平成10年度奨励賞

受賞論文

放射線グラフト重合屋のイオン交換物語

齋藤 恭一

千葉大学工学部物質工学科
〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33

(1999 年 6 月 3 日受理)

要 旨

形を問わず適用できるという放射線グラフト重合法の利点を生かして、多孔性中空糸膜状のイオン交換材料を作成した。多孔性膜の孔表面にイオン交換基をもつ高分子鎖を膜厚方向に一様に取り付けて、そこへイオンを拡散移動抵抗なく供給するという仕組みと、高分子鎖上のイオン交換基同志の静電反発によって高分子鎖が伸長してイオン交換場ができるという仕組みをつくって、従来のイオン交換材料に比べて優れた性能を示すことができた。

ある日突然、タンパク質を回収することになった。学科の再編のせいであった。それまで、アミドキシム基というキレート形成基をもった吸着材を、須郷高信さん(日本原子力研究所高崎研究所)に弟子入りして教わった放射線グラフト重合法を利用して作成していた。ポリエチレン製の繊維に、まず、電子線を照射してラジカルをつくり、それをアクリロニトリル ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) 溶液に浸して接ぎ木重合をおこなった。さらに、接ぎ木高分子鎖(グラフト鎖)中のシアノ基をヒドロキシルアミンとの反応によってアミドキシム基へ変

換した。そうして海水からウランを採っていた。このアミドキシム基ではタンパク質を捕まえることができないので、多孔性中空糸膜にアフィニティリガンドを導入することにした。タンパク質を捕まるには、イオン交換基や疎水性基も適していたけれども、アフィニティという名に惹かれて仕事を始めた。とはいっても、導入したリガンドはアフィニティもどきのイミノジ酢酸-金属錯体基であった。

多孔性中空糸膜を使つての有利な点は、タンパク質を高速で回収できることである(図1)。中

イオン交換入門
当時の筆者

*本稿は平成10年度奨励賞受賞研究の内容をまとめたものである。

Kyoichi SAITO 千葉大学 工学部 物質工学科 助教授

筆者紹介

- [略 歴] 1977 年 早稲田大学理工学部応用化学科卒業
1982 年 東京大学大学院工学系研究科博士課程修了
1994 年まで 東京大学工学部助手、講師、助教授
1994 年から 千葉大学工学部助教授
- [専 門] 化学工学、放射線化学
- [趣 味] 拙著¹⁾のPR
- [連絡先] 〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33 (勤務先)

図1 放射線グラフト重合法によって多孔性中空糸膜へグラフト高分子鎖を取り付ける。そして、タンパク質を対流に乗せて膜の孔内を通す。すると、タンパク質はグラフト高分子鎖に、すばやくしかもたくさん捕まるという仕組みを示した図。

中空糸膜には70%の体積割合で孔が開いていて、そのサイズは約 $0.3\mu\text{m}$ である。1mm程度の膜厚をもつ膜の内面から外面へ均一にグラフト高分子鎖を取り付ける。膜の内面に圧力（最大でも0.1 MPa）をかけると、タンパク質溶液は内面から外面へと孔を透過する。孔の周りにはグラフト高分子鎖がある。したがって、透過している間にタンパク質は高分子鎖中のリガンドへ移動し、そこへくっつく。この方式ならタンパク質にとっては拡散距離が、従来のビーズ内への拡散距離に比較してずっと短いので有利である。ビーズを充填したカラム内を液を高速で流通させるとタンパク質がビーズ内へ拡散するための時間が足りない状況になっていた。

先を越されていた。多孔性膜内を透過させながら捕まえる、対流支援型吸着法は、わたしたちの独走のように見えたけれども、1988年にSEPRACOREというベンチャー企業が発表していた。Membrane Chromatographyという名前までつけていた。文献をようやく手に入れて、読み進んでいくときに敗北感を味わった。多孔性中空糸膜にリガンドを取り付けて液を透過させながら捕まえるというアイデアは同じだった。わたしたちの取り付け方が放射線グラフト重合である点だけが救いであった。「たいていのことは誰かがすでに考えているよ」という西村肇先生（当時、

東京大学工学部）の言葉に励まされた。

「アフィニティよりイオン交換の方が使い途が広いですよ」という豊本和雄氏（当時、旭化成工業株式会社）の助言と、「きちんとやったというオリジナリティもあるよ」という小宮山宏先生（東京大学工学部）の言葉に納得して、取り付ける官能基をアフィニティリガンドからイオン交換基へと切り替えた。エポキシ基を有するモノマー（グリシジルメタクリレート、 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$)をグラフトした後、ジエチルアミンや亜硫酸ナトリウムとの反応によってエポキシ環を開いて、ジエチルアミノ基やスルホン酸基を導入した（図1）。これが当たった。今から考えれば当たり前ながら、イオン交換基をもったグラフト高分子鎖同士が互いに反発しあって孔表面から孔内部へ向かって伸びた。ここへタンパク質が積み重なって入り込んでくれた。この現象を多層吸着と呼ぶことにした。やっと運が巡ってきたと思った。ところが、またまた先を越されていた。MERCK社のMullerさんが、1990年にビーズの表面にグラフト高分子鎖を取り付けてタンパク質の吸着容量を増やしていた。タンパク質がグラフト高分子鎖に包まれている様子をテンタクル（tentacle、イソギンチャクの触手）と名付けていた。多孔性膜に取り付けていないところがこちらの救いであった。

「中途半端な研究はだめですよ」というまたまた豊本さんの忠告にしたがって、「タンパク質をはやく、たくさん、何度も捕まえる」がセールスポイントであるわたしたちの誇るべき中空糸膜材料を実用化することをめざすことにした。まず、ライバルを倒すために、タンパク質の精製で定評のあるアガロース製ゲルビーズをカラムにつめて動的吸着容量（実用吸着容量ともいう）を比較した。膜なら、流量を上げてでもそれは減らなかった。満足のいく結果であった。一方、ビーズカラムでは、流量が上がると、それは激減した。膜では液が孔を透過するからであり、カラムでは液がビーズの隙間を流れていくからである。イオン交換基までの距離が膜ならせいぜい $0.1\ \mu\text{m}$ で、カラムでは $10\ \mu\text{m}$ なのでこの差は大きい。つぎに、膜の実験が一本では情けないので、束ねてモジュールにした。たかだか8本ながらそれなりのモジュールにした。本数に比例してモジュールの性能が決められた。これは便利だと思った。Easy scaleup! という宣伝文句が付け加わった。

まだ売れないのである。モジュールと文献の別刷を鞆に入れて、国内では製薬会社や食品会社の研究所、国外では、デンマーク、スイスと、酵素や食品の研究所を巡った。スウェーデンからの問い合わせがあった。しかしながら、使ってもらえていない。保守的な分野であり、よっぽど優れていないと現行の技術にとって代われない。こんなことであきらめてはいけな。まだ広く知られていないのかもしれない。諦めずに地道にやるしかない。

「イオン交換は古くて新しいテーマで、まだまだおもしろいことがありますよ」とわたしを誘い込んでくれたのは千輪真さん（当時、オルガノ株式会社）だった。スルホン酸型イオン交換材料は酸触媒として用いられてきた。酢酸メチルを加水分解して酢酸とメタノールに、シ₃糖を加水分解してブドウ糖と果糖にできる。わたしたちの作ったグラフト型（ポリエチレンにスチレンスルホン酸をグラフト）スルホン酸と従来の架橋型（スチレンとジビニルベンゼンの共重合体をスルホン酸化）スルホン酸との活性を比較した。すれすれのところで差が出た。グラフト酸型では酢酸メチル、シ₃糖の加水分解反応の反応速度定数が、硫

酸のそれとそれぞれ一致した。一方、架橋型では酢酸メチルでは硫酸と一致しても、架橋高分子構造がシ₃糖のイオン交換材料内部への拡散を邪魔した。グラフト型ではスルホン酸基をもったグラフト高分子鎖が液中でゆらゆら自由に動けるというイメージが描けた。

調子に乗って、イオン交換膜もつくることにした。タンパク質溶液の脱塩に使えと思った。市販のイオン交換膜はあくまで食塩製造用なのでタンパク質溶液からの脱塩には向いていないと考えた。スチレンスルホン酸ナトリウム ($\text{CH}_2=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}$) およびビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロライド ($\text{CH}_2=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$) をフィルムにグラフトしようと試みた。ポリエチレンフィルムにこれらの便利なモノマーをグラフトできなかった。そこで、仲介役として2-ヒドロキシエチルメタクリレート ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, HEMA) を混ぜてグラフト重合させたところ、市販のイオン交換膜と同程度までイオン交換基密度をもったイオン交換膜を作成できた。喜び勇んで、電気透析装置にイオン交換膜を挟んで脱塩性能を調べた。初めは、わたしたちのイオン交換膜は、従来の膜より、高速で脱塩できた。ところがもう少しのところで、従来型に負けてしまった。考えが足りなかった。電気力を借りてイオンを濃度勾配に逆らって輸送する。だんだん濃度勾配がきつくなってくるので脱塩とは逆行した輸送が起こってくる。HEMAの重合に伴ってマトリクス中に隙間ができたのでそれが逆拡散を許してしまう結果になった。市販のイオン交換膜は疎水性のためタンパク質の非選択的吸着が起きやすい点では難があるけれども、ぎゅっしり構造が密になっていて脱塩がかなりのところまで進む。

せっかく、孔から伸びた高分子鎖間にタンパク質を積み重ねることができたので、この構造を利用することにした。安く手に入るという理由でタンパク質回収研究用にうってつけの牛血清アルブミンに、光学分割能があると偶然知り、しめたと思った。キラル分離は分離操作のなかでも難度が高い。多孔性アニオン交換中空糸膜に牛血清アルブミンを透過させて4層程度集積させた。一本の中空糸膜でモジュールを作って、液体クロマト

装置のカラムの代わりに組み込んだ。同一の pH で移動相を流しトリプトファンを注入した。アルブミンと相互作用の少ない D-トリプトファンが先に膜を透過し、一方、L-トリプトファンのピークは後から出た。アルブミンを吸着させた pH から外れると、グラフト高分子鎖からアルブミンが剥がれてしまうので、そこでグルタルアルデヒドで分子間を架橋した。アルブミンの多層度が高いほど分離係数が大きくなった。うまくいった。

放射線グラフト重合法を駆使して、適切な形の基材を選んで、官能基をもつモノマーあるいは後で官能基に変換できるモノマーをグラフトする。こうした仕事を 15 年間進めてきた。「まだやっているのか」、「そろそろ人間でもグラフトしてみたら」といった諸先輩のご批判を受けながらも、しつこく材料開発を続けてきた。何と言っても放射線グラフト重合法には魅力がいっぱいだった。めげていた頃に、江川博明先生（当時、熊本大学工学部）に「あなたがやらんでだれがやる！」と

励まされた。たいへん、たいへんありがたかった。

謝 辞

研究は映画づくりみたいなものだと思います。わたしたちの今回の映画では、制作者が須郷高信さん、新米監督がわたし、主演が学生さんという具合です。主演を見事に演じた千葉大学の学生さん、東京大学の学生さんに感謝します。千葉大学への転任のときには、装置、器具などなどの移動がたいへんでした。その時期にわたしを助けてくれた久保田昇氏（旭化成工業）、清原恵氏（日清製粉）に感謝いたします。わたしと学生をいつも激励してくださる須郷高信さん、片貝秋雄さん、原研高崎の皆さん、ありがとうございます。

引用文献

- 1) 斎藤恭一，須郷高信，猫とグラフト重合，丸善（1995）.

High Performance of Ion-Exchange Polymeric Materials Prepared by Radiation-Induced Graft Polymerization

Kyoichi SAITO

Department of Materials Technology, Chiba University
1-33 Yayoi, Inage, Chiba 263-8522, Japan

(Received June 3, 1999)

Summary

Radiation-induced graft polymerization is applicable to the modification of various shapes of trunk polymers; by this technique, we have prepared novel ion-exchange materials based on porous hollow-fiber membranes made of polyethylene. The ion-exchange-group-containing polymer chains were appended onto the pore surface uniformly across the membrane. This assisted in the transport of target ions to the ion-exchange group by convective flow. In addition, the graft chains extended from the pore surface toward the pore interior due to electrostatic repulsion. This phenomenon enabled the multilayer binding of proteins into the graft chains. The ion-exchange polymeric materials exhibited superior performance over conventional ion-exchange materials.