

# クリオシールシステムで調製した自己フィブリン糊の成分分析

高橋裕一朗\*, 野村 由真子\*\*, 山本 豊彦\*\*\*. クリオシールシステムで調製した自己フィブリン糊の成分分析-製剤フィブリン糊との比較. 薬理と治療 2023; 51(3): 315-323.

\* 旭化成メディカル株式会社 血液浄化事業部 技術開発部 \*\* 旭化成メディカルMT株式会社 血液浄化技術開発部 \*\*\* 旭化成株式会社 基盤技術研究所 技術・開発第二部

## 背景と目的

### フィブリン糊の種類

フィブリン糊は、献血由来の「同種フィブリン糊」と自己血由来の「自己フィブリン糊」がある。さらに自己フィブリン糊は、フィブリノゲンのみを自己血漿から調製する「用手法自己フィブリン糊」と、旭化成メディカル(株)製の「クリオシールシステム」を用いてフィブリノゲンとトロンビンの両方を自己血漿から調製する「クリオシールシステムで調製した自己フィブリン糊(以下、クリオシール)」に分類される。

フィブリン糊	フィブリノゲンの原料	トロンビンの原料	フィブリノゲン溶液の調製原理
同種フィブリン糊	ヒトプール血漿	ヒトプール血漿	コーン分画法により分離精製 <sup>1)</sup>
用手法自己フィブリン糊	自己血漿	ウシ血漿	寒冷沈降反応 <sup>2)</sup>
クリオシールシステムで調製した自己フィブリン糊	自己血漿	自己血漿	寒冷沈降反応 <sup>2)</sup>

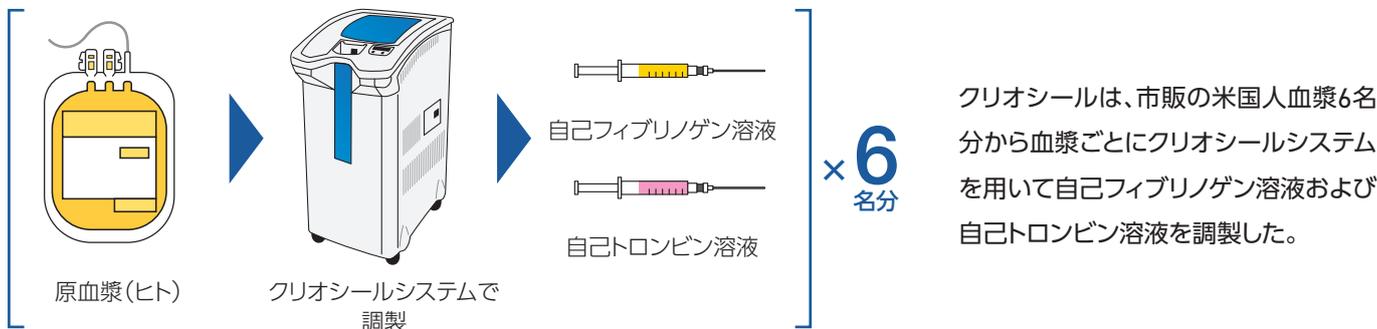
### 用手法自己フィブリン糊に含まれる成分

用手法自己フィブリノゲン溶液は、血液凝固因子をはじめとする凝固・線溶系因子に加え、成長因子や接着因子、および免疫応答因子を豊富に含んでいることが報告されている<sup>3,4,5)</sup>。

クリオシールシステムは用手法と同様の原理でフィブリノゲン溶液を調製する。そこで、クリオシールの自己トロンビン溶液と自己フィブリノゲン溶液について凝固・線溶系因子に加え、成長因子や接着因子、および免疫応答因子に着目して分析を行った。

## 対象と方法

### クリオシールの調製



### 測定方法

トロンビン法	活性測定法	抗原定量法	免疫比濁法	免疫溶血濁度測定法
フィブリノゲン	アンチプラスミン、第II・第V・第VII・第VIII・第IX・第X・第XI・第XII因子凝固活性、vWF活性	第XIII因子抗原量、IL-1 $\beta$ 、IL-8、TGF- $\beta$ 1、G-CSF、VEGF、フィブロネクチン、ビトロネクチン、TNF- $\alpha$	IgG、IgA、IgM、C3、C4	補体価

vWF: von Willebrand 因子 TGF- $\beta$ 1: トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 1 G-CSF: 顆粒球コロニー形成刺激因子 VEGF: 血管内皮細胞増殖因子  
TNF- $\alpha$ : 腫瘍壊死因子- $\alpha$

## 結果:自己フィブリンノゲン溶液に含まれる成分とその濃縮率

原血漿、および調製した自己フィブリンノゲン溶液に含まれる成分の測定結果と濃縮率を下表に示す(一部抜粋)。

	成分	平均値 (n=6, *n=4)		濃縮率
		原血漿	自己フィブリンノゲン溶液	
凝固・線溶系因子	フィブリンノゲン(mg/dL)	263 ± 62	1137 ± 265	4.3
	アンチプラスミン(%)	105 ± 13	101 ± 11	1
	第VIII因子凝固活性(%)	98.9 ± 67.2	574 ± 379	5.8
	第XIII因子抗原量(%)	119 ± 39	209 ± 60	1.8
	vWF活性(%)	71 ± 54	755 ± 215*	10.6
成長因子	TGF-β1 (pg/mL)	2124 ± 554	2548 ± 517	1.2
	VEGF (pg/mL)	23.6 ± 9.7	39.6 ± 15.5	1.7
接着因子	フィブロネクチン(μg/mL)	209.8 ± 188.8	3465.0 ± 1205.8	16.5
	ビトロネクチン(μg/mL)	72.5 ± 64.8	34.3 ± 21.8	0.5
炎症性サイトカイン	TNF-α (pg/mL)	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.6
免疫応答因子	IgG (mg/dL)	655 ± 169	746 ± 191	1.1
	IgA (mg/dL)	157 ± 65	173 ± 59	1.1
	IgM (mg/dL)	49 ± 35	62 ± 39	1.3
	C3 (mg/dL)	125 ± 19	109 ± 21	0.9
	C4 (mg/dL)	28.1 ± 4.9	24.1 ± 4.6	0.9

クリオシールの自己フィブリンノゲン溶液は、凝固・線溶系因子の他、成長因子や接着因子、および免疫応答因子を含んでいることがわかった。

- 1) 坂上裕一郎 他. WHO必須医薬品モダリティに見る血漿分画製剤の位置付けの歴史の変遷と現状. Yakugaku Zasshi 2014; 134(2): 237-47.
- 2) 牧野茂義 他. 自動機器による自己フィブリン糊の使用マニュアル(第1報). 自己血輸血 2014; 27(2): 153-62.
- 3) 牧野茂義. 本邦における自己フィブリン糊の現状. 自己血輸血 2017; 30(2): 207-14.
- 4) 高橋孝善. 自己フィブリン糊(自己クリオアレンピテート). In: 高折益彦編著. 新自己血輸血. 改訂第3版. 克誠堂出版; 2006. 164-70.
- 5) 牧野茂義 他. 自己フィブリン糊の特性. 医学のおゆみ 2009; 231(3): 263-4.

### 参考 各成分の機能

	成分	機能
凝固・線溶系因子	フィブリンノゲン	トロンビンの作用によりフィブリンに変化する。血液凝固・止血・血栓形成だけでなく、創傷治癒や血管形成に関与する <sup>a)</sup> 。
	アンチプラスミン	線溶阻止因子でありプラスミンを失活させる。プラスミノーゲンのフィブリンへの結合を阻害し、局所での強力な抗線溶作用を發揮する <sup>b)</sup> 。
	第VIII因子	第IX因子の補因子として凝固反応速度を著しく増強させる。本因子の欠乏は血友病Aの原因となる <sup>c)</sup> 。
	第XIII因子	本因子によりフィブリンは架橋されて安定化フィブリンとなる <sup>d)</sup> 。
	vWF	血管損傷部位の初期血小板粘着、血小板凝集、凝固第VIII因子の安定化作用をもつ <sup>e)</sup> 。
成長因子	TGF-β1	上皮細胞の増殖や分化、コラーゲンなどの細胞外マトリクスの形成を促進させる <sup>f)</sup> 。
	VEGF	血管内皮細胞特異的に働き、その増殖を刺激し血管新生を促進する <sup>g)</sup> 。
接着因子	フィブロネクチン	細胞の接着を促進することで、発生、分化、器官形成、創傷治癒、免疫担当細胞の認識など、生体の各器官形成や機能維持に関与している <sup>h)</sup> 。
	ビトロネクチン	
炎症性サイトカイン	TNF-α	炎症や感染症への応答として、主に活性化マクロファージで産生され、アポトーシスを誘導することで壊死組織の消化、分解を促す <sup>k)</sup> 。
免疫応答因子	IgG	感染症の際の異物認識に働く抗体。IgGとIgMは主に血液中に分布する。生体内に細菌などの異物が侵入した際にはIgMが最初に作られ、その後異物と強く結合するIgGが産生されることで感染が終息し抵抗力が保持される。IgAは腸管などの消化管や唾液、鼻汁に含まれ、粘液から細菌が侵入するのを防ぐ <sup>l)</sup> 。
	IgA	
	IgM	
	C3	
	C4	

- 1) 奥村伸生 他. フィブリンノゲン. 検査と技術 2008; 36(9): 707-15.
- 2) 岡田清孝 他. α2-P1の基礎と臨床. In: 一瀬白帝編著. 血栓・止血・血管学—血栓症制御のために—. 中外医学社; 2005. 596-605.
- 3) 野上豊嗣 他. 第VIII因子と血液凝固調節—第VIII因子の機能・構造に関する最近の知見. 医学のおゆみ 2012; 242(2): 188-93.
- 4) 依藤壽 他. 第XIII因子. 日本臨床 1995; 53(増2): 90-3.
- 5) Timothy A. Springer. von Willebrand factor. Jedi knight of the bloodstream. Blood 2014; 124(9): 1412-25.
- 6) 徳永昭 他. 創傷治癒研究の進歩と臨床応用. 日医大誌 1994; 61(3): 171-9.
- 7) 松江美代子 他. 創傷治癒モデルにおけるTransforming Growth Factor-βの治癒促進効果について. 日歯周誌 1991; 33(4): 907-20.
- 8) 伊藤壽一. 再生医療に対する細胞増殖因子の応用. 耳鼻臨床 2007; 100(1): 1-5.
- 9) 西田輝夫. 上皮創傷治癒におけるフィブロネクチン、インテグリンおよび蛋白分解酵素の役割. 血栓止血誌 1994; 5(1): 1-8.
- 10) 中富清 他. ビトロネクチンの欠損マウス. 血栓止血誌 1998; 9(5): 382-6.
- 11) Baud V. et al. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Trends Cell Biol 2001 Sep; 11(9): 372-7.
- 12) W Schroeder Jr H. et al. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2): S41-52.
- 13) 堀内孝彦. 内科医が知っておきたい補体関連疾患. 日本内科学会雑誌 2020; 109(9): 1925-31.