

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 22 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	生体親和性を有する医療用材料設計技術の基盤構築
研究機関・ 部局・職名	山形大学・大学院理工学研究科・教授
氏名	田中 賢

### 1. 当該年度の研究目的

医療製品が血液に接触すると、直ちに水分子が材料表面に吸着する。また、生命現象の反応場の観点から水分子に着目すると、この水分子はタンパク質や細胞の接着形態や機能発現の場を形成しており、この水分子の構造や運動性が医療用材料に要求される生体親和性に大きな影響を与えられ考えられる。

本研究では、生体と医療製品の接触界面における水分子の役割に着目し、生理的環境下における水分子の構造・運動性（中間水）を高感度解析することにより、材料表面の生体親和性との相関関係を明らかにする。本研究推進において、重要なテーマである、新規医療用材料設計・合成ならびに生体親和性発現機構解明の鍵を握る材料の水和状態（材料ならびに水の構造と運動性）解析を行うためには、医療製品が使用される生理的環境下（37℃、pH7.4、水和状態）での材料の精密解析が必要である。

本年度は、新規医療用材料候補となるメトキシ基やエトキシ基などのアルコキシル基を有する（メタ）アクリレート高分子の合成を行い、順次、熱分析等により、中間水、不凍水、自由水の量と組成を計測する。

### 2. 研究の実施状況

これまでに、本研究者らが開発を行い、優れた生体適合性を示す poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) の類似体として、poly [2-(2-ethoxyethoxy)ethyl acrylate] (PEEA) などのアルコキシアルキル基を有する（メタ）アクリレートを合成した。また、示差走査熱量計（DSC）を用いて、飽和含水した高分子の水の構造を調べた。飽和含水量と各転移における熱量から高分子中に存在する3種の水の量を求めた。本研究では、高分子に飽和含水した水のうち、1）不凍水は、-100℃においても凍結しない水、2）中間水は、低温結晶形成を示す水、3）自由水は、0℃付近で融解する水としてそれぞれ定義した。

DSC を用いて、含水した PEEA 中の水の構造を調べた。その結果、-100℃からの昇温過程で水のコールドクリスタリゼーション（CC）に由来する発熱ピークが観測された。PEEA およびその類似体は下限臨界溶液温度を有することがわかり、生体適合性と温度応答性を併せ持つ高分子であることが分かった。また、CC の出現直後に六方晶の氷晶の形成が X 線回折より観測されたことから、この CC は、低温での氷の結晶形成現象であることが明らかになった。

現在、より高感度の熱分析装置を組み立てており、生体高分子が有する水の構造との比較を行っている。また、中間水の量や組成を変えた高分子表面での細胞接着試験を開始した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・M.Tanaka, Design of Novel 2D and 3D Bio-Interfaces using Self-Organization to Control Cell behavior, Nanotechnologies: Emerging Applications in Biomedicine, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2011, 1810(3), 251--258. *最も重要な成果として表紙に図が掲載された。</li> <li>・T. Hirata, H. Matsuno, M.Tanaka, K. Tanaka, Surface Segregation of Poly(2-methoxyethyl acrylate) in a Mixture with Poly(methyl methacrylate), Physical Chemistry Chemical Physics, 2011, 13, 4928-4934.</li> </ul> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・田中 賢, 林 智弘, 森田成昭, バイオ界面における水分子の役割は? 一次世代医療を切り開く生体親和性材料, 化学, 2011, 66(5), 68-69.</li> </ul> <p>(未掲載一査読有り) 計 2 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・T. Hatakeyama, M. Tanaka, A. Kishi, H. Hatakeyama, Comparison of measurement techniques for the identification of bound water restrained by polymers, 2011, in press.</li> <li>・Y. Miwa, M.Tanaka, A. Mochizuki, Analyses of Water structures and dynamics of swollen blood compatible polymers, Koubunshi Ronbunshu, 2011, in press.</li> </ul> <p>(未掲載一査読無し) 計 1 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・M. Tanaka, Hot Topics, Water Structure of Biocompatible and Stimuli-Responsive Polymers with Alcoxy-alkyl Unit, 高分子, 2011, 60, 3 in press.</li> </ul>
<p>会議発表 計 7 件</p>	<p>専門家向け 計 7 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・田中 賢, 2次元・3次元構造を有する足場材料による細胞の接着・機能制御, 第32回日本再生医療学会総会 招待講演(2011年3月1-2, 東京)</li> <li>・佐藤千香子, 田中 賢, ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)表面における血管内皮細胞の選択的接着挙動, 第32回日本再生医療学会総会 (2011年3月1-2, 東京)</li> <li>・八木 理美, 黒木 千聖, 田中 賢, 血球細胞の非接着性と癌細胞の接着性を併せ持つ高分子表面の創製, 第32回日本再生医療学会総会 (2011年3月1-2, 東京)</li> <li>・北上 恵理香, 青木 麻紀子, 田中 賢, ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)表面におけるヒト歯根膜細胞の選択的な接着と伸展, 第32回日本再生医療学会総会 (2011年3月1-2, 東京)</li> <li>・E. Kitakami, M. Aoki, M. Tanaka, Selective adhesion and proliferation of human Periodontal Ligament cells on poly(2-methoxyethyl acrylate), Nanomedicine: Advanced Technologies for an Ageing Population, 2011年3月23, 24日, グラスゴー(英国)</li> <li>・M. Tanaka, Design of Novel 2D and 3D Bio-Interfaces using Self-Organization to Control Cell behavior, Nanomedicine: Advanced Technologies for an Ageing Population, 2011年3月23, 24日, グラスゴー(英国)</li> <li>・C. Sato, M. Tanaka, Selective adhesion behavior of endothelial cells on blood compatible polymers, Nanomedicine: Advanced Technologies for an Ageing Population, 2011年3月23, 24日, グラスゴー(英国)</li> </ul> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	

様式19 別紙1

産業財産権 出願・取得状 況  計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	<p>成果を公表するためのホームページを準備中である。</p> <p><a href="http://bio.yz.yamagata-u.ac.jp/L_tanaka.html">http://bio.yz.yamagata-u.ac.jp/L_tanaka.html</a> 本プログラム採択のプレスリリースを行った。</p> <p><a href="http://www.yamagata-u.ac.jp/jpn/you/modules/topics0/article.php?storyid=767">http://www.yamagata-u.ac.jp/jpn/you/modules/topics0/article.php?storyid=767</a> 山形大学工学部月例記者会見を行った。</p> <p><a href="http://www2.yz.yamagata-u.ac.jp/kaiken/index.html">http://www2.yz.yamagata-u.ac.jp/kaiken/index.html</a></p>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	<p>市民講座、技術情報公開、研究シーズ活用セミナー(2011年6月)の企画準備中である。</p> <p>科学フェスティバル、オープンキャンパス(2011年8月)で研究室公開を予定している。</p> <p>発明協会の少年少女発明クラブの指導員に着任(2011年3月)し、バイオ関連基礎実験の準備を開始した。</p> <p>高校生、一般向けの研究紹介パンフレットを印刷中である。</p> <p>国内学会および国際学会で特別シンポジウムを企画し、採択された。</p>
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	<p>本研究の土台となる研究内容を、本研究者らが編集した国際学術誌の特集号に2010年12月に出版した。</p> <p>M. Tanaka et al., Special Issue on Role of water molecules at the Bio-interfaces – Mechanism of biocompatibility – In the celebration of 90<sup>th</sup> birthday of Professor Teiji Tsuruta, <i>J. Biomat. Sci. Polym. Ed.</i>, <b>21</b>, 1827-1970 (2010).</p>

4. その他特記事項

本研究者らが開発した人工心臓が世界各国での販売実績を上げ、現在世界シェア第一位を記録している。また、本研究者らが平成22年度に製品化に成功した内視鏡用胆管カバードセントが多くの病院に納品され、がん患者の生活の質(QOL)の向上に貢献している。

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	123,000,000	0	52,600,000	70,400,000
間接経費	36,900,000	0	15,780,000	21,120,000
合計	159,900,000	0	68,380,000	91,520,000

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	52,600,000	0	52,600,000	1,662,916	50,937,084
間接経費	0	15,780,000	0	15,780,000	15,780,000	0
合計	0	68,380,000	0	68,380,000	17,442,916	50,937,084

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	1,617,266	遠心分離機、実験試薬、実験関連書籍等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	45,650	学会参加登録料、雑誌購読費
直接経費計	1,662,916	
間接経費計	15,780,000	
合計	17,442,916	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
多目的遠心機	トミー精工 CAX-370	1	746,550	746,550	2011/3/30	山形大学
				0		
				0		