

令和 5 年 4 月 25 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15248

研究課題名(和文) オンデマンドな物質放出システムを目指した高速光応答性分子集合体の構築

研究課題名(英文) Development of rapid photoresponsive molecular assemblies toward on-demand release of substances

研究代表者

赤松 允顕 (Akamatsu, Masaaki)

鳥取大学・工学研究科・講師

研究者番号：70801182

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)：目的とするタイミングに必要な量だけ物質放出できるオンデマンドな送達システムを構築するため、両親媒性ロフィンダイマーが形成する分子集合体構造の光応答性とモデル薬物の放出能を評価した。in situ小角中性子散乱(SANS)測定の結果、形成するミセルは紫外光ON-OFFにともない高速で伸縮することを見出した。さらに、この高速光応答性のミセルを用いることで、可溶化したモデル薬物であるカルセインやナイルレッドを迅速に放出制御することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、光刺激を利用した薬物放出システムの速度に着目し、その高速化に成功した初めての例である。分子を集合させるとフォトクロミック反応の反応率や速度が低下する従来の分子設計から脱却し、ロフィンダイマーの反応形式を逆手に取り、高速光応答性分子集合体の構築に成功した。オンデマンド性の高いドラッグデリバリーシステム(DDS)に限らず、その高速光応答性を生かした有効性成分の送達、濡れや接着性の制御、UVインク、光分子メモリ、光学材料などの開発にも本知見は活用できる。

研究成果の概要(英文)：to develop an on-demand delivery system that can release substances in the required amount at the desired timing, we evaluated the responsiveness of morphology of photoresponsive molecular assembly formed by amphiphilic lophine dimers and the ability to release model drugs. in situ small-angle neutron scattering (SANS) measurements revealed that the micelles formed by amphiphilic lophine dimers rapidly elongated and shrank with and without ultraviolet light irradiation. Furthermore, by using the rapid photoresponsive micelle, we successfully demonstrated rapidly controlled release model drugs, solubilized in the micelle.

研究分野：界面化学、超分子化学

キーワード：界面活性剤 分子集合体 光応答 可溶化 放出制御

### 1. 研究開始当初の背景

界面活性剤が形成する分子集合体構造を光刺激により変化させれば、内包した物質の放出制御が可能となり、薬物や有効成分の送達システムが構築できる。これまでに、この光応答性界面活性剤を用いた分子集合体構造の制御に関する研究が数多く展開されてきた (*Soft Matter* 2013, 9, 2365)。申請者が所属するグループでも、アゾベンゼン修飾界面活性剤を開発し、*trans-cis* 光異性化にともなうミセル構造の変化により、モデル香料の放出制御に成功している (*J. Phys. Chem. B* 2001, 17, 6072)。しかし、当研究室を含めこれまでの報告例では、分子集合体の構造変化に分~時間オーダーの光照射を必要とし、任意の瞬間に目的とする機能を発現させることは困難である。この点を克服すれば、例えば、目的とする時間に必要とする量の薬物を患部に放出でき、効率的かつ的確であるオンデマンドな薬剤送達システムが実現できる (図 1)。それには、分子集合体の構造制御を高速で成し遂げる必要がある。

そこで申請者はロフィンダイマーという光応答性分子に着目した (図 2a)。この分子は紫外 (UV) 光照射にともない 2 分子のロフィルラジカルに解離し、この反応種は熱的に再結合する。しかし、ロフィルラジカルは溶液中を自由拡散するため、この再結合反応は極めて遅い。一方、Abe らはこのラジカルを抑制するため、ロフィン骨格同士を化学的に架橋することで、再結合反応がミリ秒オーダーまで高速化することに成功した (*Org. Lett.* 2008, 10, 3105)。この知見を基に、申請者は過去に、ミセル内部の閉じた凝集空間をロフィルラジカルを抑制し、再結合反応の速度向上を図った。結果として、新たに合成した両親媒性ロフィンダイマー (図 2b、3TEG-LPD) が形成するミセル中ではこの再結合反応が、自由にラジカルが拡散可能な有機溶媒中に比べ、約 800 倍も促進した (*Chem. Commun.* 2019, 55, 9769)。さらに、紫外光照射 ON-OFF にともない、水溶液の表面張力を秒オーダーで可逆的に制御できることを明らかにした。しかし、光刺激にともなう分子集合体構造の高速変化や迅速な薬物放出制御には至っていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、(1) 両親媒性ロフィンダイマーが形成するミセルの光照射にともなう構造変化の解析、(2) ミセル内部に可溶化されたモデル薬物の放出制御、(3) 親水基構造の改変がミセルの光応答性に与える影響を検討し、高速光応答性分子集合体の確立と機構解明を実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 両親媒性ロフィンダイマーが形成するミセルの光照射にともなう構造変化の解析

両親媒性ロフィンダイマーとして、ロフィン骨格にトリエチレングリコール (TEG) が 3 つ導入された 3TEG-LPD、6 つとヘキシル基 1 つ導入された 6TEG-LPD をそれぞれ合成した。UV 光照射 ON-OFF にともなう、迅速なロフィンダイマーのフォトクロミック反応とミセル構造変化を追跡するためには、小角中性子散乱 (SANS) に UV 光照射ランプと紫外・可視 (UV/vis) 吸収分光器をドッキングさせた新たな装置系を、茨城県東海村にある J-PARC (Japan Proton Accelerator Research Complex) 研究施設の大角中性子源に設置された SANS 装置 (BL-15、大観) に本装置系を構築した (図 3)。これにより、光照射にともなうフォトクロミッ

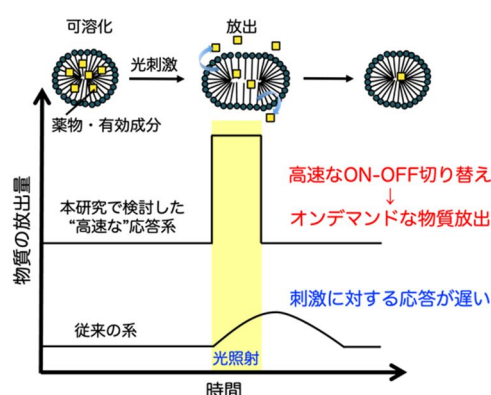


図 1. 光応答性分子集合体による物質の放出制御。

それには、分子集合体の構造制御を高速で成し遂げる必要がある。

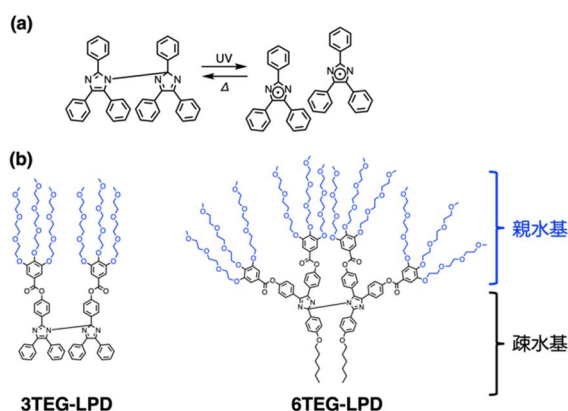


図 2. ロフィンダイマーのフォトクロミック反応(a)と両親媒性ロフィンダイマーの分子構造(b)。

さらに、紫外光照射 ON-OFF にともない、水溶液の表面張力を秒オーダーで可逆的に制御できることを明らかにした。しかし、光刺激にともなう分子集合体構造の高速変化や迅速な薬物放出制御には至っていない。

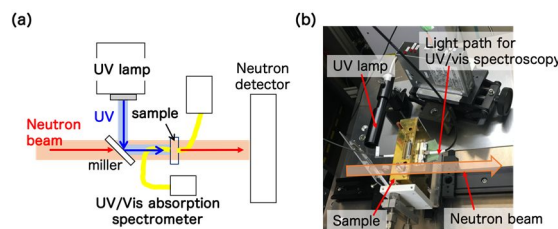


図 3. 開発した in situ SANS システムの概略 (a)と写真(b)。

ク反応が進行した後、ミセル構造変化がどのような時間スケールで起きるのかを詳細に調べることができる。3TEG-LPD ならびに 6TEG-LPD の 10 mM 重水溶液を調製し、評価に用いた。

## (2) ミセル内部に可溶化されたモデル薬物の放出制御

モデル薬物として、蛍光性のカルセインとナイルレッドをそれぞれ、両親媒性ロフィンダイマーの溶液に可溶化させた。この溶液に対して UV 光を照射しながら蛍光スペクトルを測定し、モデル薬物の光放出制御を検討した。

## (3) 親水基構造の改変がミセルの光応答性に与える影響

3TEG-LPD の親水基を直鎖状にした PEG8-LPD を新たに合成し、3TEG-LPD と同様にモデル薬物の光放出能を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 両親媒性ロフィンダイマーが形成するミセルの光照射にともなう構造変化の解析

10 mM 3TEG-LPD 重水溶液の SANS プロファイルを図 4a に示す。モデル解析の結果、得られたプロファイルは楕円体モデルによくフィットし、短半径は約 28 Å、長半径は約 47 Å であった。このミセル溶液に UV 光を照射すると、長半径が約 70 Å へ直ちに变化した。一方、短半径に変化はなかった。次に、UV 光照射を止めると、プロファイルは直ちに照射前の曲線形状に戻り、迅速にミセル構造が元へ戻ることが分かった。これより、UV 光照射にともない 3TEG-LPD は長半径の方向に伸縮することが明らかとなった。一方、6TEG-LPD は、半径約 28 Å の球体のミセルが形成することが分かったものの、UV 光を照射してもプロファイルに変化はなかった(図 4b)。6TEG-LPD は UV 光照射にともないラジカル体へ解離するものの、フレキシブルなヘキシル基が全体としてミセル構造の変化を抑えていると考えられる。

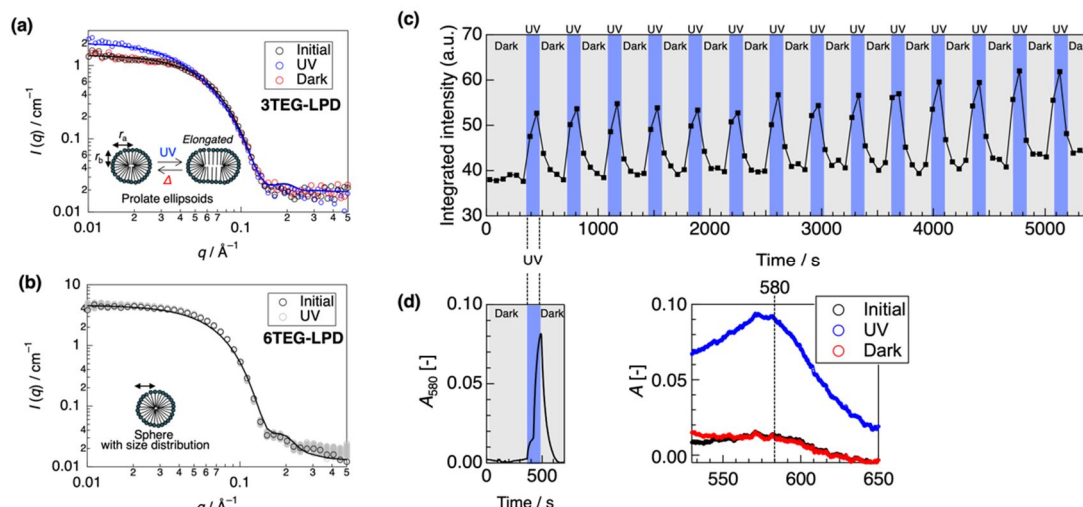


図 4. UV 光照射下における 10 mM 3TEG-LPD および 6TEG-LPD 重水溶液の SANS プロファイル (a および b). 10 mM 3TEG-LPD 重水溶液の SANS プロファイルにおける  $q$  値 0.01~0.05 Å<sup>-1</sup> の範囲の強度積分の時間変化 (2 分間の UV 光照射、4 分間の暗所静置) (c). UV 光照射 ON-OFF 過程における UV/vis 吸収スペクトルの同時測定結果と 580 nm における吸光度の経時変化。

UV 照射過程におけるミセル構造の変化を追跡するため、UV 光照射 2 分間 / 暗所静置 4 分間のサイクルを複数回行った。その際の SANS プロファイルの強度を分かりやすく評価するため、 $q$  値が 0.01~0.05 Å<sup>-1</sup> における 60 秒おきのプロファイルの強度積分値を時間に対してプロットした(図 4c)。その結果、この紫外光照射 ON-OFF にともなうミセル構造の伸長・収縮のプロセスは、ともに 60 秒以内に完了することが分かった。

さらに、紫外-可視吸収スペクトルの同時測定を行った。紫外光照射にともないロフィルラジカルに由来する 580 nm の吸収ピークが上昇した(図 4d)。光照射 ON-OFF にともなう吸光度の変化は、SANS の積分値変化とほぼ一致した。これより、ロフィルラジカルの光異性化反応とタイムラグがなく、ミセル構造の変化が起こることが明らかとなった。以上より、3TEG-LPD が形成するミセルは、紫外光照射にともない高速で可逆的に構造変化することを見出した。

### (2) ミセル内部に可溶化されたモデル薬物の放出制御

高速光応答する 3TEG-LPD ミセルを用いたモデル薬物の放出制御を検討した。モデル薬物として、蛍光性を持つカルセインを、3TEG-LPD のミセル水溶液中に可溶化させた。蛍光スペクトル測定の結果、530 nm にカルセイン由来のピークが現れ、紫外光照射にともないピークの短波長シフトと強度の低下が見られた(図 5a)。この変化はカルセインが、低極性なミセル内部から、極性の高い水中(あるいは親水基近傍)に移動したことを示唆している。これより、光照射にと

もないミセル中からのカルセインが示された。また、光照射の停止にともない蛍光強度が 83% 程度まで回復した (図 5b)。これは、放出されたミセルが再内包されたことを示唆している。

さらに、カルセインよりもより疎水性の蛍光性モデル薬物であるナイルレッドでも同様の評価を行った。結果として、モデル薬物の親水性・疎水性に関わらず、UV 光照射にともなう速やかな放出と照射停止時の再内包が観測された。一方、再内包の効率に着目すると、ナイルレッドではカルセインよりも高い 99% という値が得られた。疎水性のナイルレッドはミセル内部の環境を好み、より効率的に再内包されると考えられる。

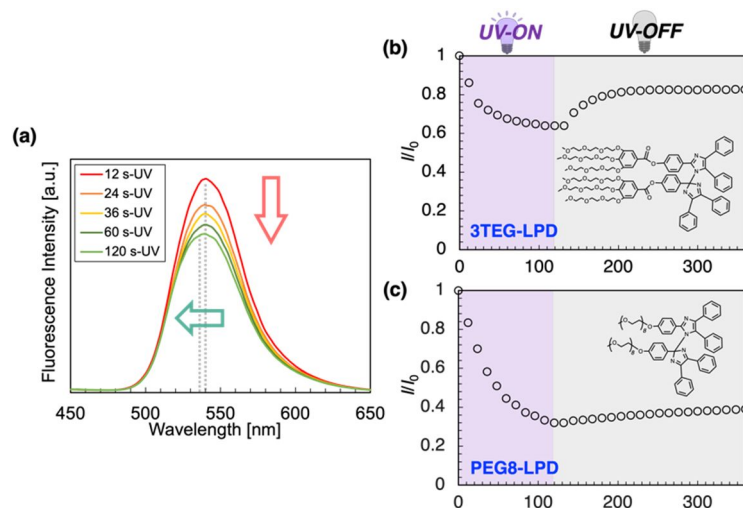


図 5. 5 mM 3TEG/0.3 mM カルセイン水溶液の UV 光照射にともなう蛍光スペクトルの変化 (a). UV 光 ON-OFF 過程における蛍光強度比の変化 (b : 3TEG-LPD、c : PEG8-LPD).

### (3) 親水基構造の改変がミセルの光応答性に与える影響

両親媒性ロフィンダイマーの親水基構造の改変により、ミセル形成能や分子の充填状態が、モデル薬物の放出挙動に影響を与えるかを評価した。親水基として直鎖状のエチレングリコール鎖を導入した両親媒性ロフィンダイマー (PEG8-LPD) を合成した。各濃度の PEG8-LPD 水溶液に対する表面張力測定を測定した。解析の結果、PEG8-LPD の臨界ミセル濃度 (cmc) は  $3.10 \mu\text{M}$ 、分子占有面積  $A$  は  $1.00 \text{ nm}^2$  であり、3TEG-LPD (cmc =  $0.80 \mu\text{M}$ 、 $A = 2.10 \text{ nm}^2$ ) と比較して、親水性ならびに分子パッキング性が高い界面活性剤であることが明らかとなった。同様に、可溶化させたカルセインの放出実験を実施した。UV 光照射にともなう速やかな放出が観測された一方、照射停止時の再内包が PEG8-LPD ではほとんど観測されなかった (図 5c)。これより、親水基を構成するエチレングリコール鎖のパッキングや配向が、被可溶化物質であるモデル薬物の放出挙動に大きく影響することを見出した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Akamatsu Masaaki, Kobayashi Kazuki, Iwase Hiroki, Sakaguchi Yoshifumi, Tanaka Risa, Sakai Kenichi, Sakai Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid controlled release by photo-irradiation using morphological changes in micelles formed by amphiphilic lophine dimers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10754
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90097-7	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 -
1. 著者名 Akamatsu Masaaki, Saito Kai, Iwase Hiroki, Ogura Taku, Sakai Kenichi, Sakai Hideki	4. 巻 37
2. 論文標題 Contrast Variation Small-Angle Neutron Scattering Study of Solubilization of Perfumes in Cationic Surfactant Micelles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10770 ~ 10775
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.1c01489	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 -
1. 著者名 Akamatsu Masaaki, Kimura Ayumi, Yamanaga Koji, Sakai Kenichi, Sakai Hideki	4. 巻 57
2. 論文標題 Anion- interaction at the solid/water interfaces	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 4650 ~ 4653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D1CC01186C	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 -
1. 著者名 Sakaguchi, Y.; Kasai, S.; Oh-uchi, K.; Morikawa, T.; Iwase, H.; Akamatsu, M.; Sakai, H.; Simon, A.-A. A.; Mitkova, M.; Takahashi, R.	4. 巻 33
2. 論文標題 Recent Development of the Sample Environment for Light Irradiation Experiments at the Materials and Life Science Experimental Facility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JPS Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7566/JPSCP.33.011100	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 赤松 允顕	4. 巻 93
2. 論文標題 光で機能が制御された分子集合体の解析とその応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Jpn. Soc. Colour Mater.	6. 最初と最後の頁 210-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Akamatsu Masaaki, Morita Tatsuki, Kobayashi Kazuki, Iwase Hiroki, Sakai Kenichi, Sakai Hideki	4. 巻 638
2. 論文標題 Controlled ?recombination rate of lophyl radicals in cationic surfactant micelles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects	6. 最初と最後の頁 128319 ~ 128319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfa.2022.128319	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 Iwase Hiroki, Akamatsu Masaaki, Inamura Yasuhiro, Sakaguchi Yoshifumi, Morikawa Toshiaki, Kasai Satoshi, Oh-uchi Keiichi, Kobayashi Kazuki, Sakai Hideki	4. 巻 56
2. 論文標題 New measurement system based on small-angle neutron scattering for structural analysis of light-responsive materials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Applied Crystallography	6. 最初と最後の頁 110 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1107/S1600576722011104	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 Akamatsu Masaaki, Yamanaga Koji, Tanaka Kohei, Kanehara Yurina, Sumita Masato, Sakai Kenichi, Sakai Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Anion- Interactions in Monolayers Formed by Amphiphilic Electron-Deficient Aromatic Compounds at Air/Water Interfaces	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Langmuir	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) 10.1021/acs.langmuir.3c00127	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 Akamatsu Masaaki	4. 巻 72
2. 論文標題 Inner and Interfacial Environmental Nanoarchitectonics of Supramolecular Assemblies Formed by Amphiphiles: from Emergence to Application	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 105 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess22364	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masaaki Akamatsu, Kazuki Kobayashi, Hiroki Iwase, Kenichi Sakai, Hideki Sakai
2. 発表標題 Rapid Control of Interfacial Properties using Photoresponsive Molecular Assemblies Formed by Amphiphilic Lophine Dimers
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤松允顕、木村歩実、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 固体/水界面におけるアニオン- 相互作用の評価
3. 学会等名 第72回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Akamatsu, Kazuki Kobayashi, Hiroki Iwase, Kenichi Sakai, Hideki Sakai
2. 発表標題 Rapid Controls of Interfacial Properties by Photoirradiation using Amphiphilic Lophine Dimers
3. 学会等名 日本油化学会第60回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Akamatsu, Kazuki Kobayashi, Hiroki Iwase, Kenichi Sakai, Sakai Hideki
2. 発表標題 Photo-Induced Rapid Controlled Release Using Amphiphilic Lophine Dimer
3. 学会等名 日本油化学会第59回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋良輔、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 in-situ小角中性子散乱を用いた光応答性可溶化制御システムの解析
3. 学会等名 2020年度色材研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 盛田竜輝、小林一貴、岩瀬裕希、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 ミセル内部を用いたロフィルラジカルの再結合速度制御
3. 学会等名 第71回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中理紗、小林一貴、岩瀬裕希、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 両親媒性ロフィンダイマーが形成する分子集合体を用いた可溶化能の高速光制御
3. 学会等名 第38回高分子学会千葉地域活動若手セミナー
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Masaaki Akamatsu
2. 発表標題 Emergence and Applications of Supramolecular Functions using Inner Environments of Self-Assemblies
3. 学会等名 2nd World Congress on Oleo Science (WCOS 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中理紗、小林一貴、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 両親媒性ロフィンダイマーが形成する分子集合体を用いた被可溶化物質の光放出制御とそのダイナミクス
3. 学会等名 第73回コロナイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中原葉月、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 両親媒性ロフィンダイマーが形成する分子集合体を用いた被可溶化物質の光放出制御とそのダイナミクス
3. 学会等名 第73回コロナイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原広人、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 インジゴ誘導体の光異性化に与える媒体環境の影響
3. 学会等名 第73回コロナイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井健、山永功二、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹
2. 発表標題 両親媒性ナフタレンジイミドが形成する分子集合体構造のアニオン応答性：アニオン種の依存性
3. 学会等名 第73回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中井悠登、石井政輝、田中浩平、赤松允顕、酒井健一、酒井秀樹、有賀克彦
2. 発表標題 膜相転移が気-水界面上のアニオン- 相互作用に与える影響
3. 学会等名 第73回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2022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