

◆平成 30 年度 第 3 回（通算第 70 回）蔵前ゼミ 印象記◆

日時：2018 年 6 月 29 日（金）

場所：すずかけ台 J221 講義室 & 大岡山 S223 講義室（遠隔講義室）

医療器の開発現場

野川^{あつひこ}淳彦（1982 化学）テルモ(株) CV 事業 R&D 部門 部長，テルモフェロー

根性が通じた古き良き時代は終焉。日本では、もはや 1 日 16 時間という手段はとれない。しかしライバルである米国・中国・インドなどでは、それをやっている（かも知れない）。どうしたらいいか。答えはないそうだが、野川さんがテルモで手掛けた人工肺の開発物語に込められた「やってみなければ分からない」精神と趣味としている「ものづくり（手作りパソコン&日曜大工）」などにヒントがありそうだ。プラスチック表面のコーティングに関しては、追い詰められて、「窮鼠（きゅうそ）猫を噛む」的な経験もしたが、その起死回生（きしかいせい）を可能にしたのは、通常の圧力下では小さな穴から水がもれない理由を表面張力との関係で説明できる基礎力だった。野川さんはテルモに勤めて 35 年になるが、この間に 20 程のプロジェクトに関わった。そのうちの約半数は中止になり、数～数十億円規模の損失を出したものもあったが、これが普通らしい。肝心なのは、「いかにローコストで失敗するか」で、「そのために頭を使って欲しい」とのことだった。心がけるべきは判断できるデータを出し、脈が有るか無いかを少しでも早く見極められるようにすることだ（例えば、適切なコントロールを入れ忘れるとせつかくの実験が無駄になるし、上司や仲間の信頼を失う）。一番難しいのは撤退の判断だそう。野川さんがリーダーとして中止を決める時は、「データのみでなく、やっている人の状況まで含めて判断するようにしている」と聞いて感心した。

野川さんのプロフィール

学生時代から現在に至るまで、パソコン（PC）は周辺機器を含めてすべて手製だ。今は使われなくなったフロッピー ディスク ドライブ（FDD）ま

で自分で組み込んでいたと聞いて驚いた。オタクっぽいところが、少し古い東工大生の典型だ。それでいて情報科学科に進まず、化学科に所属し、卒業研究では生物学教室の門をたたくのだから変わり者だ。英語との相性が悪かったために、卒業には人より 1 年余計にかかったが、米国赴任で鍛えられ、今では仕事では困らないレベルになっている。しかし、パーティや日常会話になると思うようにいかず、「専門英語がちゃんとできるのになぜ？」と不思議がられるようだ。私も専門分野では何とか英語で勝負できるようにはなれたが、パーティとなると脇の下に汗をかいて困った。ある程度のヒアリング力さえあれば、最後は何とかなるからパーティも恐れることはないが、若手のことを考えると、スマホが近い将来にプロの通訳並みになってくれることを期待したいものだ。

休日には、家の縁の下の手入れや床の張替えなどの日曜大工（ドイツ、DIY: Do it yourself）のみならず、GPS（Global positioning satellite system）に命を預けて、富士山麓に分け入ったりもする。富士山の麓に広がる原生林「青木ヶ原樹海」やその近辺は、自殺の名所ともいわれ立ち入ってはいけない場所と思っていたが、GPS のお陰で散策が可能になったようだ。噴火によって流れ出た溶岩流の上に発達した原生林と洞穴を巡る旅がしたくなったら、念のために、出かける前に野川さんに相談しよう。

テルモに入社し、人工肺を担当

野川さんが入社した 1982 年は、テルモ社にとって記念すべき年だった。世界初のホロファイバー（細い筒状の繊維；中空糸）型人工肺の開発に成功し販売を始めたのだ（表 1）。人工肺は心臓の外科手術を

表 1. 野川淳彦 略歴

年	所属先	主要業績
1977	東工大入学(1 類)	
1982	東工大 理学部 化学科卒業(生物学教室)	生物物理学の平本・浜口研で発生学の研究
1982	テルモ(株)入社, 人工肺開発部門(幡ヶ谷)	この年テルモは, 世界初のホロファイバー型人工肺(Capillary membrane oxygenator, Capiox II)を発売, 野川さんはその改良に着手, 1988 年に仕組みを一新した Capiox-E を上市
1983	技術開発 駿河分室(富士市)	
1990	研究開発センター(中井町)	
1995		プラスチック表面修飾に着手し, 2000 年に革新技術(X coating)として完成
1998	米国赴任, 人工肺開発技術部門(Elkton, Maryland)	
2000	Sarns 買収(Ann Arbor, Michigan)	
2001		内視鏡下血管採取装置 VirtuoSaph の開発に着手, 2005 年に製品化
2004		OFDI 血管内画像診断装置 LUNAWAVE/FastView (カテーテルの中にレーザ光を発しながら毎分 9000 回転する玉状レンズを入れ画像を取得)の開発に着手, 10 年かけて商品化, 2012 年に発売
2004	研究開発センター グローバル開発チーム(中井町)	
2009	研究開発本部 新規探索グループ 新治療デバイス分野	
2013	心臓血管カンパニー CV 事業 R&D 部門	日米の開発リーダー(滞在比率, 日 3:米 1)
2016		テルモフェローに選出(人工肺をはじめとする種々の開発・製品化の顕著な業績が評価された)

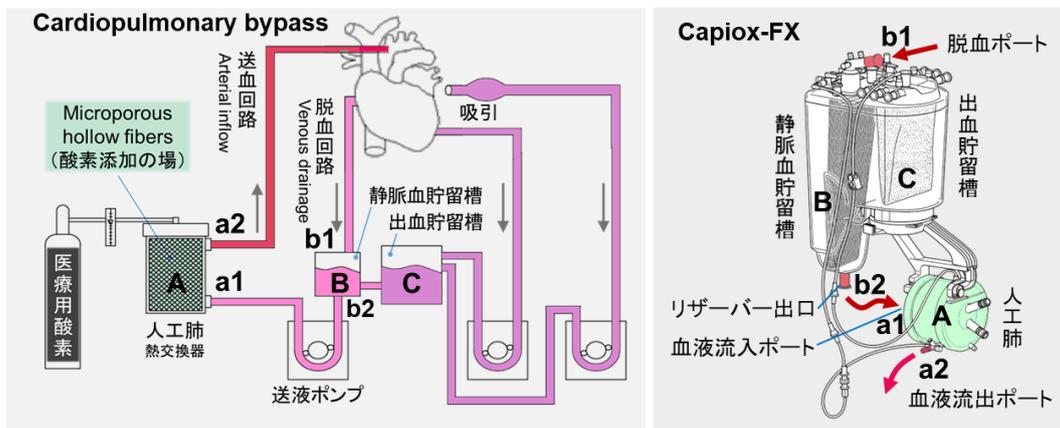


図 1. 人工心肺 cardiopulmonary bypass の概要。心臓に還流する血液を脱血回収し, 人工肺で酸素化して, 送血ポンプで全身に送り循環させるという体外循環系の確立により, 開心術が可能になった。体外循環を利用した最初の心臓手術(心房中隔欠損症の治療)が行われた 1953 年(この年は, DNA の 2 重らせん構造の提唱, エベレストの初登頂, 映画「ローマの休日」など大きな出来事が多かった)以来 65 年が経過した今日では, 本稿で紹介するように, Microporous hollow fiber を用いた信頼性の高い人工肺が開発されている。◆B と C の貯留槽には血液の界面を検出・モニターするための Level alarm が必要だが, これに関しては乏しい予算の中, ストレージ オシロスコープを手作りするなどゼロからスタートし, ほぼ野川さん一人で開発したようだ(図 3, 上, 左から 2 番目)。超音波で液面を検出する優れたもので, 30 年間にわたって大きなモデルチェンジなしに使われ続けた。

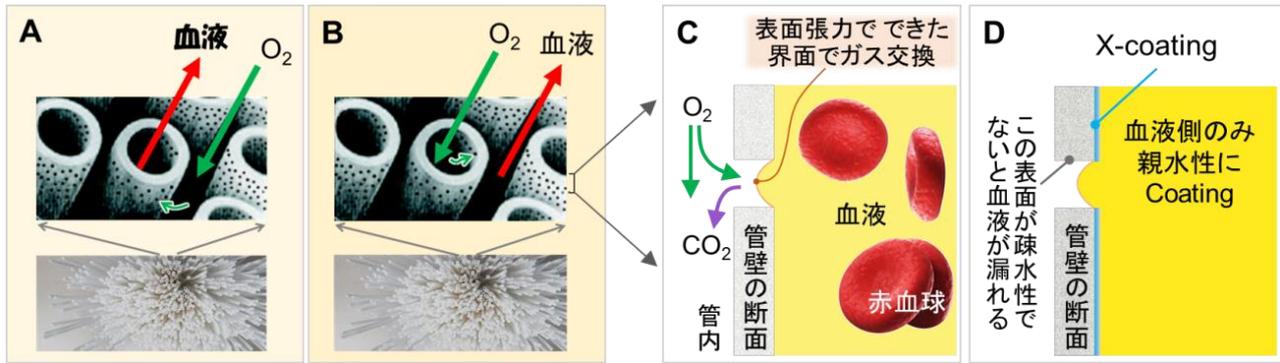


図 2. ホロファイバーの束(下パネル)とその拡大図(上パネル)及びガス交換の仕組み。**A:** 初期の人工肺では、ホロファイバーの管腔内に血液を流す方式だったために層流によるガス交換性能の限界があった。**B:** 野川さんは逆転の発想で見事にこの問題を解決した。**C:** 細管壁に開けられた多数の細孔を通してガス交換(酸素 O_2 添加)が行われる。図では 1 個の細孔部を拡大表示している。細孔表面が疎水性であるために、水の表面張力によって、あたかも水分子の薄い膜で界面が覆われたかのようになり、水が漏れないと同時にその界面から O_2 が浸透し、赤血球中のヘモグロビンに結合して全身に運ばれる。**D:** プラスティック表面は血球や血液成分にダメージを与えやすいので、PMEA [poly(2-methoxyethyl acrylate)] 等のポリマーで被覆し、悪影響が出ないように工夫されている。このとき 如何にして 必要な面のみをコーティングするかが要となる。

行う際に、心臓に代わって全身に血液を送り込む体外循環型の生命維持装置の 1 つで肺に代わって血液のガス交換(酸素 O_2 添加/炭酸ガス CO_2 除去)を行う。

これに先立って、テルモでは腎臓の機能低下を補うための人工透析装置用にホロファイバー(セルロース製の親水性素材でできた微小細管=中空糸)を開発していたが、人工肺の場合は血液を通さずガスだけを通す疎水性の多孔質で新たな技術開発が必要だった。ホロファイバーと呼ばれる微小細管の内側に血液を通し、外側に酸素ガスを流すだけでは両者は接触しないので、ホロファイバーの管壁には無数の細孔があり、血液は漏れないが酸素分子は通るように設計されている(図 2, Microporous hollow fiber)。

この人工肺装置は世界初のホロファイバー型という特徴に因んで、Capiiox II (キャピオクス II, Capillary membrane oxygenator II) と命名された。ホロファイバーと呼ばれるポリプロピレン製の極細チューブ(図 2)には、ガス交換用に多数の細孔が開けられているが、孔径は血球に比べ十分に小さい。さらに好都合なことに、次の理由で液体成分も漏れない: ホロファイバーの素材がポリプロピレンで疎水性が強いために、細孔部で水の

表面張力が効果的に働き、多少の圧力をかけたぐらいいでは細孔から液体が漏れ出すことはない(図 2C)。

血液と酸素の通り道を逆転

最初の装置では、ホロファイバーの管腔内に血液を流す方式を採用していた(図 2A)。細い管に血液を通そうとするとポンプを使ってかなりの圧をかけなければならず、従来の気泡型(血液に直接酸素ガスをバブリングする方式)のように患者からの落差圧で人工肺を還流することができず、ポンプの後に人工肺を配置する必要があった。しかし、従来の気泡型と比較すると血液へのダメージは小さく、死を待つしかない重い心臓病に苦しむ患者には福音だった。より良い人工肺の開発を目指すチームに配属された野川さんは、コペルニクスの発想の転換で、血液と酸素ガスの通り道を入れ替えること、即ち細管に酸素ガスを通し、管の外側に血液を流す方式(図 2B)を思いつき試してみることにした。

この方式ならば、ポンプなしで少し落差をつけるだけで血液は流れるはずだ。この落差還流方式を実際に試してみると期待どおりだった。「これはイ

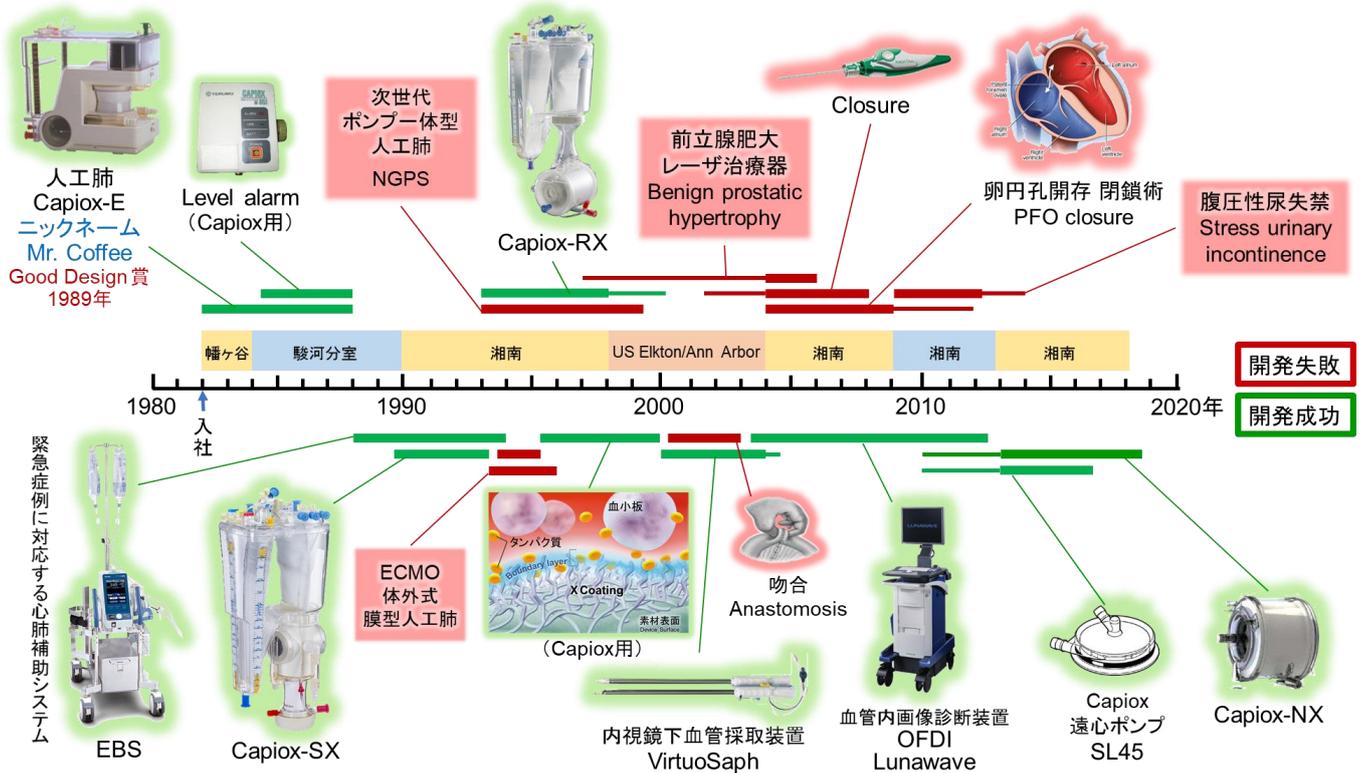


図 3. 野川さんが関わったプロジェクトを年代順に示したリスト。緑は成功したもの、赤は日の目を見なかったもの。

ける！」ということで、工場での生産体制を整え、臨床試験の準備に入ったが、予想もしないことが起きて中断、工場も撤退という最悪の事態を招いてしまった。開発段階の実験では、Capiox-E と名付けた試験器に黒ずんだ静脈血を通すと酸素化され鮮紅色になっていたのに、市販予定の装置では血液は黒ずんだままで酸素化されなかったのだ。

原因は意外なものだった。ホロファイバーの束に血液を流すと図 2B のように、血液がファイバーの隙間を縫って流れ酸素化がうまく進行することが試作器段階では確認されていた。しかし、製品版では血液が入ってくると疎水的なファイバー同士が動いて空気をトラップして寄り集まり、動いた後にファイバーのない隙間ができ、そこに血液が流れて酸素化の効率が極端に悪くなることが分かった。試作段階では装置に触って振動を与えることが多く、その振動でトラップされていた空気が小さな気泡として除去され問題にならなかったのだ。そこで野川さんたちは、ファイバーを親水化してバンドリングを防ぐことによって、危機を乗り越えた。まさしく怪我の功名だが、この事象

は落差還流型人工肺装置にとって本質的な課題の解決にもなっていた。すなわち、落差還流時には患者から気泡が流れてくることもあるが、ファイバーが動くことで隙間ができ、気泡がその隙間からすり抜けていくことで人工肺が気泡で閉塞して圧力損失が上がり流量が減ることを防いでいた。

こうして、一時は量産目前で工場撤退にまで追い込まれた次世代型人工肺装置 Capiox-E の販売にこぎつけた。国内の病院はもとより、心臓外科のメッカである米国オハイオ州のクリーブランド・クリニックでも使われ、いずれの施設でも高い評価を得ることができたが、クリーブランド・クリニックのお墨付きは世界展開の強力な推進力になった。

Capiox-E は外観がコーヒーメーカーに似ていたので、Mr. Coffee というニックネームで親しまれた(図 3, 左上)。米国を訪問した時には、野川さんたちを“ミスター・コーヒー”と呼んで歓迎してくれたそうだ。Good Design 賞(1989)にも輝いた。テルモにしかないオンリーワン(Only one)

製品として、前途には洋々たるブルーオーシャン（競合相手がいないビジネスの世界）が広がっていると楽観したテルモ社は、野川さんたちの開発チームを人工肺とは別の革新テーマに向かわせた。

Blue ocean のはずが、いつの間にか Red ocean

Capiox-E を市場に出して 2 年程したある日、セールスマーケティングに出てショッキングな数字を目の当たりにした。ブルー オーシャンどころかレッド オーシャンで厳しい販売競争を強いられていたのだ。オンリーワン故の楽観と油断のために、市場を取り切れなかったという戦略の甘さを痛感させられた。『このままじゃ まずい！』ということで、野川さんたちは人工肺の開発に戻り、改良のための試作・実験、試作・実験を繰り返した。この間の合言葉は「カローラを目指せ」だった。カローラはトヨタの大衆車で世界的にヒットし、トヨタが日産を逆転するきっかけになった乗用車だ。しかも、1966 年の発売以来、12 代 52 年間にわたり今も人気を誇っている。人工肺版カローラを育てたいという野川さんたちの情熱は実を結び、シェアを奪われつつあった他社製品に負けないものができた。市場確認のために 2 週間で世界を飛び回り、この間のひらめきでデザインをより洗練されたものにかえるなど周到な準備の下に Capiox-SX モデルを発売し、体制の立て直しに成功した。米国に工場を移して生産を続け、2006 年 4 月には 100 万台の売り上げを達成した。その記念にと、Capiox-SX のイラスト入りのマグカップを特注し皆で喜びを分かち合ったそうだ。

その後もテルモ社の人工肺 Capiox は、RX, FX, NX モデルと進化を続け、小型化にも成功し、小児の心臓手術も可能にしている。テルモを含めた 3 社がビッグ 3 として世界の市場に君臨しているそうだが、人工肺に関する技術は開発初期ではオンリーワンだったものも今では標準技術として普及し、激しい価格競争が展開されている。当初は 1 台 30 万円で売れたものが現在は 3 万円の国もあると聞いて驚いた； これでは販売本数がここ 20 年間で 6 万本から 37 万本と約 6 倍に増えてもドル箱

にはならないはずだ。そういえばパソコンやプリンターも似たり寄ったりだ。オンリーワン技術は、第 62 回大河内記念賞（平成 27 年度、2016 年 3 月）として報われたが、昔ほど長期に渡ってブルーオーシャンを保証してくれなくなったところに、製造業の悩みがあるようだ。

物まねも悪くない

肺の機能を代替するホロファイバー（Microporous hollow fiber, 酸素添加の場合）はポリプロピレン製であり（図 4C）、血液と接触すると望ましくない反応が誘起される。これを防ぐために、ホロファイバーの表面を血液適合性素材でコーティングすることになる。テルモ社も独自に開発したコーティング技術を持っていたが、共有結合でコーティング剤を塗（まぶ）す方法だったために高価で使えなかった。

そこで他社の後追いだったが、廉価な“ヘパリン”コートを試みることにしたが、どうしても赤血球の吸着が無視できず、ヘパリンコート計画も中止に追い込まれた。この頃には野川さんは人工肺チームのリーダーとなっており、ホロファイバー表面のコーティングに関してはリーダーとして責任を負っていたので、「低価格での実現は無理だ」と言って簡単に諦めるわけにはいかなかった。他社がコーティングを売りにして販売攻勢をかけてくると、テルモの Capiox はブランド力があるとはいえ、いつまでも売れ続けるとは思えなかったことに加え、技術的には、いずれ解決しなければならない課題でもあったからだ。

野川さんチームの技術者たちは、ヘパリンの代わりに、お蔵入りしていた種々の化合物を試してみた。『窮鼠（きゅうそ）猫を噛む』心境だったらしいが、その中の一つがヘパリン以上の性能を発揮し、(1) 血球が吸着しなくなるばかりか、(2) タンパク質も変性させないなど、理想的であることが分かった。しかし、これも糠喜び（ぬかよろこび）で終わりそうになった。そのコーティング剤 [PMEA: poly(2-methoxyethyl acrylate), 図 4A] は有機溶媒によく溶けるので、アルコール溶液にして使用するのが一般的だが、アルコールの表面張力が小さいの

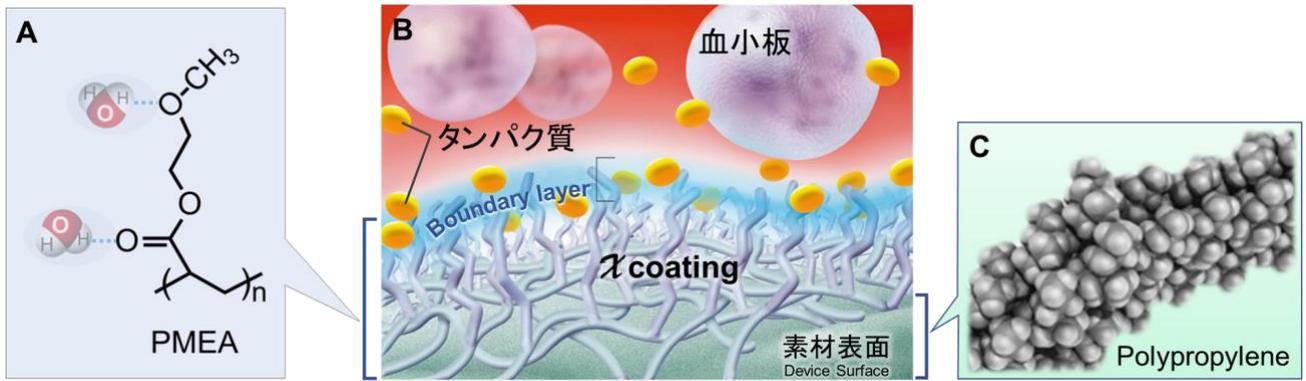


図 4. 最新の人工肺用ホロファイバーの表面構造のイメージ(B)。ポリプロピレン(C)でできたホロファイバー表面を新開発の生体適合性材料PMEA(A)でコーティングし、血球・血小板・タンパク質などの血液成分に与える悪影響を最小限に抑えることに成功している。この加工法は^{エックス}X coatingと呼ばれ、CapioxシリーズのSX以降のモデルで採用されている。C: from Fotosearch_u14228391

でホロファイバー壁の微細孔を容易に透過してしまい、ホロファイバーの表面全体をコーティングすることになり、血液が漏れ出してしまったのだ；図 2D のように、血液側のみをコーティングしなければならない。

この難問をどのように解決したかは、テルモの企業秘密だろうから、ここで明かすわけにはいかないが、野川さんたちが X coating で始めた非ヘパリンの高分子ポリマーによるコーティングは業界の標準になっている（図 4B）。生体適合性材料としての PMEA（図 4A）の発見やそれを用いた X coating 技術は、ものまねから始まったコンセプトが失敗に終わり、結果として より大きなブレークスルーを生み出した。野川さんの同僚の一人は、北海道大学、山形大学を経て、現在九州大学の教授になっていることや野川さん自身も 2016 年 4 月に顕著な功績をあげた社員として“テルモフェロー”の称号を送られていることがそのことをよく物語っている。

ものまねからスタートしたヘパリンの話は省略して、PMEA を用いた X coating の話だけを得意げにすることも可能だったし、実際そうする人も多いだろうが、後輩のために脚色無しに話してもらえたのは蔵前ゼミの関係者として、とても嬉しかった。こういった心遣いは万国共通なのだろう。

次節で紹介する VirtuoSaph（内視鏡下血管採取装置）は主として米国に出向いて開発したが、その販売が 100 万ドル（1 億円）に達したとき、現地スタッフが日本語のお知らせ楯（たて）を作ってお祝いしてくれたそう（図 5）。



図 5. 米国人スタッフが作った^{たて}楯。イラストは VirtuoSaph（図 3, 下の中央）の形を連想させる 2 本の竹というのも素晴らしいアイデアだ。

余談 | 文化の違いと慣れ

医療機器の開発には人体実験が欠かせない。といっても、「今の時代 そんなことできないだろう」と私たち日本人は考えるが、米国にはそのための施設があると聞いて驚いた。米国南部のテネシー州メンフィスに Medical Education Research Institute があり、常に数百体の検体を保有している。さすがアメリカというべきか。お金を払えば

献体を使って内視鏡手術用機器の作動具合をチェックできる。野川さんたちはこの施設を利用して、足の大腿部から静脈を取り出す装置 (VirtuoSaph) の開発にかかわった。このときの米国開発メンバーの国籍はバラバラで (日本人男性 2, カナダ人女性 1, 米国人白人女性 1, 米国人黒人女性 1, アジア系米国人女性 1), 意見が同じになることはめったになく, 絶えず違う意見のぶつかり合いだった。こういう環境でしばらく一緒に仕事をしていると国籍はあまり気にならなくなったばかりか, 発想が人によって違うのは当たり前と思えるようになった。そして日本に戻った時の第一印象は, 皆同じに見え, その均質さはむしろ特殊なのだと感じたそうだ。余談とはいえ, 「細かい差異はどうでもいいんじゃないの」ということも強く伝えたかったに違いない。

パネルディスカッション <会社に入って何をしますか>
については詳細を省くが, (1) 患者が感謝するのは医師に対してであって, テルモに対してではない;モチベーションが上がらないのでは?

(2) ネガティブな局面にあって, 精神的落ち込みから回復する方法は? (3) 類似品文化から脱皮するには? などに議論された。野川さんのコメントで印象に残ったもの: (i) 営業力が大切であること, (ii) 医療機器は最先端技術を使っていない;安全第一ゆえ, こなれた技術が望ましい, (iii) 全員が 4 番バッターではないし, 商品もすべて大ヒットするわけではない, (iv) 失敗は避けられないが, 最初の取組みが失敗に終わった人は, 失敗続きにならないように, 次は芽が出そうなプロジェクトに配置してやるように心がけている。将来管理職になったら参考にしよう。

(東京工業大学 博物館 資史料館部門 特命教授 広瀬茂久)