


(様式14)

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 指導教員 |  |
| 承認印  |                                                                                     |

学位（博士）論文要旨

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 論文提出者<br>氏名 | 堀 和芳                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 所属          | 生命環境学部 生命科学科 臨床工学コース                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 論文題目        | 新しい抗血栓性ポリマーAN-MPCの開発                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 論文要旨        | <p>感染症より引き起こされる全身性の炎症性疾患、敗血症の治療には血液浄化療法である、持続緩徐式血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) が施行される。治療に用いられる血液浄化膜は炎症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 poly-acrylonitrile (PAN) 膜が有効であるが、長時間に及ぶ連続治療のため、血液凝固およびタンパク吸着による目詰まりが問題になっている。この問題を解決すべく血管内皮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、新たな抗血栓性 AN-MPC ポリマーを開発した。この開発した AN-MPC 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と分子構造内にある AN 同士の強い接着性が期待できる。本研究のコーティング濃度は先行研究により 1%、3%とした。コーティングした PAN 膜に対する抗血栓性の発現を確認すべく、ウサギ新鮮血にて浸漬を行い走査型電子顕微鏡 (scanning electron microscope: SEM) を用いて観察を行ったところ 3%コーティング PAN 膜において血球やタンパクの付着が認められず良好な抗血栓性能が示された。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発現の減少が認められないか観察を行った結果、良好な抗血栓性能とタンパク付着抑制効果が確認された。本研究は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る。血液浄化療法は従来までの通院、入院による体外循環式治療から在宅治療を目指し、埋め込み型、携帯型人工腎臓、再生医療へシフトしていく過渡期に差し掛かっていると言える。本研究が進み臨床応用が進めば、次世代の腎代替療法の発展に応用できる。本ポリマーはそのブリッジの役割を担う研究だと考える。本研究をまとめた論文は以下の構成とした。</p> <p>第 1 章では血液浄化膜開発の歴史と本研究の目的と意義を述べた。</p> <p>第 2 章では現在、臨床現場にて行なわれている血液浄化療法の原理と回路構成、臨床中のモニタリングを説明し、治療中の血液浄化膜の凝固や循環血液量を検知するモニタリングと</p> |

して近赤外光の赤血球吸光量や回路内力圧差を利用してセンシングを行う研究結果を示した。

第3章ではCHDFで使用される血液浄化膜の特性と臨床評価方法を述べ、現在使用されている血液浄化膜の臨床評価として溶質除去性能と血液生体適合性を補体、凝固線溶因子の観点から検討した研究結果を示した。得られた結果により膜素材によって性能が大きく異なることが示され、膜の表面に行う修飾方法や膜素材の親水性、平滑性により抗凝固性能が向上すること示された。これらの知見をもとに新たな抗血栓性ポリマーを修飾する血液浄化膜の選定をした。

第4章ではサイトカインの血液浄化療法による除去方法と治療効果に伴う生命予後について研究した結果を示し、開発した血液浄化膜のサイトカイン除去能力の指標とした。

第5章では新たな抗血栓性ポリマーとして選択したMPCについて、血液浄化膜に対する修飾方法の先行研究をもとになぜ急性血液浄化膜に対する抗血栓性ポリマーとして適切であるか考察した。また既存の血液浄化膜の中からサイトカインの除去能力に優れ、かつ十分な抗血栓性の効果発現が得られるかMPCの先行研究と4章までの自身の臨床研究を鑑み検討を行った。その結果、陽性荷電物質のサイトカインの吸着性能として陰性荷電膜であるPAN膜を候補として選定した。

第6章ではMPCに対し選定したPAN膜にはどのような修飾を行うことが効率のよい生体適合性を示すか設計を行った。MPCポリマーは膜に対する単純な被覆法では剥がれやすく、製膜時にブレンドする方法ではコストがかかることから、先にPAN膜の分子構造にあるアクリロニトリルとMPCを重合し、AN-MPCポリマーを合成した後、エタノール溶媒にて適切な濃度に希釈を行いコーティング溶液として被覆を行えば血液浄化PAN膜とAN-MPCのANによる強い接着が期待できると考え次の手順で合成した。MPCモノマーをエタノール溶媒にて溶解しANとAIBNラジカル重合を行い、AN-MPCポリマーを回収した。回収した重合合成物の分析を行いその組成を確認した。

第7章では新たな抗血栓性コーティング剤のAN-MPCポリマーのPAN膜への表面修飾の方法を検討した。先行研究では被覆、ブレンド、グラフト重合法などが行われているが、第6章における設計条件に基づいて、AN-MPCポリマーを1%と3%に希釈し、既存の人工透析用の平膜PANに被覆法によるコーティングについて述べた。

第8章ではAN-MPCポリマーにて表面修飾を行ったPAN膜をウサギ新鮮血に24時間浸漬させSEMにて観察を行った。その結果、3%コーティングPAN膜は血球成分の付着が認められず良好な抗血栓性能が示された。

第9章では実際の臨床の条件に近づけるべく血液回路内に3%AN-MPCコーティングPAN膜をエアートラップチャンバー内に詰め、ウサギ新鮮血にて24時間灌流実験を行った。ウサギ新鮮血内の抗凝固剤であるクエン酸カルシウムは透析にて除去し、臨床におけるCHDFの条件下にて施行した。灌流後に観察を行った結果、第8章と同様、血小板、タンパク質の付着は認められなかったことを示した。

第10章では、本研究で得られた知見や結果を総括し、今後の展望について述べた。