

光刺激応答性によって機械的強度と薬物放出挙動が 制御された超分子ゲルの開発

LEE JI HA*

Development of Supramolecular Gel with Controlled Mechanical Strength and Drug Release Behavior by Photo Stimulus-Responsive

Ji Ha LEE*

1. 緒言

近年、新たな薬物投与の形態としてドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発が進められている。DDS は、薬物を送達する運び屋として様々なキャリアを用いることで、体内の標的部位に薬物を安定的かつ効率的に送達するシステムであり、副作用の軽減や薬物作用の制御が期待されている。薬物送達システムに使用する薬物を内包するキャリアには、タンパク質やリポソーム、ゲルなど様々な候補がある中でゲルを用いた。ゲルは、架橋構造によって形成される3次元ネットワーク内に大量の溶媒を取り込むことができるソフトマテリアルの一種である。特に超分子ゲルは、低分子が長い架橋繊維に自己組織化することでネットワークを形成する。超分子ゲルは、外部刺激によって性質を変化することができ、ゲル化する際に薬物の内包量を制御できるという特徴がある。

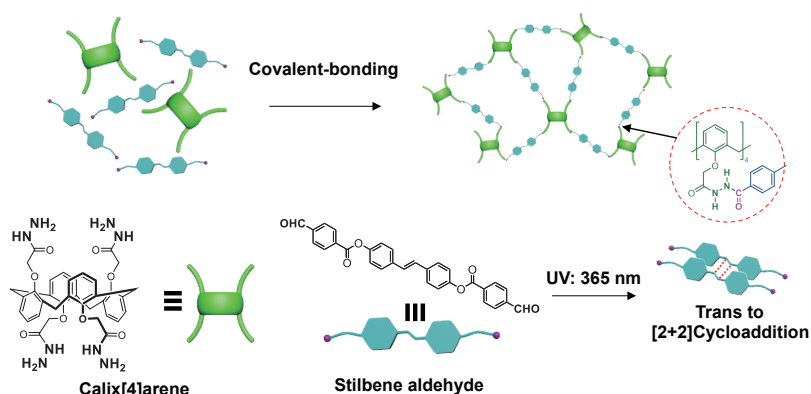


図1 ゲル形成メカニズム。

本研究ではゲル化剤に、カリックスアレンとスチルベンを用いた。カリックスアレンは、フェノールとホルムアルデヒドが環状に縮合した分子である。特に、カリックス[4]アレンは、フェノールとホルムアルデヒドが4つ環状に縮合している。さらに、フェニル基が回転することで4種類の立体配座を持つ。今回は、対となる2つのフェニル基が回転した1,3-alterate型を使用することで複雑な3次元ネットワーク構造の形成を可能とした。スチルベンは、光応答性物質であり照射される紫外線の波長によって構造が変化することが知られてい

2. 実験方法

ゲルの合成にはカリックスアレン (CAL)、スチルベンアルデヒド (SA)、モデル薬物にドキシソルピシン (DOX)、溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。モル比で、CAL:SA:DOX=1:2:0.02とした溶液を20-100℃の恒温槽で、24 h保持し、ゲルを合成した。ゲルの構造分析はSEMによる観察、機械的特性の分析にレオメーターを用いた。ゲル内

への薬物内包および放出制御のため、ゲルの紫外線照射 (波長365 nm) を3 h行った。365 nmの紫外線 (以下UV 365) はスチルベンアルデヒド同士の二重結合を起こす。また、ゲル内の溶媒をDMSOから水に交換した。溶媒交換は、DMSO溶

表1 合成したゲルへの各外部刺激条件

	合成温度	UV365	溶媒交換
(a)	100℃	×	×
(b)	100℃	×	○
(c)	100℃	○	×

2023年2月16日受理

* 豊田理研スカラー

広島大学大学院先進理工系科学研究科化学工学専攻

媒のゲルをイオン交換水に浸漬し、流出するDMSOが目視できなくなるまで繰り返し行った。合成したゲルに外部刺激を加えた。条件は(a)-(c)の3種類で表1に示す。これらのゲルにDOXを加え24 h保持し、薬物内包率をUV-visを用いて測定した。ゲルからの薬物放出率の測定はゲルをイオン交換水に入れ、24 h保持した後に液中のDOXの濃度をUV-visを用いて測定し、薬物放出率を算出した。

3. 実験結果と考察

20–100°Cでゲルの合成を行ったところ、20°C、40°Cはゲル化されなかった。60–100°Cで熱処理を行ったところ、ゲルの合成に成功した。これらの中で、100°Cで合成したゲルの機械的特性（貯蔵弾性率）が最も高かった。これより、薬物内包放出試験は100°Cで合成したゲルを用いた。各外部刺激条件でのゲルの貯蔵弾性率についてもレオメーターを用いて測定した。結果は、(a) 39.7 kPa (b) 22.2 kPa (c) 72.7 kPaであった。外部刺激なしのゲルと比較すると、溶媒交換を行ったゲルの貯蔵弾性率が減少した。これは、ゲル内の溶媒がDMSOから水に置換されたことにより、カリックスアレンとスチルベンに対して貧溶媒である水との相互作用がDMSOとの相互作用に比べて弱まったからだと考えられる。また、UV 365を行ったゲルの貯蔵弾性率は増加した。これは、スチルベンアルデヒド同士の二重結合により架橋密度が増加したことで機械的強度が強くなったからと考えられる。

図2に各外部刺激条件でのゲルの薬物内包量および薬物放出量の結果を示す。さらに各外部刺激条件でのゲルへの薬物内包率および薬物放出率について、薬物内包率は(a) 76.6%, (b) 85.8%, (c) 72.3%, 薬物放出率は(a) 16.3%, (b) 29.0%, (c) 17.6%であった。溶媒交換を行ったゲルについては外部刺激なしのゲルに比べて薬物内包量および薬物放出量が増加した。これは、DMSO溶媒のゲルに内包されているDOXがゲル内でDMSOと相互作用が働いているのに対して、水溶媒のゲルに内包されているDOXは濃度勾配のみによってpH=7のイオン交換水に対して放出されるためだと考えられる。また、UV 365を行ったゲルへの薬物内包量が減少した。これはUV 365によりゲル内のスチルベンアルデヒド同士の二重結合により、分子間距離が小さくなることで周りの空間が大きくなり、薬物内包量が減少したためと考えられる。また、UV 365を行ったゲルでは薬物放出量が外部刺激なしのゲルと比べてほぼ同程度であった。これはpH=7のイオン交換水に対して薬物放出を行うが、DOXがゲル内でDMSOと相互作用が働いているため放出量に変化しなかったと考えられる。

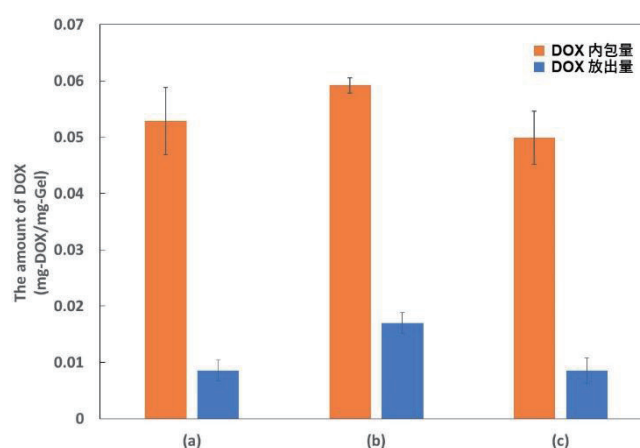


図2 各外部刺激条件でのゲルへの薬物内包量および薬物放出量。

4. まとめ

カリックスアレン、スチルベンアルデヒド、モデル薬物を用いて、100°Cの加熱で高強度のゲルの合成ができた。合成したゲルへの外部刺激条件によってゲルの貯蔵弾性率は変化した。さらに、それに伴い薬物内包量および薬物放出量は変化した。溶媒交換では、貯蔵弾性率は減少し、薬物内包量および放出量は増加した。対して365 nmの紫外線照射では、貯蔵弾性率が増加し、薬物内包量は減少した。また、薬物放出量はほぼ同程度であった。

REFERENCES

- 1) J.-H. Lee, *et al.*, *Journal of Applied Polymer Science*, **138** (2021) e51235.
- 2) J.-H. Lee, *et al.*, *ACS Nano*, **11** (2017), 4155.
- 3) Y. Wu, *et al.*, *Polymer*, **267** (2023), 125661.