

「超空間制御に基づく高度な特性を有する革新的機能素材等の創製」
平成 27 年度採択研究代表者

H28 年度
実績報告書

櫻井 和朗

北九州市立大学国際環境工学部
教授

単分散プラトニックミセルを利用した細胞標的型DDSの基盤構築

§ 1. 研究実施体制

(1)「櫻井」グループ

- ① 研究代表者: 櫻井 和朗(公立大学法人北九州市立大学国際環境工学部環境生命工学科、教授)
- ② 研究項目
 - ・単分散プラトニックミセルを利用した細胞標的型DDSの基盤構築

(2)「西川」グループ

- ① 主たる共同研究者: 西川 元也(国立大学法人京都大学大学院薬学研究科病態情報薬学分野、准教授)
- ② 研究項目
 - ・免疫細胞のナノサイズ効果と DDS

(3)「八木」グループ

- ① 主たる共同研究者: 八木 直人((公財)高輝度光科学研究センター利用研究促進部門、特別研究員)
- ② 研究項目
 - ・放射光を用いたプラトニックミセルの可視化

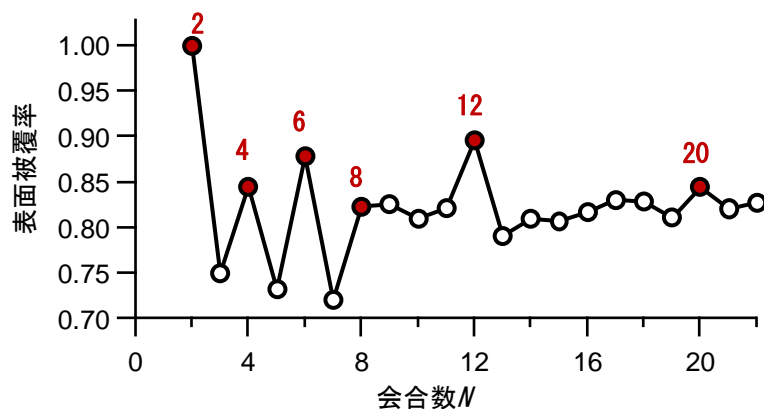
(4)「大河平」グループ

- ① 主たる共同研究者: 大河平 紀司(独立行政法人国立高等専門学校機構有明工業高等専門学校創造工学科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・計算化学を用いたプラトニックミセルの可視化

§ 2. 研究実施の概要

プラトニックミセルについて熱力学的な形成メカニズムを検討

カリクサレン系ミセルの会合数がプラトンの正多面体の面数と一致する理由について、ミセルの疎水性コアが親水性基によって被覆される度合い(表面被覆率)を考慮して考察を行った。球面上に同一円をできるだけ均等に配置する問題:テーマス問題(数学物理の問題の一つ)において、その円の数 N に対し



会合数 N と表面被覆率の関係 (正多面体の面数と一致する数で極大値となる)

て、そのときの表面被覆率をプロットすると上図のようなプロファイルとなる。このように、 N 数が 20 以下ではジグザグなプロファイルとなり、特定の N 数において極大値を示す。これらは、これまで我々が発見してきたミセルの会合数と一致することから、プラトニックミセルの形成やその安定性にこの表面被覆率が深く関わっていることが示唆された。実際に、この表面被覆率が高い点で形成されるミセルの疎水性コアは効率よく水との接触を避けられており、熱力学的に安定な構造となっていると考えられる。このプラトニックミセル形成とテーマス問題との関連性については、Scientific Reports (Fujii et al. *Sci. Rep.*, 7: 44494, 2017) に報告し、また、アメリカ化学会においても高く評価された。

ノニオン性系ミセルにおけるプラトニック性の確認

ノニオン性で高い親水性を示すポリエチレングリコール (PEG) をカリクサレン系ミセルの親水基に導入した際にもプラトニック性(会合数の不連続性と正多面体の面数と一致)が確認できた。上記で述べたテーマス問題はクーロン相互作用を考慮していないことから、本結果はテーマス問題のみを考慮して形成されたプラトニックミセルであると言える。

従来の界面活性剤系におけるプラトニックミセルの探索

サーファクチンと呼ばれる天然のペプチド系脂質が形成するミセルにおいても、このプラトニック性が確認され、球状ミセルを形成する全ての系で普遍的に見られる現象であることが示唆された (Fujii et al. *Sci. Rep.*, 7: 44494, 2017)。そこで従来の界面活性剤が形成するミセルについてもそのプラトニック性について検討を行っている。しかし、SDS などはそのイオン性由来の性質のため臨界ミセル濃度も非常に高く、測定精度の問題が生じ、そのキャラクタリゼーションが上手くいっていない。そこで、従来の界面活性剤の化学構造に類似し、かつ PEG を親水基として付加した新規両親媒性化合物を合成し、そのミセルの会合挙動を詳細に解析した。得られた結果から、会合数が 32 および 20 のミセルを形成していることが分かり、これはテーマス問題の表面被覆率が極大値とな

る会合数であることから、プラトニックミセルの形成が示唆された。今後も SDS ミセルの構造解析を進めると同時にこの系についても詳細に検討する。

外部刺激応答によるプラトニックミセルの構造転移キネティクス測定

四級アミン基を付加したカリクサレン系ミセルは、低塩濃度では会合数 12 のドデカマーミセルを形成し、塩濃度を 200mM 以上になると会合数 20 のイコサマーミセルとなることが分かっている。この塩濃度依存的な構造転移について X 線散乱を用いたキネティクス測定を行ったところ、ミセル会合数の特徴的な転移が見られ、従来ミセルにないプラトニックミセルの特有の構造転移が観測された。

代表的な原著論文

Shota Fujii, Shimpei Yamada, Sakiko Matsumoto, Genki Kubo, Kenta Yoshida, Eri Tabata, Rika Miyake, Yusuke Sanada, Isamu Akiba, Tadashi Okobira, Naoto Yagi, Efstratios Mylonas, Noboru Ohta, Hiroshi Sekiguchi, Kazuo Sakurai, “Platonic Micelles: Monodisperse Micelles with Discrete Aggregation Numbers Corresponding to Regular Polyhedra” *Sci. Rep.*, 7: 44494 (2017).