ 中500万個、身体全体では20兆個に達する。そして毎日1千億個が産生されるといわれる。この膨大な数をコントロールするのが、造血因子(エリスロポエチン、EPO)である。

赤血球は骨髄の中で血液幹細胞(ステムセル)から生まれる。しかしその時の条件で血液幹細胞は赤血球だけでなく、白血球や巨核球、あるいはリンパ球へと分化していく。
赤芽球は最初の1個の分裂から10数日すると数千個の巨大な細胞集団となる。やがて骨髄内で脱核して赤血球となって血管内に流れていく。

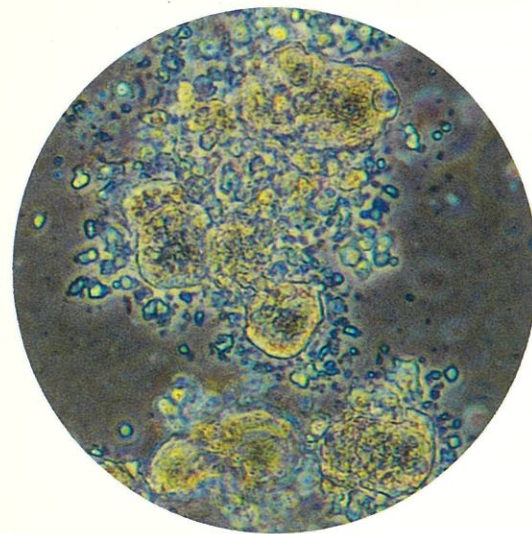
数十個(7日目)



好中球の細胞集団

食作用のある白血球の一種。
成熟すると周辺に向けて
一斉に走り出す様子が見られる。

EPOの臨床



巨核球の細胞集団

巨核球は一度も分裂せず
形だけ大きくなり、
成熟すると細胞のまわりがちぎれて、
血小板を生成する。

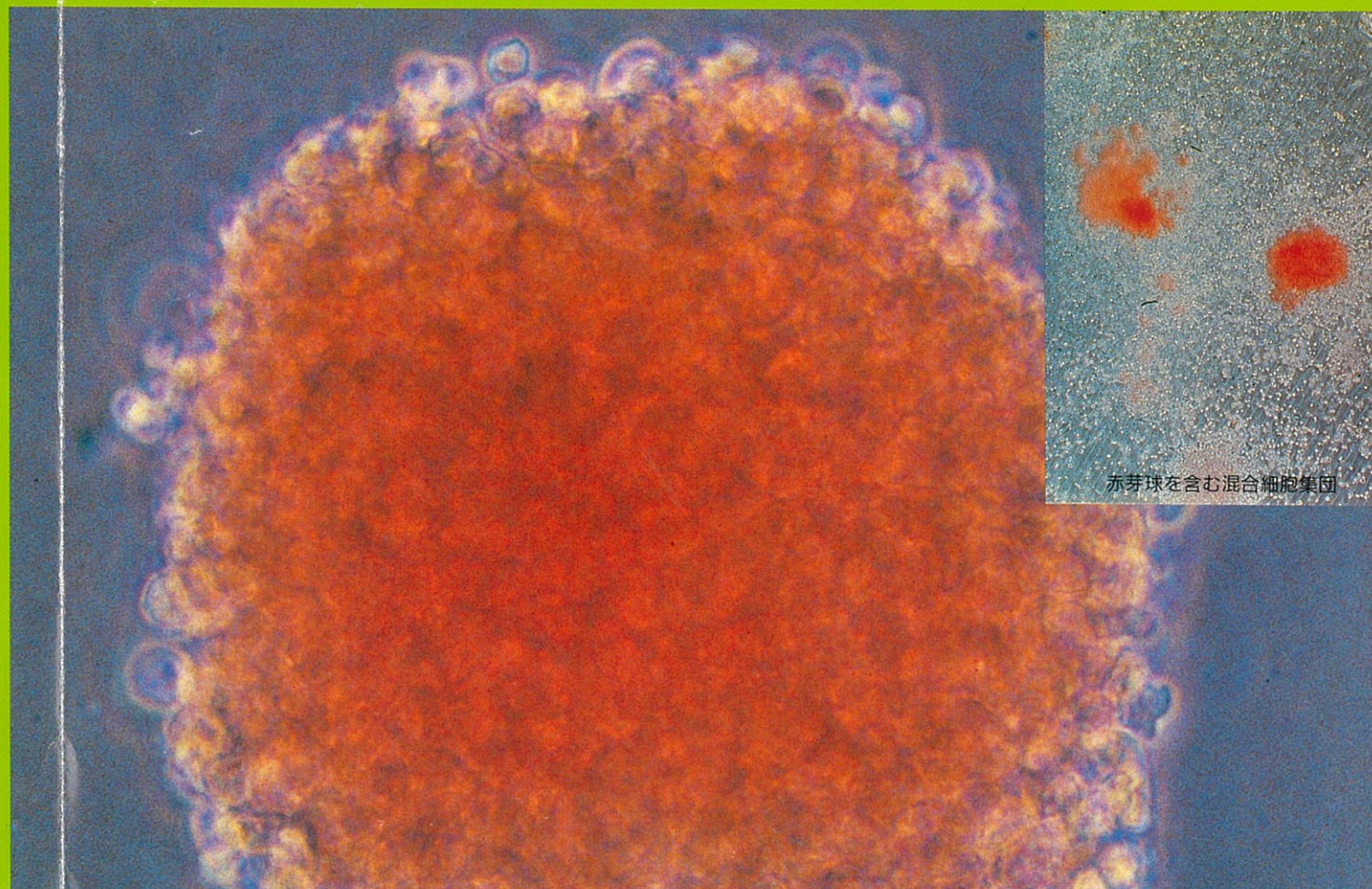
腎臓疾患のために人工透析を行っている患者は日本で8万人程度あり、透析療法の普及に伴って増加している。こうした透析患者の75%が持続的な貧血症状に苦しんでいる。その多くにはエリスロポエチン(EPO)の投与によって貧血症状が、大幅に改善することが明らかになった。



EPOによる貧血の改善
(多施設臨床試験集計)



数千個(14日目)



赤芽球を含む混合細胞集団