

令和 2 年 5 月 10 日現在

機関番号：22604
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2015～2019
課題番号：15K05682
研究課題名(和文) マイクロ流路を用いたマイクロビーズ作製方法の確立

研究課題名(英文) Micro beads Micro fluidic system

研究代表者
中村 理恵 (NAKAMURA, RIE)

首都大学東京・システムデザイン研究科・客員研究員

研究者番号：40615598
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、連続相としてイソアミルアルコールを用いたマイクロ流路内でのアルギン酸ゲルビーズ作製方法の確立を目指した。マイクロ流路内でのゲル化過程における粒径の変化を観察し、特性の異なるアルギン酸ナトリウムを用いた成形条件の検討を行った。粒径は密度、代表流速、および粘度から推測可能であること、ビーズ内の水分を放出させることで圧縮弾性率が向上することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドラッグデリバリーシステムに用いるマイクロアルギン酸ビーズの開発が進められている。本研究は、連続相としてイソアミルアルコールを用いるため、従来の方法と比較してゲル化の確立が高く、生産性が向上するという利点がある。粒径の容易なコントロールと機械的特性の向上は実用化に貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we propose a new method to achieve in-situ crosslinking using the microfluidic device for mass production of alginate beads. Our method is based on the use of isoamyl alcohol as continuous phase. Noteworthy, the bead diameter can be controlled by changing the continuous flow rate. The effect of water content in the isoamyl alcohol solution was investigated, showing that it plays a significant role during the droplet formation process, affecting the bead diameters. In addition, compression modulus of alginate beads is described. water content in a microbead could control compression modulus. Overall, our results demonstrate that mass production of alginate microbeads with controlled sizes and compression modulus is possible.

研究分野：材料工学

キーワード：マイクロ流路 アルギン酸ナトリウム イソアミルアルコール マイクロビーズ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般的な薬は、口から投与し腸から吸収されたのちに全身を巡り有効成分が作用して役割を果たす。しかし、全身を巡ることで抗がん剤のように副作用を引き起こすものがある。そのため、有効な成分を効果的に作用させる新たな方法としてドラッグデリバリーシステム(DDS)が注目を集めている。DDSは薬物を内包したキャリアを服用する薬物伝達システムである。利点として、体内の薬物分布のコントロールが挙げられる。薬物の必要な部位を狙って投与することが可能となる。そのため、薬物が全身を巡ることがなくなり副作用が軽減され、的確に効果が発揮されると考えられる¹⁾。DDSキャリアのサイズは直径100-300 μm が求められており、マイクロ流路を用いたアルギン酸ナトリウムキャリア(ビーズ)の開発が進められている。しかし、従来のミネラルオイルを用いた手法ではキャリアの大量生産および形状の安定化は難しい。今後のDDS実用化に向けたビーズ作製方法の確立、形状および材料特性のコントロールに関する研究は不可欠である。

2. 研究の目的

本研究ではイソアミルアルコールを用いたマイクロ流路によるマイクロビーズ作製方法を提案する。本方法は、従来の方法と比較してゲル化の確立が高いという利点がある。まず、流路内におけるゲル化過程を観察した。また、作製したマイクロビーズの機械的特性を圧縮試験により評価し、ビーズ作製時の流量やアルギン酸ナトリウムの材料特性などが圧縮特性におよぼす影響を調査した。

3. 研究の方法

(1) アルギン酸カルシウムゲルビーズの作製

図1に本研究で使用した十字型マイクロ流路概略図を示す。マイクロ流路はフォトリソグラフィ技術を用いて作製した。アルギン酸ナトリウムは流量0.1 $\mu\text{L}/\text{min}$ 、イソアミルアルコールの流量は5-30 $\mu\text{L}/\text{min}$ と変化させた。マイクロ流路内のビーズの様子は高速ビデオカメラを使用して観察した。表1に実験に用いたアルギン酸ナトリウムの材料特性を示す。材料特性は実験より求めた。

(2) 圧縮試験

作製したアルギン酸ビーズの弾性限界を調査するため途中止め圧縮試験を実施した。弾性限界はビーズの初期粒径の10、20、30、40、50%の変位で圧縮、除荷することで荷重-変位線図およびビーズの観察から確認した。それぞれの圧縮率に対する変位で圧縮-除荷し、5分以上静置した後に観察した。また、弾性率は先行研究同様²⁾にHertzの接触理論に基づき算出した。

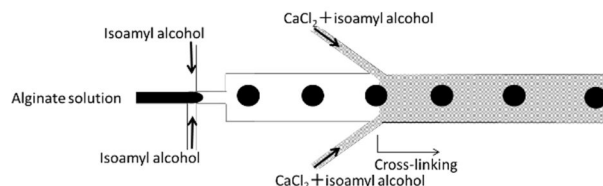


図1 十字型マイクロ流路概略図

表1 アルギン酸ナトリウムの材料特性

	SA-A	SA-B	SA-C	SA-D
M_n	114,998	165,842	155,020	109,365
M_w	247,068	411,132	588,387	536,327
M/G Ratio [-]	0.92	1.92	1.31	1.23
F_{CG} [%]	29.28	12.60	19.53	17.62
Viscosity [mPa·s]	17.06	202.5	78.63	293.4
Density [g/cm ³]	1.0014	1.0022	1.0022	0.9987
Surface Tension [mN/m]	74.5	78.3	75.6	71.7
Interfacial Tension with IAA [mN/m]	4.25	3.94	4.51	4.25

4. 研究成果

流路内でアルギン酸ナトリウムがカルシウムイオンと反応することでゲル化する様子を高速度ビデオカメラにより撮影し観察した。図2に流路内でのビーズの様子を示す。流路内で架橋反応を起こすため、粒径は一定の値にとどまる傾向を示した。架橋反応を起こしたビーズと反応していないビーズでは反応直後の移動速度に変化がみられた。また、マイクロ流

路内におけるビーズの速度および粒径におよぼすイソamilアルコール内の水分量の影響を調査した。イソamilアルコールに0%, 0.5%, 1%, および5%加水して実験を行った。実験より、粒径は流路内で徐々に減少することがわかった。加水0%で最も粒径の変化が大きく、水分量が増えるに従い変化が小さくなる傾向が見られた。これは、イソamilアルコールが親水性に近づくためと考えられる。イソamilアルコール内の水分量を調整することでマイクロビーズ内の水分コントロールが可能である。これにより、機械的特性やリリースコントロールの調整が考えられる。

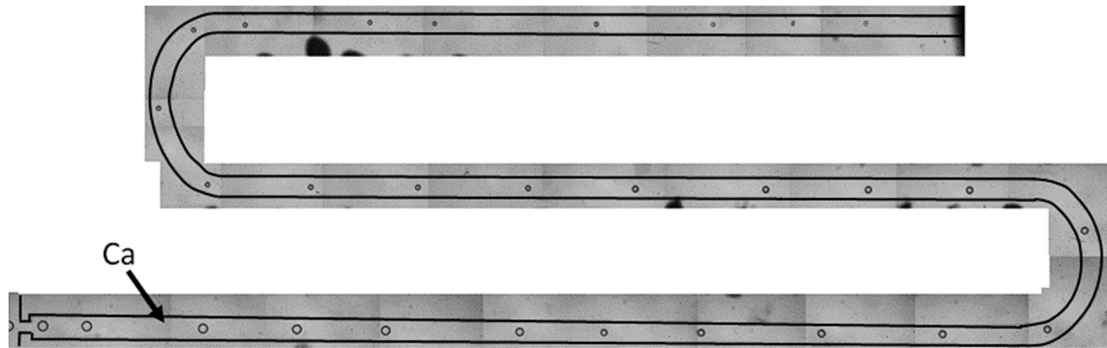


図2 流路内におけるアルギン酸ビーズの形状変化

図3よりアルギン酸ナトリウム液滴径はキャピタリー数およびウェーバー数によって整理可能とわかる。アルギン酸ナトリウムの特性によらず、流量および密度により制御することができる。図4に流速を変化させて作製したアルギン酸ビーズの圧縮弾性率を示す。これより、流路を長くし、塩化カルシウム水溶液との接触時間を長くすることで粒子径の減少および圧縮弾性率が向上することがわかる。

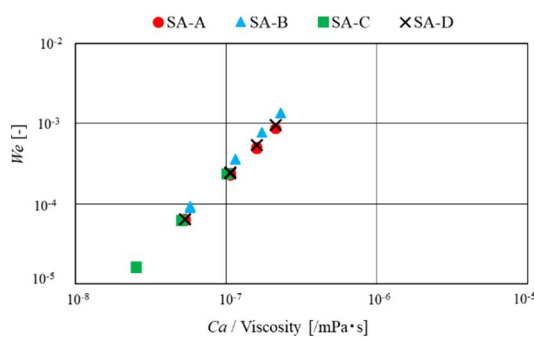


図3 キャピタリー数とウェーバー数の関係

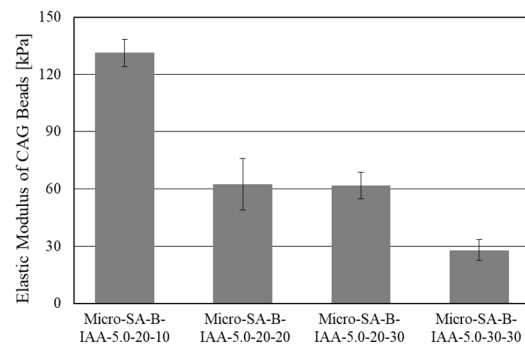


図4 異なる流速で作製したビーズの圧縮弾性率

< 引用文献 >

- 1) I. I.Rousseau, et al., Entrapment and release of sodium polystyrene sulfonate from calcium alginate gel beads, Europe polymer journal, 40(12), p.2709-2715 (2004)
- 2) E.S.Chan, T.K.Lim, W.P.Voo, R.Pogaku, B.T.Tey, Z.Zhang, Effect of formulation of alginate beads on their mechanical behavior and stiffness, Particuology, 9, p. 228-234 (2011)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉山雅章, 中村理恵, 小林訓史, 長田稔子
2. 発表標題 マイクロ流路法を用いたアルギン酸カルシウムゲルの作製及び機械的特性評価
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Nakamura
2. 発表標題 Microfluidic fabrication of calcium alginate micro-beads and their crosslinking process
3. 学会等名 6th International conference on mechanics of biomaterials and tissues (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小林 訓史 (Kobayashi Satoshi) (80326016)	首都大学東京・システムデザイン研究科・教授 (22604)	