

微細管路系による流体剪断負荷と von Willebrand factor 損傷に関する特性評価の基礎検討

*¹東北大学大学院医工学研究科医工学専攻人工臓器医工学講座, *²東北大学加齢医学研究所非臨床試験推進センター,

*³奈良県立医科大学輸血部, *⁴奈良県立医科大学附属病院医療技術センター, *⁵東北大学加齢医学研究所加齢制御研究部門基礎加齢研究分野

館崎 祐馬*¹, 白石 泰之*², 井上 雄介*², 山田 昭博*², 岩元 直樹*¹, 盛田 良介*¹,
Ahmad Faiz Ibadurrahman*¹, 橋本 真登香*¹, 早川 正樹*³, 萱島 道徳*⁴, 松本 雅則*³,
堀内 久徳*⁵, 山家 智之*^{1,2}

Yuma TACHIZAKI, Yasuyuki SHIRAISHI, Yusuke INOUE, Akihiro YAMADA, Naoki IWAMOTO, Ryosuke MORITA,
Ahmad Faiz IDADURRAHMAN, Madoka HASHIMOTO, Masaki HAYAKAWA, Michinori KAYASHIMA,
Masanori MATSUMOTO, Hisanori HORIUCHI, Tomoyuki YAMBE

1. 目的

補助人工心臓は血液に剪断負荷を与え、血漿中の糖蛋白 von Willebrand factor (VWF) の損傷を誘発する。VWFは血小板凝固・凝集に関与し、VWFの損傷により生じる出血性疾患は臨床で問題視される^{1),2)}。本研究では、VWFが損傷に至る血行力学条件を解明するため、剪断負荷を可変とする試験系を構築し、流体剪断負荷変化がVWFに及ぼす影響を実験的に検討した。

2. 方法

試験系は相対する2つのシリンジ外筒の先端を微細管路でつなぎ、シリンジ内筒をリニアアクチュエータで往復動させる構造をとる。シリンジに充填した血液を中央の微細管路を介して左右に輸送し、低レイノルズ数高剪断を負荷させる。条件a(往復速度50 mm/s, 管路径0.5 mm, 管路長18 mm)を基準とし、駆動系の最高速度を68 mm/s, 14 mm/sとしたb, c, 管路径を0.8 mmとしたd, 管路長を9 mmとしたeという5つの系を構築した。はじめに山羊血を充填し、系駆動時の圧較差と管路径の積を、管路長の4倍の値で除すことで剪断応力を算出した。

続いて、各系に新鮮山羊血を充填し、剪断負荷回数を0から10回まで変化させた際のVWF高分子多量体の減少変化を調べた。評価は、電気泳動後のバンド画像の濃度分布曲線における高分子多量体の面積率からVWF large multimer index¹⁾を指標として用いた。

3. 結果

最大剪断応力は1,000 Pa程度の高負荷群(a, b, e)と300 Pa程度の低負荷群(c, d)とに大別された。また、aとbでは剪断負荷回数が増加すると、剪断応力の大きさに伴ったVWFの損傷がみられたが、c~eではみられなかった。eでは1往復ごとの連続剪断負荷時間が小さかったため、損傷がみられなかったと考えられる。本実験では剪断応力の閾値が300 Paと1,000 Paの間に存在する可能性を示唆した。

4. まとめ

流体剪断負荷変化がVWF損傷の有無や程度を決定づけたことから、本試験系を用いてVWFが損傷に至る血行力学条件を解明できる可能性を示唆した。

5. 独創性

本試験系は低レイノルズ数条件下で、繰り返し安定した再現性の高い流体剪断を負荷することができる。またその大きさを駆動系と流路形状がもたらす様々な力学パラメータから容易に変化させることができ、多角的にVWF損傷との相関を検証できる点で、本研究は独創的である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Horiuchi H, Doman T, Kokame K, et al: Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* **26**: 303-14, 2019
- 2) Hayakawa M, Kato S, Matsui T, et al: Blood group antigen A on von Willebrand factor is more protective against ADAMTS13 cleavage than antigens B and H. *J Thromb Haemost* **17**: 975-83, 2019

■ 著者連絡先

東北大学加齢医学研究所非臨床試験推進センター
(〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1)
E-mail. yasuyuki.shiraishi.d1@tohoku.ac.jp