

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：24403

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15425

研究課題名（和文）マイクロスケールの化学ポテンシャル勾配を利用して駆動する両親媒性分子集合体

研究課題名（英文）Amphiphilic molecular assemblies worked by a chemical potential gradient with micro scale

研究代表者

沖田 愛利香 (Okita, Erika)

大阪府立大学・工学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：60803161

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：マイクロスケールでの物質の能動的輸送を目的とし、輸送のキャリアとして酸性溶液に可溶性カチオン性界面活性剤から成るベシクルや2種類の高分子水溶液の二相分離によって形成される水中水滴とカチオン性界面活性剤の複合体を作製しpH勾配下における挙動を観察したところpH勾配に沿うような指向性を伴う変形や移動が観察された。これらの運動はキャリアの前後における界面張力差を駆動力としていることが示唆された。指向性を踏まえて数的にキャリアの運動モデルをたて、1方向への移動強度を1割程度増加させると、ランダムに移動するキャリアと比較して到達時間が2～10倍程度短縮されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロな物体の周囲に生じた化学的性質の揺らぎ（濃度勾配など）によって引き起こされる物体の指向的な変形や移動による物質の能動的輸送を実現するために必要な知見として、輸送キャリアの普遍的な物理化学的特徴や作製のための方法論の獲得につながった。このような研究は今後、生体内などのマイクロなスケールにおける物質の送達や回収を目的とした研究につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：For the purpose of active transport of substances at the microscale, vesicles consisting of cationic surfactants soluble in acidic solutions and complexes of cationic surfactants and water droplets formed by the two-phase separation of two polymer solutions were prepared as transport carriers and their behaviors under pH gradients were observed. The vesicles deformed and the droplets translated with directionality along the pH gradient. These movements may be driven by the difference in interfacial tension before and after the carriers. A mathematical model of carrier motion was developed based on directionality, and it was found that increasing the intensity of movement of a carrier in one direction by about 10% reduced the arrival time of the object by a factor of 2-10 compared to a randomly moving carrier.

研究分野：ナノマイクロシステム

キーワード：アクティブマター ソフトマター コロイド ベシクル

1. 研究開始当初の背景

工学分野における従来の化学プロセスでは、化学反応などによって生じるマクロなポテンシャル差(温度差など)から仕事を得るエネルギー変換システムを主に利用している。これらの系は、ポテンシャル差が小さい場合、エネルギー効率が著しく低くなる傾向にある。対して、生物は等温系でマイクロなポテンシャル差(濃度勾配など)から仕事を取り出して効率的に機能しており、その生体機能を維持するために、生体内では複雑な化学的構造をもつ分子機械が自律的に運動している。例えば、白血球は、細菌による炎症部位から分泌されたサイトカインの濃度が高い方向へ自らが移動し、細菌を捕獲することができる。このような観点から、近年、自律的に運動するシステムをもつアクティブマターへの関心が高まっている。生体機能のメカニズムを理解し科学技術に応用するバイオメテイクスの分野では、複雑なタンパク質の構造解析や動的状態を詳細に解明することで、分子機械などの機能についての深い理解が進んでいる。一方、「マイクロな濃度勾配から力学的仕事をうみだす分子機械にたんぱく質などの複雑な構造は必要なのか」は必ずしも明らかではない。

2. 研究の目的

水質管理や細菌除去において目的物質を吸着する薬剤を特定の場所に能動輸送するシステムや、これまで受動拡散が移動メカニズムであったドラッグデリバリーシステム設計の発想に質的な影響を与えることを期待し、本研究では白血球などの化学走性に見られる運動を最低限模倣できるモデル系を、生体分子フリーなベシクル(リポソーム)を用いて設計し、そのメカニズムを理解することで、様々な化学走性を実現できるような、分子集合体設計法の確立を目的とした。このようなモデル系の設計は、多様で複雑な生物の化学走性に潜む物理的な普遍性の理解につながるという。

3. 研究の方法

(1) 反応・溶解に伴うベシクルの変化とベシクルへの泳動力の関係の調査

酸性溶液に可溶性カチオン性界面活性剤である Didecyldimethylammonium bromide (DDAB) から乾燥再水和法や超音波照射法を用いてベシクルを作製した。このようなベシクルの pH 勾配に対する挙動を観察し、その運動メカニズムを考察した。また、すでに高 pH 領域に向かって泳動することが分かっているアニオン性界面活性剤(オレイン酸ナトリウム)から成るベシクルを疑似的な定常 pH 勾配下で観察し、pH 勾配と泳動力の関係について調査した。

(2) 両親媒性分子を用いた物体輸送キャリアの作製と観察

2 種類の高分子溶液の混合割合を調整すると水性二相分離による水中水滴が形成されることを利用し、その界面にのみ吸着するような界面活性剤の濃度を見出すことで、球形カプセルを作製した。この球形カプセルの pH 勾配下における挙動の観察をおこなった。

(3) ベシクル運動が物質の能動輸送能力に与える影響の調査

ベシクルの化学走性による目的地までの物質輸送時間の変化について単純な式からシミュレーションをおこなった。

4. 研究成果

(1) 反応・溶解に伴うベシクルの変化とベシクルへの泳動力の関係の調査

乾燥再水和法を用いて作製した DDAB ベシクルを含む溶液に酸性溶液を拡散させ、酸性領域における pH 変動に対するベシクルの運動を観察したとき、基板にドーム状で吸着しているベシクルの内部体積を維持するような 3 次元的伸縮運動が見出された(図 1)。

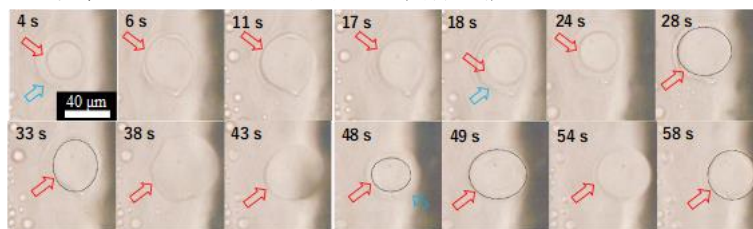


図 1 酸性溶液拡散後における DDAB ベシクルの挙動

DDAB を用いて酸性の水溶液を作製し、溶液の pH 変化を測定すると、自発的に水溶液中の pH が変化していることが分かった。そこでベシクルを含む溶液への酸性溶液の拡散前後におけるベシクルの底面積について、初期面積を S_0 、各時間における面積を S とし、ベシクルの伸縮率 S/S_0 の経時変化を観測した(図 2)。この結果からベシクルの挙動は外部から与えられた pH 変動に限るものではないことが分かり、溶液中の pH 変動に伴って、ベシクルが運動することがわかった。

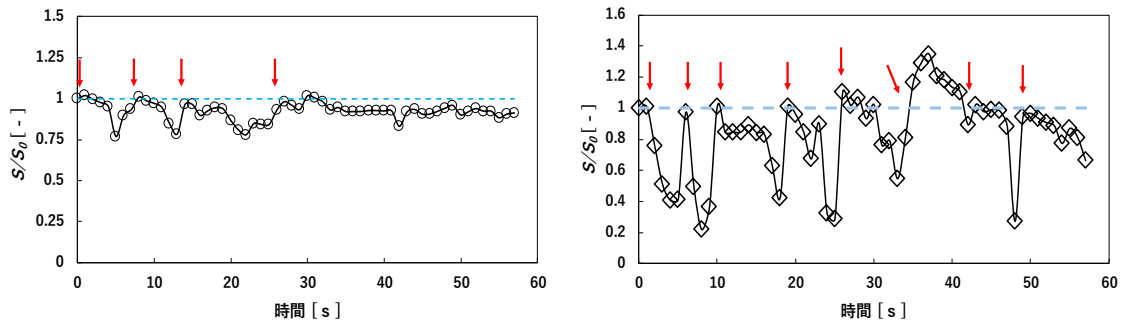


図2 DDAB ベシクルの伸縮率の経時変化 (右：酸性溶液拡散前、左：酸性溶液拡散後)

酸性溶液に可溶性カチオン性界面活性剤である DDAB を用いて超音波分散により非球形状のベシクルを作製したところ、酸性溶液などの塩を含む溶液の拡散によって円筒型のベシクルの発生とその伸縮運動を観察した。また、数秒から数十秒の運動時間では伸縮運動の方向に指向性が見られた (図3)。

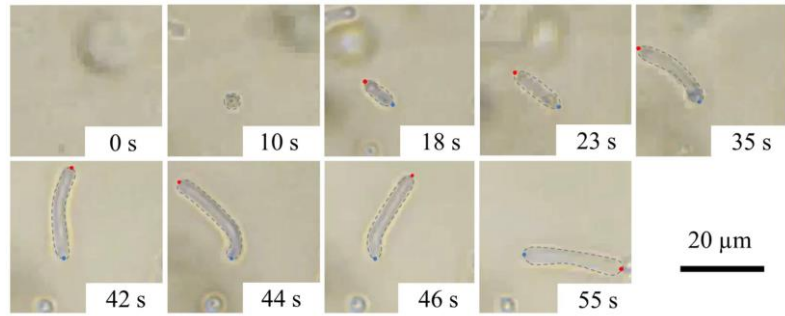


図3 KCl 水溶液の拡散による DDAB ベシクルの発生と伸長

塩基性溶液に可溶性アニオン性界面活性剤であるオレイン酸のトリウムを用いて超音波分散により作製したベシクルは熱力学的な泳動によって移動することがわかっている。このオレイン酸系ベシクルを疑似的な定常 pH 勾配下で観察し、pH 勾配の強さと泳動の駆動力の関係を定量的に評価した。熱力学的な泳動の効果によりベシクルは pH 勾配に沿った回転と移動をおこなう。

そこで回転に必要なモーメントと流体抵抗のつり合いおよび、移動のための泳動力と流体抵抗のつり合いからそれぞれの運動に必要な駆動力を求め pH 勾配の強さとその関係を求めた (図4)。誤差の範囲も踏まえるとおよそ $0.1 \text{ mm}^{-1} \leq \nabla \text{pH}$ では、 F と F' は共に ∇pH に因らず、およそ $F = 0.2 \text{ pN}$ あるいは $F' = 0.05 \text{ pN}$ となる傾向が見られた。また F' が ∇pH の非常に小さい範囲で急激に上昇する傾向が見られた。pH 勾配が存在しないとき、ベシクルは運動を行わないことから、グラフは原点である $(\nabla \text{pH}, F) = (\nabla \text{pH}, F') = (0, 0)$ を通ると考えられ、このことから F と F' は、 ∇pH の非常に小さい範囲で急激に増加し、一定値に漸近することがわかった。

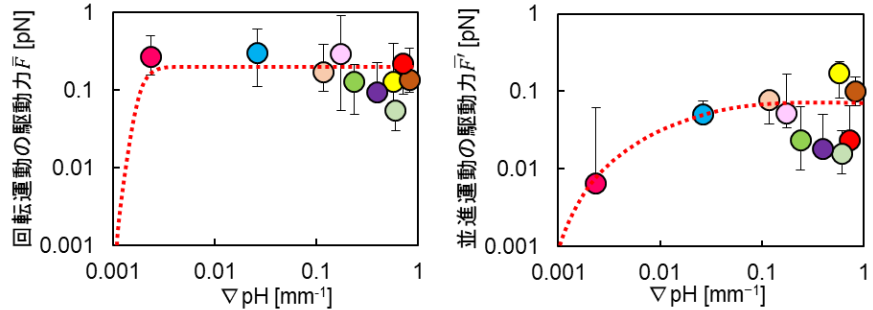


図4 ∇pH に対する回転運動の駆動力 F および並進運動の駆動力 F'

(2) 両親媒性分子を用いた物体輸送キャリアの作製と観察

2種類の高分子溶液の水性二相分離によって形成される水中水滴とカチオン性界面活性剤の複合体を酸性溶液や塩基性溶液の拡散による pH 勾配下において観察したところ、水中水滴が低 pH 側に向かって自走運動する様子が観察された。また、水滴内での対流や水滴表面での界面活性剤の移動から、水滴の自走運動は pH 勾配によって生じた界面活性剤の状態変化に起因した界

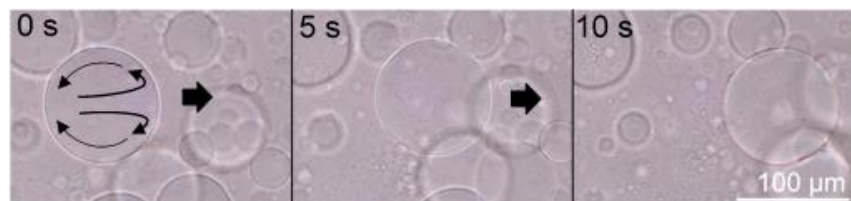


図5 pH 勾配下における DDAB を含む水中水滴の自走運動'

面張力勾配を駆動力として発生していることがわかった。

(3) ベシクル運動が物質の能動輸送能力に与える影響の調査

物体が $\Delta t=1$ の間に動ける距離を $\Delta x=-1\sim+1$ 、 $\Delta y=-1\sim+1$ としスタート地点(0, 0)からゴール(100, y)に到達するまでの t を求めたところ、ランダムに移動する物体と比較して、一方向への移動強度を一割増加させた場合は、目的地への到達時間が 2~10 倍程度短縮されることがわかった。

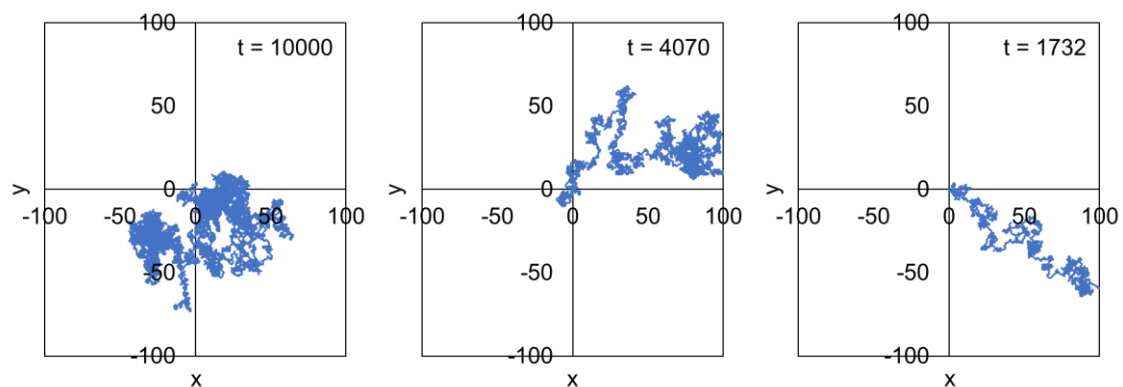


図 X 各 t までの物体の軌跡 (左: ランダム運動をおこなう物体、中央および右: 一方向への移動強度を一割増加させた物体)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nawa-Okita Erika, Nakao Yuki, Yamamoto Daigo, Shioi Akihisa	4. 巻 93
2. 論文標題 A Molecular Assembly Machine Working under a Quasi-Steady State pH Gradient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 604 ~ 610
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20190348	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 沖田愛利香
2. 発表標題 pH勾配を感知して自律運動をおこなうオレイン酸系ベシクルの運動メカニズム
3. 学会等名 第19回反好会講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nawa Erika, Nakao Yuki, Yamamoto Daigo, Shioi Akihisa
2. 発表標題 Driving force of vesicle with autonomous motion under a quasi-steady state pH gradient
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nawa Erika, Nakao Yuki, Yamamoto Daigo, Shioi Akihisa
2. 発表標題 Acid/soap vesicle working under a quasi-steady state pH gradient
3. 学会等名 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCCHE 2019)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okita Erika
2. 発表標題 Biomimetic motions of acid/soap vesicles under pH gradients
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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

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