

平成 31年 1月 28日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880045

氏名 東 倫之

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ウプサラ (国名 スウェーデン)
2. 研究課題名 (和文) : 抗凝固剤フリーなインプラントを目指した汎用プラスチック表面の改質
3. 派遣期間：平成 30年 8月 20日 ~ 平成 30年 12月 28日 (131日間)
4. 受入機関名・部局名：ウプサラ大学 ルドベック研究所
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本研究では、抗凝固剤を併用しないインプラントの実現を目指した表面改質剤を創製することを目的とした。従来の双性イオン型ポリマーはタンパク質や細胞の接着を抑制することで、血液凝固を抑制していた。しかしながら、そのようなアプローチでは液相あるいは表面から惹起された血液の活性化反応は抑制できない。そこで、ヘパリンに代表される生理化学物質の固定化が必要となる。従来の双性イオン型ポリマーでは機能の付加が困難であるため、新たに双性イオン型ポリマーを設計した。ポリアミンからなるポリマーブラシに部分的にカルボキシル基を導入することで、ポリカチオンを基盤とした双性イオン性ポリマーブラシを設計した。本表面では、一級アミンおよびカルボキシル基を容易に修飾できるため、さらなる機能付与が可能となる。今回は、そのパイロット実験として、派遣先にてポリカチオンを基盤とした双性イオン性ポリマーブラシの血液適合性を評価した。派遣先の有するスライドチャンバーモデルでヒト全血を用いた血液適合性試験を行った。全血中の血小板減少数および血漿中の補体系/凝固系の活性化度合いを評価した。具体的には、補体系についてはC3a および sC5b-9、凝固系についてはトロンビン-アンチトロンビン複合体をELISAにて測定した。作製したポリカチオンを基盤とした双性イオン性ポリマーブラシは、血小板の減少および凝固系の活性化に関して、カルボキシル基を基盤としたポリマーブラシ表面よりも抑制することが分かった。これは、ハーゲマン因子を起点とする凝固系の活性化が抑制されるためと考えられる。また、補体系の活性化に関して、ポリカチオンを基盤とした双性イオン性ポリマーブラシは、一級アミンを基盤としたポリマーブラシ表面よりも抑制することが分かった。これは、補体系タンパク質の吸着を抑制するためと考えられる。また、本表面は従来の双性イオン型ポリマーブラシと同程度の血液適合性を示すことが分かった。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本海外派遣により、新規に設計したポリカチオンを基盤とした双性イオン性ポリマーブラシが、十分な血液適合性を有することが示された。得られた結果は、これまでに日本で行った基礎検討(材料物性評価など)と併せて、学術誌に論文として投稿する予定である。

本成果により、新規に設計した双性イオン型ポリマーブラシが血液適合性材料として機能することが示されたので、今後は生理活性物質(特にヘパリン)の固定化を行っていきたいと考えている。一級アミンを無水コハク酸で処理しカルボン酸に置換することで、双性イオン型ポリマーブラシを得ていたが、無水マレイン酸を用いることを次の戦略として考えている。無水マレイン酸を用いることで一級アミンをカルボン酸に置換することは従来通り可能であるが、無水コハク酸と異なり二重結合を分子内に導入することが可能となる。分子内に導入された二重結合には、チオール-エン反応により、チオールを有する生理活性物質が固定可能となる。チオールを導入したヘパリンを合成することで、ヘパリンを高密度に固定化した双性イオン型ポリマーブラシは得られることが期待できる。また、一級アミンおよびカルボキシル基と等量ずつ反応させることで、アミド結合によりヘパリンを導入することも同時に検討している。ヘパリンは分子量が大きく負に強く帯電しており、高密度に固定化できない可能性も予想されるため、低分子量化ヘパリンや factor Xa 阻害剤であるフォンダパリヌクスなど、分子量・電荷が小さい生理活性物質も候補として考えている。ヘパリン固定化双性イオン型ポリマーブラシにおいても、同様に派遣先のスライドチャンバーモデルを用いることで、ヒト全血による血液適合性試験が行える。血小板減少数や補体系/凝固系の活性化度合いを評価することで、従来の双性イオン型ポリマーブラシよりも有意な血液適合性が得られれば、実際に小動物を用いた動物実験に移行していくことまで計画している。表面修飾を行ったインプラントを抗凝固剤無しで長期間動物に移植できることを目指している。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

ウプサラ大学は、北欧で最古であり由緒正しき大学である。ウプサラ市自体がウプサラ大学を中心として形成されており、街の各所に大学が存在する。私の派遣先は中でもルドベック研究所という所で、大学病院のすぐそばであった。病院からくる臨床サンプルを検査している病院関係者がいたり、実際に臨床サンプルを用いて研究を行っている方がいたり、医工学を志す者としては非常に刺激的な環境であった。私が所属している大学の専攻でも医工連携をうたっており、国内では医工連携が進んでいる環境だとは思いますが、ウプサラ大学はさらに進んでいると感じた。日本ではヒト全血を扱うということだけでもややハードルが高いこととされている環境であったが、一方でウプサラ大学では臨床サンプルで実験が行えたということは私にとって貴重で有意義な経験となった。また、私の派遣期間の間に日本人ノーベル賞受賞者の発表があったことも大きな刺激となった。加えて、受け入れ先の先生が血液・免疫学の権威であったため、自分のテーマではないが臓器移植の研究などに関しても様々なお話が伺えたことは今後の研究生活に大きく活かされると確信している。また、今年は、京都大学の本庶佑先生が免疫によるがん治療で医学・生理学賞を受賞された。受賞講演は、ウプサラ大学ではなくストックホルムであったため、残念ながら聴講は出来なかったが、ノーベルウィークを肌で感じる事が出来た。これも一つの縁であり、医工学を志すものとして、本当に世の中に役に立つ・苦しんでいる患者さんを救える研究を行いたいと強く感じた。