

# 材料工学から 医療の未来を照らす

## 材料工学専攻 田中・生駒 研究室



生駒 俊之 准教授 1970年東京都生まれ。早稲田大学大学院理工学研究科材料および資源工学専攻博士課程修了。2010年より、東京工業大学大学院理工学研究科材料工学専攻准教授。

田中 順三 教授 1949年島根県生まれ。静岡大学理学部化学科修了。1984年東京工業大学工学博士取得。2006年より、東京工業大学大学院理工学研究科材料工学専攻教授。



現在私たちがさまざまな治療を受けることができるのは、医学の発展だけでなく医療材料の発達と充実によるところが大きい。本稿では医療材料に関する田中・生駒研究室の研究の中でも、コラーゲンを用いた医療材料の開発を主軸に、ビスフォスフォネートのドラッグデリバリーシステムやイオントフォoresisという投薬法に関する研究も併せて紹介する。

### 医学の発展と医療材料

人類における医学の歴史は古く、先史時代までさかのぼることができる。紀元前2万年頃に描かれたとされるフランスのラスコー洞窟の壁画には、植物を治療目的で使う様子を描写したものが確認されているという。医療専用の機器類が現れるのは時代を下って16世紀末から17世紀初頭。ヨーロッパで顕微鏡と体温計が登場し、その後聴診器が発明される。この時期を黎明期として、19世紀末以降の急速な技術の発展によりX線写真や心電図、AEDなどが発明された。現在は臨床においてもこのほかさまざまな医療機器が用いられている。

医学は人類の歴史とともに発展しており、今な

お医療技術は進歩し続けている。現在、例えば一口にがん治療と言っても薬剤の経口摂取から患部の切除までさまざまな療法があり、また刃物類だけでなく超音波やレーザーを用いての手術も行われるようになってきた。そのような医療技術の発展を支えているのが医療材料である。

医療材料とは、その名の通り医療の現場で用いられる材料や機器類のことである。また、中でも生体内でその一部としてはたらく材料を生体材料という。よく知られたものでは、コンタクトレンズや人工関節などが挙げられる。

医療材料の多くは生体と接触して使われるものである。よって開発だけでなく管理や生産にも莫大なコストがかかることが多く、それゆえ画期的

な材料ができてでも実用化までに時間がかかることがしばしばある。このような課題がありながらも、医療機器は治療の可能性を広げてきた。例えば電気メスのように以前の療法の効率を高めるようなものもあれば、内視鏡のようにまったく新しい療法を開拓した医療機器も存在する。また医療材料の充実によって、完全な治癒は不可能でも、後遺症を最小限に抑えられるようになってきている。

田中・生駒研究室では、このように私たちが健康を維持するのに重要な役割を担う医療材料の研究を行なっている。それでは具体的にどのような研究をしているのかを見てみよう。

## うろこコラーゲンをを用いた研究

田中・生駒研究室では、コラーゲンをを用いた医療材料を研究の軸軸としている。

そもそもコラーゲンとはどのような構造をしているのだろうか。コラーゲンは、 $\alpha$ 鎖とよばれるペプチド鎖が3本より合わさった構造をしており、これを三重らせん構造という(図1)。

この三重らせんを形成する1本1本の $\alpha$ 鎖は約1000個のアミノ酸が結合してできている。このコラーゲンに熱を加えると三重らせん構造が壊れ、ゼラチンへと不可逆に変化する。これを変性という。化粧品や食品の業界では、ゼラチンやこれをさらに加水分解したペプチドもコラーゲンと呼ばれることが多いが、田中・生駒研究室ではもともとの三重らせん状態のコラーゲンを医療材料として活用するための研究をしている。

中でも先生は、テラピアという魚のうろこから得られるコラーゲンについて研究している。テラピアは熱帯原産の淡水魚であり、年間で約330万tがおもに中国と東南アジアで養殖されている。これらは食用として世界中で加工・取引される。

先生がテラピアのうろこを研究対象とするようになったのは、うろこから高純度のコラーゲンを抽出できるためである。さらにテラピアは熱帯原産であるため、寒帯地域に生息している魚よりコラーゲンの変性温度が高く、生体内でその性質を損なわないまま利用できることも理由の一つであるという。

また、うろこから抽出したコラーゲンは、純度が高く無臭である。従来の牛や豚から抽出したコラーゲンはそれぞれ骨や皮膚由来であるが、これらと違ってうろこは主にコラーゲンとリン酸カルシウムから構成されている。このため純度の高いコラーゲンを得ることができ、においの原因となる物質が含まれることもない。さらに、ヒトと魚は種が遠いため共通の感染症などがなく、安全な材料として用いることができる。

そして、宗教的な理由によりイスラム教では豚が、ヒンドゥー教では牛がそれぞれ材料として使用できないが、魚はそのような大きな宗教的な妨げがなく、世界展開が可能だ。

うろこ由来のコラーゲン(以下、うろこコラーゲンとする)には、従来の牛や豚由来のものとは比べて突出した特性が3つある。

1つ目の特性は、保水性が高いことである。豚とうろこのコラーゲンを比べるとアミノ酸配列が

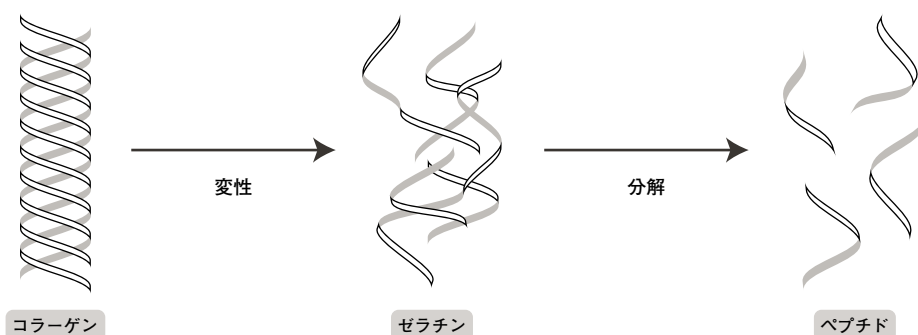


図1 コラーゲンの状態とそれぞれの名称

三重らせんの状態がコラーゲン、三重らせんが壊れた状態がゼラチン、ばらばらに細かく分解されたものがペプチドである。

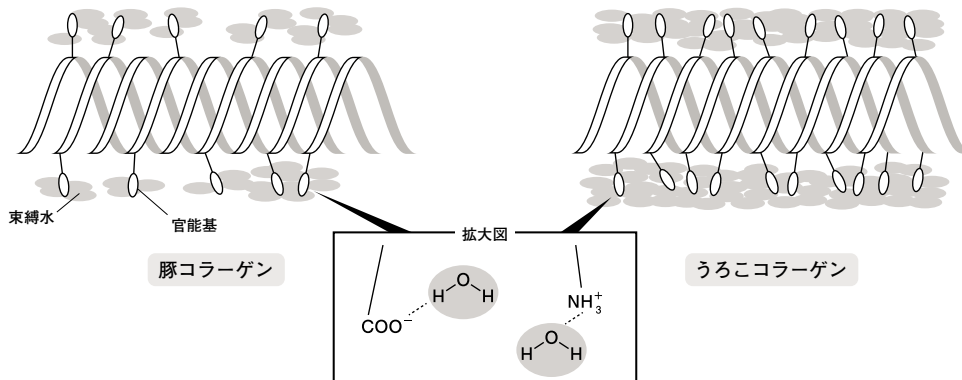


図2 うろコラーゲンの保水性

コラーゲンのアミノ酸配列の違いから、うろコラーゲンは豚コラーゲンよりも優れた保水性を示す。

全体で約10%異なり、それによって三重らせんのアミノ基やカルボキシル基の量が変化する(図2)。その結果そこに引き寄せられる水の量が異なり、これが高い保水性の原因となっている。

先生は、このことを以下のような実験で確かめている。凍結乾燥したコラーゲンに水を含ませ、乾燥時を基準にした重量の増加率を調べるというものだ。これを豚由来のものとテラピアのうろこ由来のものとして比較すると、うろこコラーゲンは重量にして豚コラーゲンの倍以上の水分を保持することがわかった。

この優れた保水性を応用して、先生は企業と共同で保湿効果の高い化粧品を開発した。うろこコラーゲンを含ませた化粧水は水分を保持する力が強いので、塗布してから長時間経過しても皮膚のうるおいが保たれるという。

2つ目の特性は、うろこコラーゲンは酸性溶液中では溶解しているが、塩基や塩の溶液中では析出し、おのずから線維状の構造をとるように規則的に配列することである。同条件下において、豚コラーゲンよりうろこコラーゲンの方が格段に線維化が速いことが実験によって確かめられている。

もともと魚のうろこは、線維状のコラーゲンが同じ方向に並んで層状になったものが、一定の厚さごとに直角に重なり合った構造をしている(写真1)。この層状の構造をとると透明度や機械的強度が高くなるという。

先生は、このうろこコラーゲン線維で不織布を作ると、もとのコラーゲンよりさらに変性温度が

高くなり、また120 MPaもの引張強度を示すことを発見した。これはガス管などに用いられるPVC樹脂の2倍から3倍の強度に相当する。この線維は後述の細胞接着性も高い。現在この特性を活かして傷痕の残りにくい絆創膏の開発が進んでいる。

3つ目の特性は、優れた細胞接着性もち生体になじみやすいことである。細胞が分裂したり機能を果たしたりするには、長期間強固に接着できる足場が必要となる。よってこの細胞接着性の高さを活かせば、うろこコラーゲンから優秀な生体材料を作ることができる。

これを示すために先生は以下のような実験を行った。コラーゲンを塗布したシャーレ上で細胞を一定期間培養し、細胞の増殖の様子を観察するというものだ。実験後の細胞の数を比較すると、うろこコラーゲンを用いたものは豚コラーゲンを

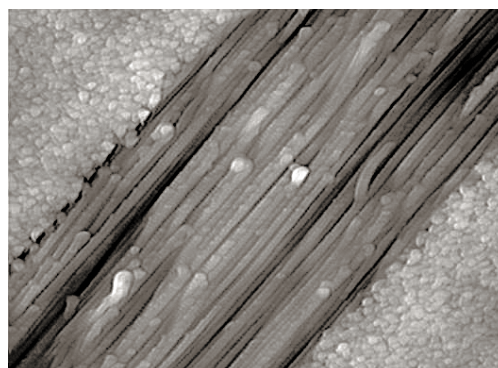


写真1 うろこの断面写真

線維状のもの一本一本がコラーゲン。図の中央部では紙面に平行に、左上と右下の部分では紙面に垂直に並んでいる。

用いたものの3倍、何も塗布しなかったものの4倍にまで増えた。また、同じ条件で骨細胞として分化できる間葉系幹細胞を培養すると、うろコラーゲンをういたものでは豚コラーゲンをういたものの7倍もの骨分化誘導が起こることもわかった。

これらの特性を活かして、田中・生駒研究室ではうろコラーゲンから人工骨材料を作っている。人工骨材料が本当の骨を再生するためには、骨のリモデリングというプロセスが重要になる。リモデリングとは、一度形成された骨が破骨細胞によって溶かされ、その後骨芽細胞によって新たな骨がつくられていくというプロセスのことであり、これは平常時から生体内で起こっている(図3)。コラーゲンは骨の主成分の一つなので、このうろコラーゲンでできた人工骨材料も、生体の骨と同じようにリモデリングされるのだ。

うろコラーゲンの細胞接着性の高さから、この人工骨材料の上では骨芽細胞がより活発に活動でき、リモデリングが促進される。その結果、骨の中にこの人工骨材料を埋め込んでも短期間で本当の骨が再生する。先生はウサギの骨に人工骨材料を埋め込む実験を北海道大学医学部の研究室と共同で行い、うろコラーゲンをういると豚コラーゲンをういたものの半分の期間で元の骨が再生することがわかった。

また現在、コラーゲンを足場として軟骨を再生させることにも成功している。軟骨は内部に血管も神経もリンパ腺ももたず、一度破損すると自然治癒では再生しない。

この軟骨再生の仕組みは、微細な空洞を多数もつコラーゲン多孔体の内部に軟骨の細胞を入れて生体内の軟骨内部の環境を再現することで、軟骨

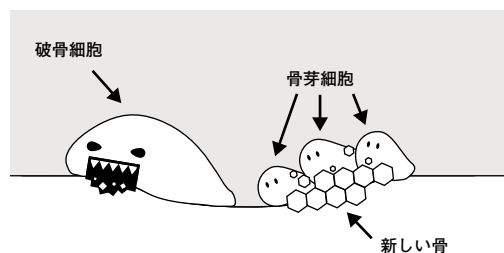


図3 リモデリング

もとからある骨を破骨細胞が分解し、そのあとに骨芽細胞が新たな骨を形成していく。

組織の再生をサポートするというものだ。現在これは豚コラーゲンをういたものが開発されているが、先生はこの軟骨再生をうろコラーゲンをういて行なったらどうなるのかについて、産業技術総合研究所と共同で研究を進めている。

## 投薬に生きる医療材料

ここまでコラーゲンをういた研究を見てきたが、田中・生駒研究室では他の医療材料についての研究も行なっている。ここからはドラッグデリバリーシステム(以下、DDSとする)に関する研究を見てみよう。

DDSとは、生体内の薬物分布を制御しコントロールする薬物送達システムのことであり、一般には患部だけに薬物を届ける仕組み全般を指す。現在使われている手法としては、薬物を担持材にもたせるものや、効果が現れた後すぐに分解されるような薬物をつくるものなどがある。

DDSのメリットとして、医者側からは薬物の特定の作用を取り出したり抑え込んだりできるため処方しやすいことが挙げられる。また患者側にも薬物の効果がよりの確となり身体的負担を軽減できるというメリットがある。今後は体内における薬物の寿命の向上や、新薬開発の効率化などに貢献することが期待されている。

ここからは、田中・生駒研究室のDDSに関する研究の中から、特にビスフォスフォネートを扱うものとイオントフォレシスに関するものについて紹介していく。

## ■ ビスフォスフォネートのDDS

はじめに、ビスフォスフォネート(以下、BPとする)とはどのような薬物なのかを説明する。BPには、骨のリモデリングにおいて破骨細胞のはたらきを抑制する作用がある。骨にがんが発生したとき、がん細胞は骨の内部で増殖する空間をつくるために破骨細胞を活性化させる。これを抑制するためにBPが抗がん剤として使われる。またBPは、破骨細胞の過剰活性による骨粗しょう症の治療薬としても用いられている。

このBPを単独でそのまま患部だけに届けること

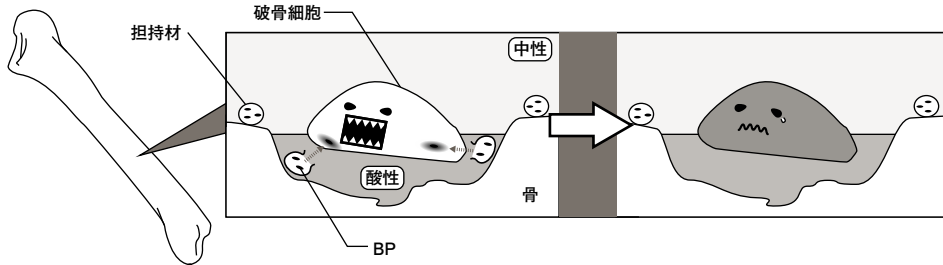


図4 ビスフォスフォネートにおけるドラッグデリバリーシステム

患部でのみ担持材が分解されてBPが放出され、破骨細胞のはたらきを抑制する。

は難しいので、先生はこれを担持材に含ませて骨に埋入することを考えた(図4)。以前先生は別の研究で、リン酸一水素カルシウムとBPの相性がいいことを発見していたので、それを担持材として使うことにした。そして、担持材に薬物を吸着させて患部まで運ばせる方法を採用した。

骨内に埋入された担持材は、今度は薬物を放出しなければならぬ。ここで担持材には骨に近い成分を使っているため、骨が破骨細胞によって分解されると同じ環境下でのみ担持材が分解されBPが放出される。

骨芽細胞が活性なときは周囲が中性に、破骨細胞が活性なときは酸性になることがわかっている。先生はそれを再現した環境下で実験を行なったところ、中性のときはBPが放出されないが、酸性の場合でのみ放出されることが確かめられた。現在は実用化に向けて動物実験を行なっている。

### ■ イオントフォレシス

次に、DDSの研究の中でもイオントフォレシスに関するものについて見てみよう。

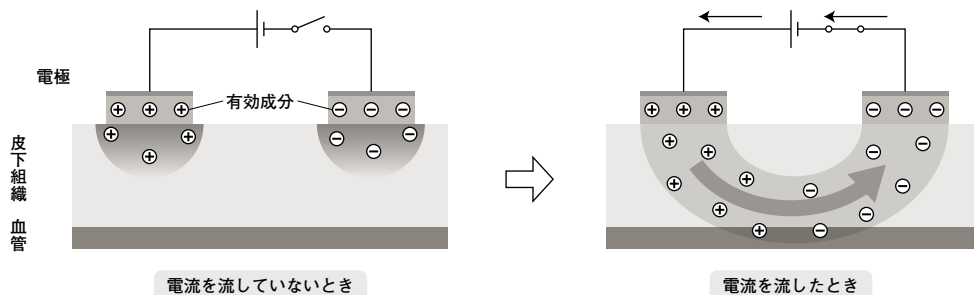


図5 イオントフォレシスの仕組み

皮膚に貼り付けた極板に電流を流すことで、薬物をより効果的に浸透させる。

イオントフォレシスとは、皮膚から薬物を浸透させるDDSの一種である。薬物を塗布した電極を皮膚に直接貼り付け、電流を流して薬物を浸透させるという仕組みだ(図5)。電流を使う分だけ湿布より浸透が速いのだ。

このイオントフォレシスの長所として、皮膚から薬物を浸透させることができるために、経口摂取より薬物を効果的に使用できることが挙げられる。経口摂取では薬物は肝臓で代謝されるために薬効が低下するが、イオントフォレシスを用いるとこれを避けることができる。全身の皮膚のどこからでも投薬することも便利な長所である。

また注射は医療従事者でなければ行なうことができないが、イオントフォレシスは医療従事者以外でも使うことができる。これは介護者による認知症高齢者への投薬や途上国の子どもへのワクチン接種などへの活用が期待されている。

このような長所があるが、イオントフォレシスには短所もある。その一つとして、薬物の浸透速度を上げるために流す電流を大きくしすぎると、電気で皮膚が炎症を起こすことが挙げられ

る。また粘膜の上に貼り付けて固定することができず、口腔内などには用いることができない。そのため現在はアメリカでも一部の薬についてのみ実用化されているにすぎない。

田中・生駒研究室では、粘膜に貼り付けられるようなイオントフォレシス電極を作る研究をしている。先生はアルギン酸を粘着剤として使うことを考えた。アルギン酸は昆布やわかめなどの海藻にぬめり成分として含まれており、人体には害のない物質である。またアルギン酸は、薬物を抱え込む担持材としての機能も果たす。

先生はアルギン酸ナトリウム水溶液に金属板を入れて電気分解することで、アルギン酸を金属板に付着させた。ここでアルギン酸と最もよく密着する金属を調べるために、付着させたアルギン酸を金属からはく離させるのにかかる力を調べた。

すると他の金属と比べて、アルミニウムで最も付着力が大きかった。アルミニウム表面の酸化物はアルギン酸と相互作用して強く結合しており、実用的な電極材料として使えることがわかった。

また先生は、極板間の電流を従来の直流から交流に変える試みも行っている。交流の場合は直流の場合と異なって電場の向きが刻一刻と変化する。このため電極を貼り付ける部分で炎症が起りにくくなるのだ。一方で電流の向きが安定しないため、薬物の浸透効率が低くなると考えられていたが、先生は交流電流でも浸透効率が下がらない方法を発見し、東京医科歯科大学の研究室と共同で実証実験に成功した。

## 医療材料の研究と社会

医療材料の分野は、工学・医学・歯学など複数の領域にまたがる難しい分野である。生物が相手であり、効能や作用がどの程度発揮されるかを詳細に確かめるには入念な実験が不可欠となる。

一般に医療機器の開発は、研究の構想段階から始まって実用化に至るまでに、10年から15年程度かかるという。その間のプロセスを大まかに見てみると、構想から試作と実験を繰り返し、臨床試験を行い、厚生労働省の承認を受けてようやく上市できる。本稿の研究例ではBPのDDSのよう

に、体内に埋入する医療材料が最も入念に審査されるため、短期間で実用化にこぎつけるのは困難となる。

大学における医療材料の研究では、医学部や歯学部との連携が不可欠となる。動物実験を工学部だけで行うのは難しいためである。また、起こった疾患を治癒させるのが目的の医学部に対し、工学部はそれを技術面からサポートする立場にある。田中・生駒研究室ではすでに医学部や歯学部との連携が確立しており、実用化をめざした研究を行なっている。

また医療材料を実用化するには、医療の現場におけるニーズの把握だけでなく企業の協力も必要である。研究を次のステップへと進める際の資金も重要となる。研究開発している医療材料の実用性や現場での活躍も見越した共通の目標のもとで、企業や医学部と協力しながら研究をしていくことができれば、それが理想的な医療材料研究の在り方だと先生は考えている。

また、先生は実用性だけでなく原理の追求も大切であると考えている。先生はそれぞれの医療材料や生理現象の機構や仕組みを理解したうえで研究を進めることを心がけている。これは体内でのふるまいや副作用の実態を把握するためにも重要なことである。

先生は患者が治療を受けるに際して、より望ましいと思う医療材料を作っていきたいと考えている。社会のニーズに応えられるように役立つものを新しく開発していくことで、社会と研究室の関係をよりよいものにすることができる。優れた医療材料を開発し、それをより多くの人に使ってもらいたいという精神が先生の研究を支えている。

## 執筆者より

先生が研究を始めてから十数年を経て、本稿で取り上げた人工骨材料が昨年商品化しました。また研究室にうかがった際には人工骨に触らせていただきました。お忙しい中取材を快く受けてくださったこと、今回紹介できなかったものも含め大変興味深いお話をさせていただけたこと、心よりお礼申し上げます。(樋渡 智咲)