

機関番号：82108

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800085

研究課題名(和文)スマートナノファイバーネットを用いた新規尿毒素除去システムの開発

研究課題名(英文)Fabrication of smart nanofiber mesh for removal of uremic toxins

研究代表者

滑川 亘希 (Namekawa, Koki)

独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・NIMSポスドク研究員

研究者番号：60638568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、災害時などライフラインが寸断された緊急時においても、透析患者の応急処置が可能な尿毒素除去フィルターの開発を目的として、尿毒素を吸着するゼオライトを導入したスマートナノファイバーコンポジットを作製した。ファイバーのベースとなる高分子には血液適合性に優れる高分子(EVOH)を用い、電界紡糸法で製膜した。作製したファイバー内には製膜時に配合したゼオライトの90%以上が導入できた。尿毒素の一つであるクレアチニンを馬血清から除去することに成功した。このようなコンポジット材料は、血液浄化材料のほか、配合する吸着粒子を変えることで様々な分子を吸着する不織布として応用できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we develop a zeolite-polymer composite nanofiber mesh to remove uremic toxins for blood purification. The nanofiber is composed of blood compatible poly(ethylene-co-vinyl alcohol) (EVOH) as the primary matrix polymer and zeolites which are capable of selectively adsorbing uremic toxins such as creatinine. The composite fiber meshes were produced by a cost-effective electrospinning method: electrospinning composite solutions of EVOH and zeolites. The SEM/EDX images and thermogravimetry curves showed that over 90% of zeolites in the solution were successfully incorporated into the EVOH nanofibers. Although the barrier properties of the EVOH matrix lowered the creatinine adsorption capacity of the zeolites in the fiber when compared with adsorption to free zeolites, their adsorption capacity was still enough of the free zeolites. The proposed composite fibers have the potential to be utilized as a new approach to removing nitrogenous waste products from the bloodstream.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学(医用生体工学・生体材料学)

キーワード：ナノファイバー 血液浄化 尿毒素 電界紡糸法

1. 研究開始当初の背景

日本国内の慢性腎不全患者は、現在では30万人を超える。腎移植を受けることができる患者は全体の5%未満にすぎず、ほとんどの腎不全患者は、血液透析を始めとする血液浄化法により延命・社会復帰している。しかし、血液透析は大量の水(患者一人あたり120L以上)、電気、さらには交通などのインフラが万全でないと透析治療を行うことは困難である。2011年の東日本大震災において、震災後のライフラインの寸断により、基幹病院で1回2.5時間(本来は4時間)という苦渋の治療を行った。また、透析不足による尿毒症により避難所から病院へ運ばれた患者も存在した。こうした背景から、水・電気を用いなくても最低限の治療が行える尿毒除去システムの開発が急務である。

ライフラインや治療環境が復旧されるまで腎不全患者の急性尿毒症を応急処置的に予防するためには、体内からの尿素およびクレアチンと水の速やかな除去を行う必要がある。しかしこれまでの拡散・濾過を主な原理とする治療法ではこれら問題点を解決することは難しい。すなわち、現在の中空糸透析膜とは異なる、まったく新しい視点が求められている。

2. 研究の目的

このような背景から、尿毒素を除去する手段として、従来の拡散や濾過ではなく、吸着による除去に着目した。本研究では、尿毒素を選択的に吸着するナノファイバーメッシュの作製を目的とした(図1)。具体的には、高表面積を有し、複数の高分子や無機粒子を自由に混合させることが可能なナノファイバーに着目し、尿毒素を選択的に吸着するゼオライトを配合したナノファイバーコンポジットを作製した。

3. 研究の方法

ナノファイバーのベースとなる高分子には、血液適合性に優れ、医療用途に実績のあるエチレンビニルアルコール共重合体(EVOH)(エチレン比率44%)を用いた。ヘキサフルオロイソプロパノールを溶媒としてEVOHとゼオライトを超音波混合し、電界紡糸法を用いてナノファイバーを作製した。尿毒素としてタンパク質代謝産物のクレアチン(MW = 113, x = 0.71 nm, y = 0.81 nm, z = 0.30 nm)を用いた。製膜したナノファイバーのクレアチン吸着除去特性を水溶液系および馬血清系で評価した。

4. 研究成果

基礎検討として、EVOHナノファイバーの製膜条件(溶媒の種類、高分子濃度、紡糸時の電圧など)を検討することで、様々な外径のファイバーを得ることができた(図2)。本研究では、安定性と均一性の観点から、EVOH/HFIP 7 wt%の条件が最適であり、今後

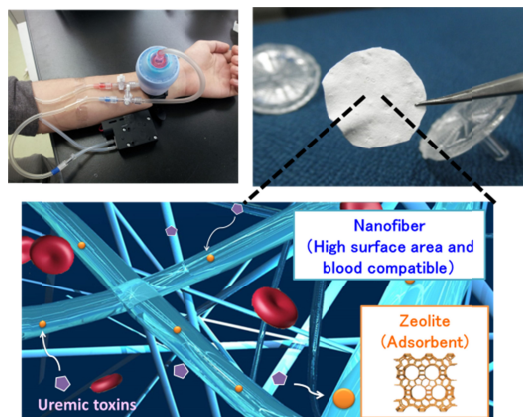


図1 尿毒素吸着スマートナノファイバーメッシュの写真と概要

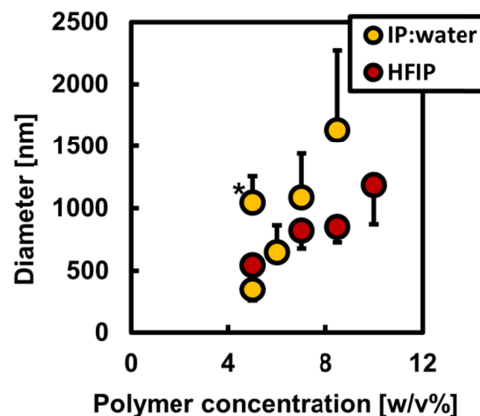


図2 EVOHナノファイバーの製膜条件と直径の関係

の実験ではこの条件を採用した。

紡糸時の高分子溶液にゼオライトを一時間以上超音波混合することで、ナノファイバーコンポジットを製膜することができた。EDX mapping からゼオライトが取り込まれていることを確認した(図3)。また、TG/DTAスペクトルからファイバー内のゼオライト重量を求めた結果(図4)、製膜時に配合したゼオライトの90%以上がファイバー内に取り込まれており、ゼオライトとEVOHのナノファイバーコンポジットの作製に成功した。

クレアチンの吸着特性の予備検討として、各種ゼオライト(A型、L型、モルデナイト、フェリエライト、Y型、型など)のクレアチン吸着量を網羅的に評価した。クレアチンとほぼ同等の細孔を有するベータ型ゼオライト(細孔0.66 x 0.67 nm、HSZ-940HOA、東ソー)がクレアチンを最も吸着した(220 μmol/g)。そこでベータ型ゼオライトを用いてナノファイバーを作製した。

製膜したナノファイバーをクレアチン水溶液に浸漬させた結果、クレアチンを吸着により除去でき、ゼオライト導入量に従っ

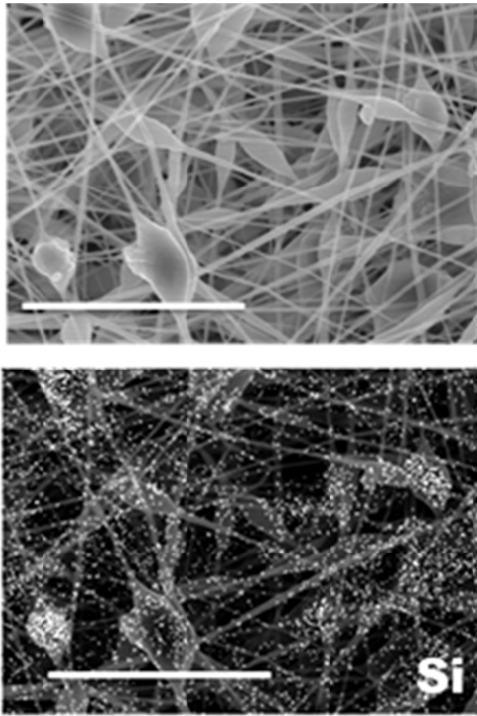


図3 ナノファイバーメッシュのSEM/EDX像
下図の白点が Si 由来であることを示している。
(バー: 8 μm)

て吸着量が増加した(図5)。ファイバー内のゼオライトの吸着量は、フリーのゼオライトの最大で約67%であった。ファイバー内のゼオライトはEVOHに覆われているにもかかわらずクレアチンを吸着できたのは、EVOHが半結晶性高分子であるために低分子のクレアチンが透過できるためと考えられる。

さらに馬血清(クレアチン濃度: 124 μmol/L)に製膜したナノファイバー(ゼオライト配合量: 20%)を浸漬し、クレアチン吸着量を検討した。クレアチン吸着量は約10 μmol/g (fiber mass)であり、血清からも尿毒素が除去できることが示された。今回作製したナノファイバーは、EVOHでコートされているため、血液適合性の面で極めて有利である。

ナノファイバーとゼオライトのコンポジット材料の製膜には、シンプルで簡便な電解紡糸法を用いており、配合する吸着粒子を変えることで、様々な分子を吸着する不織布として新規血液浄化デバイスへ簡便に応用できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1件)

Koki Namekawa, Tokoro Makoto Schreiber, Takao Aoyagi, Mitsuhiro Ebara. Fabrication of zeolite- polymer composite nanofibers for removal of uremic toxins

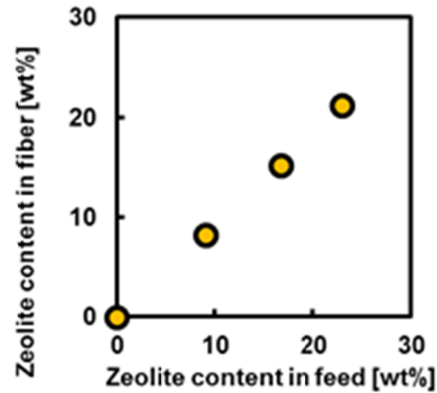


図4 製膜時のゼオライトの導入量と製膜後の配合量の関係

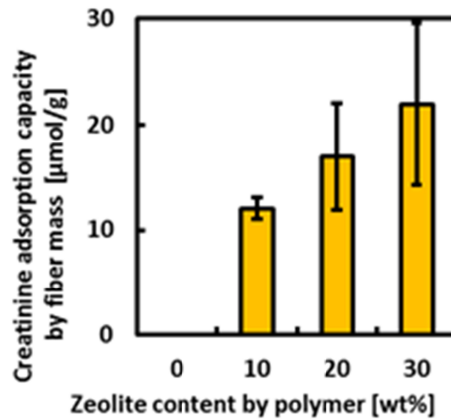


図5 ゼオライト配合量とクレアチン除去量の関係

from kidney failure patients. Biomaterials Science 2, 674-679 (2014)

〔学会発表〕(計 7件)

Koki Namekawa, Tokoro Makoto Schreiber, Mitsuhiro Ebara, Takao Aoyagi. 2014 Annual Meeting & Exposition of the Society for Biomaterials, Denver, CO, 16-19 Apr 2014

Koki Namekawa, Tokoro Makoto Schreiber, Mitsuhiro Ebara, Takao Aoyagi. MANA International Symposium 2014, Tsukuba, 5-7 Mar 2014

Koki Namekawa, Tokoro Makoto Schreiber, Mitsuhiro Ebara, Takao Aoyagi. Trend in Nanotechnology Japan 2014, Tokyo, 29-31 Jan 2014

滑川 亘希, 所真人, 荏原充宏, 青柳隆夫, つくば医工連携フォーラム 2014, つくば 2014年1月28日

滑川 亘希, 所真人, 荏原充宏, 青柳隆夫, 第35回日本バイオマテリアル学会大会, 東京 2013年11月25-26日

滑川亘希、荏原充宏、青柳隆夫、第 51 回日本人工臓器学会、横浜 2013 年 9 月 27-29 日

滑川亘希、所真人、荏原充宏、青柳隆夫、第 62 回高分子討論会、金沢 2013 年 9 月 11-13 日

〔図書〕(計 0 件)
なし

〔産業財産権〕
出願状況(計 1 件)

名称：血液浄化用膜、血液浄化用膜の製造方法及び透析装置

発明者：荏原充宏、滑川亘希、青柳隆夫

権利者：物質・材料研究機構

種類：特許

番号：特願 2013-174636

出願年月日：2013 年 8 月 26 日

国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

独立行政法人物質・材料研究機構

生体機能材料ユニット

複合化生体材料グループホームページ

<http://www.nims.go.jp/bmc/group/smartbiomaterials/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滑川 亘希 (NAMEKAWA Koki)

独立行政法人物質・材料研究機構

国際ナノアーキテクトニクス研究拠点

NIMS ポスドク研究員

研究者番号：60638568

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし