明　細　書

発明の名称 ： 血液成分吸着用担体及び血液成分吸着カラム

技術分野

[0001] 本発明は、血液成分吸着用担体及び血液成分吸着カラムに関する。

背景技術

[0002] 炎症性サイトカイン等の液性因子は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性疾患の病因に深く関与しており、低分子医薬品や抗体等の生物製剤でこれらの液性因子を不活化することで炎症性疾患を治療する試みがなされている。しかしながら、これらの液性因子は、単独で炎症部位に作用するのではなく、複数の液性因子が相乗的に作用して炎症性疾患を発症及び進行させるため、最近では、液性因子の供給源である活性化した白血球自体を生体から除去する白血球除去療法に注目が集まっている。

[0003] 白血球除去療法は、血液を浄化する方法で、静脈から血液を体外に取り出し、吸着用担体を充填したカラム等で活性化した白血球を除去し、浄化された血液を反対側の静脈へ戻す治療法である。白血球は、顆粒球、単球及びリンパ球の３種類に大別されるが、炎症性疾患の炎症に直接関与する白血球は顆粒球と単球であると考えられているため、顆粒球を選択的に吸着する担体（特許文献１）や、活性化した顆粒球と単球の双方を選択的に吸着し、さらに炎症性サイトカインについても同時に吸着する担体（特許文献２及び３）が開発されている。

[0004] その一方で、リンパ球も炎症性疾患の炎症に間接的には関与することが知られ、重症化した炎症性疾患患者の早期治癒のためには、顆粒球及び単球のみならず、リンパ球も合わせて吸着除去すべきとの考え方も並存している。このため、顆粒球、単球及びリンパ球の３種類の白血球のすべてを吸着可能な担体（特許文献４及び５）についても開発がなされている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第２５０１５００号明細書

特許文献2：特開２００６－３１２８０４号公報

特許文献3：特開平７－０８００６２号公報

特許文献4：特開昭６０－１９３４６８号公報

特許文献5：特開２００１－３１０９１７号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、顆粒球、単球及びリンパ球の３種類の白血球のすべてを吸着可能な既存の担体は、極細繊維から作製した嵩密度が高い不織布からなるものであって、赤血球以外のほとんどの血液成分を濾過するものであったため、血液循環中に圧力損失が生じることによる循環の停止や血液漏洩等の安全上の問題が指摘されていた。その一方で、３種類の白血球のすべての吸着が可能であり、かつ、さらに炎症性サイトカインについても吸着可能な強力な白血球除去担体が求められていたが、上記問題点の克服の困難性から、未だ完成例の報告がないのが現状である。

[0007] そこで本発明は、血液循環中の圧力損失発生を抑制しながら、顆粒球、単球及びリンパ球のいずれもの白血球の吸着除去が可能であり、かつ、炎症性サイトカインを同時に吸着除去できる、血液成分吸着担体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、本発明者らは、目詰まりによる圧力損失が小さく、顆粒球、単球及びリンパ球に加えて炎症性サイトカインを高効率で吸着除去することが可能な血液成分吸着担体を見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の（１）～（７）に記載した血液成分吸着用担体及び血液成分吸着カラムを提供する。

（１）　繊維又は粒子からなる水不溶性担体の表面に、硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基が導入されてなり、上記繊維の繊維径又は上記粒子の粒子径は、０．５～２０μｍである、血液成分吸着用担体。

（２）　上記水不溶性担体の空隙率は、８５～９８％である、上記（１）に記載の血液成分吸着用担体。

（３）　上記水不溶性担体の陰性荷電量は、１．５×１０$^{-5}$～１．５×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇである、（１）又は（２）に記載の血液成分吸着用担体。

（４）　上記水不溶性担体は、繊維径が４～１０μｍの繊維である、上記（１）～（３）のいずれかに記載の血液成分吸着用担体。

（５）　上記酸性官能基と上記アミノ基とは、アルキル鎖で結合されている、上記（１）～（４）のいずれかに記載の血液成分吸着用担体。

（６）　上記アルキル鎖は、炭素数３以下のアルキル鎖である、上記（５）に記載の血液成分吸着用担体。

（７）　上記（１）～（６）のいずれかに記載の血液成分吸着用担体が充填された、血液成分吸着カラム。

発明の効果

[0010]　本発明の血液成分吸着用担体によれば、炎症性疾患患者の血液から顆粒球、単球及びリンパ球の３種類の白血球のすべてを高効率に吸着除去することができ、炎症性サイトカインについても同時に吸着除去することができる。また、本発明の血液成分吸着用担体を充填した血液成分吸着カラムは、白血球除去療法に使用することができ、重症化した炎症性疾患の治療において好適に利用できる。

発明を実施するための形態

[0011]　本発明の血液成分吸着用担体は、繊維又は粒子からなる水不溶性担体の表面に、硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基が導入されてなり、上記繊維の繊維径又は上記粒子の粒子径は、０．５～２０μｍであることを特徴とする。

[0012] 「血液成分吸着用担体」とは、血液から血液成分を吸着除去可能な材料をいう。

[0013] 血液成分とは、血液を構成する成分のことをいい、例えば、赤血球、白血球若しくは血小板等の血球成分又は炎症性サイトカイン等の液性因子が挙げられるが、炎症性疾患の治療を目的とする場合には、白血球及び炎症性サイトカインが吸着除去されることが好ましい。

[0014] 炎症性サイトカインとは、特定の細胞に情報を伝達する、細胞から分泌されるタンパク質をいい、例えば、インターロイキン、腫瘍壊死因子－α、トランスフォーミング・グロウス・ファクター・ベータ、インターフェロン－γ（以下、ＩＮＦ－γ）、血管新生増殖因子および免疫抑制酸性蛋白が挙げられる。

[0015] インターロイキンとは、白血球が分泌し、免疫系の調節に機能するサイトカインのことをいい、例えば、インターロイキン－１、インターロイキン－６、インターロイキン－８（以下、ＩＬ－８）、インターロイキン－１０、インターロイキン－１７（以下、ＩＬ－１７）が挙げられる。

[0016] 吸着とは、血液成分が血液成分吸着用担体に付着し、容易に剥離しない状態をいう。

[0017] 「繊維又は粒子からなる水不溶性担体」の材質としては、例えば、ポリエチレン若しくはポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート若しくはポリブチレンテレフタレート等のポリエステル、テフロン（登録商標）等のフッ素化ポリマー、ポリ（ｐ－フェニレンエーテルスルホン）等のポリスルホン系重合体、ポリエーテルイミド、ポリイミド、ポリアミド、ポリエーテル、ポリフェニレンサルファイド、ポリスチレン又はアクリルポリマーあるいはこれら高分子化合物をブレンド、アロイ化したものが挙げられるが、水不溶性担体の表面への官能基導入を容易とするためにはポリスチレンが好ましく、耐熱性又は加工時の形状保持の観点からはポリプロピレン又はポリプロピレン－ポリエチレン共重合体が好ましい。

[0018] 「硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基

と、アミノ基とを有する官能基」とは、官能基の化学構造の一部に、少なくとも一つずつの硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基及びアミノ基を含む官能基をいう。

[0019] 硫酸基（－ＯＳＯ$_2$ＯＨ）、亜硫酸基（－Ｏ（ＳＯ）ＯＨ）及びスルホン酸基（－ＳＯ$_2$ＯＨ）は、相互に類似する化学構造であり、いずれも酸性の水酸基を有するものであることから、強酸性や陰性という共通の性質を示す。

[0020] 上記の酸性官能基は、酸性官能基と血液成分との相互作用がより容易になるよう、上記の官能基の末端に位置していることが好ましい。

[0021] 上記のアミノ基は、第２級のアミノ基であることが好ましく、第３級のアミノ基であることがより好ましい。

[0022] 上記の官能基の化学構造の内、酸性官能基とアミノ基との間に存在する化学構造、すなわち、酸性官能基とアミノ基とを結合している化学構造（以下、スペーサー）は、水素原子、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子又は珪素原子から構成されることが好ましく、アルキル鎖であることがより好ましく、炭素数３以下のアルキル鎖であることがさらに好ましい。また、スペーサーが過大になると酸性官能基の密度が低下することから、スペーサーを構成する原子数は、２００以下であることが好ましい。

[0023] 水不溶性担体の表面に「硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基」を導入する際に、水不溶性担体と、上記の官能基との結合を媒介する反応性官能基としては、例えば、ハロメチル基、ハロアセチル基、ハロアセトアミドメチル基若しくはハロゲン化アルキル基等の活性ハロゲン基、エポキサイド基、カルボキシル基、イソシアン酸基、チオイソシアン酸基又は酸無水物基が挙げられるが、適度な反応性を有する観点から、活性ハロゲン基が好ましく、ハロアセトアミドメチル基がより好ましい。

[0024] 酸性官能基が末端に位置しており、かつ、スペーサーがアルキル鎖である上記の官能基は、例えば、市販の試薬であってその入手が容易なアミノアルキルスルホン酸を、ハロアセトアミドメチル基と反応させることで得ること

ができる。中でも、スペーサーが炭素数３以下のアルキル鎖である上記の官能基は、アミノエチルスルホン酸（以下、タウリン）若しくは３－アミノプロピオスルホン酸（以下、ホモタウリン）又はＮ－メチルアミノエチルスルホン酸（以下、Ｎ－メチルタウリン）若しくは１，３－プロパンスルトン（以下、プロパンスルトン）をハロアセトアミドメチル基と反応させることで得ることができる。

[0025] 「繊維又は粒子からなる水不溶性担体」の「繊維の繊維径」及び「粒子の粒子径」は、白血球の貪食能を発揮させるために「０．５～２０μｍである」必要があるが、貪食能をより安定して発揮させるためには４～２０μｍであることが好ましく、４～１０μｍであることがより好ましい。下限値の好ましい値は０．５μｍであり、より好ましくは４μｍである。上限値の好ましい値は２０μｍであり、より好ましくは１０μｍである。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と組み合わせることができる。ここで白血球の貪食能とは、顆粒球及び単球がヒトなどの体内に侵入した微生物や細菌等を捕らえ、これを食べようとする性質をいう。

[0026] 「繊維の繊維径」とは、繊維の小片サンプル１０個をランダムに採取して、走査型電子顕微鏡を用いて２０００倍の写真をそれぞれ撮影し、各写真あたり１０箇所（計１００箇所）の繊維の直径を測定した値の平均値をいう。同様に、「粒子の粒子径」とは、粒子の小片サンプル１０個をランダムに採取して、走査型電子顕微鏡を用いて２０００倍の写真をそれぞれ撮影し、各写真あたり１０箇所（計１００箇所）の粒子の直径を測定した値の平均値をいう。

[0027] 上記繊維の繊維径が１０μｍ未満である場合、血液成分吸着用担体の強度を確保する観点からより太径の繊維を混合してもよいが、このような太径の繊維の繊維径は、１０～５０μｍが好ましい。

[0028] 繊維からなる水不溶性担体の形状としては、例えば、織布、不織布、綿布又は中空糸が挙げられるが、形状が不織布の場合には、その形状保持のためにポリプロピレンなどの骨格材繊維を入れることも好ましい。

[0029] 本発明の血液成分吸着担体は、濾過の原理によって血液成分を除去しようとするものではなく、顆粒球及び単球についてはその貪食能を利用して、リンパ球及び炎症性サイトカインについては「硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基」との相互作用を利用して、それぞれを吸着除去せんとするものである。このため、本発明の血液成分吸着担体をカラム等の容器に充填して用いる場合には、従来技術に比べてその空隙率を大きくして、圧力損失を大幅に抑制することが可能である。一方で、空隙率が大きすぎる場合には吸着担体の形状維持が困難となることから、上記の水不溶性担体の空隙率は、８５～９８％であることが好ましく、９０～９５％であることがより好ましい。下限値の好ましい値は８５％であり、より好ましくは９０％である。上限値の好ましい値は９８％であり、より好ましくは９５％である。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と組み合わせることができる。

[0030] 「空隙率」とは、血液成分吸着担体における空隙の容積の割合であって、血液成分吸着担体における空隙の容積を血液成分吸着担体の見かけ体積で除して、百分率で表した数値をいうが、より具体的には、走査型電子顕微鏡を用いて血液成分吸着担体の断面の２００倍の写真を撮影し、その画像解析結果を用いて以下の式１により算出した。

空隙率（％）＝｛（ｂ－ａ）／ｂ｝×１００ ・・・・・・式１

ａ ： 水不溶性担体で占められている部分の面積

ｂ ： 血液成分吸着担体の断面の全面積

[0031] 「硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基」に含まれる酸性官能基は、リンパ球の吸着に大きく寄与しているものと推測される。その一方で、酸性官能基の密度が大きすぎる場合には、リンパ球と、陽性電荷を有するタンパク質との競争吸

着が生じるため、リンパ球の吸着率は減少するものと推測される。酸性官能基の密度は陰性荷電量で表すことが可能であるが、本発明の血液成分吸着担体の陰性荷電量は、１．５×１０$^{-5}$～１．５×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇであることが好ましく、１．０×１０$^{-4}$～１．０×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇであることがより好ましい。下限値の好ましい値は１．５×１０$^{-5}$ｅｑ／ｇであり、より好ましくは１．０×１０$^{-4}$ｅｑ／ｇである。上限値の好ましい値は１．５×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇであり、より好ましくは１．０×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇである。いずれの好ましい下限値もいずれの好ましい上限値と組み合わせることができる。ここで１ｅｑ／ｇの陰性荷電量とは、１ｇの吸着担体が１ｍｏｌのプロトンを吸着可能であることを表す。

[0032] 「硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基」に含まれる酸性官能基は、炎症性サイトカインの吸着にもある程度寄与しているものと推測される。すなわち、炎症性サイトカインは１～数１０ｋＤａ程度のタンパク質であって、多種類のイオン性のアミノ酸を含むため、タンパク質分子中の陽性電荷を帯びている部位と、陰性の酸性官能基とは相互作用をするものと推測される。

[0033] 上記の血液成分吸着用担体が充填された本発明の血液成分吸着カラムの容器形状としては、血液の入口と出口を有する容器であればよいが、例えば、円柱状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状等の角柱状容器が挙げられるが、血液成分吸着用担体を積層状に充填できる容器、血液成分吸着用担体を円筒状に巻いたものを充填できる容器又は血液が円筒の外周より入り内側へと流れて容器外に出る容器が好ましい。

実施例

[0034] 以下、本発明の血液成分吸着カラムについて、実験例により具体的に説明する。なお、実施例中、ｗｔ％は重量％の意味である。

[0035] （ＰＰ製不織布の作製）

３６島の海島複合繊維であって、島が更に芯鞘複合によりなるものを次の成分を用いて、紡糸速度８００ｍ／分、延伸倍率３倍の製糸条件で得た。

島の芯成分：　ポリプロピレン

島の鞘成分：　ポリスチレン９０ｗｔ％、ポリプロピレン１０ｗｔ％

海成分：　エチレンテレフタレート単位を主たる繰り返し単位とし、共重合成分として５－ナトリウムスルホイソフタル酸を３ｗｔ％含む共重合ポリエステル

複合比率（重量比率）：　芯：鞘：海＝４５：４０：１５

[0036]　この繊維８５ｗｔ％と直径２０μｍのポリプロピレン繊維１５ｗｔ％とからなる不織布を作製した後、この不織布２枚の間にシート状のポリプロピレン製ネット（厚み０．５ｍｍ、単糸径０．３ｍｍ、開口部２ｍｍ角）を挟み、ニードルパンチすることによって３層構造の不織布（以下、ＰＰ製不織布）を得た。

[0037]（ＰＳｔ＋ＰＰ製不織布の作製）

ＰＰ製不織布を９５℃、３ｗｔ％の水酸化ナトリウム水溶液で処理し、海成分を溶解することによって、芯鞘繊維の直径が５μｍで、嵩密度が０．０２ｇ／ｃｍ^{3}の不織布（ＰＳｔ＋ＰＰ製不織布、以下、不織布Ａ）を作製した。

[0038]（クロロアセトアミドメチル化不織布の作製）

ニトロベンゼン４６ｗｔ％、硫酸４６ｗｔ％、パラホルムアルデヒド１ｗｔ％、Ｎ－メチロール－α－クロルアセトアミド（以下、ＮＭＣＡ）７ｗｔ％を１０℃以下で混合、撹拌、溶解しＮＭＣＡ化反応液を調製した。このＮＭＣＡ化反応液を５℃にし、１ｇの不織布Ａに対し、約４０ｍＬの固液比でＮＭＣＡ化反応液を加え、水浴中で反応液を５℃に保ったまま２時間反応させた。その後、反応液から不織布を取り出し、ＮＭＣＡ反応液と同量のニトロベンゼンに浸漬し洗浄した。続いて不織布を取り出し、メタノールに浸漬し洗浄を行い、クロロアセトアミドメチル化不織布（以下、不織布Ｂ）を得た。

[0039]（テトラエチレンペンタミン化不織布の作製）

テトラエチレンペンタミン（以下、ＴＥＰＡ）の濃度が２０ｍＭ、トリエチルアミンの濃度が４７３ｍＭとなるようにそれぞれを５００ｍＬのジメチルスルホキシド（以下、ＤＭＳＯ）に溶解した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して４０℃で３時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、ＴＥＰＡ化不織布（以下、不織布Ｃ）を得た。不織布Ｃに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0040]（スルホエタンアミノ化不織布の作製）

１３ｇのタウリンを５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して７０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、スルホエタンアミノ化不織布（以下、不織布Ｄ）を得た。不織布Ｄに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0041]（スルホプロパンアミノ化不織布の作製）

１３ｇのホモタウリンを５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して７０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、スルホプロパンアミノ化不織布（以下、不織布Ｅ）を得た。不織布Ｅに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0042]（メチルスルホエタンアミノ化不織布の作製）

４．２ｇのＮ－メチルタウリン及び５ｇのヨウ化カリウムを５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して６０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、メチルスルホエタンアミノ化不織布（以下、不織布Ｆ）を得た。不織布Ｅに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0043]（ジメチルアミノ化不織布の作製）

２．５ｇのジメチルアミン及び５ｇのヨウ化カリウムを５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して５０℃で８時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、ジメチルアミノ化不織布（以下、不織布Ｇ）を得た。不織布Ｆに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0044]（ジメチルスルホプロパンアミノ化不織布の作製）

９．７７ｍＬのプロパンスルトンを４６５ｍＬのＴＨＦに加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｇを浸して５０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＴＨＦ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、ジメチルスルホプロパンアミノ化不織布（以下、不織布Ｈ）を得た。不織布Ｈに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0045]（メルカプトエタンアミノ化不織布の作製）

１１．６ｇのアミノエタンチオール塩酸塩を５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して７０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、メルカプトエタンアミノ化不織布（以下、不織布Ｉ）を得た。不織布Ｉに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0046]（ジメチルメルカプトエタンアミノ化不織布の作製）

４．２ｇのジメチルアミノエタンチオール塩酸塩及び５ｇのヨウ化カリウムを５００ｍＬのＤＭＳＯに加え、そこへ濃度が４７３ｍＭとなるようにトリエチルアミンを加えて混合した液に、１０ｇの不織布Ｂを浸して６０℃で６時間反応させた。反応後の不織布をＤＭＳＯ及びメタノールで洗浄し、さらに水洗することによって、ジメチルメルカプトエタンアミノ化不織布（以下、不織布Ｊ）を得た。不織布Ｊに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0047] （クロロアセトアミドメチル化ポリスルホンの作製）

３２ｍＬの５ｗｔ％ポリスルホン／ニトロベンゼン溶液に、０℃で調製した２ｍＬの２ｗｔ％ＮＭＣＡ／硫酸溶液を加え、１時間撹拌した。ここに氷冷した８００ｍＬのメタノールを加えることでクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを析出させ、回収した。回収したクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを２０ｍＬのジメチルホルムアミド（以下、ＤＭＦ）に溶解した液に、再度氷冷した４００ｍＬのメタノールを加えることで、クロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを得た。

[0048] （テトラエチレンペンタミン化ポリスルホン不織布の作製）

１ｇのクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを３０ｍＬのＤＭＦに溶解し、そこへ濃度が２０ｍＭとなるようにテトラエチレンペンタミンを加えて１７時間撹拌した後、ここに氷冷した６００ｍＬのメタノールを加えることでテトラエチレンペンタミン化ポリスルホンを析出させ、回収した。回収したテトラエチレンペンタミン化ポリスルホンを２０ｍＬのＤＭＦに再度溶解した液に、０．１ｇの不織布Ａを浸した後、直ぐに引き上げてさらにメタノールに浸すことによって、テトラエチレンペンタミン化ポリスルホン不織布（以下、不織布Ｋ）を得た。不織布Ｉに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0049] （スルホエタンアミノ化ポリスルホン不織布の作製）

１ｇのクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを３０ｍＬのＤＭＦに溶解し、そこへ濃度が２００ｍＭとなるようにタウリンを加えて１７時間撹拌した後、ここに氷冷した６００ｍＬのメタノールを加えることでスルホエタンアミノ化ポリスルホンを析出させ、回収した。回収したスルホエタンアミノ化ポリスルホンを２０ｍＬのＤＭＦに再度溶解した液に、０．１ｇの不織布Ａを浸した後、直ぐに引き上げてさらにメタノールに浸すことによって、スルホエタンアミノ化ポリスルホン不織布（以下、不織布Ｌ）を得た。不織布Ｌに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0050] （スルホプロパンアミノ化ポリスルホン不織布の作製）

１ｇのクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを３０ｍＬのＤＭＦに溶解し、そこへ濃度が２００ｍＭとなるようにホモタウリンを加えて１７時間撹拌した後、ここに氷冷した６００ｍＬのメタノールを加えることでスルホプロパンアミノ化ポリスルホンを析出させ、回収した。回収したスルホプロパンアミノ化ポリスルホンを２０ｍＬのＤＭＦに再度溶解した液に、０．１ｇの不織布Ａを浸した後、直ぐに引き上げてさらにメタノールに浸すことによって、スルホプロパンアミノ化ポリスルホン不織布（以下、不織布Ｍ）を得た。不織布Ｍに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

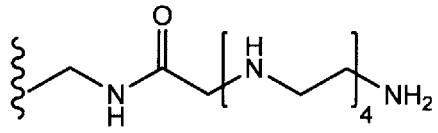
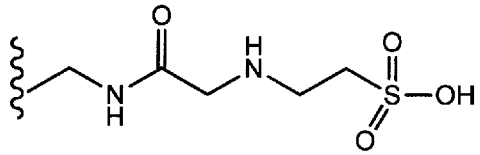
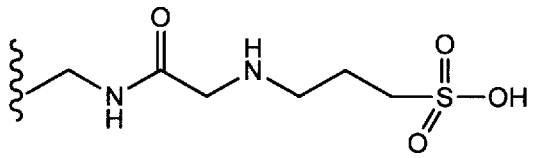
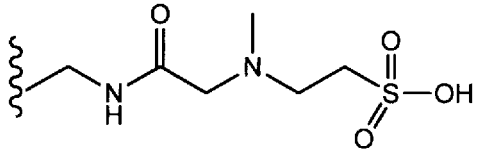
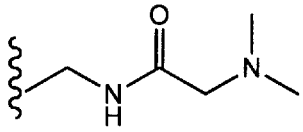
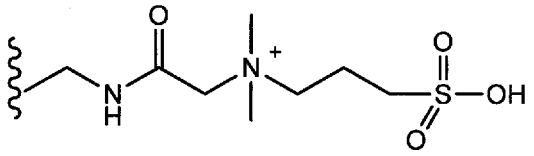
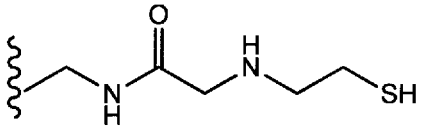
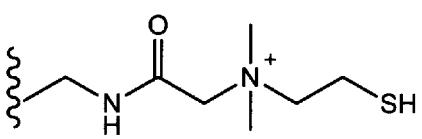
[0051] （メルカプトエタンアミノ化ポリスルホン不織布の作製）

１ｇのクロロアセトアミドメチル化ポリスルホンを３０ｍＬのＤＭＦに溶解し、そこへ濃度が２００ｍＭとなるようにアミノエタンチオール塩酸塩を加えて１７時間撹拌した後、ここに氷冷した６００ｍＬのメタノールを加えることでメルカプトエタンアミノ化ポリスルホンを析出させ、回収した。回収したメルカプトエタンアミノ化ポリスルホンを２０ｍＬのＤＭＦに再度溶解した液に、０．１ｇの不織布Ａを浸した後、直ぐに引き上げてさらにメタノールに浸すことによって、メルカプトエタンアミノ化ポリスルホン不織布（以下、不織布Ｎ）を得た。不織布Ｎに導入された官能基の構造式を、表１に示す。

[0052]

[表1]

【表１】

不織布	導入された官能基 （波線は水不溶性担体表面を表す）
不織布Ｃ、Ｋ	
不織布Ｄ、Ｌ	
不織布Ｅ、Ｍ	
不織布Ｆ	
不織布Ｇ	
不織布Ｈ	
不織布Ｉ、Ｎ	
不織布Ｊ	

[0053]（実施例１）

不織布Ｄを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表１に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、以下の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

顆粒球吸着率（％）＝｛（循環前血液中の顆粒球数）－（循環後血液中の顆粒球数）｝／（循環前血液中の顆粒球数）×１００　・・・・・・式２

単球吸着率（％）＝｛（循環前血液中の単球数）－（循環後血液液中の単球数）｝／（循環前血液中の単球数）×１００　・・・・・・式３

リンパ球吸着率（％）＝｛（循環前血液中のリンパ球数）－（循環後血液液中のリンパ球数）｝／（循環前血液中のリンパ球数）×１００　・・・・・式４

[0054]（実施例２）

不織布Ｅを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0055]（実施例３）

不織布Ｆを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0056]（実施例４）

不織布Ｈを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0057]（実施例５）

不織布Ｌを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0058]（実施例６）

不織布Ｍを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自

動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0059]（比較例１）

不織布Ｃを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0060]（比較例２）

不織布Ｇを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0061]（比較例３）

不織布Ｉを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0062]（比較例４）

不織布Ｊを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0063]（比較例５）

不織布Ｋを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0064]（比較例６）

不織布Ｎを直径８ｍｍの円板状に切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ヒト血液（ヘパリン濃度３０Ｕ／ｍＬ）を１ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で２０分間転倒混和してから各血液成分の吸着率を算出した。結果を表２に示す。なお、各血液成分数の測定は、多項目自動血球分析装置ＸＴ－１８００ｉ（シスメックス株式会社）を用いて行った。各血液成分の吸着率は、上記の式２～４により算出した。結果を表２に示す。

[0065]

[表2]

【表２】

サンプル（不織布）		顆粒球吸着率（％）	リンパ球吸着率（％）	単球吸着率（％）
実施例１	不織布Ｄ	７５．４	４３．８	７５
実施例２	不織布Ｅ	８０．３	４５．５	７８
実施例３	不織布Ｆ	９４．１	３６．２	９５
実施例４	不織布Ｈ	４０．５	１１．４	６０
実施例５	不織布Ｌ	７０．５	４０．３	７２
実施例６	不織布Ｍ	７７．４	４１．２	７５
比較例１	不織布Ｃ	８０．０	３．５	８５
比較例２	不織布Ｇ	７６．３	６．６	９０
比較例３	不織布Ｉ	３５．２	０．０	２６
比較例４	不織布Ｊ	７７．７	６．０	９１
比較例５	不織布Ｋ	７５．２	２．５	８５
比較例６	不織布Ｎ	４４．１	０．０	４０

[0066] 表２の結果から、水不溶性担体の表面に酸性官能基を有する官能基を導入した本発明の血液成分吸着担体は、水不溶性担体の表面の官能基が酸性官能基を有しない担体と比較した場合において、顆粒球及び単球の吸着率を維持しながら、さらにリンパ球の吸着率が顕著に向上していることが明らかとなった。

[0067] （実施例７）

不織布Ｄを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したウシ胎児血清（以下、ＦＢＳ）を０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、以下の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

ＩＬ－８吸着率（％）＝｛（転倒混和前のＩＬ－８濃度）－（転倒混和後のＩＬ－８濃度）｝／（転倒混和前のＩＬ－８濃度）×１００ ・・・・・

・式５

ＩＬ－１７吸着率（％）＝｛（転倒混和前のＩＬ－１７濃度）－（転倒混和後のＩＬ－１７濃度）｝／（転倒混和前のＩＬ－１７濃度）×１００　・・・・・・式６

ＩＦＮ－γ吸着率（％）＝｛（転倒混和前のＩＦＮ－γ濃度）－（転倒混和後のＩＦＮ－γ濃度）｝／（転倒混和前のＩＦＮ－γ濃度）×１００　・・・・・・式７

[0068]（実施例８）

不織布Ｅを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0069]（実施例６）

不織布Ｆを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0070]（実施例７）

不織布Ｈを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器

に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0071]（実施例８）

不織布Ｌを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0072]（実施例９）

不織布Ｍを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0073]（比較例７）

不織布Ｃを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７

によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0074]（比較例８）

不織布Ｇを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８の濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８の残濃度を測定し、上記の式５によりＩＬ－８吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0075]（比較例９）

不織布Ｉを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0076]（比較例１０）

不織布Ｊを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0077]（比較例１１）

不織布Ｋを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３

７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0078] （比較例１２）

不織布Ｎを直径８ｍｍの円板状に２枚切り抜き、ポリプロピレン製の容器に入れた。この容器に、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの濃度がいずれも５００ｐｇ／ｍＬになるように調製したＦＢＳを０．８ｍＬ添加し、３７℃のインキュベータ内で１時間転倒混和してからＥＬＩＳＡ法にてＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの残濃度をそれぞれ測定し、上記の式５～７によりＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γ吸着率を算出した。結果を表３に示す。

[0079] [表3]

【表３】

サンプル（不織布）		ＩＬ－８吸着率（％）	ＩＬ－１７吸着率（％）	ＩＦＮ－γ吸着率（％）
実施例７	不織布Ｄ	９７．７	９２．５	４４．４
実施例８	不織布Ｅ	９８．０	９０．２	３５．３
実施例９	不織布Ｆ	９６．９	９５．８	８２．１
実施例１０	不織布Ｈ	８３．２	８０．５	６５．３
実施例１１	不織布Ｌ	９５．２	９０．３	５４．５
実施例１２	不織布Ｍ	９７．５	９０．０	３８．４
比較例７	不織布Ｃ	９７．５	８８．８	７９．２
比較例８	不織布Ｇ	０．０	－	－
比較例９	不織布Ｉ	４．４	０．０	１４．０
比較例１０	不織布Ｊ	０．０	０．０	０．０
比較例１１	不織布Ｋ	９８．２	７５．４	８０．１
比較例１２	不織布Ｎ	２．１	０．０	７．５

[0080] 表３の結果から、水不溶性担体の表面に酸性官能基を有する官能基を導入した本発明の血液成分吸着担体は、水不溶性担体の表面の官能基が酸性官能基を有しない担体と比較した場合において、ＩＬ－８、ＩＬ－１７及びＩＦＮ－γの吸着率が高いことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0081] 本発明は、医療分野の血液成分吸着カラムとして用いることができる。

請求の範囲

[請求項1] 繊維又は粒子からなる水不溶性担体の表面に、硫酸基、亜硫酸基及びスルホン酸基からなる群から選ばれる酸性官能基と、アミノ基とを有する官能基が導入されてなり、

前記繊維の繊維径又は前記粒子の粒子径は、０．５～２０μｍである、血液成分吸着用担体。

[請求項2] 前記水不溶性担体の空隙率は、８５～９８％である、請求項１記載の血液成分吸着用担体。

[請求項3] 前記水不溶性担体の陰性荷電量は、１．５×１０$^{-5}$～１．５×１０$^{-3}$ｅｑ／ｇである、請求項１又は２記載の血液成分吸着用担体。

[請求項4] 前記水不溶性担体は、繊維径が４～１０μｍの繊維である、請求項１～３のいずれか一項記載の血液成分吸着用担体。

[請求項5] 前記酸性官能基と前記アミノ基とは、アルキル鎖で結合されている、請求項１～４のいずれか一項記載の血液成分吸着用担体。

[請求項6] 前記アルキル鎖は、炭素数３以下のアルキル鎖である、請求項５記載の血液成分吸着用担体。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか一項記載の血液成分吸着用担体が充填された、血液成分吸着カラム。