

光触媒の医学、医療への応用と実用化の研究

グループリーダー：窪田 吉信

【基本構想】

光触媒の光により励起される酸化還元力や超親水性の発現などについて、医学、医療や関連する周辺領域への応用の可能性を探り実用化を検討することは、光機能材料のもつ能力を有効に引き出すことで安全で豊かな環境の創成にするのに役立つ重要な研究と考えられる。

医学、医療で扱う生命体は水、無機物の他に細胞の機能と構造を司る蛋白質、核酸、脂質など様々な有機高分子物質より構成され、化学反応も複雑な系と考えられる。光触媒を生命体に应用する場合、代表的な光触媒である TiO_2 は 1. 化学的には極めて安定 2. 光によって化学反応を on と off のコントロールでできる 3. 光エネルギーを化学エネルギーに変換出来る の3点が特性として重要であるが、生命体は構成要素と反応が複雑なので、生物学、生化学、分子生物学などの考えと手法に則ったアプローチを用いて化学、工学との接点での研究を進める必要がある。

また、臨床医学や環境医学への応用の場合、その効果や経済性の他に安全性のみならず社会的倫理面も満たす必要がある。しかし、一方でこのような多分野にわたる横断的な研究は、生命体や医学的事項をモデルとした光化学の新しいアイデアと展開をもたらす可能性を秘めている。

そこで本研究では、光触媒 TiO_2 の医学や医療への応用と実用化をめざし、多岐にわたる検討を行う事を目的としている。

1. 平成14年度の研究目的

プロジェクト4年目となる平成14年度は以下の項目を重点項目として研究を行った。

- (1) 光触媒反応による防菌効果の医学材料、医療器材への応用の検討
光触媒による殺菌や防菌効果を、各種医療用カテーテルに应用するため、 TiO_2 薄膜のカテーテルへのコーティングの検討、及び実用化にむけての試験を行う。
- (2) 光触媒微粒子の癌治療などの疾患治療への応用の検討
光触媒反応の治療医学、特に癌治療への応用の可能性、条件、作用機序などを検討し、新しい治療方式を生み出す試みを行う。
- (3) 光触媒の環境ホルモン対策への応用の研究
光触媒反応を用いた内分泌攪乱物質の分解の試みとその環境浄化への応用を検討する。

2. 平成14年度の研究成果

2.1 光触媒反応による防菌効果の医学材料、医療器材への応用の検討

(1) TiO_2 -銀付きのカテーテルの安全性の検討

前年度までに TiO_2 コーティングカテーテル及び TiO_2 -銀付きのカテーテルの安全性（生体内での反応

性等）の検討を行い、 TiO_2 カテーテル素材の生体内での安全性を確認した。また、銀付きカテーテルとシリコンカテーテルの比較でも全身への影響、局所反応共に同じであり銀付きカテーテルの安全性も確認した。

本年度は、あらかじめ光触媒反応により TiO_2 コーティング液の TiO_2 粒子上に銀を析出させ、それをカテーテルに直接コーティングする方法（先付け法）で銀付きカテーテルの作成を行い、この方式でのカテーテルの安全性を確認した。

また、今回組織学的検討を行い、短期（1~3週）長期（9週）に上記のカテーテルを生体内（マウス皮下）に置いた部分の生体内反応を検討した。その結果、シリコンとシリコン+銀のカテーテルの生体内反応はいずれも軽度で両者に差がないことが分かった。

(2) 光触媒練り込み型方式の検討

光触媒の医療応用で Key となる軟性材料への応用の拡大を意図して、シリコンゴムに光触媒を練り込み、光触媒の反応を利用する練り込み型の方式を検討した。具体的には、シリコンゴム原液に各種酸化チタンを練り込み（0.5%~5%）、シリコンを形成させ、その後 $AgNO_3$ 溶液の中でブラックライト下でシリコン表面に析出した酸化チタンの光触媒反応（還元反応）によりシリコン表面に Ag を析出させた。

これを用いて抗菌試験や耐久性を検討した結果、 Ag 付 TiO_2 練り込みシリコンゴム表面での暗所での抗菌効果を確認できた。

また、この抗菌力は析出 A g 量に依存するが TiO_2 の練り込み量とは依存せず、0.5%の TiO_2 の練り込みで充分発揮できると考えられた。この 0.5% TiO_2 練り込み式のシリコンゴムの耐久性について検討したところ、300 h ~ 600 h 後も表面性状は変化せず劣化しないことがわかった。

(3) MRSA, MSSA に対する抗菌効果の検討

前年度までの検討で我々が開発した光触媒をコーティングしたカテーテルは照射下で優れた抗菌効果、殺菌効果を示すことがわかっているが、今後はその殺菌スペクトルを様々な菌を用いての検討を開始した。

緑膿菌について従来と同様の照射下での抗菌効果の検討したところ、光に反応して死滅するがその効果は大腸菌より弱く、完全死滅にはより長い照射時間が必要であることがわかった。

黄色ブドウ球菌については、MRSA, MSSA 共に光触媒反応で死菌が確認され、その程度は強いことが分かった。MRSA と MSSA の光触媒反応に対する感受性などの比較検討を行ったところ、光触媒反応は MRSA に対して強い抗菌効果をもたらした。これは、院内感染などの予防を目的とした光触媒の応用には極めて有利な点であると考えらる。

(4) 採尿チューブコネクタ部分への応用

光触媒コーティングシリコンや塩化ビニルチューブの医療応用の例として採尿チューブのコネクタ部分への応用の検討を行っている。今のところこのコネクタに光触媒反応を応用し、銀を付けたものが抗菌では有効で、今後さらに光触媒反応で銅を用いたものも作成する試みを行っている。今後定量的に検討する

(5) 臨床試験による検討

光触媒コーティング自己導尿用カテーテルの臨床医療現場での応用と問題点を検討するため、そのプロトコルを作成し、これを横浜市大医学部の倫理委員会への提出をし、倫理委員会での討議の結果許可され、現在臨床検討を開始している。

また、銀付のシリコンカテーテルの使用についても臨床試験のプロトコルを作成し、横浜市大の倫理委員会へ申請し、許可を得た。

(6) 超親水性発現方法の検討

我々の方法で TiO_2 光触媒コートしたシリコンゴムやチューブ類に超親水性を発現させる検討を開始した。シリコンゴムの作成段階よりの化学反応処理により、 TiO_2 光触媒コーティング後に光により親水性表面を発現させられることがわかった。

(6) フォトクロミズム現象による表面の色の変化

シリコンカテーテルに TiO_2 と銀をコーティングしたカテーテルが常温の空气中で表面の色が変化常温の空气中で変化する現象が見られたが、色の変化しても抗菌力や表面の銀量に変化なく、この色の変化が TiO_2 の光反応を介したフォトクロミズム現象であることが判明

した。

2.2 光触媒微粒子の癌治療などの疾患治療への応用の検討

(1) TiO_2 付着金粒子の作成方法の検討

前年度までの検討で、 TiO_2 微粒子を癌細胞に効率良く導入するために金粒子に TiO_2 を付着させた粒子の作成に成功し、この粒子の光触媒効果を確認した。またその細胞内や動物への打ち込み方法を検討したところ、皮膚や腫瘍組織への打ち込みに成功し、また光による抗腫瘍効果が得られることを確認した。

今回、 TiO_2 付着の金粒子の作成の方法と金粒子の付着 TiO_2 量を変化させる検討を行った。その結果、光触媒反応量は金粒子の表面積とは相関するが TiO_2 量とはならずしも相関せず、ある程度の TiO_2 厚みをもった粒子を作成すればよいことがわかった。また、 TiO_2 付着方については圧力法や化学バインダーを用いる方法を検討したが、これらでは安定した形状と一定の TiO_2 付着量が得られず、効果にバラツキが大きいことがわかった。

従来の静電法では比較的安定であるが、時に TiO_2 がはがれる場合があった。そこで、スパッタ法を用いた TiO_2 付着金粒子の作成の検討を行った結果、 TiO_2 が均一に付着した金粒子を作成できた(青山学院大学 重里研の協力による)。その化学的な安定性も確認できたので、今後この方式での検討をすすめる。

(2) 光による薬剤効果のコントロールの検討

TiO_2 担持金粒子の微量化学物質の吸着能に注目し、ある種の抗生剤や抗癌剤をこの粒子に担持させることができることもわかったので、薬剤の効果を光により ON-OFF をコントロールする方法を現在検討中である。

具体的には TiO_2 付着金粒子に抗癌剤の 1 つアドレミアマイシンを付着させた微粒子を作成し、これをヌードマウス粘膜内や皮内に打ち込みアドレミアマイシンによる粘膜や皮膚の変化を観察した。これに光を照射した場合、この抗腫瘍効果が減少し、アドレミアマイシンの効果を光触媒が調節しうるかどうかを確認中である。ラットの口腔粘膜内にアドレミアマイシン担持 TiO_2 -金粒子を打ち込み、粘膜の変化を観察した結果、打ち込み後、ラット口腔粘膜にはアドレミアマイシンの影響により潰瘍が形成されることがわかった。またこの時に照射を口腔内に行うと、この潰瘍形成が阻止されることがわかった。

2.3 光触媒の環境ホルモン対策への応用の研究

(1) エストラジオール分解過程の検討

前年度までに、光触媒により環境ホルモンとして知られる、ビスフェノール A や天然型や合成型のエストラジオールを光触媒が効率よく分解でき、ホルモン活性をなくすることができることが明らかにした。また、これらの物質の分解産物や中間体を質量分析等による分析を行った。

本年度からは、これらの中間体よりエストラジオールの分解過程の考察を行った。その結果、光触媒反応の分

解過程が明らかとなり、中間体等のホルモン活性が無いことが確認された。その結果を考えると、光触媒反応が低濃度の内分泌攪乱物質の分解に適していることが明らかとなり実用化が期待される結果を得た。

(2) モデル装置による女性ホルモン分解の検討

水中の女性ホルモンを除去するための光触媒を用いたモデル装置をラボレベルにて各種作成し、ホルモンの分解能を検討中である。今回、ボール状 TiO_2 及び TiO_2 コートメッシュシートを用いたモデルを用いての女性ホルモン分解を検討した。その結果メッシュとボール型

の併用で有効な分解ができることが明らかとなった。

(3) 下水処理水用の環境ホルモン分解装置への応用

TiO_2 担持・目開き PTFE シートを用いた環境ホルモン分解装置のプロトタイプを作製し、これによる実際の下水処理水の分解の検討を行った。その結果、このシートと光触媒により実際の下水処理水中の環境ホルモン汚染水を無毒化できる可能性が示された。現在これを用いた下水処理場への応用を検討すべく種々の検討を行っている。