

令和3年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：個人研究

研究期間：令和 3年 10月～令和 4年 9月

研究課題名：両親媒性 Janus 修飾金属ナノ粒子脂質による核酸医薬品キャリア設計のための界面解析

ラボ長

所属：物質創成専攻・化学工学領域

氏名：渡邊 望美

研究成果

研究目的：

分子集合系(自己組織系)はコロイド・界面化学における重要な対象系であり、医薬品・化粧品・食品・化学製品の生産等、幅広い分野において使用されている。中でも脂質ナノ粒子は、薬分子のキャリアとして非常に高い関心を寄せられており、コロナウイルスワクチンを機に、開発が加速化している。一方で、脂質ナノ粒子の製剤的な安定性、特に分散・凝集といった分子集合特性の理解は未だ難しい問題である。

これまで、自己組織化膜の電気化学的特性、溶媒和のダイナミクス、構造を明らかにする様々な解析手法が開発されてきた。特に中性子散乱や IR/Raman 解析は、脂質分子と水素結合を形成する水分子種の観測が可能であり、界面における水和状態と分散・凝集性を考察するために有用な手法である。一方で、十分なシグナルを得るために高濃度のサンプルを必要とする場合が多く、濃度に依存して分散・凝集状態を変化させる自己組織系の評価という点に関しては完全ではない。

そこで本研究では、両親媒性 Janus 修飾を施した金属ナノ粒子脂質を設計し、それによる表面増強 Raman 散乱解析系の開発を行う。表面増強 Raman 散乱は、金属のプラズモン効果によりラマンピークが増大する現象である。また”Janus”とは「二つの顔」を意味し、金属ナノ粒子を親水性・疎水性の官能基で修飾することを計画している。これにより親/疎水界面に金属ナノ粒子

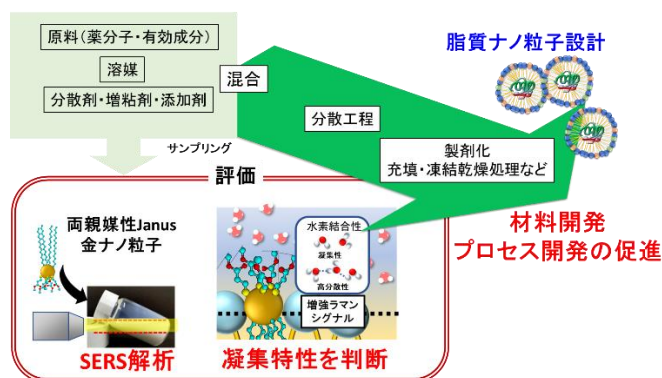


Fig. 1 本研究のコンセプト

を配向させ、界面付近に存在する水分子や周囲の脂質分子の Raman ピークを増強させた評価が可能となる。さらに、Raman の共焦点性でそのままのサンプル状態で評価可能と考えられる。こうした脂質膜・水界面の in situ 解析は他に類を見ない新規アプローチであり、脂質ナノ粒子の開発促進に繋がる解析法となることを目指す(Fig. 1)。

研究成果：

金ナノ粒子修飾

クエン酸を含む水相，ヘキサン，酢酸イソアミル，1-オクタンチオール(OT)を含む油相から成る 2 相系を用意し，そこに濃縮したクエン酸修飾 AuNPs 溶液を油相側から滴下することで両親媒性修飾を行った．調製した AuNPs は，水やヘキサンにはあまり分散せず，クロロホルムによく分散することが明らかになった．また水/ヘキサン二相系において界面に粒子が集合し，修飾 AuNPs は両親媒性であることが確認できた(Fig.2).

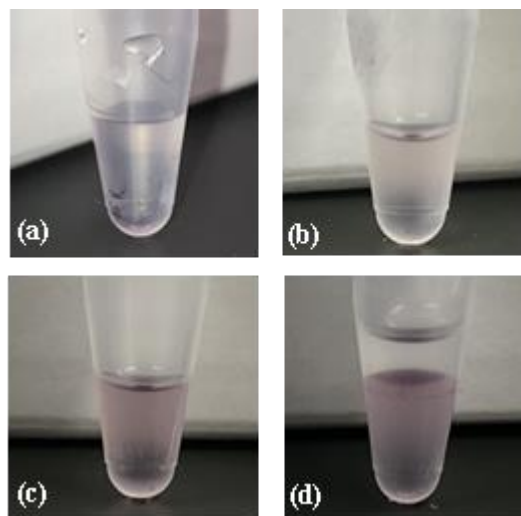


Fig. 2 修飾金ナノ粒子の(a) 水，(b) ヘキサン，(c) クロロホルム，(d) 水/ヘキサン二相系での分散溶解性

ナノ粒子の自己集合特性

両親媒性修飾金ナノ粒子は水中で会合し，約 50nm ほどの粒径を示すことが明らかとなった．集合した状態でのゼータ電位は -20mV 以下であり，高い分散安定性を示す．

単層膜での評価

両親媒性修飾金ナノ粒子はリン脂質と気液界面に配向することが確認された．これより，修飾した金ナノ粒子が脂質膜に対する混和性があることが示された．単分子膜解析においては，AuNPs の疎水性修飾量を増加させると分子占有面積は大きくなるが，一定量以上の添加量では小さくなる傾向を示した．以上の結果より，疎水性修飾を増やすほど疎水修飾が増加し，分子間引力が強まった結果とも関連があると考えられる．

油水界面での Raman 解析

両親媒性修飾金ナノ粒子の油水界面での表面増強ラマン機能の解析のために，油水界面での Raman 解析の基礎データの取得を行っている．水/クロロホルム界面において，Raman シグナルの仮想的な境膜が確認され，脂質膜配向による界面特性の変化も認められた．今後，油水界面に調整した修飾金ナノ粒子を展開し，測定を行う．

以上の検討の通り，AuNPs の両親媒性修飾の調製とその特性評価を行った．また，両親媒性分子である脂質との相互作用も確認でき，親疎水界面における SERS 測定への応用が期待できる．

令和 3 年度中に報告可能な発表論文等の業績は得ることができなかったが，ラマン解析での機能性評価を進めており，得られた研究結果を国内会議で発表，国際誌への投稿を予定している．

キーワード：金ナノ粒子修飾，両親媒性，自己集合特性，親疎水界面，表面増強 Raman

研究経費（R3年度）の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
527,143 円	64,857 円	円	円	8,000 円	600,000 円

共同研究者等

(1) 共同研究者（氏名・所属）

馬越大教授・物質創成専攻化学工学領域

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

Ward Wakileh・物質創成専攻化学工学領域馬越研究室・博士前期課程2年

藤山裕斗・物質創成専攻化学工学領域馬越研究室・学部4年生

発表論文等（令和4年3月31日現在）

〔雑誌論文〕 該当なし

〔著書〕 該当なし

〔学会発表〕 該当なし

〔その他〕 該当なし

外部資金獲得状況・申請状況

現在、本研究に関わる研究課題を科学研究費・若手研究に研究 代表者として申請を予定している。

参考となるHP等

<http://www.membranome.jp/B-ICE/>