

## 革新タンパク質吸着PMMA多孔質繊維カラム (商品名：フィルトール®)

東レ株式会社

上野 良之, 藤枝 洋暁, 大須賀 友明, 藤田 雅規, 坂上 恭,  
梅原 重治, 宮本 大樹, 坪井 拓也

*Yoshiyuki UENO, Hiroaki FUJIEDA, Tomoaki OSUKA, Masaki FUJITA,  
Yasushi SAKAGAMI, Shigeharu UMEHARA, Daiki MIYAMOTO,  
Takuya TSUBOI*



上野 良之



藤枝 洋暁

### 1. 目的

透析患者の代表的な合併症として、 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG)を原因とする透析アミロイド症が挙げられる。近年、透析液の清澄化や人工腎臓の高性能化、血液濾過透析(HDF)の普及などにより、透析アミロイド症が発症する期間は遅延している<sup>1)</sup>。しかしながら、透析患者数が増加し、なかでも長期透析患者の比率が増加しているため、透析アミロイド症の患者数自体は、ほとんど変化していないのが現状である。一方で、高齢透析患者数が増加しており、低体重や低アルブミン傾向の患者数も増えてきている。

そこで、タンパク質吸着特性を有する当社ポリメチルメタクリレート(PMMA)中空糸膜型人工腎臓(フィルトライザー®)の技術を応用し、PMMA多孔質繊維を内蔵した小型で高性能な $\beta_2$ -MG除去カラムの開発を目的とした。

### 2. 方法

#### 1) PMMA多孔質繊維および $\beta_2$ -MG吸着カラムの作製

フィルトライザー®と同じ紡糸原液を口金から吐出し、凝固浴で固化させた後、洗浄工程を得て、カセに巻き取り、PMMA多孔質繊維を得た。

当該繊維を束ねてカラムケースに平行に挿入し、血液が糸束の繊維間隙を均質に流れるように整流板、メッシュ部を両端部に配置させた後、ヘッダーを取り付け、水洗浄後、密栓し、ガンマ線滅菌を行った。

#### 2) PMMA多孔質繊維の吸着性試験

PMMA多孔質繊維0.1 cm<sup>3</sup>を約10 mmに裁断し、各種溶質を添加したウシ胎児血清1.5 mlに浸漬させ、37°Cで2時間振盪した。浸漬前後の溶質濃度から吸着率を算出した。

#### 3) 吸着カラムの性能試験(血液浄化器の性能評価)

ウシ全血〔ヘマトクリット(Ht)30%、総タンパク質(TP)6.0 g/dl〕1 lを用い、循環1時間後に機能分類測定法に準じて $\beta_2$ -MGクリアランス測定を行った<sup>2)</sup>。

### 3. 結果

PMMA多孔質繊維はタンパク質の吸着効率を上げるために、血液との接触面積を増大させることを着想し、繊維形状を通常の丸断面から異形断面化の検討を行った。紡糸工程において、紡糸原液を吐出する口金から凝固浴までの空走部にて、2種類のPMMAが螺旋状に絡み合うステレオコンプレックスという構造が形成されて相分離成長が起こり、凝固浴で溶媒が除去され、多孔構造が固定化される。この際、単純に口金吐出部を異形断面化しただけでは、表面張力によって、凝固浴までの間に繊維形状は円形化した。一方で、異形度を保っている状態で繊維形状を固定化させると、相分離が進行しないため、十分な細孔が形成されなかった。

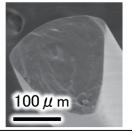
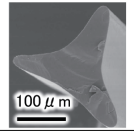
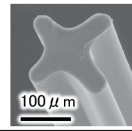
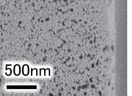
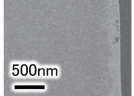
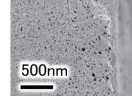
そこで、我々は、紡糸原液を口金から吐出する際のシミュレーションや相分離解析により、繊維径が約120  $\mu$ mで十字断面形状を保持しつつ、細孔半径が15 nmのPMMA多孔質繊維を創出することができた(図1A)。当該繊維について、分子量が約1万~5万のタンパク質を効率的に吸着する特性を有していた(図1B)。

カラム設計として、ケース形状の最適化や血液流れムラを抑制する整流版を設計(図2A)し、 $\beta_2$ -MG除去カラム、フィルトール®の製品化に至った。臨床においては人工腎

#### ■ 著者連絡先

東レ株式会社先端材料研究所医療システム研究室  
(〒520-0842 滋賀県大津市園山3-2-1)  
E-mail: yoshiyuki.ueno.p6@mail.toray

A) PMMA多孔質繊維設計

設計思想	多孔構造形成優先	繊維形状維持優先	最適設計(採用条件)
口金	Y字	Y字 (左と同一口金)	十字
繊維断面形状			
断面拡大像			

B) タンパク質パッチ吸着試験 (in vitro)

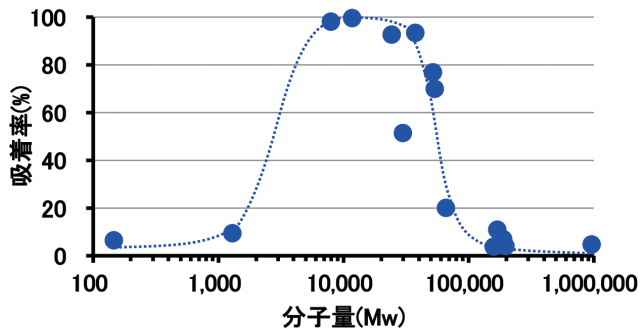
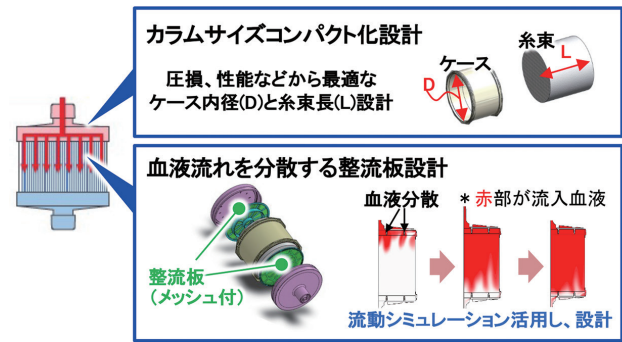


図1 PMMA多孔質繊維の概要

A) 吸着カラム設計



B)  $\beta_2$ -MG性能試験 (in vitro)

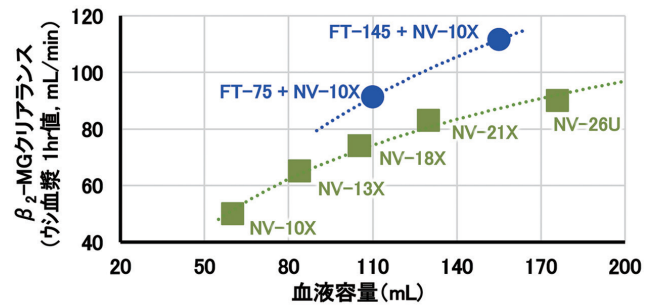


図2 吸着カラムの概要

臓と連結させて使用することが一般的であるため、フィルトール®とトレライト®NVを連結させた場合の $\beta_2$ -MGクリアランスを、トレライト®NV単独の場合と比較した(図2B)。当初の設計通り、血液容量を小型にしつつ、高い $\beta_2$ -MG除去性能を実現できていることを確認した。

本技術の展開として、劇症肝炎モデルブタに用いた結果、血中のHMGB1 (high mobility group box 1) 濃度を有意に低減させることも確認できている<sup>3)</sup>。さらに、細孔径を調整することで、吸着するタンパク質のサイズを変えることができることも確認しており、今後、様々な分野への展開を進め、社会ニーズに貢献していきたい。

4. まとめ

フィルトライザー®のPMMA中空糸膜技術を深化させ、十字断面形状のPMMA多孔質繊維を創出した。繊維状吸着体に合わせたカラム設計を行い、タンパク質吸着PMMA多孔質繊維カラムとして、小型・高性能な $\beta_2$ -MG除去カラム、フィルトール®の製品化に成功した。

5. 独創性

①PMMAのステレオコンプレックスを利用することで

ナノ細孔構造を制御し、特定サイズのタンパク質を吸着する十字断面のPMMA多孔質繊維を創出した。ナノ細孔を有する多孔質繊維は世界で初めてであり、吸着材形状を繊維にすることで、小型・高性能な吸着カラムを実現した。

②本技術はリガンドを固定化した汎用的な吸着材と異なり、多孔繊維の細孔径を調整するだけで、特定サイズのタンパク質を選択的に除去することができる。医療分野だけでなく、タンパク質の精製や分析用途などにも広く応用展開できる波及効果の大きい技術である。

利益相反の開示

本稿のすべての著者は東レ株式会社の社員である。

文献

- Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al: Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* **31**: 575-602, 2016
- 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男他: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008. *透析会誌* **41**: 159-67, 2008
- Amemiya R, Shinoda M, Yamada M, et al: Hemoadsorption of high-mobility-group box 1 using a porous polymethylmethacrylate fiber in a swine acute liver failure model. *Int J Artif Organs* **41**: 190-200, 2018