医療業界における表面科学の役割

下 村 政 嗣

東北大学原子分子材料科学高等研究機構・多元物質科学研究所 ☎ 980-8577 宮城県仙台市青葉区片平 2 丁目 1-1

(2011 年 1 月 17 日受付；2011 年 3 月 8 日掲載決定)

Biomedical Application of Surface Science : Honeycomb Patterned Polymer Films as Novel Biomedical Materials

Masatsugu SHIMOMURA

Tohoku University
Sendai, Miyagi 980-8577

(Received January 17, 2011 ; Accepted March 8, 2011)

This report describes universities-industries collaborations on biomedical applications of self-organized honeycomb-patterned polymer films, which are prepared by using physical surface phenomena based on water droplet condensation during evaporation processes of polymer film casting. The film company has established engineering processes of regularly porous polymer film fabrication. The textile company has developed high-performance adhesion preventing polymer films having asymmetric nano-honeycomb structure under collaboration with the film company. Covered biliary stents are newly developed and released by the medical device company. Honeycomb-patterned polymer films are supplied to the medical device company from the film company.

KEYWORDS : self-organization, honeycomb film, cell culture, adhesion preventing film, covered biliary stent

1. は じ め に

先般 NHK で、東京女子医大の岡野教授が開発した細胞シートに関する特集番組が放映された¹⁾。温度応答性高分子の表面科学が、医療応用に供された我が国発の成功例である。抗血栓性や潤滑性など、医療分野では材料表面の特性がその機能を決定すると言っても過言ではない。医療材料やバイオマテリアルに関する研究は歴史も古く、また研究対象や課題は多岐にわたるので²⁾、医療業界における表面科学の役割を俯瞰するのは筆者の任ではない。本稿では、「表面における自己組織化的な物理現象が材料加工に使える」と提唱し続けてきた大学の研究者が、写真フィルムの製造を生業（なりわい）とした精密化学メーカー、医薬医療に強い繊維会社との産学連携によって、表面科学を特徴とする医療材料の開発に至ったケーススタディーを紹介したい。編集部からは、

“個人が関与したトピックスを中心にすえて取り上げ”，“会員が専門とする分野が広いので歴史的なことを加え”，さらには，“個人が経験された興味深い裏話なども含めて”という“注文（許可？）”を頂戴しているので、やや“プロジェクト X”風に（つまり、物語風に）記述することにした。

2. ハニカムフィルム

2.1 発見のいきさつ：セレンディピティー

Fig. 1 に、我々がハニカムフィルムと呼んでいる多孔質高分子フィルムの走査型電子顕微鏡像を示す（断面像から明らかのように、厳密には「蜂の巣」様構造ではない）。このフィルムは偶然発見された。筆者は 1987 年に、当時、最新技術であった蛍光顕微鏡による気水界面単分子膜のその場観察をするために³⁾、文部省（当時）在外研究員としてミュンヘン工科大学の Sackmann 教授の研究室に派遣された。高分子化学出身の筆者は、単分子膜とキャストフィルムを比較しながら実験をするのを

Fig. 1. (color online). SEM images and schematic formation mechanism of "honeycomb" film.

常としていた。蛍光プローブを添加し、単分子膜作成用に調整した高分子のクロロホルム希薄溶液をスライドガラス上にキャストし、早く乾燥させるために息をふきかけた。“上手に”息を吹きかけなければフィルムが白濁することは経験的に知っていた。通常、白濁フィルムは破棄していたのであるが、生物物理の研究室には至る所に蛍光顕微鏡があり、(合成化学者にとって蛍光顕微鏡が珍しく) ついつい白濁フィルムの蛍光イメージを観察した。驚くほど規則的な構造に、Gaub 博士(現ミュンヘン大学教授)と議論はしたものの、Sackmann 先生から「先にミッションを片付けろ」と言われ⁴⁾、写真だけを撮って帰国した。

その後、北海道大学電子科学研究所で Karthaus 助手(現千歳科学技術大学教授)とともに、高分子キャストフィルムの乾燥過程における散逸構造形成と dewetting の組み合わせによってマイクロパターンが形成される事象⁵⁾を研究している時に、偶然にも修士課程の学生だった丸山則彦君が同じ構造を作った。その時は、研究室にも顕微鏡や画像処理関係の装置が揃っていたので、一気に機構解明まですすんだ。Fig. 1 にその形成機構を模式的に示す。

キャスト溶液から蒸発する溶媒が気化熱を奪うために高分子溶液の表面温度は著しく低下する。その結果、高い湿度条件下では溶液表面に結露がおこる。このことは溶媒キャスト法のような湿式製膜時においては、白濁によるフィルムの失透や表面の平滑性低下などをもたらす好ましくない現象として、製造現場では知られていた。結露した水滴のサイズは驚くほど揃っており、溶媒の蒸発とともに成長しながら自発的にパッキングし、溶媒の蒸発に引きつづき水も蒸発する。最終的には高分子の薄膜が残ることになるが、非水溶性の高分子を溶質とした場合、水滴の配列が鋳型となって高分子フィルムに規則

的に細孔が形成されることになる。サイズの揃った微粒子を集積し、それを鋳型として“インパース・オパール”と呼ばれる多孔体を作成する技術がある。通常、シリカ粒子などが用いられ、鋳型の除去に酸処理などを施すので、多孔体に使われるポリマーには制限がある。我々の手法では、水にさえ溶けなければ多様な高分子に適用できることから、一般的な多孔質フィルム作製法としての可能性を持っている。

論文をまとめている時に、西田仁君(現科学技術振興機構)が、ショッキングな論文を持って来た。Strasbourg の Francois らが、ポリスチレン・スターポリマーやポリスチレンポリパラフェニレン共重合体を二硫化炭素溶液からキャストすることでハニカム形状が自己組織化的に形成されることを 1994 年の Nature に発表していたのである⁶⁾。

この課題を続けるかどうか研究室でも議論をした。この時点で我々は、水滴の安定化に界面活性のある高分子を添加すれば適用範囲が広がることを経験的につかんでおり、種々の溶媒やポリマーなどで実施例を積んでいたもので、汎用的な製膜技術になるとの予感を持っていた⁷⁾。さらに背中を押してくれたのは Strasbourg にいる旧友の Decher 教授であった。彼は、Francois らのグループが解散した(Pau に異動)ことを教えてくれ、さらにマサツグ(筆者)の仕事は総合的で汎用的な技術になったのだから続けるべきだ、と継続することを強く薦めてくれた。

後から知ったのは、もう一つドイツのグループが、我々同様、Francois とは独立にハニカム構造の形成を見だしていたことである⁸⁾。その後、ハニカムフィルムの研究は世界中に広がり、物理系の研究者が参入したこともあって(物理学者の厳密さからするとハニカム構造ではない)、現在では Breath Figure(呼気像)を利用した加工技術として検索したほうがヒットする論文数は多い。

我々の手法は、リソグラフィーや金型を使わない、自己組織化ボトムアップ・ナノテクノロジーの典型例であり、また、その背景には複雑系現象が潜んでいる。実用化を睨みながら、非線形現象に詳しい研究者との交流も図るようになった。非平衡現象を冠した研究グループを基礎研究所に持つ大手化学メーカーに、我々の技術を売り込みに行ったこともあった。段々と色々な業種の企業が研究室を訪ねて来るようになった。その多くは、デバイスや材料をイメージした共同研究の提案であった。一方、そのころから、シャーレのなかで一枚一枚作っていても応用には供せないとの気持ちがあったので、製膜技術に詳しい企業との連携を探っていた。富士フイルム(株)とは田口敏樹氏や岩永宏氏と 2000 年から共同研究

を展開していたが、浅見正弘氏をはじめ生産技術センターの山崎英教氏、伊藤晃寿氏、新事業開発本部（当時）の鷺巢信太郎氏、白土健太郎氏が訪ねて来られ、“心中するつもり”で生産技術の開発を始めることとなったのは2003年である。

2.2 ハニカムフィルムの医療応用

ハニカムフィルムの応用については、当初よりバイオ分野を考えてはいたものの、“細孔に細胞を固定したりアクター”程度のイメージしかなかった。とにかく細胞とどのような相互作用をするものなのかを調べよう、ということで西川雄大助手（現科学技術振興機構）をマックスプランク研究所（マインツ）のKnoll教授のもとに派遣した。電子回路上での細胞培養を担当していたOffenhäuser博士が独立してユーリッヒ大学に移る前でもあったため、表面プラズモン絡みの研究をまとめ⁹⁾、帰国してから本格的な細胞実験を始めた。当時の電子科学研究所には生体工学系の研究室が複数あり、血管の流体力学を研究していた狩野猛教授、和田成生助教授（現大阪大学教授）に手ほどきを受けて血管内皮細胞の培養を行った。我々が開発したCAPと呼んでいるアクリルアミド系両親媒性高分子や、カチオン性界面活性剤と複合化したヘパリンやデキストラン硫酸などのポリイオンコンプレックスから形成されるハニカムフィルム上に内皮細胞は接着し、多孔体培地であっても細胞培養が可能であることを初めて見いだした¹⁰⁾。

北海道大学における“九州大学の同窓会”で、偶然、医学部第一外科の藤堂省教授と飲んだのがきっかけとなって、田中賢助手（現山形大学教授）のグループが藤堂研の指導のもと肝細胞の培養を始めることになった。藤堂教授は著名な移植外科医で、ピッツバーグ大学から北大に着任された歓迎の会であった。肝臓再生を目的にかかげたハニカムフィルム上での肝実質細胞の培養実験で、ビギナズラックとも言える結果を得た。後になって、ハニカムフィルムの材質や表面科学、力学物性などが、細孔径とともに重要な制御要因になることを見いだすことになるのではあるが、この時は孔径に応じて培養挙動が大きく異なることを見いだした。この時の実験条件では約10ミクロンの孔径を持つハニカムフィルム上でスフェロイド（細胞の凝集塊）が形成された^{11,12)}。この成果を皮切りに、付加価値の高い材料開発を目的として、バイオ・メディカル分野への応用に力をいれることになる。

当時、再生医療学会やバイオマテリアル学会で発表をしても、医療材料としては使えないのではないかと、との厳しい意見を頂戴したこともあり、あまり注目はされてはいなかった。ハニカムフィルムの特徴である規則的な

多孔性が細胞培養挙動に影響を与えることをアピールするために、血管内皮細胞、神経幹細胞¹³⁾などの細胞種に対し、接着形態、増殖性や分化能に対する効果を調べることにした（ただし、細胞種を増やすことに焦点を合わせ、生分解性高分子であるPCL（ポリカプロラクトン）だけを用いたために、材料の効果を見失う結果になってしまったのは反省すべきであった）。徐々に医学系の先生方の目にも触れるようになり、大阪大学医学部の澤芳樹教授とも知己を得た。それを契機に仲野徹教授を拠点リーダーとする21世紀COEプログラム「細胞・組織の統合制御にむけた総合拠点形成」と長田義人教授（現理化学研究所）をリーダーとする北大21世紀COEプログラム「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」とのジョイント・シンポジウムを開催することもでき、医工連携にも寄与する所があった。

また、医療材料やデバイスを開発している企業からの共同研究の申し込みも徐々に増えた。2002年には、帝人（株）の福平由佳子氏、兼子博章氏、鷺見芳彦氏（現北海道大学特任教授）、平坂雅男氏らとの共同研究がはじまる。帝人のねらいの一つは、軟骨再生¹⁴⁾の足場となる生分解性基材¹⁵⁾の開発であり、医学部ともコンタクトを取っていた。その後、帝人と北大は包括連携協定を結ぶことになり、我々も形成外科の安田和則教授との共同研究プロジェクトを始める。

3. 製造装置開発と癒着防止フィルム開発

3.1 地域新生コンソーシアム事業

このような背景のもとで、2004年から北大北キャンパス内に建物を持つ北海道科学技術総合振興センター（ノーステック財団）を管理法人として（担当：畠隆氏（現北海道大学）、山中芳郎氏）、北大、富士フイルム、帝人、ラボ、シンセメック、北海道立工業試験場の産学連携、地域連携チームを組織し、経済産業省の地域新生コンソーシアム事業の支援を受けて「細胞培養デバイス用微細孔径ハニカム膜の単一工程製造技術の開発」プロジェクトをスタートした。湿式法による写真フィルム作製の技術と膨大なノウハウを持つ富士フイルムが設計し、地場企業である松本英二社長率いるシンセメック（株）が装置を組み立てた。工業試験場からは吉田光則氏が参画し、ハニカムフィルムの構造検定、とりわけ孔径やその配列の均一性を評価する方法の確立を行った。帝人とラボは、それぞれ、足場材に適した材料の探索と細胞培養評価、細胞培養バックなどの医療デバイスの設計を担当した。北大側は、設置間もないナノテクノロジー研究センターに所属する筆者、藪浩助手（現東北大准教授）、電子科学研究所の居城邦治教授、松尾保孝助手

(現北大准教授), 2003年からスタートした文部科学省の科学技術振興調整費「北大リサーチ&ビジネスパーク構想」の「移植医療・組織工学プロジェクト」の山本貞明教授と田中賢助教授, 創成科学研究機構(創成研究機構の前身)からは高橋浩企画部長・教授(現早稲田大学客員教授)と土方健二氏(現科学技術振興機構)が参画した。

創成科学研究機構は, 当時の丹保憲仁総長(現北海道総合研究機構理事長)が, キャンパス再開発構想において研究所群を北部キャンパスに集積する提案をしたことに端を発し, 2002年に学内の組織改革, システム改革を進めるための先駆的・実験的な部局横断組織として設置された。電子科学研究所も下澤楯夫所長(現北海道大学名誉教授)の英断で, 2002年に設置されたナノテクセンターの資格面積を創成科学研究棟建築に提供し部局横断に協力した。また, 創成科学研究機構には, 企業, 地域社会との連携・協力関係構築の中核拠点としての役割もあった。研究企画部に多くの企業出身のスタッフを配し, 「知の創造から知の活用」をキャッチフレーズとした「北大型包括連携」と呼ばれる産学連携の方式を提案したことも, ユニークな試みであった。包括連携の第一号である日立製作所とは, その後「未来創業・医療イノベーション拠点形成」事業にまで展開する。我々も包括連携の枠組みにおいて, 日立研究所の宮内昭浩氏, 桑原孝介氏らと, ナノインプリント法で作製したナノピラー構造体上での細胞培養に関する共同研究を行った¹⁶⁾。

創成科学研究機構は2003年から科学技術振興調整費の受け皿となり, 医学部, 工学部, そして電子科学研究所の支援のもとに医工連携の「移植医療・組織工学プロジェクト」を開始する。表面科学者である山本貞明教授は, 「ハニカム構造フィルム上におけるフィブロンectinの吸着構造と細胞接着」¹⁷⁾で第19回表面科学会論文賞を受賞した。皮膚科の清水宏教授, Mcmillan博士(現クイーンズランド大学教授)とは, ハニカムフィルム上でのヒト表皮角化細胞(Epidermal Keratinocyte)の吸着・増殖性の孔径効果や¹⁸⁾ハニカムフィルムの皮膚創傷治癒効果¹⁹⁾を検討した。

コンソーシアムによって製膜装置第一号が完成し, 細孔径の制御ができ, 大面積, 均一性に富むフィルム作製が実現した(Fig. 2)。孔径の制御を含め, 装置の基本は湿度制御であり, 試行錯誤で作製した初号機に空調機が占める部分は少なくない。初号機はノーステック財団が管理するコラボ北海道に設置しており, 現在では研究開発用として, 富士フィルム足柄工場にある2号機, 3号機と補完的に稼働している。

2年間のコンソーシアム・プロジェクトの成果は,

Fig. 2. (color online). Small pilot plant for honeycomb-film fabrication designed by Fuji Film.

nanotech2007大賞のバイオテクノロジー部門と, 第二回モノづくり連携大賞(日刊工業新聞社)の栄誉に浴することになった。この連携が高く評価された背景には, メンバー全員が認識を共通化し, 頻繁に連絡・確認をしたことと, 管理人や企画部の動きが的確で迅速だったことがある。畠氏は銀行, 山中氏は電力会社の研究部門からの出向であり, 高橋, 土方両氏は大手化学企業で企画・開発の豊富な経験を積み, 知財にも精通している。知財の微妙な駆け引きや, “異文化”とも評せられる企業の論理と大学の都合をすりあわせ, win-winの関係を構築することは彼らなくしてはできなかった。国立大学に知財本部や産学連携本部が設置された今でも, 大学プロパーの職員では, 彼らのように迅速的確には対応できないのではないだろうか。

また, 振興調整費とは別に, 北海道, 札幌市, 北海道経済連合会, 北海道経済産業局などで構成される「北大リサーチ&ビジネスパーク構想推進協議会」の支援を受けたことも, 受賞には大きく寄与している。

3.2 癒着防止フィルム開発に向けて

2004年10月11日, 日経新聞は, 帝人が新しい癒着防止フィルムの開発に成功したことを報じた。外科手術後の癒着防止は, 術後のQOLにおいて重要である。現在世界で市販されている癒着防止材は, Johnson & Johnson社のInterceed, Genzyme社のSeprafilmなど数種類ある。また, 癒着防止材料は, 医療材料の中でも特に成長が著しく(年率約10%), 2020年の国内市場規模は約440億円, 全世界では約2200億円との予測もある。市販の癒着防止材としては, ヒアルロン酸や再生酸化セルロースを主成分とする膜が利用されている。これらの膜は, 体液等で膨潤したゲル化皮膜を形成することで創傷部位に密着し癒着を防止するものであるが, 最大の難点として, 乾燥時には脆く破れやすい厚膜状であること, 濡れるとすぐにゲル化するため患部などの濡れた表面で貼り直しができないなど, 取り扱い性に問題がある。現

状に於いて、我が国では腹腔内と骨盤腔内の手術に限定されているが、利便性、手術中の取り扱い性などの面で多くの課題が解決されれば、適用範囲はさらに広がると考えられている。

Fig. 3 に、帝人が提案した新しい癒着防止フィルムの作用機序とマウス腹腔内癒着モデルにおける予備実験の結果をしめす²⁰⁾。非貫通性の非対称構造ハニカムフィルムを用い、多孔質構造に基づく毛管力と保水量によって損傷部位に吸着することで術後の癒着を防止することを特徴としている。ゲル化剤ではないのでポストイットのように貼り直しも可能で、柔軟性もありハンドリングにすぐれており、内視鏡手術などにも供せられる。

3.3 NEDO ナノテク部材プロジェクト

コンソーシアム事業において生産技術を確立したことを背景に、2007 年には NEDO「ナノテク・先端部材実用化研究開発」テーマとして「非対称ナノハニカム構造を持つ高機能癒着防止膜とその自己組織化製造プロセスの開発研究」を公募提案し、採択された。この年、筆者らは東北大学多元物質科学研究所に異動していた。東北大多元研、北大（電子研、創成科学、医学部）、富士フィルム(株)、帝人(株)、ならびに帝人からの再委託先として金沢大学医学部がメンバーとして参画した医工連携チームである。NEDO の事業は、革新的なナノテクノロジー（自己組織化・自己集積化、薄膜成長、ナノインプリント、ナノ空間、ナノファイバー、高度材料界面制御、精密ビーム加工、高次組織制御技術等）を活用し、異業種連携、川上・川下の垂直連携で行うデバイス化研究開発について、ステージゲート方式で絞り込みを行うことを前提に支援を行うものである。3 年間の受託研究であるステージ I（大学が研究代表）と、その後 2 年間、マッチングファンド方式の助成事業であるステージ II（企業が研究代表）で構成されている。ステージ I において確立したシーズのうち、実用化シナリオ、経済情

勢、技術動向からみた実用化の妥当性について、ステージゲート方式で絞り込んだもの等について、実用化に向けた試験・評価・製品試作等の研究開発の支援が行われる。

我々の課題は、ハニカムフィルムを用いて、密着性、膜厚、柔軟性などの制御が可能で様々な形状の創傷部位に対応可能な取り扱いに優れた癒着防止膜の開発である。ハニカムフィルムのような多孔体の吸着力は、主として多孔質構造に基づく毛管力と保水量に支配されるものであり、孔径が小さいほど毛管力は大きくなるものの保水量は減少する。毛管力と保水量の積である密着力の孔径依存性をシミュレーションすると、数百ナノメートルの細孔径で最も大きな密着力が期待された。そこで、数百ナノメートル（ $600 \pm 300 \text{ nm}$ ）の領域で孔径制御された生分解性高分子からなる非対称ナノハニカムフィルムを作製する装置を開発するとともに、その生産技術を確立することが課題であった。さらに、ハニカムフィルムの小孔径化、特にナノサイズ化の生産技術が確立できれば、癒着防止機能に限らずオプティクスやエレクトロニクスなど、ナノテクノロジーが活躍する多様な応用分野への波及効果も期待される。

孔を小さくするには早く結露させ、早く溶媒を蒸発させるのがポイントである。藪助教（当時）が考案したブレード塗布法を基に、伊藤氏が設計した装置は、 $12 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ の大サイズで細孔径 600 nm のフィルムを実現した。アクリルアミドゲルを組織のモデルとした吸着力測定においても、孔径が小さくなるほどハニカムフィルムの吸着力は大きくなり、これまでの実験では、細孔径 800 nm のハニカムフィルムで孔のないフラットフィルムの 10 倍以上の吸着力が得られた。

もう一つの課題は、生分解性と安全性である。福平研究員は、高分子材料にはポリ乳酸など数種類の生分解性脂肪族ポリエステルを用い、水滴安定剤として数種類のリン脂質を選んで、ハニカムフィルム作製を検討した。その結果、フォスファチジルエタノールアミンが最適であること、さらに $2\text{--}3 \mu\text{m}$ にまで孔径を小さくすることも可能なことを見出した。福平氏は、居城教授の指導の下、社会人ドクターとして北大学院理学研究科に入学、藪助教との共同研究の成果などをもとに学位を取得した。複数のリン脂質の表面張力を測定したところ、フォスファチジルエタノールアミンが他の脂質よりは大きな値を示すことから、水滴の安定化には適切な表面張力があることを見いだしたのである²¹⁾。

居城教授と松尾助教の課題は、孔径のその場測定技術の開発である。 $300 \text{ nm}\text{--}1 \mu\text{m}$ の孔径に対応するために、レーザー光による干渉を用いて製膜プロセス時に孔径と規則性の測定を行う必要がある。測定対象となるハニカ

Fig. 3. (color online). New strategy of adhesion preventing film and evaluation in animal model.

ムフィルムは、一定の孔径と周期構造を持つ。このことを利用して可干渉の光源としてレーザー光を用い、細孔径の一定範囲に照射した際に生じる反射あるいは透過光を観察する。周期性と均一な孔径を反映してレーザー光は周期性と有限のスポット径を持つ干渉パターンを生じる。この干渉パターンを解析することによりナノスケールの孔径と周期性を求めることができるのである。アルゴンイオンレーザー (514 nm) を用い、シングルモードファイバー、あるいはマルチモードファイバーで顕微鏡に導入する光学系を作製し、多孔体のモデル系として 500 nm の細孔が規則配列している陽極酸化アルミナ膜からの干渉像と孔径測定に成功した。

3.4 緑内障治療

緑内障は、何らかの原因で視神経に障害がおこり視野が狭くなる病気で、眼圧の上昇がその病因の一つである。40 歳以上では 20 人に 1 人は緑内障だといわれている。眼球内では毛様体 (Fig. 4 の 1) から分泌されシュレム管 (2) から排出される房水 (3) によって眼圧が発生するので、線維柱帯 (4) を切除して強膜 (5) に開口部を作成し房水の排出路とすることで、眼圧を下げるのが線維柱帯切除術 (トラベクトミー、濾過手術) である。排出された房水は、結膜下 (6) に濾過胞 (7) を形成する。しかし、創傷治癒による癒着によって排出路が縮小・消失し、眼圧低下の効果が失われることがあるため、創傷治癒を抑制するためにマイトマイシン C (MMC: 抗がん剤性抗生物質) を併用する。しかし、MMC の副作用により強膜軟化症や、結膜が薄くなることで結膜から房水が染み出すことにより低眼圧を引き起こしたり、感染しやすくなったりする。MMC の代わりに癒着防止フィルム (8) を排出路に埋植し、排出路の確保をする新しい手法が考えられる。線維柱帯切除術にはゲル化剤である既存の癒着防止フィルムは使用できなかった。

金沢大学眼科の杉山和久教授、東出朋巳講師、奥田徹彦医師は、ウサギ緑内障治療モデルを確立し、ハニカム構造膜の眼圧上昇抑止効果を確認するとともに、既存の

Fig. 4. (color online). Honeycomb-patterned film as an adhesion barrier in Glaucoma filtration surgery (Trabeculectomy).

治療法である抗生物質を用いた化学療法との比較を行い、ハニカム構造膜の有効性を確認した²²⁾。膜厚 14 μm のポリ乳酸とカプロラク톤の共重合体ハニカムフィルムは帝人で作製したものである。

ウサギの結膜下に房水の貯留スペースを作成し、濾過胞を形成させる緑内障治療のウサギモデルを作製し、ハニカムフィルムの有効性を検討した。その結果、ハニカムフィルムを埋植した群が、何も処理しない群よりも濾過胞の生存がよいこと、眼圧が上昇しないことを見出した。さらに、MMC を使用した群と比較したところ、ハニカムフィルム埋植群は同等の成績を示し、緑内障治療にハニカムフィルムが有効であることを見出した。また、比較のために表面が平滑なキャストフィルムを用いたところ、切開した組織には吸着しなかった。

また、埋植後、フィルムの回りに血管が異常に発達することもなく、眼の充血などの不具合は見られず、ハニカムフィルムの安全性を確認することができた。さらに、長期間の有効性を観察した結果、ハニカムフィルムを設置した群は、3 か月間にわたって濾過胞を維持していることが確認された。

ステージ I における研究開発により、従来品とは異なる作用機序による癒着防止効果が確認された。特に、眼科領域での使用は画期的である。また、消化器外科、呼吸器、泌尿器科、小児科、神経外科、婦人科、皮膚科など、北大病院をはじめとする医療現場のヒアリングを実施し、各領域で手術における癒着が問題となっている疾患、既存の癒着防止材が有する問題点などを把握した。これらの結果から、ハニカムフィルムは、腹腔内や骨盤腔内の適用を目的とした既存の癒着防止材のみならず、すべての外科的手術における創傷部位の自然治癒の誘導にも応用できる高機能癒着防止膜として期待されることが明確になった。

3.5 第二ステージの課題

民主党政権下の厳しい予算状況のもとでのステージゲート絞り込みは、NEDO そのものが“仕分け”の対象になる状況にもあり、熾烈な戦いであった。富士フィルムを代表として提案したステージ II 提案は、2010 年 3 月、無事に採択された。(1) 非対称ナノハニカムフィルムの量産化装置の開発および非対称ナノハニカムフィルムを用いた前臨床試験、と (2) 医療応用が可能な GMP 準拠施設での生産に向けた課題抽出、が課題である。癒着防止膜の開発は、厚労省の承認・認可を必要とする長期課題である。ステージ II では、研究成果の早期実用化を図るために、(3) ハニカムフィルムを培養皮膚モデルなどの細胞培養足場材に適用し高機能な細胞デバイスを開発する、ことを目指した新たな課題を設

け、(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) と北九州市立大学が新たに参画した。

J-TEC は、自家培養表皮「ジェイス」の製造販売承認を取得した再生医療ベンチャーであり、畠賢一郎氏、菅原桂氏を中心に、まずは「皮膚モデルの高性能化」を図る。畠賢一郎氏は臨床医の経験もあり、医師の立場から癒着防止膜の組織学的評価をして頂く。北九州市立大学の中澤浩二准教授は、スフェロイドアレイ化チップを独自に開発しており、ハニカムフィルムとの組み合わせによる高性能化を図る。

ステージ II では、研究開発体制も強化し、富士フィルムでは、プロジェクト代表である山崎英数氏、伊藤見寿氏、石原司氏に加え小橋創一氏が新たに参画、帝人では山我美佳氏に代わり弘中克彦氏のもと、兼子氏、速水隆志氏をはじめ、組織学に詳しい広瀬治子氏の協力もある。東北大では、細胞培養に詳しい河野喬仁博士（原子分子材料科学高等研究機構）が参画した。さらに、2010年8月の富士フィルムとジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社との資本提携は²³⁾、両社が再生医療材料の研究・開発を加速させ事業化推進を重点課題にした点で、我々にとっては追い風である。

4. カバード・ステントの開発と製品化

“表面科学”を駆使して作製した材料の医療応用に関して、もう一つの例を紹介し、本稿をまとめることにする。2010年5月13日、日本ゼオン株式会社の100%子会社であるゼオンメディカル株式会社は、独自開発した世界初の新製品“ゼオステントカバード”を販売開始した。内視鏡用胆管カバード・ステントである“ゼオステントカバード”は以下の特徴を持つ。

「胆管ステントは胆管閉塞を筒状の金属で広げて胆汁の流れを確保する処置具で、ステントに膜を巻いたカバードタイプと膜を巻かないベアタイプの二種類がある。ゼオステントカバードは、内視鏡用では世界で初めてのレーザーカットタイプの胆管用カバード・ステントで、従来のカバード・ステントの問題点が改善されている。これまでの内視鏡用カバード・ステントはステント本体がレーザーカットタイプでないため、ステント拡張時にステントの長さが短縮する。そのため、拡張前にステントを体内に留置する位置決めが困難であった。今回販売を開始するゼオステントカバードでは短縮がほとんどなく、ステントの位置決めが容易となる。ステント本体はベアタイプのゼオステントプラスで実績のあるデザインで、十分な拡張力と柔軟性に富んでいる。カバード膜も、エラストマー素材による伸びのある柔軟なハニカム膜を使用しており、フレキシビリティのあるカバー

ド・ステントとなっている。そのため、体内留置後も胆管の形状に合わせて拡張することができる。また体内留置後の位置ずれもしにくい構造を持つ。」(日本ゼオン株式会社のプレスリリースより²⁴⁾)

ここで用いられるハニカム膜量産化の技術は、富士フィルムが開発したものであり、その背景には“産産学連携”の成果があった。ゼオンメディカル社の豊川秀英氏、福留明氏には、筆者が研究代表を務めた「高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料の創製」プログラム(2002～2008年)(科学技術振興事業団(当時、現科学技術振興機構 JST)の戦略的創造研究推進事業(CREST):茅幸二領域代表「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」)、さらにはJST プラザ北海道の「自己組織化法を用いた細胞増殖制御機能を有する医療デバイスの開発」(2003～2006年)に参画して頂いた。とりわけ、地域新生コンソーシアム事業とJST プラザ北海道の事業は、産学連携による出口指向の研究開発でもあり、両プロジェクト間では適宜、情報交換を行っていた。

ハニカムフィルムを胆管ステントの被覆材料に用いようとする発想は、豊川氏がハニカムフィルム上でがん細胞の増殖が抑制されることを見いだしたことに端を発する。JST プラザ北海道の事業では、浜田淳一准教授(北海道大学遺伝子病制御研究所)の協力を得て、数十種の癌細胞について検討を重ねた。産産学による“垂直連携”で、二つのプロジェクトの成果を組み合わせ実用化に至るまでには、研究開発部隊だけではなく両社の知財や法務担当も巻き込んだ諸々もあったが、関係者の熱意が製品の上市を可能とした。

5. ま と め

2001年の第1回産学官連携サミットの成果を踏まえて2002年からの産学官連携推進会議開催と、文科省の指導による大学への産学連携推進本部設置がなされて久しい^{25, 26)}。産学連携本部は、大学が「創出する知」としての“表面科学の成果”を企業活用に供するための「装置」である。少ない経験ではあるものの、二つの大学において産学連携による研究開発に携わってきた筆者らにとって、これからの産学連携本部の自立と強化は重要な問題である。産学連携と産学連携本部のありかたについて、現場の研究者や企業の参画のもとで、見直すべき時期にあるのではないだろうか。

筆者の好きな言葉に、It's a small world. (六つの隔たり)という情報理論がある²⁷⁾。6人のキーパーソンと知り合えば、世界がわかり世界とつながる。人の繋がりが成功の秘訣である。表面科学はインターフェースを対象

とする学問であり、異分野連携、ヒューマン・ネットワークをもつないでくれた。

最後になったが、能登環奈氏、三尋木浩子氏、嶋ゆかり氏、山口耕作氏、大野文氏、森田みゆき氏、森田有香氏、伊藤絵美子氏、前田悠氏、野田有希子氏、三木康史氏、鍵谷圭氏、岡部豊氏、林和志氏に謝意を表す。

文 献

- 1) NHK 2009 年 10 月 13 日放送 爆笑問題のニッポンの教養「あなたの細胞生き返ります」<http://www.nhk.or.jp/bakumon/previous/20091013.html>; NHK 2011 年 1 月 12 日放送 プロフェッショナル仕事の流儀「“夢の医療”に挑む～再生医療・岡野光夫～」<http://www.nhk.or.jp/professional/2011/0110/index.html>
- 2) 例えば, “医用材料の化学” 化学総説 21 日本化学会編 (1978); “医用高分子材料” 医用高分子材料編集委員会編 (学会出版センター, 1981); “次世代医療のための高分子材料工学” 監修 秋吉一成, 岸田晶夫 (シー・エム・シー出版, 2008).
- 3) 下村政嗣: 表面科学 **31**, 35 (2010).
- 4) M. Shimomura, K. Fujii, P. Karg, W. Frey, E. Sackmann, P. Meller and H. Ringsdorf: Jpn. J. Appl. Phys. **27**, L1761 (1988).
- 5) O. Karthaus, K. Ijro and M. Shimomura: Chem. Lett. **7**, 821 (1996).
- 6) G. Widawski, M. Rawiso and B. François: Nature **369**, 387 (1994).
- 7) N. Maruyama, T. Koito, T. Sawadaishi, O. Karthaus, K. Ijro, N. Nishi, S. Tokura, S. Nishimura and M. Shimomura: Supramol. Sci. **5**, 331 (1998).
- 8) L. Govor, I. Bashmakov, F. Kaputski, M. Pientka and J. Parisi: Macromole. Chem. Phys. **201**, 2721 (2000).
- 9) T. Nishikawa, J. Nishida, R. Ookura, S. Nishimura, V. Scheumann, M. Zizlspenger, R. Lawall, W. Knoll and M. Shimomura: Langmuir **16**, 1337 (2000).
- 10) T. Nishikawa, J. Nishida, R. Ookura, S. Nishimura, S. Wada, T. Karino and M. Shimomura: Mater. Sci. Eng. C, **8/9**, 495 (1999).
- 11) 松下通明, 蒲池浩文, 松本秀一郎, 森田恒彦, 小林智, 田村仁志, 大久保尚, 佐藤雄久, 田中 賢, 下村政嗣, 藤堂 省: 低温医学 **30**, 37 (2004).
- 12) M. Tanaka, K. Nishikawa, H. Okubo, H. Kamachi, T. Kawai, M. Matsushita, S. Todo and M. Shimomura: Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp. **284/285**, 464 (2006).
- 13) 鶴間章典, 田中 賢, 福嶋伸之, 下村政嗣: 高分子論文集 **61**, 628 (2004).
- 14) Y. Fukuhira, H. Kaneko, M. Yamaga, M. Tanaka, S. Yamamoto and M. Shimomura: Colloids and Surfaces A, **313/314**, 520 (2008).
- 15) Y. Fukuhira, E. Kitazono, T. Hayashi, H. Kaneko, M. Tanaka, M. Shimomura and Y. Sumi: Biomaterials **27**, 1797 (2006).
- 16) 齊藤 拓, 高橋亮介, 根本雅文, 小林豊茂, 桑原 孝: 日立評論 **88**, 754 (2006).
<http://www.hitachihyoron.com/2006/09/pdf/09b06.pdf>
- 17) 山本貞明, 田中 賢, 角南 寛, 新井景子, 高山あい子, 山下慈京子, 森田有香, 下村政嗣: 表面科学 **27**, 502 (2006).
- 18) J.R. Mcmillan, M. Akiyama, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Goto, R. Abe, D. Sawamura, M. Shimomura and H. Shimizu: Tissue Enginnering **13**, 789 (2007).
- 19) J.R. McMillan, M. Tanaka, M. Akiyama, H.A. Long, H.J. Qiao, S. Yamamoto, R. Abe, K. Kodama, M. Shimomura and H. Shimizu: J. Dermatol. **35**, 630 (2008).
- 20) Y. Fukuhira, M. Ito, H. Kaneko, Y. Sumi, M. Tanaka, S. Yamamoto and M. Shimomura: J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. **86B**, 353 (2008).
- 21) Y. Fukuhira, H. Yabu, K. Ijro and M. Shimomura: Soft Matter **5**, 2037 (2009).
- 22) T. Okuda, T. Higashide, Y. Fukuhira, Y. Sumi, M. Shimomura and K. Sugiyama: J. Glaucoma **18**, 220 (2009).
- 23) http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0433.html?link=n2u
- 24) <http://www.zeon.co.jp/press/100512.html>
- 25) <http://www8.cao.go.jp/cstp/sangakukan/index2.html>
- 26) http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/sangaku/0810310.htm
- 27) D. Watts and S. Strogatz: Nature **393**, 440 (1998).