

氏 名	伏 見 文 良
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2205 号
学位授与の日付	平 成 10 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	血液透析用再生セルロース中空糸膜の物質透過性と生体適合性に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 池田篤治 教授 松野隆一 教授 井上國世

論 文 内 容 の 要 旨

慢性腎不全患者の治療法として、血液透析療法は広く普及して、その基本技術は確立されている。しかしながら、透析療法によって解決されない合併症が数多くある。透析合併症を軽減し、患者のQuality of life（生活の質）を高めることが、透析療法の最大の目標になっている。

この目標に対して、血液透析膜に期待されている機能が大きく2つある。一つは物質透過性の改善であり、腎臓の糸球体基底膜に匹敵する除去特性を持つ膜が求められている。もう一つは血液が透析膜と接触する際の、生体反応の軽減（生体適合性）であり、血管内皮細胞と同等の生体適合性を持つ膜が理想とされている。

本論文は、この2つの機能を満足する膜を、再生セルロース膜で開発するにあたり、膜の構造制御技術、生体適合性制御技術とそれらの評価技術を検討、確立したもので、その結果は以下のように要約される。

1. 銅アンモニアセルロース溶液から、湿式法で製膜するにあたり、凝固条件と乾燥条件を改良し、物質透過性に優れた膜を製造する技術を確認した。凝固液として、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ または H_2SO_4 を用い、乾燥時の孔径縮小を最小限にするための孔径保持剤としてポリエチレングリコール（PEG）400を用いて、多孔質な構造を有し、従来よりも孔径が大きい膜が製造できることを示した。

2. 高透過性再生セルロース膜の構造形成メカニズムを、凝固時のセルロース溶液／凝固液の界面電位と、その界面電位によって規制される物質移動の観点から明らかにすることに成功した。これは、膜の自由な構造制御を可能にする基礎となった。

3. 再生セルロース膜の生体適合性の最大課題は、補体活性化の抑制である。セルローストリアセートを部分加水分解する手法を用いて、アセチル基の置換度と補体活性化が直接関係することを確認し、セルロースの水酸基を修飾することで、補体活性化が抑制できることを示した。

4. 生体材料の生体適合性（抗血栓性）を改善する代表的な2つの仮説を、再生セルロース膜に適用した。一つは、PEG鎖を、膜表面にグラフト修飾させる方法である。もう一つは、ポリビニルピロリドン（PVP）をセルロースとブレンドして、ミクロドメイン構造を形成させる方法である。

a. 様々な修飾量のPEGグラフト高透過性再生セルロース膜を製造し、その生体適合性を、血小板付着、血液凝固の接触相活性化、補体活性化の観点から調べた。PEG修飾量が200ppm以上の透析膜は、血小板の付着抑制効果と補体活性化の抑制効果が認められることを示した。

b. セルロースとポリビニルピロリドン（Cell/PVP）をブレンドした膜を製膜し、本膜の生体適合性を評価した。ブレンド膜は再生セルロース膜に比べ補体活性化の抑制が認められた。Cell/PVP膜は、血小板の付着量も抑制されていることがわかり、抗血栓性が優れているとの結果を得た。

5. 血液透析膜の物質透過性、および生体適合性を評価する適切な手法を開発した。

論文審査の結果の要旨

物質透過性と生体適合性に優れた透析膜は、「ハイパフォーマンスマンブレン」と呼ばれている。この膜は、透析合併症を軽減し、患者のQuality of life（生活の質）を高めることが期待できるため、その開発が強く望まれていた。本研究は、再生セルロース膜で「ハイパフォーマンスマンブレン」を実現するために、基礎と応用の両面から検討したものであり、評価すべき点は次の通りである。

1. 銅アンモニアセルロース溶液の凝固条件と乾燥条件に着目することで、物質透過性に優れた膜を製造する技術を確立した。乾燥条件を改良した膜は、実際に市販されている。

2. 凝固条件については、そのメカニズムに踏み込んだ研究を行った。凝固液－銅安溶液間の界面電位に着目し、界面電位が凝固時の物質移動を決定し、膜の基本構造まで決定していることを明らかにした。すなわち、界面電位によって、銅アンモニアセルロース溶液の凝固メカニズムを3種類（脱銅イオン型凝固、ノルマン化型凝固、脱アンモニア型凝固）に分類できることを明らかにした。凝固メカニズムによって、膜の基本構造が決定される。さらに、脱銅イオン型凝固とノルマン化型凝固を組み合わせ、対称グラディエント構造をした膜の製造技術を確立した。

3. ポリエチレングリコール（PEG）酸を高透過性再生セルロース膜の表面の水酸基とエステル結合でグラフト修飾した膜を開発した。膜表面にグラフトしたPEGは比較的自由な運動性を持ち、タンパク質の吸着や血小板の付着を抑制し、生体適合性を改善することができると期待される。このことをin vitroで実証した。この膜は、実際に市販されている。

4. セルロースとポリビニルピロリドン（Cell/PVP）をブレンドした膜を製膜し、そのマイクロ構造と生体適合性との関係を調べた。Cell/PVP膜は、セルロースとPVPがミクロレベルで相溶していることを固体 NMRと電子顕微鏡観察で確認した。また、補体活性化と血小板付着が抑制され、生体適合性が優れていること示した。

5. 血液透析膜の物質透過性、生体適合性を評価する数々の手法を開発した。デキストランで物質透過性を評価する手法を確立した。血小板の膜付着量を、精度良く測定できる新規な手法を確立した。

以上のように、本論文は、再生セルロースで物質透過性と生体適合性に優れた膜を開発するにあたり、膜の構造制御技術、生体適合性制御技術とそれらの評価技術を検討、確立したもので、膜科学、生物化学工学、酵素化学、並びに生体機能化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成10年9月10日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。