

## 血液に対する剪断負荷評価のための試験システム小型化設計の試み

\*<sup>1</sup>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, \*<sup>2</sup>東北大学加齢医学研究所非臨床試験推進センター, \*<sup>3</sup>奈良県立医科大学輸血部, \*<sup>4</sup>東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野

中地 真太郎\*<sup>1</sup>, 白石 泰之\*<sup>2</sup>, 山田 昭博\*<sup>2</sup>, 繁浦 瑠偉\*<sup>1</sup>, 永野 友香\*<sup>1</sup>, 伊藤 信一郎\*<sup>1</sup>,

野田 祐資\*<sup>1</sup>, 早川 正樹\*<sup>3</sup>, 萱島 道徳\*<sup>3</sup>, 松本 雅則\*<sup>3</sup>, 堀内 久徳\*<sup>4</sup>, 山家 智之\*<sup>1,2</sup>

Shintaro NAKACHI, Yasuyuki SHIRAIISHI, Akihiro YAMADA, Rui SHIGEURA, Yuka NAGANO, Shinichiro ITO, Yusuke NODA, Masaki HAYAKAWA, Michinori KAYASHIMA, Masanori MATSUMOTO, Hisanori HORIUCHI, Tomoyuki YAMBE

### 1. 目的

フォンウィルブランド因子 (VWF) は血小板血栓形成を担う血漿中の糖タンパクである。機械的循環補助装置は、流体剪断応力の増加によるVWF高分子多量体の過度な切断を誘発し、後天性フォンウィルブランド症候群 (AVWS) と呼ばれる出血性障害を引き起こす<sup>1)</sup>。VWF損傷の評価は、高分子領域の欠損率を表す指標であるVWF large multimer index (LMI)<sup>2)</sup>が用いられ、これまでにシャトル型の剪断負荷試験装置を用いた血液損傷評価が行ってきた<sup>3)</sup>。本研究では、小型アクチュエータでの評価系構築し、血液に対する効率的な剪断負荷と血液損傷の定量評価を目指した。

### 2. 方法

試験システムは、2つのシリンジとコントローラ制御された1対のリニアアクチュエータで構成され、シリンジ内の被試験流体を往復輸送させることができる。テストセクションとなる微細管路は、注射針を加工して作製し、内径0.41 mm, 0.58 mmおよび管路長10 mm, 20 mm, 30 mmのそれぞれ6種類のものを用意した。はじめに蒸留水を充填してアクチュエータを駆動し、同時に動ひずみ測定器で計測した両端のシリンジの圧力情報から負荷をかけた壁面剪断応力値を算出した。続いて、ヤギ血を充填し、各条件において剪断負荷試験を行い、LMIの変化を調べた。

### 3. 結果

150~300 Paの周期的な剪断負荷条件下において、LMIが減少することを確認した。高負荷条件下では、数回の剪断負荷でLMIが減少した。一方、低負荷条件下において、数回の剪断負荷ではVWF欠損がみられなかったが、断続

的な負荷によってLMIの減少がみられた。壁面剪断応力値だけでなく、微細管路の流路形状によってもLMIの減少率が異なったことから、VWFの損傷に関して複数の要因が関係している可能性を示唆した。

### 4. まとめと独創性

新たな剪断試験装置は、これまでのものと比較して大幅に小型化された。これにより、今後、環境負荷条件下で試験を行える可能性がある。

また、剪断特性の変化によるVWF損傷の有無を確認できたことから、本試験系を用いたVWF損傷の定量的評価が期待できる。

新たに開発した評価系は、これまでにない血液損傷評価システムとして小型化を具現化したものである。場所的制約が少なく容易に剪断負荷試験を行えるという点において、血液損傷定量評価の有用なツールとなりうる。

### 利益相反の開示

松本雅則：【特許使用料】アルフレッサファーマ株式会社 (ADAMTS13活性測定法)

【講演料など】武田薬品工業株式会社, サノフィ株式会社

【研究費・寄附金】旭化成ファーマ株式会社, 中外製薬株式会社

その他の著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) Ito T, Minamitani T, Hayakawa M, et al: Optimization of anti-ADAMTS13 antibodies for the treatment of ADAMTS13-related bleeding disorder in patients receiving circulatory assist device support. *Sci Rep* **11**:22341, 2021
- 2) Horiuchi H, Doman T, Kokame K, et al: Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* **26**: 303-14, 2019
- 3) Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, et al: Hemolysis and von Willebrand factor degradation in mechanical shuttle shear flow tester. *J Artif Organs* **24**: 111-19, 2021

#### ■ 著者連絡先

東北大学大学院医工学研究科  
(〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1)  
E-mail. nakachi.shintaro.p8@dc.tohoku.ac.jp