合成高分子膜の生医学的利用

今 西 幸 男

京都大学工学部 〒606 京都市左京区吉田本町

Biomedical Applications of Synthetic Polymer Membranes

Yukio Imanishi

Department of Polymer Chemistry, Kyoto University, Yoshida Honmachi, Sakyo-ku, Kyoto 606

The biomedical applications of synthetic polymer membranes are based upon following properties of polymers: (1) the biocompatibility represented as the blood compatibility and the tissue compatibility, (2) the processability represented as the spinning of hollow fiber and the micro-encapsulation, (3) the chemical functionality and its regulation by the polymer effect, (4) the mechanical properties and the biostability. The contributions of these characteristic properties to the following aspects of biomedical application are discussed: (1) The hemopurificatory membranes such as artificial kidney, plasma separator and artificial oxygenator, artificial skins, and contact lenses, (2) the diagnostic and therapeutic membranes such as drug-releasing membrane and immobilized-biopolymer membrane for clinical chemical assay, (3) the artificial cell membrane such as drug delivery system and hybridized cell membrane. The unsolved problems involved in the present stage of biomedical application are pointed out, and the subjects of future challenge are targeted.

Key word: Hemopurificatory membrane, Artificial skin, Contact lens, Diagnostic membrane, Therapeutic membrane, Artificial cell, Hybridized cell membrane.

1. はじめに	3. 診断・治療用高分子膜
2. 人工臓器用高分子膜	3.1 医薬徐放性膜
2.1 人工腎臓・血漿分離膜	3.2 生体高分子固定膜による
臨床化学分析
2.2 人工肺用気体交換膜	4. 脂質膜と細胞工学
2.3 人工皮膚・コンタクトレンズ用
高分子膜	4.1 ドラッグデリバリーと人工細胞
	4.2 細胞と高分子のハイブリッド膜
-

1. はじめに

私たちの生活には多種多様な高分子製品, 高分子材料が使用されており, これらなくしては文化的な人間生活が成り立たないと言っても過言ではない. 高分子化合物は種々の形態で利用されるが, 有史以来私達に最も馴染んできた形態は繊維であろう. 現在私達の身の回りには, 木綿や麻, 羊毛や絹などの天然繊維や, アセテートなど

の半合成繊維, そしてナイロン, ポリエステル, アクリルなどの合成繊維がある. 合成繊維はいまや製造量においては天然繊維をしのぐようになり, 天然繊維には見られない新しい性質を備えたものも多く作られている. 私が強調したいのは, これらの合成繊維は天然繊維と同じもの, あるいは代替物を作ること为目标として開発されたものではないということである. 高分子化合物を低分子化合物の付加重合から合成できることを示したのは

Staudinger である。重縮合では高分子量のポリマーはできまいという Staudinger の予言に逆らって(?) 多くのポリアミドを合成しナイロンを生み出したのが Carothers であった。ポリエステルからは繊維は生まれまいという Carothers のご託宣に逆らって、ポリエステル繊維テリレンを生み出したのは英国 I.C.I. 社の研究者であった。合成繊維を生み出し、実用化した原動力は、高分子化学それ自身の未開拓分野に対する研究意欲であったと思われる¹⁾。

最近の高分子材料の利用形態のうち、最も関心をよんでいるものは膜である。包装材料、バリアー材料としての利用に始まり、物理化学的な機能を賦与した高分子膜として限外濾過膜、イオン交換膜、そして逆浸透膜等が開発された。もっと最近になるとさらに高度な化学機能をもちせた高分子膜として、感圧・感熱性フィルム、光選択吸収性農業用フィルム、酸素富化膜、そして光エネルギー変換膜等が開発され、検討中である。本稿において取扱う生医学用膜は高機能性高分子膜の究極とも言うべき、高次化学機能性、生物機能性を有する高分子膜である。このような高度な機能性をもつ高分子膜を開発しようとするとき、一般に取られる方法は目的とする機能を実現するような分子構造の設計、すなわち分子設計である。そのとき参考にするのが生体膜である。私がここで再度強調したいのは、高分子膜の開発は生体膜の機能を再現しようとして行われて来たものではなく、合成高分子化合物の機能化により新しい用途を開拓しようとする高分子化学本来の意欲によって行われたということである。

したがって、合成高分子膜の生医学的利用を概観するに当たって、高分子化合物のどのような特徴が利用されているかということを常に念頭に置いて考えたい。生医学的高分子膜において利用されている高分子化合物の特徴の第一は、材料の血液適合性や組織適合性に代表される生体適合性である。第二は中空系の紡糸やマイクロカプセル化において示される成型加工性である。第三は高分子の化学機能性と高分子効果である。すなわち、高分子の化学的改質により新しい機能を導入でき、官能基の分子内協同作用により機能の増大や調節ができるという高分子化合物特有の性質である。第四は優れた力学的性質と生体内安定性、その他である。ここでは主に第二、第三項に重点を置いて考察してみたい。

2. 人工臓器用高分子膜

人工臓器とは、機能の廃絶した臓器を合成物をもって

取り替えるものと考えられがちであるが、むしろその臓器の機能を代行し、治癒、延命を図るためのものと考えていただきたい。これまでに脳と胃を除くほとんどすべての臓器および器官に対して人工臓器が開発され、その一部は実用化されている。これら人工臓器のうち、高分子膜を利用する最も重要なものは人工腎臓や血漿分離膜にみられる溶質透過性血液浄化膜である。人工腎臓と同様広く使用されているものに、人工心肺と呼ばれる気体透過性血液浄化膜がある。さらに、直接血液に触れることは少ないが、気体透過性が要求される人工皮膚やコンタクトレンズが存在する。これらについて順次検討を加えたい。

2.1 人工腎臓・血漿分離膜

ヒトの腎臓は糸球体毛細血管での濾過と尿細管での再吸収を組み合わせることによって、血液中の老廃物の除去を行っている。糸球体基底膜の孔径は約 $50\text{\AA}$ と比較的大きく、アルブミンをはじめとする血液タンパク質の透過性は悪いが、それらより低分子量の血中老廃物の透過速度は大きい。また、水や電解質の透過性は非常に良い。しかしこれらの低分子物質は生体にとって必要物質であるので、いったん糸球体を通過したのち、尿細管で再吸収され、生体の定常性が維持される²⁾。人工腎臓は最も広く実用化されている人工臓器であり、セルロース系の高分子あるいは合成高分子の膜による血液透析により血中の老廃物を除去しようとするものである。現在 4 万人を超える慢性腎臓病患者が人工腎臓による血液浄化を受けている。人工腎臓用材料と型の変遷を 鶴田 禎二氏の文章³⁾ を参考にしてたどってみよう。人工腎臓のはじまりは、1912 年に Abel らがコロジオン膜を用いて食塩水に対して血液透析を行ったときとされている。1923 年には G. Ganter が腹膜透析による血液浄化を行ったが、1938 年に W. Thalhimer がセロファンチューブを透析膜に使用し、セロファンが登場した。1944 年に W. Kolff がコイル状セロファンチューブを用いた人工透析器を用い、最初の臨床利用に成功した。1948 年にはセロファンの平膜型透析器が考案され、1960 年には F. Kiil により積層型(キール型)人工腎臓が発売された。1965 年 Cordis-Dow 社が中空糸型透析器を開発し、小型化に成功して以来、中空糸型透析器が盛んに使用されるようになった。その頃 ENKA-Glanzstoff 社がキュプロファンをチューブ状、平膜の形で売り出して以来、セロファン透析膜は急速にキュプロファンによって置き換えられた。我が国では旭化成(株)が1975年に世界で初めて人工腎臓用キュプラ中空糸の生産を開始し、現在では世界に

おける人工腎臓用キユブラ中空系の市場の35%を占めるに至った。

現在人工腎臓用膜材料として使用されている高分子化合物を、使用形態別に分類すると次のようになる⁴⁾。

コイル型：再生セルロース（銅アンモニヤ法）

キール型：再生セルロース（銅アンモニヤ法）、ポリ
リアクリロニトリル

中空系型：再生セルロース（銅アンモニヤ法、酢酸
セルロースの脱アセチル化）、酢酸セル
ロース、ポリメタクリル酸メチル（ステ
レオコンプレックス）、エチレン・ビニ
ルアルコール共重合体、ポリウレタン

高分子材料としてセルロースおよびその誘導体が圧倒的に多く利用されているのは、上述のように人工腎臓へのアプローチが合成高分子化学工業の誕生以前から始まり、再生セルロースやセルロース誘導体だけが優秀な膜を作り出していたことの名残りであろう。しかし、我が国における再生セルロースの製造高は1978年には、ビスコースレーヨン 336 千トン、銅アンモニヤレーヨン 25 千トンと圧倒的に前者が多い³⁾。それにもかかわらず人工腎臓用素材として銅アンモニヤ法レーヨンが使用されるのは、ビスコースレーヨンに比べて表面が平滑で緻密な膜が得られ、血液の損傷が少ないためではなかろうか。セルロース系の膜を人工腎臓として使用する場合の問題点としては、長時間の使用中に神経障害が生じたり、短期使用の初期に白血球の一過性の減少が起こることがあげられている³⁾。

ポリメタクリル酸メチルは極めて一般的な合成高分子材料であり、プラスチック材料として広く利用されている。1930年代に合成繊維への関心が高まったときにもポリメタクリル酸メチルからの繊維の製造が早速テストされたが、あまり性能の良い繊維は製造されず、それ以来繊維材料としての利用は行われなかった。その後付加重合の立体化学の制御技術が進み、イソタクチックおよびシンジオタクチックポリメタクリル酸メチルが合成され、それぞれのジメチルスルホキシド溶液を混合すると、両型のポリマー間に不溶性コンプレックス（ステレオコンプレックス）が生じることが見出された。この場合、シンジオタクチックなシーケンスとイソタクチックなシーケンスとの間の立体化学的結合が生じると、そこに微細な結晶構造が発生し、それが柔軟なポリメタクリル酸メチルの集合体に適度な強度を与えることになる。また、ステレオコンプレックスが生じた段階では多くのジメチ

ルスルホキシド分子が分散、含浸しているが、これを水と置換すると水分子が分散、含浸した膜ができ上がる。本来疎水性高分子であるポリメタクリル酸メチルがこうして適度な親水性をもつ膜を与えることになる。材料としての強度を与えるには疎水性高分子が適しているが、生体適合性や物質透過性をもつためには親水性が必要である。ポリメタクリル酸メチルステレオコンプレックスは透過透膜としてはあまり適当でなかったが、人工腎臓用膜材料として優れた性質を備えていることが見出された。1974年のことである。この材料を用いると血液透析中の白血球の一過性減少は最も軽微であるといわれている³⁾。

ポリビニルアルコール繊維としてビニロンがある。エチレン・ビニルアルコール共重合体は、親水性のポリビニルアルコールのシーケンスに疎水性のポリエチレンを導入させ、機械的強度と透水性のよい繊維を作り出すことを目的として開発されたようである。しかし耐熱水性に難点があり、繊維としてよりも、酸素透過性の低いバリアー膜として優秀な性質をもつことが見出された。その膜が血液浄化用の膜として利用されているわけである。エチレン・ビニルアルコール共重合体は、疎水性のエチレン（25～50%）と親水性のビニルアルコールから成るランダム共重合体であるといわれている³⁾。原因はよくわからないが血液適合性が良好で、中空系型人工腎臓は抗凝血剤ヘパリンで一度処理するだけで、再処理をほとんど必要とせず長時間血液透析を行えるという。

これら合成高分子膜による血液浄化法は、透析、吸着、汙過という物理化学的現象を応用して行われている⁵⁾。従来最も広く利用されてきたのは血液透析法である。これは膜内外の濃度差を利用して溶質除去を行うもので、通常の血液透析膜では分子量数百程度までの比較的低分子量物質がよく透過・除去される^{5,6)}。最近では、血液透析に加えて、血液灌流、血液汙過、血漿分離が出現している。血液灌流は活性炭を合成高分子の皮膜で覆い、血液を灌流することにより分子量数百から数千の物質の吸着除去を行うものである。血液汙過は膜内外の静圧差を推進力として血液浄化を行うものであり、低分子量物質から分子量1万～2万程度の比較的大きな分子までを除去することができる。血液透析に比べて低分子量物質の除去効率は低いといわれている^{5,6)}。一方、血液透析では中分子量物質の除去の点で、血液汙過や血液灌流に及ばないと言う。お互いの欠点を補うため血液透析汙過が考案された。しかしこの方法では水や低分子イオン等の回収が不可能であり、改めて尿管機能をも有する人工腎臓膜の開発が要望される⁵⁾。

近年、免疫疾患や腎不全の治療に血漿分離法（プラズマフェレシス）が適用されるようになり、大きい関心を持っている⁶⁾。例えば新生児でRh不適合のため黄疸が強度な場合とか、肝不全のように高分子量物質やその血漿タンパク質との結合体が疾病の原因となる場合、さらには免疫複合体の腎糸球体沈着による腎不全や糸球体透過性の異常^{2,6)}に対しては、血漿を分離し交換する方法が有効な治療法として脚光を浴びている。上述の血液浄化法では、血液タンパク質を含む血漿は血球成分とともに血液中に保持される。したがってあらためてこれらから血球成分を回収して生体へ返し、血漿を分離する必要があった。さらに、血漿中には有用なタンパク質が含まれており、これを分離回収することが望ましい。従来は血球をヘパリン投与下で遠心分離し、比重の小さい血液を血液成分から分離する方法が取られていた⁶⁾。この方法は連続操作も可能であるが装置が高価であり、血小片がある程度混入する欠点がある。そのためこの3年ほどの間に高分子膜による血漿分離が急速に進歩した。膜による血漿分離では血漿と血球の分離はもとより、血漿中のアルブミンの分画も可能になっている。分離法の原理は前述の血液浄化法と同様であるが、血液浄化膜の孔径が最大 $40\sim 50\text{\AA}$ であったのに対し、血漿分離膜のそれは $200\sim 500\text{\AA}$ と大きい。血漿分離膜素材としては血液浄化膜と同じものが使用されるが、Plasmafluxと呼ばれるものはポリプロピレン膜である。

人工腎臓や血漿分離膜の開発によって中空糸型膜の開発は大きい貢献をなした⁷⁾。Fig. 1はポリメタクリル酸メチルステレオコンプレックスの乾湿式紡糸による中空糸の製造を示す⁸⁾。ポリマー濃度、非溶剤の種類、試料原液の流下速度、風乾部分の長さ、延伸速度等により中

Fig. 1 血漿分離膜用中空糸の製造例。
東レ(株)野木立男氏提供

空糸の内径、膜厚、膜孔径が調節される。一般に透析による物質移動では両流体の接触形式が移動性能に影響する⁹⁾。血液と透析液の接触形式は、コイル型では十字流、キール型と中空糸型では向流であり、その他並流型もあり得る。移動性能は向流>十字流>並流の順に低下するから、向流型接触形式をとる中空糸透析膜の溶質移動性能は最も高い部類に属する。また平板型膜のような支持台を必要としないため血液との接触面積を大きくとることができる。

高分子膜を用いる血液浄化法における問題点の第一は材料の生体適合性の向上である。第二には溶質選択透過性や能動輸送機能、すなわち尿細管機能をもつ膜材料の開発である。第三に透過効率の高い膜材料の開発をあげねばならない。腎糸球体と中空糸型透析膜を比較すると、糸球体の毛細管膜の内径が小さく ($10\mu\text{m}$)、長さが短く ($350\mu\text{m}$)、膜厚が薄く ($0.05\mu\text{m}$)、いずれも血流量を高め (1000ml/min)、濾過速度を増加 (120ml/min) させるのに役立っている¹⁰⁾。第一の問題点、膜の生体適合性を向上させるため種々の試みがなされている。とくにブロックあるいはグラフト共重合体を膜の素材として利用することが考えられる¹¹⁾。第二の選択透過機能をもつ膜材料としてはポリ (α -アミノ酸) 膜の利用が考えられる。ポリ (α -アミノ酸) 膜は透水性が優れていて、しかも水溶性溶質をよく遮断するという、通常のポリマーにはみられない興味深い性質をもっている¹²⁾。また、金属イオンと特異な相互作用をもつ官能基を導入した高分子膜も製造されている¹³⁾。第三の透過効率の高い膜材料の開発には多くの化学工学的問題が関与する。しかし高分子化学の問題として、第二の問題点で取扱ったような膜材料の設計や改質による透過性の向上¹⁴⁾と、薄膜化、多層化技術の併用⁴⁾により、これらの問題点を克服できると考えられる。

2.2 人工肺用気体交換膜

人工心肺は心臓手術に際し心臓の動きを止める必要がある場合に使用され、血液を全身に送るポンプ部分と、血液が止まるために生じる肺の機能を補助する人工肺とから成っている。人工心肺は昭和30年代のはじめから使用され始め、現在では累計約10万セット、年間約1万セットが使用されている。ここで考えるのは人工肺部分であり、合成高分子膜の人工肺への利用についてである。

ヒトの肺では 250ml/min の酸素量が必要とされる。丹沢宏氏の解説⁴⁾によれば、ヒトの肺では大きさ $0.1\sim 0.2\text{mm}$ の肺胞が約300万個並列状態に集合して気体交換を行っており、膜面積は $50\sim 100\text{m}^2$ に達するという。また

Table 1 人工肺用膜として使用されているポリマーの25°Cにおける気体透過係数
($\text{cm}^3 \text{ (STP)} \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg} \times 10^{-10}$)

	酸 素	二酸化炭素
ポリジメチルシロキサン	50.0	270.0
ポリジメチルシロキサン/ポリカーボナート共重合体	16.0	97.0
ポリアルキルスルホン	6.0	25.0
ポリテトラフルオロエチレン	1.1	2.5

膜厚は0.2~0.6 μm と薄く、そのため血流量は4~5l/minに達し、酸素化能力は15l/minの高さである。これに対し、現在市販もしくは開発中の膜型人工肺では膜面積は0.35~5.3 m^2 に過ぎない。膜厚は25~500 μm と大きく、そのため血流量は0.5~3.5l/minと低い。酸素化能力は80ml/min m^2 であり、必要酸素量をまかなうためには3 m^2 以上の膜面積が必要となる。これは現在達成可能な膜面積の上限に近い値である。

人工肺用気体交換膜に対する要求は、これまでの考察によれば明らかなように、血液浄化膜に対する要求と基本的に同一である。すなわち、気体透過性の優れた膜材料を開発し、その薄膜を作り、膜面積を増加させる工夫が必要である。有効な気体交換を実現するために、従来気泡型、円板型が使用されていた人工肺に対し、膜型が登場し、人工肺モジュールでは積層平板型、コイル型、そして中空糸型が考案された。薄膜形成に対する種々の試みがなされるのも血液浄化膜の場合と同じである。そこで我々の関心は必然的に膜素材の化学的改質による気体透過性の向上へ向けられた。

直径10Å以上の孔が存在しない非多孔質膜を、輸送担体を用いないで気体が透過する場合の透過性は、溶解—拡散理論で説明される場合が多い。すなわち、膜中に溶解した気体分子はポリマーセグメントの熱振動による自由体積のゆらぎによって生ずる空間を拡散するという考え方である。この考え方に基づいて多くの気体の透過係数が多種類の高分子膜について実測され、気体や膜の性質と透過性の関係が検討されている。現在人工肺用膜として利用されている高分子材料の酸素および二酸化炭素の透過係数はTable 1に示すとおりである¹⁵⁾。これら以外にポリプロピレン膜やセルロース系膜、ポリ(4-メチルペンテン-1)膜、ポリ酸化フェニレン膜も試用されている。とくに、ポリ酸化フェニレン膜は酸素透過係数が、 1.6×10^{-9} $\text{O}_2 : \text{N}_2$ の透過係数比が4.3であり、厚さ1 μ 以下の薄膜が形成されるので、呼吸器疾患患者用の酸素富化膜として実用されている。空気から酸素濃度40%の気体を毎分4~8lの割合で調製できるという¹⁶⁾。

ポリジメチルシロキサンは現存する合成高分子化合物中最高の気体透過性を示し、それには柔軟で運動性の高い分子鎖に基づく高い拡散係数が重要な寄与をなしている。ところがポリジメチルシロキサンをそのまま人工肺用気体交換膜に使用すると種々の問題点が生じる。第一に機械的強度が低く、薄膜化するほど強度の低さが問題化することである。この欠点は共重合によりポリカーボナートのようなかたいセグメントを分子鎖に導入することにより克服できるが、透過係数の若干の低下は免れない(Table 1参照)。そのほかポリジメチルシロキサンに補強剤を加えたり、ポリジメチルシロキサンを織布のメッシュに塗布するなどの試みがなされている。第二の欠点は、通常の高分子膜では $\text{N}_2 : \text{O}_2 : \text{CO}_2$ の透過係数比が1 : 3~5 : 15~30であるのに対し、ポリジメチルシロキサン膜では1 : 2 : 6であり、選択性が低いことである。人工肺用膜として使用するためには、 $\text{O}_2 : \text{CO}_2$ 比がもっと高いことが望まれる。第三の欠点は、高分子膜を人工肺として使用する場合は水溶液中の気体を交換するため、気—液境界膜抵抗が気体透過性を著しく下げることであり、疎水性のポリジメチルシロキサン膜に含水させるとか、表面の改質による境界膜抵抗を低減させる試みが必要であろう。第四の欠点は、ポリジメチルシロキサンはそれほど血液適合性がよくないことである。高分子の表面構造や性質を制御することにより、血液適合性を改良する試みが必要である。われわれはこれら四大欠点のすべてを克服することをめざして、ポリペプチドとポリジメチルシロキサンのブロックあるいはグラフト共重合体膜を試作し、その酸素透過性を測定した¹⁷⁾。結果の一例をFig. 2に示す。溶液中の気体の透過性や CO_2 の透過係数の測定は行われていないので、目標達成度は低いが、無極性で柔軟なポリジメチルシロキサンに極性で剛直なポリペプチドを導入することにより、血液適合性がよく機械的強度の優れた高分子膜を作ることができ、良好な酸素透過性を得ることができた。

2.3 人工皮膚、コンタクトレンズ用高分子膜

Yannas らは“人工皮膚の設計”と題する一連の報文¹⁸⁾

Fig. 2 ポリジメチルシロキサン (PDMS)/
ポリペプチドグラフト共重合体の
組成と酸素透過性の関係

● PDMS-[Glu(OBzl)]_n ○ PDMS-[Lys(Z)]_n
△ PDMS-(Sar)_n

の冒頭で次のように研究の動機を述べている。"米国では年間1万人もの人々が火傷で生命を落とし、約13万人が火傷の治療を病院で受けている。患者の大部分は火傷により皮膚を損傷しているので、迅速な処置を必要とする。これら以外にも機械的な怪我や化学的な怪我で皮膚を傷つけた人や、生化学的な傷害で皮膚を失った人も多くある。大量の皮膚を失った人々は体外からの感染や、体液の流出により死亡する危機に曝されており、生命を維持したもので深く醜い傷跡と斗わねばならない"。我が国においても火傷による死亡者数は年間約3,000人にのぼると言われる。その治療と応急処置には種々の方法が用いられるが、人工皮膚すなわち創傷被覆材を用いるのも主要な治療法の一つである。

皮膚からは0.5~2mg/cm² hrの水分蒸発が行われているが、表皮が失われるとこれが60~100mg/cm² hrに増大する。したがって人工皮膚用材料に要求される諸特性は次のようである¹⁹⁾。1)皮膚様の柔軟性と湿潤強度、2)創面適合性と密着性、3)創面からの水分と体液の損失防止、4)創面からの滲出液吸収性、5)皮膚様の透湿性、6)生体為害性のないこと、7)創面の感染防止作用、8)免疫原性のないこと、9)消毒、滅菌の可能性と保存性、10)治癒時の離脱性。これら以外に疼痛緩和と作用、肉芽や皮膚の再生作用の活性化等の能動的効果や、一定時間後生体に同化あるいは吸収される性質をもつことができれば、

非常に有用である。

これまでに実用あるいは開発が検討された人工皮膚材料としては、ナイロンやポリエステルペローア、およびそれらにシリコンやポリペプチドを層状に重ね合わせた織布状被覆材がある。膜状皮覆材としてはポリペプチド膜、フィブリン膜がよく知られている。一方、ポリビニルホルマールのスポンジが人工皮膚として検討されている。最も有望な人工皮膚材料はコラーゲン膜であると言われる。テロペプチド部分を選択的に除去して可溶化されたアテロコラーゲン溶液を精製し、湿式紡糸するとコラーゲン紡糸繊維が得られる。これを不溶化処理したのも不織布状に仕上げたコラーゲン膜の水蒸気透過性は2~3 mg/cm² hrであり、皮膚からの水蒸気透過性とほぼ等しい。さらにこの膜は柔軟で体液吸収性がよく、創面によく付着して創面保護作用が大きい。また異物反応や炎症を起こすことなく、繊維芽細胞の発育も良好であった。

我が国のコンタクトレンズの使用者は約400万人で、眼鏡人口の約1/10に当たるといふ²⁰⁾。理想的なコンタクトレンズとは次の各条件を満たすものである²¹⁾。1)光学的に透明であること。すなわち目の可視領域、400~750 nm、の光のほとんどを透過させ、角膜の屈折率、1.37、に近い屈折率をもつ素材であること。2)酸素透過性が良好であること。角膜に対して十分な量の酸素を供給するには、材質の酸素透過性 $P > 3.0 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ O}_2 \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg}$ であることが望ましい。一般に材質の含水率が高く、密度と結晶化度が低い方が酸素透過性にとって好都合である。3)生理学的に不活性であること。コンタクトレンズの材質が角膜や周辺組織に乱れを与えてはならない。また、バクテリアの増殖を促進してはならない。4)機械的に安定であること。コンタクトレンズは目ばたきの間に引張り力やせん断力を受けるが、これに耐えねばならない。また、角膜上で水分を吸収し変形を起こしてはならない。装着や取り外しの間に変形したり、引っかき傷がつくようでは不適当である。

最初に実用化されたコンタクトレンズはポリメタクリル酸メチルのハードコンタクトレンズであった。それは光学的性質、生理学的不活性さ、機械的安定性のゆえに実用化された。しかし材質が固いため装着感が悪いこと、酸素透過性が低いため連続装着ができないことなどの理由により、親水性ゲルを素材とするソフトコンタクトレンズの利用によって代わられることになった。最初に実用化されたソフトコンタクトレンズは軽度橋かけしたポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)であった、

このものは含水率約40%のヒドロゲルで装着感もよく、酸素透過性もかなり良い ($P=1.45 \times 10^{-10}$) ため連続装用もできるということで急速に実用化された。しかしながら、装着したままの就寝は酸素欠乏を招くおそれがあり、代謝生成物のヒドロゲル中への沈着の問題もある。ヒトの角膜の酸素必要量は $3.5 \mu\text{l O}_2/\text{cm}^2 \text{ hr}$ といわれている。閉眼時に角膜に酸素を供給するまぶた裏側の血管の酸素分圧は 40mmHg であり、上記の酸素量を維持するには厚さ0.2mm程度で含水率が70%以上のものが望まれる⁴⁾。まず、含水率の高いヒドロゲル材料をめざして開発されたのが2-ヒドロキシエチルメタクリレート/ビニルピロリドン共重合体、ポリビニルピロリドン/2-ヒドロキシエチルメタクリレートグラフト共重合体、ビニルピロリドン/グリシジルメタクリレート共重合体、2-ヒドロキシエチルメタクリレート/ビニルピロリドン/メタクリル酸三元共重合体などである²⁰⁾。これらのポリマーにおいては含水率を角膜の含水率 (80%) に近づけることができ、酸素透過性を 4×10^{-10} 程度まで上昇させることができた。しかしながら一方では高含水率に伴う機械的強度の低下が著しく、新しい問題を生じた。したがってポリジメチルシロキサンのように大きい酸素透過性をもつ材料の使用が試みられた。また従来より1オーダー薄い0.05~0.07mmの厚さのヒドロゲル膜の開発も試みられている。このように最近の素材面での研究は機械的性質の向上と酸素透過性の向上という両立し難い性質を両立させ、長期装用コンタクトレンズを開発することに向けられている。その成果のひとつにメタクリル酸メチルとビニルピロリドンから成る高含水率ヒドロゲルを用いるソフトコンタクトレンズがある。含水率70%、厚み0.15~0.20mmのコンタクトレンズについて高い強度、酸素透過性が得られ、1ヵ月の連続使用が可能で副作用がないといわれている²²⁾。そして連続装用に関する多くの基礎的研究が積み重ねられた²³⁾。一方、アセチル基を13—15wt%、ブチル基を34—39wt%、水酸基を1—2wt% 含むセルロースの混合酸エステルを素材とするコンタクトレンズは酸素透過性あるいはソフトなハードコンタクトレンズと呼ばれ、ポリメタクリル酸メチルコンタクトレンズの長所を備え、欠点をもたないといわれている²¹⁾。

最近ではソフトコンタクトレンズを眼科の治療に用いる研究が出現している。その一つはコンタクトレンズを角膜保護のばんそうこうとして用いるもの、もう一つは薬剤の徐放用膜として用いるものである^{20,23)}。これらのうち後者については次節で取り扱う。

3. 診断・治療用高分子膜

病気の診断や治療に用いられる医薬や生理活性物質を、合成高分子膜と組み合わせて使用する試みが最近急増している。

その一つに高分子医薬²⁴⁾がある。医薬と高分子化合物との組み合わせ方には三通りの方法がある。1)ポリマーに医薬をコンプレックス化させたり共有結合させる、2)重合性のモノマー医薬を合成し、重合や共重合する、3)ポリマーマトリックス中に医薬を閉じ込め、体液中へ拡散させる。3)はいわゆるマイクロカプセル化法である。一方、医薬を高分子と組み合わせることによって達せられる利益は次のようにまとめられる。A) 高分子中の医薬の相互作用による活性の調節、B) 医薬の放出制御による活性持続、副作用の軽減、C) 細胞膜透過性の調節、D) 標的細胞選択性の賦与。医薬と高分子を組み合わせることにより、これらの目標のうちAが達成された実例はあまり見聞しないが、B,C,Dの目標を達成した成功例や多くの試みが行われている。ここで注意すべきことは、上記の1や2の方法で調製した高分子医薬、すなわちポリマーの側鎖に医薬が置換基として導入された構造をもつもの、ではBの放出制御の達成は困難だということである。この型の高分子医薬では、医薬と組み合わせる高分子化合物の性質や機能をデザインすることにより、Cの細胞膜透過性の調節や、Dの標的細胞選択性の賦与を目指すべきであろう。医薬の放出制御を実現するには、マイクロカプセル化法が適当で有効な方法と考えられる。

一方、臨床における化学分析の重要性はますます増大しつつあり、このため固定化酵素膜の利用が検討され、実用化された例も多い。臨床化学分析の対象となる体液中には、多種類の物質が多様な濃度で存在する。そのうちの特定の物質を多くの妨害物質の共存下に正確に定量し、しかも正常検体におけるそれに対する相対値を求めるには、生体高分子、とくに酵素、のもつ特異性を利用することは当然考えの及ぶところである。高価な精製された生体高分子を繰り返し使用し、単位操作当たりの価格を低れんにするためには、固定化生体高分子の利用が必要である。合成高分子膜に固定化した生体高分子の特異性を利用して、患者と対面しながら検査結果の出る迅速臨床化学分析法も考案され、それに伴って生じる新しい諸問題が高分子化学および工学的手法により解決されている。

3.1 医薬徐放性膜²⁵⁻³⁰⁾

医薬等の生理活性物質の放出を調節するための律速バリエーションとして、高分子膜が使われる。その目的は医薬等

が生体内で化学的な分解や代謝によって消失する速度とちょうど釣り合う速度で、医薬等を適当な貯蔵庫から放出することにある。その結果、1) 医薬の体内濃度を有効レベル以上、有害レベル以下の一定濃度に保持できる、2) 一定期間その濃度を保持するのに必要な初期的投与量が少なくて済む、3) 局所的に医薬を投与できる等の利点もたらされる。

拡散制御膜は、1) 貯蔵庫システムと2) 均一分散系システムに分類される。貯蔵庫システムは医薬の周囲を高分子膜で取り囲んだカプセル化医薬を意味する。マイクロカプセル化の方法、医薬等の透過に対する膜厚やカプセルの径の影響等が研究されている^{31,32)}。この方法ではカプセル内部の医薬の熱力学的活量が一定に保たれている間、一定の放出速度が得られる。最も容易に維持できる活量は単位活量であり、そのため医薬の飽和溶液、純液体あるいは固相カプセル化することが行われる。貯蔵庫システムでは全体積の90%を医薬で占めることができるから、移送や処置に当たってのコストは低い、製造コストは均一分散システムに比べて高くつく。医薬の放出速度が膜の厚さ、面積、透過性によって敏感に変化するので、これらを厳密に制御せねばならないからである。

貯蔵庫システムによる医薬の徐放化システムの代表例として、緑内障の治療薬ピロカルピンを高分子膜でカプセル化し、これを下まぶた内にコンタクトレンズ様にセットする例がある²⁶⁾。このマイクロカプセルを7日間眼球上にセットし、膜をデザインすることにより 20, 40 μ g/h の一定速度でピロカルピンを放出させた。この治療法には患者も従いやすく、夜も投薬が続くことになる。この方法による眼圧低下効果は点眼法の10倍であり、点眼法における副作用が激減するという。また女性ホルモンのプロゲステロンをシリコンカプセルに包含し、これをさらにT字型の生体適合性ポリマーからできた柔軟なプラットフォームに担持し、これを子宮内に設置した避妊システムが開発された。ホルモンは1年間続けて、毎日65 μ g ずつ放出され、20ヵ国で5,000人を越えるテストを行った結果、99%の正確率が得られた。

均一分散システムは医薬等を高分子マトリックス(膜)中に均一に分散させたものである。このシステムにおける医薬の放出は表面に近いものから順に行われ、医薬の表面までの移動距離が大きくなるにつれて、放出量は時間と共に徐々に低下する。放出のパターンはシステムの形状、高分子膜の性質、医薬の分散方法等によって影響を受ける。医薬が膜に均一に溶解している場合も、小粒子として分散している場合にも、放出速度は $1/\sqrt{t}$ に比

Fig. 3 浸透圧ポンプの変遷

- A. Rose と Nelson のポンプ, 1955年
専用の水タンク付き
B. Theeuwes と Higuchi のポンプ, 1974年
水タンクを必要としない.
(Ref. 25 の Figure 10 より)

例した同じパターンで低下する。しかし最終段階において、分散型の場合にはそれより少し放出量の低下が大きくなる。しかしながら放出速度の調節は貯蔵度型の場合より簡単で、ピンホール等があっても放出パターンが大きく影響されることがないので品質管理が楽である。したがって均一分散システムの製造コストは低くて済む。均一分散系徐放システムの例として、*o*, *o*-ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェートのポリ塩化ビニルへの固溶体を用いる殺虫システムがある、これを用いるとスプレー法よりも安全で、子供や動物が口に入れても、皮膚に直接、あるいは度々触れても有毒な量の殺虫剤は放出されない。

マイクロカプセル化された医薬を放出させるためにはポンプが必要である。通常、塩類を包含した半透膜を通しての浸透圧により駆動力を得ることが行われており、これらを浸透圧ポンプと呼んでいる(Fig. 3 参照)。1955年に発表された浸透圧ポンプ付医薬配送デバイスは3個のチャンバーから成る大がかりなものであった。すなわち医薬チャンバーに隣接して非透過性膜で仕切られた塩チャンバーがあり、これと半透膜をへだてて水チャンバーがある。浸透圧による水の流入の結果塩チャンバーが膨張し、医薬チャンバーから医薬が漏出する。その後デバイスは簡略化され、1974年に発表されたものでは半透

膜で水溶性の錠剤を包んだ袋 1 個だけとなっている。このデバイスを体内の水溶性環境へセットすると、浸透圧により組織水分がデバイス内へ進入し、膜内に飽和水溶液を作る。半透膜が伸長しない場合、水分が進入するにつれて飽和水溶液は膜の小孔から組織内へ押し出される。この場合医薬を NaCl 等と混合して錠剤にしておけば、水に溶けにくい医薬の場合でもデバイスは作動する。

膜その他の高分子材料が安定であると、医薬配送デバイスは役割を果たしたあと体内に残存する。種々の理由から、医薬配送中あるいはその後で分解吸収される高分子材料でデバイスを作成することが強く望まれた。この目的にかなう高分子材料として、1)加水分解されやすい橋かけを有する水溶性高分子、2)加水分解により主鎖骨格は安定なまま水溶性となる水不溶性ポリマー、3)主鎖の分解により水溶性となる水不溶性ポリマーをあげることができる。アテロコラーゲンの膜、ポリ乳酸やポリグリコール酸の膜が生分解性の医薬担体に用いられ、医薬の徐放性が研究されている。

3.2 生体高分子固定膜による臨床化学分析

酵素と基質、抗原と抗体、ホルモンとレセプター、イオノフォアとイオンのように生物系には極めて高度な分子識別能力が発揮される組み合わせがある。このような生物機能性分子を高分子膜に固定し、それにより医療計測を行う試みが非常に一般的となっている。特に機能性膜を電気化学デバイスと組み合わせた膜センサー³³⁾の利用が盛んになっている。

抗原を固定化した高分子膜の免疫反応に伴う膜電位の変化を追跡することにより、抗体の定量を行うデバイスは免疫センサーと呼ばれる。例えば梅毒抗原であるカルジオリビンとコレステロール、レシチンから成る脂質抗原を酢酸セルロース膜に固定化した膜は、梅毒抗体と反応すると膜電位を発生する。この免疫センサーを用いて梅毒血清診断が行われる。

酵素を固定化した高分子膜は特定の基質と反応するとき、反応物質を消費し、新しい生成物を作り出す。これらを電気化学的に検知することができれば酵素センサーを構成できる。例えばグルコースオキシダーゼはグルコースを酸化してグルコン酸を生じる。このとき O_2 を消費し、 H_2O_2 を発生する。グルコースオキシダーゼを二酢酸セルロース膜に固定化し、多孔性ポリカーボナート膜とポリエチレンテレフタラート膜でサンドイッチ状に挟み、ポリカーボナート膜側から被検体の血液を流す。ポーラログラフィの電極電位を H_2O_2 の酸化還元電位に保っておくと、ポリエチレンテレフタラート膜を通して

- ① 固相への結合反応を含む系 (A: 抗体, E: 酵素, H: ハプテン)
 ② 均質系 (A: 抗体, E_a: 活性酵素, E_i: 阻害された酵素, H: ハプテン)

Fig. 4 酵素免疫測定法の原理

村地孝: ぶんせき, 536 (1978) の図 5 より

透過する H_2O_2 の量に応じて白金電極上で酸化電流が検知され、血糖が定量される。この方法はフロー法であるため、迅速な定量が可能である。

酵素免疫分析法 (EIA) が近年重要視されている。この方法は免疫反応の程度を酵素活性の変化を通して評価するものであり、その原理を Fig. 4 に示した。①は不均一 EIA 法と呼ばれるものである。血液中の定量したい物質 H に対する抗体 A をあらかじめ生産しておき、A を高分子膜に担持させる。一方、H を適当な酵素 E と結合したものを作り、H-E 共役体を血液に加えて、固定化抗体 A に対して H と H-E を競争吸着させる。溶液を透過したのち酵素活性を定量することによって、当初存在した H の量が分かる。②は均一 EIA 法と呼ばれるものであり、①のように透過の操作を必要とせず、均質系で全操作を行うことができる。すなわち、抗体 A に競争吸着した H-E 共役体は、フリーのそれよりも一般に酵素活性が低下することを利用するものである。残念ながら②では高分子膜の出番はない。EIA 法における H としては血液中のインスリンやモルヒネなどが対象とされ、それらの濃度測定用試薬が市販されている。

膜センサーを利用するものではないが、富士フィルムやコダック社より臨床化学検査用スライドが実用テスト中である。Fig. 5 はその一例として血糖定量用フィルムを示す。スライドの表面に無希釈の血清 $10\mu l$ を点着し、展開層を通過させる。この層は酢酸セルロースやポリエステルとセルロースの混合物から成る多孔質膜であり、

Fig. 5 多層（分析）フィルムの構造

近藤朝士，検査と技術，10，445（1982）の図2より

血球成分を透過すると共に，一定量の血清を下部層へ移行させる．反射層は TiO_2 を含むゼラチン膜であり，スライド下部からの入射光はすべて反射層で反射され，血球成分からの寄与を含む上面からの透過光はカットされる．試薬層はグルコースオキシダーゼを分散包封させたゼラチン膜であり，ここで血清中のグルコースは酸化されて H_2O_2 を発生する． H_2O_2 によって Trinder 試薬を酸化発色させ，これを定量する．最下層はポリエステルフィルムであり，表面加工によりゼラチン膜との接着性を高めておく．

臨床化学分析用バイオセンサーへの高分子材料に関しては，村地ら³⁴⁾の優れた総説がある．高分子膜材料の選定は非常に重要なステップである．ポリエステル膜がよく使用されるのはその優れた寸法安定性と透明性によるものである．また，生体高分子の膜への担持に際しては，生体高分子の特異的機能を損わないような方法を開発することが必要である．膜センサーの効率化の極限として，センサーを直接電極に結合したもの，すなわち化学修飾電極³⁵⁾の利用も，将来検討されるべき問題であろう．

4. 脂質膜と細胞工学

生体由来脂質や，特定の構造を有する界面活性剤は超音波処理により，球形に閉じた二分子膜構造，いわゆるベシクルやリポソーム，を形成する．リポソームは二分子膜中や内部の空孔（通常水溶液）に種々の物質を分配できるので，生物の細胞と同様の環境を実現することができる．その興味深い利用には，リポソームを用いる細胞間相互作用や細胞・基質相互作用の研究，および医薬を担持したりリポソームによるドラッグデリバリーなどがある．最近では脂質側鎖をもつ単量体の重合や，重合性成

分を含む混合リポソームを重合させて高分子リポソームを合成すること，および生体適合性の良好な合成高分子膜に脂質膜や液晶膜を分散させた複合膜の調製などが行われている．これらの高分子リポソームや高分子複合膜では膜構造が安定化されると共に，脂質膜中にタンパク質などが担持されている細胞膜と構造が類似している．このように機能を賦与したりリポソームを人工細胞と呼んでいる．

最近関心が広まりつつあるものに，酵素，抗体，レクチンなどの生理活性物質を合成高分子膜に担持したり，生体の細胞を合成高分子膜に担持し増殖させることによって，生体素子と合成高分子のハイブリッド膜を調製し，これを診断や治療に用いることがあげられる．また，難病の原因となることもある免疫複合体の選択的分離（バイオクリーナー），生体にとって有用な免疫物質の選択的分離（バイオセパレーター），そして免疫複合体やタンパク質を介する免疫関連細胞の活性化（バイオアクチベーター）などは，表面を機能設計的に修飾した高分子膜による細胞粘着クロマトグラフィによって実現可能であろう．このように細胞の生理学的，化学的改質により，洗練され増進された細胞の機能を生体の内外で有効に利用しようとする分野を細胞工学と呼ぶ．細胞融合を含めた細胞工学において，高分子膜と脂質膜の関与は年々高まるであろう．

4.1 ドラッグデリバリーと人工細胞

3.1において医薬徐放性膜について述べた．いわゆる医薬の放出制御における高分子膜の最大の役割は，医薬の透過・放出速度の制御にあった．ドラッグデリバリー系では，医薬を膜でカプセル化する点ではこれと同じであるが，膜に対して期待される役割はさらに大きい．まずその内部にカプセル化した医薬を生体が必要とするかどうかを検知するしかけが必要である．次に医薬放出のためのエネルギー源（放出制御系では浸透圧が利用されていた）を備えると共に，検知器を通して得た情報によりこれを駆動させたり停止させるための調節器を備える必要がある．放出速度は膜の性質によって制御するとして，医薬を正当な標的へ配送できる標的探索装置を備える必要があろう．膵臓におけるインシュリン産生細胞は血中糖濃度の変動を感知してインシュリンの産生を行っている．インシュリンを内蔵したドラッグデリバリー系の開発は有用であり，これまでにコンピュータを利用したインシュリン放出制御装置工夫されている³⁶⁾．しかし完全なドラッグデリバリー系を構成するような高分子膜は未だ開発されていず，機能性高分子膜の開発に携わる

ものとして、消えることのない高い目標である。

上記のドラッグデリバリー系が人工細胞と呼ぶにふさわしい系であることに気がつくであろう。ドラッグデリバリー系における最大のポイントは、検知器とそれが得た情報に基づく調節器の考案である。細胞においては膜が外来の刺激に対するレセプターとなっているという考えがある。また膜自身に標的探索機能が仕掛けられているとも考えられる。事実、リポソームや、医薬を封入したリポソームを用いる診断と治療が広く試みられている。脂質やリポソームと細胞との相互作用³⁷⁾には、1)単分子として存在する脂質の細胞の二分子膜への浸入、2)リポソーム二分子膜の脂質の細胞膜への移行、3)細胞膜構成成分のリポソームへの抜き取り、4)リポソームと細胞間の分子の交換、5)リポソームの細胞への吸着、6)エンドサイトシスによるリポソームの細胞への進入、7)リポソームと細胞の融合。このような形式の相互作用を利用して、細胞の解毒や細胞への医薬の配送が可能となる。更に高次な機能を有するリポソームの構築にとって、生体由来の脂質だけでなく、特定の構造を有する合成脂質が、水分散系における超音波処理によってリポソームを形成するという事実の発見は極めて有意義なことであった³⁸⁾。しかも合成脂質の構造を変えると集合体構造が変化することは有用な性質である。構造変化を利用した情報伝達が可能だからである。このような合成二分子膜の種々の新しい利用も検討されている³⁹⁾。

理想的なドラッグデリバリーシステムの構築には、脂質膜と高分子膜の両方の特色を組み合わせる必要があると考えられる。この意味でポリカーボナートやポリウレタン等の合成高分子膜と人工あるいは天然脂質膜をブレンドした高分子/液晶構造体ブレンド膜^{40,41)}が調製されたことは興味深い。しかし研究はこれまでのところブレンド膜の気体および液体透過性など人工臓器膜としての基礎研究に向けられている。一方、重合性脂質を含む混合リポソーム⁴²⁾を重合して得られるポリマーリポソームを用いる研究も進められている。合成高分子膜で酵素などをカプセル化することが行われ、これを用いてエネルギー生産や代謝産物の分解等が行われている。これらも人工細胞と呼ばれている。

4.2 細胞と高分子のハイブリッド膜

肝臓には代謝作用と物質合成作用とがある。活性炭を血液適合性の良好な合成高分子膜で皮覆したものが人工肝臓と呼ばれているが、これは血液灌流吸着による有害物質の除去を行うものであり、人工腎臓等と同じ血液浄化膜に分類されるべきものであろう。一方、合成高分子

膜に肝細胞を培養したものが、ビリルビンの処理等の代謝作用を示す例が報告されている。本来の肝臓に一步近づいた人工肝臓として有用である。同様に合成高分子膜に担持した膵臓ランゲルハンス島の β 細胞が、血糖値に応じてインシュリンを放出する例も報告されている。

免疫反応においては生体膜が重要な関わり合いをもち、抗原、抗体、補体系の細胞膜上での相互作用が、細胞膜の流動性によって影響を受けるという提案も行われている^{43,44)}。合成高分子膜との接触による細胞膜の流動性の変化は抗体産生機能、補体系の活性化、抗原細胞の死滅等免疫系の賦活化に密接に関係しており、バイオアクチベーターに代表される細胞/高分子膜粘着に関する基礎的研究の必要性が痛感される。

最近、生体適合性材料開発のひとつの方法として、合成高分子膜の表面に仮性内膜を新生させ、その上に線維芽細胞や平滑筋細胞を増殖させる方法が検討されている。膜表面への内膜の新生には白血球の粘着が重要な役割を演じているという説もある。このような内膜の生成に対して膜表面の性質が重要な役割を演じている。一方、血小板、白血球、リンパ球、組織細胞のいずれもが特定の粘着因子を介して膜表面へ粘着すると考えられている。細胞特異的な接着因子を固定した高分子膜を介して特定細胞を高分子膜上に増殖させ、生体適合性膜を得る方法は魅力的である。

細胞融合現象の発見と発展、遺伝子組み換え技術の発展は細胞工学の進展を促し、それに伴い細胞大量培養技術の確立が急がれている。合成高分子膜の利用が細胞増殖に対して有効であった一例として、ポリメタクリル酸メチルステレオコンプレックス含水膜上でのフロー7000細胞の増殖がある。この場合、膜の裏側に培養液を灌流することにより、膜表面に粘着した細胞に空気と栄養が十分に供給されることが、細胞の増殖にとって好適であった。この方法は人工肝臓や人工膵臓の開発や、生体適合性ハイブリッド材料の開発にとっても有効であろう。

文 献

- 1) 桜田一郎：化学と工業，**35**, 645 (1982)
- 2) 長瀬光昌：膜，**7**, 66 (1982)
- 3) 鶴田禎二：“医用材料と生体”（今西幸男，桜井靖久，妹尾学，竹本喜一編）講談社サイエンティフィック，p. 262 (1982)
- 4) 丹沢宏：膜，**6**, 228 (1981)
- 5) 酒井清孝：膜，**7**, 78 (1982)
- 6) 阿岸鉄三：膜，**7**, 95 (1982)
- 7) C. Artandi: *Chemtech*, 476 (1981)
- 8) 野木立男，田中和実，西海四郎，小林拓一，木村睦，

- 苑田毅：繊維学会57年会講演，3B20 (1982)
- 9) 酒井清孝：膜，**6**，107 (1981)
 - 10) 丹沢宏，山崎徹：膜，**7**，72 (1982)
 - 11) 田中昌和，今西幸男：Polym. Prepr. Jpn., **28**，1198 (1979)；洪田隆一，今西幸男：日本バイオマテリアル学会第3回大会講演，p.17 (1981)；伊藤嘉浩，田中昌和，今西幸男：Polym. Prepr. Jpn., **31**，579，580 (1982)
 - 12) 滝沢章：膜，**2**，109 (1977)
 - 13) 宗佐和彦，森彰久，今西幸男：日本バイオマテリアル学会第3回大会講演，p.13 (1981)
 - 14) W. Push, A. Walch: J. Membr. Sci., **10**，325 (1982)
 - 15) J. Ketteringham, W. Zapol, J. Birkett, L. Nelsen, A. Massucco, C. Raith: Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, **21** 224 (1975)
 - 16) 仲川勤：化学と工業，**35**，842 (1982)
 - 17) 熊木高志，今西幸男：Polym. Prepr. Jpn., **31**，461 (1982)
 - 18) I. V. Yannas, J. F. Burke: J. Membr. Sci., **14**，65 (1980)；I. V. Yannas, J. F. Burke, P. L. Gordon, C. Huang, R. H. Rubenstein: J. Membr. Sci., **14**，107 (1980)；N. Dagalakis, J. Flink, P. Stasikelis, J. F. Burke, I. V. Yannas: J. Membr. Sci., **14**，511 (1980)
 - 19) 宇津尾明，藤井忠彦：化学と工業，**31**，636 (1978)
 - 20) 高倉孝一：化学と工業，**31**，630 (1978)
 - 21) W. Timmer: Chemtech, 175 (1979)
 - 22) 保坂俊太郎，森有一，権丈英紀，丹沢宏，百瀬隆行，曲谷久雄，中島章：高論，**36**，265 (1979)
 - 23) 保坂俊太郎：膜，**4**，155 (1979)
 - 24) C. M. Samoura: Chemtech, 494 (1978)
 - 25) R. W. Baker, H. K. Lonsdale: Chemtech, 668 (1975)
 - 26) A. Zaffaroni: Chemtech, 756 (1976)
 - 27) N. B. Graham: Brit. Polym. J., **10**，260 (1978)
 - 28) 中野真汎：膜，**3**，386 (1978)
 - 29) M. Nakano: J. Membr. Sci., **5**，355 (1979)
 - 30) A. Zaffaroni: Chemtech, 82 (1980)
 - 31) 近藤保：膜，**6**，159 (1981)
 - 32) 近藤保：膜，**7**，105 (1982)
 - 33) 鈴木周一，相沢益男：膜，**4**，37 (1979)
 - 34) 村地孝，河井昭治：高分子，**30**，519 (1981)
 - 35) 長哲郎，藤平正道：膜，**6**，321 (1981)
 - 36) 日刊工業新聞，昭和57年9月6日号
 - 37) 井上圭三：“バイオメディカルポリマー”（今西幸男，高倉孝一，丹沢宏編，化学増刊84）p.53 (1980)
 - 38) 国武豊喜：膜，**4**，166 (1979)
 - 39) 国武豊喜：化学と工業，**35**，839 (1982)
 - 40) 梶山千里：膜，**4**，229 (1979)
 - 41) 梶山千里：膜，**6**，265 (1981)
 - 42) K. Dorn, H. Ringsdorf: 高分子，**31**，843 (1982)
 - 43) 大木和夫，野沢義則：膜，**5**，3 (1980)
 - 44) 小林義郎，豊島聡：膜，**5**，18 (1980)

The Principles of Ion-Selective Electrodes and of Membrane Transport

(Studies in Analytical Chemistry 2)

by **W. E. Morf**, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Switzerland

1981, x+420pages, ¥23,400.-, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam

本書は，Swiss Federal Institute of Technology の Morf 教授によって，イオン選択性電極に関する理論の現状を，とくに膜透過の観点から集大成されたものである。近年，イオン選択性電極の実用化は非常に進んだが，その理論的裏付けは必ずしも十分でない。この時期にあたって，膜透過理論に基づいて種々のイオン選択性電極の作動原理が一貫した立場から論じられた本書は，イオン選択性電極の研究者にとってばかりでなく，広く膜現象の基礎と応用に関心をもつ人々にとって興味深いものである。

本書は大きく2部に分れている。Part A (p.25~162) は，膜電位および膜透過の理論であり，膜のモデル，膜-液界面電位（ドナン電位），拡散電位，液絡電位の順に，それぞれの概念と代表的な理論が述べられ，これらをまとめて膜電位の表現が組み立てられている。次いで，膜透過の一般理論が展開され，とくにイオン電極で重要な二分子膜を通しての単純輸送および担体輸送の基本的性格が詳細に論じられている。

Part B (p.163~416) はイオン選択性電極の理論に関するもので，先ず代表的な4つの型のイオン選択性電極について，それらの作動原理が詳細に論じられる。4つの型の電極とは，固体膜電極，液状イオン交換体をもつ

液体膜電極，中性担体分子を含む液体膜電極，そしてガラス電極である。個々の電極の作動特性を詳細に述べることは容易であるが，これらの電極の作動原理を統一した立場から論じることがかなり難しい問題である。しかし，本書はこの困難を克服し，読者に見通しのよい統一した見方を示してくれる。次いで，種々のイオン選択性電極の動的応答挙動の意義と評価方法が論じられ，最後に特殊な電極として，気体センサー電極と酵素電極について簡単にふれている。

本書は，イオン選択性電極の原理について一貫した統一的理解を得るために極めて有益な本であり，本書によってこれまでの成果を整理し，新しい研究のための確固とした足がかりを得るために役立つであろう。記述は平明であり，要を得ている。本書は，W. Simon らの編集になる Studies in Analytical Chemistry の2巻をなすもので，あるいはこの性格のためか，記述は無機イオン選択性電極などの伝統的な電極とその発展に重点がおかれ，酵素電極のように新しい作動原理を含む電極についての記述が少ない。しかしこのことも本書の特徴の一つといえるのかもしれない。

（東京大学生産技術研究所 妹尾 学）