



第53回 日化協技術賞総合賞 受賞

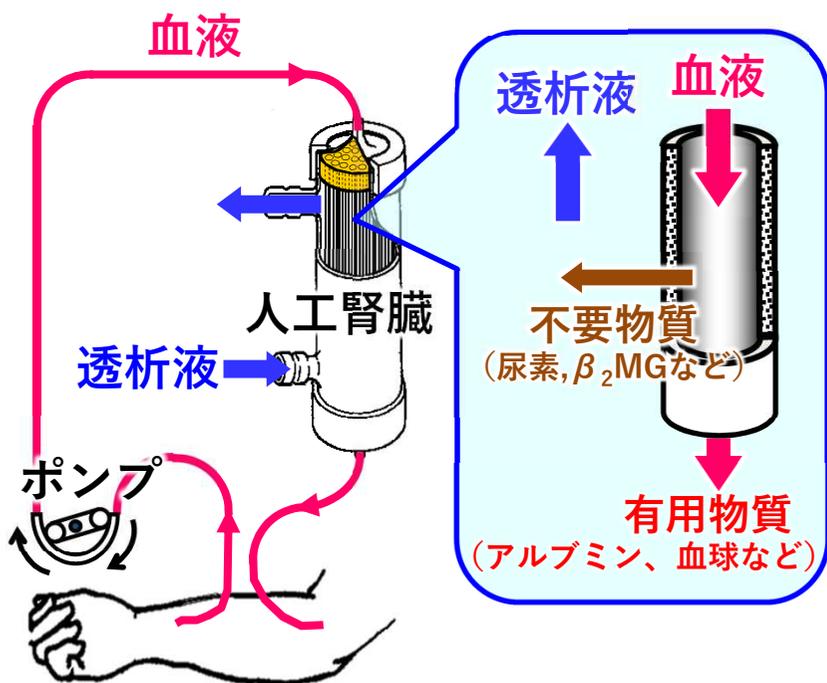
抗血栓性人工腎臓の開発と工業化

2021年 6月

東レ株式会社

人工腎臓について

人工腎臓の原理



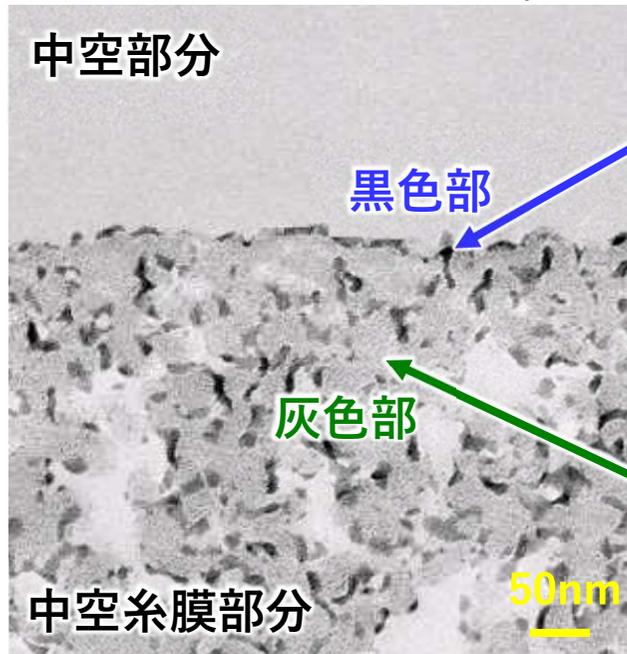
人工腎臓の用途

対象	慢性腎不全	急性腎不全
中空糸膜の必要特性	物質分離性能, 抗血栓性	物質分離性能, 抗血栓性
使用場所	一般病室	集中治療室
使用時間	約4hr/本 (週3回, 生涯)	24hr超/本 (数週間, 一時)
薬価 (国内) (血液チューブ込み)	約1500円/本	約2.7万円/本
患者数 (国内)	約32万人	約5万人

人工腎臓には不要物を除去する分離性能と抗血栓性が必要

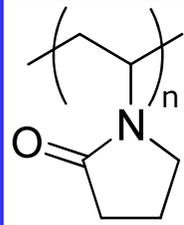
中空糸膜の組成

膜断面(表面近傍)の電顕像
(RuO₄染色)

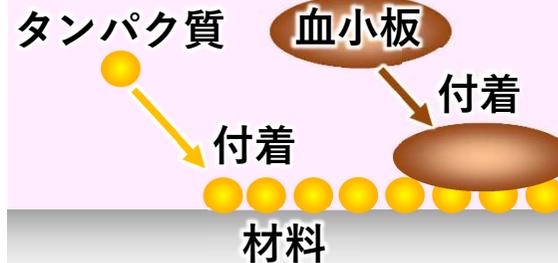


ポリビニルピロリドン(PVP)/親水性

⇒ 抗血栓性(生体成分の付着を抑制する性質)



抗血栓性が不十分な材料

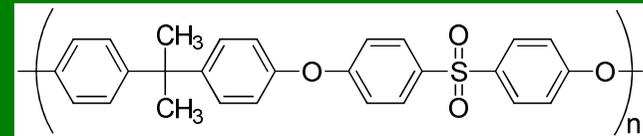


材料上で
血栓形成

血液の
炎症惹起

ポリスルホン(PSf)/疎水性

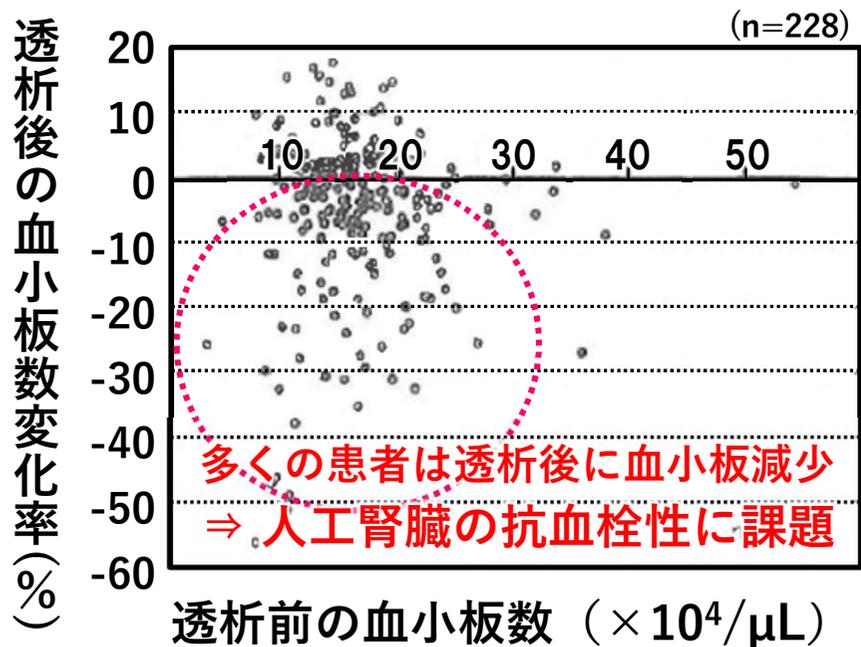
⇒ 分離膜の骨格構造



抗血栓性を発現させるためにPVPがブレンドされている

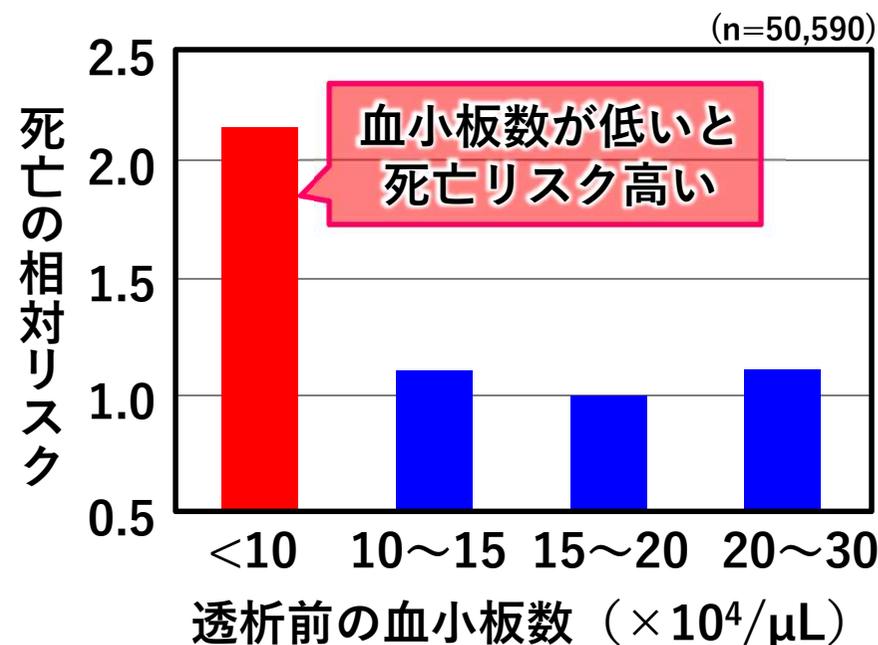
人工腎臓の課題

透析治療による血小板数変化



網野ら 長野県透析研究会誌2008年31巻1号p41

透析患者の死亡リスク



日本透析医学会統計(1989)

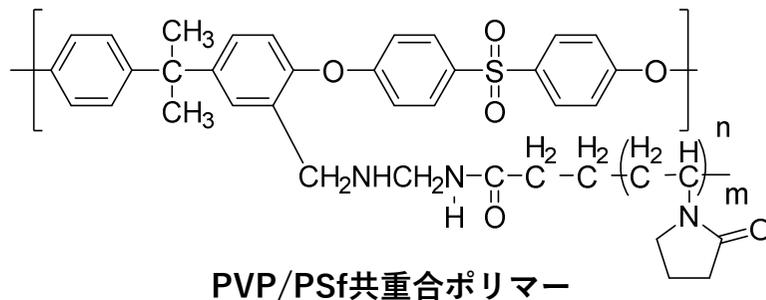
抗血栓性はまだ不十分で、血小板数が少ないと死亡率が高い

世の中の抗血栓性人工腎臓の開発

PVPでの最適化

PVP/PSf共重合ポリマーで
中空糸膜を紡糸し、抗血栓性向上

A. Higuchi et.al., *Biomaterials* 23:2659, 2002

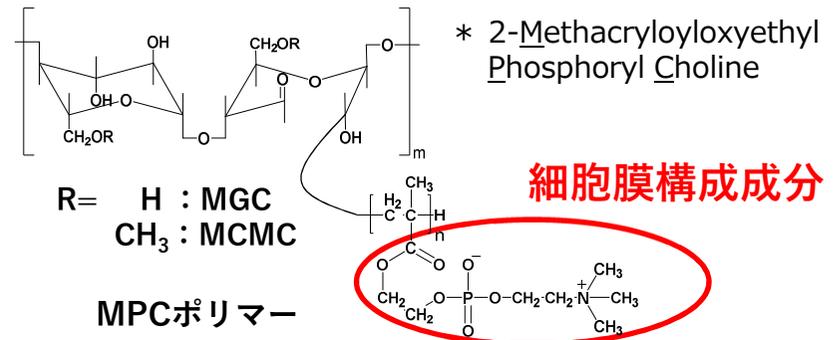


実用化されず

抗血栓性ポリマーの適用

細胞膜を模したMPCポリマー*で
中空糸膜表面を改質し、抗血栓性向上

K. Ishihara et.al., *J Biomed Mater Res* 29:181, 1995



実用化されず
(埋込補助人工心臓などで実用化)

抗血栓性人工腎臓の開発は、何れも実用化されていない

世の中の抗血栓性材料開発のアプローチ

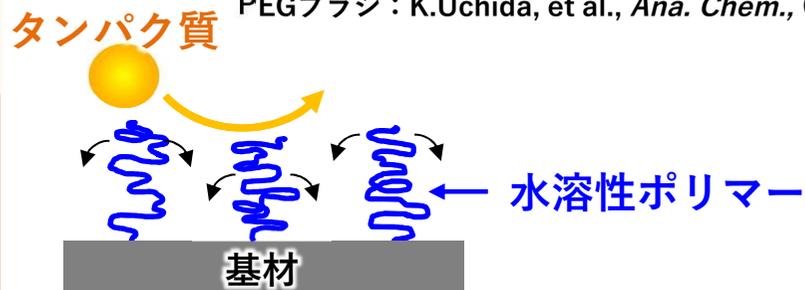
水溶性ポリマー

アプローチ

ポリマーの分子鎖長、運動性等を制御

PEG分子鎖,運動性:長岡ら 高分子論文集 (1982)

PEGブラシ: K.Uchida, et al., *Ana. Chem.*, (2005)



東レ知見

- ✓ PVPの分子鎖長、運動性、表面量の変更では、現行品以上の抗血栓性得られず

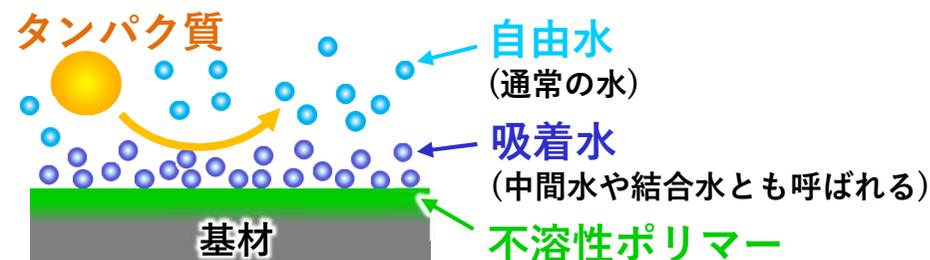
不溶性ポリマー

アプローチ

ポリマーと相互作用している吸着水の量を制御

MPCポリマー: K.Ishihara et.al, *J.Bio.Mater.Res.*,(1998)

PMEA: M.Tanaka et.al, *Biomacromol.* (2002)



東レ知見

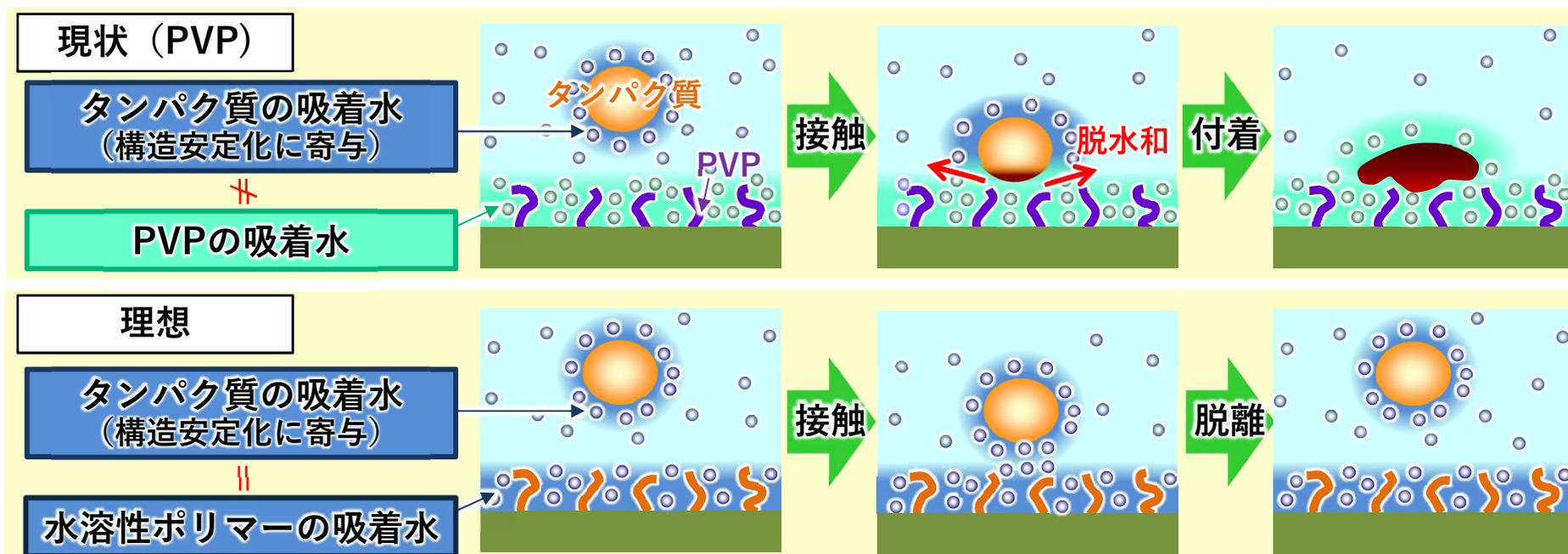
- ✓ 不溶性ポリマーコートで、膜性能低下
- ✓ 吸着水量が多くても抗血栓性悪い事例あり

既存のアプローチを踏襲しただけでは抜本改善が困難

東レ仮説とアプローチ

東レ仮説

- ✓ 吸着水の概念は水溶性ポリマーにも展開可能（最初に接触するのは吸着水層）
- ✓ ポリマー吸着水とタンパク質吸着水の状態（運動性）が近いと付着が起きない

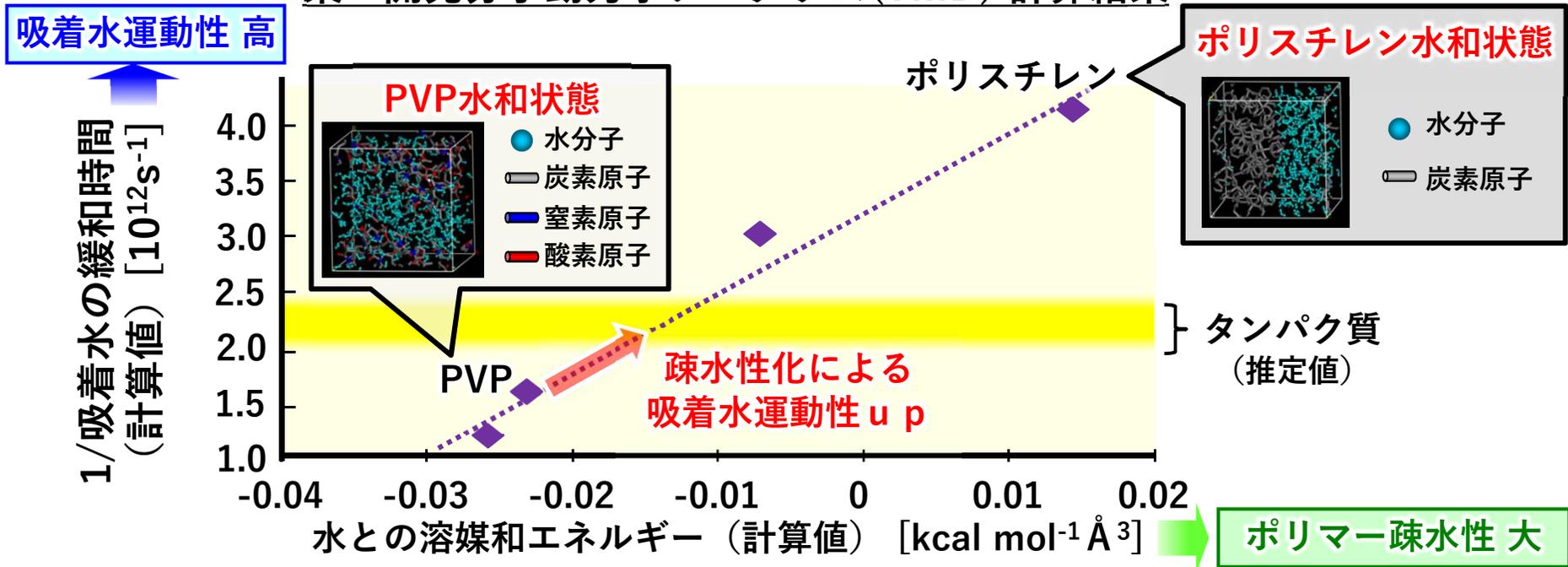


吸着水運動性の仮説のもと、新規ポリマーを探索

新規ポリマー探索

計算科学を活用し、吸着水の運動性を制御するポリマー構造を予測

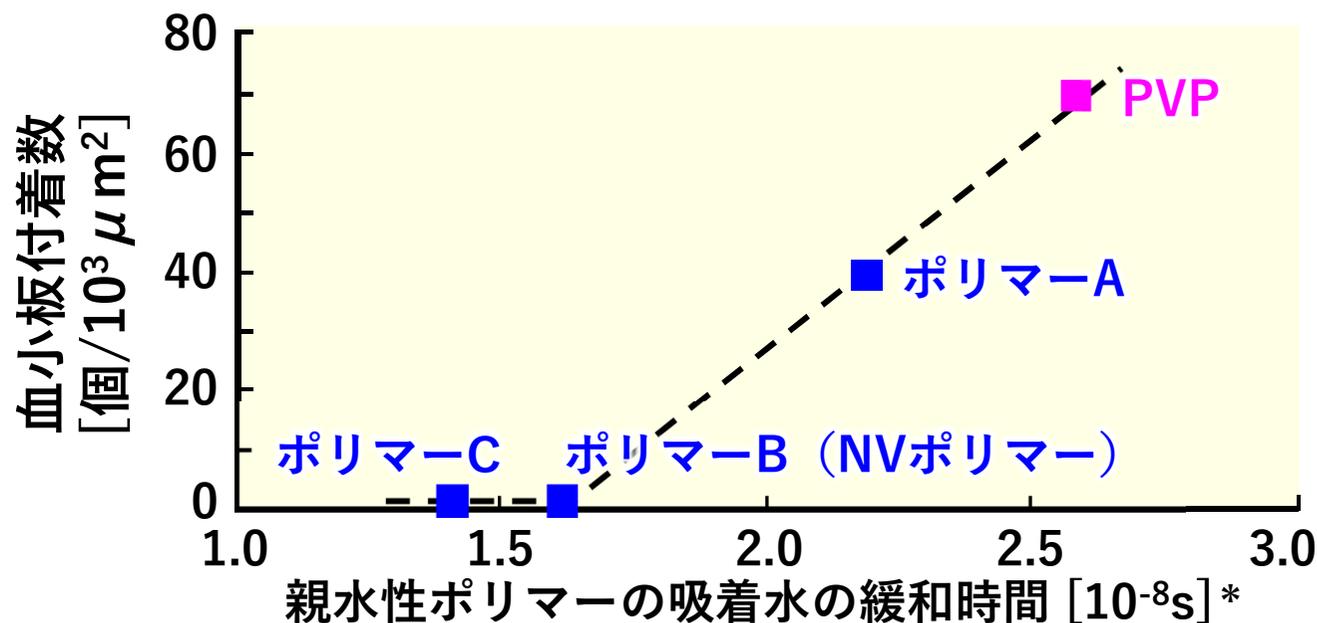
東レ開発分子動力学プログラム(TMD) 計算結果



疎水性の高いポリマーに着目し、吸着水運動性向上を検討

新規ポリマーの評価

候補ポリマーの吸着水運動性と血小板付着性



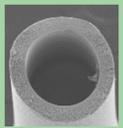
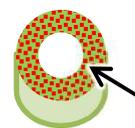
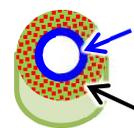
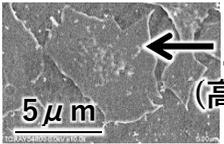
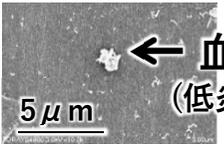
高 ← 運動性 → 低

* -40°Cでの誘電緩和測定。
(東海大学八木原教授との共同研究)

PVPよりも高い付着抑制性を示すNVポリマーを創出

NVポリマー人工腎臓の評価 (抗血栓性)

(in vitro試験, 自社データ)

		東レ従来人工腎臓	NVポリマー人工腎臓 (トレライト®NV)
形態	中空糸膜断面模式図 	 PSf/PVP	 NVポリマー PSf/PVP 世界初*
抗血栓性	凝固タンパク質の相対付着量 (フィブリノーゲン)	100	約1/4 → 27
	血小板の相対付着量	100	1/100以下 → 0.9
	血小板の付着形態	 ← 血小板 (高炎症形態)	 ← 血小板 (低炎症形態)
	白血球の活性酸素産生量 (ブランクを引いた蛍光強度)	228	1/15以下 → 15

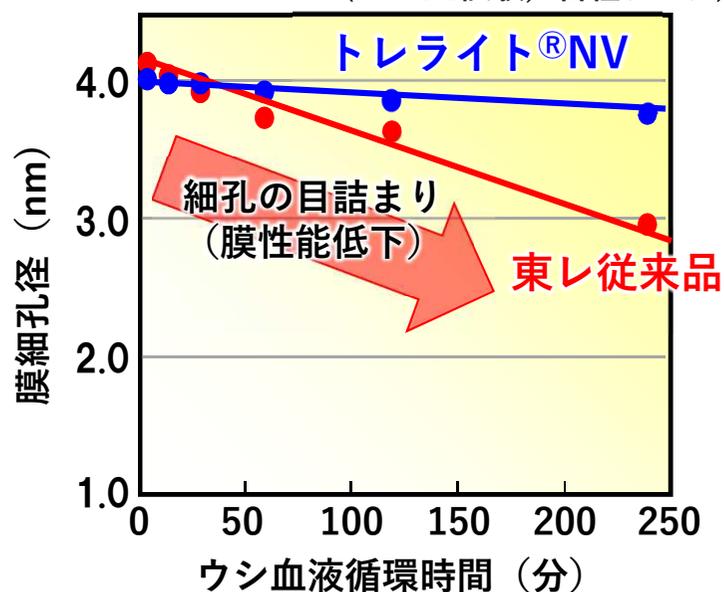
* ポリスルホン膜でのPVP以外の抗血栓性ポリマーは世界初

NVによって付着や炎症などの抗血栓性指標を改善

NVポリマー人工腎臓の評価 (膜性能)

ファウリング性試験

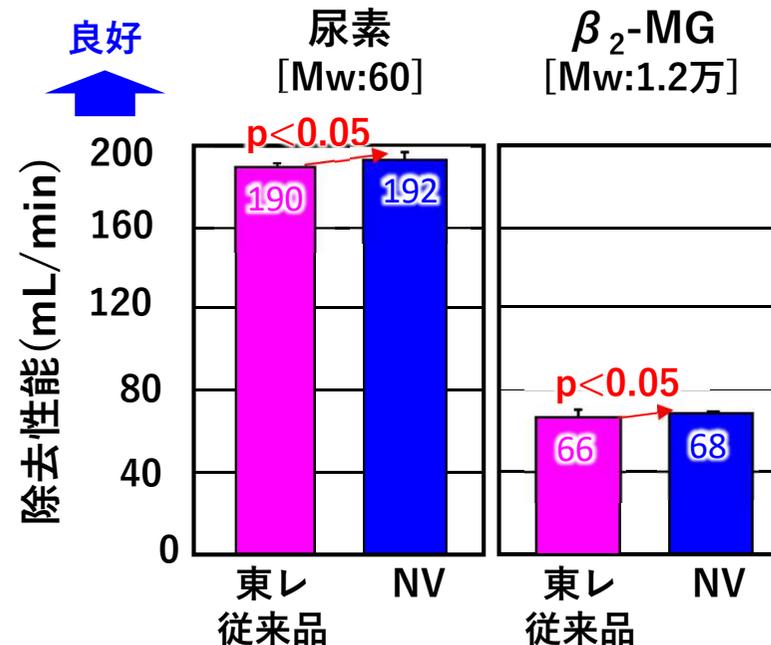
(in vitro試験, 自社データ)



中空糸ミニカラム (膜面積30cm²) にウシ血漿を0.8mL/min循環。
各時間でデキストラン篩い係数から細孔径(ピ-クツ)を算出。

透過性能試験

(in vitro試験, 自社データ)



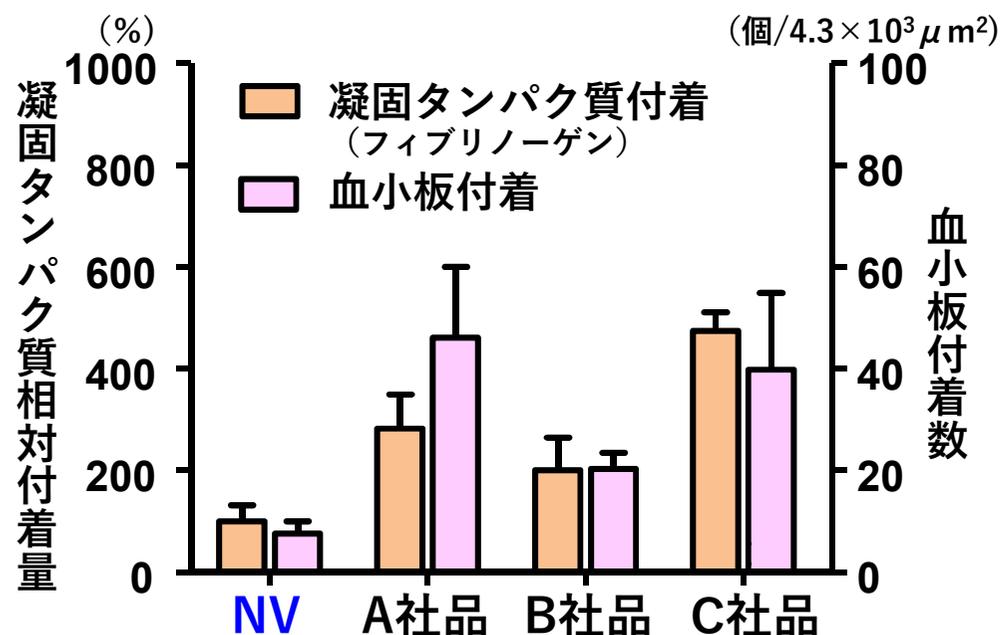
実カラムでウシ血漿を循環し、透析医学会の標準測定法で評価。

NVで膜の目詰まりが改善し、膜性能も向上

トレライト®NVの位置づけ

付着性試験 (in vitro)

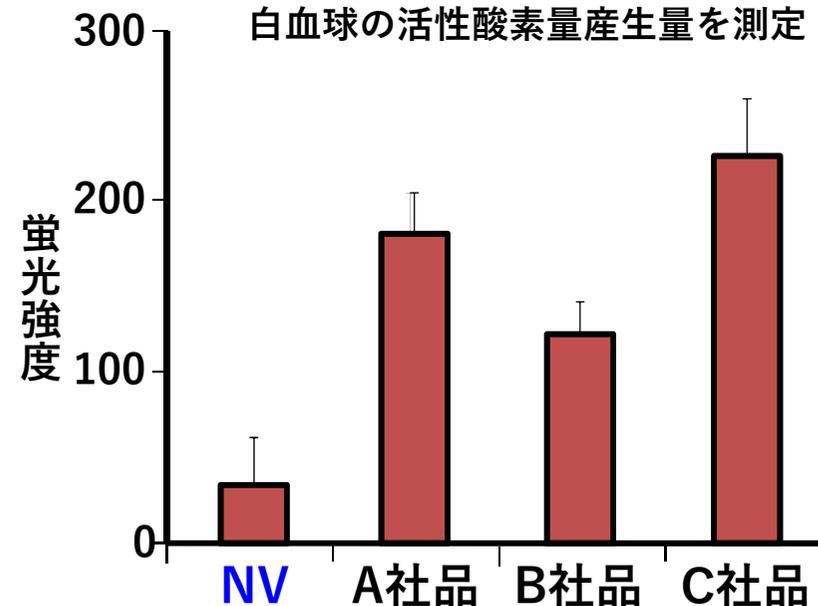
Y.koga et al. Artif Organs. 2018 Sep; 42(9): E246-E258.引用



炎症惹起試験 (in vitro)

(自社データ)

各中空糸膜を血液浸漬し、
白血球の活性酸素量産生量を測定

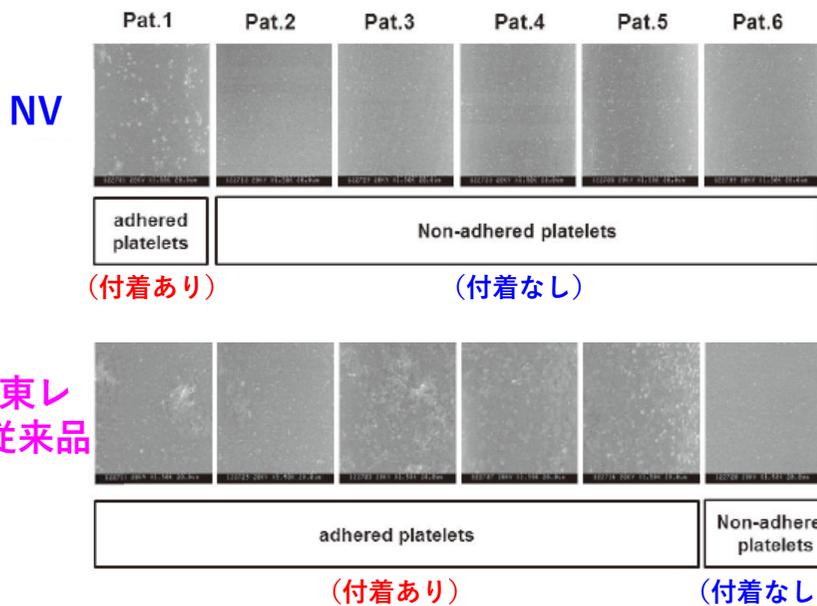


NVは他社品と比較し、付着・炎症惹起ともに少なかった

トレライト[®]NVの臨床報告 ①

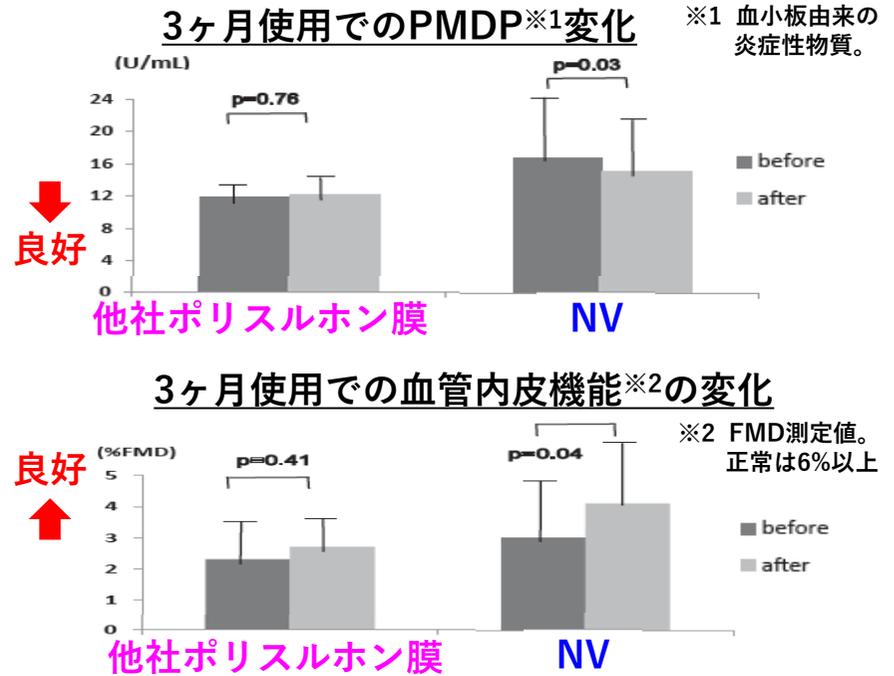
膜への血小板付着

T.Yamaka et.al. Science Postprint DOI:10.14340/spp.2014.05C0002.



血小板由来の炎症物質

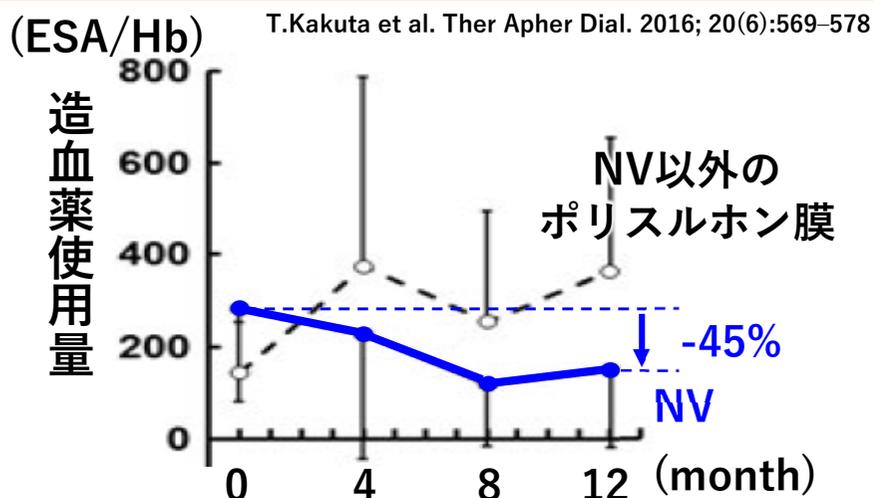
Hidaka et al. J Clin Nephrol Res 2(2): 1020.2015



NVにより血小板付着抑制や炎症物質低減が報告されている

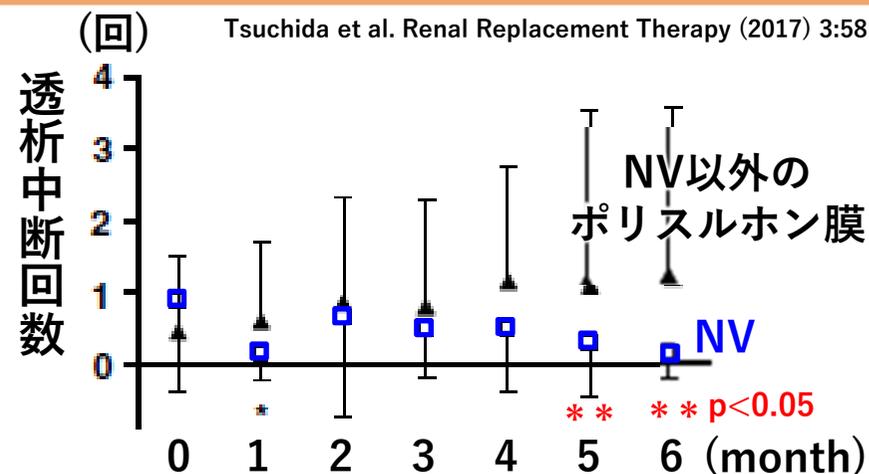
トレライト®NVの臨床報告 ②

造血薬使用量



NVの12ヶ月使用で
造血薬使用量が低減

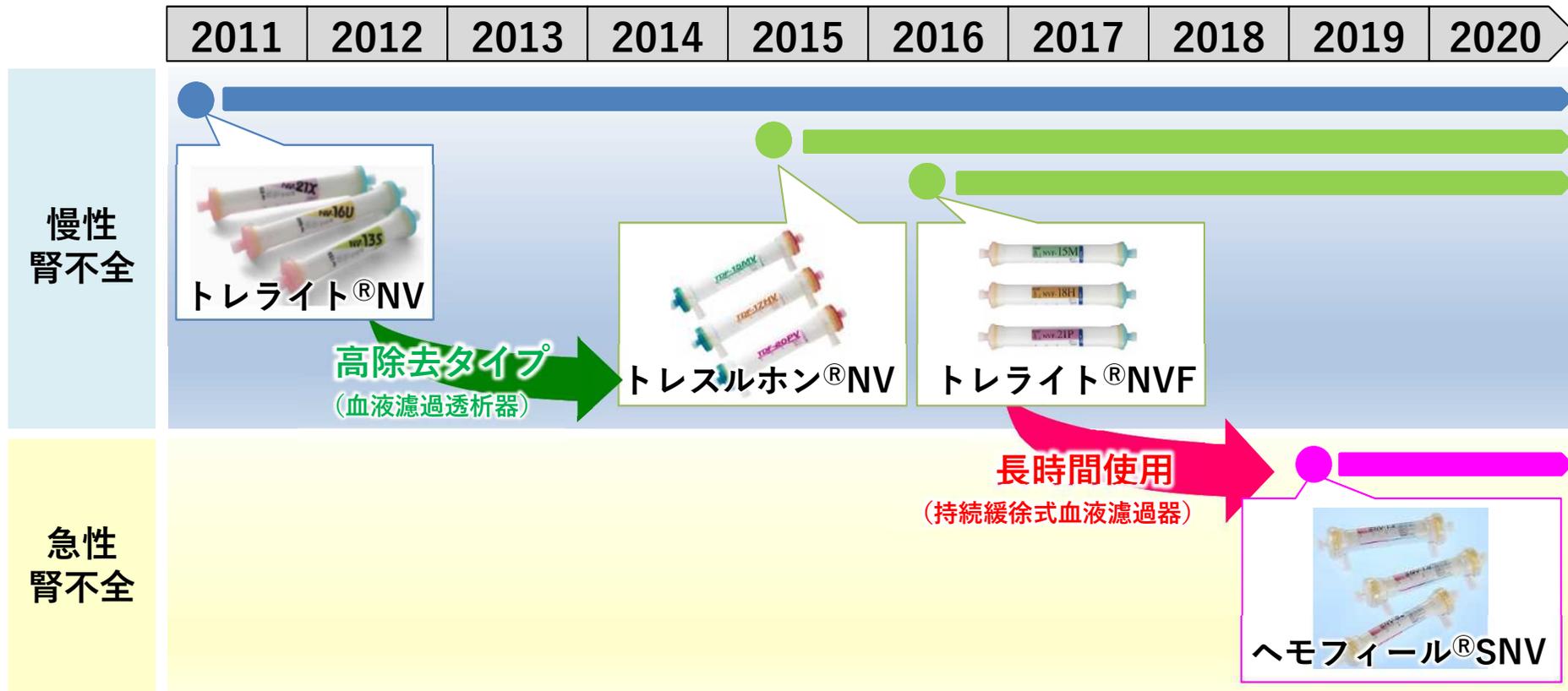
透析中断回数



NVの6ヶ月使用で
透析中断回数が低減

NVにより造血薬使用量や透析中断回数の低減が報告されている

技術の波及



長時間使用
(持続緩徐式血液濾過器)

各種人工腎臓に技術展開

本技術の深化

本技術の特徴

- ✓ 基材形状を選ばない（分離膜でも可）
- ✓ 各種素材に合わせたポリマー設計が可能



広範な医療機器に
適用可能

血栓形成試験 (in vitro試験, 自社データ)

基材 \ コートポリマー	未処理	変性NVポリマー
ステント素材 [ステンレス]		
カテーテル素材 [塩ビ]		

ステンレスや塩ビなど幅広い素材で、高い抗血栓性を発現

技術波及効果の展望

NV技術の深化・展開

未来社会の医療

ボトルネック解消

低侵襲・先進医療の普及

安全・安心・
快適な生活

閉塞・癒着の抑制



ステント



カテーテル



埋込機器



QOL
(Quality of Life)

非特異的吸着の抑制

先制医療の普及



高感度診断、迅速診断



持続的発展
可能な社会



QOS
(Quality of Society)

合併症の抑制

低コスト・個別化医療の実現



在宅透析



薬剤費低減

NVポリマー
技術

まとめ

1

独自に着想した付着メカニズム仮説により、新たな抗血栓性ポリマー(NVポリマー)を創出し、表面改質した抗血栓性ポリスルホン中空糸膜人工腎臓トレライト[®]NVを世界で初めて上市した。

2

慢性用人工腎臓トレライト[®]NVは、血小板付着や血液の炎症を抑制し、患者QOLへの貢献だけでなく、医療スタッフの負荷や医療費削減の観点からも期待でき、売上也堅調に拡大している。

3

本技術は長時間使用する救急用人工腎臓ヘモフィール[®]SNVにも展開し、売上也堅調に拡大している。

'TORAY'

Innovation by Chemistry