

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 2 月 7 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04815

研究課題名（和文）気相中を調製場としたバイオインスパイアードな次世代型カプセル調製法の開発

研究課題名（英文）Bio-inspired technique for preparation of millicapsules in air

研究代表者

武井 孝行（Takei, Takayuki）

鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：90468059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、カプセル内にあらゆる有用物質を高効率で内包でき、かつ、そのカプセルに意図した機能を付与できる、極めて汎用性の高いカプセル調製法の確立を目指した。その実現のために、如何なる固体表面においても濡れ広がらずに安定的に球状を保つことができる液滴であるリキッドマーブルを利用した。実際に、高効率で有用物質をカプセルに内包することができた。また、壁厚みが均一なコア-シェルカプセルを精度良く、かつ連続的に製造する方法も見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のカプセル作製法は、カプセル中に内包されずにロスされてしまう有用物質の量を劇的に減らすことができるため、製造コストの削減につながる。したがって、従来技術ではコストの問題により商品化が不可能と見なされてきた様々なカプセル製品の商品化につながり、その社会的意義は大きい。また、カプセル内部構造の制御法のほとんどは、カプセルが液相中で調製されることを前提として提案されたものであり、それとは表面/界面張力や作用する浮力が大きく異なる気相中でのカプセル内部構造の制御指針を確立できており、実用的のみならず学術的な価値も極めて高い。

研究成果の概要（英文）：In this study, millimeter-sized matrix and core/shell-type capsules were prepared using liquid marbles in air. Matrix-type capsules were prepared by photopolymerization of liquid hydrophobic monomer marbles containing ingredients. Ingredients could be encapsulated with high efficiency. Core/shell capsules were prepared by photopolymerization of the liquid monomer marbles injected with an immiscible water droplet. Interfacial thermodynamic prediction of internal configuration of capsules indicated successful formation of core/shell capsules. However, photopolymerization of the liquid marbles in a static condition resulted in formation of not only core/shell capsules but also acorn-type capsules. Furthermore, the core/shell capsules were distorted and the shell thickness was not uniform. Rolling of the liquid marbles, which generated centrifugal force inside of the liquid marbles, was effective to prepare spherical capsules with highly uniform shell thickness.

研究分野：化学工学、界面化学

キーワード：カプセル バイオインスパイアード 気相 リキッドマーブル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有用物質をカプセルに内包することによって、その物質を外環境から保護できるなどのメリットが生じるため、カプセルは様々な分野で使用されている。一般的に、カプセルの有用物質含有率(=有用物質重量×100/カプセル重量)が高いほど、カプセルの性能は高いと見なされる。有用物質の高含有化のためには、有用物質を高効率でカプセルに内包できる技術が必要となる。しかし、ほとんどの既報のカプセル作製法では、物質を溶かす能力が高い液体中でカプセルを調製するため、有用物質が周囲の液体中に溶出してしまい、高効率で内包することは難しい。その有用物質の漏洩がカプセル製造コストの増加につながっている。一方、気体は液体よりも物質を溶かす能力が極端に低いいため、その中でカプセルを調製できれば、あらゆる有用物質を高効率で内包でき、高含有化も期待できる。

気相中でカプセルを作製する方法としてこれまでに唯一報告されているのが、カプセル壁材溶液を気相中に噴霧し、気相中でそのまま液滴を固化させるという方法である。この方法では、噴霧された液滴が落下し床に到達するまでの短時間(一般的には数秒以内)で液滴を固化させなければならないため、ある特定の液滴固化法しか採用することができず、カプセルに付与できる機能が限られる。したがって、有用物質を高効率でカプセルに内包でき、さらに様々な液滴固化法によってカプセルを作製するためには、気相中で液滴を落下させずに長時間浮遊させ続けることが必要である。

2. 研究の目的

リキッドマーブルとは、対象とする液体に対して適度な濡れ性を有する微粒子によって覆われた液滴のことであり、如何なる固体表面においてもその液滴は濡れ広がらずに安定的に球状を保つことができる。本課題では、そのリキッドマーブルを利用することで、上記の新規なカプセル作製法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

リキッドマーブルを作製するための撥液性粉末材料として、表面をパーフルオロアルキル基によって覆ったシリカモノリスを用いた(G. Hayase, *et al.*, *Angew. Chem-Int. Ed.*, 52, 10788, 2013)。そのモノリスを乳鉢ですり潰すことで粉末状にした。有用物質および光重合開始剤を溶解させたアクリル系液体モノマー5 μl を撥液性粉末上に滴下し、転がすことでリキッドマーブルを作製した。そのリキッドマーブルに高強度 LED ライトを数分照射することで、モノマーを重合させカプセルを作製した。有用物質の内包効率は、液滴とカプセルの重量の違い、またはカプセル内部の有用物質を定量することにより算出した。

コア-シェルカプセルは以下の手順で作製した。光重合開始剤を溶解させたアクリル系液体モノマー8 μl からなるリキッドマーブルを上記と同じ手順で作製した。続いて、そのモノマーとは混和しない蒸留水 2 μl をそのリキッドマーブル内部に注入した後、光を照射することでモノマーを固化させた。

4. 研究成果

有用物質として抗がん剤であるドキソルピシン、蓄熱物質であるテトラデカンおよびビタミン E である α -トコフェロールを選択した。それらの内包効率はほぼ 100%であった(表 1)。これは、本法では液体中でなく、物質を溶かす能力が極めて低い気相中でカプセルを作製しているために、液滴の固化中に有用物質がその周囲の空气中に漏洩することがなかったためであると考えられる。以上のように、本法によって高効率でカプセル内に有用物質を包括できることが示された。

表 1. 有用物質の内包効率.

有用物質	内包効率 (%)
ドキソルピシン	100 \pm 5
テトラデカン	99.6 \pm 0.2
-トコフェロール	99.5 \pm 1.2

次に、本法によりコア-シェルカプセルを作製可能であるか調査した。液相中においてコア-シェルカプセルを作製する際には、拡張係数(S)がその指標として利用されている。具体的には、以下の条件を満たす場合に、コア-シェル構造が界面熱力学的に最も安定となり、結果としてカプセルもコア-シェル構造となることが報告されている。

$$S_1 = \gamma_{23} - (\gamma_{12} + \gamma_{13}) < 0$$

$$S_2 = \gamma_{13} - (\gamma_{23} + \gamma_{12}) < 0$$

$$S_3 = \gamma_{12} - (\gamma_{13} + \gamma_{23}) > 0$$

ここで、1 はコアとなる液体、2 は液滴の分散媒および 3 はカプセル壁材液を表す。なお、それら 3 種の流体は相互に混和しない物質とする。本研究では、2 を空気、3 を使用しているモノマーに固定し、上記条件を満たすように 1 のコアとなる液体として蒸留水を選択し、カプセルを作

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

製した。その結果、コア-シェル構造を確認できたが、その壁厚みは均一でなくカプセルの強度に問題が残った(図1、0rpm)。壁厚みが均一でなかった理由は、蒸留水の密度がモノマーの密度よりも小さく、それにより浮力が生じ、リキッドマール内部で水滴が上昇したためであると考えられた。そこで、この問題を解決すべく、リキッドマールを転がすことで、リキッドマールの中心からその外周に向かう遠心力を発生させた。この遠心力によって密度がより大きなモノマーがリキッドマール外表面に移動しようとし、その反動で水滴がリキッドマールの中央に移動すると考えられた。実際に、リキッドマールを転がす速度を最適化することにより、壁厚みが均一なコア-シェルカプセルを作製することができた(図1、90rpm)。このカプセルに包括した水滴にあらかじめ蛍光色素を溶かしておき、そのカプセルからの蛍光色素の漏洩を調査するために、カプセルを水中で振盪したところ、全く蛍光物質の漏洩が確認されなかった(図2。PEG(ポリエチレングリコール)0%)。このことは、作製した壁厚みが均質なカプセルの封じ込め能力の高さを証明している。

カプセルの使用用途によっては、カプセルから内包物を放出させることが求められる場合もある。そこで、両親媒性であるPEGを添加したモノマーからカプセルを作製した。そのカプセルを水に投入すると、カプセル壁に組み込まれたPEGが周囲の水に溶け出し、その部分が水が通過できる孔となり、それにより内包物を放出できると考えた。実際に、組み込むPEGの濃度を変えることで、内包物の放出速度を制御できることが示された(図2)。

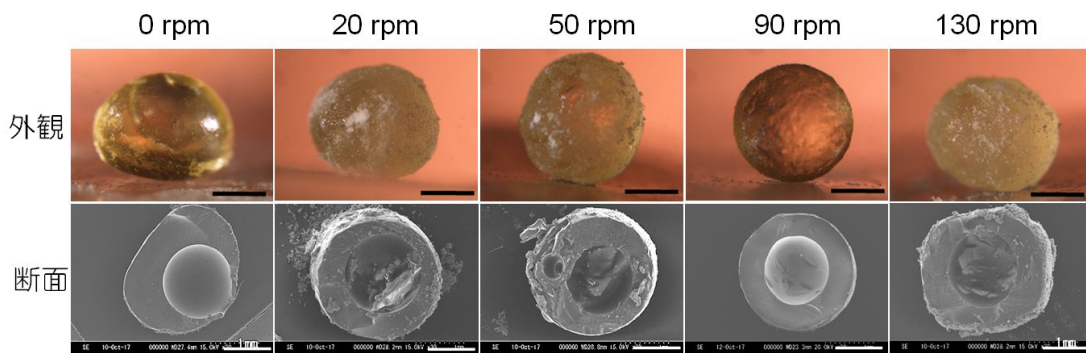


図1. 作製したコア-シェルカプセルの外観と断面.

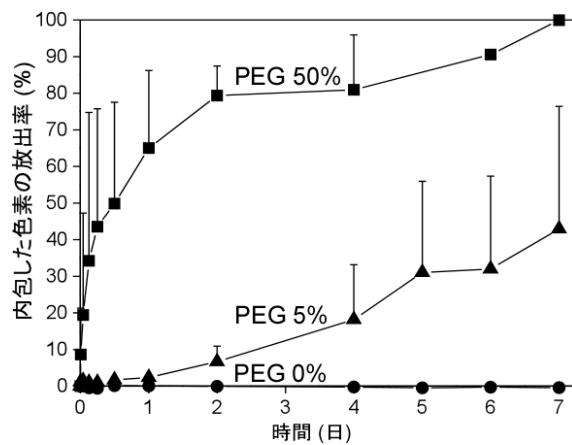


図2. カプセルに内包した色素の放出率とPEG濃度との関係.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Courtney Evans, Yuto Morimitsu, Tsubasa Hisadome, Futo Inomoto, Masahiro Yoshida, Takayuki Takei	4. 巻 -
2. 論文標題 Optimized hydrophobically modified chitosan cryogels for strength and drug delivery systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2021.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takayuki Takei, Ryosuke Yoshihara, So Danjo, Yoshiki Fukuhara, Courtney Evans, Rio Tomimatsu, Yoshihiro Ohzuno, Masahiro Yoshida	4. 巻 49
2. 論文標題 Hydrophobically-modified gelatin hydrogel as a carrier for charged hydrophilic drugs and hydrophobic drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Macromolecules	6. 最初と最後の頁 140 ~ 147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.227	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 武井 孝行, 高尾 莉央, 斉藤 卓也, 田尻 菜満, 吉田 昌弘	4. 巻 46
2. 論文標題 撥液性表面を利用したスラリー状カプセル原料液からのミリカプセルの作製	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学工学論文集	6. 最初と最後の頁 8 ~ 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1252/kakoronbunshu.46.8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamalalayam Rajan Sreejith, Lena Gorgannezhad, Jing Jin, Chin Hong Ooi, Takayuki Takei, Gen Hayase, Helen Stratton, Krystina Lamb, Muhammad Shiddiky, Dzung Viet Dao, Nam-Trung Nguyen	4. 巻 11
2. 論文標題 Core-shell beads made by composite liquid marble technology as a versatile microreactor for polymerase chain reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi11030242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takayuki Takei, Juri Nomura, Nguyen Duc Hanh, Yudai Yuji, Noriko Tomioka, Masahiro Yoshida	4. 巻 7
2. 論文標題 Optimization of conditions for removal of 137Cs by Rhodococcus erythropolis CS98 immobilized in agarose hydrogel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Studies in Science and Technology	6. 最初と最後の頁 123-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11425/sst.7.123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayuki Takei, Yumiko Yamasaki, Yudai Yuji, Shogo Sakoguchi, Yoshihiro Ozuno, Gen Hayase, Masahiro Yoshida	4. 巻 536
2. 論文標題 Millimeter-sized capsules prepared using liquid marbles: encapsulation of ingredients with high efficiency and preparation of spherical core-shell capsules with highly uniform shell thickness using centrifugal force	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 414-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2018.10.058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayuki Takei, Shogo Sakoguchi, Masahiro Yoshida	4. 巻 126
2. 論文標題 Efficient mixing of microliter droplets as micro-bioreactors using paramagnetic microparticles manipulated by external magnetic field	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 649-652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2018.05.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yoshiki Fukuhara, Yoshihiro Ohzuno, Takayuki Takei, Masahiro Yoshida
2. 発表標題 Effect of alkyl chain length on adsorption and release of hydrophobic drug to/from hydrophobically-modified gelatin hydrogel
3. 学会等名 Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering (APCChE) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井 孝行
2. 発表標題 気相中を調製場としたバイオインスパイアードなカプセル調製法の開発
3. 学会等名 材料化学システム工学討論会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 迫口 翔吾、武井 孝行、吉田 昌弘
2. 発表標題 拡張係数によるミリカプセルの構造予測および遠心分離技術を利用した構造制御
3. 学会等名 化学工学会 第50回秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武井 孝行
2. 発表標題 撥液表面またはリキッドマープルを利用した微生物包括疎水性カプセルの作製
3. 学会等名 化学工学会 第50回秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武井 孝行、迫口 翔吾、大角 義浩、吉田 昌弘
2. 発表標題 界面科学ならびに遠心技術を利用した気相中でのミリカプセルの構造制御
3. 学会等名 久米島ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富松 莉央, 武井 孝行, 吉田 昌弘
2. 発表標題 リキッドマール作製に用いる食用の撥液性粉末材料の開発
3. 学会等名 第5回九州地区大学-高専若手研究者研究・教育セミナー
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 微小カプセル又はビーズの製造方法	発明者 武井 孝行, 吉田 昌弘, 大角 義浩	権利者 鹿児島大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/029810	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 カプセル製造方法及びカプセル製造装置	発明者 武井 孝行, 吉田 昌弘, 大角 義浩	権利者 鹿児島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-98149	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	吉田 昌弘 (YOSHIDA Masahiro) (50315397)	鹿児島大学・理工学域工学系・教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
オーストラリア	Griffith University		