医療用繊維特集

合成繊維を用いたヒト白血球の分離 Adherence Chromatography の現状と問題点

本田 憲治^{*1}・宮本 正樹^{*2}・笹川 滋^{*3}

1. はじめに

近年、輸血の分野では“成分製剤療法”が普及し、患者に必要な成分だけを輸血する傾向がある¹⁾。このような状況に対応して、血液センターでも血液供給事情が急速に変貌しつつある。最近5年間の日本における血液センターの各血液製剤の供給量の推移をみると、図1に示すように、血液を各成分に分けて病院に供給する割合が次第に増加している事が分る。赤血球、血小板、白血球、血漿のいずれの需要も順調にのびている。このような成分輸血時代に対応するため、今後解決せねばならない問題の一つに、全血から各成分をより能率よく分離する新しいシステム(cell separator)の確立がある。

現在、多くの血液センターでは採血容器としてガラス瓶から多成分分離に適したプラスチックバッグに置き換わりつつある。すなわち、3つ〜4つのバッグを連結したマルチプルバッグを使い、親バッグに200ml(抗凝固剤(ACD)を30ml加えて1単位とする)採血したのち、遠心分離にて血漿と血球を分離する。プラスチックバッグを用いると、全分離過程が無菌的に行なえるのが大きな利点である。参考までに各血液製剤の調製法を図2に示した。血漿タンパクの分画については他の文献²⁾に譲り、ここでは血球成分に限定して話をすすめたい。血小板分離については、図2に示す通り遠心法によるのが適切と思われるが、遠心条件(遠心力、時間、温度など)についてはまだ充分な検討を必要とする³⁾。赤血球については、

図1 日本における血液成分製剤の年間供給量の推移
(血液事業の現状, 昭和54年統計表, 日本赤十字社, 血液事業部刊行より作成)

Separation of Human Leukocytes by Synthetic Fibers: Status Quo and Problems of Adherence Chromatography.

KENJI HONDA, MASAKI MIYAMOTO and SHIGERU SASAKAWA

Department of Research, Central Blood Center, Japanese Red Cross, 4-1-31, Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150.

日本赤十字社中央血液センター研究部生化学課

*¹ 係長 工学博士

*² 技手

*³ 課長 理学博士

ポリエステルなどの合成繊維である。血液細胞についてみれば、このような繊維に血小板や顆粒球は強く粘着するのに対して、赤血球やリンパ球(とくにT細胞)は殆ど粘着しない。この粘着力の差は、細胞膜の構造の差異に起因すると言われている。つまり、粘着性細胞(血小板、顆粒球)にはマイクロチューブルやマイクロフィラメントなどの収縮性タンパク並びに糖衣(glycocalyx)と呼ばれる細胞膜の最外層に張り出した糖鎖がよく発達しているのに対して、非粘着性細胞(赤血球、リンパ球)にはこれらが無い。細胞接着の機構については、従来数々の考えが提唱されているが¹²⁾、その主なものは次の通りである：

(1) 細胞間物質による接着—1960年代にMoscona¹³⁾により提唱。カイクメン細胞の実験系によく一致。

(2) カルシウムブリッジ説—Steinbergにより提唱(1958年)¹⁴⁾。電子顕微鏡観察とは不一致。

(3) コロイドモデル説—Curtisにより提唱(1967年)¹⁵⁾。いずれの説が正しいかは現在定かではないし、おそらく細胞の種類、接着条件(血漿の有無など)等によって異なると思われる。ところで、このような細胞—細胞間接着の機構解明にくらべ、細胞—基質間接着の研究は、組織培養の研究分野では比較的詳しく調べられているものの、基質としてはガラスか特定のプラスチック(汎用高分子)に限られた議論が多く、未だ不明な点が多い。著者らは、細胞粘着機構も上記のいずれかの考え方で基本的には説明できると考えており、とくに細胞種によらず普遍性をもつと思われるコロイドモデル説に従ってもう少し説明を加えるならば、図3に示すように、細胞膜表面の電荷に基づく静電力和 van der Waals 力のエネルギーバラ

ンスで細胞接着状態に2つの安定状態が存在すると考えられている¹⁶⁾。第2次極小点と呼ばれる状態は表面間距離が約100Åの所にあり、細胞が soft contact な状態にあると考えられる。さらに第1次極小点で接着するためには、より大きなエネルギー障壁を越えなければならず、単なる熱運動だけでは不可能で、細胞表面にさらに曲率半径の小さい部分、たとえば微小突起のようなものが必要と考えられている。そのために、先に述べた収縮性タンパクの必要性があると思われる。

さて、このような粘着カラム法は実は古くから用いられてきた技術で、1926年Fleming¹⁷⁾がコットン繊維を用いてヒト末梢血からリンパ球を精製したのが最初の例のようである。その後、血液学、免疫学等の分野で主にリンパ球精製に用いられてきた、いわば常套手段である。しかし、従来は粘着性細胞を除去する事を目的とした試験管レベルの方法に留っていたのを、はじめて臨床応用したのはGreenwalt¹⁸⁾であった。1962年ナイロン繊維にヘパリン血を通すことにより95%以上の顆粒球を除き、残りの血球成分を輸血したのであった。然しながら、これまた粘着性細胞(顆粒球)を除く事を目的としたものであったが、1970年Djerassi¹⁹⁾が大量の顆粒球を患者に輸血する目的で本法を用いた事は、従来の考え方とは根本的に異なるばかりでなく、本法の応用範囲を一段と広げ、いわゆるFiltration Leukopheresis (FL法)の最初の例となった。前節でも述べたように、最近の成分製

表2 顆粒球採取方法の比較

比較項目		採取方法*		
		FL	IFC	CFC
操 作	装置の価格	×1	×5	×15
	運転経費	×1	×1.25	×2
	簡便性	3+	2+	+
	献血者の苦痛	3+	+	2+
	採取した顆粒球	収量(×10 ¹⁰ cells/h)	1.12	0.05
	純度(%)	93~97	60~90	44~74
他血球の損失	赤血球	極少	中	中
	血小板(%)	17	—	14
採取した顆粒球の機能**	貪食能	N	N	N
	遊走能	↓ or N	N	N
	粘着能	↑	N	N
	殺菌能	↓	N	N
	NBT還元能	↓	N	N
	生存率	N	N	N
	形態特性	空胞化脱顆粒	N	N

*FL: Filtration Leukopheresis, IFC: Intermittent Flow Leukopheresis, CFC: Continuous Flow Leukopheresis

**機能: N(正常), ↓(分離により低下), ↑(分離により亢進)

(下山, 木村, 輸血学, 中外医学社, pp.539~541(1978)より)

図3 2つの細胞が近接する場合の細胞間距離とエネルギーとの関係を理論的に示したもの

距離 d_{0_1} , d_{0_2} においてそれぞれエネルギーの第1次極小点, 第2次極小点がある。

— 表面電位ゼロ, ——— 表面電位中間値, - - - 表面電位きわめて大きい

(R. J. Good, J. Theor. Biol., 37, 413(1972)より)

剤療法の普及で、この方法が新たに注目されはじめ、ひとつの技術になってきたのは、表2に示す如く顆粒球の採集において粘着法は遠心法に比べ、細胞の収率、純度、装置の価格、操作の簡便さ等に多くの利点を持っている事による^{20,21)}。ただし、現状においては回収した顆粒球の機能損失が粘着法の方が大きいとされており、これが唯一の欠点である。しかし、その改善も現在なされており、後ほど改めて議論したい。このように粘着カラム法は今や単なる実験手段に留らず、臨床技術として広く用いられるようになってきている。最近では、粘着担体に抗体や糖鎖などを結合して選択的な細胞分離または固定化を試みた例も報告されている^{11,22)}。

3. 種々の合成繊維を用いた白血球の分離 (選択的細胞分離法)

現在血液センターでは図2に示した方法で血液分離を行なっているが、本節ではそのうちでとくに白血球分離について著者らのデータを紹介したい。

ところで、我々が種々の化学繊維を用いて粘着カラム法により行なった白血球(とくに顆粒球)の分離条件は、臨床的に実施されているLeukopheresisのそれ(全血灌流)とは大分異なる。すなわち、今回の実験では、血球をいったん血漿と分離し、 Ca^{2+} と Mg^{2+} を含む緩衝液(pH 7.7)に再浮遊して繊維に粘着させ、粘着した細胞の脱離にはクエン酸を含む緩衝液(pH 5.6)を用いた。ここで血漿を除いた理由は、これを各成分(アルブミン、γグロブリンなど)に分画して製品化に使うという血液センターとしての実務的理由もさることながら、血漿を含んだまま分離すると、操作中にカラム内で血液凝固を惹起するからである。さらに、もう一つの理由は、粘着担体と細胞の相互作用を詳しく調べ、より良い繊維材料を開発するためには、より単純な実験系(全血を用いるのではなく)での基礎データの集積が必要なためである。

我々の実験方法を簡単に述べると、10 mlの注射用プラスチックシリンジに約1.5デニールの繊維を表面積が一定になるように0.8~1.2 g 詰め、これに血球浮遊液(白血球 10^8 cells/ml, 赤血球 10^9 cells/ml, Ca^{2+} + Mg^{2+} 各 1 mM)を50 ml 流す。詳細はすでに発表しているので²³⁾、紙面の制限上省略し、図4を参照して頂きたい。用いた繊維は、ポリエステル(Tetron), ポリアミド(Nylon 6, Nylon 6.6), セルロース(Rayon, Acetate), ビニロンおよびポリプロピレンで、これをそのまま又は予めヒト血清アルブミン(HSA)あるいはゼラチン(修正ゼラチンMG²⁴⁾; 東洋醸造製)で表面をコーティングした。これらの種々の繊維について白血球(とりわけ顆粒球)の粘着および脱着挙動を調べた(図5, 6)。その結果を要約する

図4 アルブミンコート繊維によるヒト白血球の分離操作

WBC (white blood cell), ①~④は Coulter Counter Model ZBI で自動計数した白血球数。

図5 種々の合成繊維を用いた白血球分離における粘着率

20 mM HEPES-Saline ($1\text{ mM } \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$), pH 7.7 (白血球サスペンションにすると pH 7.4), 室温。

□ 未コート繊維, ■ ゼラチンコート繊維
▨ アルブミンコート繊維

図6 種々の合成繊維を用いた白血球分離における脱着率

10 mM PBS (17 mM クエン酸ナトリウムを含む), pH 5.6, 室温。記号は図5と同じ。

と次のようになる：

(1) タンパク未コート繊維にも白血球は粘着するが、HSAまたはMGをコートし、2価カチオン(Mg^{2+} と Ca^{2+})の存在下の方が細胞粘着率は高かった。

(2) 脱着率もタンパクコート繊維の方が高かった。

(3) 図には示していないが、タンパクコート繊維への白血球粘着には2価カチオン、とくに Mg^{2+} が必要で、 Ca^{2+} はその効果を増強した。

(4) 細胞脱着には溶離液のpH(5.6)、キレート剤(クエン酸ナトリウム)、温度、タッピング強度(カラムを外側から叩く)などの物理的並びに化学的要因が影響した。

(5) 未コート繊維で集めた顆粒球は分離後凝集しやすく、後で詳細に説明するが、機能損失が大きかったのに対して、タンパクコーティングによりこれが多少改善できた。

(6) タンパク未コート繊維には顆粒球もリンパ球(とくにB細胞)も同程度に粘着するのに対し、タンパクコート繊維では Mg^{2+} と Ca^{2+} の存在下で顆粒球が選択的に粘着した(図7参照)。

図7 粘着カラム法で集めた白血球中の顆粒球純度

70%ラインは末梢白血球中の顆粒球含有率(末梢白血球=70%顆粒球+30%リンパ球)このレベルより高い場合、分離選択性が認められたと判定できる。記号は図5と同じ。

とくに興味ある現象は、上記第6項に示した如く、タンパクコーティングにより選択的に顆粒球分離ができるという事である。タンパク未コート繊維では、ナイロンを除き回収白血球中の顆粒球含有率がほぼ70%であり、末梢血中の顆粒球含有率と変わらなかった。これに対しタンパクコート繊維では顆粒球含有率が90%以上であった。ナイロンはタンパクコーティングの有無にかかわらず90%程度で、これはナイロンの化学構造がタンパクのペプチド構造に類似しているためかも知れない。繊維表面に吸着するタンパク量と顆粒球粘着の選択性の間には正の相関があり、タンパク吸着量の比較的小なかつ

たセルロース系繊維は粘着選択性が低かった。なぜタンパクコート繊維が顆粒球を優先的に粘着するかは充分明らかではないが、おそらくタンパク未コート繊維自体は顆粒球にもリンパ球(とくにB細胞)にもいずれに対しても非特異的に相互作用(おそらく細胞膜の最外層にある糖衣の非選択的粘着)するのに対して、タンパクコーティングによりそのような相互作用が弱まり、2価金属イオン(主に Mg^{2+})の代謝的ないしは電気的な効果で比較的粘着性の強い顆粒球のみが活性化されるのではないかと想像している。

4. 粘着カラム法で集めた顆粒球の機能(酵素放出と殺菌能損失)

従来、粘着カラム法で集めた顆粒球の機能は、遠心法のそれと比べ低いとされてきた。これが原因で顆粒球輸血(Leukopheresis)において、FL法よりCFC法の方が好まれていた。粘着カラム法で集めた顆粒球の機能(とりわけ殺菌能)が低い原因の一つとして、細胞粘着により細胞形質内に存在する各種顆粒から酵素が放出され、欠損することが考えられる。そこで、細胞粘着時の酵素放出を調べる為、顆粒球をいったんFicoll法(密度勾配遠心法)²⁵⁾で分離したのち、種々の化学繊維と室温または37℃でインキュベートした時に細胞外に放出される種々の酵素を定量した²⁶⁾。酵素としては、顆粒球の細胞形質内に存在するアズール顆粒から放出される β -グルクロニダーゼ、特殊顆粒から放出されるリゾチーム、および細胞形質内に含まれる乳酸脱水素酵素(LDH)を定量した。LDHは細胞膜破壊により細胞内から漏出してくる酵素で、細胞膜破壊の程度を知ることができる。例えば、図8にはナイロン6繊維に粘着した顆粒球が粘着時間と共に繊維表面で形態変化(Round→Pseudopod→Spread)を惹き起す各過程の電顕写真を示したが、細胞変形と共にLDHが細胞外に漏出してくる様子が判る。

さて、このような種々の酵素が顆粒球の繊維へ粘着する時にどの程度放出されるかを調べた(図9参照)。その結果を要約すると次のようになる：

(1) 上記3種類の酵素の放出されやすさは一般に次の順であった；リゾチーム(特殊顆粒)>LDH(細胞質)> β -グルクロニダーゼ(アズール顆粒)。ただし、ポリプロピレンはLDH放出率²⁷⁾が例外的に高かった。

(2) 親水性に富む繊維(セルロース系およびビニロン)はいずれの酵素放出率も低かった。すなわち、このような繊維と顆粒球の相互作用は弱く、その結果分離能も悪かった。

(3) HSAコーティングにより酵素放出率は明らかに低下した。

SEM of granulocytes after incubation with nylon 6 fiber at 37°C

図8 ナイロン6繊維に粘着した顆粒球の形態変化とLDH放出率の関係

図9 種々の合成繊維に粘着したときに顆粒球から放出される酵素量

顆粒球をTriton-X100で破壊したときの酵素量を100%とした。

このようにHSAコーティングは前節で示した効果(白血球選択分離効果)以外に、細胞膜の保護作用も示した。そこで、HSAコート繊維で集めた顆粒球の機能変化を調べてみた。機能としては貪食能と殺菌能を検査した。貪食能はポリスチレンラテックス(直径約1μm)またはこれをオプソニン化²⁸⁾したものの貪食時に顆粒球が消費する酸素量を、溶存酸素の減少量より測定した。測定には萩原式微小白金電極²⁹⁾を用いた。その結果、貪食能に関しては、HSAコート繊維で集めた顆粒球とFicoll法で集めたそれとの間には殆ど差はなかった。ところが、オプソニン化したチモゼン(イースト菌細胞壁)を貪食したあと殺菌する際に産生する活性酸素($^1\text{O}_2$, O_2^- など)量を、これから発光するルミネッセンスを測定する事により調べた所、図10に示すように、Ficoll法に比べHSAコート繊維で集めた顆粒球の活性酸素産生能(殺菌能に比例する)が低かった。ただし、タンパク未コート繊維で集めた顆粒球に比べると明らかに機能的改善が認められた。以上の実験事実から、HSAコート繊維で集めた顆粒球は細菌を飲み込む力は intact cell と遜色ないが、細菌を殺す力が若干劣ると言える。柿沼ら³⁰⁾も FL 法で集めた顆粒球について同様の結果を報告している。この原因は、先に述べたように、細胞粘着時の酵素放出にある訳で、粘着法の

み込む力は intact cell と遜色ないが、細菌を殺す力が若干劣ると言える。柿沼ら³⁰⁾も FL 法で集めた顆粒球について同様の結果を報告している。この原因は、先に述べたように、細胞粘着時の酵素放出にある訳で、粘着法の

図10 アルブミンコート又は未コートナイロン6繊維を用いて集めた顆粒球の殺菌能の比較

顆粒球 8×10^6 cells/ml, チモゼン 0.9 mg/ml, ルミノール 0.1 mM, Hank's buffer, pH 7.4 (1 mM Ca^{2+} + Mg^{2+}), 37°C。

根本的欠点とも言える。そもそも、顆粒球は基質粘着あるいは異物貪食時に消化酵素を分泌するものであり^{31, 32)}、活性の高い顆粒球ほどその程度は大きい訳である。従って、顆粒球の機能について粘着法がFicoll法に優ることは困難ではあるが、粘着法の改善という点において、我々のデータはその指針を示唆しているものと考えている。

5. 将来展開

以上、粘着カラム法を主にヒト白血球分離に応用した例について著者らのデータを中心に述べてきたが、最後に今後の課題について整理してみたい。

第一番目の課題は、粘着カラム法で集めた顆粒球の機能維持の問題であるが、それには少なくとも次の3つの方法があろう：

(a) 生化学的制御(酵素放出を支配している膜収縮性タンパクの運動を変化させる薬剤、たとえば、コルヒチン、プロスタグランディンなどの利用^{33, 34)})。

(b) 細胞吸脱着操作の制御(とくに脱着時の物理的要因としてカラムの外側から機械的振動、超音波や光の照射³⁵⁾ 急速冷却等の刺激を与える)。

(c) 繊維の表面性制御(今後細胞粘着担体としておもしろいのは、タンパク繊維、超極細繊維、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 親和性の高い配位基を有するキレート繊維など)。

第二番目の課題は、粘着カラム法が顆粒球以外の他の血球(とくにリンパ球)の分離・精製にどれ程有効かという問題である³⁶⁾。そこではとくに非粘着性のリンパ球と赤血球をいかに能率よく分離するかが重要であるが、単なる粘着力の差を利用するだけでなく、抗原-抗体間の特異的相互作用を利用する必要もあろう。具体的には、例えば抗体タンパクをコーティングするような場合、繊維表面への抗体の吸着特異性、配向状態が問題になると思うが、最近桜井ら³⁷⁾が高分子表面に免疫グロブリンが吸着するときの抗体分子の配向状態とリンパ球粘着挙動との間に深い関連のある事を指摘している事は、これに関連して興味深い。

最後に粘着カラム法による細胞分離技術の応用について若干付け加えたい。血液センターにおける血球分離装置、顆粒球輸血セット等の利用法はすでに述べた通りで、成分輸血時代を迎え一層の進展が期待されている。ここでフェレーシス療法のもう一つの側面を御紹介しよう。最近、人工透析で精神病が治ったとか、血漿交換でリウマチ、クローン病、全身性エリテマトーデスなどの難病が治るなど興味深い臨床データが相次いで報告されており、これは血漿中の有害物質がフェレーシスで除去されるためと言われている³⁸⁾。同様に血球フェレーシスを献血者でなく患者に適用すれば、血球由来の疾患治療に有

効と考えられる。例えば、白血病などのがん患者に適用し、血流中からがん細胞だけを除去しようというような話も将来可能になるかも知れない。

いずれにしても、基礎的問題については不明な点が多く、細胞-基質間相互作用をとくに基質(高分子材料)の表面物性との関連で検討した研究例は少なく、今後このような基礎的課題を充分解明していく事が重要であると思う。

文 献

- 1) (a) 遠山 博,「輸血学(遠山 博編)」,中外医学社, pp.503~527(1978). (b)田中正好,新しい輸血の時代「成分輸血のすすめ」,日本赤十字社血液事業学会(1978).
- 2) (a) 伴野丞計;血液事業, 1, 87 (1978). (b)安田純一,血液製剤,近代出版(1979).
- 3) 笹川 滋他,第28回日本輸血学会総会抄録集, p. 92 (1980).
- 4) トランスファーファクターとはリンパ球細胞内に含まれる比較的低分子量の物質で,ある種の免疫不全症に有効とされているもの(現在実体不明).
- 5) K. Sundaram, G. P. Phondke and P. Sundaresan; *Immunology*, 13, 433 (1967).
- 6) D. J. Raidt, R. I. Mishell and R. W. Dutton; *J. Exp. Med.*, 128, 681 (1968).
- 7) M. Julius, E. Simpson and L. A. Herzenberg; *Eur. J. Immunol.*, 112, 420 (1973).
- 8) H. L. R. Wigzell and B. Anderson; *J. Exp. Med.*, 129, 23 (1969).
- 9) C. Henry, J. Kimura and L. Wofsy; *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 69, 34 (1972).
- 10) T. Kishimoto and K. Ishizaka; *J. Immunol.*, 109, 1163 (1972).
- 11) U. S. Rutishauser and G. M. Edelman; "Methods of Cell Separation (I)", ed. by N. Catsim-poolas, Plenum Press, N.Y., pp. 193 ~ 228 (1977).
- 12) 太田行人,岡田節人,岡田善雄編,「細胞の構造と機能Ⅱ(岩波講座,現代生物科学3)」,岩波書店, pp. 267~303(1978).
- 13) A. A. Moscona; *Exp. Cell Res.*, 22, 455 (1961).
- 14) M. S. Steinberg; *Am. Naturalist*, 92, 65 (1958).
- 15) A. S. G. Curtis; "The Cell Surface: Its molecular role in morphogenesis", Logos Academic Press (1967).
- 16) B. A. Pethica; *Exp. Cell Res.*, 8 (Suppl.), 123 (1961).
- 17) A. Fleming; *Brit. J. Exp. Path.*, 7, 281 (1926).
- 18) T. J. Greenwalt, M. Cajewski and J. L. Mgken-na; *Transfusion*, 2, 221 (1962).
- 19) I. Djerassi; *J. Med.*, 1, 358 (1970).

- 20) S. C. Finch; *J. Jap. Soc. Blood Transfusion*, **24**, 136 (1974).
- 21) 下山正徳, 木村禧代二, 「輸血学(遠山 博編)」, 中外医学社, pp. 529~575 (1978).
- 22) R. L. Schnaar, P. H. Weigel, M. S. Kuhlenschmidt, Y. C. Lee and S. Roseman; *J. Biol. Chem.*, **253**, 7940 (1978).
- 23) (a) 本田憲治, 宮本正樹, 笹川 滋, 日本血液学会雑誌, **42**, 125 (1979). (b) K. Honda, M. Miyamoto and S. Sasakawa; *Polymer Preprints, Japan*, **28**, 279 (1979).
- 24) 動物の骨及び靱帯等より精製されたゼラチンを一度加熱分解し, 再びこれにコハク酸を用い再重合したもの. 平均分子量 30,000, 等電点 pH 4.5~5.0, ゲル化点 4°C 以下.
- 25) A. Bøyum; *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **21** (1968) Suppl. 97. フィコール 400 とジアトリゾエートナトリウムで比重を調整してフィコール・パック®として Pharmacia 社より市販されている.
- 26) (a) 本田憲治他, 第9回医用高分子シンポジウム講演要旨集, pp. 33~34 (1979). (b) 本田憲治他, 日本血液学会雑誌, **43**, 274 (1980). (c) K. Honda et al., *Polymer Preprints, Japan*, **29**, 362 (1980). (d) 本田憲治他, 繊維学会昭和 55 年年次大会講演要旨集, pp. 137~139 (1980).
- 27) LDH に関しては放出(release)と言うより漏出(leakage)と言うべきであるが, リゾチームや β -グルクロニダーゼについてはこの場合放出と言えよう.
- 28) 血清タンパクをコーティングする事を言う. 血清成分のうち, とくに補体や免疫グロブリンの吸着を期待している.
- 29) 萩原文二, 「電極法による酸素測定」, 講談社(1977).
- 30) 柿沼カツ子他, 第 52 回日本生化学大会予稿集, 3 P-II-21 (1979).
- 31) J. C. Klock and D. F. Bainton; *Blood*, **48**, 149 (1976).
- 32) D. G. Wright, J. C. Kauffmann, G. K. Jeppstra, R. G. Graw, A. B. Deisseroth and J. I. Gallin; *Blood*, **52**, 770 (1978).
- 33) R. E. Bryant and M. C. Sutcliffe; *J. Clin. Invest.*, **54**, 1241 (1974).
- 34) L. A. Boxer, J. M. Allen, A. M. Watanabe, H. R. Besch, Jr. and R. L. Baehner; *Blood*, **51**, 1045 (1978).
- 35) たとえば, 根岸直樹他, 繊維学会昭和 55 年年次大会講演要旨集, pp. 143~145 (1980). 生体成分の高分子への吸脱着の光制御について.
- 36) 福島雅典他, 医学のあゆみ, **112**, 106 (1980).
- 37) 岡野光夫, 片岡一則, 赤池敏宏, 桜井靖久, 人工臓器, **8** (6), 800 (1979).
- 38) 桜井靖久, 岡野光夫, 片岡一則, 赤池敏宏, 人工臓器, **8** (4), 427 (1979).

(昭和 55 年 7 月 20 日受理)