

図5. 埋植2週間後の未処理工人工血管の組織切片：(a-c) HE染色；(b', c') vWF染色。写真 (b, b') は内膜側であり、写真 (c, c') は外膜側である。

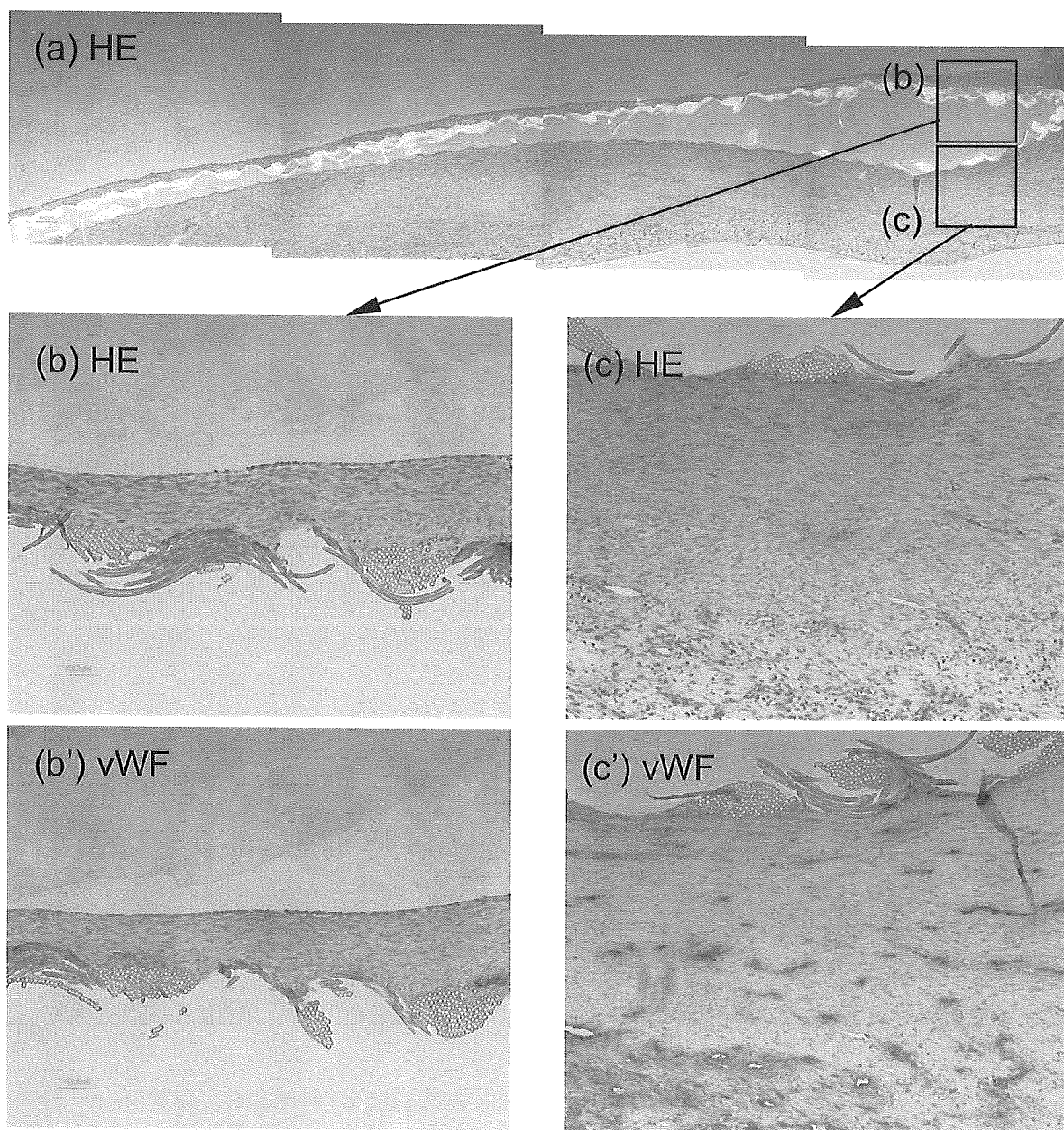


図 6. 埋植 2 週間後の HAp コーティング人工血管の組織切片：(a-c) HE 染色；(b', c') vWF 染色。
写真 (b, b') は内膜側であり、写真 (c, c') は外膜側である。

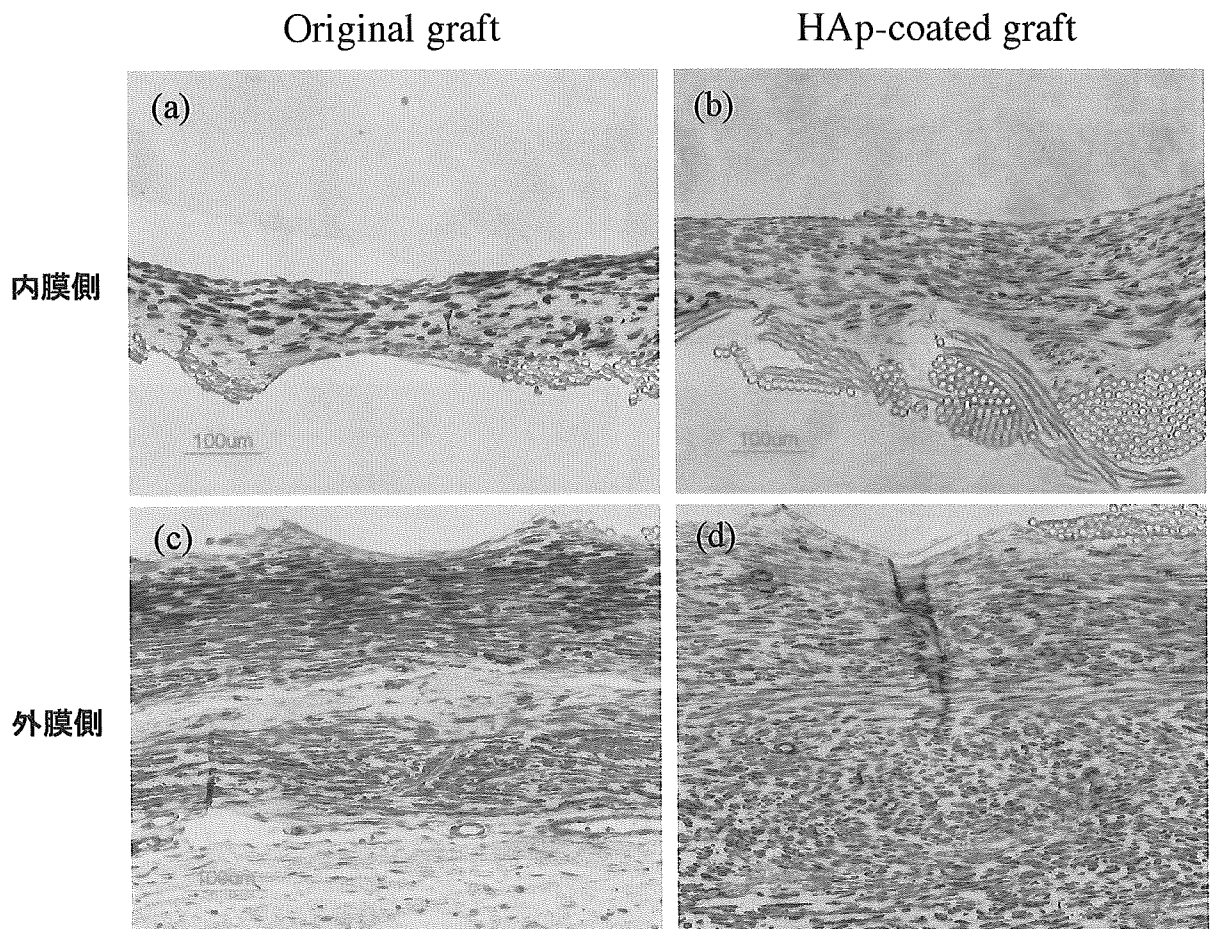


図7. 埋植2週間後の未処理人工血管 (a, c) と HAp コーティング人工血管 (b, d) の α -SMA 染色後の組織切片。写真 (a, b) は内膜側であり、写真 (c, d) は外膜側である。

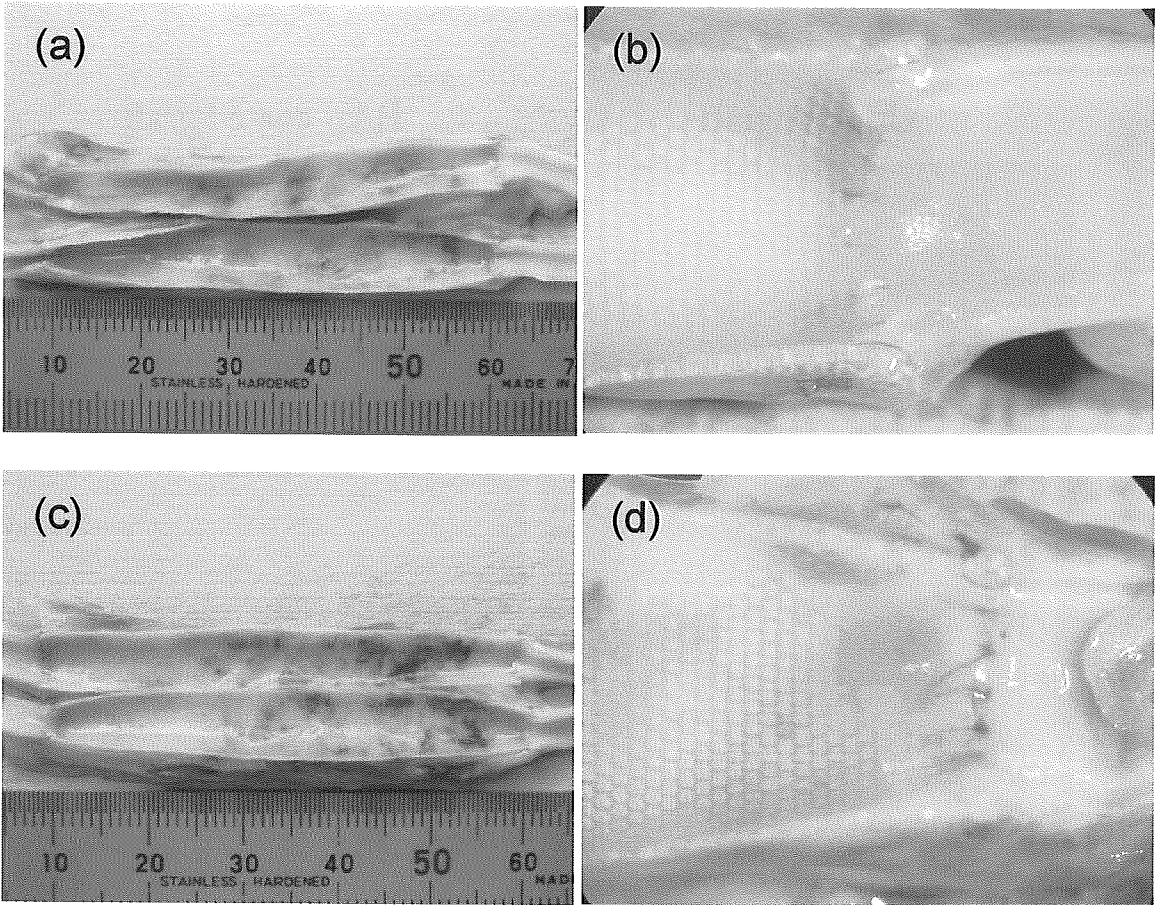


図 8. 埋植 4 週間後の未処理人工血管 (a, b) と HAp ナノコーティング人工血管 (c, d) の外観 (a, c) およびその吻合部の拡大写真 (b, d)

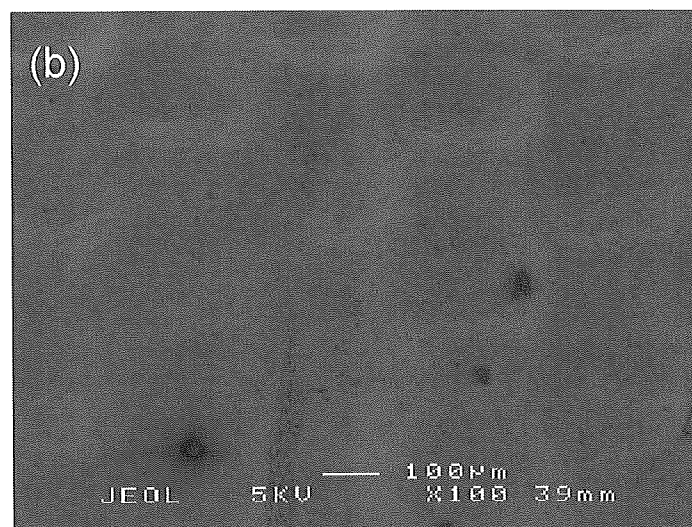
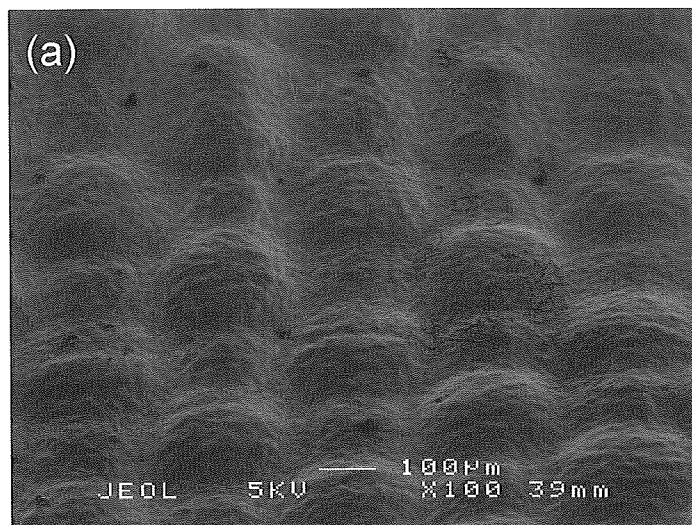


図9. 埋植4週間後の未処理人工血管 (a) と HAp ナノコーティング人工血管 (c) の吻合部付近の走査型電子顕微鏡像

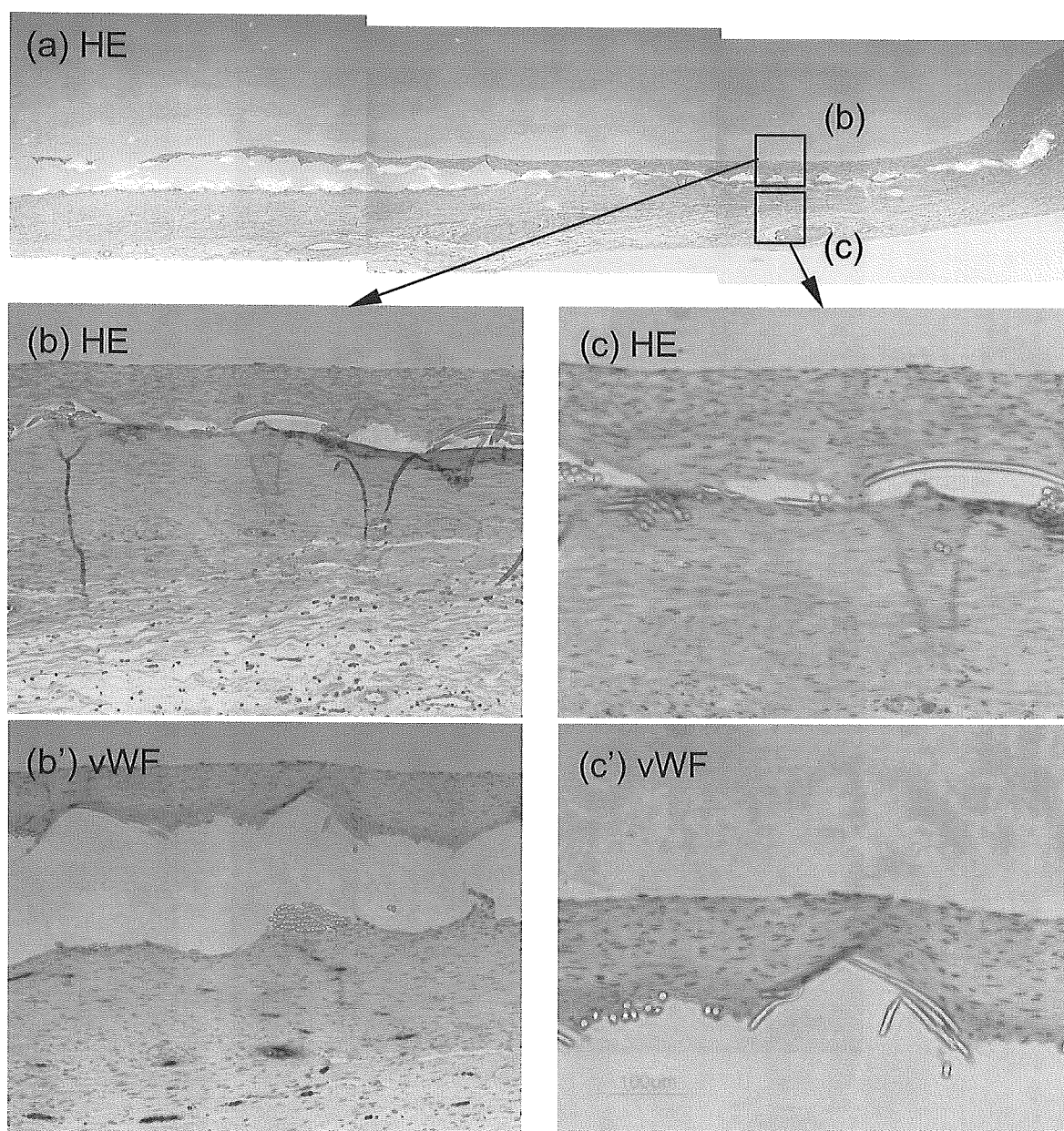


図 10. 埋植 4 週間後の未処理人工血管の組織切片 : (a-c) HE 染色 ; (b', c') vWF 染色。写真 (b, b') は内膜側であり、写真 (c, c') は外膜側である。

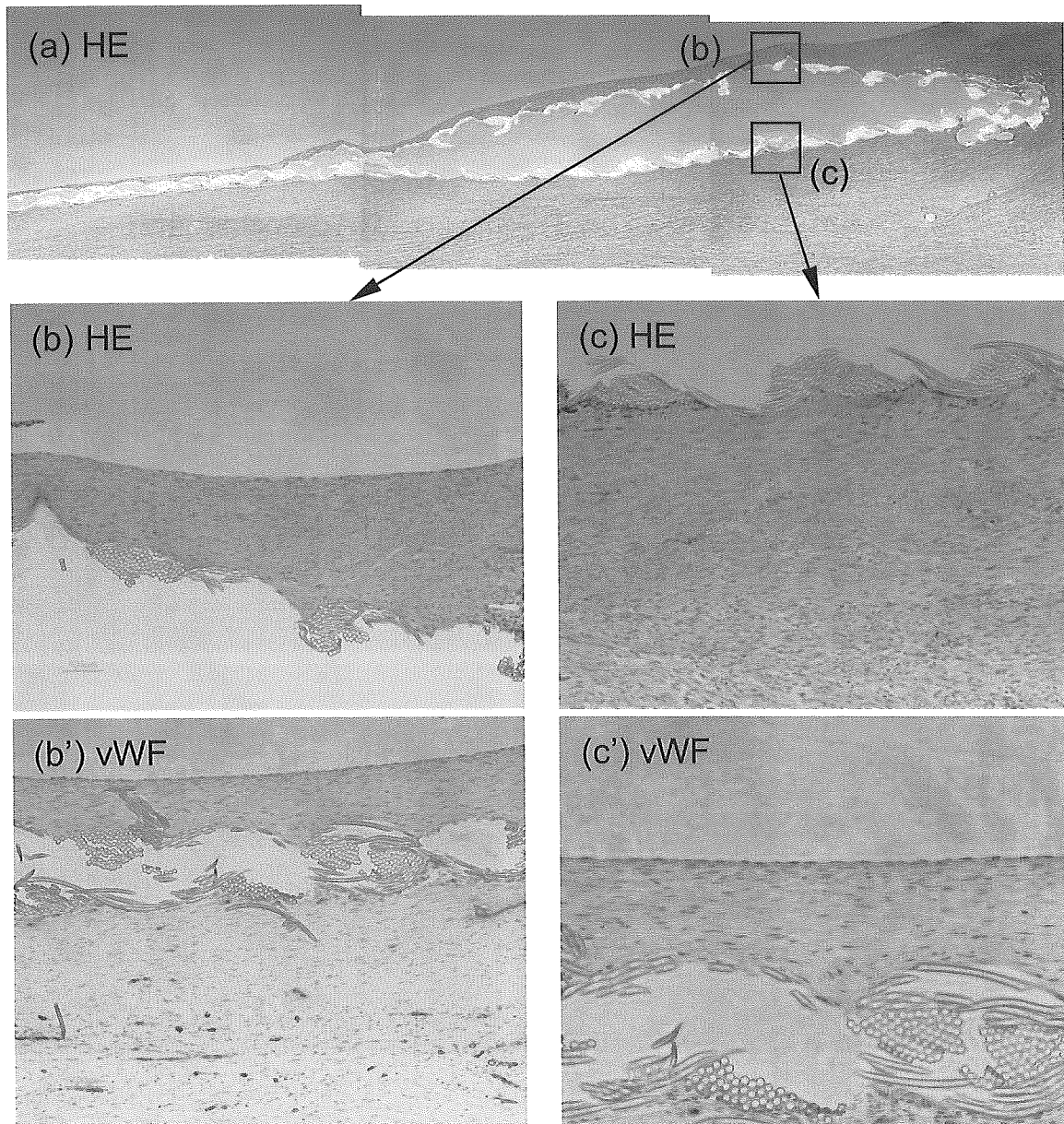


図 11. 埋植 4 週間後の HAp コーティング人工血管の組織切片：(a-c) HE 染色；(b', c') vWF 染色。
写真 (b, b') は内膜側であり、写真 (c, c') は外膜側である。

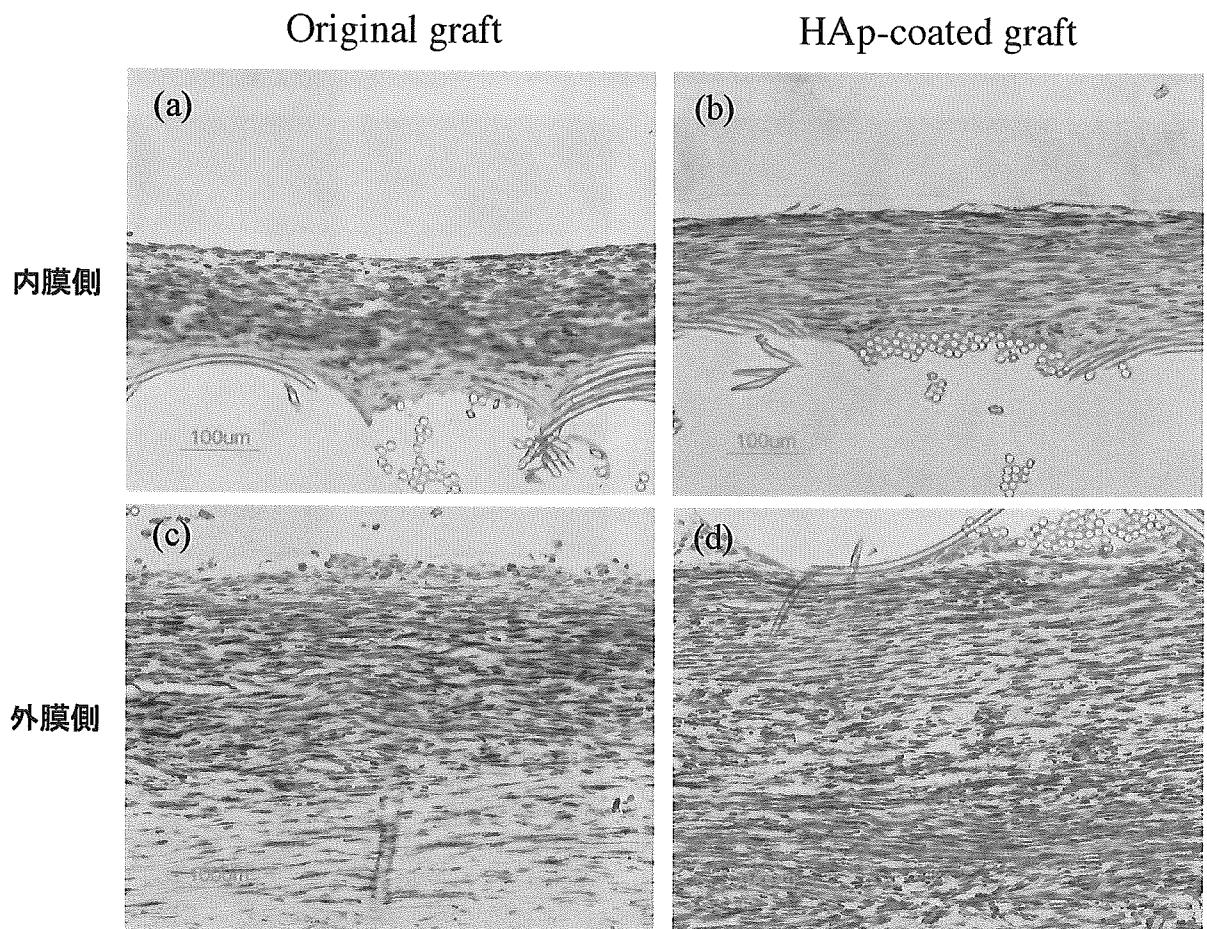


図 12. 埋植 4 週間後の未処理人工血管 (a, c) と HAp コーティング人工血管 (b, d) の α -SMA 染色後の組織切片。写真 (a, b) は内膜側であり、写真 (c, d) は外膜側である。

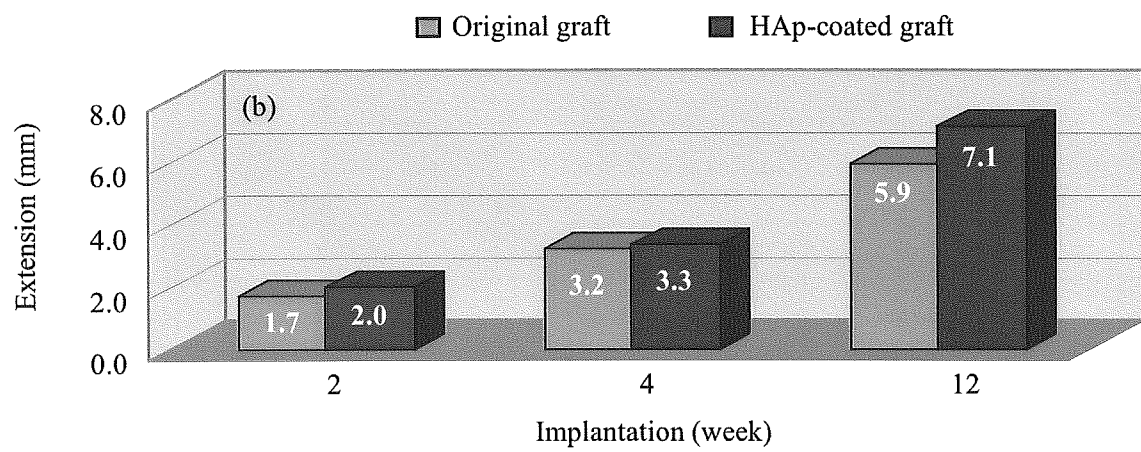
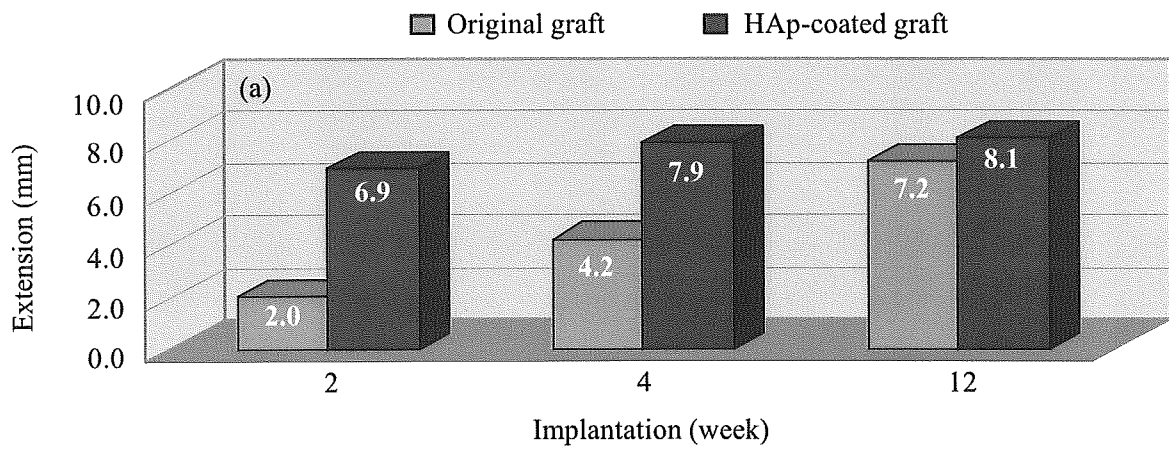


図 13. 未処理人工血管と HAp ナノコーティング人工血管上の血管平滑筋細胞 (a) と血管内皮細胞 (b) の伸展距離の比較

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 学会発表

発表者氏名	タイトル	学会名	開催地	開催期間
益田美和, 安田昌司, 岡田正弘, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉	過酸化水素処理によるポリエステル 繊維への焼成アパタイト複合化と細 胞接着性の検討,	第54回高分子学会 年次大会	パンフィコ 横浜, 神奈川	2005.5.25 ～27
岡田正弘, 古菌 勉	ポリアクリル酸を融着防止助剤とし て用いたナノアパタイト仮焼体の作 製	第54回高分子学会 年次大会	パンフィコ 横浜, 神奈川	2005.5.25 ～27
M. Okada and T. Furuzono	Calcined Hydroxapatite Nanocrystals Dispersible in Liquid Media as Single Crystals	International Symposium on Soft- Nanotechnology	北海道大学 会議場, 北海道	2005.6.20 ～21
古菌 勉	ナノテクノロジーによる細菌感染防 止デバイスの開発	第50回(社)日本 透析医学会学術集 会・総会	パンフィコ 横浜, 神奈川	2005.6.24 ～26
M. Okada, T. Furuzono	Calcination of hydroxapatite nanoparticles with poly(acrylic acid, calcium salt) as an anti-sintering agent surrounding the particles	8th SPSJ International Polymer Conference	福岡国際 会議場, 福岡	2005.7.26 ～29
M. Masuda, S. Yasuda, M. Okada, R. Tanaka, K. Miyatake, and T. Furuzono	Improvement of cell adhesiveness of poly(ethylene terephthalate) by surface modification with hydroxapatite nanocrystals through covalent bonding	8th SPSJ International Polymer Conference	福岡国際 会議場, 福岡	2005.7.26 ～29
M. Okada, T. Furuzono	Preparation of Nano-Sized Hydroxyapatite Single-Crystal Particles by Calcined with an Anti-Sintering Agent Interposed among the Particles	19th European Conference on Biomaterials	Sorento, Italy	2005.9.11 ～15
岡田正弘, 益田美和, 安田昌司, 植木光樹, 角野弘幸, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉	ハイドロキシアパタイトナノ単結晶 体のポリエステル繊維へのコーティ ング	第27回日本バイオ マテリアル学会大 会	京都テルサ, 京都	2005.11.28 ～29

1. 学会発表 (つづき)

発表者氏名	タイトル	学会名	開催地	開催期間
小粥康充, 岡田正弘, 益田美和, 安田昌司, 植木光樹, 角野弘幸, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉	人工血管を指向したナノアパタイト 複合化PET繊維の創製	第43回日本人工臓 器学会	日本都市 センター, 東京	2005.11 30 ～12.2
古川敬子, 河原 豊, 芹澤 武, 岡田正弘, 古菌 勉,	アパタイトナノ結晶—基板間の界面 相互作用の究明	日本セラミックス 協会2006年年会	東京大学駒場 キャンパス, 東京	2006.3.14 ～16

2. 雑誌

発表者氏名	タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中良一	座談会 末梢動脈に対する血管内治療	メディコン	-	1-13	2005
田中良一	腸骨動脈におけるインターベンション	Vascular Lab	2	62-67	2006

3. 書籍

著者氏名	タイトル	編集者名	書 籍 名	出版社名	ページ	出版年
田中良一	血管内治療	松尾 汎	血管疾患を知る 新目でみる循環器病 シリーズ17	メジカル ビュー社	188-193	2005
古菌 勉	新しい生体/人工臓器イ ンターフェイスとして のナノ無機・有機複合 材料	許 俊鋭, 斎藤 明, 赤池敏宏	人工臓器・再生医療 の最先端 先端医療シリーズ37	寺田国際 事務所/先 端医療技 術研究所	296-300	2005
T. Furuzono, S. Yasuda, M. Okada	Nanofabrication of Inorganic-Organic Composites by Chemical Bonding for Medical Devices	K. Ariga, H.S. Nalwa	BOTTOM-UP NANOFABRICATION : Supramolecules, Self- Assemblies, and Organized Films	American Scientific Publishers	in press	2006

4. 論文

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	出版年など
T. Furuzono, M. Masuda, M. Okada, S. Yasuda, H. Kadono, R. Tanaka K. Miyatake	Increase of cell adhesiveness on poly(ethylene terephthalate) fabric by coating of sintered hydroxyapatite nanocrystals for development of an artificial blood vessel	ASAIO Journal	in press (2006)
M. Okada T. Furuzono	Nano-sized ceramic particles of hydroxyapatite calcined with an anti-sintering agent,	Journal of Nanoscience and Nanotechnology	in press (2006)
M. Okada T. Furuzono	Fabrication of high-dispersibility nanocrystals of calcined hydroxyapatite,	Journal of Materials Science	in contribution (2006)
M. Okada T. Furuzono	Highly dispersed rod-like nanocrystals of calcined hydroxyapatite fabricated by calcination with an anti-sintering agent surrounding the crystals	Journal of Nanoparticle Research	in contribution (2006)
M. Okada, M. Masuda, R. Tanaka, K. Miyatake, D. Kuroda and T. Furuzono	Fabrication of calcined hydroxyapatite nanocrystals-coated stainless steel and morphological influence of nanocrystals on cell activity	Journal of Biomedical Materials Research	in contribution (2006)

高分子学会予稿集

第54回(2005年)

高分子学会年次大会 5月25日~27日 パシフィコ横浜

54 卷 1 号

プログラム、招待講演・若手招待講演・受賞講演
研究発表者名索引、高分子分析測定機器・書籍展示目録

Polymer Preprints, Japan
Vol. 54, No. 1



高分子学会 THE SOCIETY OF POLYMER SCIENCE, JAPAN

ポリアクリル酸を融着防止助剤として用いた
ナノアパタイト仮焼体の作製

国循セ ○岡田正弘・古蘭勉

<緒言>

これまで我々は、ナノサイズのハイドロキシアパタイト (HAp) 単結晶体を医用高分子材料表面に共有結合を介して固定化した新規な無機/有機界面複合材料を開発し、その軟組織適合材料としての有用性を報告してきた。ここで、HAp 粒子は仮焼を行い、結晶性を高めた後に用いている。しかし、仮焼時に HAp 一次粒子同士が融着・結合した二次粒子が形成し、媒体中における HAp の分散性および比表面積が低下するという問題があった。

本報告では、HAp 単結晶体 (仮焼体) 間の融着を防止すること目的とし、HAp 粒子表面にポリアクリル酸カルシウム (PAA-Ca) を存在させ、HAp 粒子同士の接触を防いだ状態で仮焼を行った。

<実験>

作製したナノサイズの低結晶性 HAp 粒子表面にポリアクリル酸をアルカリ条件下において吸着させた。その HAp 分散水溶液中に $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 飽和水溶液を添加することで HAp 粒子表面に PAA-Ca を析出させた。得られた HAp/PAA-Ca 混合物を乾燥後、 800°C において 1 時間仮焼を行い、HAp 表面に残存する酸化カルシウムを水で洗浄することで除去した。

<結果・考察>

Fig. 1 には、粒子表面に PAA-Ca を存在させ、HAp 粒子間の接触を防いだ状態で仮焼を行った HAp 単結晶体の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真および仮焼後の粒子をエタノールに分散させた状態での粒子径分布を示す。ここで、粒子表面に存在する PAA-Ca は仮焼の際に熱分解し、酸化カルシウムとして残存することを確認しており、仮焼後に水洗することで除去した。SEM 観察から、粒子径が $30\sim 60\text{ nm}$ の球状粒子であった。仮焼後の粒子をエタノールに分散させた状態で粒子径を測定したところ、PAA-Ca を存在させずに仮焼した場合には一次粒子が融着したミクロンサイズの二次粒子凝集体としてエタノール中に分散していた。一方、PAA-Ca を存在させた場合、エタノール分散状態での粒子径は SEM 観察から求めた粒子径と一致しており、一次粒子として分散していることが確認できた。また、X線回折、IR 測定、および元素分析から、本アパタイトはカルシウム欠損アパタイトであった。以上の結果から、PAA-Ca を粒子表面に存在させて仮焼を行うことで粒子間の融着が防止でき、仮焼後に残存する酸化カルシウムを洗浄することで、一次粒子として媒体中に分散可能なナノサイズの HAp 単結晶粒子の作製に成功した。

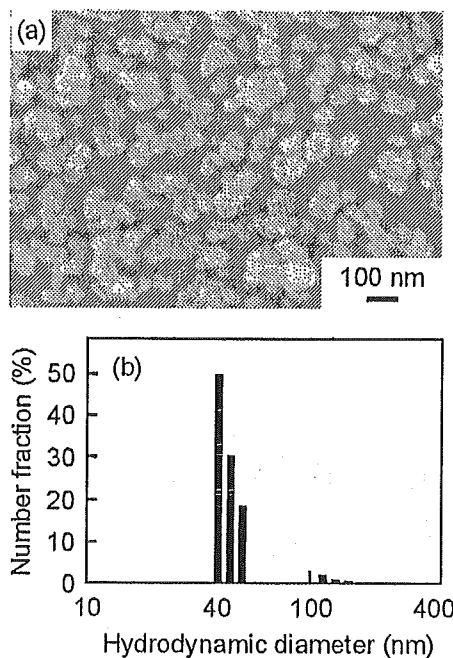


Fig. 1 A SEM photograph (a) of hydroxyapatite particles calcined at 800°C for 1 h in the presence of poly(acrylic acid calcium salt) on their surfaces, and the size distribution (b) of the calcined HAp particles in ethanol medium

Production of nano-sized hydroxyapatite crystals calcined with poly(acrylic acid calcium salt) used as an anti-sintering agent

Masahiro OKADA¹, Tsutomu FURUZONO¹ (¹Department of Biomedical Engineering, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka 565-8565, Japan)

Tel: +81-6-6833-5004 (ext. 2623), Fax: +81-6-6872-7485, E-mail okada04@ri.ncvc.go.jp

Key Word: nano-sized hydroxyapatite particle / composite / covalent bonding / sintering / acrylic acid

Abstract: The calcined hydroxyapatite (HAp) nano-crystals having good dispersibility in media were successfully prepared by the calcination of low crystallized HAp particles at 800°C for 1 h in the presence of poly(acrylic acid calcium salt) (PAA-Ca) coated on the particle surfaces, and subsequent removal of CaO , which was the thermal decomposed product of PAA-Ca. In the case of the calcination without PAA-Ca, large agglomerates consisting of sintered HAp polycrystals were observed after the product was dispersed in ethanol medium. On the other hand, in the case of the calcination with PAA-Ca coated on the particle surfaces, the size of the HAp crystal dispersed in ethanol medium was corresponded to that of the HAp single crystal determined from electron micrographs, which indicates that the sintering among the HAp particles during the calcination could be avoided by preventing the contact among the HAp particles by PAA-Ca coating.

過酸化水素処理によるポリエステル繊維への
焼成アパタイト複合化と細胞接着性の検討

関循環セ ○益田美和・安田昌司・岡田正弘・田中良一・宮武邦夫・古蘭 勉

<緒言>

我々はこれまで、硬組織および軟組織親和性に優れるハイドロキシアパタイト(HAp)焼結体を医用高分子であるシルクやシリコン表面に共有結合を介して複合化することで、高分子の機械的特性を保ったまま組織親和性を発現する新規な複合材料を開発してきた。本研究では応用範囲の拡大を目指し、医用材料として広範に利用されているポリエチレンテレフタレート(PET)繊維とナノサイズの HAp 焼結体からなる複合体 (HAp/PET 複合体) の調整を試みた。さらに、作製した HAp/PET 複合体の細胞接着性を検討したので報告する。

<実験>

PET を水酸化ナトリウムで加水分解することで表面に水酸基を導入した後、過酸化水素を開始剤として 85℃、2 時間シランカップリング剤を側鎖に有する γ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン(MPTS)のグラフト重合を行った。その後、PET 表面にナノ HAp (粒径 50~100nm) を吸着させ、HAp の水酸基と PET 表面に導入したアルコキシシリル基を 80℃、2 時間、真空中で反応させることで、共有結合を介した複合化を行った。

<結果・考察>

PET 表面の poly(MPTS)導入率は、時間が経過する毎に増加し、約 2 時間で 4.15%となり、X 線光電子分光分析法および重量法により、PET 表面に poly(MPTS)が導入されていることを確認した。poly(MPTS)を導入した PET に HAp 焼結体を複合化させた表面の SEM 写真を Fig.1 に示す。HAp 焼結体は PET 表面上に単層で、分散した状態で結合していた。ここで、poly(MPTS)を導入していない PET に物理吸着させた HAp は超音波洗浄にてほぼ脱離し、一方、poly(MPTS)を導入した PET の場合ではまったく脱離しないことから、poly(MPTS)を介して HAp と PET が結合されていることが示唆された。すでに間接的な方法で poly(MPTS)と HAp が共有結合で結合していることは前報で報告している。作製した HAp/PET 複合体を用いて細胞毒性試験を行った結果、複合体には細胞(線維芽細胞)への毒性がないことが確認された。以上の結果から、医用材料として広範に利用されている PET 表面に HAp を複合化することに成功した。さらに細胞接着性について検討した。

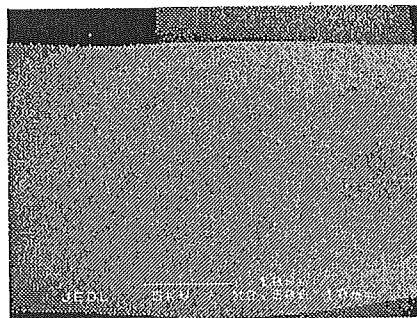


Fig.1 A SEM photograph of the surface of hydroxyapatite/poly(ethylene terephthalate) composite.

Improvement of cell adhesiveness of poly(ethylene terephthalate) by surface modification with hydroxyapatite nanocrystals through covalent bonding

Miwa MASUDA¹, Shoji YASUDA¹, Masahiro OKADA¹, Ryoichi TANAKA², Kunio MIYATAKE³, and Tsumomu FURUZONO¹ (¹Department of Biomedical Engineering, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan ²Department of Radiology, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan ³National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan)

¹Tel: +81-6-6833-5012 ext 2623, Fax: +81-6-6872-7485, E-mail: furuzono@ri.nccvc.go.jp

Key Word: H₂O₂ / poly(ethylene terephthalate) / sintered hydroxyapatite / composite / endothelial cells

Abstract:

In this study, a novel composite for a soft-tissue-compatible material was developed. A surface of poly(ethylene terephthalate) (PET) fabric was modified with nano-sized hydroxyapatite (HAp) crystals through covalent bonding. In order to make covalent bonding between the HAp crystal and the PET surface, poly(γ -methacryloxypropyl triethoxysilane) [poly(MPTS)] was grafted on the PET surface treated by H₂O₂. The surface modification of PET with poly(MPTS) was confirmed by the weight gaining and X-ray photoelectron spectroscopy. The chemical reaction between OH groups on the HAp crystals and ethoxysilyl groups on the PET was conducted at 80 °C for 2h in reduced pressure. It was confirmed that HAp/PET composite was not toxic by microscopic observation. The cell adhesion test of HAp/PET composite will be reported on the presentation.

International Symposium on Soft-Nanotechnology 2005 (ISSN2005)

Date

June 20 and 21, 2005

Venue

Conference Hall, Hokkaido University

Chairpersons

Yoshihito Osada (Hokkaido University)

Teruo Kishi (NIMS)

Secretary General

Masatsugu Shimomura (Hokkaido University)

Junzo Tanaka (NIMS/ Hokkaido University)

Host Organizations

Hokkaido University

National Institute for Materials Science (NIMS)

Co-Organizations

Encouraging Development of Strategic Research Centers,
Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology

Hokkaido University 21st Century COE Program

"Center of Excellence for Advanced Life Science on the Base of Bioscience and Nanotechnology"

Nanotechnology Researchers Network Center of Japan,
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

Support

The Biophysical Society of Japan; Bioimaging Society; The Ceramic Society of Japan
The Chemical Society of Japan; The Japan Institute of Metals; Japanese Society for Biomaterials
The Japanese Society of Microscopy; Hokkaido Branch of The Society of Polymer Science, Japan
The Society of Polymer Science, Japan

CALCINED HYDROXYAPATITE NANOCRYSTALS DISPERSIBLE IN LIQUID MEDIA AS SINGLE CRYSTALS

Masahiro OKADA and Tsutomu FURUZONO

Department of Biomedical Engineering, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

E-mail: okada04@ri.ncvc.go.jp.

Introduction: Hydroxyapatite (HAp) is a major inorganic component of bone and teeth. Artificially synthesized HAp has been extensively used in a variety of applications, such as biomaterials, adsorbents, and catalysts, by exploiting its biocompatibility and adsorbability of many compounds. When low-crystallinity HAp nanoparticles are calcined to increase thermal and chemical stability, the particles typically sinter into large agglomerates. Thus, calcined HAp crystals dispersed in liquid media on a nanoscale have been difficult to obtain. Here we report the preparation of such HAp nanocrystals by calcination with an anti-sintering agent interposed among the particles and the subsequent removal of the agent. Thus, there was no contact between the particles during calcination.

Materials & Method: In order to intersperse Ca(OH)_2 used as an anti-sintering agent, low-crystallinity HAp aqueous dispersion was added into a saturated aqueous Ca(OH)_2 solution and the mixture was dried. The resultant HAp/ Ca(OH)_2 (1/1, w/w) mixture was calcined at 800°C for 1 h in air (heating rate; $10^\circ\text{C}/\text{min}$). After calcination, the mixture was centrifugally washed with water to remove Ca(OH)_2 .

Results and Discussion: Ca(OH)_2 was selected as an anti-sintering agent because it would not melt at the calcination temperature (800°C), presumably not dissolve the HAp, and could be removed by washing with water after calcination. After the calcination with Ca(OH)_2 interposed among the particles, the size of the HAp particles dispersed in an ethanol medium was corresponded to that of HAp single crystal measured from electron microscopic observation. This indicate that the HAp particles calcined with Ca(OH)_2 could be dispersed in liquid medium as single crystals. The HAp nanocrystals obtained here should be suitable for the above applications owing to their high dispersibility in liquid media, high specific surface area, and high thermal and chemical stability.

Acknowledgement: This work was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

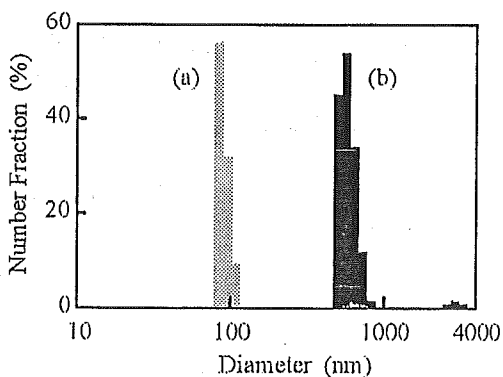
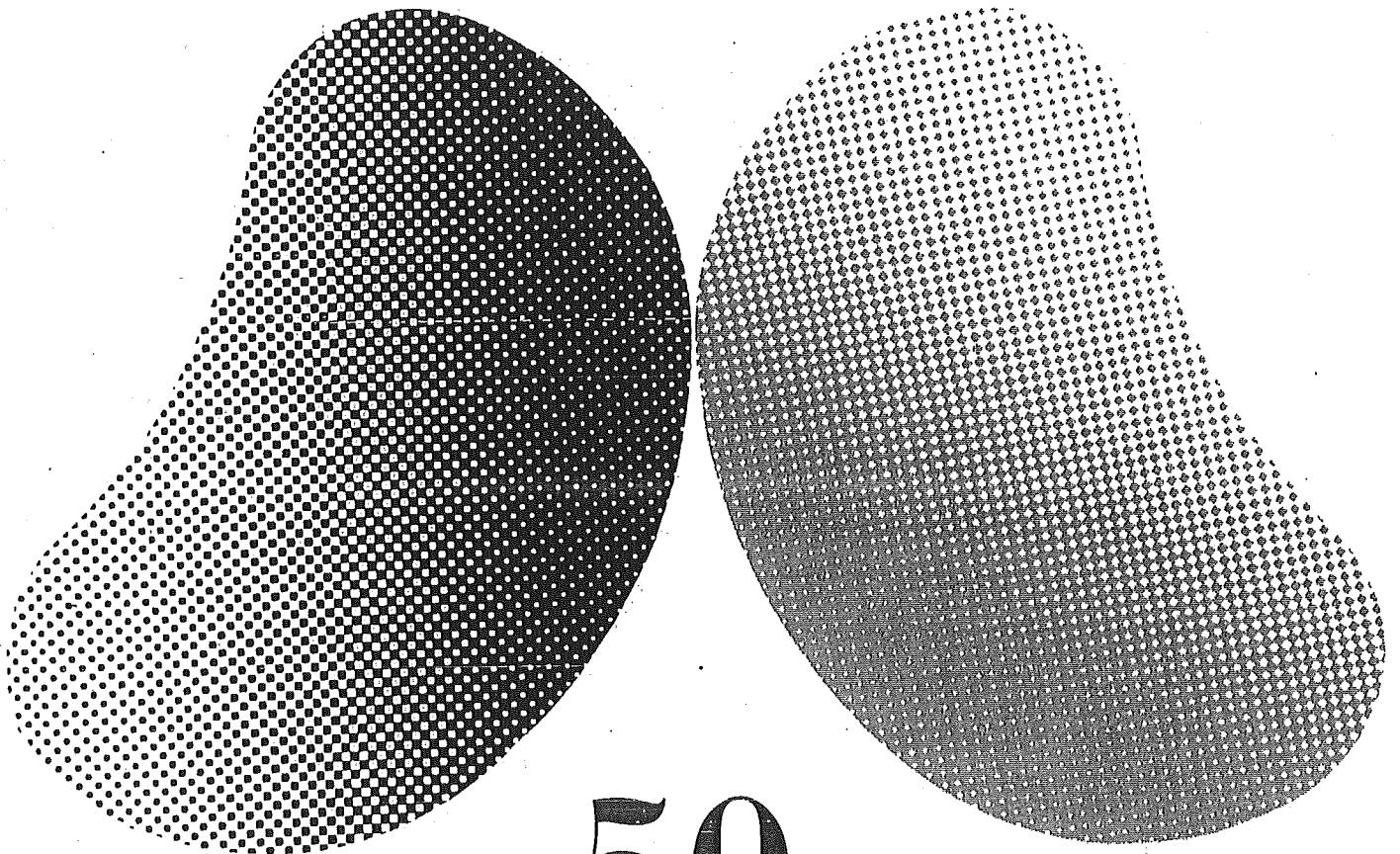


Fig. 1 Size distributions of HAp particles calcinated at 800°C for 1 h with (a) and without Ca(OH)_2 (HAp/ $\text{Ca(OH)}_2 = 1/1$ w/w) interposed among the HAp particles. Ca(OH)_2 was centrifugally washed with water after the calcination. The size distribution was measure in ethanol.

Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy
日本透析医学会雑誌

38 2005・JUNE
Supplement・1



第 50 回

(社)日本透析医学会学術集会・総会特別号
The 50th Congress of Japanese Society for Dialysis Therapy.

透 析 会 誌

J. Jpn. Soc. Dial. Ther.

2005年6月



日本透析医学会

[D-WS-1-1]

遺伝子治療の腎疾患治療への応用

大阪大学医学部附属病院

○今井圓裕 (いまい えんゆう), 高島義嗣, 猪阪善隆

遺伝子治療は臨床試験に関する指針が改正され、対象疾患も拡大している。現在、いくつかの臨床試験が行われており、有効性、安全性が確認されつつある。遺伝子治療の技術的な課題は、ターゲットとなる標的細胞あるいは臓器への選択的な遺伝子導入と遺伝子発現の強度と期間の制御である。基礎的な検討では糸球体細胞や腎間質細胞への遺伝子導入法が開発され、腎臓への遺伝子導入効率は改善し、遺伝子治療のツールもRNA interferenceなど多彩になってきている。臨床応用として腎臓に関する遺伝子治療は末期病に限られるが臨床応用がなされている。実験腎炎や腎線維化に対する遺伝子治療は、モデル動物を用いて実験が行われ、良い成績がでている。今後、単一遺伝子の異常に対する先天性腎疾患で腎不全をきたすAlport症候群や多発性嚢胞腎に対する遺伝子治療の開発が期待されている。一方、慢性進行性の糸球体腎炎や尿細管間質障害に対する遺伝子治療は実験動物での有効性が報告されているが、長期の治療となるため人に対する安全性と有効性に対する確認が必要である。移植腎は体外で遺伝子を導入できるメリットを持つユニークな治療対象である。われわれはブタを使った前臨床試験を行い、肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子による遺伝子治療が腎線維化を抑制することを示した。これらを含めて腎疾患に関する遺伝子治療に対して概説する。

[D-WS-1-2]

透析患者の重症下肢虚血に対する自家骨髄単核細胞移植の可能性

大阪市立大学大学院医学研究科

○福本真也 (ふくもと しんや), 小山英則, 前野孝明, 西沢良記

【目的】近年、自家骨髄細胞移植を用いた血管新生療法が重症心筋虚血や重症下肢虚血に対して臨床応用されるようになりその高い治療効果に多くの期待が寄せられている。しかしその臨床報告はまだ少なく、治療効果に対する影響因子についての検討も遅れている。今回我々は透析患者2例を含む末梢動脈疾患6例に対して自家骨髄細胞移植を施行し、その有効性を検討した。

【方法】対象はすべてFontaine IV度の末梢動脈疾患の患者で、経皮的血管拡張術 (PTA) や血行再建手術の適応なく、保存的治療にて増悪傾向を示した患者である。骨髄細胞は、全身麻酔下にて体重1kgあたり15 mlの骨髄液を両側の腸骨稜より採取し、血液成分分離装置を用いて骨髄単核球を濃縮分離 (最終30-50ml) することで得た。移植は、得られた骨髄単核球すべてを0.3-0.5 mlづつ23G針を用いて虚血下肢筋肉内に注入して行った。

【結果】自家骨髄単核細胞移植を行った6例中、5例は著効を示したが1例のみ無効であった。スコア化した治療効果は糖尿病や透析に関係なく、移植細胞数と有意な相関を示した ($r = 0.850, p = 0.032$)。治療が無効であった症例は透析患者であったが、移植細胞数が極端に少なく、このために治療が無効であったと考えられた。また、骨髄採取に先だって施行した試験的骨髄穿刺によって得られた骨髄単核細胞中のCD34陽性率は実際の治療で採取された体重1kgあたりの骨髄細胞数と強い相関 ($r = 0.854, p = 0.031$) を認めた。

【まとめ】糖尿病や慢性腎不全では近年の基礎的研究から血管新生が抑制されていることが予測されるが、今回の検討では十分な移植細胞数が得られればそれらの疾患においても本治療は有効であると考えられた。また、試験的骨髄穿刺による細胞解析 (CD34陽性率) は採取される骨髄細胞数を予測しうることを示された。

[D-WS-1-3]

ナノテクノロジーによる細菌感染防止デバイスの開発

国立循環器病センター研究所

○古菌 勉 (ふるぞの つとむ)

【目的】ハイドロキシアパタイト (HAp) は、骨や歯のような硬組織ではなく、軟組織に対しても高い親和性があることが知られてきた。その特性を用いて体外から体内へと貫通する経皮デバイスの細菌感染防止具として応用されたが、セラミックスが有する硬い脆いという性質が臨床で有効ではなかった。これらの経緯から、真に長期に生体と接する外部からの細菌感染を防止する経皮デバイスが強く望まれていた。本研究では基材となる高分子の機械的特性を保持したまま、HApセラミックスの生体活性を発現する新しい材料・デバイスの開発を目指した。

【方法、結果及び考察】(1) ナノテクノロジーによる無機・有機複合材料：新規な無機・有機複合材料を創出するために、次の二つの基礎技術を開発した；基盤技術一：ナノスケールHAp単結晶の粒径および形態制御技術、基盤技術二：界面共有結合導入による無機・有機複合材料。マイクロエマルジョン法を独自に改良することによって、HAp単結晶体の粒径および形態制御が可能であることを見いだした。また、用いたHApナノ粒子は長径100-200nmで板状-ロッド状構造をなし、構造中にカーボネートを含むことから高い生体活性を有するものと推定された。アルコキシシリル基を末端に有するモノマーを高分子基 (シルク繊維) 上にグラフト重合し、そのグラフト鎖を足場としてHApナノ粒子を固定化した。このナノHAp粒子と繊維上にグラフト重合したモノマーの官能基を介して共有結合させ二元複合体を創出した。得られた複合体の機械的特性は未処理繊維とほぼ同一でありながら、その表面はセラミックスの特性を示した。

(2) 経皮デバイスへの加工：調製したHAp化繊維を繊維長約100mmに切断し、シリコンラバーで成型加工したボタン状基板に複合繊維を接着剤を用いて三次元的にコートして、ボタン状構造体を製造した。ボタン状構造体の中心部に空けた孔を通してカテーテル本体を挿入することにより、経皮デバイス試作品を製造した。経皮ボタンの大きさ、角度、形状等は、動物実験を繰り返すことにより最適化した。現在進行している動物インプラント試験では半年以上の有効な生体接着性が得られた。

[D-WS-1-4]

ハイブリッド型人工腎臓を用いた薬物の除去

自治医科大学

○鶴岡秀一 (つるおか しゅういち), 山本尚史, 草野英二, 藤村明夫

【背景】腎臓には糸球体濾過、尿細管分泌、ホルモン産生など様々な機能が有る。しかし、現行の血液透析法は濾過・透析による小分子溶質の除去のみが可能であり、腎臓の全ての機能を代行できているわけではない。一方、尿細管分泌機序の解明が進み、様々な溶質をより多く分泌できる培養尿細管細胞を作成できるようになった。我々はこの培養尿細管細胞を用いたハイブリッド型人工腎臓の作成を目指して検討を行っている。ここに紹介する。

【方法、結果】近位尿細管における薬物輸送体の一つである多剤耐性蛋白 (MDR)-1遺伝子を培養尿細管細胞 (PCTL) に導入した細胞 (PCTL-MDR) におけるMDR-1蛋白発現量および基質薬物 (ジゴキシン, ドキソルビシン) 分泌能は、PCTLの約10倍であった。これを細胞培養用小型ホロファイバー型モジュール (H) 上にコンフルエントになるまで培養したのちジゴキシン, ドキソルビシンのin vitroクリアランスを検討したところ、PCTLを用いた場合に比較して約8倍の除去能を示した。同時に添加したイヌリンは除去されず、その分泌には基質特異性がみられた。また、このモジュールを10個並列接続することでジゴキシン中毒イヌを治療可能であった。更に臨床血液透析用ポロフェロン製透析器 (0.8m²) 1個を用いてハイブリッド型人工腎臓を作成しても同様の選択的な治療が可能であった。

【結論】遺伝子改変した培養尿細管細胞と臨床血液透析用Hを用いた尿細管分泌能をもったハイブリッド型人工腎臓を作成し、動物モデルにおける治療効果を明らかにした。今後は異なる遺伝子を用いて様々な除去能を持った細胞を作成することで、より生体腎に近い尿細管分泌能をもったハイブリッド型人工腎臓を作成できると考えられる。この一歩として現行の血液透析では除去されにくい尿毒症物質の一つであるドキシル硫酸を除去可能なシステムを作成しつつあるので、これらについても触れる予定である。現行の血液透析とこれらを組み合わせることにより、より生体の腎臓に近い機能を付与することが可能となるであろう。

The 8th SPSJ international Polymer Conference (IPC 2005)

– Emerging Horizons in Polymer Science and Technology –

Fukuoka, Japan

July 26 ~ 29, 2005

PROGRAM



The Society of Polymer Science, Japan