

分子インプリント高分子を用いた血中ワーファリンモニタリング用センサの開発

芝浦工業大学工学部応用化学科

吉見 靖男

Yasuo YOSHIMI



1. 背景

機械型人工弁や補助人工心臓を使用している患者は、ワーファリンという抗凝固薬を飲み続けなければならない。ワーファリンの抗凝固能のモニタリングには、プロトロンビン時間の国際標準比か、ビタミンK依存性凝固因子の機能低下を測る方法(トロンボテスト)がとられる。いずれも血液凝固能を評価する方法としては優れているが、外的因子の影響を強く受けるため、ワーファリンの濃度の過不足を純粋に示すとは限らない。ワーファリンの腸内吸収速度や代謝速度は、個体差が大きく、健康状態など内外因子によっても大きく変わるため、本来は血液中のワーファリン濃度変化を監視しながら、投薬設計を立てる必要がある。そのためには、低コストで簡便に操作できるワーファリンセンサの開発が求められる。

2. 目的

そこで私の目的は、血液中ワーファリン濃度を患者自身が家庭で自己測定できる、小型で、操作が簡便なワーファリンセンサを開発することにある。このようなセンサを、独自に開発した「分子インプリント高分子固定電極」によって実現できることを実証することが、本研究開発の目的である。分子インプリント高分子(molecularly imprinted polymer: MIP)は、合成の過程における自己組織現象を利用して分子認識能を人工的に付与された合成高分子である。特異結合の対象としたい分子(鑄型)の存在下で、それに対して親和性のあるモノマー(機能性モノマー)および

架橋性モノマーとを共重合させた後、鑄型を除去すると、鑄型と特異的に再結合するサイトが共重合体に形成され、MIPが得られる(図1)。低コストかつ短時間で入手でき、しかも化学的安定性に富んでいるが、実用には至った例はほとんどない。

3. 方法

私は、MIPを表面にグラフトされた電極で、フェリシアン化カリウムなどを反応させると、発生する電流は鑄型の濃度に強く依存することを見出した。これは、MIP層の開孔率が鑄型との特異相互作用によって著しく変化し、レドックス種の基盤電極へのアクセシビリティが著しく変化する現象(ゲート効果)によると考えられる(図2)。この電流値を測定すれば、鑄型としていた目的物質の濃度測定が可能である。すでに抗凝固薬の未分画ヘパリンや低分子量ヘパリンを、高選択的にかつ短時間(30秒以内)に定量

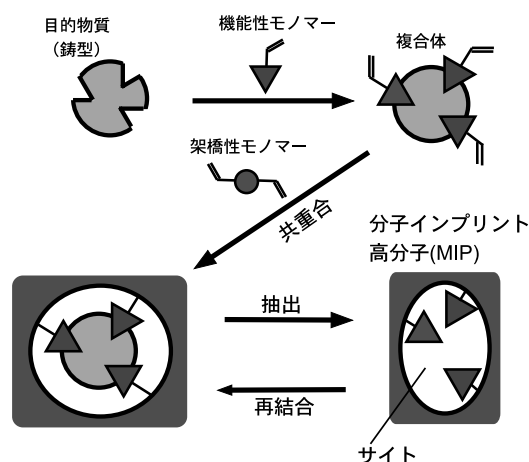


図1 分子インプリント高分子(MIP)の原理

■ 著者連絡先

芝浦工業大学工学部応用化学科
 (〒135-8548 東京都江東区豊洲3-7-5)
 E-mail. yosimi@sic.shibaura-it.ac.jp

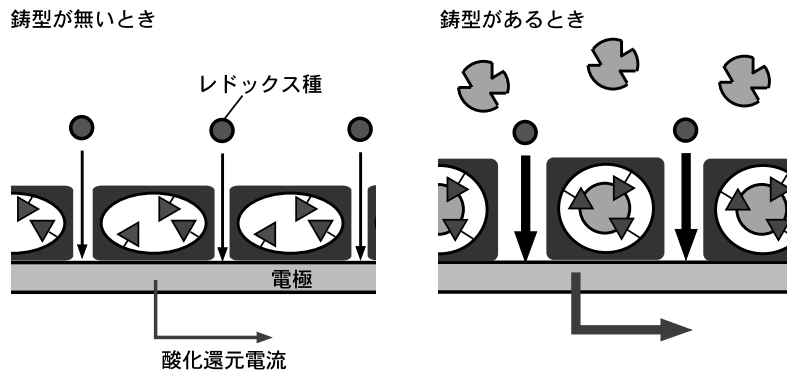


図2 分子インプリント高分子 (MIP) のゲート効果

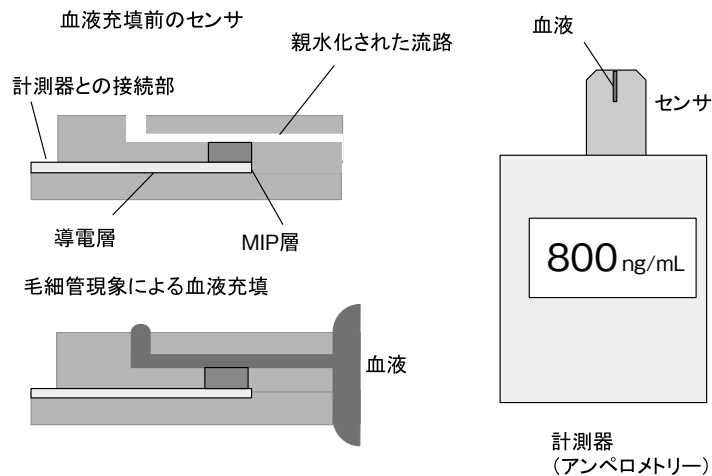


図3 本研究が目指すワーファリンセンサ

できることを見出している。

このMIP固定電極を用いて、血糖値測定用センサと同様の簡便さを持つワーファリンセンサを開発する。図3のように1~10 μ lの全血を毛管現象で吸い上げ、MIP固定電極と接触させ、応答電流を検出することで血中薬剤濃度を検出するセンサの開発を最終的に目指す。

4. まとめ

本研究開発の成果によってMIP固定電極が血液中ワーファリン濃度を測定できることが証明されれば、血糖値測定用センサと同様の簡便さと迅速さでワーファリン濃度を測定できるセンサが実現する。人工弁留置患者や人工心臓を装着した患者が、自身の手でワーファリン濃度を測定できれば、厳密な抗凝固能管理が可能になり、過少投与によ

る脳梗塞や過剰投与による脳出血のリスクを軽減できる。またワーファリン濃度を頻繁に測定することで、該濃度と抗凝固能、食生活の相関が明らかになれば、ワーファリン投与量を調節することによって、今まで禁忌としてきた食品(納豆など)の摂取も許容できるようになり、患者のストレスを軽減できる可能性もある。

謝辞

この度は、JSAO-Grantの採択を受けまして、身に余る光栄に存じます。泉工医科工業株式会社様、選考委員各位をはじめ、関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

本稿の著者には規定されたCOIはない。