

一酸化窒素放出型光活性多孔性配位高分子の粒子径がその放出に及ぼす影響

*¹北里大学大学院医療系研究科, *²北里大学医療衛生学部

深田 真結*¹, 小林 こず恵*^{1,2}, 小久保 謙一*^{1,2}, 久保田 勝*^{1,2}

Mayu FUKADA, Kozue KOBAYASHI, Kenichi KOKUBO, Masaru KUBOTA

1. 背景・目的

血液透析療法では血液と透析膜といった材料表面との接触により血小板活性化などの生体不適合反応が誘発される。そこで、血管内皮細胞が放出する一酸化窒素(NO)の血小板凝集抑制作用、白血球活性化抑制作用に着目し、透析液側から透析膜を介してNOを放出することで血液透析膜の生体適合性の向上が可能であるかを検討してきた。

本研究では、透析液へのNO添加方法としてガスを直接用いるのではなく、NO放出が可能な多孔性配位高分子(PCP)である nitric oxide framework (NOF) を用いたNO放出システムの検討を目的とした。

2. 方法

NOFの生成には、攪拌法と拡散法の2種類を用いた。攪拌法では、ギ酸ナトリウム、蒸留水、2-ニトロイミダゾール、ジメチルホルムアミド(DMF)を混合してDMF混合液を作製し、硝酸亜鉛六水和物と蒸留水を混合して硝酸亜鉛六水和物水溶液を作製した。2つの溶液を室温で攪拌し、18時間静置させて生成した。拡散法では、攪拌法と同様にDMF混合液と硝酸亜鉛六水和物水溶液を作製し、2つの溶液が層を成すように試験管内に注入し、目的の反応期間(18時間、1週間、2週間)の間、静置した。以降は攪拌法と同様の手順で作製した。実験対象群は、攪拌法NOF群、拡散法18時間NOF群、拡散法1週間NOF群、拡散法2週間NOF群とした。各生成法、反応期間で生成したNOFの粒子径を走査電子顕微鏡(SEM)で撮影し、測定した。また、バッチ試験系により6時間のNOF光照射実験(UV, 375 nm, 7.5 mW/cm²)を行い、Griess法を用いてNOFのNO放出量と放出速度の評価を行った。

3. 結果

生成したNOF粒子は、いずれも光刺激に応答してNOを放出した。NOFの粒子径は、攪拌法NOF群が最も小さく(数 μ m)、拡散法では反応期間が長くなるほど増大した(数十~100 μ m)。また、収率は攪拌法NOF群が27.6%で最も高く、拡散法で生成した各NOF群は、攪拌法と比較して若干低いものの有意な差は見られなかった。NO放出量およびNO放出速度は、攪拌法NOF群が最も大きかった。拡散法で生成したNOF群では、粒子径が大きいほどNO放出速度は低下したが、実用可能な放出速度であった。

4. まとめ

攪拌法、拡散法を用いることで、任意の粒子径のNOFを生成することができることが明らかとなった。NO放出量は粒子径が大きいほど低下したが、粒子径が大きい方が取り扱いが容易である。今後、透析液側回路にNOFによるNO放出システムを組み込むことを想定した灌流実験を行い、適切な粒子径を明らかにするとともに、光刺激の方法について検討する予定である。

5. 独創性

合成高分子膜の開発以降、透析膜血液側の生体適合性は向上しているが、材料表面との接触による有害事象をすべて抑制することは未だに達成できていない。本研究は、透析膜の生体適合性向上にむけ、生体にもとより備わる血管内皮細胞のNO放出機能を透析液と透析膜で模倣する点に独創性がある。今回、NO供与材料として、NOFを検討した。生成方法によりさまざまな粒子径のNOFを作製することができ、またそれぞれのNO放出挙動も明らかにできた。透析液へのNO添加が、従来用いてきたNOガスの代替として使用可能であれば、安全性やコスト面で臨床導入がより容易になると考える。

■ 著者連絡先

北里大学大学院医療系研究科
(〒252-0307 神奈川県相模原市南区北里1-15-1)
E-mail. fukada.mayu@st.kitasato-u.ac.jp

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。