

抗血栓性人工腎臓の研究開発



企業レポート

菅谷 博之*

Development of a New Antithrombogenic Artificial Kidney

Key Words : mobility of bound water, antithrombogenicity, platelet adhesion, hemodialysis membrane

1. はじめに

慢性腎不全患者に対して、血液透析器と呼ばれる中空糸状の多孔質分離膜が内蔵された人工腎臓を用いた治療が広く行われている。

人工腎臓は、免疫的な障害もしくは糖尿病などの進行により腎機能を失った慢性腎不全患者に対する慢性透析療法、もしくは急性腎不全患者に対する持続的血液濾過透析法に対して体内に蓄積している尿

毒症の病因物質や過剰水分を分離・除去し、生体腎の代替を行う医療機器である。この人工腎臓は、1944年にW. J. Kolffがセロファンを分離膜として用いた「回転ドラム式」透析器で臨床使用して以来、改良が重ねられ、現在では内径約200 μm の中空状多孔質分離膜（中空糸膜）を約10000本内蔵したものが広く使われている。治療は一般的には週3回、医療施設で図1のような血液循環回路を用いて行わ

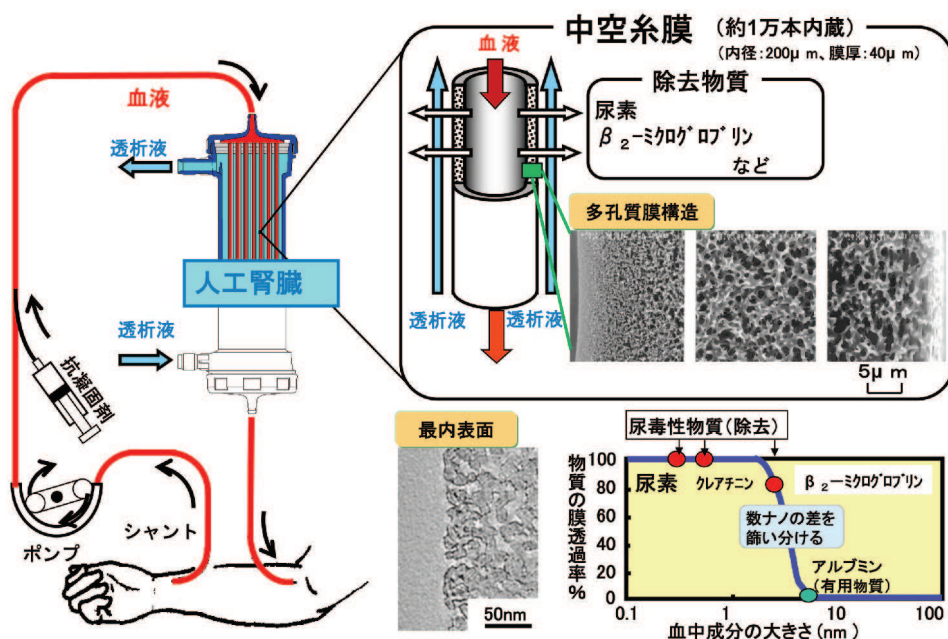


図1 血液透析治療と人工腎臓



* Hiroyuki SUGAYA

1962年5月生

大阪大学大学院基礎工学研究科修了
現在、東レ株式会社 先端材料研究所
先端医療材料研究ユニットユニットリーダー・リサーチフェロー
工学博士 化学工学、高分子化学

TEL: 077-533-8312

FAX: 077-533-8359

E-mail: Hiroyuki_Sugaya@nts.toray.co.jp

れ、人工腎臓に血液を送り、尿素などの老廃物を取り除き、余分な水分を除去し、電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン）の濃度を調節し、体内に戻す。これらは、拡散および濾過の原理により行われ、拡散を起こすために、中空糸の外側に透析液と呼ばれる電解質液を循環させる。

近年は、尿素などの低分子物質以外に、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG: 分子量11800) が、

長期透析患者の合併症原因物質として報告されている¹⁾。一方、血液中の血球やアルブミン（分子量69000）など有用なタンパク質の除去は防ぐ必要があり、ナノレベルの差を篩い分ける、優れた分画特性をもつ膜が実現されている。一方で、依然として、透析治療がまだ完全なものではなく、診療的な課題も残されている。例えば、MIA症候群はStenvinkelらによって提唱された栄養障害（Malnutrition）、炎症（Inflammation）、動脈硬化（Atherosclerosis）を含む病態であり、透析患者では同時に合併し、生存率に影響を与えていると言われている。また、膜に血液成分が付着すると酸化ストレス等の惹起による患者予後への影響や、血液凝固の進行が指摘されているため、膜表面の親水化も重要な要求事項である。そこで、血小板などの血液凝固の原因となる血液成分の付着を抑制した抗血栓性の人工腎臓用分離膜の創出を目的とし、膜表面を改質する技術を開発した。図2には、この技術を適用した製品である“トレライト”NVの写真を示す。ここでは、この新規人工腎臓の構造・表面特性について述べる。



図2 “トレライト”NV

2. 分離膜の微細構造制御

表1には国内で販売されている人工腎臓製品の素材を、図3には代表的な膜の構造を示した。中空糸膜はストロー状の構造であり、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、エチレンービニルアルコール、セルロース系やポリアクリロニトリル（PAN）などの膜は、内表面から外表面まで均一な対称構造となっており、膜全体での篩い分けが行われている。一方で、ポリスルホン系膜は内表面から外表面に向かって、徐々に粗い構造となる非対称構造である。ポリスルホン系膜の場合、篩い分けは薄い緻密層の

		構成成分	
ポリスルホン系膜	ポリスルホン(PSf)膜	ポリスルホン (PSf) 	ポリビニルピロリドン (PVP)
	ポリエーテルスルホン (PES)膜	ポリエーテルスルホン (PES) 	ポリビニルピロリドン (PVP)
	PEPA®膜	ポリエーテルスルホン (PES) ポリアリレート (PA) 	ポリビニルピロリドン (PVP)
ポリメチルメタクリレート(PMMA)膜		iso-PMMA 	syn-PMMA
エチレンービニルアルコール(EVAL®)膜		エチレンービニルアルコール 	
セルローストリアセート (CTA)膜		セルローストリアセート (CTA) 	
ポリアクリロニトリル(PAN)膜		ポリアクリロニトリル(PAN) 	

表1 人工腎臓用中空糸膜の種類と特徴

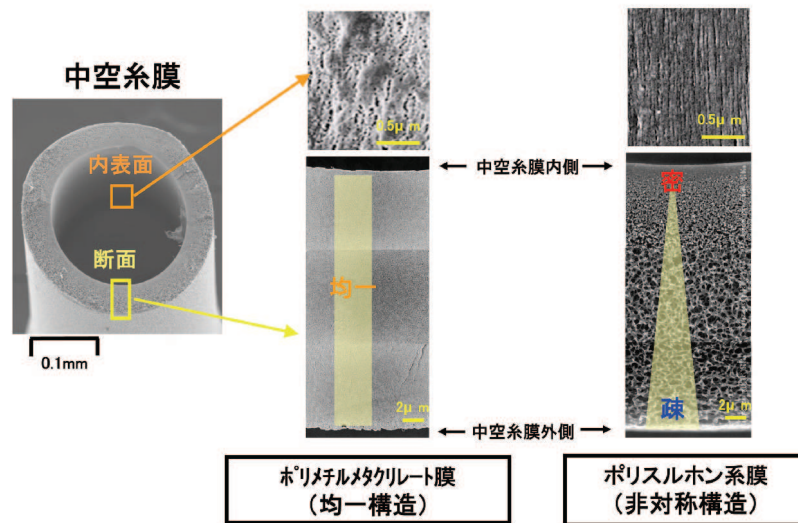


図3 中空糸膜構造

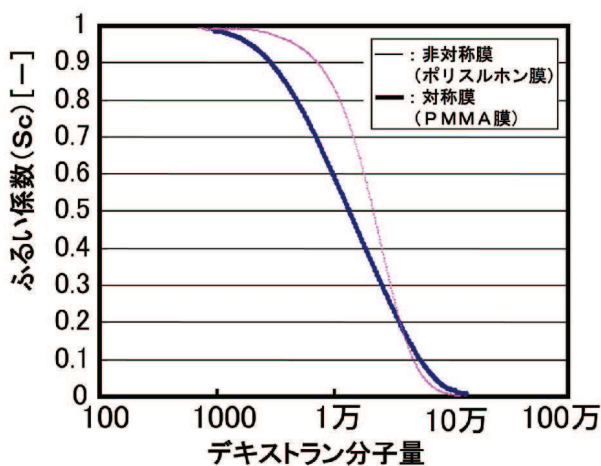


図4 膜の分画特性

みで行われ、それ以外は支持層となる。物質の透過に関しては、薄い抵抗層しか存在しないことにより、高い透水性と篩い分け性能を発揮する特徴を有している。

図4にポリスルホン膜とPMMA膜の物質透過特性を調べた結果を示した。ここでは、幅広い大きさの分子の透過性を測定するために、複数種の分子量のデキストランを用いて測定を行っている。非対称性を有するポリスルホン膜は非常にシャープな分画特性を示しており、アルブミンに相当する分子量約5万の領域での透過を抑制しつつ、分子量1万強の β_2 -MG領域で高い透過性を有している。これは、最内表面の非常に薄い緻密層のみで分離が行われるためである。

3. 抗血栓性分離膜

ポリスルホン中空糸膜には、親水性ポリマーであるポリビニルピロリドン (PVP) がブレンドされており、中空糸膜の表面が親水化されている。これまでに、血小板付着性を改善するために、中空糸膜のPVPの膨潤性³⁾に着目した報告が出されている。また、抗血栓性に優れた材料としては、細胞膜の構成成分であるリン脂質極性基を側鎖に有するポリ(2-メタクリロイルオキシエチルフォスファチジルコリン)やポリ(2-メトキシエチルアクリレート)などが実用化されており、ポリマーに吸着した水の状態が、生体適合性の発現に重要な役割を果たしていることが報告されている^{4)、5)}。我々は、ポリスルホン膜をベースに、血液成分の付着を抑制した抗血栓性人工腎臓用中空糸膜の創出を目指した。

3.1 親水性化表面

図5には、従来品と改良品の中空糸膜表面状態を示した。ポリスルホン膜は疎水性のポリスルホンとPVPとをジメチルアセトアミド (DMAc) などの溶媒に溶解した後に非溶媒誘起相分離 (Nonsolvent-Induced-Phase-Separation: NIPS) 法によって作製している。図6に中空糸膜形成の模式図を示した。同心円状に配置された口金より、DMAcに溶かしたポリマー溶液が吐出され、その内側に非溶媒である水を含んだ凝固性の液体を流すことにより、両液の界面から相分離が進行する。そ

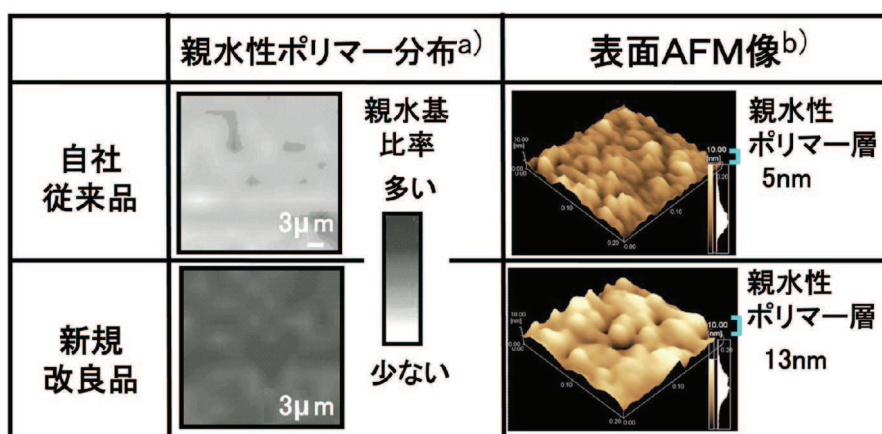


図5 ポリスルホン膜表面状態

- a) ATR 測定：1視野領域 $30\mu\text{m} \times 30\mu\text{m}$ にて中空糸内表面を測定。親水性ポリマーとポリスルホンのピーク面積の比を各測定点で計算し、10点 $\times$ 10点で2次元の分布を濃淡で表示。
- b) AFM 測定： $0.2\mu\text{m} \times 0.2\mu\text{m}$ の範囲で中空糸膜内表面を観察。さらに中空糸膜内表面を湿润させた後、フォースカーブ測定により、柔軟層の厚みを測定。

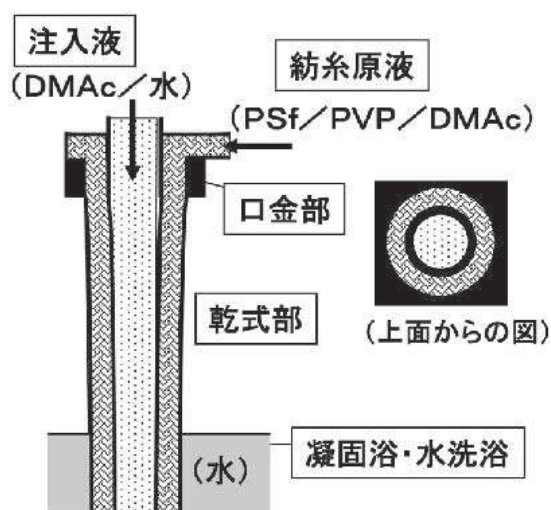


図6 中空糸膜形成の模式図

の後、凝固・水洗浴にて溶媒および親水性のPVPの大部分が洗い流されて中空糸膜が形成される。ここでPVPは、相分離を安定して形成させる造孔剤としての役割を有している。また、両ポリマーの絡み合いにより、一部のPVPが表面に残存する。ただし、2次元ATR-IR（全反射型赤外吸収法）にて測定すると表面のPVP組成は不均一であり、一部で疎水性のポリスルホンの露出が確認された。そこで、従来のPVPとは異なる新たな親水性ポリマーを表面に配置させるを試み、改良品を作製した。改良品は、新たな親水性ポリマーで表面が被覆されていることを、ATR-IRで確認した。ま

た、ポリマー層の厚みをAFM（原子間力顕微鏡）にて観察し、表面に数ナノレベルでの非常に薄い柔軟層が形成されていることも確認した。

3.2 親水性ポリマー近傍の水の状態と抗血栓性

従来から、親水性材料の表面への生体成分の付着には表面近傍の水の状態が関与していると言われており、今回新たに、親水ポリマー周りの水を吸着水と定義し、誘電緩和法にて測定を行った（図7）。

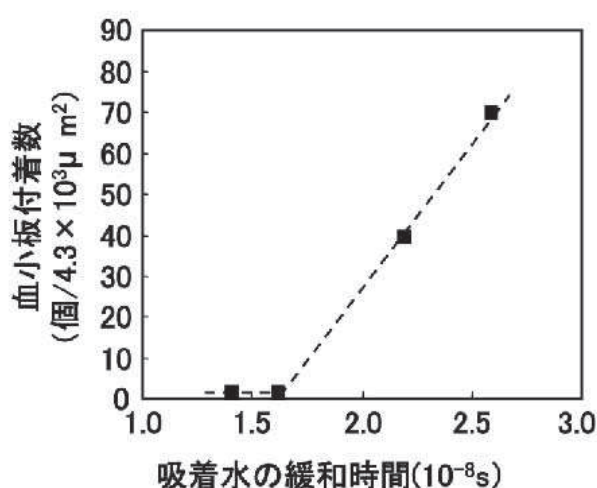


図7 吸着水の緩和時間と血小板付着性

緩和時間：TDR (Time Domain Reflectometry) 法およびIMA (Impedance Material Analyzer) 法を用いて得られた誘電緩和スペクトルに対してフィッティングを行い、緩和時間を求めた。測定試料は40重量%の水溶液（純水を使用）とした。バルクの水を凍結させ、吸着水と区別するため、 -40°C に冷却し測定した。

図中の右端のデータは従来から用いているPVPであり、その他は、今回新たに検討した親水性ポリマーのデータである。親水性ポリマーの吸着水の緩和時間と各々のポリマーを用いた膜表面への血小板付着数は相関しており、この結果から、吸着水の緩和時間が短い、すなわち、吸着水の運動性が高い親水性ポリマーは血小板付着抑制効果が大きいことがわかった。

3. 4 表面改良を施した新規人工腎臓の特性

図8には、新規人工腎臓への血小板付着量および血液凝固に関係するタンパク質であるフィブリノーゲンの付着量を示した。血小板は自社従来品の1/100以下、フィブリノーゲンも約1/4程度と大幅な改善が認められた。

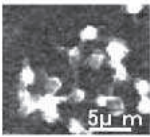
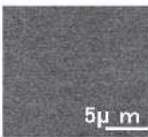
	自社従来品	新規人工腎臓
血小板付着状態		
血小板付着数 (従来品を100とした相対値)	100	0.9
フィブリノーゲン付着 (従来品を100とした相対値)	100	27

図8 新規人工腎臓の血小板、タンパク質付着

4. まとめ

医療用分離膜の中でも、人工腎臓は最も多く使用されており、技術的完成度も高いと言われている。しかしながら、現在行っている治療は、生体での腎臓機能の一部を代替しているに過ぎず、また、人工

物ゆえに生体適合性もまだまだ改良すべき余地が残されている。今回、親水性ポリマーの吸着水の運動性が高いほど、血小板付着抑制能が向上することを見出し、「吸着水の運動性」という視点で設計した親水性ポリマーを用いた新規人工腎臓用分離膜を創出できた。本技術で形成された表面構造は、単分子層に近いナノレベルで均一に配置させたことから、膜性能を損なうことなく、血小板の付着を飛躍的に減少させることが可能となった。この技術を適用することで、高い透析性能を有し、血小板付着数を自社従来品の1/100以下に低減した抗血栓性人工腎臓用分離膜の開発に成功し、従来品に対しては、大きく生体適合性を向上させることができたと言える。

このように、人工物であっても、機能を絞り込めば、生体臓器の機能を代替することは、可能であり、特定の疾患の治療の場合はそれで十分な場合も多い。人工腎臓のみならず、医療用の分離膜は更に進化を続け疾患治療に貢献することが期待される。

文献

- 1) F. Gejyo, T. Yamada, S. Odani, Y. Nakagawa, M. Arakawa, T. Kunimoto, H. Kataoka, M. Suzuki, Y. Harisawa, T. Shirahama, A. S. Cohen, K. Schmid: Biochem Biophys Res Commun, 129(3), (1985).
- 2) 菅谷博之: 高分子, 56(2), 66(2007)
- 3) M. Hayama, K. Yamamoto, F. Kohori, T. Uesaka, Y. Ueno, H. Sugaya, I. Itagaki, K. Sakai: Biomaterials. 25(6): 1019(2004).
- 4) Ishihara K., Nomura H., Mihara T., et al J. Biomed. Mater. Res. 39: 323-330 (1998)
- 5) 三和優子, 田中賢, 望月明 高分子論文集 68(4): 133-146, 2011