高分子物質類の生体膜透過には、能動輸送の性格を持った例がかなり認められる。このような能動輸送の性格を含んだ物質透過となると、ミンスケールの人工系では今のところ見通しが無い。

討 論 会

「生体膜と膜透過現象」

シンポジウムから

司 会 味 香 修*

唯今から討論に入ります。先ほど6人の講師の方々へ人工肺、人工腎臓、生体膜における能動輸送、逆浸透、ウルトラフィルトレーションなどの講演をして頂きました。これらの話は膜の透過という点に関しましては共通のものではありますが、内容は広い範囲に亘っておりますので、これらの討論はいくつかのテーマに区切って進めたいと思います。最初に中林先生、吉田先生の話を中心に、膜を用いた人工臓器として人工肺と人工腎臓の問題についてご討論願います。

人工膜の透過性

中谷（鐘淵化学）：中林先生にお伺いします。人工肺の所で、最後にCO₂の透過性の方がO₂の透過性よりも重要であると強調されておられましたが、表1の数値をみますとCO₂の透過性の方がO₂の透過性よりも大きくなっていますね。これは肺の膜としてはCO₂の透過性が大きくないといけないという理由で特に集められたということですか、それとも膜の一般的性質なのですか。

中林：私がCO₂の透過性を重要視しなくてはならないといったのは、結局生体からCO₂をとる時には推進力を高めるためにCO₂の分圧を上げることができないためです。はっきりした数値を覚えていないのですがたしか40mmHg、要するに低いわけです。O₂の方は760mmHg以上に上げることも可能です。私はそういう意味で申し上げたので、結局生体の環境は手を加えられないから、そちらは自然のままにプロセスを考えなければいけないということを強調したかっただけです。

中谷：それはよくわかるのですが、ここにあるようなCO₂の方が透過性が高いというのは膜として一般的

表 1 ポリアルキレンスルホンの酸素・炭酸ガス透過性

	O ₂	CO ₂	CO ₂ /O ₂ Ratio
シリコンゴム	69	307	4.4
シリコン/ポリカーボネート	18	112	6.2
C ₁₆ /C ₁₈ SO ₂	14	60	4.3
C ₁₈ SO ₂	9	39	4.5

な傾向にあるのですか。

中林：それは知りません。これはたまたまこういうデータがあったので参考までにのせただけです。

中谷：先程先生がいわれた生体がいじれないから生体膜としてはCO₂の透過性の方が重要であるということですが、もしこのようにCO₂の方が大分大きいということであるならば、むしろ膜を探す場合O₂の透過性の方が律速になるのではないかと思ったのですが。

中林：申し上げたいのは、たとえば4倍だとしますとCO₂の分圧40mmHgの場合、O₂は160mmHgなわけですね。O₂の方はコンプレッサーを使って、いくらでも推進力を上げることができるわけです。だからもっとよい膜を作りたければ、CO₂の透過性ということ念入りに考えて、CO₂の透過がべらぼうにより膜ができれば、メカニカルにO₂の分圧を上げて、すぐにでも使える可能性があるということです。たとえば人工血液の場合でもそういう話があって人工血液で動物が生きているという表現をよくマスコミの方がいわれますが、よく調べてみると高圧のO₂の中で生きているわけですね。私達は普通生きているといえど空気中で生きていると考えるわけです。だから同じ生きているという機能を持つという表現をしても、なかなか難しいところではないかと思います。

中谷：どうもありがとうございました。

吉田（京大）：実は先程中林先生と私、人工肺における膜の抵抗の重要性という問題について議論したのですが、化学屋と化学工学屋の意見の違うところがあります。少なくとも従来使われている膜を用いる限り、膜型人工肺ではO₂に対して膜の抵抗はあまり考える必要がないというのが私の結論です。血液へのO₂の吸収は非常に速い反応を伴う化学吸収でO₂で飽和された血液の境膜をO₂が純物理的に拡散する速度によって吸収速度が律速される。つまり血液境膜支配なんです。

問題はCO₂ですが実は血液の中ではCO₂は主として重炭酸イオンとして含まれていましてCO₂の放散は単純な拡散ではなく化学吸収の逆なんです。血液からのCO₂の放散速度は、まだあまりよく研究されていないのですが、面白い問題だと思います。血液とO₂を直接接触させる従来の人工肺の場合ですと、膜はないわけですが、むしろCO₂が抜け過ぎて困るので、O₂の中にわざわざCO₂を入れてあまり早く抜けないようにしているんです。膜型の場合どうなるか、私よく知りませんが

* Osamu AJica（正会員）武田薬品工業（株）本会編集企画委員

全抵抗に対する膜の抵抗のパーセントは、そう大きいのではないんじゃないか、ただ先程申しましたように血液から CO_2 の放散の問題は化学工学的にはよく判っていないので、よく研究されてからでないと、はっきりした結論は申し上げかねます。ただ境膜抵抗という考え方を化学屋さんの方でも是非とり入れていただきたい。それから化学屋さんの方で測られた膜の抵抗の中に流体の境膜抵抗が含まれている場合があるようです。これはもちろん攪拌速度を種々変えてみればいいわけで、例のウィルソンプロットか、なんかでやらないと境膜抵抗は除けない。ガスの場合は余り問題にならないかも知れませんが、それでも膜の抵抗を測る場合に境膜の考え方を入れないと間違った結果がでるということです。

江口(鍾淵化学): 最近米国で人工肝臓の特許が成立したとか聞いておりますが、これについて何かお教え願いませんか。

司会者: 中林先生、吉田先生いかがでしょうか。

吉田: 私は医者ではありませんので、まちがったことをいうかも知れませんが、人工肝臓というのは従来からあります。一つは肝障害のときに血液の中の有毒物質を物理的に除去する装置で、この場合の人工肝臓は原理的には人工腎臓と変らないわけです。もう一つは生きている動物の肝臓を使いまして、動物と人間の血液を膜を隔てて交流させて患者の肝機能を代行させるものです。

肝臓の働きというのはまだ完全にはわかっていない。非常に沢山の酵素があって、いろんな作用をしているわけですが、その肝臓の働きのうちの一部をやらせるなら、その働きをする。酵素をマイクロカプセルに入れて、血液に触れさすことも考えられます。また動物の肝細胞を適当に処理して用いることもできるかも知れません。

江口: それから最近ある講演会でゼオライトの吸着特性について聞いた中で、ゼオライトは水溶液中のアンモニア、その他窒素化合物を非常によく吸着するらしい。活性炭は殆んど吸着しないのですが。今おききました講演の中で、そのような吸着などにゼオライトを使用するのは面白いのではないのでしょうか。

中林: ゼオライトには種類が多く、はっきり申し上げられませんが珪酸とアルミナのナトリウム塩の型のもあると思います。今ご指摘になったことが本当なら、非常にショッキングな話ですが、恐らくゼオライトがそんなに簡単にアンモニアをとるわけないと思います。私もゼオライトとか、いろいろな化合物で触媒の担体に使っているものをチェックしてきましたがアンモニアは全く吸いません。たとえばこのゼオライトをアンモニア水に入れますとたしか pH がどんどん上っていく筈です。これはナトリウムがどんどん溶出してくることだと思います。たしかに吸うことは吸ってもナトリウムを絶体出さないという加工ができるのなら非常に福音だと思います。

ます。

江口: どうも。ゼオライトというのはその時の講演では吸着ではなくて、その機構はイオン交換ということでした。それでナトリウムがアンモニアと変って pH が上るんだと思います。

中林: それはたしかにアンモニアイオンをどこかで、何とか吸いたいというときには可能ですが、これを人工腎臓の中に組み込むことはナトリウムを出す、すなわち生体の中に入る危険があることですね。生体内ではナトリウムの濃度を一定に保たなければいけない。しかし皆様方は食事のときにナトリウムを摂取されるので余分なナトリウムは捨てなければならない。この為人工腎臓を用いるので、ナトリウムが体内に入るとことは人工腎臓の機能に逆行すると、私は判断しますが。ゼオライトで Na 型でないものもありますが、アンモニアを吸収するのはイオン交換によるものと考えられ、Na 型同様に生体にイオン変化を与えることは具合が悪いのです。アンモニアを分子としてとりこみ、代りになにも放出しないものが欲しいわけです。

江口: どうも有難うございました。

脂質黒膜と生物細胞膜

司会者: 次に萩平先生のお話にありました能動輸送の問題と、それから花井先生のお話に関係のある生体膜と合成膜との関連につきまして、ご討論願いたいと思います。

まず最初に先程出しました脂質黒膜 (Black membrane) について、この黒膜系の研究はどの程度まで進んでいるのか、実用化まで、どの程度までいけるのでしょうか。花井先生いかがですか。

花井: 初めての方もあるかも知れませんが、借越ながら、脂質黒膜について、ごく簡単に説明いたします。

脂質黒膜というのは、脂質、就中リン脂質を用いて、この二分子層の膜を作ることです。二分子程度の厚さ、即ち $50 \text{ \AA}$ という非常に薄いものです。

こういう黒膜系の事の起こりは生物細胞膜の構造にあるのです。生物学者の多年の経験事実、電子顕微鏡観察、脂質単分子膜の物理化学的知見などから、生物細胞膜の最小の基本単位構造は、リン脂質の二分子層状態であろうと考えられたのです。これはその後も変形を受けながらも、基本線としては支持されて来ました。それではもっと積極的に物理化学的操作で、脂質の二分子膜を作ってみようということになり、15年くらい前から、この脂質二分子層膜を作る試みが始まったのです。材料としては、細胞膜から抽出したリン脂質、特にレシチンを用います。水中でこのレシチンの極めて薄い膜を作ります。

これを長焦点の顕微鏡で観察します。膜は直径1mmぐらいの円形の穴に張られるのですが、光をあてても反射する光がなくて暗く見えます。そこで黒膜と呼んでいます。いろんな考察によりますと、この黒膜は厚さが50Åくらいです。すなわち光の波長(5,000Å)より二桁も小さい値です。光学の方の考察によりますと、観察に用いる光の波長より桁ちがいに小さい厚さの薄膜は反射光が無くなるので、そのため黒く見えるのです。

さてこうして出来た脂質黒膜と生物細胞膜とを比較してみますと、膜の厚さ、電気容量、絶縁破壊電圧、膜表面張力、水透過率などの諸量は、人工黒膜と天然の生物細胞膜とで大体同程度の大きさなのです。このような点で、人工の脂質黒膜は生物細胞膜の類似系といえそうです。

ところが黒膜と細胞膜とで非常に違う点の一つあります。それは電気抵抗です。細胞膜の電気抵抗は、 $1 \sim 10^5 \text{ohm} \cdot \text{cm}^2$ の程度であるのに、脂質黒膜では $10^6 \sim 10^9 \text{ohm} \cdot \text{cm}^2$ という範囲にあります。すなわち5桁くらい違うのです。電気抵抗はイオンまたはイオン化した物質の通過しているめやすになります。したがって脂質黒膜はイオン類を通さないということになります。生物細胞膜では、イオンを適当に、かつ選択的に通すので、興味ある現象や特性が発現しております。それで現段階としては、人工脂質黒膜に加工(修飾といいます)を施して、イオン透過能力について、何とかして細胞膜と同じような程度にまで持ってゆきたいと努力しているのです。そしてさきの私の話の中の表2*に挙げたように、黒膜の物質透過能力を高めようと、いろいろな場合について試みられております。

さきに司会者からご質問のありました点についていうならば、黒膜の特性発現は、臨床医学または実用面にプラスするところまで達していないが、その方向に進んでいると思います。

もう一つ問題になる点は、黒膜は 1mm^2 という小さい膜面なので物質透過量も非常に少ない。それで化学工学的スケールに高めてゆけば透過量も増大し、実用面に応用できるようになるかと思ひます。

小腸における膜透過性

福島(関大): 萩平先生に教えて頂きたい。小腸の場所によって吸収の選択性があるという報文があるそうですが、たとえばアミノ酸(蛋白質)は小腸の上から下まで全般で、脂肪(脂肪酸、カルボン酸)はたしか小腸の上部から中部で、糖類は殆んど上部で行われているときいています。先程の先生のご説明の中でなぜ小腸の膜だけではなくて、小腸全体が部分的に組織が変わっていないのか。——私は物質によって場所によって選択性ができる

というのは一つの分離方法であると工学的に思うのですが、具体的にはどのようなことがあるのでしょうか。

萩平: 小腸の部位によって吸収の分坦があってもいいのではないかと。たとえばアミノ酸は上部だけで、糖は中部だけで能動輸送されるのではないかとご質問と思いますが、特別の物質を除いては部位による吸収の分坦は行われておりません。アミノ酸と糖はいずれも能動輸送は上部小腸で強く、下部では弱いといわれております。しかし上部小腸では能動輸送がおこらず回腸でみられるものがあります。その代表的なものは胆汁酸です。またビタミンB₁₂も回腸から吸収されその他の部位からは吸収されません。このビタミンは特異なもので、胃液中に分泌される内因子と称される一種の mucoprotein と結合して複合体を形成致します。この複合体は回腸粘膜とだけ特異的に結合し、それ以後の吸収過程は今のところわかりませんが生体内にとりこまれます。脂肪は大部分中性脂肪の形で摂取されますが胆汁酸とリパーゼの作用で2分子の脂肪酸と2-モノグリセリドに加水分解されます。これらの物質と胆汁酸、コレステロール、磷脂質などが加わってミセル(micelle)と称する直径3~10 μ の透明な微粒子を形成致します。ミセルは拡散により吸収されますので部位による差は通常認められません。小腸粘膜内でミセルから再び中性脂肪が合成され、小腸粘膜で別箇に合成されたあるタンパク質、コレステロールなどと結合してカイロミクロン(chylomicron)となり、リンパ管を通して血中に入り、脂肪組織で中性脂肪として貯蔵されたり肝臓で利用されます。

司会者: 生体膜における能動輸送というのを伺いまして工学にはまだ程遠い感じが致しました。医学の分野で能動輸送というところを積極的に利用して治療するか、あるいはその他これの応用は手がけておられるのでしょうか。

萩平: 医学の分野でも主として能動輸送をやっているのは基礎医学者が主で、臨床のほうでは、たとえば腎臓の専門家も少しやっております。しかし結局は能動輸送のメカニズム自身が充分判っていないので現在のところ治療に能動輸送を応用しているということはないように思ひます。

高分子膜と生体膜

司会者: この辺で化学工学と医学の接点、あるいは化学工学と高分子化学の接点、また新しい分野への化学工学の展開、こういったことにつきて、今日の話に関連させてご討論願ひます。花井先生お願い致します。

花井: 表2*のいちばん右側の行、すなわち「化学工学的」という行ですが、今日いろいろおききした講演や討論内容から、この行を埋めてゆくと他の分野との接点

* 花井氏講演における表2(本文15ページ参照)

討論会会場スナップ

についての状況が整理できると思います。たとえばこの表2*で、透過物質の種類について、どこまで手を着けたのでしょうか。また手をつけられる見込みのあるのはどの点でしょうか。そういうことをお伺いしたいのですが。

吉田： これは化学工学というよりは高分子化学の問題ではないかと思います。化学工学というのは残念ながら膜自体のことは何もできていない。膜の外の境膜とかをあれこれ考えているだけで、むしろ中林先生あるいは、そこにおられる中島先生の方のご専門に属するのではないかと思います。

司会者： 中島先生お願いします。

中島(京大)： 実は今日は勉強させて頂くつもりでしたが何も準備しておりませんが。今の質問ですが例えば表2*の5番目については分子量にもよると思います。たとえばアミコン社から出ているメンブランでかなりのところまで分けられると思います。4番目のところですが、私の方では膜の材料の方向、すなわち膜の調製と物性の方に興味が有り、膜の材料が高分子電解質であるか、また非電解質であるかということが透過性という機能に着目すると非常に重要なことです。透過が拡散機構で行われるという考え方をしても電解質と非電解質の膜では機能がまったく異ってきます。たとえば逆浸透などでは詳細なデータが出ておりまして両者の差は非常に顕著なものがあります。ですから私たちは膜の材料の面からいろんなことを考えていきたい。先ほどの中林

先生のお話では、非常に均一な膜であって、たとえば人工腎臓の膜ではセルローズ系の膜以外に膜がないようなことでしたが、なぜそのようなセルローズ系の膜がお医者さんの立場から、よろしいのかお尋ねしたい。また均一な膜と、もう少し複雑な構造を持った膜、たとえば先ほどの話の中にもシリコンとポリカーボネートのブロック重合体ということがありましたが、ブロック重合体で製膜いたしますと非常におもしろいパターンが出てきます。このようなそれぞれの構造を持った膜の生体への応用、血液の凝固に対する構造の影響とかを物理化学をやっている立場からはお医者さんにお教え願えばありがたいと考えています。

中林： 中島先生に質問されたのですが、セルローズ系の膜がどうして王様で他のものが使えないかということですが、私自身も以前にずいぶんたくさん膜をいろいろ作ってみて、一生懸命に透析槽という所に張ってみて、結論は合成高分子の膜はだめだなと思っているわけですが。しかし先ほどの吉田先生の講演の中で、先生がいわれたようにセルローズ系の膜(cuprophaneなど)を使うというのは、限界が判ってきたわけですが。中分子量といわれる分子量5,000位までの、非常に微量ではあるが何か判っていない有毒の物質がとり去られずに徐々に蓄積されていくらしいということが判ってきて、それではもう少しカットオフの分子量が高いものが欲しいということになってくると、私はやはり合成高分子の膜をもう一度検討しなければいけないんじゃないかと思ってお

ります。cuprophane というのはご存知の方もあると思いますが、すでに設備投資、設備の償却の終わったものから出てくる産物で、非常に安定しているものです。いろんな利点、欠点はあるけれども、あらゆるファクターを考えるとトータルでは、まあまあ cuprophane が一番いいなあというのが現状です。

福島： なぜ合成高分子の膜は人工腎臓に使えず、今日でもセルローズ系のみ使われているのか、もう少し詳しく説明して頂けませんか。

中林： 一番大きな理由は Kolff がセルローズ系膜を使って尿毒症患者の延命に成功し、それ以後セルローズ膜が一般的になり、新しい膜より安全性の点で安心感もてるからでしょう。特に高分子素材に知識の少ないお医者さんが使うのですから……。私の目からみても、吸水状態での強度、特にメンブランの内外で 300mmHg 程度の圧力差をかける血液透析にあってはセルローズに軍配をあげざるをえません。合成高分子は水中での強度はなるほど大きいかもしれませんが、ポリマー鎖はほとんど水を吸わないために強度が低下しないのであって、吸水状態で強度を出すというような要求はこれまで合成高分子にはなかったといえるようです。おまけに応力集中をうける部分があるし……。今後は水を吸っても強度が低下しないような分子構造のポリマー（結晶部分と非結晶部分があり、非結晶性部分が水を吸って透過性をあたえる）の開発が大切なような気がします。あと一つは、ポリマーは疎水性の高いもので、製膜法によって適当な孔をあけ、しかも多孔質であっても強度的には安心できるようなものが欲しいと思っています。

伊藤(阪大)： 最近人工心臓で動物が2週間以上生存すると聞いていますが、抗血液凝固性材料に特別進歩があったのでしょうか。

中林： 人工心臓によって牛が2週間以上生きようになっても、新しい材料が使われたためでなく、手術法や、術後の動物管理が上手になったためであって、初期の頃から抗血栓性材料の進歩が重要であるといわれ、今日でもいわれていますが、このように成績は向上しています。血液の流れ、特に乱流がおこらないようにするなど人工心臓の形態はすでに分研究されています。2週間も人工心臓を使っていると、材料の疲労の問題も現実になってきています。心臓が疲労のために破損しては工合がわるい。抗血栓性の問題についてはまだわれわれは何も知らず経験的に物事をいっているにすぎませんが、これが本格的に解決される時は、われわれが生命をコントロールできる可能性を見出す時ではないでしょうか。ガンの正体をつきとめる方が先であるように思います。

医学と工学との接点

司会者： ほかに何かございませんか。――

人工臓器、あるいは医療産業の分野に化学工学の人達がでていこうとする場合、従来はお医者さんと町工場の人とが先に人工臓器などを作ってしまった後を追っかけるようにして化学工学の人が理屈づけをやるような例が多かったと思います。もう少し早い段階でメディカルの分野に化学工学の専門の知識をもって研究者が入り込むということは非常に困難なことなのでしょう。吉田先生いかがですか。

吉田： ちょっとむずかしい質問ですね。化学工学の理屈を知らなくても人工臓器はできるわけです。しかし、よいものを作ろうとすれば、やはり味香さんのいわれたように早い段階から化学工学者が医学部の方や高分子化学の方と一緒にやるべきだと思います。その場合われわれにいったい何ができるかといいますと、物質移動の計算などをやるのも結構なのですが、それよりも効率のよい装置を考案すること、特に全体のシステムを考えたことの方が重要な問題だと思います。たとえば人工腎臓だったら、どのようなシステムにしようかということ。これがわれわれの知恵を活用できる分野だと思います。化学工学者だけでやるということは非常に危険でありまして、とんでもないことをやる恐れがあると思います。

萩平： 私自身医学部におります関係上、人工臓器にかなり興味を持っております。人工臓器をいろいろ考える場合に、化学工学の分野の方、それから基礎医学者、臨床医、高分子の方々などたくさんお集りになるのは結構なことだと思います。しかし問題はお互いに接点がないと、ただしゃべっているだけでは全然進歩がない、それでお互いに接点といいますか、どこかで結びつける位の勉強が必要ではないかと思います。そういう意味で私自身このシンポジウムに出席させていただきました。

司会者： だいたい予定の時間になりましたので、せっかくおもしろいところに話が展開してまいりましたが、このへんで終了させていただきたいと思います。今日はお忙しい所ご出席いただきました6人の講師の方々、会場の皆様方、それぞれのご専門の分野からの貴重な発言ありがとうございました。このシンポジウムのねらいの一つでもありました「化学工学の新しい分野への展開を求めて」という目的のある程度達せられたのではないかと思います。

――特集 おわり――