

ドラッグデリバリーを目的とした能動輸送ベシクルの設計

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ナワ エリカ 名和 愛利香
所属等	同志社大学研究開発推進機構および理工学部 特別任用助教
プロフィール	<p>【経歴】</p> <p>平成 25 年～27 年度：同志社大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程（後期課程）</p> <p>平成 27 年～28 年度：独立行政法人 日本学術振興会 特別研究員 DC2（平成 28 年 4 月 1 日より PD に資格変更）</p> <p>平成 29 年 4 月～：現職</p> <p>【受賞歴】</p> <ul style="list-style-type: none">・化学工学会第 80 年会、学生賞金賞・第 24 回非線形反応と協同現象研究会、ポスター賞

1. 研究の概要

細胞や細菌は、様々な化学物質の濃度勾配や pH 勾配を仕事に変換し、多くの生体機能を維持している。例えば、白血球は細菌による炎症部位から分泌されたサイトカインの濃度が高い方向へ自らが移動し、細菌を捕獲することができる。このような生体機能に含まれる化学プロセスを人工的に再現できれば、ドラッグデリバリーシステム（以下、DDS）などの科学技術に大きな影響が与えられる。このような観点から、人工系において生体膜や細胞のモデルとして用いられるベシクルの自律運動は非常に興味深い。

本研究では、ベシクル膜の構成物質に酸に溶解しやすいカチオン性界面活性剤である Didecyldimethylammonium bromide を用い、酸性の pH 勾配下でのベシクルの挙動を観察し、さらにそのベシクルの立体的な構造および 3 次元的な挙動を検討した。

2. 研究の動機、目的

生体内の分子機械は目的の物質を特定の場所や環境に能動的に輸送することができる。一方、DDS ではベシクルの体内における受動拡散を用いて体内の特定箇所に薬物を送達する。したがって、ドラッグデリバリーの分野では各々の反応系に適応する物質が選択されており多様性に富んでいる。これはより特殊な環境を選択できるという点で有効である。一方、生体機能のように、能動輸送を用いて薬物を送達するようなシステムは申請者の知る限り報告されていない。

これまでの申請者の研究ではオレイン酸系ベシクルの様々な周期的構造変化について化学物質の種類に依らない普遍的・物理的特徴を捉えることでメカニズムを解明してきた。また、これらのベシクルはどれも周囲の環境に対して鋭敏に応答していた。これはオレイン酸が高 pH 領域でイオン化して溶解することによる自由エネルギーの低下に起因すると考えている。この推定に従えば、低 pH 領域で溶解する物質を含んだ分子集合体は低 pH 側に泳動すると予測できる。

ここで、生体内の炎症箇所などの病変部位は一般的に周囲より pH が低いことが多い。した

がって、周囲の pH が低くなったときに自律的に運動するようなベシクルの作製が求められる。このように、簡単な実験方法を用いて周囲の変化に応じて自律運動するようなベシクルを観察し、そのメカニズムを解明すれば、DDS に対して、特定の環境や物質に影響されないシンプルで現象論的な考え方を与えることが可能となり、様々な環境や物質に展開できるような DDS の新規なモデル系の設計につながると考えた。

3. 研究の結果

3.1 伸縮運動を行うベシクルの構造観察

ベシクルにかかる泳動力が、系の自由エネルギーの減少に伴って生じるとすれば、低 pH 領域で自由エネルギーが低下（膜の溶解など）するベシクルは、低 pH 側へ向かうベシクルになり得ると予想される。そこで、酸に要迂回しやすいアミン系両親媒性分子（カチオン性界面活性剤）である Didecyldimethylammonium bromide（以下、DDAB）と蛍光物質であるペリレンを用いて pH が 4 の酢酸緩衝液内で作製したベシクル懸濁液を、Fig. 1 に示す実験装置のホール内に注入し、ベシクル懸濁液の端から 1 M の酢酸水溶液を拡散させた。この時の DDAB ベシクルの挙動について、カバーガラスに垂直な方向から蛍光観察した際のベシクル運動の連続写真を Fig. 2(a) に示す。また、Fig. 2(b) にこのベシクルの直径の経時変化を示す。

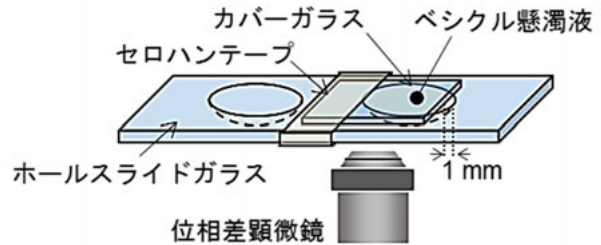


Fig. 1 ホールスライドガラスでの実験における位相差顕微鏡観察の概要図

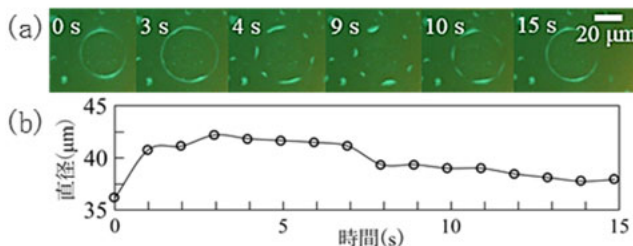


Fig. 2 (a) 垂直方向から見た DDAB ベシクルの伸縮運動 (b) ベシクルの直径の経時変化

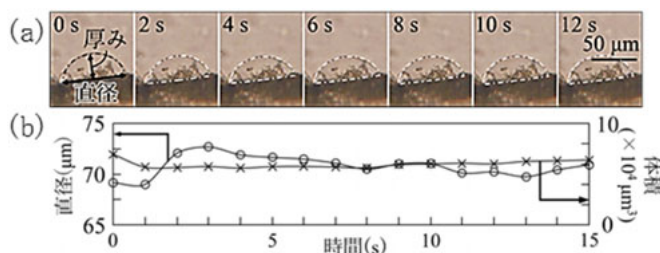


Fig. 3 (a) 平行方向から見た DDAB ベシクルの伸縮運動 (b) ベシクルの直径と体積の経時変化

あると推測できる。また、ベシクルの直径が大きくなった際、同ベシクルの厚みは小さくなっており、体積はほとんど一定に保たれていることがわかる。これより、ベシクルは内水相体積を維持するように伸縮運動を行っていると考えられる。

3.2 伸縮運動を行うベシクルの同期現象

作製したベシクル懸濁液に 1 M の酢酸水溶液を拡散させ、カバーガラスに垂直な方向から低倍率の対物レンズで伸縮運動の様子を蛍光観察した (Fig. 3(a))。Fig. 3(a) 中の A-C で示したベシ

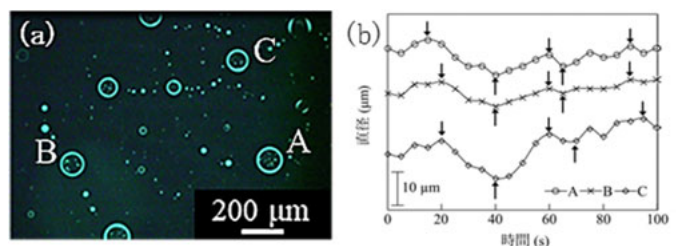


Fig. 4 (a) 伸縮運動を行うベシクルの低倍率観察 (b) ベシクル (A-C) の直径の経時変化

クルについて、直径の経時変化を Fig. 3(b)に示す。Fig. 3(b)の矢印で示す A-C のベシクルの直径の最大・最小のピークが一致していることから、少なくとも 800 μm の範囲で伸縮運動が同期していることが分かった。

4. これからの展望

本研究によって作製されたベシクルはガラス壁面に吸着しており、pH 勾配に沿った移動を観察することは困難であった。そこで、ベシクルがガラス壁面に吸着しない実験系として、高分子を用いた水性二相分離を利用し、水中水滴の液液界面に界面活性剤を吸着させることによって、ベシクルを作製することを試みている。また、この実験系を用いれば、ベシクル内外に別の物質を含ませることも可能になると考えられる。

5. 社会に対するメッセージ

生物は等温系でマイクロなポテンシャル差（濃度勾配など）から仕事を取り出して効率的に機能しており、その生体機能を維持するために、生体内では複雑な化学的構造をもつ分子機械が自律的に運動しています。このような観点から、近年、自律的に運動するシステムをもつアクティブマターへの関心が高まっています。また、生体機能のメカニズムを理解し科学技術に応用するバイオミメティクスの分野では、複雑なタンパク質の構造解析や動的状態を詳細に解明することで、分子機械などの機能についての深い理解が進んでいます。一方、マイクロな濃度勾配から力学的仕事をうみだす分子機械にたんぱく質などの複雑な構造は必要なのかについては必ずしも明らかではありません。

我々は、生体機能に見られる運動を最低限模倣できるモデル系を、比較的簡便な実験方法とベシクルを用いて設計し、そのメカニズムを理解することで、様々な生体機能を実現できるような、分子集合体設計法の確立を試みています。このようなモデル系の設計は、多様で複雑な生体機能に潜む物理的な普遍性の理解につながると考えています。そうすることで、これまで受動拡散が移動メカニズムであったドラッグデリバリーシステム設計や、水質管理や細菌除去において目的物質を吸着する薬剤を特定の場所に能動輸送するシステムの発想に質的な影響を与えることができると考えており、単純な人工系で生物のような運動システムを構築することができれば、革新的なエネルギー変換技術につながると期待しています。