

飛松 弘晃



Antoine Paragon



研究背景

血小板輸血とは

- ・外科の手術時や癌に対する化学治療の際の補助治療法として、非常に重要な役割を持っている。
- ・需要量も年々伸びている。

現在血小板輸血に使われている血液製剤の問題点

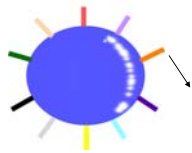
- ・ウイルス感染(肝炎やHIV等)の危険性
- ・保存期間が短い(約3日間)

血小板代替物の開発が必要!

人工血小板

血小板は血管破綻部位に粘着・凝集することにより止血が始まります。その粘着・凝集のプロセスは、血小板の膜成分である血小板膜糖タンパク(GP)と血漿中のフィブリノゲン(fbg), vWfなどが結合することにより行われています。

そこで人工の担体の表面にGP, fbg, vWfなどを結合させたものを人工血小板のモデルとしています。これは、粘着・凝集能を示し、生体内に残存している血小板の止血機能を補助することを目的としています。



血小板には約10種類の膜成分が存在します。



このように、人工担体物としては、liposomeやAMSやLatex Bead等を用い、その表面には遺伝子組み替えにより作成したGPIIbやGPIIb/IIIaもしくは、fbgやその結合基であるH12-peptide等を結合させている。
(早大理工・武岡教授ら作製)

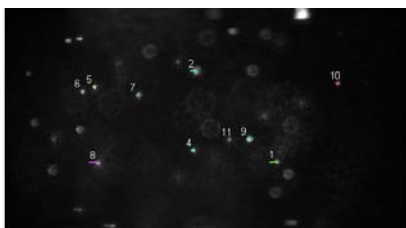
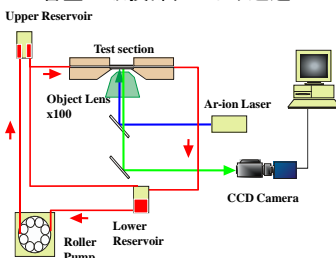
人工血小板の微視的挙動と粘着

血小板は赤血球の影響によって、血管内流動中において血管壁近傍に高い濃度をとる。これによって、血小板は血管壁の破損部位により迅速に粘着する。

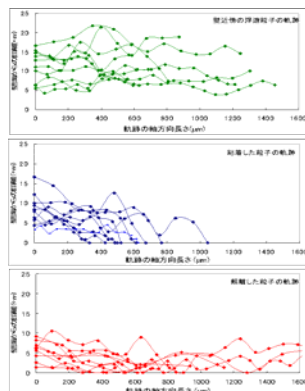
レーザ光, CCDカメラ, 駆動ステージを組み合わせ、人工血小板粒子の細胞脈モデル流路内における粘着の挙動を可視化。

人工血小板粒子(rGPIIb-LB)を赤血球ゴーストと共に灌流。

粘着のプロセス, 流動中の微視的挙動を解析することで、人工血小板の機能を再現できているか解析。



上: CCDカメラで撮影した人工血小板粒子
右: 人工血小板粒子の軌跡(浮遊粒子、粘着粒子、解離粒子)

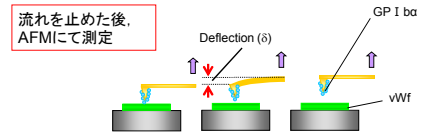
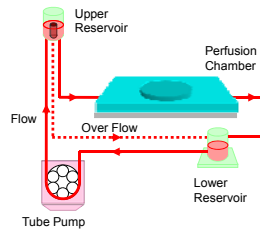


人工血小板粒子(rGPIIb-LB)が血管破損模擬部位へ粘着する際の詳細な挙動を解析した結果、血小板と同様の挙動を示すことを確認した。

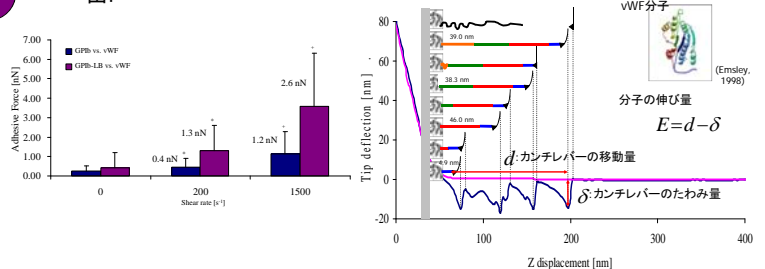
⇒血小板代替物への可能性を示唆

人工血小板の粘着力

血小板は流れ下で血管破綻部位にvon Willebrand Factor: vWFを介して粘着する。AFM (Atomic Force Microscopy: 原子間力顕微鏡)により、人工血小板と血管内皮成分との粘着力を測定。



血管内皮下成分(vWF)に流れを付与した直後、人工血小板を修飾したカンチレバーをvWF分子表面にタッピングさせる。粒子がvWF分子と離れる時のカンチレバーたわみ量から人工血小板とvWFとの粘着力を算出。



vWFとGPIIbとの粘着力にはせん断依存性がある
⇒血小板粘着におけるvWFとGPIIbの関係を反映
vWFは段階的な伸びを示す
⇒vWF分子がほどける(unfolding)現象を反映

今後の展望

止血機能を補助する最適な血小板代替物を開発するためのパラメータを評価する。

粒子の大きさは?
粒子の変形性は?
粒子の表面に結合させるたんぱく質の種類は?
etc.

それらのパラメータによって、サブミクロンの人工血小板粒子の粘着・凝集の挙動はどのように変化するのか?

人工血小板のデザインにフィードバック

人工血小板の早期実用化を目指す!