



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0051578
(43) 공개일자 2020년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 1/36 (2006.01) B01J 20/26 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 1/3679 (2013.01)
A61M 1/362 (2015.01)
(21) 출원번호 10-2020-7002863
(22) 출원일자(국제) 2018년09월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/033129
(87) 국제공개번호 WO 2019/049962
국제공개일자 2019년03월14일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-173122 2017년09월08일 일본(JP)

(71) 출원인
도레이 카부시카가이샤
일본국 도오교오도 주우오오구 니혼바시 무로마찌
2쥬메 1-1
내셔널 유니버시티 코포레이션 쉬가 유니버시티
어브 메디칼 사이언스
일본국 쉬가 520-2192 요쥬시 세타 쥬키노와쵸
(72) 발명자
우에노 요시유키
일본국 시가켄 오즈시 소노야마 1쵸메 1반 1고 도
레이 카부시카가이샤 시가 지교쵸 나이
카스야 준이치
일본국 시가켄 오즈시 소노야마 1쵸메 1반 1고 도
레이 카부시카가이샤 시가 지교쵸 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
하영욱

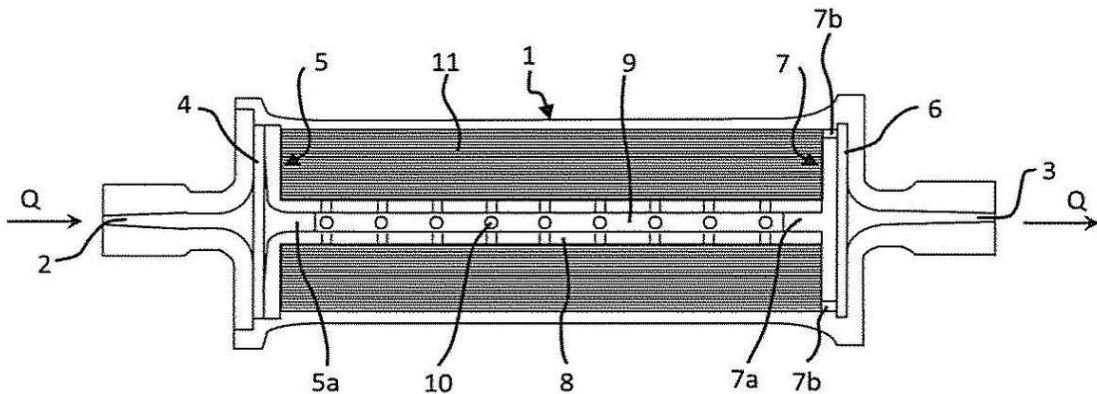
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **면역 억제성 백혈구 흡착 재료 및 흡착 칼럼**

(57) 요약

본 개시는 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 흡착할 수 있는 흡착 재료를 제공하는 것을 목적으로 하고 있다. 본 개시는 소정 식으로 나타내어지는 폴리아민 및 소정 식으로 나타내어지는 지방족 아민으로부터 선택되어지는 1종 이상의 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체를 포함하고, 상기 수불용성 담체의 형상은 섬유 또는 입자이며, 상기 섬유 또는 상기 입자의 직경은 15~50 μm 이며, 상기 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기는 0.1~3.0 μm 인 면역 억제성 백혈구의 흡착 재료를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61M 1/3678 (2015.01)

B01J 20/26 (2013.01)

B01J 20/28 (2013.01)

(72) 발명자

아라카네 토루

일본국 도오쿄오도 쥬우오오구 니혼바시 무료마찌
2쥬메 1-1 도레이 카부시키키가이샤 도쿄 지교쥬 나
이

마츠나가 료

일본국 시가켄 오츠시 소노야마 1쥬메 1반 1고 도
레이 카부시키키가이샤 시가 지교쥬 나이

세키야 유미코

일본국 시가켄 오츠시 소노야마 1쥬메 1반 1고 도
레이 카부시키키가이샤 시가 지교쥬 나이

우에다 유지

일본국 오사카후 오사카시 아베노쿠 마츠자키쥬 1
쥬메 2-22

테라모토 카즈오

일본국 쉬가 요쥬시 세타 쥬키노와쥬 내셔널 유니
버시티 코포레이션 쉬가 유니버시티 어브 메디칼
사이언스 나이

오가사와라 카즈마사

일본국 쉬가 요쥬시 세타 쥬키노와쥬 내셔널 유니
버시티 코포레이션 쉬가 유니버시티 어브 메디칼
사이언스 나이

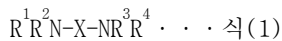
명세서

청구범위

청구항 1

이하의 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민, 이하의 식 (2)로 나타내어지는 제 1급 지방족 아민, 및 식 (3)으로 나타내어지는 제 2급 지방족 아민으로부터 선택되는 1종 이상의 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체를 포함하고,

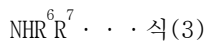
상기 수불용성 담체의 형상이 섬유 또는 입자이며, 상기 섬유 또는 상기 입자의 직경이 15~50 μm 이며, 상기 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기가 0.1~3.0 μm 인 면역 억제성 백혈구의 흡착 재료.



[식 (1) 중 X는 2~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기 또는 3~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기에 있어서 1~5개의 탄소 원자를 질소 원자로 치환한 헥테로 원자 함유 탄소쇄이며, 상기 질소 원자에 결합하는 수소 원자는 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, R¹~R⁴는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다]



[식 (2) 중 R⁵는 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다]



[식 (3) 중 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 질소 함유 화합물은 상기 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민을 포함하는 흡착 재료.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 질소 함유 화합물은 링커를 통해 상기 수불용성 담체에 결합하고 있는 흡착 재료.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수불용성 담체의 형상은 섬유인 흡착 재료.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 억제성 백혈구는 LAP 양성 림프구 또는 LAP 양성 단구인 흡착 재료.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 흡착 재료를 구비하는 흡착 칼럼.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

혈액 정화 요법에 사용하기 위한 흡착 칼럼.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 면역 억제 백혈구의 흡착 재료 및 그것을 포함하는 흡착 칼럼에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 면역과 밀접하게 관계되어 있는 것이 명백하게 되어 와 있으며, 최근 많은 진행암에서 면역 억제성의 혈액 성분이 상승하고 있는 것이 보고되어 와 있다.

[0003] 면역 기능에 깊게 관여하고 있는 백혈구는 혈액 성분 중 하나이며, 림프구, 과립구, 단구로 분류된다. 각각의 백혈구는 더 세분화되어, 예를 들면 림프구는 T 세포, B 세포, 내추럴 킬러 세포 등으로 분류된다.

[0004] 최근, 암의 진전에 관여하는 분자 중 하나로서 LAP 양성의 T세포 등의 면역 억제성 백혈구가 항진함으로써 암세포는 면역계로부터의 공격을 면하여 암의 진행으로 이어지는 것이 명백해지고 있다. 또한, LAP는 Latency Associated Peptide를 의미하고, 분자량 약 7.5만의 단백질이다. LAP 양성 백혈구는 LAP와 결합한 백혈구이며, 면역 억제성 백혈구로서 알려져 있다.

[0005] 암을 치료하는 방법으로서는 체크 포인트 항체와 같이 암세포로부터 발신하는 면역 억제의 시그널을 블록하는 약이 개발되어 와 있지만 약의 부작용 때문에 자기 면역 질환으로 이환하는 예도 확인되어 있다.

[0006] 또한, 부작용을 저감하면서 면역력을 높이기 위해서 환자 자신의 백혈구로 암을 배제하고자 하는 세포 요법도 행해져 있다. 대표적인 것으로서 환자의 수상 세포를 체외에서 암 항원 자극한 후 환자에게 되돌리고, 암 특이적 킬러 세포(cytotoxic T lymphocyte)를 유도해서 치료하는 수상 세포 수주 요법이 있다. 그러나 이 요법은 치료 효과로서 충분히 만족할 수 있을 때까지 도달해 있지 않는 것이 현상사항이며, 그 이유 중 하나로서는 면역 억제계가 항진하고 있기 때문으로 추측된다.

[0007] 한편, 면역 억제성 백혈구를 제거할 수 있으면 암세포가 면역계로부터 면하는 시그널이 해제되어 환자의 면역력이 높아져 종양의 퇴축이나 암 진행의 억제를 기대할 수 있다.

[0008] 특허문헌 1은 백혈구를 제거하는 재료로서 부직포의 섬유 지름이나 부피 밀도 등에 특징을 갖는 필터를 개시하고 있으며, 구체적으로는 섬유의 직경이 3 μ m 미만이며, 부피 밀도가 0.15g/cm³를 초과하고, 0.50g/cm³ 이하의 부직포로 이루어지는 백혈구 제거 필터를 개시하고 있다.

[0009] 특허문헌 2는 섬유 지름이나 표면적 등에 특징을 갖는 흡착 재료를 개시하고 있으며, 구체적으로는 섬유 지름이 0.5~10 μ m인 섬유를 포함하고, 또한 표면적이 0.5m² 이상 10m² 미만인 흡착체를 충전하여 이루어지는 세포 흡착 칼럼으로서, 흡착체 충전 용적이 100ml 이하인 것을 특징으로 하는 세포 흡착 칼럼을 개시하고 있다.

[0010] 특허문헌 3은 아미노기의 리간드 구조 및 아미노기량 등에 특징을 갖는 흡착 재료를 개시하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 일본 특허공개 소 60-193468호 공보

(특허문헌 0002) W02008/038785호

(특허문헌 0003) W02012/133399호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 그러나 특허문헌 1의 필터는 여과에 의해 백혈구를 제거하기 때문에 모든 종류의 백혈구가 제거되어버려 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 제거하는 것이 곤란하다. 또한, 특허문헌 2의 흡착 재료는 과립구나 단구의 탐식능

을 이용하여 세포를 흡착하기 때문에 LAP 양성 T세포 등의 LAP 양성 백혈구를 선택적으로 제거하는 것이 곤란할 가능성이 있다. 또한, 특허문헌 3의 흡착 재료는 면역 억제성 백혈구의 선택성에 관해서는 아직 개선이 요망되어 있다.

- [0013] 이상과 같은 이유에 의해 면역 억제성 백혈구(특히, LAP 양성 백혈구)를 선택적으로 흡착 제거 가능한 기술의 개발이 요망되어 있다.
- [0014] 그래서 본 개시는 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 흡착하는 흡착 재료를 제공하는 것을 목적으로 한다.

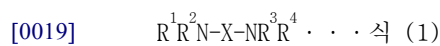
과제의 해결 수단

[0015] 본 발명자들은 섬유상 또는 입자상의 수불용성 담체에 폴리아민 잔기 또는 지방족 아민 잔기를 함유시키고, 또한 그 섬유 또는 입자의 직경 및 산술 평균 거칠기를 소정의 범위로 함으로써 의외로도 면역 억제성 백혈구(특히, LAP 양성 백혈구)를 선택적으로 흡착할 수 있는 것을 발견하여 본 개시에 도달했다.

[0016] 본 실시형태의 실시형태예를 이하에 기재한다.

[0017] [1] 이하의 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민, 이하의 식 (2)로 나타내어지는 제 1급 지방족 아민, 및 식 (3)으로 나타내어지는 제 2급 지방족 아민으로부터 선택되는 1종 이상의 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체를 포함하고,

[0018] 상기 수불용성 담체의 형상이 섬유 또는 입자이며, 상기 섬유 또는 상기 입자의 직경이 15~50 μ m이며, 상기 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기가 0.1~3.0 μ m인 면역 억제성 백혈구의 흡착 재료.



[0020] [식 (1) 중 X는 2~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기 또는 3~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기에 있어서 1~5개의 탄소 원자를 질소 원자로 치환한 헤테로 원자 함유 탄소쇄이며, 상기 질소 원자에 결합하는 수소 원자는 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, R^1 ~ R^4 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다]



[0022] [식 (2) 중 R^5 는 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다]



[0024] [식 (3) 중 R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다]

[0025] [2] [1]에 있어서, 상기 질소 함유 화합물은 상기 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민을 포함하는 흡착 재료.

[0026] [3] [1] 또는 [2]에 있어서, 상기 질소 함유 화합물은 링커를 통해 상기 수불용성 담체에 결합하고 있는 흡착 재료.

[0027] [4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, 상기 수불용성 담체의 형상은 섬유인 흡착 재료.

[0028] [5] [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역 억제성 백혈구는 LAP 양성 림프구 또는 LAP 양성 단구인 흡착 재료.

[0029] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 흡착 재료를 구비하는 흡착 칼럼.

[0030] [7] [6]에 있어서, 혈액 정화 요법에 사용하기 위한 흡착 칼럼.

[0031] (발명의 효과)

[0032] 본 개시에 의하면 면역 억제성 백혈구(특히, LAP 양성 림프구 및 LAP 양성 단구)를 선택적으로 흡착 제거할 수 있는 흡착 재료를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 레이디얼 플로형의 흡착 칼럼의 일례의 종단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 이하, 본 실시형태에 대해서 더 상세하게 설명한다. 본 명세서의 전체에 걸쳐 단수형의 표현은 특별히 언급하지 않는 한 그 복수형의 개념도 포함하는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 단수형의 관사(예를 들면, 영어의 경우는 「a」, 「an」, 「the」 등)는 특별히 언급하지 않는 한 그 복수형의 개념도 포함하는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에 있어서 사용되는 용어는 특별히 언급하지 않는 한 상기 분야에서 통상 사용되는 의미로 사용되는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 그 외에 정의되지 않는 한 본 명세서 중에서 사용되는 모든 전문 용어 및 과학 기술 용어는 본 개시가 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모순되는 경우 본 명세서(정의를 포함해서)가 우선된다.
- [0035] 본 실시형태에 의한 흡착 재료는 면역 억제성 백혈구를 흡착하기 위한 흡착 재료에 관한다. 또한, 본 실시형태에 의한 흡착 재료는 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민, 식 (2)로 나타내어지는 제 1급 지방족 아민, 및 식 (3)으로 나타내어지는 제 2급 지방족 아민으로부터 선택되는 1종 이상의 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체를 포함한다. 또한, 본 실시형태에 의한 흡착 재료에 있어서 수불용성 담체의 형상은 섬유 또는 입자이며, 상기 섬유 또는 상기 입자의 직경은 15~50 μm 이며, 상기 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기는 0.1~3.0 μm 이다.
- [0036] 본 실시형태의 흡착 재료는 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 흡착할 수 있다. 또한, 본 실시형태의 흡착 재료는 바람직하게는 면역 억제성 백혈구에 대하여 우수한 흡착률을 갖는다.
- [0037] 「질소 함유 화합물 잔기」란 본 명세서에서 사용될 경우 질소 함유 화합물을 수불용성 담체에 직접적 또는 간접적으로 결합시켜서 얻어지는 기를 의미한다. 마찬가지로 「폴리아민 잔기」란 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민을 수불용성 담체에 직접적 또는 간접적으로 결합시켜서 얻어지는 기를 의미하고, 「지방족 아민 잔기」란 식 (2) 또는 식 (3)으로 나타내어지는 지방족 아민(지방족 아민이라고도 칭한다)을 수불용성 담체에 직접적 또는 간접적으로 결합시켜서 얻어지는 기를 의미한다.
- [0038] 질소 함유 화합물은 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민, 식 (2)로 나타내어지는 제 1급 지방족 아민, 및 식 (3)으로 나타내어지는 제 2급 지방족 아민으로부터 선택된다. 질소 함유 화합물은 1종을 단독으로 사용해도 좋고, 복수종을 조합하여 사용해도 좋다.
- [0039] 일 실시형태에 있어서 질소 함유 화합물은 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민이다.
- [0040] $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{X}-\text{NR}^3\text{R}^4 \cdot \cdot \cdot$ 식 (1)
- [0041] [식 (1) 중 X는 2~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기 또는 3~20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기에 있어서 1~5개의 탄소 원자를 질소 원자로 치환한 헥테로 원자 함유 탄소쇄이며, 상기 질소 원자에 결합하는 수소 원자는 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, $\text{R}^1\sim\text{R}^4$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다]
- [0042] 식 (1)에 있어서 X는, 예를 들면 2~20개(예를 들면, 16개 이하, 14개 이하, 12개 이하, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하)의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다. 식 (1)에 있어서 X는, 예를 들면 3~20개(예를 들면, 16개 이하, 14개 이하, 12개 이하, 10개 이하)의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기에 있어서 1~5개(예를 들면, 1~3개)의 탄소 원자를 질소 원자로 치환한 헥테로 원자 함유 탄소쇄이며, 상기 질소 원자에 결합하는 수소 원자는 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기(예를 들면, 1~6개(바람직하게는 1~4개)의 탄소 원자를 갖는다)로 치환되어 있어도 좋다. $\text{R}^1\sim\text{R}^4$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다. 알킬기는, 예를 들면 1~6개(바람직하게는 1~4개)의 탄소 원자를 갖는다. 지방족 탄화수소기는 직쇄 상이어도 좋고, 분기쇄상이어도 좋다.
- [0043] 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민은 하기 식 (1-1)~(1-6) 중 어느 하나로 나타내어지는 폴리아민인 것이 바람직하다.
- [0044] $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{NH}_2 \cdot \cdot \cdot$ 식 (1-1)
- [0045] [식 (1-1) 중 p1은 2~12(바람직하게는 2~6, 2~5, 또는 2~4)의 정수이며, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다],
- [0046] $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{p2}-\text{NH}_2 \cdot \cdot \cdot$ 식 (1-2)

- [0047] [식 (1-2) 중 p1 및 p2는 각각 독립적으로 2~5(바람직하게는 2~4, 2~3, 2)의 정수이며, 2급 아미노기의 수소 원자는 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다],
- [0048] $H_2N-(CH_2)_{p1}-NH-(CH_2)_{p2}-NH-(CH_2)_{p3}-NH_2 \cdots$ 식 (1-3)
- [0049] [식 (1-3) 중 p1, p2, 및 p3은 각각 독립적으로 2~5(바람직하게는 2~4, 2~3, 2)의 정수이며, 2급 아미노기의 수소 원자는 각각 독립적으로 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다],
- [0050] $H_2N-(CH_2)_{p1}-NH-(CH_2)_{p2}-NH-(CH_2)_{p3}-NH-(CH_2)_{p4}-NH_2 \cdots$ 식 (1-4)
- [0051] [식 (1-4) 중 p1, p2, p3, 및 p4는 각각 독립적으로 2~5(바람직하게는 2~4, 2~3, 2)의 정수이며, p1, p2, p3, 및 p4의 합은 17 이하이며, 2급 아미노기의 수소 원자는 각각 독립적으로 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다],
- [0052] $H_2N-(CH_2)_{p1}-NH-(CH_2)_{p2}-NH-(CH_2)_{p3}-NH-(CH_2)_{p4}-NH-(CH_2)_{p5}-NH_2 \cdots$ 식 (1-5)
- [0053] [식 (1-5) 중 p1, p2, p3, p4, 및 p5는 각각 독립적으로 2~5(바람직하게는 2~4, 2~3, 2)의 정수이며, p1, p2, p3, p4, 및 p5의 합은 16 이하이며, 2급 아미노기의 수소 원자는 각각 독립적으로 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다],
- [0054] $H_2N-(CH_2)_{p1}-NH-(CH_2)_{p2}-NH-(CH_2)_{p3}-NH-(CH_2)_{p4}-NH-(CH_2)_{p5}-NH-(CH_2)_{p6}-NH_2 \cdots$ 식 (1-6)
- [0055] [식 (1-6) 중 p1, p2, p3, p4, p5, 및 p6은 각각 독립적으로 2~5(바람직하게는 2~4, 2~3, 2)의 정수이며, p1, p2, p3, p4, p5, 및 p6의 합은 15 이하이며, 2급 아미노기의 수소 원자는 각각 독립적으로 아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기로 치환되어 있어도 좋고, 양 말단의 1급 아미노기의 수소 원자 중 적어도 1개는 알킬기로 치환되어 있어도 좋다]
- [0056] 식 (1-2)~(1-6)에 있어서 2급 아미노기의 질소 원자에 결합할 수 있는 「아미노기를 갖고 있어도 좋은 알킬기」의 탄소 원자수는, 예를 들면 1~6개이며, 바람직하게는 1~5개이며, 바람직하게는 1~4개이며, 바람직하게는 1~3개이다. 식 (1-1)~(1-6)에 있어서 양 말단의 1급 아미노기의 질소 원자에 결합할 수 있는 「알킬기」의 탄소 원자수는, 예를 들면 1~6개이며, 바람직하게는 1~5개이며, 바람직하게는 1~4개이며, 바람직하게는 1~3개이다. 이들의 「알킬기」는 직쇄상 또는 분기쇄상인 것이 바람직하다.
- [0057] 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민으로서는, 예를 들면 에틸렌디아민, N-에틸 에틸렌디아민, 디에틸렌트리아민, N-에틸디에틸렌트리아민, 트리에틸렌테트라아민, 테트라에틸렌펜타민을 들 수 있다. 또한, 그 외에도 이하의 폴리아민을 들 수 있다. 3,3'-디아미노디프로필아민; 1,3-디아미노프로판; 놀스페르미딘; 호모스페르미딘; 아미노프로필카다베린; 아미노부틸카다베린; 놀스페르민; 테르모스페르민; 아미노프로필호모스페르미딘; 카나발민; 호모스페르민; 아미노펜틸놀스페르미딘; N,N-비스(아미노프로필)카다베린; 카르도펜타민; 호모카르도펜타민; 테르모펜타민; 카르도헥사민; 호모카르도헥사민; 테르모헥사민; 호모테르모헥사민; N⁴-아미노프로필놀스페르미딘; N⁴-아미노프로필스페르미딘; N⁴-아미노프로필놀스페르민.
- [0058] 일실시형태에 있어서 질소 함유 화합물은 식 (2)로 나타내어지는 제 1급 지방족 아민 또는 식 (3)으로 나타내어지는 제 2급 지방족 아민이다.
- [0059] $NH_2R^5 \cdots$ 식 (2)
- [0060] [식 (2) 중 R⁵는 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다],
- [0061] $NHR^6R^7 \cdots$ 식 (3)
- [0062] [식 (3) 중 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 1~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기이다].

- [0063] 식 (2) 또는 식 (3)으로 나타내어지는 지방족 아민에 있어서 지방족 탄화수소기는 직쇄상 또는 분기쇄상의 지방족 탄화수소기인 것이 바람직하며, 직쇄상 또는 분기쇄상의 포화 지방족 탄화수소기인 것이 바람직하다. 지방족 탄화수소기의 탄소수는 1~8개인 것이 바람직하며, 1~6개인 것이 바람직하며, 1~4개인 것이 바람직하다.
- [0064] 지방족 아민의 구체예로서는 에틸아민, 프로필아민, 부틸아민, 펜틸아민, 헥실아민, 헵틸아민, 옥틸아민, 노닐아민, 데실아민 등의 모노알킬아민; 디에틸아민, 디프로필아민, 디부틸아민, 디헵틸아민, 디옥틸아민, 디시클로헥실아민 등의 디알킬아민을 들 수 있다.
- [0065] 질소 함유 화합물로서는, 예를 들면 에틸아민, 에틸렌디아민, 디에틸아민, N-에틸에틸렌디아민, 디에틸렌트리아민, N-에틸디에틸렌트리아민, 트리에틸렌테트라아민 또는 테트라에틸렌펜타민을 들 수 있다. 이들 중에서도 바람직하게는 에틸렌디아민, 디에틸렌트리아민, 트리에틸렌테트라아민 또는 테트라에틸렌펜타민을 들 수 있다. 질소 함유 화합물은 시판되어 있거나 또는 공지된 방법 또는 그것에 준한 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0066] 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체란 상기 질소 함유 화합물은 상기 지방족 아민이 직접적으로 공유 결합하고 있는 수불용성 담체 또는 링커를 통해 간접적으로 결합하고 있는 수불용성 담체의 양쪽을 포함한다. 또한, 질소 함유 화합물이 결합한 수불용성 담체에는 상기 폴리아민 및 상기 지방족 아민으로부터 선택되는 각각 상이한 2종 이상의 질소 함유 화합물이 결합하고 있는 것도 포함한다.
- [0067] 질소 함유 화합물로서 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민을 사용하는 경우 복수의 아미노기가 수불용성 담체에 결합하여 가교 구조를 형성하고 있어도 좋다. 즉, 질소 함유 화합물로서 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민을 수불용성 담체에 결합시킨 경우 폴리아민 중 아미노기의 적어도 2개가 수불용성 담체에 결합하면 가교 구조를 형성하게 된다.
- [0068] 질소 함유 화합물은 상기 화합물 중 아미노기(또는 질소 원자)를 통해 수불용성 담체에 결합하고 있는 것이 바람직하다.
- [0069] 질소 함유 화합물이 수불용성 담체에 결합할 때 질소 함유 화합물 중의 결합 위치에 의존하여 1급 아미노기, 2급 아미노기, 3급 아미노기, 및/또는 4급 아미노기가 결합 후의 질소 함유 화합물 중에 존재한다. 예를 들면, 식 (1)로 나타내어지는 폴리아민이 수불용성 담체에 결합할 때 폴리아민 중의 결합 위치에 의존하여 1급 아미노기, 2급 아미노기, 3급 아미노기, 및/또는 4급 아미노기가 결합 후의 폴리아민 중에 존재하게 된다. 또한, 질소 함유 화합물은 상기 화합물 중 아미노기(또는 질소 원자)를 통해 수불용성 담체에 결합하고 있는 것이 바람직하다. 본 명세서에 있어서 「수불용성 담체 상의 아미노기」는 그와 같이 발생한 질소 함유 화합물 유래의 1급 아미노기, 2급 아미노기, 3급 아미노기, 및 4급 아미노기를 적어도 포함하는 개념이다. 질소 함유 화합물이 링커를 통해 결합하고 있는 경우 「수불용성 담체 상의 아미노기」는 링커 유래의 1급 아미노기, 2급 아미노기, 3급 아미노기, 및 4급 아미노기를 포함한다. 또한, 본 명세서에 있어서 「아미노기의 총량」이란 수불용성 담체 상의 1급 아미노기, 2급 아미노기, 3급 아미노기, 및 4급 아미노기의 총량(μmol)을 의미한다.
- [0070] 수불용성 담체 상의 아미노기의 총량은 특별히 제한되는 것은 아니지만, 예를 들면 흡착 재료 1g당 0 μmol 초과 5000 μmol 이하이다.
- [0071] 수불용성 담체 상의 아미노기의 총량은, 예를 들면 아미노기를 산염기 역적정을 이용해서 측정함으로써 1급 아미노기의 양, 2급 아미노기의 양, 3급 아미노기의 양, 및 4급 아미노기(4급 암모늄기)의 양의 합으로서 구할 수 있다. 즉, 우선 폴리프로필렌제 용기에 흡착 재료 및 과잉량의 수산화 나트륨 수용액을 첨가하여 실온에서 충분히 교반하고, 흡착 재료 중의 염이 부가된 아미노기를 탈염한다. 이어서, 흡착 재료를 이온 교환수로 용액이 중성으로 될 때까지 충분히 세정하고, 중량 변화가 1% 이하가 될 때까지 건조한다. 이어서, 건조된 흡착 재료 중의 아미노기를 과잉의 산을 포함하는 표준 용액의 일정량과 반응시킨다. 이어서, 아미노기와 반응하지 않고 남은 산의 양을 염기를 포함하는 표준 용액으로 적정한다. 이 방법에 의해 아미노기의 총량(μmol)을 구할 수 있다. 또한, 구체적으로는 수불용성 담체 상의 아미노기의 총량은 하기 실시예에 있어서 기재된 방법에 의해 구할 수 있다.
- [0072] 질소 함유 화합물 잔기의 양(질소 함유 화합물의 고정화량)은, 예를 들면 수불용성 담체로의 반응성 관능기의 결합량, 질소 함유 화합물의 종류, 질소 함유 화합물의 사용량을 조정함으로써 제어할 수 있다. 반응성 관능기의 결합량은, 예를 들면 반응성 관능기의 종류 또는 용매의 종류, 침지 온도 또는 침지 시간 등의 반응 조건에서 제어할 수 있다. 예를 들면, 수불용성 담체가 폴리 방향족 비닐을 포함할 경우에는 가교제를 사용하여 반응성 관능기의 결합 가능 개소를 제어할 수도 있다. 또한, 질소 함유 화합물 잔기의 양은 질소 함유 화합물의 종류나 반응성 관능기의 결합량에 추가하여 용매의 종류, 침지 온도, 침지 시간 등의 반응 조건에서 제어할 수 있다.

다.

- [0073] 「면역 억제성 백혈구」는 면역계를 억제하는 기능을 갖는 백혈구를 의미한다. 면역 억제성 백혈구로서는, 예를 들면 LAP 양성 백혈구를 들 수 있다. 본 실시형태에 의한 흡착 재료는 LAP 양성 백혈구 중에서도 LAP 양성 림프구 또는 LAP 양성 단구를 바람직하게 흡착할 수 있으며, LAP 양성 CD4 양성 림프구, LAP 양성 CD8 양성 림프구, 또는 LAP 양성 CD11b 양성 단구를 바람직하게 흡착할 수 있다.
- [0074] 「수불용성 담체」는 상온(25℃)의 물에 침지한 경우에 형상 변화를 일으키지 않는 담체를 가리키며, 구체적으로는 25℃의 물에 1시간 침지시켰을 때의 중량 변화가 5% 이하인 담체인 것이 바람직하다. 수불용성 담체의 재료로서는 특별히 제한되는 것은 아니지만 폴리스티렌으로 대표되는 폴리 방향족 비닐 화합물, 폴리에테르술폰, 폴리술폰, 폴리아릴에테르술폰, 폴리에테르이미드, 폴리이미드, 폴리아미드, 폴리페닐렌술폰 등을 바람직하게 들 수 있다. 수불용성 담체의 재료는 시판되어 있거나 또는 공지된 방법 또는 그에 준한 방법에 의해 제조할 수 있다. 이들의 재료는 혈액과 접촉했을 때에 보체를 활성화하기 쉽다고 말하는 수산기를 실질적으로 갖지 않는 재료이다. 이들 중에서도 단위 중량당 방향족의 수가 많고, 아미노기를 고정화하기 쉬운 점에서 폴리스티렌이 바람직하다. 이들 고분자 재료는 단독으로 사용해도 좋고, 복수종을 조합하여 사용해도 좋다. 또한, 수불용성 담체는 폴리 방향족 비닐 화합물(예를 들면, 폴리스티렌)을 포함하는 고분자 재료인 것이 바람직하다. 수불용성 담체로서는 폴리스티렌 부분에 아미노기를 고정화하기 위한 활성 할로젠기 등의 링커를 도입하기 쉬운 점, 및 폴리올레핀 부분에 의한 강도 보강에 의한 취급하기 쉬운, 및 내약품성의 점으로부터 폴리스티렌과 폴리올레핀의 공중합체(예를 들면, 폴리스티렌과 폴리에틸렌의 공중합체 또는 폴리스티렌과 폴리프로필렌의 공중합체)가 바람직하다. 또한, 고분자 재료는 블렌드 또는 알로이화한 것이어도 좋고, 특히 폴리스티렌과 폴리올레핀의 폴리머 알로이(예를 들면, 폴리스티렌과 폴리에틸렌의 폴리머 알로이 또는 폴리스티렌과 폴리프로필렌의 폴리머 알로이)는 내약품성을 갖고, 물리 형상을 유지하기 쉬운 관점으로부터 바람직하다. 그 중에서도 혈액 체외 순환 요법으로 사용 실적이 있는 폴리스티렌과 폴리프로필렌의 폴리머 알로이가 바람직하다. 또한, 사용하는 수불용성 담체는 아미노기를 실질적으로 갖지 않는 것이 바람직하다.
- [0075] 질소 함유 화합물은 수불용성 담체에 직접적으로 결합해도 좋고, 링커를 통해 간접적으로 수불용성 담체에 결합해도 좋다. 질소 함유 화합물을 수불용성 담체에 결합시키는 방법은 특별히 제한되는 것은 없고, 예를 들면 화학적 방법에 의해 수불용성 담체 표면에 링커를 통해 공유 결합시키는 방법을 들 수 있다. 링커로서는, 예를 들면 반응성 관능기를 사용할 수 있다. 또한, 링커로서는 아미드 결합, 요소 결합, 에테르 결합 또는 에스테르 결합 등의 전기적으로 중성의 화학 결합을 갖고 있는 것이 바람직하며, 아미드 결합 또는 요소 결합을 갖고 있는 것이 바람직하다. 링커로서의 반응성 관능기로서는, 예를 들면 할로메틸기, 할로아세틸기, 할로아세트아미드메틸기 또는 할로겐화알킬기 등의 활성 할로젠기, 에폭시기, 카복실기, 이소시아네이트기, 티오이소시아네이트기 또는 산무수물기 등을 들 수 있다. 이들 중에서도 활성 할로젠기(특히, 할로아세틸기)는 제조가 용이하며, 반응성이 적절히 높아 아미노기의 고정화 반응이 온화한 조건에서 수행할 수 있으며, 발생하는 공유 결합이 화학적으로 안정되기 때문에 바람직하다. 반응성 관능기를 도입한 폴리머의 구체적인 예로서는 클로로아세트아미드메틸기를 부가한 폴리스티렌, 클로로아세트아미드메틸기를 부가한 폴리술폰, 클로로아세트아미드메틸기를 부가한 폴리에테르이미드 등을 들 수 있다. 또한, 이들의 폴리머는 유기 용매에 대하여 가용이며, 성형하기 쉬운 이점이 있다. 질소 함유 화합물의 첨가량의 기준은 링커의 구조에도 의하지만, 예를 들면 수불용성 담체 1g에 대하여 10~10000 μmol이다. 또한, 질소 함유 화합물은 과잉량으로 사용해도 좋다.
- [0076] 반응성 관능기는 미리 수불용성 담체와 반응시킴으로써 도입할 수 있다. 예를 들면, 수불용성 담체가 폴리스티렌이며, 반응성 관능기가 클로로아세트아미드메틸기인 경우에는 폴리스티렌과 N-메틸을-α-클로로아세트아미드를 반응시킴으로써 클로로아세트아미드메틸기를 부가한 폴리스티렌을 얻을 수 있다.
- [0077] 수불용성 담체의 형상은 섬유 또는 입자이다. 섬유는 혈액 유로를 확보하면서 혈액과의 접촉 면적을 증대시키는 것이 가능하다는 점에서 적합하게 사용된다. 특히, 해도 복합 섬유는 도 부분으로 섬유 강도를 유지하면서 해 부분에 리간드를 고정화하기 쉬운 폴리머 소재를 배치시킬 수 있기 때문에 방사성과 리간드 고정화 반응을 양립시키기 쉬워 바람직하게 사용된다.
- [0078] 본 실시형태에 있어서 수불용성 담체를 구성하는 섬유 또는 입자의 직경은 15~50μm이다.
- [0079] 본 실시형태에 있어서 수불용성 담체를 구성하는 섬유 또는 입자의 직경이 소정의 범위에 포함되는 경우에 본 실시형태의 효과가 얻어지는 이유·메커니즘에 대해서는 이하와 같이 추측된다. 섬유 또는 입자의 직경이 15μm 미만일 경우 수불용성 담체의 칼럼으로의 충전 밀도가 높아지기 때문에 혈소판이나 백혈구 등의 각종 세포가 비선택적으로 트랩되기 쉬워진다. 또한, 백혈구 중에서도 과립구나 단구는 탐식능을 갖기 때문에 섬유 또는 입자

의 직경이 15 μ m 미만인 경우는 과립구나 단구가 수불용성 담체 자체를 이물로서 인식하기 쉬워진다. 한편, 섬유 또는 입자의 직경이 50 μ m보다 클 경우에는 수불용성 담체의 단위 체적당 혈액 접촉 면적이 작아지기 때문에 LAP 양성 백혈구의 흡착률이 저하된다. 또한, 흡착 칼럼에 충전하는 경우 충전하는 담체량을 증가시키면 LAP 양성 세포의 흡착률을 높이는 것이 가능하지만 칼럼의 용량이 커져서 체외로 지출할 필요가 있는 혈액량이 증대한다. 따라서, 수불용성 담체를 구성하는 섬유 또는 입자의 직경이 15~50 μ m인 것이 요구되는 것이라고 추측된다. 또한, 이들의 추측에 의해 본 실시형태가 제한되는 일은 없다. 섬유 또는 입자의 직경은 바람직하게는 17 μ m 이상이며, 20 μ m 이상이며, 25 μ m 이상이다. 섬유 또는 입자의 직경은 바람직하게는 40 μ m 이하이며, 35 μ m 이하이며, 30 μ m 이하이다. 어느 바람직한 하한값도 어느 바람직한 상한값과 조합할 수 있다.

[0080] 「섬유의 직경」은 이하의 방법에 의해 구할 수 있다. 우선, 섬유의 샘플 100개를 랜덤으로 채취하고, 주사형 전자 현미경을 사용하여 1000~3000의 배율로 단면(섬유의 신장 방향에 수직인 단면)의 사진을 샘플 1개에 대해 각각 1장 촬영한다. 이어서, 각각의 섬유 단면의 직경을 측정한다. 그리고 그들의 값의 평균값(합계 100개의 섬유 단면의 직경의 평균값)을 산출함으로써 「섬유의 직경」을 구한다. 섬유 단면이 원이 아닐 경우에는 그 단면적과 동일 면적을 갖는 원의 직경을 섬유의 직경으로 한다.

[0081] 「입자의 직경」은 이하의 방법에 의해 구할 수 있다. 우선, 입자의 샘플군 10개를 랜덤으로 채취하고, 주사형 전자 현미경을 사용하여 1000~3000의 배율로 사진을 샘플군 1개에 대해 각각 1장 촬영한다. 이어서, 사진 1장당 10개의 입자의 직경을 측정한다. 그리고 그들의 값의 평균값(합계 100개의 입자의 직경의 평균값)을 산출함으로써 「입자의 직경」을 구한다. 입자의 사진 형상이 원이 아닐 경우에는 그 입자 면적과 동일 면적을 갖는 원의 직경을 입자의 직경으로 한다.

[0082] 본 실시형태에 있어서 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기는 0.1~3.0 μ m이다.

[0083] 「산술 평균 거칠기」란 거칠기 표면으로부터 그 평균선의 방향으로 기준 길이 L만큼 빼내고, 이 빼냄 부분의 평균선으로부터 측정 곡선까지의 편차의 절대값의 평균값을 의미하고, JIS B 0601-2001의 산술 평균 거칠기(Ra)를 의미한다. 산술 평균 거칠기는, 예를 들면 형상 측정 레이저 마이크로스코프로 측정할 수 있다. 측정 환경 으로서는 수불용성 담체가 물에 젖은 상태로 행하는 것이 바람직하다. 또한, 섬유와 같이 배향성이 있는 경우에는 길이 방향의 값을 측정한다.

[0084] 본 실시형태에 있어서 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기가 소정의 범위에 포함될 경우에 본 실시형태의 효과가 얻어지는 이유·메커니즘에 대해서는 이하와 같이 추측된다. 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기가 3.0 μ m보다 클 경우 탐식능을 갖는 과립구나 단구가 수불용성 담체의 요철을 이물로서 인식하기 쉬워진다. 그 때문에 과립구나 단구가 표면에 흡착하기 쉬워져 LAP 양성 백혈구의 선택성이 낮아진다. 한편, 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기가 0.1 μ m보다 작을 경우에는 LAP 양성 백혈구의 흡착률이 저하된다. 이것은 수불용성 담체와 혈액의 접촉 면적이 증가하여 LAP 양성 백혈구 이외의 혈액 성분이 접촉하기 쉬워져 LAP 양성 백혈구가 수불용성 담체 표면에 효율적으로 접촉하기 어려워지기 때문이라고 추측된다. 또한, 이들의 추측에 의해 본 실시 형태가 제한되는 경우는 없다. 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기는 바람직하게는 0.5 μ m 이상이며, 0.7 μ m 이상이며, 0.9 μ m 이상이며, 1.0 μ m 이상이다. 수불용성 담체 표면의 산술 평균 거칠기는 바람직하게는 2.0 μ m 이하이며, 1.8 μ m 이하이며, 1.5 μ m 이하이다. 어느 바람직한 하한값도 어느 바람직한 상한값과 조합할 수 있다. 또한, 상기 섬유 또는 상기 입자의 바람직한 직경과 상기 수불용성 담체의 표면의 바람직한 산술 평균 거칠기는 임의로 조합할 수 있다.

[0085] 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기가 0.1~3.0 μ m인 경우 혈소판의 부착도 억제할 수 있다. 즉, 질소 함유 화합물을 수불용성 담체에 결합시키면 혈소판이 부착되기 쉬워지는 경향이 있지만 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기가 0.1~3.0 μ m인 경우 혈소판이 부착되는 경향을 억제할 수 있다.

[0086] 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기는, 예를 들면 수불용성 담체를 유기 용매에 침지시킴으로써 제어할 수 있다. 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기를 제어하는 방법으로서, 예를 들면 수불용성 담체로서 폴리 방향족 비닐 화합물과 폴리프로필렌을 혼련시켜서 얻은 폴리머를 폴리 방향족 비닐 화합물을 일부 가용시키고, 또한 폴리프로필렌을 녹이지 않은 용매에 침지하는 방법을 들 수 있다. 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기는 폴리머의 종류, 폴리머의 분자량, 용매의 종류, 침지 온도, 침지 시간 등으로 제어할 수 있다. 또한, 폴리 방향족 비닐에 대해서는 가교제를 도입함으로써 용매로의 가용성을 제어하는 등의 방법도 채용할 수 있다. 또한, 상기 반응은 질소 함유 화합물의 도입 반응과 동시에 행하는 것도 가능하다.

[0087] 섬유는 고차 가공에 의해 혈액 유로를 확보하면서 혈액과의 접촉 면적을 증대시키는 것이 가능하다는 점에서 바

람직하다. 그 중에서도 해도형 복합 섬유가 바람직하며, 재료로서의 강도를 유지하는 관점으로부터 도가 보강재, 해가 수불용성 폴리머와 보강재의 알로이인 해도형 복합 섬유가 바람직하고, 또한 도가 폴리프로필렌이며, 해가 폴리스티렌과 폴리프로필렌의 알로이인 해도형 복합 섬유가 바람직하다. 보강재로서는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 폴리아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리테트라플루오로에틸렌 등을 들 수 있다. 그 중에서도 폴리프로필렌이 바람직하다. 이들의 폴리머는 단독으로 사용해도 좋고, 복수종을 조합하여 사용해도 좋다.

[0088] 수불용성 담체의 형상이 섬유인 경우 그 고차 가공품인 편지인 것이 바람직하다. 편지는 그 코를 제어함으로써 혈액 유로를 확보할 수 있기 때문에 혈액이 섬유를 통과할 때의 압력 손실을 저감시킬 수 있다. 또한, 섬유를 합사시켜서 편지를 형성시키는 경우 합사 개수는 바람직하게는 10~100개이며, 바람직하게는 30~80개이다. 합사 개수가 100개 이하일 경우 LAP 양성 백혈구가 섬유 다발 내에 진입하기 쉬워져 흡착물을 향상시킬 수 있다. 또한, 합사 개수가 10개 이상일 경우 편지의 형상의 유지성이 향상된다. 또한, 어느 바람직한 하한값도 어느 바람직한 상한값과 조합할 수 있다.

[0089] 본 실시형태의 흡착 재료는 면역 억제성 백혈구(특히, LAP 양성 백혈구)의 흡착용 담체에 사용할 수 있고, 흡착 칼럼의 충전제로서 사용할 수 있다.

[0090] 본 실시형태의 흡착 재료는 LAP 양성의 림프구 및 단구의 흡착률이 어느 것이나 30% 이상인 것이 바람직하며, 35% 이상인 것이 바람직하며, 40% 이상인 것이 바람직하다. 또한, 선택성으로서는 림프구 및 단구 중 어느 것이나 LAP 양성의 림프구 및 단구의 흡착률이 각각 LAP 음성의 림프구 및 단구의 흡착률의 2.5배 이상인 것이 바람직하며, 5배 이상인 것이 바람직하며, 8배 이상인 것이 바람직하다. 여기에서 림프구로서는 CD4 양성 백혈구 또는 CD8 양성 백혈구를 대상으로 하고, CD4 양성 백혈구 또는 CD8 양성 백혈구 중 어느 하나에 대해서 상기 선택성을 충족하면 좋고, 또한 CD4 양성 백혈구 및 CD8 양성 백혈구의 양쪽에 대해서 상기 선택성을 충족하는 것이 바람직하다. 또한, 단구로서는 CD11b 양성 백혈구로 한다. 또한, 상기 흡착률의 시험계로서는, 예를 들면 인간 혈액을 사용한 배지식 백혈구 흡착 시험(예를 들면, 본 실시예 참조)을 들 수 있다. 평가계로서는, 예를 들면 백혈구의 표면 항원을 지표로 한 플로 사이토메트리에 의한 분석(예를 들면, 본 실시예 참조)을 들 수 있다. 또한, 혈소판의 부착은 LAP 양성의 림프구나 단구의 흡착률 저하의 원인이 됨과 아울러, 칼럼의 막힘도 야기할 가능성이 있기 때문에 혈소판은 되도록 흡착하지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 혈소판의 흡착률은 80% 이하인 것이 바람직하며, 70% 이하인 것이 바람직하며, 65% 이하인 것이 바람직하다. 혈소판의 흡착률은 상기와 마찬가지로 배치 시험 및 혈구 계측기로 평가할 수 있다(예를 들면, 본 실시예 참조).

[0091] 본 실시형태의 흡착 칼럼은 본 실시형태의 흡착 재료를 포함한다.

[0092] 「흡착 칼럼」이란 적어도 혈액 입구부, 케이스부, 혈액 출구부를 갖고 있으며, 케이스부에는 흡착 재료가 충전되어 있는 것을 의미한다. 흡착 칼럼으로서, 예를 들면 레이디얼 플로형의 흡착 칼럼을 들 수 있다. 상술한 바와 같이 흡착 재료의 형상으로서도 섬유가 바람직하며, 편지가 바람직하다.

[0093] 흡착 칼럼의 내부의 구성의 일례를 도 1을 따라 설명한다. 도 1에 있어서 1은 용기 본체이며, 그 길이 방향의 전단과 후단에 유입구(2)와 유출구(3)를 갖는다. 유입구(2)의 내측에는 필터(4)와 원판상의 구획판(5)이 설치되고, 또한 유출구(3)의 내측에는 필터(6)와 원판상의 구획판(7)이 설치되어 있다. 2장의 구획판(5, 7) 중 전방측(유입구측)의 구획판(5)에는 중심부에 개구(5a)가 형성되고, 또한 후측의 구획판(7)의 중심부에는 지지 돌기(7a)가 형성되어 있다. 또한, 구획판(7)의 외주에는 다수의 투공(透孔)(7b)이 둘레 방향으로 간헐적으로 형성되어 있다. 또한, 구획판(5)의 개구(5a)와 구획판(7)의 지지 돌기(7a) 사이에 1개의 파이프(8)가 걸쳐 놓여있다. 파이프(8)는 혈액을 유도하는 유로(9)를 내측에 형성하고, 또한 둘레벽에 다수의 관통 구멍(10)을 갖는다. 또한, 파이프(8)는 그 전단에서 구획판(5)의 개구(5a)에 연통되어 있으며, 또한 그 후단은 구획판(7)의 지지 돌기(7a)에 의해 폐지되어 있다. 이 파이프(8)의 외주에 흡착 재료(11)가 겹겹이 복수층으로 권취되어 있다. 이 흡착 칼럼을 순환법에 사용할 때는 유입구(2)와 유출구(3)에 혈액필과의 사이에 순환 회로를 형성한 튜브를 연결하여 그 혈액필로부터 인출되는 혈액을 유입구(2)에 공급하고, 내부의 흡착 재료(11)로 대상 흡착 물질(면역 억제성 백혈구)을 제거해서 유출구(3)로부터 유출하여 다시 혈액필로 되돌리도록 순환시킨다. 칼럼 내에서는 유입구(2)로부터 필터(4)를 거쳐 유로(9)에 침입한 혈액은 유로(9)를 이동하면서 관통 구멍(10)으로부터 순차 흡착 재료(11)에 침입하고, 반지름 방향 중 어느 하나로 이동하면서 세포 등을 흡착한다. 세포 등이 제거된 혈액은 구획판(7)의 외주의 다수의 투공(7b)으로부터 유출되어 필터(6)를 거쳐 유출구(3)로부터 유출된다. 상기 예에서는 혈액이 개구(5a)로부터 파이프(8) 내의 유로(9)를 유동하면서 관통 구멍(10)으로부터 유출되지만 흡착 칼럼에 있어서의 혈액의 이동 방향은 상기와는 반대로 하여 유출구(3)로부터 혈액을 공급하고, 유입구(2)로부터

유출시키도록 해도 좋다.

[0094] LAP 양성 백혈구의 흡착률을 높이기 위해서는 칼럼 내의 혈액 선속도도 중요하다. 즉, 혈액 선속도가 빠를 경우 LAP 양성 백혈구가 흡착 재료와 충분한 상호 작용이 일어나기 어려워지는 경우가 있다. 한편, 혈액 선속도가 느릴 경우 혈소판이나 단백질 등의 다른 혈액 성분이 흡착 재료에 비특이적으로 부착되어 흡착 재료와 LAP 양성 백혈구의 상호 작용을 저해하는 경우가 있다. 따라서, 흡착 칼럼 입구의 유속(S_{in})이 50cm³/분일 때의 흡착 재료 내의 혈액 선속도의 최대값은 50cm³/분 이하인 것이 바람직하며, 25cm³/분 이하인 것이 바람직하다. 또한, 흡착 칼럼 입구의 유속이 50cm³/분일 때의 흡착 재료 내의 혈액 선속도의 최소값은 0.1cm³/분 이상인 것이 바람직하며, 0.5cm³/분 이상인 것이 바람직하다. 여기에서 혈액 선속도는 계산에 의해 구해지는 것이며, 예를 들면 하기 레이디얼 플로형의 흡착 칼럼의 경우 흡착 재료 내의 혈액 선속도의 최대값(V_{max})은 중심 파이프의 측면에 빈 개구부의 합계 면적(S_p)과 흡착 칼럼 입구의 유속(S_{in})(50cm³/분)으로부터 하기 식 1에 의해 산출된다.

[0095] $V_{max}(cm^3/분) = S_{in}(cm^3/분) / S_p(cm^2) \dots$ 식 1

[0096] 또한, 최소값(V_{min})은 중심 파이프에 권취된 흡착 재료의 최외주면의 면적(S_o)과 흡착 칼럼 입구의 유속(S_{in})(50cm³/분)으로부터 하기 식 2에 의해 산출된다.

[0097] $V_{min}(cm^3/분) = S_{in}(cm^3/분) / S_o(cm^2) \dots$ 식 2

[0098] 한편, 흡착 재료의 형상이 입자나 단순히 섬유를 겹친 것뿐인 섬유 형상일 경우 상기 최대값과 상기 최소값은 동일한 값이 된다.

[0099] 또한, 흡착 칼럼으로서는 공급된 혈액을 유출하기 위해서 형성된 관통 구멍을 길이 방향의 측면에 구비하는 중심 파이프와, 상기 중심 파이프의 주변에 흡착 재료가 충전되어 있으며, 유입되는 상기 혈액이 상기 중심 파이프 안을 통과하도록 상기 중심 파이프의 상류단에 연통되어 상기 혈액이 상기 중심 파이프를 통과하지 않고 흡착 재료와 접촉하는 것을 방지하도록 배치된 플레이트 A와, 상기 중심 파이프의 하류단을 봉쇄하여 흡착 재료를 상기 중심 파이프의 주변의 공간에 고정하도록 배치된 플레이트 B를 구비하는 레이디얼 플로형의 흡착 칼럼이 바람직하다. 이것은 혈액이 등근 흡착 재료를 균일하게 흐르도록 하기 때문이다. 또한, 상기 중심 파이프의 관통 구멍의 개구율이 낮을 경우 이 부분에서 압력 손실이 발생하기 쉬워지기 때문에 과립구, 단구, 및 혈소판이 활성화되어 이들이 흡착 재료에 부착되기 쉬워진다. 그 때문에 LAP 양성 백혈구의 흡착 선택성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 개구율이 높을 경우에는 파이프의 강도가 저하되는 것, 혈액 입구부 부근의 관통 구멍에서 쇼트 패스를 일으키기 쉬워지는 등의 과제가 생길 가능성이 있다. 따라서, 관통 구멍의 개구율은 20~80%인 것이 바람직하며, 30~60%인 것이 바람직하다.

[0100] 「레이디얼 플로형」이란 칼럼 내부의 혈액의 흐름 방향을 말한다. 칼럼의 입구와 출구에 혈액을 수직 방향으로 흘린 경우, 칼럼 내부에서 수평 방향의 혈액 흐름이 존재할 경우에 레이디얼 플로형이라고 부른다.

[0101] 「관통 구멍의 개구율」이란 하기 식 3으로 구해지는 값을 의미한다.

[0102] 관통 구멍의 개구율(%) = 파이프의 길이 방향의 측면에 형성된 관통 구멍의 면적의 합 / 파이프의 측면의 면적 × 100
 \dots 식 3

[0103] 본 실시형태의 흡착 칼럼은 혈액 정화 요법에 사용할 수 있다. 본 실시형태의 흡착 칼럼을 혈액 정화용 칼럼으로서 사용함으로써 혈액 중으로부터 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 제거할 수 있다. 예를 들면, 혈액을 체외 순환시켜서 본 실시형태의 흡착 칼럼에 통하게 함으로써 혈액 중으로부터 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 제거할 수 있다. 즉, 본 실시형태의 흡착 칼럼은 체외 순환용 칼럼으로서 사용할 수 있다. 보다 구체적으로는 본 실시형태의 흡착 칼럼은 암 환자의 혈액 중으로부터 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 제거하는 치료에 사용할 수 있다. 즉, 본 실시형태의 흡착 칼럼은 암 치료용 칼럼으로서 사용할 수 있다.

[0104] 본 실시형태의 흡착 칼럼은 면역 억제성 백혈구를 선택적으로 제거할 수 있는 점에서 암 치료에 적합하게 사용된다. 또한, 수상 세포나 내주열 킬러 세포 등을 활성화시키는 세포 수주 치료와 병용하는 것도 가능하다.

[0105] 이하, 실시예를 들어서 본 실시형태를 설명하지만 본 실시형태는 이들의 예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0106] (실시예)

[0107] 1. 표면의 산술 평균 거칠기의 측정

- [0108] 본 실시예에 있어서 흡착 재료에 포함되는 수불용성 담체의 표면의 산술 평균 거칠기를 이하의 방법에 의해 측정했다.
- [0109] 형상 측정 레이저 현미경(KEYENCE CORPORATION제; 컬러 3D 레이저 현미경 VK-9700)을 사용하여 100배의 배율로 건조시키지 않도록 물에 젖은 상태로 흡착 재료의 표면을 관찰하고, 표면의 산술 평균 거칠기를 측정했다(JIS B 0601-2001 준거). 기준 길이 L은 50 μ m로 하고, 위치가 상이한 10개소에서 측정된 편차의 절대값의 평균값을 표면의 산술 평균 거칠기의 값이라고 했다. 또한, 물에 젖은 상태로서는 수분율(수분율=100 \times 수분 중량/재료 중량)이 20% 이상인 상태가 바람직하다.
- [0110] 2. 면역 억제성 백혈구의 흡착 시험
- [0111] 본 실시예에 있어서 흡착 재료의 면역 억제성 백혈구의 흡착률을 인간 혈액을 사용한 배치 흡착 시험에 의해 측정했다. 또한, 분석에는 플로 사이토메트리(FACS Calibur, Becton, Dickinson and Company제)를 사용했다.
- [0112] 우선, 직경 10mm의 원판상으로 잘라낸 흡착 재료 5장을 폴리프로필렌제의 용기에 넣었다. 이 용기에 인간 건강 자로부터 채혈한 혈액을 3.07mL 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C의 인큐베이터 내에서 1시간 전도 혼화했다. 흡착 재료를 용기로부터 제거한 후 용기에 남은 혈액을 용량 15mL의 분리 튜브(Greiner Bio One International GmbH제, LeucoSepTM)에 넣어서 원심 분리했다. 분리한 세포층(백혈구)을 회수하여 PBS(-)에 재현탁시켜 원심 분리하고, 세포층(백혈구)을 회수했다. 회수한 백혈구 수와 LAP 양성 백혈구 수를 플로 사이토메트리를 사용하여 산출했다. 또한, LAP 음성 백혈구 수는 LAP와 결합하지 않는 백혈구이며, 백혈구 수로부터 LAP 양성 백혈구 수를 빼서 산출했다. 백혈구 수는 LAP 양성 백혈구 수와 LAP 음성 백혈구 수의 합이다.
- [0113] 백혈구의 표면 항원의 분석은 플로 사이토메트리(Becton, Dickinson and Company제의 FACS Calibur)를 사용하여 행했다. 세포 표면 염색용 항체로서는 R&D 사의 피코에리트린 표지 항인간 LAP, BioLegend, Inc.사의 FITC 표지 항인간 CD4, APC 표지 항인간 CD8, APC 표지 항인간 CD11b를 사용했다. LAP 양성 림프구로서는 LAP 양성 CD4 양성 림프구 및 LAP 양성 CD8 양성 림프구를 LAP 양성 단구로서는 LAP 양성 CD11b 양성 단구를 평가 대상으로 했다.
- [0114] 흡착률은 하기 식에 의해 산출했다.
- [0115] $\text{흡착률}(\%) = (\text{흡착 재료를 첨가하지 않은 혈액에서의 LAP 양성 백혈구 수} - \text{흡착 재료를 첨가한 혈액에서의 LAP 양성 백혈구 수}) / \text{흡착 재료를 첨가하고 있지 않은 혈액에서의 LAP 양성 백혈구 수} \times 100$
- [0116] 3. 혈소판의 부착 시험
- [0117] 면역 억제성 백혈구의 흡착 시험과 동일 실험계로 혈소판의 부착률에 대해서도 산출했다. 혈소판 수는 혈구 계측기에 의해 측정했다.
- [0118] 혈소판의 부착률을 하기 식에 의해 산출했다.
- [0119] $\text{혈소판의 부착률}(\%) = (\text{흡착 재료를 첨가하고 있지 않은 혈액에서의 혈소판 수} - \text{흡착 재료를 첨가한 혈액에서의 혈소판 수}) / \text{흡착 재료를 첨가하고 있지 않은 혈액에서의 혈소판 수} \times 100$
- [0120] 4. 수불용성 담체의 섬유 직경의 측정
- [0121] 「섬유의 직경」은 이하의 방법에 의해 구했다. 우선, 섬유의 샘플 100개를 랜덤으로 채취하고, 주사형 전자 현미경을 사용하여 3000배 배율로 단면(섬유의 신장 방향에 수직인 단면)의 사진을 샘플 1개마다 각각 1장 촬영했다. 이어서, 각각의 섬유 단면의 직경을 측정했다. 그리고 그들의 값의 평균값(합계 100개의 섬유 단면의 직경의 평균값)을 산출함으로써 「섬유의 직경」을 구했다. 섬유 단면이 원이 아닌 경우에는 그 단면적과 동일 면적을 갖는 원의 직경을 섬유의 직경이라고 했다.
- [0122] 5. 원편지(原編地)(수불용성 담체) 및 중간체(리간드 결합 수불용성 담체)의 제작
- [0123] (1) 원편지 1 및 중간체 1
- [0124] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 도 성분을 16도 갖고, 해성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 181,000) 90중량% 및 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT) 10중량%로 이루어지며, 도와 해의 비율(중량비)이 50:50인 해도 복합 섬유(섬유의 직경: 20 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 1). 또한, 섬유 표면의 거칠기는 도 수나 해도 비율,

폴리스티렌이나 폴리프로필렌의 분자량 등에 의해 영향을 받는다.

- [0125] 니트로벤젠(50mL)과 황산(32mL)의 혼합 용액에 파라포름알데히드(이하, PFA)(0.26g)를 10℃에서 용해시켰다(이하, PFA 용액). 또한, 니트로벤젠(50mL)과 황산(32mL)의 혼합 용액에 N-메틸올- α -클로로아세트아미드(18g)를 10℃에서 용해시켰다(이하, NMCA 용액). 원편지 1(10g)을 PFA 용액에 침지시킨 후 신속하게 NMCA 용액을 첨가하여 교반했다. 1시간 침지·교반한 후 편지를 인출하고, 과잉의 니트로벤젠으로 세정 후 메탄올로 치환·세정하고, 또한 물세척하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 1)를 얻었다. PFA 용액의 제작으로부터 메탄올을 사용한 편지의 세정까지의 일련의 조작은 15℃ 이하에서 실시했다.
- [0126] (2) 원편지 2 및 중간체 2
- [0127] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 심 성분을 갖고, 초 성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 261,000) 90중량% 및 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT) 10중량%로 이루어지며, 심과 초의 비율(중량비)이 50:50인 심초 복합 섬유(섬유의 직경: 5 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 2).
- [0128] 원편지 2를 원편지 1 대신에 사용한 것 이외에는 상술과 마찬가지로의 처리를 행하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 2)를 얻었다.
- [0129] (3) 원편지 3 및 중간체 3
- [0130] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 심 성분을 16도 갖고, 해 성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 261,000)으로 이루어지며, 도와 해의 비율(중량비)이 30:70인 해도 복합 섬유(섬유의 직경: 20 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 3).
- [0131] 원편지 3을 원편지 1 대신에 사용한 것 이외에는 상술과 마찬가지로의 처리를 행하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 3)를 얻었다.
- [0132] (4) 원편지 4 및 중간체 4
- [0133] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 심 성분을 갖고, 초 성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 261,000) 90중량% 및 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT) 10중량%로 이루어지며, 심과 초의 비율(중량비)이 50:50인 심초 복합 섬유(섬유의 직경: 10 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 4).
- [0134] 원편지 4를 원편지 1 대신에 사용한 것 이외에는 상술과 마찬가지로의 처리를 행하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 4)를 얻었다.
- [0135] (5) 원편지 5 및 중간체 5
- [0136] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 도 성분을 16도 갖고, 해 성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 261,000)으로 이루어지며, 도와 해의 비율(중량비)이 50:50인 해도 복합 섬유(섬유의 직경: 40 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 5).
- [0137] 원편지 5를 원편지 1 대신에 사용한 것 이외에는 상술과 마찬가지로의 처리를 행하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 5)를 얻었다.
- [0138] (6) 원편지 6 및 중간체 6
- [0139] 수불용성 담체로서 폴리프로필렌(Prime Polymer Co., Ltd.; J105WT)으로 이루어지는 도 성분을 16도 갖고, 해 성분이 폴리스티렌(중량 평균 분자량: 261,000)으로 이루어지며, 도와 해의 비율(중량비)이 50:50인 해도 복합 섬유(섬유의 직경: 50 μ m)를 방사했다. 얻어진 섬유 42개를 합사하여 편지를 형성했다(이하, 원편지 6).
- [0140] 원편지 6을 원편지 1 대신에 사용한 것 이외에는 상술과 마찬가지로의 처리를 행하여 α -클로로아세트아미드메틸화한 편지(이하, 중간체 6)를 얻었다.
- [0141] 6. 흡착 재료의 제작
- [0142] (실시에 1)
- [0143] 디에틸렌트리아민(이하, DETA)(929 μ L)과 트리에틸아민(28.6mL)을 디메틸술폭시드(398mL)에 녹인 용액에 중간체 1(10g)을 실온에서 1시간 교반하에 침지시켰다. 그 후 디에틸렌트리아민으로 처리한 중간체 1을 물세척하고, 건

조시커 흡착 재료 E1을 얻었다.

- [0144] (실시예 2)
- [0145] 테트라에틸렌펜타민(이하, TEPA)(1640 μ L)과 트리에틸아민(28.6mL)을 디메틸술폭시드(398mL)에 녹인 용액에 중간체 1(10g)을 실온에서 1시간 교반하에 침지시켰다. 그 후 테트라에틸렌펜타민으로 처리한 중간체 1을 물세척하고, 건조시켜 흡착 재료 E2를 얻었다.
- [0146] (비교예 1)
- [0147] 원편지 1을 흡착 재료 C1로서 사용했다.
- [0148] (비교예 2)
- [0149] 중간체 1 대신에 중간체 2를 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 C2를 얻었다.
- [0150] (비교예 3)
- [0151] 디에틸렌트리아민(DETA)(929 μ L)과 트리에틸아민(28.6mL)을 디메틸술폭시드(398mL)에 녹인 용액에 중간체 3(10g)을 담그고, 80℃로 가온하여 10시간 교반하에 침지시켰다. 그 후 디에틸렌트리아민으로 처리한 편지를 물세척하고, 건조시켜 흡착 재료 C3을 얻었다.
- [0152] (실시예 3)
- [0153] 침지 시간을 10분으로 한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 E3을 얻었다.
- [0154] (실시예 4)
- [0155] 침지 시간을 2시간으로 한 것 이외에는 비교예 3과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 E4를 얻었다.
- [0156] (비교예 4)
- [0157] 중간체 1 대신에 중간체 4를 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 C4를 얻었다.
- [0158] (실시예 5)
- [0159] 중간체 1 대신에 중간체 5를 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 E5를 얻었다.
- [0160] (실시예 6)
- [0161] 중간체 1 대신에 중간체 6을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 E6을 얻었다.
- [0162] (비교예 5)
- [0163] 침지 시간을 3분으로 한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 C5를 얻었다.
- [0164] (실시예 7)
- [0165] 침지 시간을 1시간으로 한 것 이외에는 비교예 3과 마찬가지로의 처리를 행하여 흡착 재료 E7을 얻었다.
- [0166] 흡착 재료(E1~E7) 및 흡착 재료(C1~C5)에 대해서 상술한 방법에 의해 표면의 산술 평균 거칠기 및 면적 억제성 백혈구의 흡착률 및 혈소판의 부착률을 측정했다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

| | | 실시에 1 | 실시에 2 | 비교예 1 | 비교예 2 | 비교예 3 |
|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 흡착 재료 | | E1 | E2 | C1 | C2 | C3 |
| 수불용성 담체 | 섬유 지름 (μm) | 20 | 20 | 20 | 5 | 20 |
| | 산술 평균 거칠기 (μm) | 1.1 | 1.2 | 0.0 | 0.7 | 4.8 |
| | 질소 함유 화합물 | DETA | TEPA | 없음 | DETA | DETA |
| 림프구/CD4(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 66 | 60 | 25 | 64 | 63 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 2 | 4 | 23 | 62 | 65 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 33 | 15 | 1.1 | 1.0 | 1.0 |
| 림프구/CD8(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 43 | 42 | 1 | 33 | 30 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 1 | 5 | 2 | 35 | 29 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 43 | 8.4 | 0.5 | 0.9 | 1.0 |
| 단구/CD11b(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 65 | 63 | 25 | 60 | 58 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 2 | 3 | 13 | 59 | 58 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 33 | 21 | 1.9 | 1.0 | 1.0 |
| 혈소판의 부착률(%) | | 45 | 65 | 35 | 93 | 87 |
| 흡착 재료 | | 실시에 3 | 실시에 4 | 비교예 4 | 실시에 5 | 실시에 6 |
| | | E3 | E4 | C4 | E5 | E6 |
| 수불용성 담체 | 섬유 지름 (μm) | 20 | 20 | 10 | 40 | 50 |
| | 산술 평균 거칠기 (μm) | 0.2 | 2.7 | 1.2 | 1.5 | 1.3 |
| | 질소 함유 화합물 | DETA | DETA | DETA | DETA | DETA |
| 림프구/CD4(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 49 | 71 | 79 | 51 | 30 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 2 | 24 | 40 | 3 | 2 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 25 | 3.0 | 2.0 | 17 | 15 |
| 림프구/CD8(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 42 | 61 | 75 | 49 | 26 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 4 | 21 | 45 | 5 | 2 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 11 | 2.9 | 1.7 | 9.8 | 13 |
| 단구/CD11b(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 50 | 65 | 80 | 43 | 39 |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 3 | 17 | 71 | 2 | 4 |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 17 | 3.8 | 1.1 | 22 | 9.8 |
| 혈소판의 부착률(%) | | 54 | 62 | 88 | 47 | 39 |
| 흡착 재료 | | 비교예 5 | 실시에 7 | | | |
| | | C5 | E7 | | | |
| 수불용성 담체 | 섬유 지름 (μm) | 20 | 20 | | | |
| | 산술 평균 거칠기 (μm) | 0.0 | 2.1 | | | |
| | 질소 함유 화합물 | DETA | DETA | | | |
| 림프구/CD4(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 26 | 69 | | | |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 10 | 10 | | | |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 2.6 | 6.9 | | | |
| 림프구/CD8(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 16 | 65 | | | |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 3 | 12 | | | |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 5.3 | 5.4 | | | |
| 단구/CD11b(+) | LAP(+) 세포의 흡착률(%) | 22 | 73 | | | |
| | LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 8 | 11 | | | |
| | LAP(+) 세포의 흡착률(%) /LAP(-) 세포의 흡착률(%) | 2.8 | 6.6 | | | |
| 혈소판의 부착률(%) | | 40 | 55 | | | |

[0167]

[0168] 표 중의 약호는 이하와 같다.

[0169] CD4(+): CD4 양성

[0170] CD8(+): CD8 양성

[0171] CD11b(+): CD11 양성

[0172] LAP(+): Latency Associated Peptide 양성

[0173] LAP(-): Latency Associated Peptide 음성

[0174] DETA: 디에틸렌트리아민

[0175] TEPA: 테트라에틸렌펜타민

[0176] (산업상 이용가능성)

[0177] 본 실시형태의 흡착 재료 및 흡착 칼럼은 면역 억제성 백혈구를 흡착할 수 있다. 그 때문에 암 치료로의 적용이 기대된다. 또한, 본 실시형태의 흡착 재료 및 흡착 칼럼은 수상 세포나 내추럴 킬러 세포 등을 활성화시키는 세포 수주 치료와 병용하는 것도 가능하다.

부호의 설명

- [0178] 1: 용기 본체 2: 유입구
- 3: 유출구 4: 필터
- 5: 구획판 5a: 구획판의 개구
- 6: 필터 7: 구획판
- 7a: 구획판의 지지 돌기 7b: 구획판의 투공
- 8: 파이프 9: 유로
- 10: 관통 구멍 11: 흡착 재료
- Q: 혈액 흐름

도면

도면1

