

「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

H29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 (北九州市立大学国際環境工学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・プラトニックミセルの技術をつかった人工的なウイルス状形態の構築
 - ・DNA折り紙の技術を利用したピラミッド型DNAの構築
 - ・Pickering 粒子の固定化技術の開発
 - ・プラトニックミセル構成材の合成と水中での自己集合

(2)「西川」グループ

- ① 主たる共同研究者: 西川 元也 (東京理科大学薬学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・DNA ナノ構造体の設計、構築
 - ・DNA ナノ構造体の細胞取り込みの評価
 - ・免疫刺激性 DNA を利用した DNA ナノ構造体と細胞との相互作用解析
 - ・DNA ナノ構造体を認識する細胞表面分子の同定
 - ・体内動態解析および in vivo におけるサイトカイン産生の評価

(3)「八木」グループ

- ① 主たる共同研究者: 八木 直人 (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
 - ・小角散乱測定技術の高度化と測定の効率化

- ・小角散乱データからプラトニックミセルの構造に関する詳細情報の取得
- ・プラトニックミセル形成過程のダイナミクスの検討

(4)「大河平」グループ

- ① 主たる共同研究者:大河平 紀司 (有明工業高等専門学校創造工学科 准教授)
- ② 研究項目
 - ・Jaccard 係数を利用する構造データと放射光小角 X 線散乱のデータフィッティング手法の開発
 - ・分子動力学法の精度やパラメータの精緻化、初期構造等の影響評価
 - ・プラトニックミセルの形成過程の可視化

§ 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

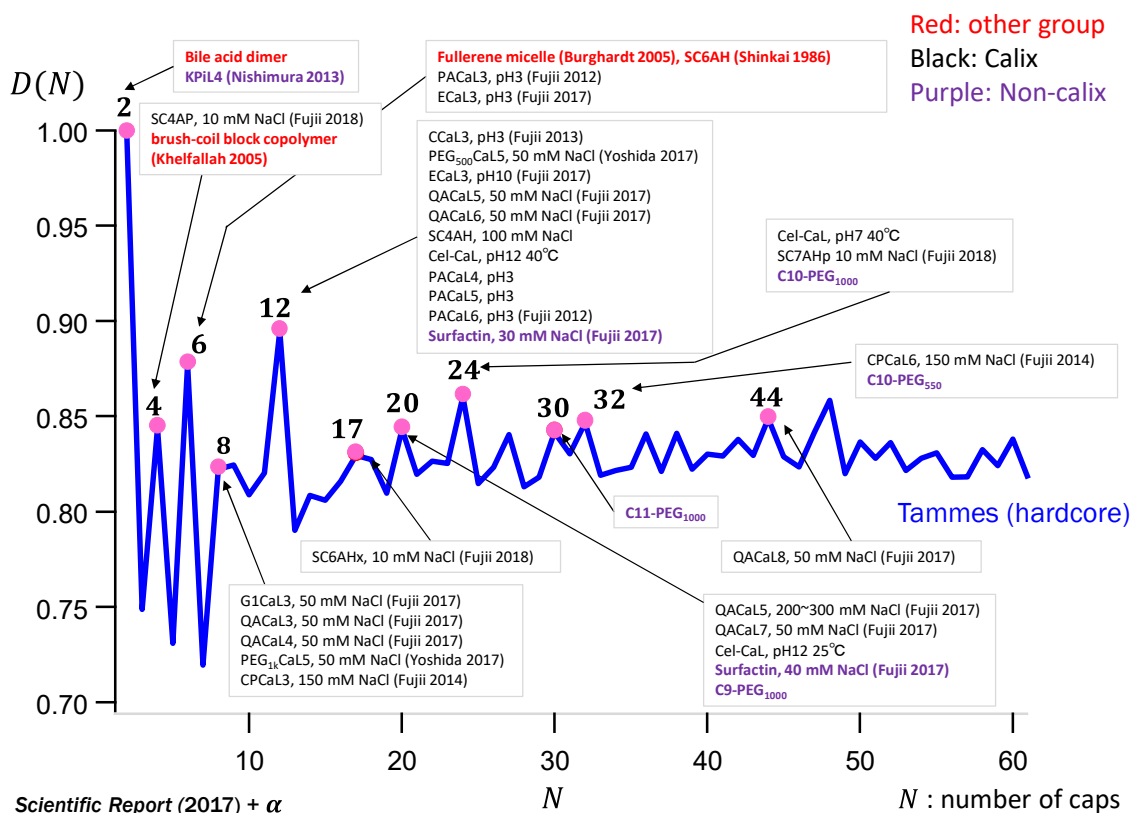


図1 球面上の細密充填問題である Tammes 問題の被覆率と今までに見つかった会合数が小さい球状ミセルの例。

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している。図中の黒字はカリクサレン系、紫の字はカリクサレン以外の系、赤字は今までに他の研究者が「単分散ミセル」とか「形状固定ミセル」として奇妙なミセルの存在を報告してきた例である。被覆率の極大値に完全に対応して実際のミセルが観測されている。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、一連の論文でようやく世界的にも認知されるようになった。この成果で、本年度の高分子学会賞を受賞した。

強イオン性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)をカリキ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。逆に、強い静電相互作用が期待されるスルホン基では、クーロン相互作用が重要と思われる。そこでこの2つの系を比較すると、明らかにPEG系ではテーマス問題、電荷のあるスルホン基ではトーマス問題で説明ができることが分かる。

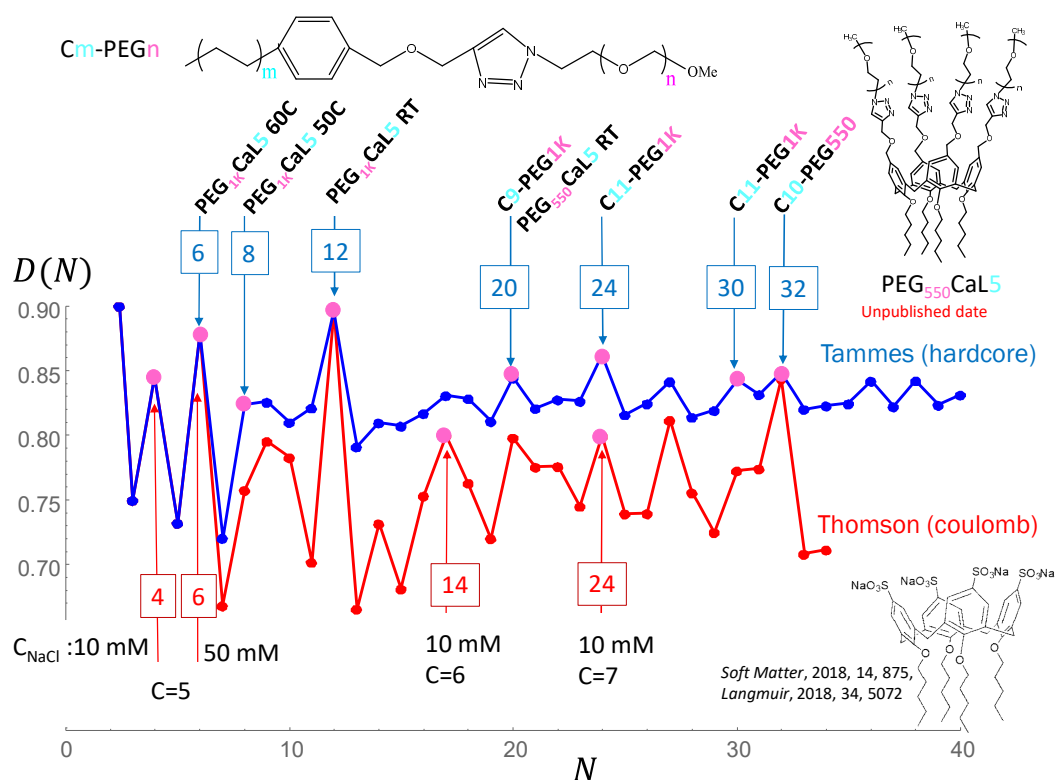


図2 テーマス問題とトーマス問題の被覆率と、イオン系と非イオン系のミセルの会合数の比較。

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、従来の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。これに関しては、理論的な研究を進めていく。

- 1) Takahashi, R.; Matsumoto, S.; Fujii, S.; Narayanan, T.; Sakurai, K., Monitoring the Discontinuous Dodecamer–Icosamer Transition of a Calix [4] arene-Derived Surfactant by Time-Resolved Small-Angle X-ray Scattering. *Angewandte Chemie* 2017, 129 (24), 6734-6738.