課題番号 LS017

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 23 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ると 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。

本年度は、研究代表者が出願済みの材料設計指針に基づき、新規モノマーおよび高分子の合成を 行う。合成した新規高分子および比較対象の天然高分子の基本物性を解析し、それらの生体親和性 をヒト由来細胞を用いて評価した。

2. 研究の実施状況

示差走査熱量計(DSC)を用いて、飽和含水した合成高分子および天然高分子の水の構造を調べた。含水量と各転移における熱量から高分子中に存在する水を以下の 3 種に分類した。1)不凍水:-100 °Cにおいても凍結しない水、2)中間水:0 °C以下で低温結晶形成を示し、かつ低温融解を示す水、3)自由水:0 °C付近で融解する水。測定の結果、本研究で定義した中間水は、以下に示す高分子に共通して観測された。天然高分子としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリンなどの多糖、ゼラチンやアルブミン、チトクローム 0 などのタンパク質、デオキシリボ核酸、リボ核酸などの核酸高分子など。合成高分子としては、ポリ(0 2 メトキシエチルアクリレート)の他に、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリメチルビニルエーテル、ポリテトラヒドロフルフリルアクリレート、ポリ(0 2 ーヒドロキシエチルメタクリレート)共重合体、細胞の二分子膜に類似した構造を有するリン脂質高分子(ポリホスホベタイン)、ポリスルホベタイン、ポリカルボキシベタインなどの一分子中にプラス荷電とマイナス荷電の両方の官能基を有する双性イオン型高分子、すでに医療機器に使用実績のある高分子材料、我々が新規に合成したアルコキシアルキル基などを有する生体親和性高分子材料や温度応答性高分子材料などに共通して観測された。

この中間水は、赤外分光や固体 NMR 測定によっても観測された。一方、ポリスチレンやポリプロピレンなどの生体親和性が劣る高分子材料には、中間水は認められなかった。以上の結果から、中間水の存在が生体親和性発現のキーポイントになると推察された。また、各水の量の解析の結果、中間水の量のみならず、不凍水量に対する中間水量の割合がより重要であることが示唆された。

3. 研究発表等

雑誌論文

(掲載済み-査読有り) 計3件

計 13 件

- •I. Javakhishvili, M. Tanaka, K. Jankova, S. Hvilsted, Synthesis of graft copolymers based on poly(2-methoxyethyl acrylate) and investigation of the associated water structure, *Macromol. Rapid Commun*, 33, 319-325, (2012).
- •T. Hatakeyama, M. Tanaka, A. Kishi, H. Hatakeyama, Comparison of measurement techniques for the identification of bound water restrained by polymers, *Thermochim Acta*, 532, 159-163, (2012).
- •Y. Miwa, M.Tanaka, A. Mochizuki, Analyses of Water structures and dynamics of swollen blood compatible polymers, Koubunshi Ronbunshu, 68, 133-146, (2011).

(掲載済みー査読無し) 計7件

- ・田中 賢, 表面の制御技術, 生体医療用材料に必要な高分子材料の表面特性, *Polyfile*, 47(577), 24-29, (2012).
- ・田中 賢, 林 智弘, 森田成昭, 2011 年度高分子学会旭化成賞, 業績: バイオ界面における水分子の役割の解明と医療高分子への応用, *高分子*, 60 (9), 696, (2011).
- ・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? 次世代医療を切り開く生体親和性材料, 化学, 66(5), 68-69, (2011).
- ・田中 賢, 生体親和性材料の設計と医療デバイスへの応用ー水和環境下でのバイオ界面解析の重要性, Molecular Electronics and Bioelectronics, 22(3), 157-162, (2011).
- M. Tanaka, Hot Topics, Water Structure of Biocompatible and Stimuli-Responsive Polymers with Alcoxy-alkyl Unit, 高分子, 60 (6), 371, (2011).
- M. Tanaka, Inhibition of cancer cell growth using novel 3D films, INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, 28, S45, (2011).
- M.Tanaka, Control of Cell Adhesion and Functions Using 2D and 3D Biocompatible Surfaces, Proc. ICFD, 680-681, (2011).

(未掲載) 計3件

- T. Hayashi, Y. Tanaka, Y. Koide, M. Tanaka, Masahiko Hara, Mechanism Underlying Bioinertness of Self-assembled Monolayers of Oligo(ethyleneglycol)-terminated Alkanethiols on Gold: Protein Adsorption, Platelet Adhesion, and Surface Forces, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 印刷中, (2012).
- ・田中 賢, 特集 凍る化学と凍らない化学 高分子材料と水:自由水、不凍水、中間水 一生体親和性と水の構造との相関一, *化学と教育*, 印刷中, (2012).
- M. Tanaka, T. Hayashi, S. Morita, Hot Topics, SPSJ Asahi Kasei Award 2011 The Roles of Water Molecules in the Biointerface and Application of Medical Polymers, 高分子, 印刷中, (2012).

会議発表

専門家向け 計52件

計 53 件

- E Kitakami, M Aoki, M Tanaka, Adhesion and proliferation of human periodontal ligament cells on a biocompatible polymer scaffold, SIMS2012 (3 月 17-19 日筑波)
- S. Yagi, C. Kuroki, I. Konno, M. Nikaido, M. Tanaka, Selective adhesion of human cancer cells on blood compatible polymers, SIMS2012 (3 月 17-19 日筑波)
- K. Sato, S. Watahiki, M. Kusakari, M. Tanaka, Synthesis of novel PMEA-based biocompatible polymers and their phase transition behaviors, SIMS2012 (3 月 17-19 日筑波)
 T. Hoshiba, M. Tanaka, Regulation of cancer cell adhesion on biocompatible polymer-coated surfaces, SIMS2012 (3 月 17-19 日 筑波)
- ・松野寿生, 平田豊章, 下村信一朗, 田中 賢, 田中 敬二, ソフト界面を活かした先端 化学特別企画講演 高分子ソフト界面の構造・物性制御に基づく新規バイオ材料の構築, 依頼公演 日本化学会(2012年3月28日 横浜)
- ・田中 賢、生体親和性材料による医療デバイスの創製、YU-COE 特別講演会 招待講演(2012 年 3 月 21 日 米沢)
- T. Hoshiba, M. Tanaka, Regulation of cancer cell adhesion on biocompatible polymer-coated surfaces. Nano-2012, International Conference & Exhibition on Nanotechnology and Nanomedicine (12-14 March 2012 Omaha, USA)
- S. Yagi, C Kuroki, I Konno, M Nikaido, M Tanaka, Selective adhesion of human cancer cells

- on a blood compatible polymer Nano-2012, International Conference & Exhibition on Nanotechnology and Nanomedicine (12-14 March 2012 Omaha, USA)
- K Sato, S Watahiki, M Kusakari, M Tanaka, Synthesis of novel biocompatible polymers and their phase transition behavior Nano-2012, International Conference & Exhibition on Nanotechnology and Nanomedicine (12-14 March 2012 Omaha, USA)
- H. Choi, M. Tanaka, T. Hiragun, M. Hide, K. Sugimoto, Morphology and biochemical differences of mast cells (NCL-2 cells, RBL-2H3 cells) on honeycomb-patterned polymer film. JSPN-NRF Asian Science Seminar Seoul (Feb 13-17, 2012)
- ・田中 賢, 高分子の材質と微細加工を組み合わせた細胞機能制御と医療用デバイスの 創製, 成形加工学会講演会 招待講演 (2012年2月3日 東京)
- ・田中 賢, 合成高分子への生体適合性の付与と医療材料への応用-生体親和性高分子表面・界面の設計-, 技術情報協会 招待講演 (2011年12月9日 東京)
- ・田中 賢, 生体親和性材料の設計と医療デバイスの創製, 山形大学研究シーズ活用セミナー 招待講演 (2011 年 12 月 8 日 米沢)
- ・田中 賢, 高分子の微細加工による生体親和性医療デバイスの創製, SPE 日本支部会 講演会, 先端医療デバイスを支えるプラスチックと精密加工 招待講演 (2011 年 12 月 1 日 東京)
- ・佐藤千香子, 青木麻紀子, 田中 賢, 血管内皮細胞接着性を有する抗血栓高分子表面の 創製, 日本バイオマテリアル学会 (2011年11月21-22日 京都)
- ・北上恵理香, 青木麻紀子, 田中 賢, ヒト歯根膜細胞の接着と増殖を制御できる高分子バイオマテリアルの創製, 日本バイオマテリアル学会(2011年11月21-22日 京都)
- ・八木理美、黒木千聖、田中 賢、ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)表面上でのヒト癌細胞の選択的接着、日本バイオマテリアル学会(2011年11月21-22日京都)
- · Masaru Tanaka, Control of Cell Adhesion and Functions Using 2D and 3D Biocompatible Surfaces (Invited), Eighth International Conference on Flow Dynamics Plasma Medicine and Cell Engineering (2011 年 11 月 9-11 日 仙台)
- ・佐藤一博、田中 賢、新規生体親和性高分子の合成と相転移挙動の解析、高分子学会東 北支部会 (2011年11月6日 米沢)
- ・田中 賢、合成高分子材料への生体適合性の付与と評価-生体適合性高分子表面・界面の設計と一、技術情報協会、生体適合性高分子 招待講演(2011 年 10 月 27 日 東京)
- ・田中 賢, 一最近のナノ科学と燃料電池の進歩-界面における水分子の構造, 第4回 新電極触媒シンポジウム宿泊セミナー 招待講演, 加藤科学振興会, 長野県軽井沢研修 所(2011年10月26日長野)
- ·八木理美, 黒木千聖, 田中 賢, Selective adhesion and growth inhibition of human cancer cells on a blood compatible polymer, 癌学会 (2010 年 10 月 10 日 名古屋)
- M. Tanaka, Proliferation behavior of human cancer cells on biocompatible 2D/3D surfaces, 16th World Congress on Advances in Oncology and 14th International Symposium on Molecular Medicine (Invited), Hotel Rodos Palace, Rhodes, Greece (2011年10月6-8日)
- ・田中 賢, 生体親和性高分子に形成される中間水と細胞接着との相関, 第 60 回高分子討論会, 高分子科学とナノ医療, 依頼講演 (2011年9月30日 岡山)
- ・田中 賢, バイオ界面における水分子の役割の解明と医療高分子への応用, 高分子学会旭化成賞受賞講演, (2011年9月29日 岡山)
- ・平田豊章, 松野寿生,田中 賢,田中 敬二、水界面における高分子ブレンドの凝集構造と細胞接着,(2011年9月29日岡山)
- ・田中 賢、細胞機能制御のためのバイオエンジニアリング・先端材料の創製、日本機械学会東北支部第 47 期秋季講演会、招待講演(2011 年 9 月 22 日 米沢)
- ・田中 賢, 生体親和性材料の設計と医療デバイスへの応用ー水和環境下でのバイオ界面解析の重要性ー, 有機バイオ表面界面研究会 2011, 招待講演(2011 年 9 月 9 日 千葉)
- ・田中 賢,新規生体親和性高分子表面の設計ー眼科領域との接点ー,HOYA研究会,招待講演(2011年9月8日 宇都宮)
- ・林智広, 田中勇作, 田中 賢, 原正彦, オリゴエチレングリコール末端を持つ自己組織 化単分子膜の生体分子・細胞吸着忌避のメカニズム, 第 40 回医用高分子シンポジウム (2011年7月25,26日大阪)
- ・森田成昭, 田中 賢, 北川邦行, 振動分光法を用いた生体適合性高分子の分子構造研究 一含水高分子への塩添加効果,第 40 回医用高分子シンポジウム (2011 年 7 月 25,26 日 大阪)
- ・三輪優子、石田宏之、徳岡麻里子、望月明、田中 賢、固体 NMR による血液適合性ポリ

- マー中の水の状態解析、第40 回医用高分子シンポジウム (2011年7 月25,26 日 大阪)
- S. Morita, M. Tanaka, K. Kitagawa, Effect of Salt Addition on Hydrated Polymer Films Investigated by ATR-IR Spectroscopy Sixth International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-6) (2011 年 7 月 17 日)
- Masaru Tanaka , Design of 2D and 3D bio-interfaces using self-organization to control cell functions for medical devices (Invited), NN4 (2011 年 7 月 15 日)
- Erika Kitakami, Makiko Aoki, Masaru Tanaka, Adhesion and proliferation of human periodontal ligament cells on biocompatible polymer scaffold, 3rd Int.Symp.Surface and Interface of Biomaterials 2011(SIB2011) (2011 年 7 月 13 日、札幌)
- · Surface and Interface of Bio/Blood Compatible Polymers- Design of 2D/3D bio-interfaces and the compatibility mechanism , 3rd Int.Symp.Surface and Interface of Biomaterials 2011, (SIB2011) (Invited) (2011 年 7 月 13 日, 札幌)
- Masaru Tanaka, Design of Novel 3D Biocompatible Interfaces using Self-Organization to Control Cancer Cell behavior, 3DMR (Invited) (2011年6月30日)
- ・田中 賢、医療・健康分野を支える機能性材料と成形加工 生体親和性高分子の微細加工による医療デバイスの創製、第 22 回プラスチック成形加工学会、招待講演 (2011年6月22,23 東京)
- ・田中 賢, 生体親和性を有する医療・環境用材料の設計 1)自己組織化による多孔質膜作製 2)水の構造を制御した高分子材料, ALPS 電気株式会社と山形大学との技術交流会(2011年6月7日)
- ・田中 賢, ライフ&グリーンイノベーションを支える表面処理材料 産官学連携による特許化と製品化の成功事例の紹介 -, 平成23年度第1回大学研究シーズ活用セミナー, 招待講演(2011年6月6日(月)米沢)
- ・八木理美, 黒木千聖, 田中 賢, 血液適合性高分子表面上でのヒト癌細胞の選択的接着, 第 60 回高分子学会年次大会 (2011 年 5 月 25 日, 大阪)
- ・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増殖, 第60回高分子学会年次大会 (2011年5月25日, 大阪)
- ・佐藤千香子, 田中 賢, 血液適合性高分子表面における血管内皮細胞の選択的接着挙動, 第60回高分子学会年次大会 (2011年5月25日, 大阪)
- ・佐藤一博, 綿引 彰吾, 草苅 美穂, 田中 賢, 生体適合性と刺激応答性を併せ持つ高分子の設計と合成, 第60回高分子学会年次大会 (2011年5月25日, 大阪)
- ・田中 賢, 洞口祐樹, 小椋景子, 深野 兼司, 豊島 永実子, 田畑 泰彦, ゼラチンの生体 適合性発現機構の解明, 第60回高分子学会年次大会 (2011年5月 25日, 大阪)
- ・三輪 優子, 石田 宏之, 望月 明, 田中 賢, 固体 NMR による血液適合性ポリマー中の水の状態分析, 第60回高分子学会年次大会 (2011年5月 25日, 大阪)
- ・松野寿生, 平田豊章, 田中 賢, 田中 敬二, 水界面における(ポリアクリル酸 2-メトキシエチル/ポリメタクリル酸メチル)混合表面の凝集状態, 第 60 回高分子学会年次大会 (2011 年 5 月 25 日, 大阪)
- · Design of Novel Biocompatible 2D and 3D Interfaces to Control Cancer and Stem Cell behavior, BIT Life Sciences 4th Annual World Congress of Industrial Biotechnology (Invited) (2011 年 4 月 10 日, 中国)
- E.Kitakami, M. Tanaka, Design of Novel 2D and 3D Bio-Interfaces using Self-Organization to Control Cell Behavior, E-MRS 2011 Spring Meeting (2011 年 5 月 9-13 日, Nice, France)
- C.Sato, M.Tanaka. Selective adhesion behavior of human endothelial cells on blood compatible polymers, E-MRS 2011 Spring Meeting (2011 年 5 月 9-13 日, Nice, France)
- M.Tanaka. Keynote Presentation: Design of Novel 2D and 3D Bio-Interfaces using, 招待講演, E-MRS 2011 Spring Meeting (2011 年 5 月 9-13 日, Nice, France)
- •E.Kitakami, M. Tanaka, SPECIAL INVITED YOUNG RESEARCHERS SESSION. "Design in Future.Biomaterials Science, Nano technologies, diagnostics to Defense Life Reserch", E-MRS 2011 Spring Meeting (2011 年 5 月 9-13 日, Nice, France)

一般向け 計1件

・田中 賢, 生物のミクロの世界, 発明協会少年少女発明クラブ (2011 年 9 月 10 日, 米沢)

様式19 別紙1

	A ₂ 1
図書	・田中 賢, 異種材料界面の測定と評価, 第 11 章 1 節 自己組織化によるバイオインターフェイスの設計-バイオ界面の測定と評価の最前線-, ㈱テクノシステム, p389-405, (2012).
計 2 件	・田中 賢、新材料・新素材シリーズ ソフトナノテクノロジーにおける材料開発
	第 III 編 高分子ナノ材料 第 3 章 細胞培養基材:パターン化高分子フィルム、シーエムシー出版
	(2011)
産業財産権	(取得済み)計0件
出願·取得状	
況	(出願中) 計0件
計 0 件	
Webページ	
(URL)	 田中賢研究室 山形大学大学院 理工学研究科 バイオ化学工学専攻
(OKL)	http://www.bio-material.jp/
	<u>intp://www.iolo-interint.jp/</u> 山形大学工学部バイオ化学工学専攻
	http://bio.yz.yamagata-u.ac.jp/
	http://olo.yz.yamagata-d.ac.jp/
国民との科	
学·技術対話	技術情報公開講座(2011 年 11 月)および研究シーズ活用セミナー(2011 年 11 月)を開催した
の実施状況	科学フェスティバおよびオープンキャンパス(2011 年 8 月)で研究室公開を行った。
	発明協会の少年少女発明クラブの指導員として、地元の小中学生を対象としてバイオ関連の
	講義と実験を行った。
	高校生、一般向けの研究紹介パンフレットを印刷し、配布した。
新聞·一般雑	・2011 年 10 月 17 日米澤新聞
誌等掲載	医療製品の設計指針に
計 6 件	全国の注目集める中間水の機能解明
	旭化成賞受賞
	· 2011 年 9 月 9 日山形新聞朝刊
	血液凝固「中間水」の役割を解明
	田中教授(山形大大学院)に旭化成賞
	・2011 年 6 月 7 日山形新聞朝刊
	山形大の先端研究地元の企業に解説
	生体親和性の高い材料開発
	・2011 年 5 月 2 日山形新聞朝刊
	「中間水」の新機能発見
	人工血管の血液凝固防ぐ
	・田中 賢、林 智弘、森田成昭、高分子学会旭化成賞を受賞、
	<i>旭化成社内報A-SPIRIT</i> , 1177, 22, (2011).
	・田中 賢, 山形大学広報誌 みどり樹 vol.50, p.8-9, 2011 winter
	高機能な生体材料の開発を通じて医療を支えるバイオ化学工学
その他	・高分子学会旭化成賞を受賞した(2011 年 9 月 27 日)。
	・JSPN-NRF Asian Science Seminar Seoul にてポスター賞を受賞した(2112.2.16)。
	・4 年に1回開催される国際学会、9th World Biomaterials Congress (June 1-5, 2012, Chengdu, China,
	http://www.wbc2012.com/)において、本研究にかかわる特別シンポジウムを企画している。本研究成果
	を世界へアピールし、国際ネットワーク形成を図る予定である。
	・特許4件出願中(特許戦略上、現時点での開示は優位性が損なわれるため非公開)。

4. その他特記事項

本プログラムによる生体親和性発現機構に関する成果が、本研究者らが開発した合成高分子をコーティングした人工心肺の販売支援につながり、今年度も世界シェア第一位を維持できた。また、本研究者らが2011年5月13日に実用化に成功した内視鏡用胆管カバードステ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。

課題番号 LS017

実施状況報告書(平成23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)

<u> </u>						
	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	(A)(=(1)—(2)—	既返還額(前 年度迄の累 計)	
直接経費	123,000,000	52,600,000	0	70,400,000	0	
間接経費	36,900,000	15,780,000	0	21,120,000	0	
合計	159,900,000	68,380,000	0	91,520,000	0	

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

<u> </u>						(
	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額			(3) ヨ談牛及執 行類		当該年度返還 額
直接経費	50,937,084	0	0	50,937,084	54,119,051	-3,181,967	0
間接経費	0	0	0	0	0	0	0
合計	50,937,084	0	0	50,937,084	54,119,051	-3,181,967	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

			(丰屋:1.17)
		金額	備考
物品費 旅費		28,189,262	熱分析システム、実験試薬、実験関連書籍等
		4,229,959	学会参加旅費(E-MRS2011)ほか
	謝金·人件費等	18,651,036	個別契約任期付教員人件費、研究支援者雇用等
	その他	3,048,794	学会参加費、荷物運送料等
直接経費計		54,119,051	
間接経費計		0	
合計		54,119,051	

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
顕微鏡デジタルカメ ラ	オリンパ。スメディカルサイ エンス DP-21-C-2	1	576,114	576,114	2011/4/15	山形大学
倒立型ルーチン顕 微鏡	オリンパ。スメティカルサイ エンス CKX-41N-	1	578,886	578,886	2011/4/15	山形大学
天吊エアコン	ダルトン PCZ- RP140KB	1	500,850	500,850	2011/8/11	山形大学
オートクレーブ	トミー精工 LSX- 700	1	696,150	696,150	2011/8/11	山形大学
ウシ胎児血清	Lot.30-2215	1	575,400	575,400	2011/9/30	山形大学
フレーム中央大型 実験台	ダルトン MG- 02AC-30001T	2	524,306	1,048,612	2011/10/21	山形大学
ダイヤフラム型真空 ポンプ	EYELA EVP-1100	1	834,340	834,340	2011/11/25	山形大学
冷却遠心機	エッヘ [°] ント [*] ルフ 5702R	1	544,005	544,005	2011/12/9	山形大学
熱分析システム	エスアイアイ・ナノテクノロ ジー X-DSC7000	1	3,987,500	3,987,500	2012/3/28	山形大学