

NO放出マイクロカプセルにより抗血栓性を制御する血液浄化器の開発

北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻

小林 こず恵, 小久保 謙一

Kozue KOBAYASHI, Kenichi KOKUBO



1. 背景・目的

血液透析療法は、腎不全に陥った患者の生命を維持するために不可欠の治療である。しかし、血液透析治療それ自体が患者にさまざまな侵襲を与えている。例えば、血液透析により、炎症の惹起や免疫機能の低下が起き、それが長期透析患者の合併症発症の原因となっている可能性が高いなどの報告がある^{1),2)}。

一方で、透析時間の延長により、透析患者の死亡率が大きく低下するという結果も報告されており³⁾、主に溶質除去の観点から、長時間透析の有用性が示されている。しかし、長時間透析は、生体適合性の観点から見ると、異物との接触時間が長くなる点で不利である。また、抗凝固薬により凝固を抑制している時間も長くなることから、血液が血液回路や透析器内を循環しているときのみ抗凝固を行う治療が望まれる。

血管内皮細胞は、一酸化窒素(NO)合成酵素により常にNOを放出しており、NOは血小板活性化の抑制、白血球の接着抑制、単球の血管内への遊走抑制などに働いていることが知られている。また、糖尿病患者は血管内皮細胞が障害されてNOの産生が低下しており、炎症を起こしやすく、なおかつ血栓が形成されやすくなっているため、動脈硬化になりやすい⁴⁾。NOは、血液と血管内皮細胞の相互作用を正常に維持するのに重要な役割を担っていると考えられる。

そこで、我々はNOを含む透析液を使用して、透析膜の表面からNOを放出させることで、血小板や白血球の活性

化を抑制する材料表面となるのではないかと着想した。現在までに、いくつかの予備検討を行い、①血液と接触する面をNO放出材料としなくても、NOを供給するだけで抗血栓性(抗凝固性)が得られること、②NOの半減期が非常に短いため、血圧低下が見られないことが確認できている。

そこで本研究では、NOガスを利用することで長時間の持続治療が可能となる、次世代型の血液浄化器を開発することを目標とし、新たに開発するNO放出材料を用いてNOガスを付加したときの血液凝固や、血小板の活性化の抑制効果を明らかにすることを目的とする。

2. 方法

まず、NOガスをガス交換膜を用いて透析液に付加する実験系は、ラット血液透析システムを用いた*in vivo*実験を行い、血液凝固や血小板の活性化を抑制可能なNOガス濃度を明らかにするとともに、有害事象が起らない安全限界のNOガス濃度について明らかにする。

NO放出材料としては、NOドナー含有マイクロカプセルの作製を試みる。NO含有量やマイクロカプセルの材料などを検討し、放出速度を最適化する。さらに、実際にラットを用いた動物実験を行い、NOガスを直接付加した実験系と同様の効果が得られるかどうか検討する。

3. まとめ

本研究により、透析膜と血液が接触する際の生体適合性を向上させるために必要なNO放出材料のNO含有量、放出速度や使用法を明らかにしたいと考えている。この方法は、血液と接触する中空糸内面には、新しい材料を使用することがないため、実用化に向けたハードルも低い。また、現在、透析膜表面構造を含め、生体適合性が大きく向上し

■ 著者連絡先

北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻
(〒252-0373 神奈川県相模原市南区北里1-15-1)
E-mail. kozukoba@kitasato-u.ac.jp

た膜材質をそのまま用いて、さらに生体適合性を向上させることが可能である。透析患者の合併症発症の原因となっている、血小板や白血球の活性化に起因する生体不適合反応を低減できる可能性も高く、現在33万人を超える透析患者に対して多大な恩恵を与えることが期待でき、社会的意義も大きいと考えている。

謝 辞

このたびは、2019年度の第57回日本人工臓器学会大会 Grant-MERAの採択を受けましたことを、光栄に存じます。泉工医科工業株式会社様、選考委員の先生をはじめ、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, et al: Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**: 2995-8, 1987
- 2) Galli F, Ronco C: Oxidant stress in hemodialysis. *Nephron* **84**: 1-5, 2000
- 3) Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al: Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* **35**: 540-7, 2012
- 4) Farkas K, Sármán B, Jermendy G, et al: Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough?. *Diabetes Nutr Metab* **13**: 287-97, 2000