

(様式17)

論文審査要旨 (論文博士)

帝京科学大学大学院理工学研究科長 殿

審査委員 主査 内田恭敬  
副査 永沼 充  
副査 斉藤幸喜  
副査 辻本 敬  
副査 石田 等



学位申請者	氏 名 堀 和芳
申請学位	博 士 ( 先端科学技術 )
論文題目	新しい抗血栓性ポリマーAN-MPCの開発
<p>論文審査要旨 (2000字程度)</p> <p>学位論文審査は昨年10月の予備審査申請後、5名の予備審査委員により昨年12月に予備審査を行い、その後の学位審査申請及び研究科委員会での審査委員の決定後、前もって審査委員に送付され、審査は2月15日14時から本館の1307教室において行われた。審査委員4名は当該の教室にて、1名はオンラインの参加で行われた。</p> <p>本論文は発表者の臨床工学技士としての長年にわたる臨床経験と多くの症例研究に基づく様々な評価方法の検討による知見をもとに、感染症により引き起こされる全身性の炎症性疾患、敗血症の治療に対して行われる持続緩徐式血液濾過透析時の問題解決法に関するものである。治療時に用いられる血液浄化膜は炎症性誘因物質である陽性荷電物質サイトカインに対し、陰性荷電による吸着除去を目的としたPloy Acrylonitrile膜 (PAN) が有効であるが、長時間に及ぶ連続治療のため、血液凝固およびタンパク質吸着による目詰まりが問題となっている。この問題を解決するため血管内のリン脂質に類似した分子構造を持つ人工リン脂質2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)とAcrylonitrile (AN)を重合した新たな抗血栓性AN-MPCポリマーを開発した。このポリマーを既存の血液浄化PAN膜に被覆法によるコーティングを行うことで、分子構造内にあるAN同士の強い吸着性が期待できるとともに抗血栓性が発現することを、ウサギ新鮮血を用いた浸漬実験から確認した。特に3%コーティングPAN膜において血小板の凝集・粘着およびタンパク質の付着が認められない良好な抗血栓性を示した。また、in vitroの検証として臨床治療と同様の条件下で24時間のウサギ新鮮血の血液循環を行い、血液ポンプのシェアストレスや灌流接触に対して生体適合性効果の発現の減少が認められないことから、良好な抗血栓性とタンパク質付着抑制効果を確認した。これにより本研究により開発したAN-MPC膜が急性血液浄化療法のみならず慢性腎不全の人工透析療法にも応用が可能であり、次世代の腎代替療法の発展に応用できるポリマーである可能性を述べている。</p> <p>公開発表会では上記の内容について約1時間の発表が行われ、その後約20分の質疑応答が行われた。質疑で審査委員から行われた主な質問の内容は以下のとおりである。</p> <p>コーティング用AN-MPC膜の生成濃度条件が1%と3%のみである点について質問があり、MPCが高価であるため今回は使用量を抑えた条件で実験したこと、低い濃度で十分な抗血栓性が得られれば良いということも考慮して高い濃度の実験は今回行っていない。しかし、今後最適条件を見つけるという点から実験をしてみた</p>	

いとの回答があった。この濃度でコーティングした膜のタンパク質除去についての質問もあった。これについてはSEM観察で付着が認められなかったことや、24時間の灌流中回路内圧の差が認められなかったことからタンパク質はほぼないと考えられるとの回答があった。

PANどうしの剥離について分子量に関連した質問があり、透析膜の細孔の大きさによる分子の通過の問題等もあり、コーティングの厚みの分布などが変わり性能の変化が考えられるので分子量の違いについては今後検討したいとの回答があった。また、血液を循環させる実験における流速についての質問があり、臨床現場で使用されている流量であり、妥当な値であるとの回答があった。今後、実際にこのコーティング膜を用いる場合の滅菌処理についての高圧蒸気とγ線処理との違いについて質問があり、耐熱性の問題から高圧蒸気よりもγ線による滅菌処理を考えているとの回答があった。

中空糸の孔のサイズとそこの中へのコーティングの可能性についての質問があった。直径は200 $\mu$ mであるため問題なくコーティングできることが回答された。しかし、孔内部の乾燥が問題となることの回答があった。この問題に関しては中空糸としなく、平膜で長時間利用できることの意義が大きいとの審査委員からのコメントもあった。

透析の将来についてポータブルや在宅での透析について質問があり透析に必要な水が120Lである点が大きな問題であり、腹膜透析のことや幹細胞などを用いた様々な取り組みがなされていることが説明された。

分子量から見るアミノ酸の除去率の実験結果について、ロイシンのみマイナスの値が出ていることについて質問があり、除水が行われていることを考慮すると、アミノ酸が残り除去率がマイナスと計算されることについての説明と結果に関して考え方に対しての明快な回答があった。

どの質問に関しても明確に答えており実験内容について十分な理解と考察がなされていると考えられた。

本論文は申請者の約30年にわたる臨床経験と多くの症例研究に基づく様々な評価方法の検討に基づく血液濾過透析に関する知見から、従来の血液凝固およびタンパク質吸着による目詰まりの問題を解決できる新しい抗血栓性を有するAN-MPCポリマーの開発結果をまとめたものであり、研究内容にオリジナリティーの高い内容が含まれている。本論文の研究結果は今後の医療分野を中心とした先端科学技術分野に十分貢献できる価値があると考えられる。以上より、学位論文として認めるべきであることで審査委員の意見は一致した。