



高透水性セルロース系中空糸膜の開発と医薬品分野への応用

高尾, 翔太

(Degree)

博士 (科学技術イノベーション)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Date of Publication)

2024-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8678号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482426>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

「高透水性セルロース系中空糸膜の開発と 医薬品分野への応用」

2023 年 1 月

神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

博士課程後期課程（先端膜工学分野）

高尾 翔太

目次

第 1 章 序論	4
1.1 研究の背景	4
1.1.1 研究の概要	4
1.1.2 膜開発の歴史	4
1.1.3 ダイセル膜事業の歴史	5
1.2 分離膜の種類	6
1.3 精密ろ過(MF)膜の社会ニーズとダイセル製品ラインナップ	7
1.4 膜材料別の分離膜の製法	8
1.5 熱誘起相分離(TIPS)法の原理	9
1.6 ダイセルの中空糸膜の製法と特徴	10
1.7 セルロース系中空糸膜の課題	12
1.8 本研究の目的と論文構成	14
第 1 章 参考文献	16
第 2 章 高透水性酢酸セルロースの MF 用の中空糸膜の開発	17
2.1 背景	17
2.2 実験方法	17
2.2.1 材料	17
2.2.2 酢酸セルローストリアセテート(CTA)の溶媒探索	18
2.2.3 CTA の熱分析	22
2.2.4 TIPS 法による CTA 中空糸膜の作製	22
2.3 結果と考察	24
2.3.1 CTA の溶媒探索	24
2.3.2 CTA を用いた TIPS 法の相図	25
2.3.3 高透水性の CTA 中空糸膜の構造及び基本性能	27
2.4 まとめ	32
第 2 章 参考文献	33
第 3 章 耐薬品性セルロースベンゾエートの MF 用の中空糸膜の開発	35
3.1 背景	35
3.2 実験方法	36
3.2.1 材料	36
3.2.2 セルロースベンゾエート(CBzOH)の溶媒探索	36
3.2.3 CBzOH の熱分析	36
3.2.4 TIPS 法による CBzOH 中空糸膜の作製	36
3.2.5 セルロース系中空糸膜の耐塩素性試験	38
3.3 結果と考察	38
3.3.1 CBzOH の溶媒探索	38

3.3.2 CBzOH を用いた TIPS 法の相図	39
3.3.3 耐薬品性の CBzOH 中空糸膜の構造及び基本性能	40
3.3.4 セルロース系中空糸膜の耐塩素性試験	44
3.4 まとめ	45
第 3 章 参考文献	46
第 4 章 セルロース系中空糸膜の事業化検討	49
4.1 セルロース系膜の新市場展開のビジネスモデル検討	49
4.2 医薬品精製でのセルロース系中空糸膜の新市場展開	49
4.3 ペプチド医薬品製造での課題及び当社膜の参入の可能性	52
4.4 事業戦略（セルロース系中空糸膜のペプチド医薬品への展開）	53
4.4.1 外部環境分析「PEST 分析」	53
4.4.2 外部環境分析「5 フォース分析」	57
4.4.3 内部環境分析「バリューチェーン分析」	58
4.4.4 内部環境分析「VRIO 分析」	59
4.5 ビジネスモデルの構築と開発した膜での更なる市場展開	60
第 4 章 参考文献	61
5 章 結言	62
謝辞	64
投稿論文	65
学会発表	65
特許出願	65

第1章 序論

1.1 研究の背景

1.1.1 研究の概要

地球は「水の惑星」と言われ、ふんだんに水があるように思われるが、実際に直接利用しやすい水は限られている。地球上の水の約 97.5%が海水で、淡水は 2.5%にすぎない。しかも淡水はほとんどが南極や北極の氷であるため、利用しやすい河川や湖沼などの水は 0.01%にすぎない。

日本に暮らしていると実感がないが、世界の人口は 2050 年には 90 億人を超える見込みであり、人口が増大すれば、当然、食料の増産を迫られる。そのために必要な資源は水である。このことから、21 世紀は世界各地で水不足が予想され、世界の水ビジネスの市場規模は 2025 年に 111 兆円と言われて¹⁾いる。

また水不足の解決手段として、海水の淡水化などが可能な膜法が期待され、盛んに研究されている。この膜法は逆浸透(RO)、ナノろ過(NF)、限外ろ過(UF)、精密ろ過(MF)膜が使われており、既に各社価格競争に入っている。その中で、株式会社ダイセル(以下、当社)では、1995 年から約 27 年間、酢酸セルロース(CA)の中空糸膜を開発・製造し、浄水、医療関連、プロセス水分野に販売を行ってきた。しかし、近年、高性能な合成樹脂膜(ポリフッ化ビニリデンやポリエーテルスルホンなど)の台頭により、CA 膜の水処理膜市場でのシェアが縮小してきた。

そこで、当社でも CA 膜の長所である高透水性を活かすために、セルロース系中空糸膜の短所である耐久性の低さを改良した新規セルロース誘導体の開発を行った。さらに、今回開発した膜の新たな用途として医薬品精製への事業化検討も行ったので、本論文では、高透水性酢酸セルローストリアセテートと耐薬品性セルロースベンゾエートの MF 膜の研究開発の結果及び医薬品分野での事業化検討についてまとめた。

1.1.2 膜開発の歴史

表 1-1-2-1 に膜分離技術発展の主な経緯を示す^{2,3)}。表 1-1-2-1 より、膜を用いて物質の分離を行ったのは、1854 年の Graham による透析現象の発見が最初と言われている。その後、1907 年には、コロジオン膜による細菌の除去が実施され、1912 年には、ニトロセルロース系の精密ろ過膜が初めて実験室用として商品化された。

その後、1952 年に米国で制定された塩水法が膜の開発が活発化するきっかけとなり、1953 年に Reid から RO 膜が提案された。1960 年には、このプロジェクト研究とは別に、Loeb と Sourirajan によりセルロースアセテートの非対称逆浸透膜が開発され、透水性能の向上が可能となり、実用化に近づいたと言われている。さらに 1976 年には逆浸透複合膜の発明により、大幅な透水性の向上を実現し、現在の高性能のナノろ過膜や逆浸透膜の基礎となっている⁴⁾。一方、UF 膜は、1960 年に Michaels により開発され、1969 年には初めて UF 膜ろ過装置が市販された。

日本においても、第二次世界大戦後、分離膜の開発研究に化学・化繊メーカーが RO 膜、UF 膜及び MF 膜用の管状膜や中空糸膜の研究開発を活発に進め、1968 年に MF 膜ろ過による生ビール製造に成功し、1980 年、同様に MF 膜を使用して生酒製造が開始された²⁾。他方で、1970 年頃から血液透析用の中空糸膜の研究開発も活発になり、1971 年にはキ

ユプロファン中空糸膜の人口腎臓が市販され、1973年にはRO膜、UF膜及びMF膜を組み合わせた医薬品用無菌水製造装置が製作された²⁾。1980年頃から海水淡水化以外の用途として、超純水洗浄工程のファイナルフィルターや自動車・家電製品の電着塗装液回収に使用され、半導体や自動車・家電工業を支えており、2020年の現代でも環境負荷の低い省エネルギーに貢献できる一つ的手段として、膜分離技術は活用されている。

表 1-1-2-1 膜分離技術発展の主な経緯

年代	人名(団体名)	事項
1854	T.Graham	透析現象の発見
1907	H.Bechhold	コロジオン膜(※1MF膜)による細菌除去実験
1912	J.T.Abel	ニトロセルロース系膜でのMF膜の商品化
1953	C.E.Reid	※2RO法の提案
1960	S.Loeb,S.Sourirajan	酢酸セルロースの非対称RO膜の開発
	A.S.Michaels	※3UF膜の開発
	F.Kill	Kill型血液透析装置(人工腎臓)の開発
1969	Amicom 社、Abcor 社	UF膜装置の開発・市販
1970	Dorr Oliver 社、General Motors 社	自動車電着塗装工程にUF膜を導入
1971	Growley Food 社	酢酸セルロースの※UF膜でのチーズホエー処理
1974	旭化成(株)	キュプラ製中空糸人工腎臓の開発
1976	North Star 社、UOP 社	合成複合膜によるRO膜モジュールの開発
1978	東洋紡(株)	海水淡水化中空糸型1段脱塩RO膜モジュールの開発
1981	旭化成(株)	超純水用ファイナルフィルターの開発
1984	三菱レイヨン(株)	中空糸型家庭用浄水器の開発

※1 MF : Microfiltration (精密ろ過)、※2 : RO : Reverse Osmosis (逆浸透)

※3 UF : Ultrafiltration (限外ろ過)、

1.1.3 ダイセル膜事業の歴史

表 1-1-3-1 に当社膜事業の歴史と主な経緯を示す⁵⁾。表 1-1-3-1 より、当社が膜の事業化を検討した第一歩は、1967年に国内初のCA製RO膜の開発を開始したことである。1973年にCA製ROチューブラー膜モジュールを上市することで、本格的に膜の事業化が進み、1984年には耐熱ポリエーテルスルホン(PES)製中空糸型UF膜の開発により、医療、製薬及び超純水分野へ幅広く展開することができた。現在の浄水場で使用されているCA膜モジュールの初期版として、1995年にCA製中空糸膜の開発することで浄水市場に展開していった。その後、水道用膜モジュール性能調査委員会より、水道用膜モジュールの認定取得し、2019年には膜事業が50周年を迎えることができた。現在もCA製膜モジュールは透水性などを改良することで、現在でも高透水性かつ耐防汚性の膜モジュールとして、様々な浄水場で利用されている。

表 1-1-3-1 当社膜事業の歴史と主な経緯⁵⁾

年代	事項
1967	国内初の酢酸セルロース(CA)製 RO 膜の開発開始
1973	CA 製逆浸透チューブラー膜モジュールを上市
1975	ダイセル㈱・メンブレン事業推進部発足により、 モルセップ(逆浸透膜・限外濾過膜製品)の製品販売を開始
1979	ダイセル化学工業㈱・メンブレン事業推進部にて、 人工透析用 RO 膜装置の製造・販売を開始
1984	耐熱ポリエーテルスルホン(PES)製中空糸型 UF 膜の開発により、 医療、製薬及び超純水分野へ展開
1995	CA 製中空糸膜の開発により、世界最大級の浄水場向け大型膜モジュールの 製造・販売を開始
1997	水道用膜モジュール性能調査委員会より、水道用膜モジュールの認定取得
2008	ダイセル化学の中空糸膜の開発・製造事業を ダイセン・メンブレン・システムズ㈱に統合
2019	メンブレン(膜)事業 50 周年を迎える

1.2 分離膜の種類

1.1.2 に記載したように、1907 年に細菌の除去のため、人類は初めて MF 膜を利用した。その後、MF 膜だけでなく、UF 膜や RO 膜の研究が進み、現在では様々な分離膜が製品化されている。図 1-2-1 に分離対象物質に対応する各種分離膜の分類を示す。図 1-2-1 で説明するように、基本的には膜の孔の大きさで分離対象に対して使用する膜が区別される。例えば、イオンや低分子を分離する場合は RO 膜やナノろ過膜が利用され、ウィルスを分離する場合は UF 膜が利用される。大腸菌や細菌などを分離する場合は MF 膜が利用される。このように数多くの分離膜がある中で、現在の当社のターゲット領域は MF や UF 膜としており、MF 膜は研究開発のステージであるが、UF 膜は製品販売している。

大きさ	1 Å	0.001 μm	0.01 μm	0.1 μm	1 μm	10 μm
分離対象物質	イオン 低分子物質		高分子物質			
	H ₂ , O ₂ , N ₂ Na ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺		コロイド		微粒子	
	尿素 トリハロメタン		タンパク質 農薬		懸濁物質 細菌 病原性原虫 大腸菌 粘土粒子	
各種分離技術領域	※1 逆浸透		※2 ナノろ過		※3 限外ろ過	
	ガス分離 浸透気化 電気透析		※4 精密ろ過		清澄ろ過 ケークろ過	
	非多孔膜		多孔膜			
	イオン交換		活性炭吸着		凝集沈殿	

図 1-2-1 分離対象物質に対応する各種分離膜の分類⁶⁾

※1：逆浸透(RO)は Reverse Osmosis 、※2：ナノろ過(NF)は Nano filtration、
 ※3：限外ろ過(UF)は UltraFiltration 、※4：精密ろ過(MF)は Microfiltration の略称

1.3 精密ろ過(MF)膜の社会ニーズとダイセル製品ラインナップ

現在、当社がターゲット領域としている MF 膜の研究開発に取り組んでいるが、その MF 膜の社会貢献した製品について、具体例を挙げながら紹介する。100 年以上経過した現在でも、MF 膜は浄水、食品分野など様々な用途に利用され、人類の生活に欠かせない製品となっている。図 1-3-1 にポリエチレン製の MF 用中空糸膜フィルター(商品名：クリンスイ)を示す。図 1-3-1 に示すように 1984 年に三菱レイヨン(現三菱ケミカル)が、開発した⁷⁻⁹⁾家庭用浄水器の中に、ポリエチレン製の MF 用中空糸膜を搭載した。膜の細孔径が約 0.1 μm なので、水道水中の粒子や雑菌・赤さびなどが除去できる。



図 1-3-1 ポリエチレン製の MF 用中空糸膜フィルター(商品名：クリンスイ)^{7,8)}

表 1-3-1 当社の用途別の製品ラインナップ(中空糸膜・平膜)を示す。前記の通り、当社の CA の長所である親水性や高透水性を活かせる分離膜の領域の一つに MF 膜があると考えている。しかし、表 1-6-1 より、当社は MF 膜を製品化できていないため、2015 年から CA 製の MF 膜の研究開発に注力している。

表 1-3-1 当社の用途別の製品ラインナップ(中空糸膜・平膜)

出典：筆者作成

用途	MF	UF		NF
	CTA※1/PES※2	CTA	PES	その他材料
	中空糸膜	中空糸膜		平膜(スパイラル)
浄水	製品無	○	—	—
排水再利用		—	○	○
下・排水処理 (MBR)		—	○	○
プロセス (食品・医療など)		—	○	○

※○：該当製品あり、—：該当製品無

※1：CTA はセルローストリアセテート、※2：PES はポリエーテルスルホン

1.4 膜材料別の分離膜の製法

前記の通り、当社は CA 製の MF 膜の研究開発を行っているが、当社が得意とする膜材料と分離膜の製法について説明する。表 1-4-1 に製膜方法と代表的な膜材料を示す。表 1-4-1 で示すように、膜の材料によって対応可能な製膜方法はある程度類型化されている。当社が扱う CA や PES などの膜材料の製造のために相分離法や抽出法が検討されてきた。言い換えれば、今まで当社は容易に多孔膜が形成できる相分離法を扱ってきた。

表 1-4-1 製膜方法と代表的な膜材料⁹⁾

	製膜方法	代表的な膜材料
単一膜	相分離法	CA、PES、PVDF、ポリアクリロニトリル、ポリエチレンなど
	延伸法	ポリプロピレン、ポリエチレン、PVDFなど
	焼結法	ポリエチレン、PVDF、テフロン、セラミックなど
	抽出法	PES、PVDF、ポリ塩化ビニルなど
複合膜	浸漬塗布法	ポリビニルアルコール、ポリジメチルシロキサンなど
	ゾル・ゲル法	アモルファスシリカ、金属アルコキシドなど
	界面重合法	ポリアミドなど

1.5 熱誘起相分離(TIPS)法の原理

前記の通り、当社は CA や PES などの膜材料を相分離法により、多孔化することで中空糸膜を作製してきた。本研究では、セルローストリアセテート(CTA)を用いて熱誘起相分離(Thermally Induced Phase Separation : TIPS)法により中空糸膜の作製に挑戦し、世界で初めて TIPS 法により CTA の中空糸膜の製膜に成功した。詳細な実験方法や結果などは第 2 章に記載したので、ここでは TIPS 法の原理について説明する。

熱誘起相分離法は、1981 年に初めて与えられた特許が出された比較的新しい手法である。また TIPS 法は大きく 3 種類のタイプ、冷却時に液-液相分離が起こる L-L 型 TIPS、高分子の結晶化が起こる S-L 型 TIPS、溶媒の結晶化が起こる L-S 型 TIPS に分けられる。この中で TIPS 法の典型例である冷却時に液-液相分離が起こる L-L 型 TIPS 法の原理について説明する。図 1-5-1 に L-L 型 TIPS 法での孔形成メカニズム¹⁰⁾を示す。図 1-5-1 のように通常、高温で融解させた均一な高分子溶液を、1 相領域と 2 相領域の境界である binodal 線以下の温度に冷却させる(クエンチさせる)ことにより、相分離を誘起し、高分子の結晶化(結晶性高分子)やガラス転移(アモルファス高分子)により構造を固定する。また図-2 より、以下のように孔が形成される。図中の赤色の実線は binodal 線を表し、この線の内側の領域で相分離を起こす。また、点線は spinodal 線を表し、binodal 線と spinodal 線は臨界点で接する。binodal 線と spinodal 線で囲まれた領域を準安定領域と呼ばれ、小さな濃度ゆらぎに対して安定であるが、大きな濃度ゆらぎに対しては相分離を起こし、高分子濃厚相と高分子希薄相に分かれる。また spinodal 線の内側は不安定領域と呼ばれ、どのような小さな濃度ゆらぎに対しても、相分離を起こす。準安定領域では、相分離は核化と成長機構(nucleation and growth)によって起こる。この機構ではまず相中に核が形成され、それが成長していく。一方不安定領域では、spinodal 分解によって相分離が起こる。ある高分子濃度の溶液を高温で融解した後、冷却すると、binodal 線を横切って高分子濃厚相と高分子希薄相に相分離する。各相の分率は、簡単な「てこの原理」によって決まる。さらに冷却すると、結晶化温度曲線と交わって高分子が固化する。その後、溶媒を除去すると、高分子濃厚相がマトリックスに、高分子希薄相が孔となる。また臨界点を通過すると、高分子希薄相が大きくなる、つまり孔が大きくなると言われているので、CTA の製膜検討では臨界点付近を通過するようなポリマー濃度を狙った。

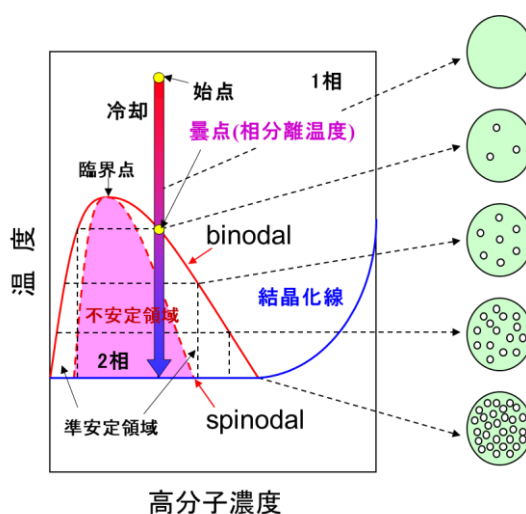


図 1-5-1 L-L 型 TIPS 法での孔形成メカニズム¹⁰⁻¹²⁾

1.6 ダイセルの中空糸膜の製法と特徴

前記の通り、1995 年から開発されて、現在も当社膜製品の中で最も浄水分野に市場展開している CA 製の中空糸膜の特徴と一般的に製膜方法により制御している膜構造について説明する。

図 1-6-1 に当社 CA 製中空糸膜の構造と分離性能を示す。図 1-6-1 の膜断面の SEM 像より、当社中空糸膜は膜の内部にボイドという空隙を有しており、膜でろ過した水量(透水性)が高くなる構造となっている。また膜のろ過方式は原水を膜の内部に通液し、ろ過水を膜の外に流れるような内圧ろ過を採用しているため、膜内部に溜まった汚れを膜の外表面から水を流す(逆洗)だけで容易に膜内部の汚れを除去できる。分離性能は分画分子量 15 万の UF 膜相当に制御している。

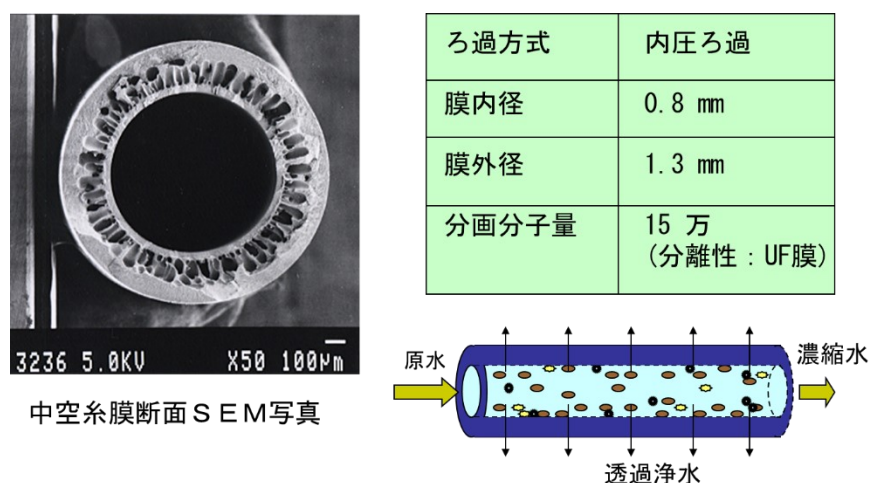
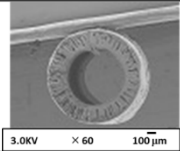
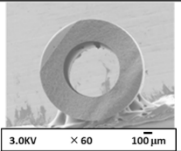
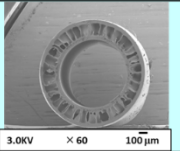
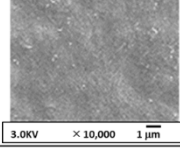
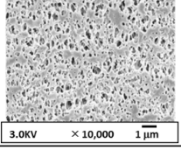
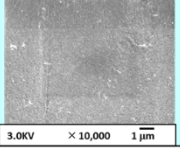


図 1-6-1 当社 CA 製中空糸膜の構造と分離性能¹³⁾

表 1-6-1 に膜材料と製法別の中空糸膜の性質を示す。表 1-6-1 より、主な製膜方法は非溶媒相分離(NIPS)法と熱誘起相分離(TIPS)法があり、NIPS 法で製膜すると膜材料に関係なく、膜の外表面の孔が緻密になり、膜内部にはボイドを形成するという膜構造になる。よって膜の分離性能は UF 膜の領域になる特徴があると言える。一方、TIPS 法で製膜した中空糸膜の特徴は、膜表面の孔が粗大化し、膜内部に緻密層がないため、膜強度が高くなる傾向にあると言える。当社の CA 製は NIPS 法での緻密膜を調製する技術があり、さらに浄水場での顧客要求が UF 膜であったため、CA 製の UF 用の中空糸膜を製品化している。

表 1-6-1 膜材料と製法別の中空糸膜の性質(出典：筆者作成)

	他社品		当社品	
製膜方法	非溶媒誘起相分離 (NIPS)法	熱誘起相分離 (TIPS)法	NIPS法 (既存技術)	TIPS法 (新規技術)
材料	PVDF※1		CA※2	
特徴	孔の緻密化 内部にボイド(空隙)有	孔の粗大化 膜の高強度化	孔の緻密化 内部にボイド(空隙)有	孔の粗大化 膜の高強度化
膜の分離性領域	UF膜	MF膜	UF膜	MF膜
SEM像 断面				開発品 第2章で紹介
SEM像 外表面				

※1：PVDF はポリフッ化ビニリデン、※2：CA は酢酸セルロース

次に、当社 CA 製中空糸膜の材料的な特徴について説明する。表 1-6-2 に膜材料別の中空糸膜の性能(親水性評価)、図 1-6-2 に膜材質別の UF 膜の河川水評価結果と図 1-5-3 に当社 CA 製中空糸膜の特徴を示す。表 1-6-2 より、CA は他の合成樹脂材料(PES や PAN)に比べて、水の接触角が低角でかつ吸水率が高いことから、親水性であると言える。また BSA などのタンパク質の吸着量が低く、ゼータ電位がマイナスに帯電しているため、浄水場の河川水中に含まれるタンパク質などの汚れが付着しにくいことが予想される。図 1-5-2 より、UF 膜の CA は他の合成樹脂に比べて、河川水の透水速度が高いため、先ほどの予想通り、河川水中のタンパク質由来の汚れが付着しにくいことが河川水の透水速度が高い要因であると考えられる。

以上のことから、図 1-6-3 のように、当社 CA 製の中空糸膜の特徴は膜材料の親水性を活かすために、洗浄性の良さを追求した膜構造にすることで、高透水性かつ耐防汚性を持つことである。

表 1-6-2 膜材料別の中空糸膜の性能(親水性評価)¹³⁾

	CA	PES	PAN
中空糸膜材質	酢酸セルロース	ポリエーテルスルホン	ポリアクリロニトリル
接触角[°]	50～55	65～70	55～58
吸水率(25℃)[%]	4.7～6.5	0.43	2.5～3.6
BSA 吸着量[mg/m ² , pH7]	0.5	3.5	1.3
ゼータ電位[mV, pH7]	-30	-4.2	-7.5

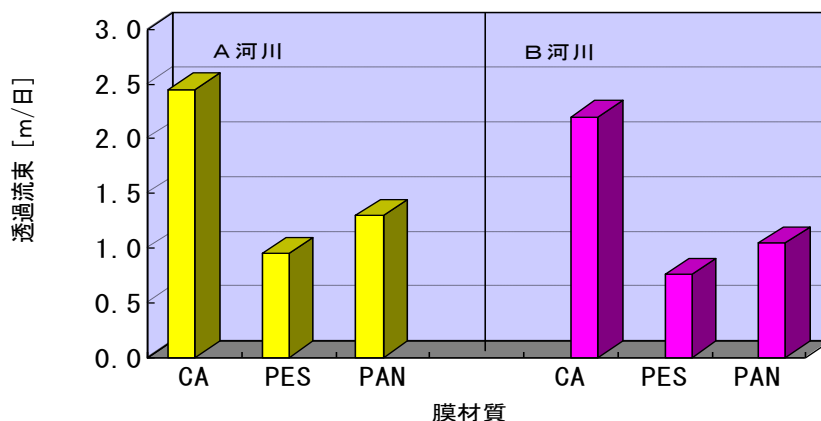


図 1-6-2 膜材質別の UF 膜の河川水評価結果 ¹³⁾

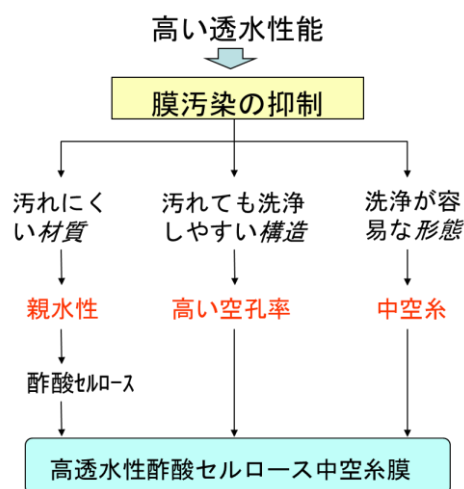


図 1-6-3 当社 CA 製中空糸膜の特徴 ¹³⁾

1.7 セルロース系中空糸膜の課題

前記の通り、当社の CA 製中空糸膜は、20 年以上前から高透水性かつ耐防汚性の UF 膜として、浄水分野で市場展開している、しかし、近年の水処理膜の市場では合成樹脂にシェアを奪われているという厳しい現状があり、その原因となった CA 製中空糸膜の課題について説明する。

図 1-7-1a に水処理膜市場の実績と予想推移と図 1-7-1b に MF/UF 膜の構成素材別の採用内訳を示す。図 1-7-1a より、水処理膜の市場は、人口の増加及び省エネ・高品質化への要求から膜需要が 2025 年には約 1.7 倍増加(対 2015 年比)し、それ以降も同様に伸びるため、ターゲット領域である MF/UF 膜も伸びることが想定されている ¹³⁾。図 1-7-1b より、PVDF は約 69%(350 億円)占めているが、セルロース系材料は 0.8%(4 億円)と低迷している。このセルロース系材料が低迷している原因を調査するため、膜材料別の物性比較を行った。

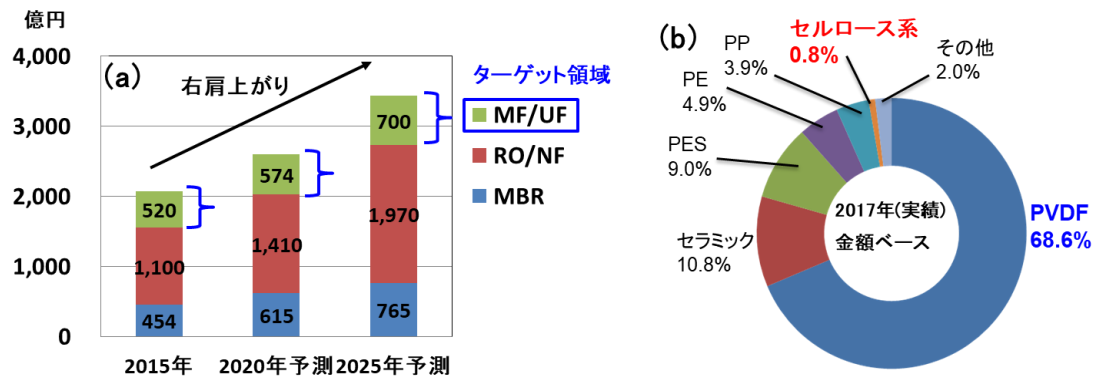


図 1-7-1a 水処理膜市場の実績と予想推移 ¹⁴⁾

図 1-7-1b MF/UF 膜の構成素材別の採用内訳 ¹⁴⁾

表 1-7-1 に MF/UF の膜材料別の物性比較表を示す。表 1-7-1 より、PVDF は他の膜材料に比べて、耐薬品性や物理的強度の耐久性に非常に優れている。一方、CA は親水性が高いが、耐薬品性や物理強度の耐久性が低いため、浄水市場のシェアを奪われ、現在は清澄な水質の河川などニッチな市場でしか展開できていない。また表 1-7-2 に水処理膜メーカーの保有膜材料と主な用途を示す。表 1-7-2 より、水処理膜メーカーの多くは PVDF や PES などの合成樹脂を膜材料に採用している。MF/UF 領域の膜メーカーではダイセルだけが CA を膜材料に採用している。

以上より、現在の MF/UF 膜領域の水処理膜市場は PVDF が占有しているため、耐久性の低い CA だけでなく、他の膜材料の PES やセラミックなども市場拡大が困難になっている。

表 1-7-1 MF/UF の膜材料別の物性比較表 ¹⁴⁾ (出典：筆者作成)

膜材料	親水性	耐薬品性		物理的強度 (中空系破断)	耐生分解性	展開市場
		耐塩素	耐アルカリ			
PVDF※1	△	◎	pH13	◎	下水対応可	全市場
PES※2	△	◎	pH13	○	下水対応可	全市場
セラミックス	△	◎	pH14	○	下水対応可	全市場
CA※3	◎	○	pH8	△	下水不可	浄水のみ

※1：PVDF はポリフッ化ビニリデン、※2：PES はポリエーテルスルホン、

※3：CA は酢酸セルロース、※◎：非常に良い、○：良い、△：やや悪い

表 1-7-2 水処理膜メーカーの保有膜材料と主な用途¹⁵⁾

膜メーカー	国籍	MF/UF膜の材料					主な用途
		PVDF	PES	セラミック	CA	その他	
ダイセル	日本		○		○	○	浄水など
旭化成	日本	○				○	多用途
東洋紡	日本		○				浄水用途
東レ	日本	○					浄水、下水、排水用途
日東電工	日本					○	多用途
三菱ケミカル アクア・ソリューションズ	日本	○				○	浄水、下水、排水用途
メタウォーター	日本			○			浄水など
DuPont	米国	○					浄水など
Pentair	米国		○				浄水、海淡水など
Suez Water Technologies & Solutions	フランス	○	○				多用途

※○：保有している、空欄：保有していない

1.8 本研究の目的と論文構成

本研究の目的：

酢酸セルローストリアセテート(CTA)の長所である高透水性を活かせる MF 膜の開発を行い、さらに、CTA の耐久性の低さを改良した新規セルロース誘導体である CBzOH の MF 膜の開発を行うことを目的とした。また、この開発した膜の新たな用途として医薬品分野での応用についての事業化検討も目的とした。

第 1 章 序論：

当社は 1995 年から約 27 年間、CA の中空糸膜を開発・製造し、浄水、医療関連、プロセス水分野に販売を行ってきた。また、この CA の中空糸膜は非溶媒誘起相分離(NIPS)法により、UF 膜で内圧ろ過方式の膜モジュールに設計することで、CA や CTA の親水性を最大限に活かした高透水性や耐防汚性を持った特徴的な膜モジュールで市場に展開していた。しかし、近年、高性能な合成樹脂膜(ポリフッ化ビニリデンやポリエーテルスルホンなど)の台頭により、CA 膜の水処理膜市場でのシェアが縮小してきた。そこで、当社の CTA の長所である高透水性を活かせる新規の分離膜領域の MF 膜の開発を行った。

第 2 章 高透水性酢酸セルロースの MF 用の中空糸膜の開発：

熱誘起相分離 (TIPS) 法によって CTA で MF 用の中空糸膜を作製し、その結果をセルロースジアセテート(CDA)およびセルロースアセテートプロピオネート(CAP)中空糸膜の結果と比較した。また適切な溶媒系を選定するために広範な溶媒スクリーニングを実施した。TIPS 法に適した CTA の溶媒 (CTA/SF/NPG および CTA/SF/1,3-BG) を 2 種類見出し、その三元混合物は、液-液相分離とそれに続くポリマー結晶化による膜構造を形成した。作製したすべての膜は、完全に相互接続された構造を示し、膜のバルク構造に 100 nm の孔があり、内部は多孔質であった。対照的に、外表面の膜構造はエアーギャップに依存し、エアーギャップが 0 mm で多孔質構造を形成し、5 mm で緻密構造が形成した。エアーギャップを 0 mm、適切なポリマー溶液、および凝固液を用いることで、純水透過率(PWP)が

約 1000 L/(m² h bar) でかつ 100 nm シリカ微粒子の除去率 99%の MF 用の CTA 中空糸膜を作製できることが分かった。

第 3 章 耐薬品性セルロースベンゾエートの MF 用の中空糸膜の開発：

TIPS 法と NIPS 法による CBzOH 多孔質中空糸膜の作製に初めて成功した。まず CBzOH に適した TIPS 溶媒を得るために包括的な溶媒スクリーニングを実施した。HSP および高温での CBzOH の溶解度は、溶媒をスクリーニングするための最初の基準とし、2 番目のステップでは、中空糸膜の作製のために調液したポリマー溶液の加工性を考慮し、CBzOH の TIPS 法に適した溶媒を 8 種類見つけた。比較サンプルとして、セルロース誘導体の中で代表的な製品である CTA 中空糸膜を NIPS 法により作製した。TIPS 法で作製した CBzOH 膜は、高気孔率、100 nm 以上の大きな細孔を持ち、1500 L/(m² h bar) の高い PWP と 100 nm シリカ粒子の除去率が約 70%であった。一方、NIPS 法で作製した CBzOH および CTA 膜は、約 600 L/(m² h bar)の低い PWP であるが、100nm シリカ粒子の除去率が 100% を示した。

次に、作製した CBzOH と CTA 中空糸膜を用いて、NaClO 2000 ppm 濃度溶液に対する耐薬品性を比較した。TIPS 及び NIPS 法で作製した CBzOH 膜は、膜の構造、多孔性、孔径に関係なく、2000 ppm の NaClO 溶液に 2 週間浸漬すると、NaClO 溶液に対して著しく高い耐性を示した。一方、CTA 膜の機械的強度は、NaClO 溶液への浸漬時間の経過とともに低下した。

以上より、NaClO 溶液に対する化学的に耐性のあるセルロース誘導体の開発に成功した。

第 4 章 セルロース系中空糸膜の事業化検討：

セルロース系中空糸膜は他の合成樹脂[(ポリフッ化ビニリデン(PVDF)など)]膜に比べて、高透水や耐防汚性に優れており、浄水などに市場展開していた。しかし、近年はセルロース系中空糸膜の代表である CTA の耐久性の低さから新規市場への進出ができず、さらに浄水市場なども PVDF 膜などに市場を奪われている。そこで、耐薬品性に優れたセルロース誘導体として CBzOH を開発し、MF 用の中空糸膜まで開発を行った。そして昨今、医薬品分野で処理能力の高い膜法が注目されており、当社のセルロース系中空糸膜が医薬品分野に参入できるかを調査した。医薬品メーカーへのヒアリングにより、当社の既存製品である CTA の UF 用の中空糸膜がペプチド医薬品の精製に適用できること、及び抗体医薬品の精製工程に導入されているデプスフィルターの代替として、CTA や CBzOH の MF 用の中空糸膜が適用できることが分かった。今後、ペプチドや抗体医薬品の精製用膜モジュールを販売するビジネスモデルを構築し、市場参入を目指した。

第 5 章 結言：

当社の保有するセルロース誘導体の CTA や CBzOH を用いて、神戸大学と共同研究をすることで MF 用の中空糸膜を開発した。さらに、その開発した MF 膜はセルロース材料の優れた高透水性や耐防汚性を活かせる抗体医薬品の精製に応用できることを見出した。今後、ビジネスモデル構築し、セルロース系中空糸膜で新規市場の医薬品分野に展開することとした。

第1章 参考文献

- 1) 服部 聡之, 水ビジネス戦略とビジョンー日本の進むべき道, 丸善出版, 9-14 (2011)
- 2) 長 滋彦, 浄水膜(第2版), 第2版, 技報堂出版, 68-73 (2008).
- 3) 清水博, 西村正人編, 最新の膜処理技術とその応用, フジ・テクノシステム (1984).
- 4) 妹尾学, 木村尚史, 新機能材料 “膜”, 工業調査会 (1983).
- 5) ダイセン・メンブレン・システムズ社運営 Web, <https://www.daicen.com/company/>
- 6) 馬越 大 松山 秀人, 第22回実践化学工学講座 チュートリアル [化学工学の基礎], 化学工学会関西支部, 110 (2016)
- 7) 三菱ケミカル・クリンスイ社運営 Web, https://shop.cleansui.com/rental/jyousui/?utm_source=yahoo&utm_medium=cpc&utm_campaign=listing&yclid=YSS.1000308857.EAIaIQobChMI9Pqlkaui-gIV16qWCh0gkgv0EAAYASAAEgKo8fD_BwE
- 8) 業務用総合カタログ Cleansui, 三菱ケミカル・クリンスイ(株), 2-4 (2017)
- 9) 中塚 修志, 高度分離技術 2-高分子分離膜-, 大阪府立大学化学工学特殊講義, 14 (2008)
- 10) 熱誘起相分離法による高分子多孔膜作製論文集, 46-56, 松山秀人
- 11) Kim, S. S.; Lloyd, D. R. Thermodynamics of Polymer/Diluent Systems for Thermally Induced Phase Separation: 3. Liquid-Liquid Phase Separation Systems. *Polymer*, 33 (5), 1047–1057 (1992)
- 12) Matsuyama, H.; Rajabzadeh, S.; Karkhanечи, H.; Jeon, S. PVDF Hollow Fibers Membranes. In *Comprehensive Membrane Science and Engineering*, Elsevier Science, 137–189 (2017).
- 13) 中塚 修志, 高度分離技術 2-高分子分離膜-, 大阪府立大学化学工学特殊講義, 47-50 (2008)
- 14) 清口正夫, 高機能分離膜/フィルター関連・市場の全貌と将来予測 2018, 60-79 (2018)
- 15) 清口正夫, 2019 年度版 水資源関連市場の現状と将来展望, 99-109 (2019)

第2章 高透水性酢酸セルロースのMF用の中空糸膜の開発

2.1 背景

現在、人口増加に伴う水不足、地球温暖化や化石燃料の枯渇などの世界規模の問題に対して解決の可能性が見込める膜分離法が注目されている。この膜分離技術は海水淡水化や浄水処理だけでなく、製薬・医薬品の精製・濃縮用途も検討されている。この製薬・医薬品の精製・濃縮用途の中でも、 $0.1\ \mu\text{m}\sim 10\ \mu\text{m}$ 程度の細孔を有するMF膜として、耐ファウリング性が良好な酢酸セルロース膜が注目されている。その理由は、一般の医療分野に使われている合成樹脂(PVDFやPES)など膜は疎水性であるためファウリングする課題があるが、CA膜は親水性で耐ファウリングに優れているからである²⁾。しかし、通常のMF用の酢酸セルロース膜であるセルロースジアセテート(CDA)膜を培養液で使用すると、培養液中の微生物がCDA膜を劣化させる課題があった。そこで、親水性でかつ生物劣化しないセルロース誘導体の中でもCTAのMF膜が期待されている³⁾。

過去にも酢酸セルロースは様々な種類の膜構造の研究が行われており、TIPS法により酢酸セルロースジアセテート(CDA)の中空糸状のUF膜の開発とファウリングの評価といった報告はされている⁴⁾。またCTAを用いて平膜でNIPS法とTIPS法を組み合わせたN-TIPS法のUF/MF膜の作製やCTAを用いてNIPS法でUF用の中空糸膜を作製したという報告はされている^{5,6)}。しかし、CTAを用いてMF用の中空糸膜の作製はできていなかった。

そこで、本研究では、過去のTIPS法で中空糸膜化に成功したCDAとCAPのセルロース誘導体の相分離メカニズムを調査した後、CTAのMF用の中空糸膜の作製検討を行った。

2.2 実験方法

2.2.1 材料

表2-2-1-1に使用したポリマー物性と図2-2-1-1にセルロース誘導体の化学構造を示す。表2-2-1-1より、ポリマーはダイセル製のセルローストリアセテート(CTA:Mw405,000、日本)、ダイセル製のセルロースジアセテート(CDA:Mw219,000、日本)及びイーストマン社製のセルロースアセテートプロピオネート(CAP:Mw189,000、アメリカ)の3種類のセルロース誘導体を使用した。また溶媒は表2-2-1-2に示した通り、TIPS法に適用するため、沸点が $180\ ^\circ\text{C}$ 以上かつハンセン溶解度パラメーター(HSP)が $18\sim 34[(\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}]$ の範囲の61種類を使用した。主な溶媒はエタノール(和光純薬、特級、 $\geq 99.5\%$)、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール(EHD)(和光純薬、 $\geq 98.0\%$ 、日本)、スルホラン(SF)(和光純薬、 $\geq 95.0\%$ 、日本)、1,3-ブチレングリコール(1,3-BG)(和光純薬、特級、 $\geq 98.0\%$ 、日本)、ネオペンチルグリコール(NPG)(東京化成、 $>98.0\%$ 、日本)を使用した。

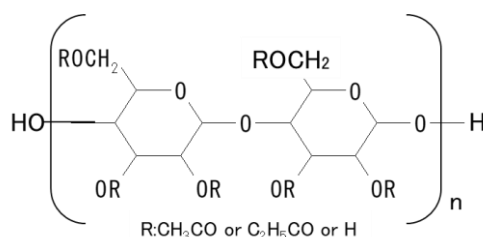


図2-2-1-1 セルロース誘導体の化学構造

表 2-2-1-1 使用したポリマー物性

ポリマー	融点 (Tm) [°C]	MW	置換度※		
			R:CH ₃ CO	R:C ₂ H ₅ CO	R:OH
CTA	300	405,000	2.87	-	0.13
CDA	235	219,000	2.44	-	0.56
CAP	191	189,000	0.07	2.58	0.35

※グルコース繰り返し単位あたりにある 3 つの水酸基におけるエステル置換した数

表 2-2-1-2 使用した主な溶媒の物性一覧

	δd [J / cm ³] ^{0.5}	δp [J / cm ³] ^{0.5}	δh [J / cm ³] ^{0.5}	δt [J / cm ³] ^{0.5}	Tm [°C]
ネオペンチルグリコール(NPG)	16.3	7.1	16.6	28.4	128
1,3-ブチレングリコール (1,3-BG)	16.5	8.1	20.9	27.8	-77
2-エチル-1,3-ヘキサジオール (EHD)	16.4	6.2	14.0	27.1	-40
スルホラン (SF)	17.8	17.4	8.7	26.4	27

2.2.2 酢酸セルローストリアセテート(CTA)の溶媒探索

TIPS 法に適用するための溶媒探索試験は以下のように行った。ポリマー0.3、0.4 または 0.5 g と溶媒 1.7, 1.6 または 1.5 g を秤量し、試験管に秤量したポリマー/溶媒=15、20 または 25 wt%/85、80 または 75 wt%を投入した。170 °C のアルミブロックバスで加熱し 1 h おきにポリマー溶液が均一になるように攪拌した。3 h 加熱した後、試験管を試験管ホルダーに移し、室温まで空冷し、試験管内のポリマー溶液が白色の固形物になるかを確認した。また、曇点測定用のサンプルとして、試験管からポリマー溶液を取り出した。

表 2-2-2-1 に使用したポリマーと溶媒の物性及びハンセン溶解度パラメーター一覧を示す。

表 2-2-2-1 より、61 種類の溶媒を選定した時にハンセン溶解度パラメーター(HSP)を指標にしたが、その HSP について説明する。次式(1)のように、分子間の分散力に由来するエネルギー(δd)、分子間の極性力に由来するエネルギー(δp)及び分子間の水素結合力に由来するエネルギー(δh)の 3 つの要素から成り立つ。

$$\text{HSP} = \delta t = (\delta d^2 + \delta p^2 + \delta h^2)^{0.5} \quad (1)$$

ここで、 δd 、 δp 、および δh [(J / cm³)^{0.5}]は、それぞれ分散力係数、双極子相互作用力係数、および水素結合力係数からの溶解度の寄与であり、 δt [(J / cm³)^{0.5}]は合計の HSP である。

次に表 2-2-2-2 に溶媒探索で使った一部のポリマーと溶媒の Ra 値を示す。ポリマーと溶媒の間の親和性は、式 (2) で表されるように、HSP 間の距離(Ra)から決定できる。

$$\text{Ra} = \{4(\delta d_1 - \delta d_2)^2 + (\delta p_1 - \delta p_2)^2 + (\delta h_1 - \delta h_2)^2\}^{0.5} \quad (2)$$

ここで、Ra 値が小さいほど、親和性が高いことを示しめす。

一般に TIPS 法が発現する溶媒は、室温でポリマーを溶解せずに高温でポリマーを溶解する。その溶解した液を冷却した時に白色の固形物となる溶媒である。表 2-2-2-2 には 61 種

類の溶媒の中で、CDA や CAP に TIPS 法が適用できた 2-エチル-1,3-ヘキサンジオール (EHD)を示している。さらに CTAに TIPS法が適用できたネオペンチルグリコール(NPG)、1,3-ブタンジオール(1,3-BG)及びスルホラン(SF)を示している。

表 2-2-2-1 使用したポリマーと溶媒の物性及びハンセン溶解度パラメーター一覧

		δd [(J / cm ³) ^{0.5}]	δp [(J / cm ³) ^{0.5}]	δh [(J / cm ³) ^{0.5}]	δt [(J / cm ³) ^{0.5}]	Tm [°C]
ポリマー	CTA	17.2	5.2	12.0	21.7	300
	CDA	17.5	5.7	13.8	23.0	235
	CAP	17.3	4.5	12.0	21.6	191
溶媒	グリセリン	17.4	11.3	27.2	34.2	18
	1,5-ペンタンジオール	17.0	8.9	19.8	31.1	-16
	3-メチル-1,5-ペンタンジオール	16.7	8.1	17.6	29.5	No data
	NPG	16.3	7.1	16.6	28.4	128
	2-メチル-2,4-ペンタンジオール	16.7	6.8	15.0	28.0	-40
	ジエチレングリコール	16.6	12.0	19.0	27.9	-7
	1,3-BG	16.5	8.1	20.9	27.8	-77
	テトラエチルグリコール	16.5	9.4	15.3	27.8	-6
	トリプロピレングリコール	16.9	9.9	13.9	27.6	-30
	トリエチレングリコール	16	12.5	18.6	27.5	No data
	N-エチルトルエンシルホニアミド	18.6	13.0	7.8	27.4	No data
	ジエチレングリコールモノアセテート	16.7	8.4	13.7	27.3	-32
	EHD	16.4	6.2	14.0	27.1	-40
	ジメチルスルホキシド	18.4	16.4	10.2	26.7	18
	SF	17.8	17.4	8.7	26.4	27
	ジプロピレングリコール	16.5	10.6	17.7	26.4	-40
	2,5-ジメチル-2,5-ヘキサンジオール	16.4	5.6	11.0	25.7	89
	γ-ブチロラクトン	18.0	16.6	7.4	25.6	-42
	フタル酸ジアリル	17.8	8.5	4.0	25.5	No data
	α-テルピネオール	17.1	3.6	7.6	25.3	31

1,6-ヘキサンジオール	15.7	8.4	17.8	25.2	39
酢酸テトラヒドロフルフルル	16.9	6.5	7.2	25.0	No data
フタル酸ビス (2-メトキシエチル)	17.2	9.7	5.4	24.9	-45
マレイン酸ジエチル	16.7	5.6	7.6	24.8	-10
フマル酸ジエチル	16.7	5.6	7.6	24.8	2
メントール	16.8	3.5	6.6	24.7	35
プロピレングリコールジアセテート	16.4	5.5	7.9	24.5	-75
1,4-ブタンジオールジアセテート	16.4	5.5	7.4	24.3	No data
1,3-ブチレングリコールジアセテート	16.4	5.2	7.4	24.3	No data
酢酸エチル	16.3	5.5	7.6	24.3	No data
ターピニルアセテート	16.7	2.8	4.2	24.0	< -80
ポリエチレングリコール(6000)	16.5	6.9	4.8	23.8	62
トリプロピレングリコール-メチル-n-プロピルエーテル	15.9	6.2	7.1	23.6	No data
フマル酸ジイソブチル	16.2	3.6	5.3	23.5	8
ジヒドロターピニルアセテート	16.4	2.7	3.4	23.4	No data
ジプロピレングリコールメチル-n-プロピルエーテル	15.6	4.3	4.1	22.4	-14.5
ジプロピレングリコール-メチル-イソペンチルエーテル	15.5	3.7	3.7	22.2	No data
リン酸トリエチル	16.7	11.4	9.2	22.2	No data
フタル酸ジメチル	18.6	10.8	4.9	22.1	5.5
1,1,3,3-テトラメチル尿素	16.7	8.2	11.0	21.6	No data
リン酸トリメチル	15.7	10.5	10.2	21.5	-46
クエン酸トリエチル	16.5	4.9	12.0	21.0	-45
ジプロピレングリコールメチルエーテル	15.5	5.7	11.2	20.0	-25.2

ジプロピレングリコール n-プロピルエーテル	15.6	6.1	11.0	20.0	< -80
フタル酸ジエチル	17.6	9.6	4.5	20.5	-41
フタル酸ジ-n-ブチル	17.8	8.6	4.1	20.2	-35
ジエチレングリコールモノブチルエーテル	15.7	6.5	10.0	19.7	-68
ジプロピレングリコール n-ブチルエーテル	15.7	6.5	10.0	19.7	< -75
コハク酸ジメチル	16.1	7.7	8.8	19.9	18
アジピン酸ジメチル	16.3	6.8	8.5	19.6	10
コハク酸ジエチル	16.2	6.8	8.7	19.6	No data
グリセロールトリアセテート	16.5	4.5	9.1	19.4	-78
トリプロピレングリコールメチルエーテル	15.3	5.5	10.4	19.3	< -78
セバシン酸ビス (2-エチルヘキシル)	16.2	5.0	9.0	19.2	-67
アジピン酸ジエチル	16.4	6.2	7.5	19.1	-20
o-アセチルクエン酸トリエチル	16.6	3.5	8.6	19.0	No data
ジプロピレングリコールメチルエーテルアセテート	16.3	4.9	8.0	18.8	-25
フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)	16.6	7.0	3.1	18.3	-50
フマル酸ジ-n-ブチル	16.7	3.0	6.7	18.2	-35
リン酸トリブチル	16.3	6.3	4.3	18.0	-79
セバシン酸ジ-n-ブチル	16.7	4.5	4.1	17.8	-11

表 2-2-2-2 溶媒探索で使した一部のポリマーと溶媒の Ra 値

		Ra [J / cm ³] ^{0.5}		
ポリマー		CTA	CDA	CAP
溶媒	NPG	5.3	4.0	5.6
	1,3-BG	9.5	7.8	9.7
	EHD	2.8	2.3	3.2
	SF	12.7	12.8	13.3

2.2.3 CTA の熱分析

表 2-2-2-1 に記載したポリマー及び溶媒探索で作製したサンプルを約 5 mg 秤量し、アルミパンにサンプルを入れた。このサンプル入りアルミパンを示差熱重量同時測定装置 (TG-DTA 6200、日立ハイテクサイエンス、日本) に投入した。その後、窒素雰囲気下で昇温速度 20 °C/min で温度範囲 30 °C ~550 °C の条件でサンプルの融解や分解現象の温度範囲を確認した。同様に、ポリマー及び溶媒探索で作製したサンプルを約 5mg 秤量し、アルミパンに入れた。その後、このサンプル入り容器に示差走査熱量計 (DSC Q2000、TA Instruments、アメリカ) を投入した。窒素雰囲気下で昇温速度 20 °C / min で温度範囲 0 °C~250 °C あるいは 300 °C、冷却の温度範囲 250 °C あるいは 300 °C ~0 °C の条件でサンプルの融点や結晶化温度を測定した。曇点測定は 2.1 の溶媒探索で作製したサンプルの一片を 2 枚のカバーガラスで挟み、加熱中の蒸発を防ぐためにテフロンシートとグリースでプレパラート間の密着性を高めた物をサンプルとして使用した。そのサンプルをホットステージ (Linkam、HFS91、イギリス) に設置し、190°C で 1 分間加熱し、20°C/分の速度で 25°C に冷却した。曇点温度は、光学顕微鏡 (オリンパス、BX50、日本) で濁りの様子を観察することにより視覚的に観察した。

2.2.4 TIPS 法による CTA 中空糸膜の作製

図 2-2-4-1 に TIPS 製膜設備の概略図と表 2-2-4-1 にセルロース誘導体の中空糸膜の作製条件を示す。図 2-2-4-1 の TIPS 製膜装置(巻取装置等を含む)(井元製作所)や直径 1.58mm と 0.83mm の外管と内管で構成された紡糸口金を使用し、表 2-2-4-1 の条件で中空糸膜の作製は以下のように行なった。所定量の CTA、CDA または CAP のポリマーと SF/NPG や SF/1,3-BG の混合溶媒及び EHD の溶媒を図 2-2-4-1 のドープタンクに投入し、攪拌翼付きの攪拌機にドープタンクを設置した。5 時間攪拌後、タンク内のポリマーが溶媒に溶解し、均一なポリマー溶液が得られた。下表の紡糸温度で 1 時間保持して溶液から気泡を放出した後、ポリマー溶液を窒素圧下でギヤポンプによって紡糸口金に供給した。それと同時に芯液はそれぞれのポンプ (ペリスタポンプ、SJ-1211、ATTO コーポレーション、日本) により、紡糸口金に送液した。紡糸口金の外管からポリマー溶液、さらに内管から芯液が真円状に吐出された直後に中空糸状の膜が得られた。その中空糸膜を紡糸口金から押し出し、1,3-BG の入った凝固槽で冷却した後、巻き取りワインダーに巻き付けて、相分離を誘発し、膜を固化させた。

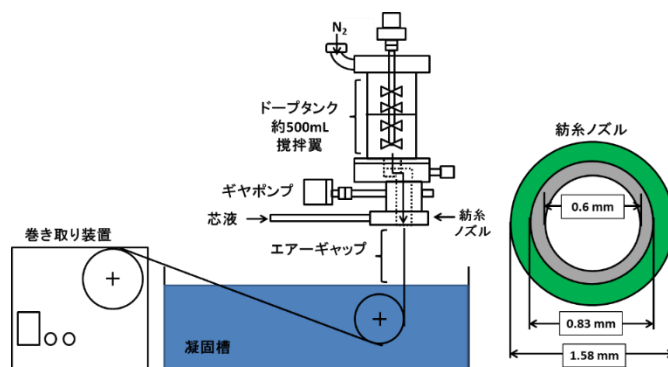


図 2-2-4-1 TIPS 製膜設備の概略図

表 2-2-4-1 セルロース誘導体の中空糸膜の作製条件

作製条件		パラメータ
ポリマー溶液濃度[wt%]	CTA/SF/NPG (膜 A, B)	20/16/64
	CTA/SF/1,3-BG (膜 C, D)	20/16/64
	CDA/EHD (膜 E)	20/80
	CAP/EHD (膜 F)	20/80
エアーギャップ [mm]		膜 A, C 及び F は 5mm、 膜 B と D は 0mm
ポリマー溶解時間 [h]		6
紡糸温度 [°C]		膜 A~D は 160 °C、 膜 E は 180 °C、 膜 F は 140 °C
ポリマー溶液流量 [g/min]		15~25
芯液		膜 A~D は 1,3-BG、 膜 E と F は EHD
芯液流量 [g/min]		5.76
凝固液		膜 A~E は 1,3-BG、 膜 F は水
凝固槽温度 [°C]		室温
紡糸速度 [m/min]		24

また中空糸膜の物性評価は以下のように行った。まず SEM 観察は以下の方法で実施した。作製した中空糸膜をエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンの順でそれぞれ 30 分間を 2 回ずつ溶媒置換し、風乾 1 時間した後に 55 °C の乾燥機で一晩乾燥処理をした。この前処理したサンプルを SEM 専用台に設置し、白金蒸着処理後に走査電圧 3.0 kV で FE-SEM(電界放射型走査型電子顕微鏡、日本電子製、JSM-6700F、日本)を用いて、サンプルの断面、外表面、内表面の観察を行った。

次に純水透過率の測定を過去の実験同様に以下のように行った⁸⁾。作製した中空糸膜を通過する純水透過率 (PWP) を評価するために、サンプルを最初にエタノールに 2 週間浸漬し、次に流水で 30 分間洗浄した。PWP は、過去の文献と同様の方法を使用して測定した。0.1MPa の膜貫通圧で中空糸膜の内側から外側に純水を浸透させた。純水パーミアンス J_w ($L / (m^2 \cdot h \cdot bar)$) は、中空糸膜の内表面積、透過水の体積、時間に基づいて次式(3)で算出した。

$$J_w = \frac{V}{At} \quad (3)$$

ここで、 V は純水の透過量 (L)、 A は膜の内表面積 (m^2)、 t は透過時間 (h) である。作製した膜のいくつかの試験片について透水性を測定し、平均値のみを報告している。

最後に微粒子除去試験は過去の実験同様に以下の方法で行った⁹⁾。粒子除去実験は、ナノ粒子の供給溶液を膜の外表面 (高密度層) に流すことで実施した。水は外表面から内面に浸透し

た。供給溶液は、純水に懸濁した 100 ppm のシリカ粒子（100 nm、Quarton®、PL-7 グレード、Fuso Chemical Industry、日本）で構成されている。ろ液および供給溶液中の粒子濃度は、携帯型濁度計（HACH 2100P、Hach Co.、東京、日本）を使用して、400～600nm の波長範囲の可視光で測定した。粒子除去 R は、次式(4)を使用して定義される。

$$R = 1 - \left(\frac{C_f}{C_o} \right) \quad (4)$$

ここで、 C_o と C_f は、それぞれ原液と透過液中の粒子濃度である。

2.3 結果と考察

2.3.1 CTA の溶媒探索

最初に CTA の TIPS 法に適用できる溶媒がどの程度存在するのかを調査するため、過去検討されたセルロース誘導体と比較しながら、TIPS 法の溶媒探索実験を行った。図 2-3-1-1(a) にセルロース誘導体の 170 °C 溶解溶媒数と R_a の関係、図 2-3-1-1(b) にセルロース誘導体の TIPS 発現溶媒と R_a の関係を示す。

図 2-3-1-1(a) より、セルロース誘導体を 170 °C で溶解する溶媒数は、CTA では R_a (ポリマーと溶媒の HSP 値の距離) が 3.4～12.7 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の範囲に 10 個であった。また CDA では R_a が 2.8～12.8 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の範囲に 37 個であり、CAP では R_a が 1.7～13.3 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の範囲に 51 個であった。このように CTA が 170 °C で溶解する溶媒が少ない原因の一つは、CTA の融点が CDA や CAP よりも高いため、高温下でもポリマーを溶解できる溶媒が少ないことが示唆される。図 2-3-1-1(b) より、セルロース誘導体の TIPS 発現する溶媒数は、CTA では R_a (ポリマーと溶媒の HSP 値の距離) が 5.3 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の 1 個であった。また CDA では R_a が 2.3～8.9 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の範囲に 16 個であり、CAP では R_a が 2.4～10.7 [$\text{J}/\text{cm}^3)^{0.5}$] の範囲に 20 個であった。これらことから、TIPS 発現する溶媒は 170 °C で溶解する溶媒数よりも少なく、 R_a の範囲も狭まることが分かった。よって、セルロース誘導体の中でも融点の高い CTA は高温で溶解する溶媒が少ないので、TIPS 発現する溶媒も少なくなることが分かった。さらに、CTA の TIPS プロセスに適した溶媒は 1 つだけであることが分かった。

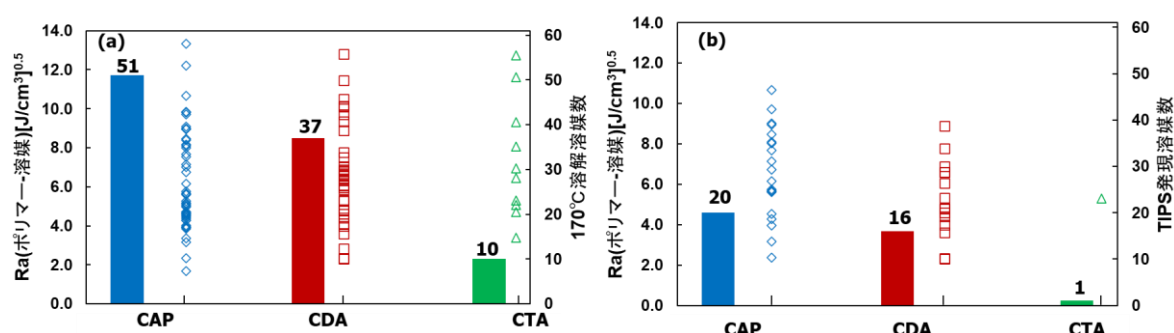


図 2-3-1-1(a) セルロース誘導体の 170 °C 溶解溶媒数と R_a の関係、

(b) セルロース誘導体の TIPS 発現溶媒数と R_a の関係

(図 2-3-1-1(a), (b)の詳細は本文参照)

2.3.2 CTA を用いた TIPS 法の相図

図 2-3-2-1 にセルロース誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の相図を示す。図 2-3-2-1 より、CDA/EHD は結晶化温度を観測できず、曇点のみを観察した。これは、以前のレポート^{10,11)}および他の研究者の結果^{12,13)}と一致している。他の 2 つのポリマー溶液 (CAP/EHD および CTA/NPG) は、曇点と結晶化温度の両方を観察した。両方のポリマー溶液の曇点は結晶化温度に近く、ギャップは 17 °C 未満であった。すべてのサンプルの曇点は、CDA > CTA > CAP の順であった。結晶化温度は、CTA/NPG で約 109 °C、CAP/EHD で 67 °C であった。CTA/NPG の結晶化温度は融点が高いため、CAP/EHD よりも高かった。CAP/EHD と CTA/NPG 共に液-液相分離 (曇点で示されるように) が進行するが、その後の結晶化はまったく異なることが示唆される。図 2-3-2-2 に CTA/NPG 溶媒の冷却時の DSC 曲線を示す。図 2-3-2-2 より、180 から 30 °C までの DSC 曲線 は、CTA ポリマーの結晶化に起因する ~109 °C で 1 つのピークのみを示した。低温では、NPG の凝固により 17 °C 付近に別のピークがあった。これにより、CAP / EHD は結晶化中に固-液相分離が進行するが、DSC で観測された CTA / NPG の結晶化温度(~109 °C)よりも NPG の融点 (129 °C) が高いため、CTA / NPG(~109 °C)はポリマー結晶化と溶媒結晶化の混合プロセスになると考えている。同様な現象を CTA/DMSO₂/PEG400 のポリマー溶媒系であるが、Yu 氏や Xing 氏なども報告している^{4,14)}。その論文では、DMSO₂ の凝固点は 109 °C であり、45~50 °C 付近に結晶化ピークを 1 つだけ観察していた。したがって、CTA/NPG と CAP/EHD の凝固メカニズムはまったく異なることが分かった。

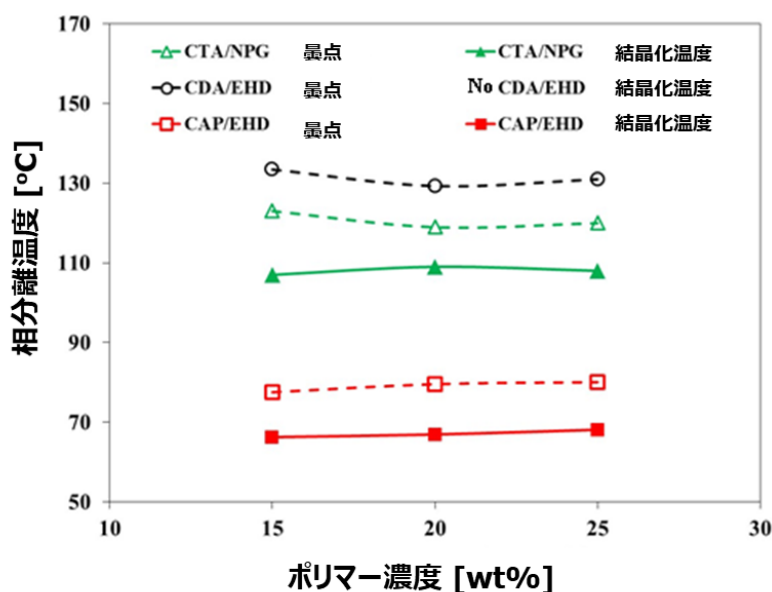


図 2-3-2-1 セルロース誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の相図
[CDA/EHD は結晶化温度を示さなかったもので、対応するデータ無し]

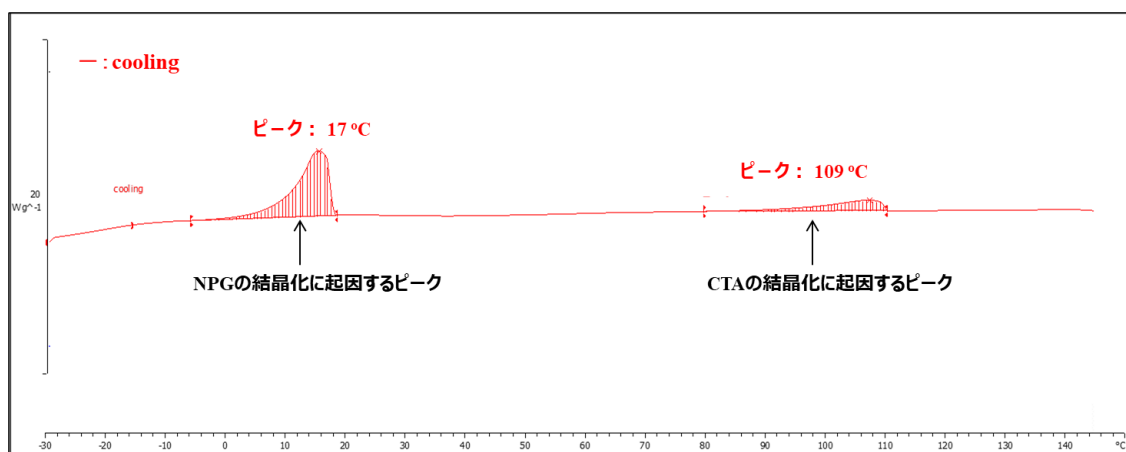


図 2-3-2-2 CTA/NPG 溶媒の冷却時の DSC 曲線

[ポリマーと溶媒比率は CTA/NPG = 15/85 = w/w]

NPG のみの単一溶媒を使用した場合でも、CTA の中空糸膜を作製することは可能である。しかし、CTA/NPG 溶液の粘度が高く、凝固槽中での固化速度が遅いため、中空糸膜の形状不良が生じ、安定的に CTA 中空糸膜を作製することが困難であった。そこで、CTA/NPG 溶液に SF を添加すると、CTA/NPG 溶液よりも CTA/SF/NPG 溶媒の粘度が低下したため、CTA 中空糸膜の加工性を向上することができた。したがって、CTA と 2 つの溶媒 (SF / 1, 3-BG および SF / NPG) で構成される三元系の相図を調査した。図 2-3-2-3 に SF / 1,3-BG 及び SF / NPG 溶媒の CTA の相図を示す。曇点は、CTA/SF/1,3-BG で約 140 °C、CTA/SF/NPG で約 100 °C であり、それぞれの結晶化温度は約 91 °C と 80 °C であった。

図 2-3-2-3 から明らかなように、CTA/SF/1,3-BG は CTA/SF/NPG よりも広いバイノーダル領域 (曇点から結晶化温度までの距離) を持つことが分かった。したがって、相分離中、液-液相分離の開始からポリマーの結晶化までの時間間隔は、CTA/SF/1,3-BG 溶媒系の方が長くなる。これにより、液-液相分離によって生成された液滴の粗大化時間が長くなり、作製した膜構造の細孔が大きくなる^{15,16,17)}。図 2-3-2-1 と図 2-3-2-3 を比較すると、混合溶媒の液-液相分離の開始とポリマーの結晶化の間の時間間隔は、単一溶媒システムの場合よりもはるかに長いことが分かった。特に、CTA/SF/1,3-BG 溶媒系の場合、この時間間隔は非常に長いことが確認できた。ゆえに、CTA / SF / 1, 3-BG 溶媒系は、優れた構造と優れた性能を備えた膜を形成するのに適していることが示唆される。これについては、後で説明する。

最後に図 2-3-2-4 に SF / 1,3-BG 溶媒の CTA の相図を示す。図 2-3-2-4 より、CTA/SF/1,3-BG 溶液のスピンodal線から理論上の臨界点は 2wt% 付近にあることが分かった。しかし、安定した形状の中空糸膜が作製できるポリマー濃度は 18~20wt% なので、ポリマー濃度が 20wt% の CTA 中空糸膜は臨界点付近で製膜できたと考える。

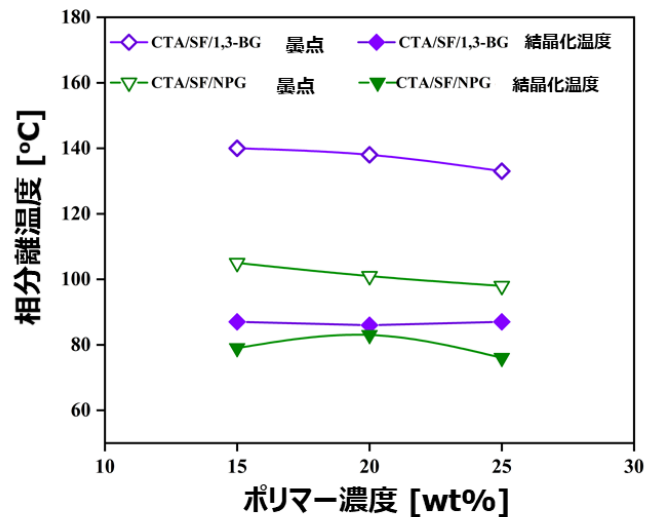


図 2-3-2-3 SF / 1,3-BG 及び SF / NPG 溶媒の CTA の相図
[溶媒比率は共に SF/1,3-BG = SF/NPG = 1/4 = w/w]

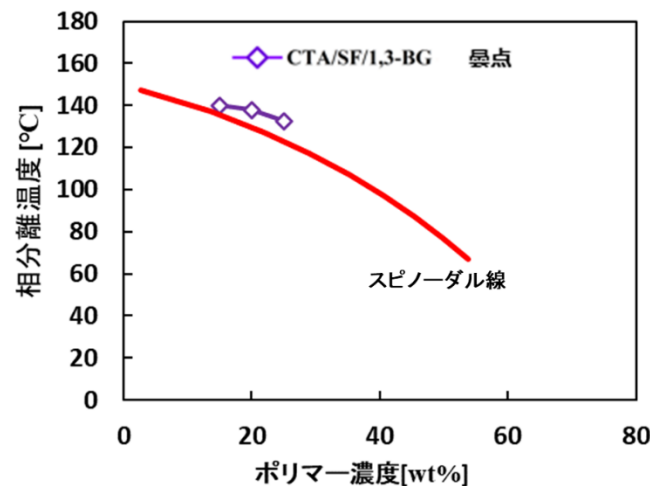


図 2-3-2-4 SF / 1,3-BG 溶媒の CTA の相図 [溶媒比率は共に SF/1,3-BG = 1/4 = w/w]

2.3.3 高透水性の CTA 中空糸膜の構造及び基本性能

今回の実験で評価した膜構造、純水透過率及び微粒子除去結果について、以下に説明する。まず 3 種類のセルロース誘導体から作製した膜構造を FE-SEM を使用して評価したので、その結果を説明する。図 2-3-3-1 にセルロース誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の中空糸膜の断面 SEM 像を示す。図 2-3-3-1 は、外面付近 (「1」、左列) と内面付近 (「2」、右列) の断面を示す。図 2-3-3-1 より、膜 A～F のすべてのサンプル間に有意差はなかった。これらすべてのサンプルは他の多くの研究で見られる球状構造ではなく、約 100 nm 以上の細孔サイズを持つ完全に多孔質の相互接続構造であることを確認できた^{4,5,18,19}。

図 2-3-2-1 と図 2-3-2-2 より、曇点はすべてのシステムで結晶化温度よりも高くなっているため、液-液相分離により相互接続構造が形成されたことが分かった。さらに図 2-3-3-1 より、すべての膜 (A ～ F) の内面と外面付近の断面構造を考慮すると、構造は完全に多孔質で、細孔サイズは約 100 nm 以上であった。図 2-3-3-1 では、膜 A および B の外側表面近くの孔径 (画像 A-1 および B-1) は、外側表面近くの膜 C および D の孔径 (C-1 および D-1) よりもわずかに小さいように見える。

相図（図 2-3-2-2）で説明したように、液-液相分離(曇点)の開始から結晶化までの時間間隔と、その後の粗大化プロセスの持続時間は、膜 A および B (CTA/SF/NPG 溶媒系) よりも膜 C と D(CTA/SF/1,3-BG 溶媒系)の方が長かった。このことから、膜 C と D が膜 A と B よりも外表面近くの断面でわずかに大きな孔となった理由であることが示唆される。

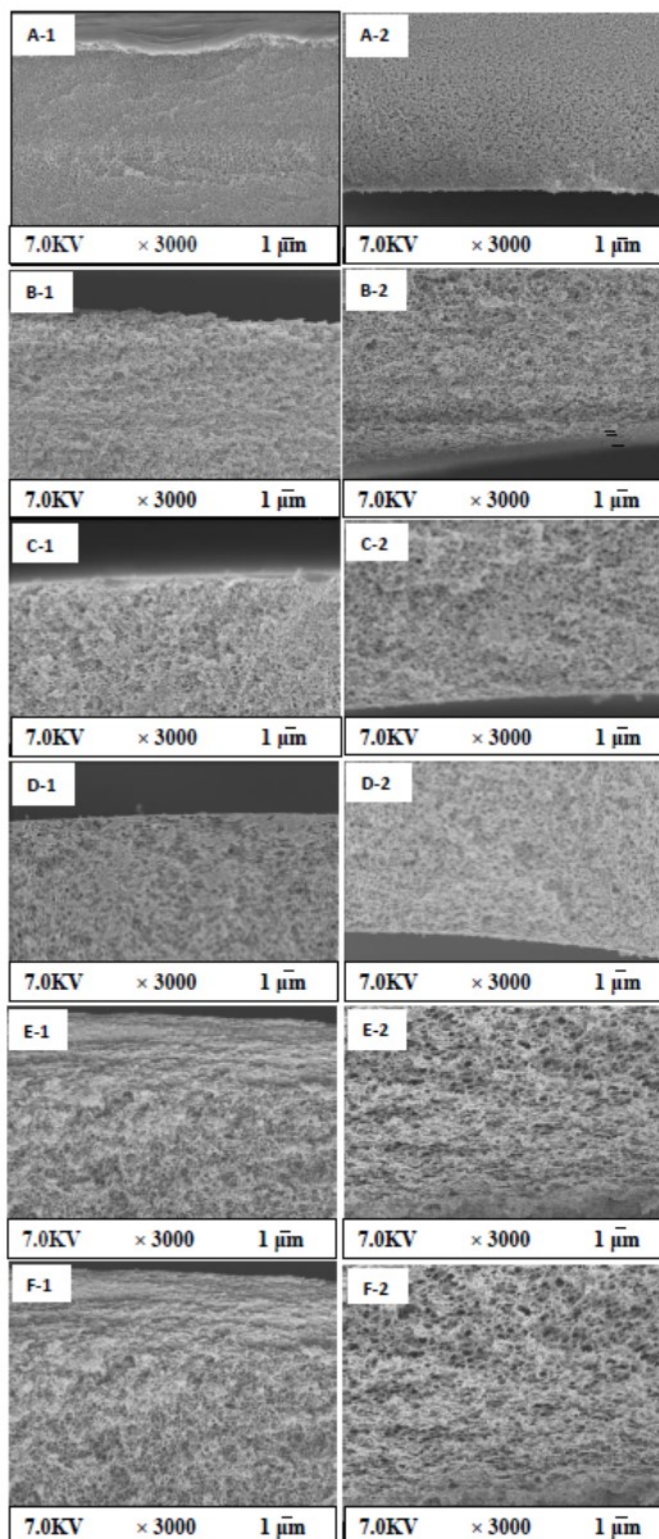


図 2-3-3-1 セルロース誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の中空糸膜の断面 SEM 像
 [1 : 外面付近、2 : 内面付近、左上隅のラベルは、ポリマー、溶媒とエアギャップを識別している（詳細は、表 2-2-4-1 を参照）。]

次に、図 2-3-3-2 に示したセルロース誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の中空糸膜の表面 SEM 像を説明する。図 2-3-3-1 では、膜 A ～ F のすべてのサンプルが非常に類似した断面構造を示したが、図 2-3-3-2 はそれらの内面と外面の構造が完全に異なっていた。セルロース誘導体の種類に関係なく、5 mm のエアギャップで作製した膜は、外表面に緻密層があり、非常に小さい表面孔 (<10 nm) しか存在しなかった。なぜなら、エアギャップが大きいほど、膜の外表面から溶媒が蒸発しやすくなるためである(図 2-3-3-2 の A-1、C-1、E-1、および F-1)^{15,17,20}。対照的に、図 2-3-3-2 の B-1 および D-1 (溶媒組成が異なり、エアギャップが 0 mm の CTA 膜) は、大きな細孔 (数百 nm) を持つ完全に多孔質の外面を示している。このようにエアギャップ 0 mm で多孔化することは、セルロース誘導体以外のポリマー(PVDF)において過去の文献で報告されている⁸⁾。これらの結果は、セルロース誘導体でも膜 B と D および 膜 A と C の唯一の違いであるエアギャップの影響により、外面の膜構造の形成に支配的な影響を与えることが分かった。

さらに、図 2-3-3-2 より、膜 A~F のすべてのサンプルの内表面は、TIPS 膜の典型的な内表面構造である大きな孔径を持つことを確認した (図 A-2 ~F-2)^{10,18}。これは内部のポリマー溶液が芯液と接触しているため、内面で溶媒の蒸発は発生しないことが理由であり、これにより、多孔質構造の膜が作製できた。エアギャップ 0 mm で CTA/SF/NPG および CTA/SF/1,3-BG 溶媒系で紡糸した場合、外表面の孔径よりも内表面の孔径の方がわずかに大きいことを確認した (図 2-3-3-2 の B-1 と D-1 及び B-2 と D-2 の比較)。この理由は、内表面はポリマー溶液と高温の芯液が接触することで、外表面よりも冷却速度が低いためであると考えられる。

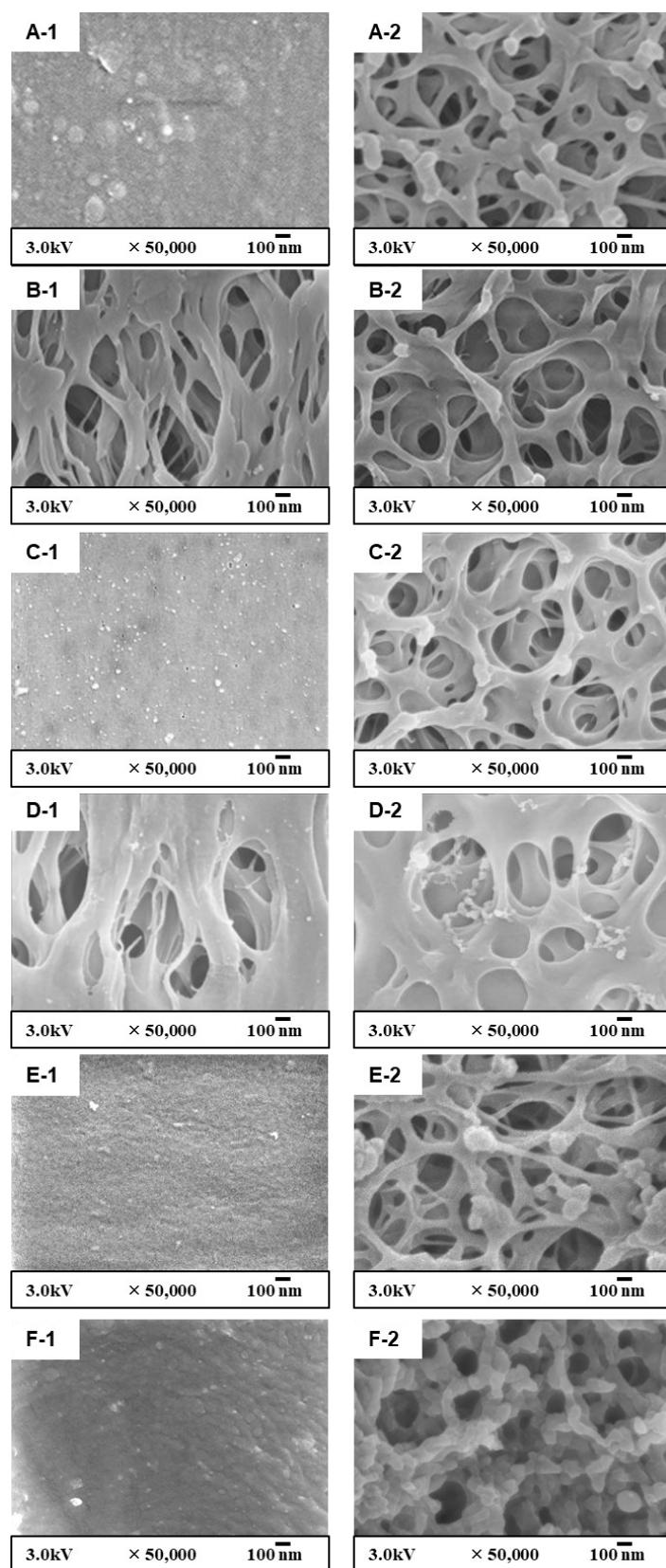


図 2-3-3-2 セルローズ誘導体(CTA,CDA 及び CAP)の中空糸膜の表面 SEM 像
 [1 : 外面付近、2 : 内面付近、左上隅のラベルは、ポリマー、溶媒とエアギャップを
 識別している (詳細は、表 2-2-4-1 を参照)。]

次に純水透過率と微粒子除去試験結果について説明する。CTA / SF / NPG、CTA / SF / 1,3-BG、CDA / EHD 及び CAP / EHD の溶媒系から 6 種類の中空糸膜を作製し、純水透過率を測定した。

図 2-3-3-3 にエアギャップ 5 mm でのセルロース誘導体の中空糸膜の純水透過率にセルロース誘導体の中空糸膜の純水透過率を示す。図 2-3-3-3 より、エアギャップ 5 mm において、純水透過率は CTA の中空糸膜(膜 A と C)は 30 L / (m² h bar)以下であり、一方、CDA と CAP の中空糸膜(膜 E と F)は 102 と 7 L / (m² h bar)であった。このことから、エアギャップ 5mm では、セルロースの誘導体は膜の外表面に緻密層が存在するため、純水透過率が約 100 L / (m² h bar)以下であり、従来の CTA 膜の純水透過率[約 500 L / (m² h bar)]よりも非常に低い値であった。

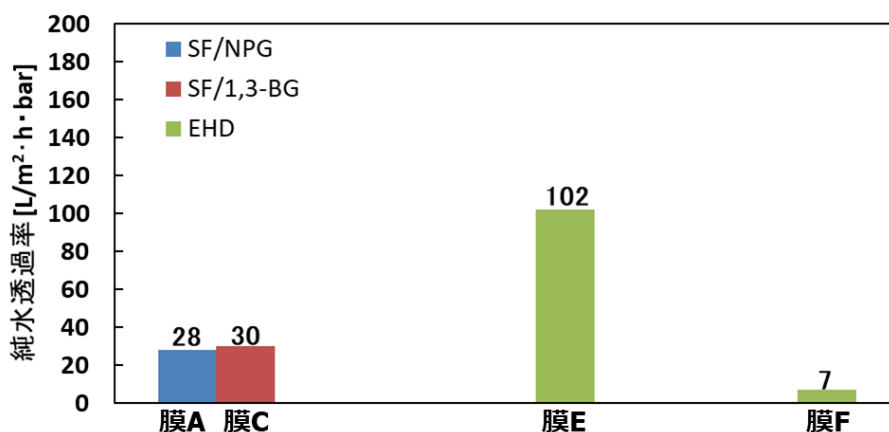


図 2-3-3-3 エアギャップ 5 mm でのセルロース誘導体の中空糸膜の純水透過率

図 2-3-3-4 にエアギャップの異なる CTA 中空糸膜の純水透過率を示す。図 2-3-3-4 より、エアギャップを 5 mm から 0 mm に変更することで、CTA/SF/NPG と CTA/SF/1,3-BG 溶媒系に関係なく、純水透過率が 1000L / (m² h bar)付近まで向上した[膜 B : 610 L/(m² h bar)と膜 D : 952 L/(m² h bar)]。この理由は前記の通り、エアギャップを 5 mm から 0mm にすると、膜の外表面の溶媒の蒸発を抑制することで、膜の外表面の多孔化されるためである。

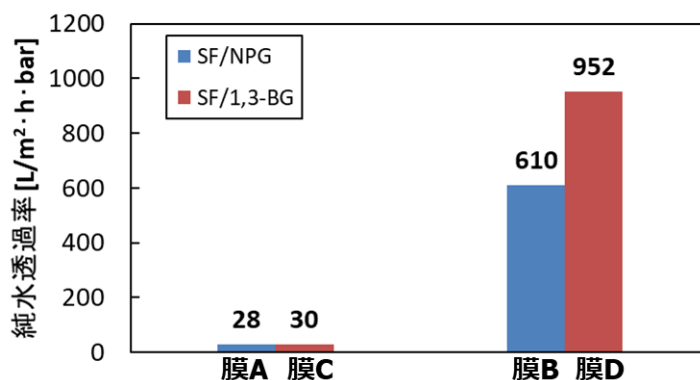


図 2-3-3-4 エアギャップの異なる CTA 中空糸膜の純水透過率

最後に、微粒子除去試験結果を説明する。作製した膜の中で最も純水透過率が高かった膜 D について、100nm のシリカ粒子で除去試験を行った。表 2-3-3-1 に高透水性 CTA 中空糸膜の微粒子除去試験を示す。表 2-3-3-1 より、膜 D は 100nm のシリカ粒子を 99%除去できた。よって、膜 D のような高い純水透過率かつ 100 nm シリカ ナノ粒子の顕著な除去率を持った MF 膜の作製に成功した。

以上の結果より、CTA 材料の特徴である高い防汚性、及び優れた生分解性を考慮すると、作製した MF 膜は製薬産業で適用できることが期待される。

表 2-3-3-1 高透水性 CTA 中空糸膜の微粒子除去試験

サンプル	純水透過率 [L / (m ² h bar)]	100 nm シリカ粒子の除去率 [%]
膜 D	952	99

2.4 まとめ

これまでの知識と専門知識に基づいて、この研究では、熱誘起相分離 (TIPS) 法によって CTA MF 中空糸膜を作製し、その結果を CDA および CAP 中空糸膜の結果と比較した。また適切な溶媒系を選定するために広範な溶媒スクリーニングを実施した。TIPS 法に適した CTA の溶媒 (CTA/SF/NPG および CTA/SF/1,3-BG) を 2 種類見出し、その三元混合物は、液-液相分離とそれに続くポリマー結晶化による膜構造を形成した。作製したすべての膜は、完全に相互接続された構造を示し、膜のバルク構造に 100 nm の孔があり、内部は多孔質であった。対照的に、外表面の膜構造はエアーギャップに依存し、エアーギャップが 0 mm で多孔質構造を形成し、5 mm で緻密構造を形成した。エアーギャップを 0 mm、適切なポリマー溶液、および凝固液を用いることで、純水透過率が約 1000 L/(m² h bar) であつ 100nm シリカ微粒子の除去率 99%の MF 用の CTA 中空糸膜を作製することができた。この得られた MF 用の CTA 中空糸膜は、医薬品用途に応用できる可能性を秘めている。

第2章 参考文献

- 1) M. Mulder, Basic principles of membrane technology, Kluwer academic publisher, p576 (1997).
- 2) A. Mollahosseini, A. Abdelrasoul, A. Shoker, A critical review of recent advances in hemodialysis membranes hemocompatibility and guidelines for future development, Materials Chemistry and Physics, 248, No.122911 (2020)
- 3) T. Budtova, P. Navard, Cellulose in NaOH–water based solvents: a review, Cellulose, 23, pp.5-55 (2016).
- 4) Yu, Y.; Wu, Q.-Y.; Liang, H.-Q.; Gu, L.; Xu, Z.-K. Preparation and Characterization of Cellulose Triacetate Membranes via Thermally Induced Phase Separation. J. Appl. Polym. Sci. 134, No. 44454 (2017).
- 5) N.A.D. Ho, C.P. Leo, A review on the emerging applications of cellulose, cellulose derivatives and nanocellulose in carbon capture, Environmental Research, No. 111100, 197 (2021)
- 6) J. Ren, R. Wang, Preparation of Polymeric Membranes, in: L.K. Wang, J.P. Chen, Y.-T. Hung, N.K. Shamas (Eds.) Membrane and Desalination Technologies, Humana Press, 47-100 (2008).
- 7) Hansen, C. M. Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook, 2nd ed.; CRC Press (2007)
- 8) Fang, C.; Jeon, S.; Rajabzadeh, S.; Cheng, L.; Fang, L.; Matsuyama, H. Tailoring the surface pore size of hollow fiber membranes in the TIPS process. J. Mater. Chem. A, 6, 20712–20724 (2018).
- 9) Fu, X. Y.; Sotani, T.; Matsuyama, H. Effect of Membrane Preparation Method on the Outer Surface Roughness of Cellulose Acetate Butyrate Hollow Fiber Membrane. Desalination, 233, 10–18 (2008).
- 10) Shibutani, T.; Kitauro, T.; Ohmukai, Y.; Maruyama, T.; Nakatsuka, S.; Watabe, T.; Matsuyama, H., Membrane Fouling Properties of Hollow Fiber Membranes Prepared from Cellulose Acetate Derivatives. J. Membr. Sci., 376, 102–109 (2011).
- 11) Matsuyama, H.; Ohga, K.; Maki, T.; Tearamoto, M.; Nakatsuka, S. Porous Cellulose Acetate Membrane Prepared by Thermally Induced Phase Separation. J. Appl. Polym. Sci., 89, 3951–3955 (2003).
- 12) Nguyen, T. P. N.; Yun, E.-T.; Kim, I.-C.; Kwon, Y.-N. Preparation of Cellulose Triacetate/Cellulose Acetate (CTA/CA)-Based Membranes for Forward Osmosis. J. Membr. Sci., 433, 49–59 (2013).
- 13) Li, H.-J.; Cao, Y.-M.; Qin, J.-J.; Jie, X.-M.; Wang, T.-H.; Liu, J.-H.; Yuan, Q. Development and Characterization of Anti-Fouling Cellulose Hollow Fiber UF Membranes for Oil–Water Separation. J. Membr. Sci., 279, 328–335 (2006).
- 14) Xing, X.-Y.; Gu, L.; Jin, Y.; Sun, R.; Xie, M.-Y.; Wu, Q.-Y. Fabrication and Characterization of Cellulose Triacetate Porous Membranes by Combined Nonsolvent-Thermally Induced Phase Separation. Cellulose, 26, 3747–3762 (2019).

- 15) Matsuyama, H.; Karkhanechi, H.; Rajabzadeh, S. Polymeric Membrane Fabrication via Thermally Induced Phase Separation (TIPS) Method. In *Hollow Fiber Membranes*, Chung, T.-S.; Feng, Y., Eds.; Elsevier, Chapter 3, 57–83 (2021).
- 16) Matsuyama, H.; Yuasa, M.; Kitamura, Y.; Teramoto, M.; Lloyd, D. R. Structure Control of Anisotropic and Asymmetric Polypropylene Membrane Prepared by Thermally Induced Phase Separation. *J. Membr. Sci.*, 179, 91–100 (2000).
- 17) Matsuyama, H.; Rajabzadeh, S.; Karkhanechi, H.; Jeon, S. PVDF Hollow Fibers Membranes. In *Comprehensive Membrane Science and Engineering*, Elsevier Science, 137–189 (2017).
- 18) Liu, Y.; Liu, Z.; Morisato, A.; Bhuwania, N.; Chinn, D.; Koros, W. J. Natural Gas Sweetening Using a Cellulose Triacetate Hollow Fiber Membrane Illustrating Controlled Plasticization Benefits. *J. Membr. Sci.*, 601, No. 117910 (2020).
- 19) Raza, A.; Farrukh, S.; Hussain, A.; Khan, I.; Othman, M. H. D.; Ahsan, M. Performance Analysis of Blended Membranes of Cellulose Acetate with Variable Degree of Acetylation for CO₂/CH₄ Separation, *Membranes*, 11, 245 (2021).
- 20) Rajabzadeh, S.; Maruyama, T.; Sotani, T.; Matsuyama, H. Preparation of PVDF Hollow Fiber Membrane from a Ternary Polymer/Solvent/Nonsolvent System via Thermally Induced Phase Separation (TIPS) Method. *Sep. Purif. Technol.*, 63, 415–423 (2008).

第3章 耐薬品性セルロースベンゾエートの MF 用の中空糸膜の開発

3.1 背景

現在、膜分離法は、主に人口増加に起因する水不足、水質汚染、地球温暖化などの地球規模の困難な問題を解決するための有望なソリューションの 1 つと見なされている。1.2 に記載した通り、膜の孔径の違いによって、いくつかの種類の膜に分類されている^{1,2)}。MF や UF 膜の材料の中でも、PVDF は耐薬品性、耐熱性に優れた魅力的な材料である。今日では、世界中の飲料水製造プラントで PVDF 膜が広く使用されている。ただし、PVDF は疎水性の材料特性であるため、ファウリングが起りやすい³⁻⁷⁾。

一方、PVDF とは対照的に、セルロースアセテート (CA) は親水性であり、ファウリング傾向が低いため、RO、UF、および MF 膜として広く製造されている⁸⁻¹³⁾。Leob-Sourirajan は 1963 年に初めて RO 膜分離に CA を適用した¹⁴⁾。また CA は MF 膜や UF 膜として浄水場での除濁用途で使われているが、耐薬品性が低いという課題がある。例えば、次亜塩素酸ナトリウムを酢酸セルロースに長時間さらすと、RO 膜が破損や塩分除去特性が低下する可能性が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。また酢酸セルロース膜は加水分解を受けやすく、主に pH と温度に影響を受ける。そのため、原水温度 45℃ 以下で pH4.0-8.5 の範囲で制御して使用されている^{10,11,18,19)}。この課題を解決するため、原料の酢酸セルロースを改良し、耐塩素性と耐アルカリ性に優れた新材料の開発が研究されている。

次亜塩素酸ナトリウムによって誘発される酢酸セルロースの化学構造変化に焦点を当てた過去の研究はほんのわずかである^{17,20-22)}。その研究の中からは、Arkhangelsky らは次亜塩素酸ナトリウムを使用した酢酸セルロース膜の化学的洗浄中に酢酸セルロース膜の表面での COOH、CHO および CO 基が形成することを報告している。また、橋爪¹⁷⁾らは次亜塩素酸ナトリウムによる CA の分解メカニズムと化学修飾によるその分解耐性の強化について報告している。彼らは典型的なセルロース誘導体であるセルロースジアセテート(CDA)やセルローストリアセテート(CTA)を用いて、非溶媒相分離(NIPS)法によりフィラメント状の膜を調製した^{22,23)}。次亜塩素酸ナトリウム耐性を比較するため、CDA と CTA 以外にセルロースベンゾエート(CBzOH)などのフィラメントを調製した¹⁷⁾。得られたフィラメントを 500ppm と 2000ppm の次亜塩素酸ナトリウム水溶液に 1-77 日間浸漬試験を行った。セルロース誘導体の置換度(DS)と分子量(Mw)を ¹H-NMR と GPC で評価するにより、次亜塩素酸ナトリウムによる CA の分解は、脱エステル化後に発生する可能性のある C1 : C2 および C2 : C3 結合の切断を含む 2 つの可能な分解メカニズムが存在することを提案された。さらに、次亜塩素酸ナトリウム試験前後のフィラメントを用いて引張試験を行うことで、引張強度、破断点伸び、塩化ナトリウム耐性などのさまざまな物理的特性が、芳香族の嵩高いベンゾイル基をセルロースに導入することによって制御できることを報告した。さらに、彼らはベンゾイル基をもつセルロース誘導体が CDA よりもアルカリ加水分解速度が約 7 倍遅いことを発見した。

過去の研究において、NIPS 法を用いて CBzOH の RO 用の平膜の調製方法のみ報告されていた^{24,25)}。本研究では、TIPS および NIPS 法による CBzOH の多孔性 MF 中空糸膜の製造方法を初めて報告した。TIPS 法で作製した CBzOH の MF 中空糸膜と NIPS 法で作製した CTA 及び CBzOH 中空糸膜の膜構造、ろ過性能、特に耐塩素性を比較した。

3.2 実験方法

3.2.1 材料

図 3-2-1-1 にセルロース誘導体の化学構造②と表 3-2-1-1 に本研究で使用したポリマー物性を示す。表 3-2-1-1 より、ポリマーはダイセル製のセルロースベンゾエート(CBzOH:Mw578,846、日本)、セルローストリアセテート(CTA:Mw405,000、日本)及びダイセル製のセルロースジアセテート(CDA:Mw219,000、日本)の3種類のセルロース誘導体を使用した。また溶媒は前記の表 2-2-2-1 に示した通り、熱誘起相分離(TIPS)法に適用するため、沸点が 180℃以上かつハンセン溶解度パラメーター(HSP)が 18~34[J/cm³]^{0.5}の範囲の 61 種類を使用した。主な溶媒は 1,3-ブタンジオール(1,3-BG)(和光純薬、特級、≧98.0 %、日本)、スルホラン(SF)(和光純薬、≧95.0 %、日本)を使用した。

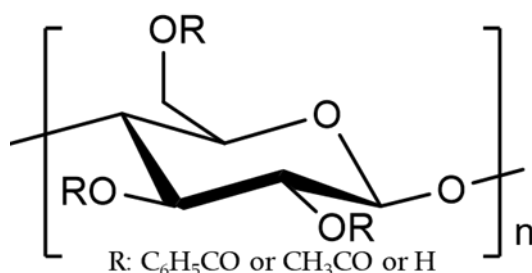


図 3-2-1-1 セルロース誘導体の化学構造

表 3-2-1-1 本研究で使用したポリマー物性

ポリマー	Tm ^{*1} [°C]	Tg ^{*2} [°C]	MW	置換度 ^{*3}		
				R: C ₆ H ₅ CO	R: CH ₃ CO	R:H
CBzOH	-	196	578,846	2.1	-	0.9
CTA	300	-	405,000	-	2.87	0.13
CDA	235	-	219,000	-	2.44	0.56

*1：融点、*2：ガラス転移温度

*3：グルコース繰り返し単位あたりにある 3 つの水酸基におけるエステル置換した数

3.2.2 セルロースベンゾエート(CBzOH)の溶媒探索

前記の 2.2.2 酢酸セルローストリアセテート(CTA)の溶媒探索と同様の実験方法である。

3.2.3 CBzOH の熱分析

前記の 2.2.3 CTA の熱分析と同様の実験方法である。

3.2.4 TIPS 法による CBzOH 中空糸膜の作製

表 3-2-4-1 にセルロース誘導体(CBzOH と CTA)の中空糸膜の作製条件と図 3-2-4-1 に TIPS プロセスによる中空糸膜用の二軸押出機の概略図を示す。2 種類のセルロース誘導体(CBzOH と CTA)を使用し、溶媒は前記の表 2-2-2-1 に示した 1,3-ブタンジオール(1,3-BG)(和光純薬、特級、≧98.0%)、スルホラン(SF)(和光純薬、≧95.0%)を使用した。

まず今回の実験では図 2-2-4-1 のような攪拌機付きタンクを用いてポリマー溶液を作製す

るバッチ式の中空糸膜の製造ではなく、図 3-2-4-1 のように二軸押出機を用いてポリマー溶液を作製する連続式での中空糸膜の製造を行った。その理由は、単純に新材料の CBzOH の中空糸膜化検討だけでなく、当社が顧客に提供する中型から大型の膜モジュールの製造検討、言い換えると、二軸押出機を用いたスケールアップ検討も兼ねて実施した。簡潔に実験内容を説明すると、所定量のポリマー (CBzOH または CTA) と溶媒 (1,3-BG または SF/1,3-BG) をポリマー投入機と溶媒タンクにそれぞれに供給した。その後、ポリマーと溶媒それぞれの流量を制御して 170 または 190 °C まで加熱された二軸混練機から紡糸ノズルに供給した。さらに、ポリマー溶液をギアポンプで二重構造の紡糸ノズルに送液と同時に紡糸ノズルの内部に芯液として溶媒を送液した。芯液を含んだポリマー溶液を約 30°C の水溶液または溶媒の入った凝固槽で冷却し、水中で脱溶媒して中空糸膜を作製した。作製した中空糸膜は純水透過率 (PWP)、100nm 微粒子除去測定を行った。また、純水透過率 (PWP) と微粒子除去試験は前記の 2.2.4 と同様の方法で実施した。

また CBzOH の製膜用の溶媒をすべて 1,3-BG に選択した理由は、ポリマーが 189 °C で均一に溶解し、室温で急速に固化したためである。1,3-BG の HSP は水よりも CBzOH の HSP に非常に近いため、1,3-BG を使用すると、より多孔性の外側表面が得られた^{26,27)}。このように、1,3-BG を急冷媒体として使用すると、膜表面の空隙率が制御可能になった。しかしながら、CBzOH は 1,3-BG だけでは、凝固性が悪く、中空糸の外側が変形したので、1,3-BG に水を 5wt% 添加し、膜外面空隙率を高く保ちながら真円中空糸膜を形成できた。よって、CBzOH の凝固液は 1,3-BG/水=95wt%/5wt% を使用した。

最後に、膜構造が耐塩素性に及ぼす影響を評価するために、NIPS 法を使用して CBzOH UF 用の中空糸膜を作製した。TIPS 法と NIPS 法を用いて作製した CBzOH 膜を比較するために、NIPS 法により CTA の UF 用の中空糸膜を作製し、膜の化学構造 (膜材料) の影響を評価しました。当社の特許を参照し、NIPS 法によるセルロース誘導体 (CTA など) の UF 用中空糸膜の作製した²⁶⁾。

表 3-2-4-1 セルロース誘導体 (CBzOH と CTA) の中空糸膜の作製条件

作製条件		パラメータ
ポリマー溶液 濃度 [wt%]	CBzOH/1,3-BG	22/78
	CTA/SF/1,3-BG	25/15/60
混練温度 [°C]		CBzOH 膜は 189 °C CTA 膜は 172 °C
ポリマー溶液流量 [g/min]		CBzOH 膜 A は 28~32 g/min CTA 膜は 33 g/min
芯液		1,3-BG
芯液流量 [g/min]		CBzOH 膜は 14~17 g/min CTA 膜は 16 g/min
エアーギャップ [mm]		0
凝固液		CBzOH 膜は 1,3-BG/water=95wt%/5wt% CTA 膜は 1,3-BG

凝固槽温度 [°C]	CBzOH 膜は 26～32 °C CTA 膜は 30 °C
紡糸速度 [m/min]	CBzOH 膜は 30 g/min CTA 膜は 25 m/min

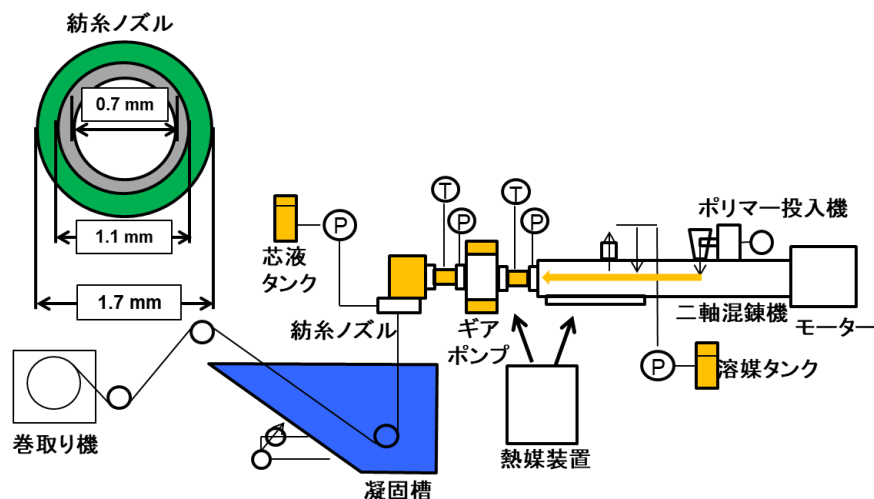


図 3-2-4-1 TIPS プロセスによる中空糸膜用の二軸押出機の概略図

3.2.5 セルロース系中空糸膜の耐塩素性試験

耐塩素性試験に用いた NaClO 水溶液は以下の通り調製した。NaClO 水溶液(小厚化成株式会社、ヒシクリン S、 $\geq 12.0\%$)の原液 13.5g に合計 1000g になるように純水を加え、攪拌した。この希釈液濃度は水質計 (AQABU、AQ-202 型、柴田科学、日本)を用いて、有効塩素濃度が 2000ppm(pH11.1)であることを確認した。次に作製した中空糸膜を流水で 30 分間洗浄し、上記の NaClO 水溶液に 7, 10, 14 日間浸漬させた。その後、引張試験機 (EZ-SX、島津製作所、日本)を用いて、NaClO 水溶液浸漬前後の中空糸膜の機械強度を測定した。

3.3 結果と考察

3.3.1 CBzOH の溶媒探索

以前報告した論文²⁶⁾同様に 2 段階の溶媒スクリーニング法により、CBzOH のポリマー溶媒スクリーニングを行った。図 3-3-1-1(a)にセルロース誘導体の 170 °C 溶解溶媒数と Ra の関係②と図 3-3-1-1(b)にセルロース誘導体の TIPS 発現溶媒数と Ra の関係②を示す。図 3-3-1-1(a)より、61 種類の溶媒の中で、CBzOH の溶解に適した溶媒の数は 42 個あり、Ra が 8.7～14.9 [(J/cm³)^{0.5}] の範囲内に存在した。一方、CTA 及び CDA の溶解に適した溶媒の数は、10 及び 37 個、Ra が 3.4～12.7 及び 2.8～12.8 [(J/cm³)^{0.5}] の範囲内に存在した。このことから、CBzOH の融点は観測されなかったが、CTA や CDA よりも溶媒溶解性が高いことを確認した。

次に、図 3-3-1-1(b)のように選択した溶媒の加工性 (スクリーニングの 2 番目の基準) を検討した結果、CBzOH の加工に適した溶媒は 8 個あり、Ra が 8.7～12.4 [(J/cm³)^{0.5}] の範囲内に存在した。一方、CTA 及び CDA の加工に適した溶媒の数は 1 及び 16 個、Ra が

5.3 及び 2.3～8.9[(J / cm³)^{0.5}]の範囲内に存在した。このことから、加工性に適した溶媒数は CTA < CBzOH < CDA の順であることが分かった。

以上の結果及び HSP 値やポリマー溶液の室温冷却時の固化性、粘度、固化後の機械強度などを考慮し、過去の検討から CBzOH の中空糸膜調製用の溶媒として 1,3-BG を選定した。ポリマーと選択した溶媒の HSP 値や Ra 値は表 3-3-1-2 と表 3-3-1-3 にまとめた。

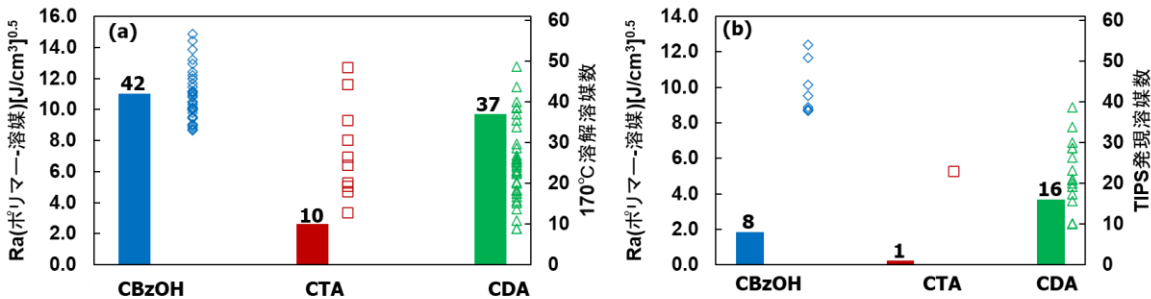


図 3-3-1-1(a) セルロース誘導体の 170℃ 溶解溶媒数と Ra の関係、
(b) セルロース誘導体の TIPS 発現溶媒数と Ra の関係
(図 3-3-1-1(a), (b)の詳細は本文参照)

表 3-3-1-2 TIPS 法に適した CBzOH と CTA の中空糸調製用の溶媒の HSP

		δ_d [(J / cm ³) ^{0.5}]	δ_p [(J / cm ³) ^{0.5}]	δ_h [(J / cm ³) ^{0.5}]	δ_t [(J / cm ³) ^{0.5}]	Tm* [°C]
ポリマー	CBzOH	20.7	4.2	12.6	24.5	-
	CTA	17.2	5.2	12.0	21.7	300
溶媒	1,3-BG	16.5	8.1	20.9	27.8	-77
	SF	17.8	17.4	8.7	26.4	27

※Tm は融点

表 3-3-1-3 TIPS 法に適した CBzOH と CTA の中空糸調製用の溶媒の Ra 値

		Ra [J / cm ³] ^{0.5}	
ポリマー		CBzOH	CTA
溶媒	1,3-BG	12.4	9.5
	SF	14.9	12.7

3.3.2 CBzOH を用いた TIPS 法の相図

図 3-3-2-1 にセルロース誘導体(CBzOH 及び CTA)の相図を示す。ポリマー濃度 15, 20, 25wt%の範囲での曇点は CBzOH/1,3-BG が 165, 162 や 166 °C,であり、CTA/SF/1,3-BG が 140, 139, 137 °C であった。よって曇点は CBzOH/1,3-BG の方が CTA/SF/1,3-BG よりも高いことが分かった。

また CBzOH/1,3-BG の結晶化温度は DSC 測定では確認できなかった。一方、ポリマー濃度 15, 20, 25wt%の範囲での CTA/SF/1,3-BG の結晶化温度は 90, 88, 92 °C であった。公開された論文のほとんどの研究では、セルロース誘導体の結晶化が観察されたが²⁹⁻³⁶⁾、こ

の研究では結晶化は観察されなかった。しかし、CBzOH/1,3-BG の Ra が 12.4 [(J/cm³)^{0.5}] (表 3-3-1-3)であることを考慮すると、CBzOH と 1,3-BG の適合性は、結晶化温度を観察するのに十分高くない可能性がある。つまり、CBzOH/1,3-BG の約 160 °C 付近の曇点よりも結晶化温度が低い可能性があり、CBzOH/1,3-BG 溶媒系はバイノーダル領域を持つので、液-液相分離メカニズムにより、膜構造が形成することが期待される。

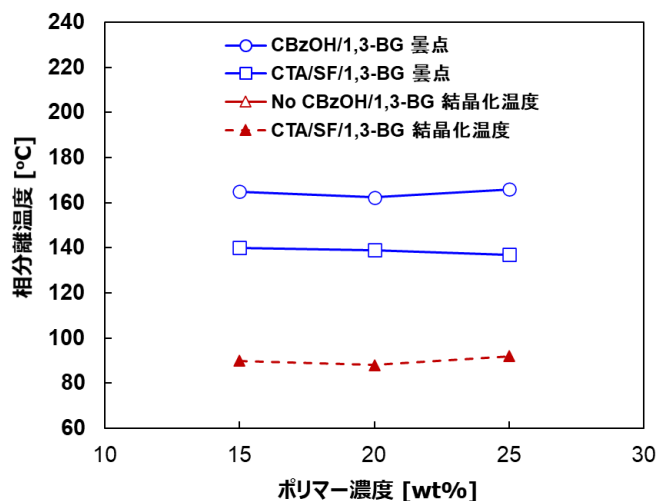


図 3-3-2-1 セルロース誘導体(CBzOH 及び CTA)の相図

[CBzOH/1,3-BG は結晶化温度を示さなかったため、対応するデータ無し。

また溶媒比率は SF/1,3-BG = 1/4 = w/w]

3.3.3 耐薬品性の CBzOH 中空糸膜の構造及び基本性能

今回の実験で評価した膜構造、純水透過率 (PWP) 及び微粒子除去結果について、以下に説明する。まず作製したセルロース誘導体の中空糸膜の構造を FE-SEM を使用して評価したので、その結果を説明する。図 3-3-3-1 に TIPS 法により作製した CBzOH 中空糸膜の SEM 像を示す。図 3-3-3-1(a,b)の断面構造から、膜構造は全体が多孔質の相互連結構造であり、孔径は約 100nm 以上であることが分かった。前記の 3.3.2 で説明したように、この膜構造は液-液相分離によって、形成したことが示唆される。過去の研究において、セルロース誘導体を用いて作製した中空糸膜で観察される膜構造は、今回の研究とは異なる球状構造であるため、今回の膜構造は典型的な構造ではない²⁷⁻³⁴⁾。図 3-3-3-1(c,d)の CBzOH 膜の外表面と内表面の SEM 像より、膜の外・内表面は完全に多孔質で、細孔径は約 100 nm 以上であった。通常、TIPS プロセスでは、エアーギャップの間にポリマー溶液の溶媒が蒸発するため、膜の外表面が緻密になる³⁵⁾。しかし、この研究では、エアーギャップを 0 mm にすることで、ポリマー溶液の溶媒が蒸発することが抑制されたため、膜の外表面が多孔質にできた³⁶⁾。

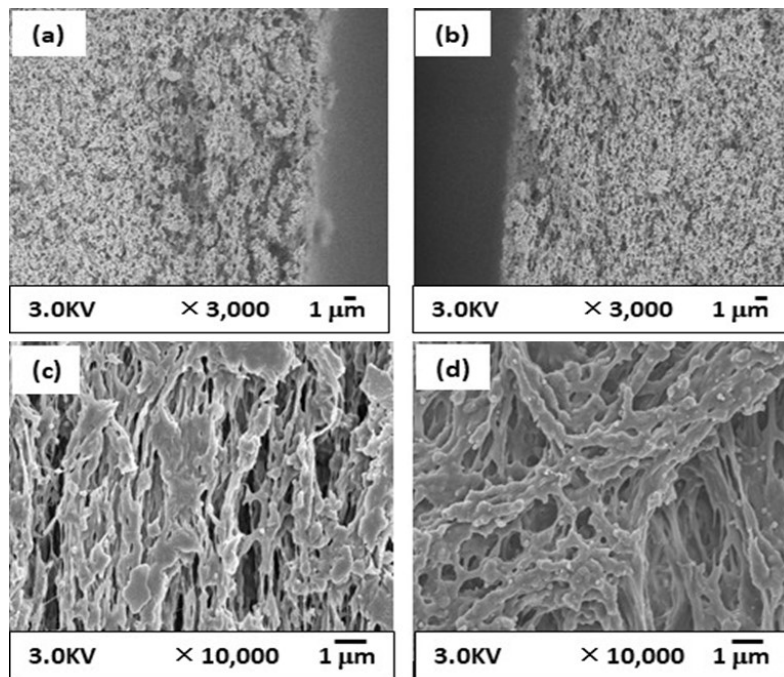


図 3-3-3-1 TIPS 法により作製した CBzOH 中空糸膜の SEM 像
 [(a): 外面付近の断面 (b): 内面付近の断面 (c) 外面 (d) 内面]

前記の 3.2.3 で説明したように、同じポリマーを使用して膜構造の正味の効果を評価するために NIPS 法により CBzOH 膜を作製した。これは、TIPS と NIPS 法を使用することで、異なるメカニズムを持つ 2 つのまったく異なる膜構造が形成されたと考え、両者の比較を行った。図 3-3-3-2 に NIPS 法により作製した CBzOH 中空糸膜の SEM 像を示す。全体として、TIPS 法と NIPS 法を用いて同じ材料 (CBzOH) の膜を作製したので、図 3-3-3-1 と図 3-3-3-2 を比較すると、異なる構造が得られたことは明らかである。図 3-3-3-2(a,b) の NIPS 法の CBzOH 膜の断面構造と図 3-3-3-1(a,b) の TIPS 法での CBzOH 膜の断面構造を比較すると、TIPS 法よりも NIPS 法の CBzOH 膜の方が、やや緻密な構造を示している。図 3-3-3-2(a,b) に示す断面構造から、膜構造が全体的にスポンジ状の構造であることが分かった。図 3-3-3-1(c,d) と図 3-3-3-2(c,d) の内表面と外表面の SEM 像より、TIPS 法の CBzOH 膜は内・外表面構造が非常に多孔質であるが、対照的に NIPS 法の CBzOH 膜の内・外表面構造ははるかに緻密である。また NIPS の CBzOH 膜は膜の内・外表面に直径が 50 nm 未満の小さな細孔を観察した。NIPS の原理上、凝固槽が水のみであるため、膜の内・外表面は緻密な構造が形成できることを期待し、その通りの結果となった。

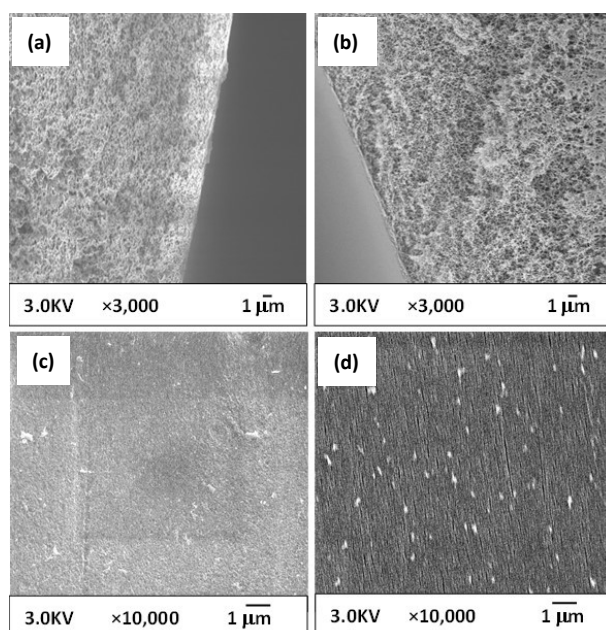


図 3-3-3-2 NIPS 法により作製した CBzOH 中空糸膜の SEM 像
 [(a): 外面付近の断面 (b): 内面付近の断面 (c) 外面 (d) 内面]

前記の 3.2.3 で説明したように、膜材料の正味の効果を評価するために、NIPS 法を用いた CTA の中空糸膜を作製し、NIPS 法の CBzOH 膜と比較した。図 3-3-3-3 に NIPS 法により作製した CTA 中空糸膜の SEM 像を示す。図 3-3-3-3(a,b)に示す断面構造より、NIPS 法の CTA 膜はマクロポイド(空孔)形成のない完全なスポンジ構造である。図 3-3-3-3(a,b)より、内表面よりも外表面はやや緻密層が多く存在するが、全体としては多孔質な膜構造であることが観察される。また外側表面と内側表面の近くの断面でのこの違いは、一部の溶媒が膜の外表面から蒸発し、外側表面の近くに薄い緻密層を形成するエアギャップに関連していることが示唆される。この NIPS 法で作製した CTA 膜は NIPS 法で作製した CBzOH 膜と類似した構造であり、内表面と外表面は 50 nm 前後の小さな孔が密集していることが分かった。

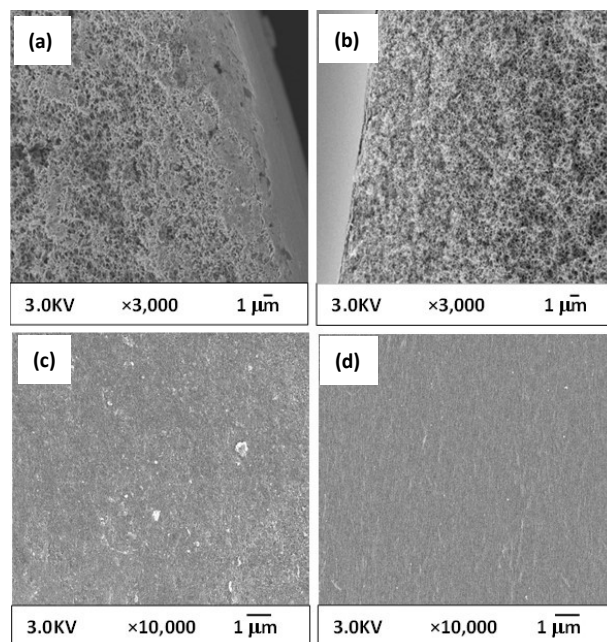


図 3-3-3-3 NIPS 法により作製した CTA 中空糸膜の SEM 像
[(a): 外面付近の断面 (b): 内面付近の断面 (c) 外面 (d) 内面]

最後に、図 3-3-3-1～3-3-3-3 の SEM 像の結論として、今回の研究において、TIPS 法で CBzOH の中空糸膜を作製したところ、孔径 100nm 以上の多孔質な MF 膜が得られた。一方、NIPS 法を CBzOH または CTA に適用した場合、膜構造はより緻密であり、UF 膜レベルの小さい細孔を形成することが分かった。

次に純水透過率 (PWP) と微粒子除去試験結果について説明する。TIPS-CBzOH 膜、NIPS-CBzOH 膜及び NIPS-CTA 膜の 3 種類の純水透過率 (PWP) と微粒子除去率の測定を行った。図 3-3-3-4 にセルロース誘導体の中空糸膜の純水透過率と微粒子阻止率を示す。図 3-3-3-4 より、TIPS-CBzOH 膜の PWP は約 1500 L/(m² h bar) で、シリカ粒子除去率は 71% であったが、NIPS-CBzOH 膜は、約 600 L/(m² h bar) のはるかに低い PWP とシリカ粒子除去率 100 % を示した。これらの結果は、SEM 像での膜構造の観察結果と一致している。SEM 像で説明したように、TIPS 法で作製した膜は孔径が大きく、多くの多孔性を示し、その結果、PWP が高くなり、シリカ粒子除去率が低くなった。一方、NIPS 法で作製した膜は、TIPS 膜の 3 分の 1 の PWP を示し、シリカ粒子除去率は 100%であった。

一般に、平均孔径測定と溶液除去試験は、膜の種類を決定するための規格化された方法である。TIPS-CBzOH 膜は 100 nm シリカ粒子の除去率が 90 %未満であるため、前記試験の基準に基づき MF 膜であることを確認した³⁷⁾。一方、NIPS-CBzOH 膜は 100 nm シリカ粒子の除去率は 100 %であった。この膜の最小細孔径が 100 nm 未満であることを意味し、100 nm シリカ粒子を通過させない。したがって、CBzOH-NIPS 膜は、前記試験の基準に基づき UF 膜であることを確認した³⁷⁾。

以上より、SEM 像 (図 3-3-3-1～3-3-3-3) と PWP および除去結果 (図 3-3-3-4) を考慮すると、TIPS-CBzOH 膜は MF 膜であり、NIPS 膜(CBzOH 及び CTA)は UF 膜であることが分かった。

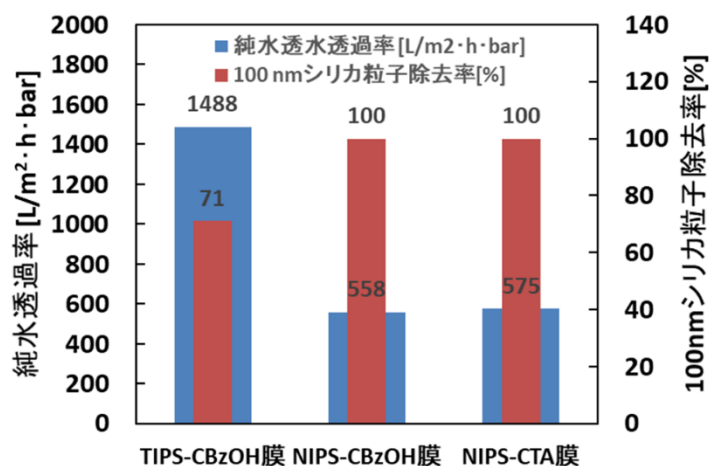


図 3-3-3-4 セルロース誘導体の中空糸膜の純水透過率と微粒子阻止率

3.3.4 セルロース系中空糸膜の耐塩素性試験

セルロース誘導体から作製した 3 種類の膜（TIPS-CBzOH 膜、NIPS-CBzOH 膜及び NIPS-CTA 膜）を濃度 2000 ppm の NaClO 水溶液に浸漬し、膜の耐薬品性を評価した。

図 3-3-4-1 にセルロース誘導体を用いた NaClO 水溶液の浸漬試験を示す。図 3-3-4-1 より、NaClO 水溶液に TIPS-CBzOH 膜を 14 日間浸漬した後の破断強度は、8.5 MPa から 7.7 MPa にわずかに減少し、NIPS-CBzOH 膜は 4.5 MPa から 3.8 MPa にわずかに減少した。CBzOH 膜は TIPS 法や NIPS 法の製法や膜構造に関係なく、2 週間浸漬した後も初期の機械的強度を 85% 以上保持していた。つまり、CBzOH 材料が NaClO 溶液に対して非常に強いことを意味している。TIPS 膜と NIPS 膜の初期強度の違いは、TIPS 膜と NIPS 膜の構造の違いによるものである。一般に、TIPS 膜は NIPS 膜よりも高い機械的強度を持っている^{1,2,38)}。

一方、CBzOH 膜とは対照的に、比較サンプルの CTA 膜は NaClO に対する化学的強度の耐久性が異なる。CTA-NIPS 膜は NaClO 水溶液に 10 日間浸漬した後、破断強度が 4.0 MPa から 2.2 MPa に急激に低下し、強度保持率は 55 %であった。図 3-3-4-1 の結果から、膜構造と形成メカニズムに関係なく、CBzOH 膜が耐塩素性を改善できたと言える。この理由は、セルロース主鎖にアセチル基よりも嵩高いベンゾイル基を導入することで、塩素ラジカルのセルロース主鎖への攻撃を防いだからであると言える¹⁰⁾。

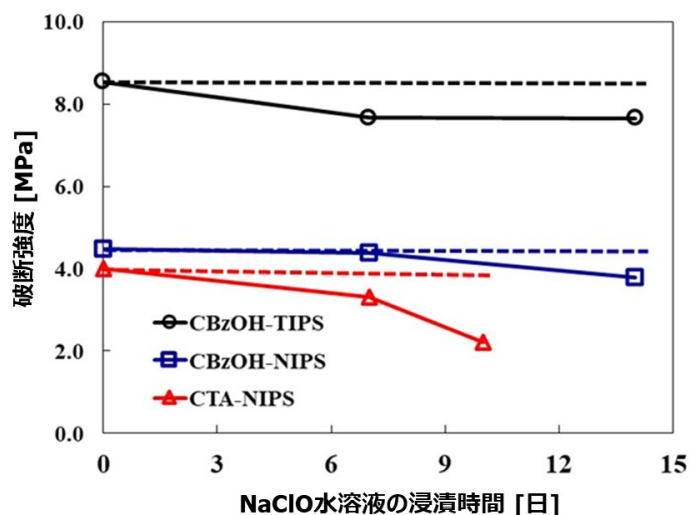


図 3-3-4-1 セルロース誘導体を用いた NaClO 水溶液の浸漬試験
(NaClO 水溶液濃度：2000 ppm)

3.4 まとめ

熱誘起相分離 (TIPS) 法と非溶媒誘起相分離 (NIPS) 法による CBzOH 多孔質中空糸膜の作製に初めて成功した。まず CBzOH に適した TIPS 溶媒を得るために包括的な溶媒スクリーニングを実施した。HSP および高温での CBzOH の溶解度は、溶媒をスクリーニングするための最初の基準とし、2 番目のステップでは、中空糸膜の作製のために調液したポリマー溶液の加工性を考慮し、CBzOH の TIPS 法に適した溶媒を 8 種類見つけた。比較サンプルとして、セルロース誘導体の中で代表的な製品である CTA 中空糸膜を NIPS 法により作製した。TIPS 法で作製した CBzOH 膜は、高気孔率、100 nm 以上の大きな細孔を持ち、1500 L/(m² h bar) の高い純水透過率 (PWP) と 100 nm シリカ粒子の除去率が約 70%であった。一方、NIPS 法で作製した CBzOH および CTA 膜は、約 600 L/(m² h bar) の低い PWP であるが、100nm シリカ粒子の除去率が 100% を示した。

次に、作製した CBzOH と CTA 中空糸膜を用いて、NaClO 2000 ppm 濃度溶液に対する耐薬品性を比較した。TIPS 及び NIPS 法で作製した CBzOH 膜は、膜の構造、多孔性、孔径に関係なく、2000 ppm の NaClO 溶液に 2 週間浸漬すると、NaClO 溶液に対して著しく高い耐性を示した。一方、CTA 膜の機械的強度は、NaClO 溶液への浸漬時間の経過とともに低下した。

以上より、NaClO 溶液に対する化学的に耐性のあるセルロース誘導体の開発に成功した。

第3章 参考文献

- 1) Ren, J.; Wang, R. Preparation of Polymeric Membranes. In Membrane and Desalination Technologies, Handbook of Environmental Engineering; Wang, L.K., Chen, J.P., Hung, Y.-T., Shammas, N.K., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, USA, Volume 13, 47–100 (2008).
- 2) Mulder, M. Basic Principles of Membrane Technology; Kluwer Academic Publisher: Amsterdam, The Netherlands (1997).
- 3) Lu, X.; Elimelech, M. Fabrication of desalination membranes by interfacial polymerization: History, current efforts, and future directions. *Chem. Soc. Rev.*, 50, 6290–6307 (2021).
- 4) Ji, C.; Zhai, Z.; Jiang, C.; Hu, P.; Zhao, S.; Xue, S.; Yang, Z.; He, T.; Niu, Q.J. Recent advances in high-performance TFC membranes: A review of the functional interlayers. *Desalination*, 500, 114869 (2021).
- 5) Cui, Z.; Drioli, E.; Lee, Y.M. Recent progress in fluoropolymers for membranes. *Prog. Polym. Sci.*, 39, 164–198 (2014).
- 6) Peng, N.; Widjojo, N.; Sukitpaneemit, P.; Teoh, M.M.; Lipscomb, G.G.; Chung, T.-S.; Lai, J.-Y. Evolution of polymeric hollow fibers as sustainable technologies: Past, present, and future. *Prog. Polym. Sci.*, 37, 1401–1424 (2012).
- 7) Ulbricht, M. Advanced functional polymer membranes. *Polymer*, 47, 2217–2262 (2006).
- 8) Ul-Islam, M.; Ul-Islam, S.; Yasir, S.; Fatima, A.; Ahmed, W.; Lee, Y.S.; Manan, S.; Ullah, M.W. Potential Applications of Bacterial Cellulose in Environmental and Pharmaceutical Sectors. *Curr. Pharm. Des.*, 26, 5793–5806 (2020).
- 9) Peng, B.L.; Yao, Z.L.; Wang, X.C.; Crombeen, M.; Sweeney, D.G.; Tam, K.C. Cellulose-based materials in wastewater treatment of petroleum industry. *Green Energy Environ.*, 5, 37–49 (2020).
- 10) Mollahosseini, A.; Abdelrasoul, A.; Shoker, A. A critical review of recent advances in hemodialysis membranes hemocompatibility and guidelines for future development. *Mater. Chem. Phys.*, 248, 122911 (2020).
- 11) Wang, D. A critical review of cellulose-based nanomaterials for water purification in industrial processes. *Cellulose*, 26, 687–701 (2019).
- 12) Douglass, E.F.; Avci, H.; Boy, R.; Rojas, O.J.; Kotek, R. A Review of Cellulose and Cellulose Blends for Preparation of Bio-derived and Conventional Membranes, Nanostructured Thin Films, and Composites. *Polym. Rev.*, 58, 102–163 (2018).
- 13) Lu, P.; Gao, Y.; Umar, A.; Zhou, T.; Wang, J.; Zhang, Z.; Huang, L.; Wang, Q. Recent Advances in Cellulose-Based Forward Osmosis Membrane. *Sci. Adv. Mater.*, 7, 2182–2192 (2015).
- 14) Loeb, S.; Sourirajan, S. Sea Water Demineralization by Means of an Osmotic Membrane. In *Saline Water Conversion—II: Advances in Chemistry*; American Chemical Society: Washington, DC, USA, Volume 38, pp. 117–132 (1963).
- 15) Uemura, T.; Kurihara, M. Chlorine Resistance of Reverse Osmosis Membranes and

- Changes in Membrane Structure and Performance Caused by Chlorination Degradation. *Bull. Soc. Sea Water Sci. Jpn.*, 57, 498–507 (2003).
- 16) Ohya, H. Deterioration of Asymmetric Cellulose Acetate Membrane with Sodium Hypochlorite-Structural and Chemical Change. *Kagaku-Kougakuronbunshu*, 7, 267–271 (1981).
 - 17) Hashizume, T.; Okamoto, Y.; Nagai, K.; Shimamoto, S. Mechanism of sodium-hypochlorite-induced degradation of cellulose acetate and the enhancement of its degradation resistance by chemical modification. *Text. Res. J.*, 92, 2487–2500 (2022).
 - 18) Doelker, E. Cellulose derivatives. In *Proceedings of the Biopolymers I*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 199–265 (1993).
 - 19) Budtova, T.; Navard, P. Cellulose in NaOH–water based solvents: A review. *Cellulose*, 23, 5–55 (2016).
 - 20) Arkhangelsky, E.; Kuzmenko, D.; Gitis, N.V.; Vinogradov, M.; Kuiry, S.; Gitis, V. Hypochlorite Cleaning Causes Degradation of Polymer Membranes. *Tribol. Lett.*, 28, 109–116 (2007).
 - 21) Arkhangelsky, E.; Goren, U.; Gitis, V. Retention of organic matter by cellulose acetate membranes cleaned with hypochlorite. *Desalination*, 223, 97–105 (2008).
 - 22) Silva, M.A.; Belmonte-Reche, E.; de Amorim, M.T.P. Morphology and water flux of produced cellulose acetate membranes reinforced by the design of experiments (DOE). *Carbohydr. Polym.*, 254, 117407 (2021).
 - 23) Guillen, G.R.; Pan, Y.; Li, M.; Hoek, E.M.V. Preparation and Characterization of Membranes Formed by Nonsolvent Induced Phase Separation: A Review. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 50, 3798–3817 (2011).
 - 24) Vyas, M.D.; Mody, I.C. Morphological study of cellulose acetate benzoate membranes by scanning electron microscopy. *Desalination*, 42, 107–114 (1982).
 - 25) Vyas, M.D.; Mody, R.C.; Mody, I.C. Development and characterization of cellulose-acetate benzoate flat osmotic membranes. *J. Appl. Polym. Sci.*, 52, 1031–1035 (1994).
 - 26) ㈱ダイセル, 中塚 修志, 酢酸セルロース系半透膜, 特許第 3821749 号 (2003)
 - 27) Shibutani, T.; Kitaura, T.; Ohmukai, Y.; Maruyama, T.; Nakatsuka, S.; Watabe, T.; Matsuyama, H. Membrane fouling properties of hollow fiber membranes prepared from cellulose acetate derivatives. *J. Membr. Sci.*, 376, 102–109 (2011).
 - 28) Fu, X.Y.; Sotani, T.; Matsuyama, H. Effect of membrane preparation method on the outer surface roughness of cellulose acetate butyrate hollow fiber membrane. *Desalination*, 233, 10–18 (2008).
 - 29) Ho, N.A.D.; Leo, C.P. A review on the emerging applications of cellulose, cellulose derivatives and nanocellulose in carbon capture. *Environ. Res.*, 197, 111100 (2021).
 - 30) Yu, Y.; Wu, Q.-Y.; Liang, H.-Q.; Gu, L.; Xu, Z.-K. Preparation and characterization of cellulose triacetate membranes via thermally induced phase separation. *J. Appl. Polym. Sci.*, 134, 44454 (2017).
 - 31) Xing, X.-Y.; Gu, L.; Jin, Y.; Sun, R.; Xie, M.-Y.; Wu, Q.-Y. Fabrication and

- characterization of cellulose triacetate porous membranes by combined nonsolvent-thermally induced phase separation. *Cellulose*, 26, 3747–3762 (2019).
- 32) Matsuyama, H.; Ohga, K.; Maki, T.; Tearamoto, M.; Nakatsuka, S. Porous cellulose acetate membrane prepared by thermally induced phase separation. *J. Appl. Polym. Sci.*, 89, 3951–3955 (2003).
 - 33) Nguyen, T.P.N.; Yun, E.-T.; Kim, I.-C.; Kwon, Y.-N. Preparation of cellulose triacetate/cellulose acetate (CTA/CA)-based membranes for forward osmosis. *J. Membr. Sci.*, 433, 49–59 (2013).
 - 34) Li, H.-J.; Cao, Y.-M.; Qin, J.-J.; Jie, X.-M.; Wang, T.-H.; Liu, J.-H.; Yuan, Q. Development and characterization of anti-fouling cellulose hollow fiber UF membranes for oil–water separation. *J. Membr. Sci.*, 279, 328–335 (2006).
 - 35) Rajabzadeh, S.; Maruyama, T.; Sotani, T.; Matsuyama, H. Preparation of PVDF hollow fiber membrane from a ternary polymer/solvent/nonsolvent system via thermally induced phase separation (TIPS) method. *Sep. Purif. Technol.*, 63, 415–423 (2008).
 - 36) Zhao, J.; Chong, J.Y.; Shi, L.; Wang, R. Explorations of combined nonsolvent and thermally induced phase separation (N-TIPS) method for fabricating novel PVDF hollow fiber membranes using mixed diluents. *J. Membr. Sci.*, 572, 210–222 (2019).
 - 37) Matsuyama, H.; Rajabzadeh, S.; Karkhanechi, H.; Jeon, S. PVDF Hollow Fibers Membranes. *Compr. Membr. Sci. Eng.*, 137–189 (2017).
 - 38) Matsuyama, H.; Karkhanechi, H.; Rajabzadeh, S. Chapter 3—Polymeric membrane fabrication via thermally induced phase separation (TIPS) method. In *Hollow Fiber Membranes*; Chung, T.-S., Feng, Y., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 57–83 (2021).

第4章 セルロース系中空糸膜の事業化検討

ここでは、既存製品である CTA の UF 用の中空糸膜及び第 2、3 章で開発したセルロース系 MF 用の中空糸膜について、医薬品分野に応用するため、「外部環境分析」「内部環境分析」を通して、ビジネスモデルを検討した。

4.1 セルロース系膜の新市場展開のビジネスモデル検討

近年、人口増加に伴う水不足、地球温暖化や化石燃料の枯渇などの世界規模の問題に対して解決の可能性が見込める膜分離法が注目されている。この膜分離技術は海水淡水化や浄水処理だけでなく、製薬・医薬品の精製・濃縮用途にも検討されている。

図 4-1-1 に当社製品の 4 つのトリガーと注力する市場を示す。図 4-1-1 より、当社は健康、安全・安心、便利・快適、環境の 4 つのトリガーの製品を扱っており、水処理用の膜は、環境のトリガーの製品として、社内で研究開発が盛んに行われるだけでなく事業拡大が期待されている。当社の主な水処理事業は浄水、医薬関連、プロセス分野を既存領域としている。2015 年頃には海水淡水化の前処理の分野に新規セルロース材料膜での展開を目指したが、セルロース材料(CA 含む)の耐久性の低さから新規市場への進出はできていない。

しかしながら、昨今当社に医薬品メーカーから注射用の用水などの医薬関連の水処理膜以外に医薬品を精製するセルロース系の分離膜を検討したいという要望があり、新規顧客獲得に向けて市場調査を行っている。その顧客要望の背景を以下に記載する。



図 4-1-1 当社製品の 4 つのトリガーと注力する市場¹⁾

4.2 医薬品精製でのセルロース系中空糸膜の新市場展開

最近、医薬品の精製・濃縮用途において、処理能力の高い分離膜が注目されている。図 4-2-1 に医薬品製造プロセスと既存の分離膜の導入工程を示し、表 4-2-1 に医薬品プロセス膜の膜材料と物性を示す。現在、表 4-2-1 のように、医薬品製造プロセス中での過膜は中間精製や最終精製工程に導入されており、医薬品の精製やウィルス除去が目的であるため、熱処理(殺菌)可能なポリフッ化ビニリデン(PVDF)やポリエーテルスルホン(PES)などの合成樹脂が使用されている。しかし、表 4-2-1 のように、これらの合成樹脂は耐熱性には優れているが、疎水性であるためファウリング(膜閉塞)するという課題があったため、医薬品プロセスの前工程である医薬品の分離(抗生物質・リード化合物と細胞断片などの分離)には使用されていなかった。そこで、耐熱性は低い、耐ファウリング性に優れた酢酸セルロースの分

離膜であれば、耐熱性の不要な医薬品の分離で使用されているカラム精製の一部を処理能力の高い分離膜に変更できるため、医薬品の大量製造と低コストを実現できる可能性がある。また医薬品分野であれば、排水処理などの分野で必要な耐薬品性を必要としないため、耐熱性だけでなく、耐薬品性の改善も不要である。そこで、セルロース系膜の新市場展開の一つとして、医薬品の分離膜用途でのビジネスモデルの検討を行っている。

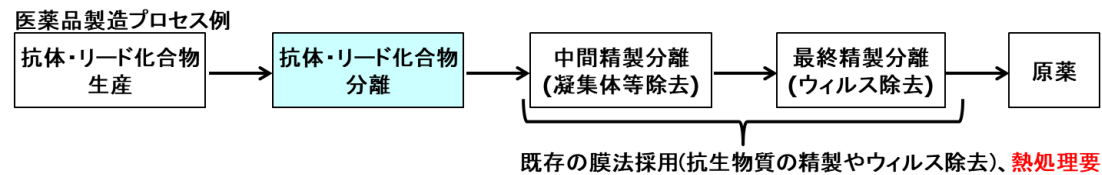


図 4-2-1 医薬品製造プロセスと既存の分離膜の導入工程²⁾

表 4-2-1 医薬品プロセス膜の膜材料と物性（出典：筆者作成）

※1膜材料		耐熱性	耐薬品性	耐防汚性	材料コスト
既存膜	PES	◎	○	△	○
	PVDF	◎	◎	△	△
	PFS/PS	◎	○	△	○
	PAN	×	△	○	△
新需要	CA	×	△	◎	◎

※1：PES はポリエーテルスルホン、PVDF はポリフッ化ビニリデン、PFS／PS はポリスルホン、PAN はポリアクリロニトリル、CA はセルローストリアセテート

※◎：非常に良い、○：良い、△：やや悪い、×：悪い

次に、医薬品全体の市場と膜需要を顧客ヒアリングや文献を調査した。表 4-2-2 に医薬品種類別の市場と膜利用の可能性を示す。表 4-2-2 の市場及びその成熟性より、従来医薬品の低分子市場規模は大きい、成熟期になり、大きな成長は期待できない。一方、ペプチド、抗体及び核酸医薬品は低分子医薬品よりも市場規模が低い、成長率が約 10～20%/年であり、市場は導入期～成長期であるため、今後も成長する市場として注目されている³⁾。しかし、抗体や核酸医薬品は既存の分離技術にデプスフィルターや 1KDa の UF 膜を使用しているため、新規膜メーカーの参入が厳しいことが予想される。ただし、当社が医薬品精製市場で実績をあげた場合は、第 2 章、3 章で説明した CBzOH や CTA の MF 用の中空糸膜が抗体医薬品で使用されているデプスフィルターの代替になる可能性がある。そのため、ペプチド医薬品で実績をあげた後、次の市場展開候補に抗体医薬品を目論んでいる。

またペプチド医薬品は表 4-2-2 の 8%/年の成長率以上に成長することを見込んでいる¹¹⁾。さらに、ペプチド医薬品は抗体や核酸医薬品とは異なり、既存の分離膜技術にカラム精製しか使用していないこと、ペプチド医薬品の分子量が 500～6,000 であり、当社製品のナノろ過(NF)膜から UF 膜が適用できる可能性が高いことから、当社はペプチド医薬品市場の参入を第 1 優先とし、ビジネスモデル構築を本格的に検討している。またここで膜分離の役割を少し補足する。ここで記載した膜分離はカラム精製の前工程に設置する粗精製を行う役割であるため、カラム精製と共に導入する必要がある。

表 4-2-2 医薬品種類別の市場と膜利用の可能性³⁾

	ペプチド医薬品	低分子医薬品	抗体医薬品	核酸医薬品
分子量	500～6,000	1,000以下	15万程度	1万程度 (5000などもある)
市場※ ¹ (規模、成長率)	3.2兆円、8%/年	48兆円、1%/年	16兆円、8%/年	0.5兆円、17%/年※ ²
市場の成熟性	成長期	成熟期	成長期	導入期～成長期
既存の分離技術	カラム精製	カラム精製	デプスフィルター カラム精製	1KDaUF膜(標準) カラム精製
当社参入の可能性	○	×	△～○	×
備考	今後、膜分離を導入 する可能性有	—	フィルターと競争市場	既存UF膜と競争市場

※1：市場規模は2020年であり、成長率は2020年から2025年の市場予測

※2：成長率は2020年から2030年の市場予測

※○：可能性有、△：やや可能性有、×：可能性が非常に低い

最後にペプチド医薬品や抗体医薬品市場の展開において、当社製品のどの膜モジュールで参入するかを説明する。表 4-2-3 に医薬品別の膜分離技術導入の良否と当社品の参入の可能性を示す。表 4-2-3 より、親水性の CTA の UF 膜が 500～6000 の分子量であるペプチド医薬品市場に展開できると予想している。疎水性の PES の UF 膜は分離性が良いが、耐汚性が CTA よりも不利なので、CTA よりも参入が困難であると予想している。また当社の開発品の CTA や新材料の CBzOH の MF 膜であれば、抗体医薬品市場の参入の可能性もあるが、現在の当社は医薬品分野で実績がないため、まずはペプチド医薬品市場の展開を優先することとした。

以上より、ペプチド医薬品市場で当社の CTA 製の膜モジュール装置を導入した場合は、処理時間短縮によるコストダウン効果があること。さらに、当社はカラムを扱っているため、膜モジュールとカラムの複合装置を導入し、更なるコストダウン効果も提案できるため、競合となる他社の膜メーカーと差別化ができると目論んでいる。そして、今回の CA 製の膜モジュール装置やカラムと膜モジュールの複合装置のペプチド医薬品への市場展開について、「外部環境分析」と「内部環境分析」を通して、ビジネスモデルの構築を検討したので、次節以降に説明する。

表 4-2-3 医薬品別の膜分離技術導入の良否と当社品の参入の可能性³⁾

医薬品の種類	分子量	当社参入の良否： 膜分離技術	当社品		
			CTA※ ¹	CBzOH※ ²	PES※ ³
低分子医薬品	1,000以下	×：カラム精製のみ	—	—	—
ペプチド医薬品	500～6,000	○： カラム精製+膜の可能性有	○： 製品のUF膜	—	△： 製品のUF膜
核酸医薬品	1万程度	×：カラム精製+ 1kDaUF膜が標準化	×： 他社品と競争困難	—	—
抗体医薬品	15万程度	△：カラム精製+ デプスフィルターのケース有	△： 開発品のMF膜	△： 開発品のMF膜	—

※1：CTA はセルローストリアセート、※2：CBzOH はセルロースベンゾエート

※3：PES はポリエーテルスルホン

※○：可能性有、△：やや可能性有、×：可能性が非常に低い、－：対応可能な当社品無し

表 4-2-4 セルロース誘導体について製法別の中空糸膜の特徴 (出典：筆者作成)

製膜方法	非溶媒誘起相分離 (NIPS)法	熱誘起相分離 (TIPS)法	NIPS法	TIPS法
材料	CBzOH※1		CTA※2	
特徴	構造の緻密化 内部にボイド(空隙)有	孔の粗大化 膜の高強度化	構造の緻密化 内部にボイド(空隙)有	孔の粗大化 膜の高強度化
膜の分離性領域	UF膜	MF膜	UF膜	MF膜
SEM像 断面				
SEM像 外表面				

※1：CBzOH はセルロースベンゾエート、※2：CTA はセルローストリアセート

4.3 ペプチド医薬品製造での課題及び当社膜の参入の可能性

前記の通り、ペプチド医薬品関係の医薬品メーカーにヒアリングを行った中で、ペプチド医薬品製造での課題について、情報が得られたので、以下に記載する。

図 4-3-1 に既存と新規のペプチド医薬品の製造フロー(膜分離装置導入前後)を示す。図 4-3-1 より、既存のペプチド医薬品の製造では顧客の高い品質要求を達成するため、カラム精製、脱塩・濃縮及び凍結乾燥の一連の操作(以下、操作 A)を繰り返し行っている。そのため、医薬品の合成工程と同じくらい精製と乾燥工程の処理時間を要することが課題となっている。そこで、ペプチド医薬品製造で膜分離装置を導入し、脱塩と脱水を同時に行うことができれば、操作 A を繰り返し行う必要がなくなるため、処理時間を大幅に短縮できることが見込まれる。

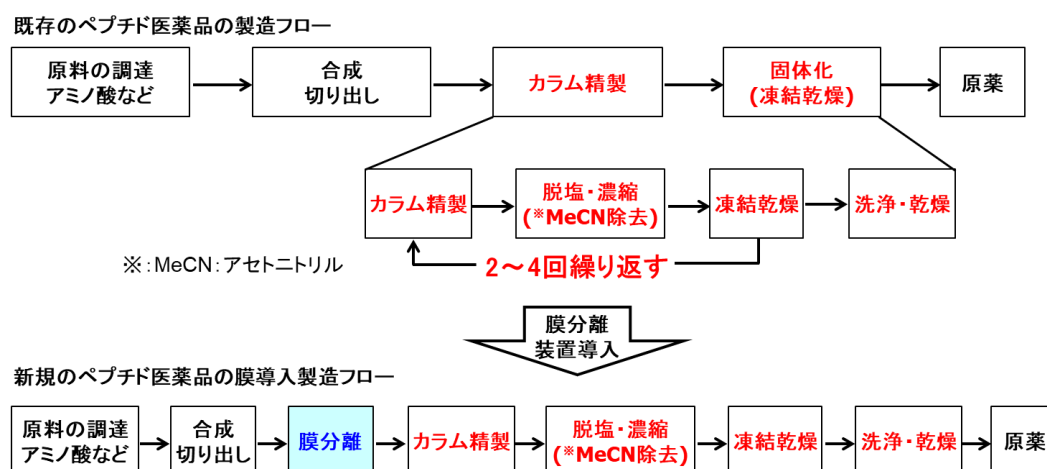


図 4-3-1 既存と新規のペプチド医薬品の製造フロー(膜分離装置導入前後)⁴⁾

4.4 事業戦略（セルロース系中空糸膜のペプチド医薬品への展開）

4.4.1 外部環境分析「PEST 分析」

前記の通り、ペプチド医薬品の精製工程に膜分離装置を導入するとトータルコストを下げられる可能性が高いことが分かった。ここでは、外部環境分析を通して、CA 製膜モジュール装置がペプチド医薬品分野における事業化の可能性の調査を試みた。

まずは ペプチド医薬品分野において PEST 分析を行い、政治的(Politics)、経済的(Economy)、社会的(Society)、技術的(Technology)観点から考慮すべき様々な環境要因の概要を示す。

【政治的観点】

図 4-4-1-1 に近年の医薬品開発の状況変化概要と図 4-4-1-2 に近代以降の医薬品開発の概略を示す。図 4-4-1-1 より、かつての医薬品開発は「大勢の患者に安全な医薬品」を提供するため、長期化・大規模化していた⁵⁾。そのため、製薬メーカーは M&A などにより規模拡大を重視し、医薬品開発はメガファーマがメインであった。しかし、現在は技術発展に伴い、特定患者群に対し、より効果の高い医薬品の提供が可能になった。図 4-4-1-2 より、特定患者群別に医薬品ということは、治療技術の多様化も同時に進行しており、医薬品材料の探索などを含めて、現在の医薬品開発はベンチャー企業が主役になっている。

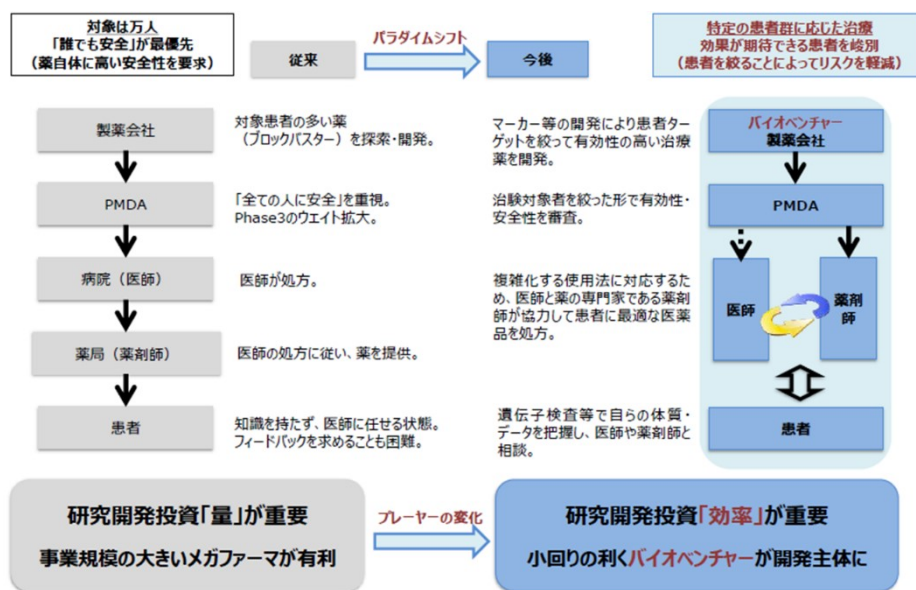


図 4-4-1-1 近年の医薬品開発の状況変化概要⁵⁾

治療技術	現在の市場	最初の代表的医薬品とプレーヤー (初めて比較的普及したもの/今後急速に普及するとされるもの)	
化学合成品 (低分子化合物)	~50兆円	1900年 アスピリン (1899年)	バイエル社
バイオ医薬品 (タンパク・ペプチド)	~10兆円	インスリン (1982年)	イーライリリー社 ジェネンテック社
バイオ医薬品 (抗体)	~10兆円	トラスツマブ (2001年)	ジェネンテック社
環状ペプチド医薬 (特殊環状ペプチド)	~1000億円	シクロスポリン (1983年)	ノバルティス社 ペプチドリーム社 (天然物由来) (人工設計/Phase1)
核酸医薬 (DNA/RNA)	~10億円	Exondys51 (2016年)	Sarepta社
再生・細胞医療 (培養細胞)	~500億円	Kymriah/Yescarta (2017年)	ノバルティス社 Kite社 (Gilead社が買収)
遺伝子治療 (DNA)	~10億円	Luxturna (2018年予定)	Spark社
		現在	ベンチャー企業

図 4-4-1-2 近代以降の医薬品開発の概略⁵⁾

日本は世界的にも高齢化社会となっており、社会保障関係費用が増加している。そこで、2018年に閣議決定した「未来投資戦略 2018」の中で「Society5.0」の社会を実現するため、次世代ヘルスケアによる経済牽引に期待を寄せている。健康寿命の延伸のため、病気になる前の未病ケアする予防にシフトすることを提唱している⁶⁾。図 4-4-1-3 に国内のジェネリック医薬品使用率の経時変化を示す。図 4-4-1-3 のように、次世代ヘルスケアの未病ケアを国民に意識させる一方で、厚生労働省は医療費問題に関して、2019 年 9 月までにジェネリック医薬品使用率 80%を目標にすることを発表し、社会に早期達成することを期待している。

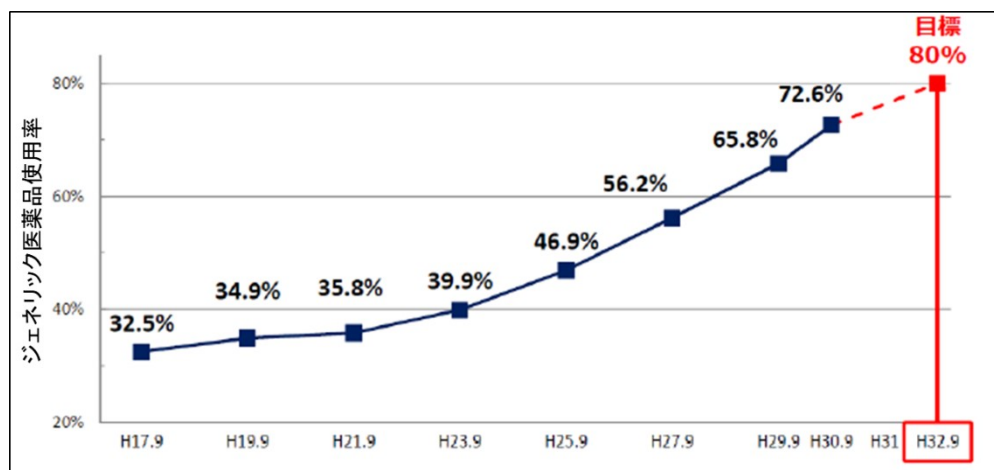


図 4-4-1-3 国内のジェネリック医薬品使用率の経時変化⁶⁾

【経済的要因】

表 4-2-2 に記載した通り、ペプチド医薬品市場は 2020 年に 3.2 兆円到達しており、市場の成熟性は成長期であるため、今後も市場が拡大する見込みである。図 4-4-1-4 に医薬品ろ過膜市場の実績と予想を示す。図 4-4-1-4 より、既存の医薬品のろ過膜市場でも 2025 年に 4,674 億円に到達する見込みなので、新規市場のペプチド医薬品のろ過膜市場も同程度の市場規模であると期待している。また当社目標が新規膜事業の売上を 2035 年までに 50 億円

に設定しており、当社目標を達成できると目論んでいる。

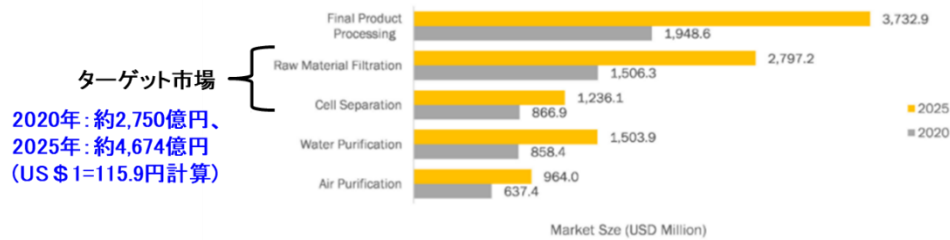


図 4-4-1-4 医薬品ろ過膜市場の実績と予想 7)

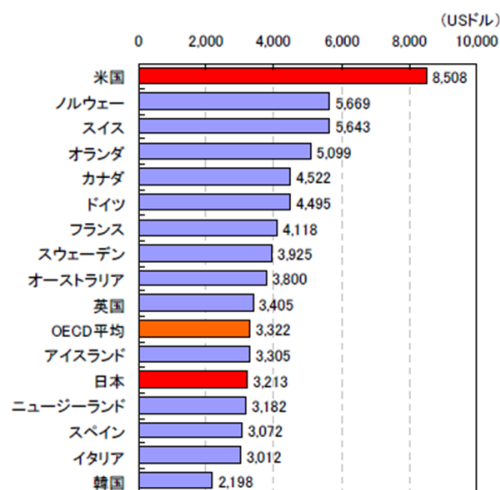
【社会的要因】

表 4-4-1-1 に世界人口の動向を示す。表 4-4-1-1 より、世界的に高齢化が進み、社会保障関係費用が増大している。また国内の財政が圧迫されていると言われている。図 4-4-1-5 に主要国の一人当たりの医療費ランキング(2011 年)を示す。図 4-4-1-5 より、米国では個人の医療費負担が非常に高額であることが分かる。そのため、国民の予防医療に関する関心が高いと言われている。

表 4-4-1-1 世界人口の動向 8)

	昭和25 (1950) 年	令和2 (2020) 年	令和42 (2060) 年 ※中位推計
総人口	2,536,431 千人	7,794,799 千人	10,151,470 千人
65歳以上人口	128,709 千人	727,606 千人	1,810,398 千人
先進地域	62,737 千人	245,648 千人	357,344 千人
開発途上地域	65,972 千人	481,959 千人	1,453,053 千人
65歳以上人口比率	5.1 %	9.3 %	17.8 %
先進地域	7.7 %	19.3 %	28.2 %
開発途上地域	3.8 %	7.4 %	16.4 %
平均寿命 (男性)	45.49 年	69.92 年	76.29 年
同 (女性)	48.49 年	74.72 年	80.64 年
合計特殊出生率	4.97	2.47	2.11

資料：UN, World Population Prospects : The 2019 Revision
 (注1) 合計特殊出生率及び平均寿命は1950 - 1955年、2015 - 2020年、2060 - 2065年
 (注2) 先進地域とは、ヨーロッパ、北部アメリカ、日本、オーストラリア及びニュージーランドからなる地域をいう。
 開発途上地域とは、アフリカ、アジア（日本を除く）、中南米、メラネシア、ミクロネシア及びポリネシアからなる地域をいう。



(出所) OECD Health Data 2013 より大和総研作成

図 4-4-1-5 主要国の一人当たりの医療費ランキング(2011 年)9)

一方、日本は超高齢化なため、医療費が増大しているが、世界的にも充実した社会保障制

度(医療費の自己負担3割など)があるため、健康意識が高まらないのが現状である。つまり、医薬品利用は増加することが予想される。

次に、現在の医薬品使用割合の高い種類を調査した。図 4-4-1-6 に薬効分類別後発医薬品使用割合を示す。図 4-4-1-6 より、現在は多様な医薬品があるだけでなく、ジェネリック医薬品の使用率が年々増加している¹⁰⁾。これは、図 4-4-1-3 で説明したように厚生労働省の施策などにより、日本は医療費の軽減可能なジェネリック医薬品の利用が推奨され、かつ国民も医療費負担軽減可能であるため、ジェネリック医薬品を選択していることが分かる。

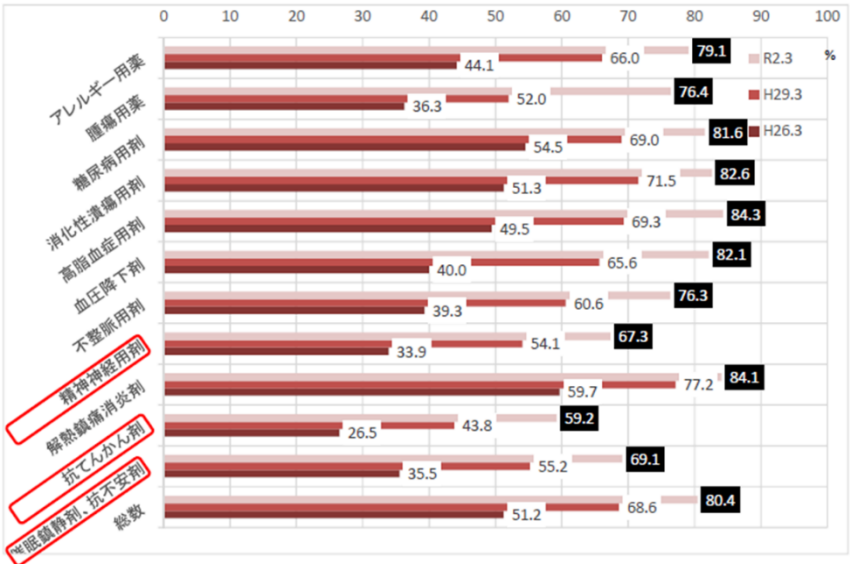


図 4-4-1-6 薬効分類別後発医薬品使用割合¹⁰⁾

【技術的要因】

図 4-3-1 に記載した通り、医薬品の精製はカラム精製が複数回使用するの、処理時間を要するため、高コストとなっていた。そこで、ペプチド医薬品では医薬品合成直後に、カラム精製の代わりに脱水・脱塩できる膜分離装置を導入することで、処理時間短縮による低コスト化が達成できると目論んでいる。

以上の政治的観点から技術的要因を図 4-4-1-7 まとめた。

Politics	Economics
・現在の医薬品開発は、技術発展に伴い、特定の患者群に対し、より効果の高い医薬品が提供可能になる。 (大手企業からベンチャー企業が主役の時代) ・厚生省は医薬品における条件付き早期承認制度の導入など医薬品開発の変化に応じた規制改革を実施した。 ・厚生省が医療費問題に関して、医療の質を落とさず、患者負担を軽減するため、ジェネリック医薬品使用率の目標を2020年に80%にすることを発表した。	・ペプチド医薬品市場は大きく、また成長期であるため、市場は拡大する見込みである。 [2020年:3.2兆円、2025年まで8%/年で成長見込] ・既存の医薬品用過膜市場でも2025年に4,674億円に拡大する見込みである。 ・上記より、ペプチド医薬品用過膜で当売上目標の50億円/2030年を達成できると目論んでいる。
Society	Technology
・世界的に高齢化が進み、社会保障関係費用が増大している。また国内の財政は圧迫される。 [65歳以上人口比率(世界):9.3%/2020年、17.8%/2060年] ・日本国内は超高齢化のため、医療費が増大しているが、世界的にも充実した社会保障制度などがあるため、健康意識が高まらない。(今後も医薬品利用増加) ・厚生省の政策もあり、医療費の個人負担を軽減可能な国内ジェネリック医薬品使用割合も年々増加している。	・医薬品の精製はカラム精製が複数回使用するの、処理時間を要するため、高コストとなっていた。 ・ペプチド医薬品では医薬品合成直後に、カラム精製の代わりに脱水・脱塩できる膜分離装置を導入することで、処理時間短縮による低コスト化が達成できる。 (医薬品精製の工程数も削減できる)

図 4-3-1-7 ペプチド・バイオ医薬品分野の PEST 分析 (出典：筆者作成)

4.4.2 外部環境分析「5 フォース分析」

5 フォース分析では CA 製膜モジュール装置またはカラムと CA 製膜モジュールの複合装置を対象として、当社がこの装置の部材である CA 製の膜モジュールやカラムを製造し、装置メーカーにそれらを供給し、装置メーカーに CA 製膜モジュール装置またはカラムと CA 製膜モジュールの複合装置を医薬品メーカーに供給する事業を想定して、分析を行った。

業界内(競合他社)：

一般にペプチド医薬品の精製工程には脱塩やアセトニトリルの除去を行うため、分離性の高い HPLC を複数回使用する。そのため、ペプチド医薬品の精製や乾燥処理の時間は非常に長くなり、高コストの要因になっている。そこで、表 4-3-1 で説明した通り、HPLC から CA 製膜モジュール装置または CA 製膜モジュールとカラムの複合装置に変更することができれば、精製処理時間を大幅に短縮し、かつカラム精製の 1 工程分を無くせるので、設備費や人件費も大幅に削減できるため、トータルコストを大幅に削減できる。また当社と競合する膜メーカーが考えられるが、医薬品精製装置では医薬品メーカーが認定を受ける GMP という医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準に対応できる管理が必要となる。この医薬品メーカーが求める GMP 基準に準拠できる膜メーカーは現時点で国内では 1 社のみであるが、耐防汚性の観点から当社 CA 製が優位であると考ええる。さらに、当社はカラム製品を扱っており、GMP 体制を持っているので、今後、医薬品メーカーと協業する時までに GMP 準拠体制を確保した医薬品精製用の膜モジュールの製造体制を作る予定である。また耐防汚性の優れた CA 製膜モジュールを作れる競合他社メーカーもあるが、その競合他社は膜製品において、GMP 準拠ができないため、競合する可能性はない。以上より、医薬品関連の膜メーカーやカラムメーカーと当社の膜モジュールは差別化ができるが、現時点で GMP 準拠体制を確保できていないため、業界内のフォースを中と評価した。

新規参入：

MF/UF 領域では、単一成分の親水性膜材料は CA のみであり、この CA 製の膜モジュール装置は当社しか使用していない。他社は疎水性の PVDF に親水性材料を添加し、親水性の PVDF 膜を製造しているが、医薬品精製分野での耐ファウリングは低いとされているので、ほとんど参入できていない。また逆浸透(RO)領域では親水性膜材料のポリアミドがあるが、MF/UF 領域の製品レベルのポリアミド膜がないので、現状は脅威がない。以上より、新規参入のフォースは弱と評価した。

代替品・サービス：

ペプチド医薬品の精製工程時に脱塩・脱水を行う HPLC に変わる代替法が、膜モジュール装置である。膜モジュール装置以外で脱塩・脱水を同時に行える方法が現時点ではないので、代替品・サービスのフォースは弱と評価した。

買い手(顧客)：

当社は医薬品分離の膜法での実績がないため、顧客が品質保証面で不安になる可能性がある。しかし、HPLC から膜分離への置換えにより、医薬品精製のトータルコストを低下できる(顧客の収益性向上)。さらに、当社の CA 膜モジュールは素材の親水性により、耐ファウリング性に優れており、処理量が大いなので、他社の膜モジュールとは差別化されている。

以上のことから、医薬品メーカーの買い手のフォースは弱いと想定している。

売り手(供給業者):

弊社はセルロース材料を複数の原料メーカーから長年価格交渉しているため、極端な価格変動や原料不足といった状況は考えられない。しかし、原料は海外メーカーなので、原油高騰などの経済状況から多少の価格変動の可能性があるので、売り手のフォースを中と評価した。

これまでの分析の結果より、新規参入、代替品・代替サービスと買い手(顧客)のフォースが弱である。競合他社と売り手(供給業者)のフォースは中であるが、当社のセルロース膜モジュールの耐ファウリング性の良さと GMP 準拠体制かつ長年の原料メーカーとの交渉実績から問題ないを考える。これらのことから、現時点では、当社のセルロース膜モジュールでペプチド医薬品市場に展開できると目論んでいる。

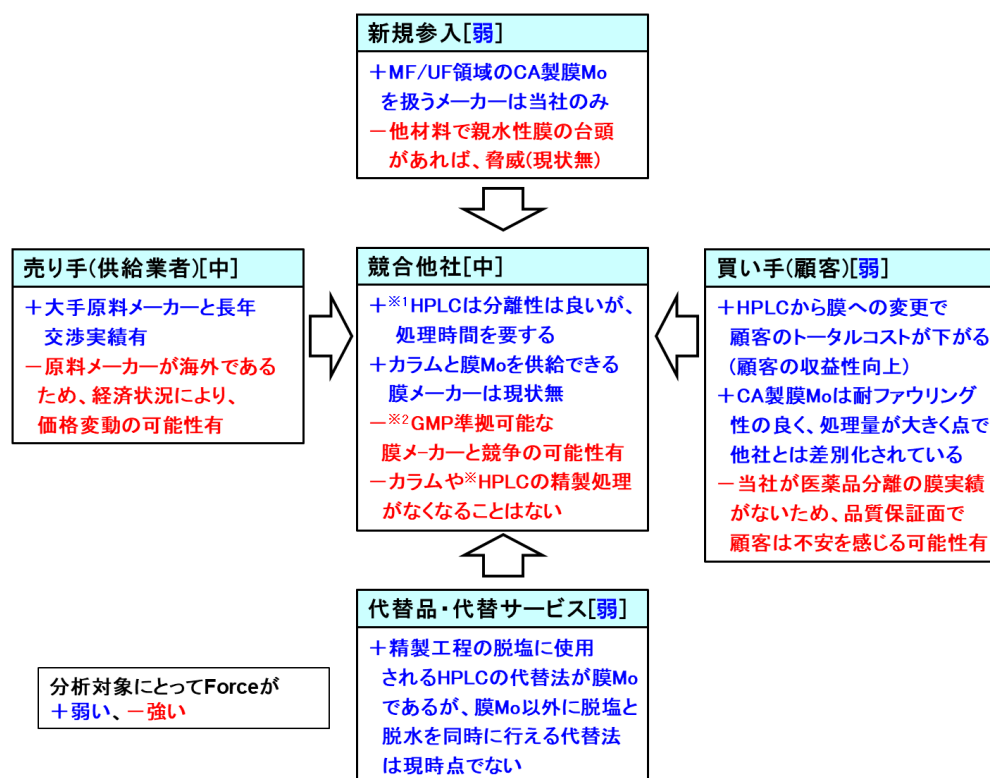


図 4-4-2-1 ペプチド医薬品業界における当社の 5 フォース分析 (出典：筆者作成)

※1：HPLC は高速液体クロマトグラフィー

※2：GMP は Good Manufacturing Practice (医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)

※膜 Mo は膜モジュール

4.4.3 内部環境分析「バリューチェーン分析」

ここでは、当社とパートナー企業として装置メーカー及び医薬品メーカーと提携を前提として内部環境分析を行い、強みと弱みを検証する。

ペプチド医薬品の全体のバリューチェーンは新規と置換があるが、ここでは、ペプチド医薬品市場に新規参入を想定した時の詳細なバリューチェーンを示し、以下のような分析を行ったので、その結果を説明する。図 4-4-3-1 にペプチド医薬品市場へ新規参入を想定した時のダイセル、装置メーカー及び医薬品メーカーのバリューチェーンを示す。図 4-4-3-1 よ

り、ペプチド医薬品市場の新規参入をする場合、ダイセルは原料調達、膜材料開発、膜製造までの技術を保有する。一方で装置メーカーは膜モジュールの装置・組立まで、医薬品メーカーは許認可、医薬品製造、販売までのそれぞれにおいて、高い専門性や技術を保有する。これにより、水処理分野のようにダイセルと装置メーカーで作製した膜モジュール装置を直接ユーザーに販売することはできず、必ず医薬品メーカーを通して、ユーザーに販売する流れであることを整理できた。またダイセル、装置メーカー及び医薬品メーカーとの提携が医薬品市場に展開するための有効な手段であることが考えられる。

	原料・ 調達	膜材料 開発	膜製造	装置・ 組立	許認可	医薬品 製造	販売
ダイセル	保有	保有	保有	非保有	非保有	非保有	非保有
装置メーカー	非保有	非保有	非保有	保有	非保有	非保有	非保有
医薬品 メーカー	非保有	非保有	非保有	非保有	保有	保有	保有

図 4-4-3-1 ペプチド医薬品市場へ新規参入を想定した時のダイセル、装置メーカー及び
医薬品メーカーのバリューチェーン (出典：筆者作成)

4.4.4 内部環境分析「VRIO 分析」

VRIO 分析¹²⁾は一般的に「財務資本」、「物的資本」、「人的資本」、「組織資本」の 4 つの経営資源のカテゴリーに分類される。バリューチェーン分析で当社の強みと認識した、「CA 材料開発」、「CA 製膜モジュールの製造」及び装置メーカーとの提携で実現可能となる「膜モジュール装置」について経済価値(Value)、稀少性(Rarity)、模倣困難性(Inimitability)、組織(Organization)の 4 つの観点で、当社の競争優位性を分析した(原料・調達のみではペプチド医薬品市場で価値にならないので、除外した)。

表 4-4-4-1 に当社と装置メーカーの提携を想定した VRIO 分析を示す。表 4-4-4-1 より、まず CA 材料開発について、CA 材料のみではペプチド医薬品市場で価値はない。医薬品精製という機能発現の可能性を見出して価値が出るので、装置メーカーが CA 材料に価値を見出し当社と提携した場合に価値があるとした(当社と装置メーカーが提供して YES となる場合を青字の YES で記載)。そして、CA 材料は当社(唯一の国内メーカー)と海外メーカーが数社のみが保有するため、稀少がある。また CA は公知であるが、新規セルロース材料は物質特許を出願していることから、模倣困難性もあり、開発を進める体制も整っているの、当社単独での YES と評価した(当社単独で YES となる場合を黒字の YES で記載)。次に CA 製膜モジュールの製造では、医薬品精製という機能があるため、経済的な価値が高い。第 1 章の表 1-7-2 の通り、MF/UF 膜でセルロース系材料を扱っているメーカーないため、稀少性は高く、CA 製膜の製法特許や CA 製膜モジュールの用途特許を出願しているため、模倣困難性も高い。CA 製膜モジュールの製造に関しても約 27 年間実施している組織であり、体制は整っているの、当社単独での YES と評価した。最後に CA 製膜モジュール装置組立は、技術のある装置メーカーと提携することで、経済的価値(V)、稀少性(R)、模倣困難性(I)が確保できる可能性が高い。しかし、組織(O)は 2 社(当社と装置メーカー)にまたがっており、必ずしも両社から必要十分な支援をタイムリーに受けられるとは断定でき

ないため、不十分であると評価した。しかし、これまで水処理膜の分野で装置メーカーとは協業できているため、医薬品精製の膜モジュールの個別提携やその分野の装置メーカーの技術、ノウハウ及び部門を買収するなどの対策を取れば、十分対応できると考える。

表 4-4-4-1 当社と装置メーカーの提携を想定した VRIO 分析（出典：筆者作成）

	経済価値 Value	稀少性 Rarity	模倣困難性 Inimitability	組織 Organization	競争優位の状態
CA材料 開発	YES	YES	YES	YES	持続的競争優位
CA製膜 Moの製造	YES	YES	YES	YES	持続的競争優位
膜Mo装置 組立	YES	YES	YES	No	一次的競争優位

YES黒字：ダイセル単独の場合

YES青字：ダイセルと装置メーカー提携の場合、※膜Moは膜モジュール

4.5 ビジネスモデルの構築と開発した膜での更なる市場展開

前記の通り、ペプチド医薬品市場の展開に関して、CA 製膜モジュール装置の販売を想定した場合、組織体制を強化するためにパートナー企業(装置メーカーや医薬品メーカー)との戦略的な提携関係の構築をしなければ、持続的競争優位の状況を構築できないことが分かった。まずは第 1 章で記載した通り、当社は装置メーカー及び医薬品メーカーと強固な提携関係を構築し、最終的には、下図のようなビジネスモデルを実現していきたいと考える。

図 4-5-1 にペプチド及び抗体医薬品の CA 製膜モジュール装置のビジネスモデル案を示す。図 4-5-1 より、新規と置換の 2 ケースとも当社の CA 製膜モジュールやその装置を川下側のユーザーに販売し、収益を上げるモデルである。新規は装置メーカーと提携して装置を組み立てるが、置換は膜モジュールを交換するまでのビジネスを当社で行うモデルである。

最後に今回のビジネスモデルを 2025 年までに医薬品メーカーと共に構築し、2026 年～2035 年にペプチド医薬品へ展開かつ当社目標売上(50 億円)達成後、第 2,3 章で説明したセルロース系 MF 用の中空糸膜とペプチド医薬品の実績を活用し、抗体医薬品の展開を目指している(抗体医薬品への当社参入の可能性は表 4-2-3 参照)。

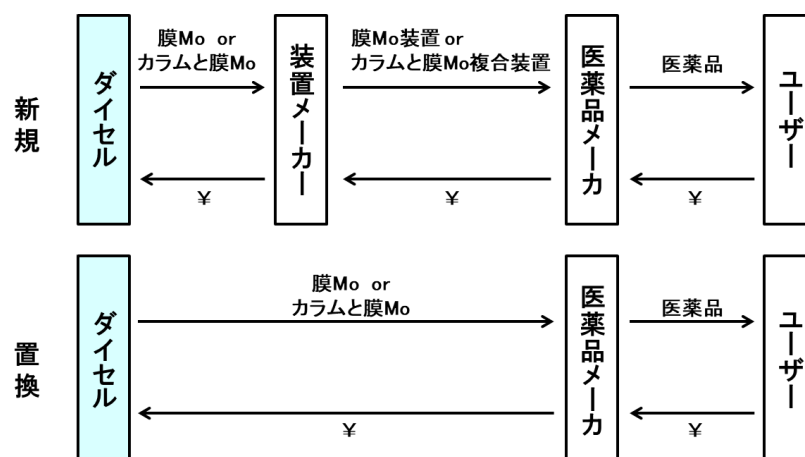


図 4-5-1 ペプチド及び抗体医薬品の CA 製膜モジュール装置のビジネスモデル案

出典：筆者作成、※膜 Mo は膜モジュール

第4章 参考文献

- 1) ダイセル社運営 Web, <https://www.daicel.com/vision/>
- 2) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合運営 Web, <http://cho-mab.or.jp/business/>
- 3) ペプチド医薬品および核酸医薬品 CDMO 業界の現状と展望, (株)日本政策投資銀行, pp.5-33 (2022)
- 4) ペプチスター社運営 Web, <https://peptistar.com/technology/>
- 5) バイオベンチャーの現状と課題, 経済産業省, pp. 5-8 (2018)
- 6) 次世代産業ビジョン国民の医療を守る社会保障制度の持続性に貢献する~Society5.0 for SDGs の実現と共に~, 日本ジェネリック製薬協会, pp.3-5 (2019)
- 7) Pharmaceutical Membrane Filtration Market – Forecast To 2025, Markets and Markets
- 8) 令和4年高齢化社会白書（全体版）, 内閣府, pp. 6-8 (2022)
- 9) 石橋 未来, 経済社会研究班レポート・No.17- 米国の医療保険制度について, 大和総研, pp. 3-5 (2013)
- 10) 医薬品産業ビジョン2021 資料編, 厚生労働省, p23 (2021)

5 章 結言

当社の保有するセルロース誘導体の CTA や CBzOH を用いて、神戸大学と共同研究をすることで MF 用の中空糸膜を開発した。さらに、その開発した MF 膜はセルロース材料の優れた高透水性や耐防汚性を活かせる抗体医薬品の精製に応用できることを見出した。今後、ビジネスモデル構築し、セルロース系中空糸膜で新規市場の医薬品分野に展開することとした。

また以下に本研究の概要と各章のまとめを以下に記載する。

本研究の概要：

地球は「水の惑星」と言われ、ふんだんに水があるように思われるが、実際に直接利用しやすい水は限られている。地球上の水の約 97.5%が海水で、淡水は 2.5%にすぎない。しかも淡水はほとんどが南極や北極の氷であるため、利用しやすい河川や湖沼などの水は 0.01%にすぎない。この水不足の解決手段として、海水の淡水化などが可能な膜法が期待され、盛んに研究されている。この膜法は逆浸透(RO)、ナノろ過(NF)、限外ろ過(UF)、精密ろ過(MF)膜が使われており、既に各社価格競争に入っている。その中で、株式会社ダイセル(以下、当社)では、酢酸セルロース(CA)の中空糸膜を開発・製造し、浄水、医療関連、プロセス水分野に販売を行ってきた。しかし、近年、高性能な合成樹脂膜(ポリフッ化ビニリデンやポリエーテルスルホンなど)の台頭により、酢酸セルロース膜の水処理膜市場でのシェアが縮小してきた。

そこで、当社でも CA 膜の長所である高透水性を活かすために MF 膜やセルロース系中空糸膜の短所である耐久性の低さを改良した新規セルロース誘導体の開発を行った。さらに、今回開発した膜の新たな用途として医薬品精製への事業化検討も行ったので、本論文では、高透水性セルローストリアセテート(CTA)と耐薬品性セルロースベンゾエート(CBzOH)の MF 膜の研究開発の結果及び医薬品分野での事業化検討についてまとめた。

第 1 章 序論：

当社は 1995 年から約 27 年間、CA の中空糸膜を開発・製造し、浄水、医療関連、プロセス水分野に販売を行ってきた。また、この CA の中空糸膜は非溶媒誘起相分離(NIPS)法により、UF 膜で内圧ろ過方式の膜モジュールに設計することで、CA や CTA の親水性を最大限に活かした高透水性や耐防汚性を持った特徴的な膜モジュールで市場に展開していた。しかし、近年、高性能な合成樹脂膜(ポリフッ化ビニリデンやポリエーテルスルホンなど)の台頭により、CA 膜の水処理膜市場でのシェアが縮小してきた。そこで、当社の CTA の長所である高透水性を活かせる新規の分離膜領域の MF 膜の開発を行った。

第 2 章 高透水性酢酸セルロースの MF 用の中空糸膜の開発：

熱誘起相分離 (TIPS) 法によって CTA で MF 用の中空糸膜を作製し、その結果をセルロースジアセテート(CDA)およびセルロースアセテートプロピオネート(CAP)中空糸膜の結果と比較した。また適切な溶媒系を選定するために広範な溶媒スクリーニングを実施した。TIPS 法に適した CTA の溶媒 (CTA/SF/NPG および CTA/SF/1,3-BG) を 2 種類見出し、その三元混合物は、液-液相分離とそれに続くポリマー結晶化による膜構造を形成した。作製したすべての膜は、完全に相互接続された構造を示し、膜のバルク構造に 100 nm の

孔があり、内部は多孔質であった。対照的に、外表面の膜構造はエアーギャップに依存し、エアーギャップが 0 mm で多孔質構造を形成し、5 mm で緻密構造が形成した。エアーギャップを 0 mm、適切なポリマー溶液、および凝固液を用いることで、純水透過率(PWP)が約 1000 L/(m² h bar) でかつ 100 nm シリカ微粒子の除去率 99%の MF 用の CTA 中空糸膜を作製できることが分かった。

第 3 章 耐薬品性セルロースベンゾエートの MF 用の中空糸膜の開発：

TIPS 法と NIPS 法による CBzOH 多孔質中空糸膜の作製に初めて成功した。まず CBzOH に適した TIPS 溶媒を得るために包括的な溶媒スクリーニングを実施した。HSP および高温での CBzOH の溶解度は、溶媒をスクリーニングするための最初の基準とし、2 番目のステップでは、中空糸膜の作製のために調液したポリマー溶液の加工性を考慮し、CBzOH の TIPS 法に適した溶媒を 8 種類見つけた。比較サンプルとして、セルロース誘導体の中で代表的な製品である CTA 中空糸膜を NIPS 法により作製した。TIPS 法で作製した CBzOH 膜は、高気孔率、100 nm 以上の大きな細孔を持ち、1500 L/ (m² h bar) の高い PWP と 100 nm シリカ粒子の除去率が約 70%であった。一方、NIPS 法で作製した CBzOH および CTA 膜は、約 600 L/ (m² h bar)の低い PWP であるが、100nm シリカ粒子の除去率が 100% を示した。

次に、作製した CBzOH と CTA 中空糸膜を用いて、NaClO 2000 ppm 濃度溶液に対する耐薬品性を比較した。TIPS 及び NIPS 法で作製した CBzOH 膜は、膜の構造、多孔性、孔径に関係なく、2000 ppm の NaClO 溶液に 2 週間浸漬すると、NaClO 溶液に対して著しく高い耐性を示した。一方、CTA 膜の機械的強度は、NaClO 溶液への浸漬時間の経過とともに低下した。

以上より、NaClO 溶液に対する化学的に耐性のあるセルロース誘導体の開発に成功した。

第 4 章 セルロース系中空糸膜の事業化検討：

セルロース系中空糸膜は他の合成樹脂[(ポリフッ化ビニリデン(PVDF)など)]膜に比べて、高透水や耐汚汚性に優れており、浄水などに市場展開していた。しかし、近年はセルロース系中空糸膜の代表である CTA の耐久性の低さから新規市場への進出ができず、さらに浄水市場なども PVDF 膜などに市場を奪われている。そこで、耐薬品性に優れたセルロース誘導体として CBzOH を開発し、MF 用の中空糸膜まで開発を行った。そして昨今、医薬品分野で処理能力の高い膜法が注目されており、当社のセルロース系中空糸膜が医薬品分野に参入できるかを調査した。医薬品メーカーへのヒアリングにより、当社の既存製品である CTA の UF 用の中空糸膜がペプチド医薬品の精製に適用できること、及び抗体医薬品の精製工程に導入されているデプスフィルターの代替として、CTA や CBzOH の MF 用の中空糸膜が適用できることが分かった。今後、ペプチドや抗体医薬品の精製用膜モジュールを販売するビジネスモデルを構築し、市場参入を目指した。

謝辞

神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科において、新規セルロース系中空糸膜の開発及び事業化に関する研究を行い、論文を纏める機会を頂いたことに御礼申し上げます。

また本研究を遂行するにあたり、終始変わらぬご指導をして下さった先端膜工学分野の吉岡朋久教授、松山秀人教授、ラジャブザデサイド特命准教授、新谷卓司教授、北河享特命教授、中川敬三准教授、加藤典昭学術研究員に心より感謝申し上げます。吉岡朋久教授には、セルロース系中空糸膜の相分離原理のメカニズム追求の重要性を示し続けて下さり、学位論文をまとめ終えるまで終始丁寧なご指導を賜りました。松山秀人教授には、熱誘起相分離法の基礎である溶媒選定方法から中空糸膜の製膜までのご指導や投稿論文のデータ取りのご支援に至るまで、大変熱意あるご指導と支援を頂きました。ラジャブザデサイド特命准教授には、実験のサポートから投稿論文のまとめ方まで終始大変熱意溢れるご指導を賜りました。新谷卓司教授には膜の開発者視点での事業戦略の方向性を丁寧にご指導頂きました。北河享特命教授には、イノベーション・ストラテジー研究成果報告書や学位論文において、知財戦略の纏め方や内容の細部にわたり丁寧なご指導を賜りました。中川敬三准教授には、投稿論文の書き方から学位論文の膜構造と性能の違いの究明などを丁寧にご指導頂きました。加藤典昭学術研究員には、装置組みなどの実験準備から廃液処理方法などの実験作業のすべてをご指導と支援して頂きました。

また学位論文草稿の予備検討から学位論文の纏めにおいて、バイオプロダクション研究分野の石川周准教授には学位論文草稿の細部にわたり丁寧なご指導を頂いたことに御礼申し上げます。

そしてアントレプレナーシップ分野において、尾崎弘之教授、福家信洋准教授には基本知識からイノベーション・ストラテジー研究成果書をまとめるまで、細部にわたり大変熱意溢れる指導を頂きました。また財務戦略の作成において、山本一彦教授、蔭山 広明教授には財務の基礎である間接費の扱い方などを含め丁寧なご指導を賜りました。先生方に出会いご指導頂くことで、日々の研究・開発業務では味わえない大変有意義で刺激のある生活をおくることができました。心より感謝申し上げます。

本論文は著者が株式会社ダイセルにおいて 2015 年から携わってきた研究をベースとしてまとめた報告です。バイオマスイノベーションセンター センター長補佐 高橋郁夫氏、主席研究員 浜田豊三氏は私がこのテーマを持って神戸大学への入学することを後押しして下さいました。また、2022 年から私が所属する部署の上司である間彦智明氏、古屋弘幸氏は大学進学について理解を示して下さいただでなく修了まで多大な力添えを頂きました。また 2018 年から 2022 年までの約 4 年間、同僚の柴田将英氏、大坪千紘氏は製膜や膜物性測定を中心に本研究の推進にご協力頂きました。皆様のご理解とご支援を頂くことで日常の業務と学生生活を両立させることができました。心より感謝いたします。

最後に 34 年間、常に私を支えてくれた父、母、弟をはじめとする家族全員とこんな私と共に暮らし家庭生活の全てにおいて私を支えてくれた妻と娘に心より感謝します。特に妻の支えなく日常の業務を行いながら、大学に通い論文をまとめることは不可能であり、その支援は多大なものでした。妻の支援には日々感謝しています。

2023 年 1 月 高尾 翔太

投稿論文

第 2 章と第 3 章に記載した内容は以下の論文に出版されたので、以下にリストを記載する。

第 2 章：

Shota Takao, Saeid Rajabzadeh, Chihiro Otsubo, Toyozo Hamada, Noriaki Kato, Keizo Nakagawa, Takuji Shintani, Hideto Matsuyama, Tomohisa Yoshioka : Preparation of Microfiltration Hollow Fiber Membranes from Cellulose Triacetate by Thermally Induced Phase Separation. ACS Omega, 7, 33783-33792, 2022.

第 3 章：

Shota Takao, Saeid Rajabzadeh, Masahide Shibata, Chihiro Otsubo, Toyozo Hamada, Noriaki Kato, Keizo Nakagawa, Tooru Kitagawa, Hideto Matsuyama, Tomohisa Yoshioka : Preparation of Chemically Resistant Cellulose Benzoate Hollow Fiber Membrane via Thermally Induced Phase Separation Method. Membranes, 12, 1199-1220, 2022.

学会発表

第 2 章の内容を以下の学会で報告したので、以下にその情報を記載する。

○Shota Takao, Saeid Rajabzadeh, Chihiro Otsubo, Toyozo Hamada, Noriaki Kato, Keizo Nakagawa, Takuji Shintani, Hideto Matsuyama, Tomohisa Yoshioka : “Cellulose Hollow Fiber Microfiltration Membranes Prepared by Thermally Induced Phase Separation (TIPS) with appropriate solvent and controlled air gap” the 13th Conference of the Aseanian Membrane Society (AMS13), 2022.7.6 (Singapore)

特許出願

第 2 章に記載した TIPS 法により CTA の中空糸膜作製に関して、神戸大学と共同で特許出願したので、以下に記載する。

- ・(株)ダイセル, 国立大学法人神戸大学, 松山秀人, 造膜溶液とそれを使用した中空糸膜の製造方法, 特開 2019-22876 (2019)

神戸大学博士論文「高透水性セルロース系中空糸膜の開発と医薬品分野への応用」全 66 頁
提出日 2023 年 1 月 25 日
本博士論文が神戸大学機関リポジトリ Kernel にて掲載される場合、掲載登録日（公開日）
はリポジトリの該当ページ上に掲載されます。

©高尾 翔太

本論論文の内容の一部あるいは全部を無断で複製・転載・翻訳することを禁じます。

本論文に基づく学位審査にあたっては、以下の参考論文とともに審査された。

1) 高尾翔太, 高透水性セルロース系中空糸膜の開発と医薬品分野の事業化の可能性, イノベーション・ストラテジー研究成果書, 1-58 (2023).