

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19892

研究課題名（和文）自己乳化現象の制御による「超低密度」多孔質シート・ファイバー作製に向けた挑戦

研究課題名（英文）Challenge to fabricate "ultra-low-density" porous sheets and fibers by controlling self-emulsification phenomenon

研究代表者

村上 義彦（Murakami, Yoshihiko）

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00339748

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本申請課題では、「超低密度」多孔質材料作製法をシートなどのさまざまな材料の作製に応用し、材料作製プロセスにおけるエマルジョンの挙動の解明、およびコロイド材料をハイブリッド化する技術の確立を目指した。その結果、（特にシート形成時の）自己乳化エマルジョンの挙動が明らかになり、シートの両面の物性（空孔径・空孔径）や薬物放出特性が制御可能であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「超低密度」のファイバーやシートは、柔軟性が高い人工神経や、細胞培養速度が極めて速い再生医療用の足場材料などの実現にもつながり、患者の治療期間の短縮（医療費の軽減）などの社会的な波及効果も高い。

研究成果の概要（英文）：In this project, we applied "ultra-low density" porous material fabrication method to the fabrication of various materials such as sheets, aiming to elucidate the behavior of emulsions in the material fabrication process and to establish a technology for hybridization of colloidal materials. As a result, the behavior of self-emulsifying emulsions (especially during sheet formation) was clarified, and it was found that the physical properties (such as pore diameters) and drug release properties of the sheet can be controlled.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：シート

1. 研究開始当初の背景

現在までに本研究代表者は、両親媒性高分子(界面配向用)と疎水性高分子(粒子形成用)を有機溶媒に溶解し、水と接触させるだけで自然に乳化現象が生じることを発見し、二液の接触後に「1回の機械的な乳化操作」を行うだけで多孔質粒子を作製できることを報告した(Takami and Murakami, Langmuir (2014))。従来の常識で考えると、「1回の機械的な乳化操作」では「一次エマルジョン(o/w エマルジョン。油相が水相に分散)」しか得られないため、そのエマルジョンを乾燥しても「無空孔」粒子が形成する。しかし本手法では、形成条件を適切に選択することによって、「1回の機械的な乳化操作」のみで「二次エマルジョン(w/o/w エマルジョン。水相を保持した油相(w/o エマルジョン)が水相に分散)」が形成し、そのエマルジョンを乾燥することによって「多孔質」粒子が得られる。この技術は、本研究代表者が発見した「両親媒性高分子の存在下で水と油を接触させると自然に乳化現象が生じ(自己乳化現象)その後の機械的な乳化プロセスにおいても、自己乳化で生じた液滴が保持される」という現象を利用する独自のアプローチによる。さらに、自己乳化という「自然に生じる不安定な乳化現象」を粒子内部の構築に巧みに利用するため、その不安定さから粒子内部の空隙が大きくなり、従来の多孔質粒子(タップ密度: 0.2~0.5 g/cm³)と比較して「超低密度」な多孔質粒子(タップ密度: 0.05 g/cm³)が得られることを明らかにしている。この技術を粒子以外の材料形態に拡張できれば、幅広い医療応用が可能になると思われる。例えば、「超低密度」のファイバーやシートは、柔軟性が高い人工神経や、細胞培養速度が極めて速い再生医療用の足場材料などの実現にもつながり、患者の治療期間の短縮(医療費の軽減)などの社会的な波及効果も高いため、より低いタップ密度を示す「超低密度」材料の開発は重要である。多孔質粒子は医療用粒子、クロマトグラフィー用の充填吸着体、電池用の電極、フィルター材、断熱材、吸音材などの幅広い用途で現在用いられている。本研究構想に挑戦し、自己乳化現象を巧みに利用することによって、シートやファイバーなどのさまざまな形態の有機・無機材料を低密度化することが可能になれば、数多くの既存マテリアルの新たな用途・機能開拓の実現にもつながる。

2. 研究の目的

本申請課題では、この「超低密度」多孔質材料作製法をシートなどのさまざまな材料の作製に応用し、材料作製プロセスにおけるエマルジョンの挙動の解明、およびコロイド材料をハイブリッド化する技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

トルエンとジクロロメタンの混合有機溶媒に界面活性剤(末端メトキシ化ポリエチレングリコール-*b*-ポリ乳酸(PEG-PLA) 組成: 8400-7600) およびシート形成剤(ポリ乳酸(PLA) $M_n = 75000 \sim 120000$)を溶解し、高分子含有有機溶媒を調製した。有機溶媒を純水の水面上に添加し、溶媒除去と乾燥を経てシートを回収し、シートの外観、両面および断面の形態、空孔径、膜厚を評価した。高分子の重量添加比が多孔質シートの物質放出に及ぼす影響を評価するために、疎水性物質(2-ナフトール)を溶解した有機溶媒を調製し、PEG-PLA と PLA を 1:1、1:4、1:15 および 0:1 の重量添加比で溶解することで高分子含有有機溶媒を調製した。10°Cにおいて有機溶媒を純水に添加し、溶媒除去と乾燥を経てシートを作製した。作製したシートを用い、シートの片面(調製時に二液界面側)を薬物放出面として、放出面の表面形態および物質放出挙動を評価した。

4. 研究成果

シートの形成と薬物放出特性の結果に絞って簡潔に説明する。

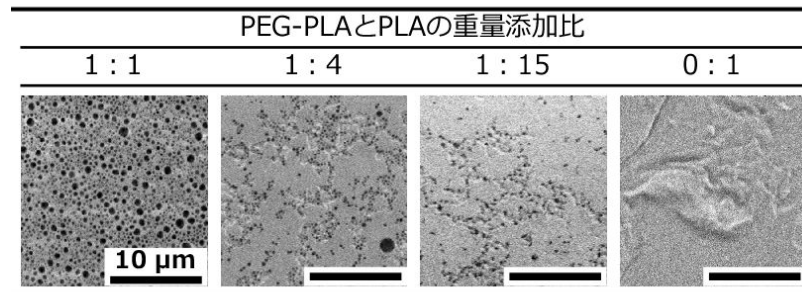
温度がシートの形成に及ぼす影響を評価した。10°Cおよび 30°Cにおいて作製したシートの外観、両面と断面の形態を Table 1 に示した。シートの外観より、低温ではシートの中心部から外縁部までの白色領域の分布が均一になる傾向が得られた。これは、有機溶媒の蒸発挙動にともなうエマルジョンの移動に由来し、温度勾配によるエマルジョンの移動が高温より低温の方が小さくなるため、低温では均一なシートが得られたと考えられる。また、SEM による観察より、低温においてシートを作製することによって、表面および内部に多孔質構造が形成しやすいことがわかった。

つぎに、高分子の総重量を固定した上で、PEG-PLA と PLA の重量添加比がシートの表面形態および物質放出挙動に及ぼす影響を評価した。シートの二液界面側の形態を評価したところ、PLA に対する PEG-PLA の重量添加比の減少にともない、空孔数が減少する傾向が得られた(Fig. 1(a))。これは、PEG-PLA の重量の減少によってエマルジョンの生成量が減少し、空孔数が減少したためであると考えられる。また、疎水性物質の放出結果より、PLA に対する PEG-PLA の

Table 1 多孔質シートの外観、両面形態、断面形態に及ぼす温度の影響

温度 [°C]	外観	気液界面	二液界面	断面
10				
30				

(a) 二液界面側の形態



(b) 2-ナフトールの放出率

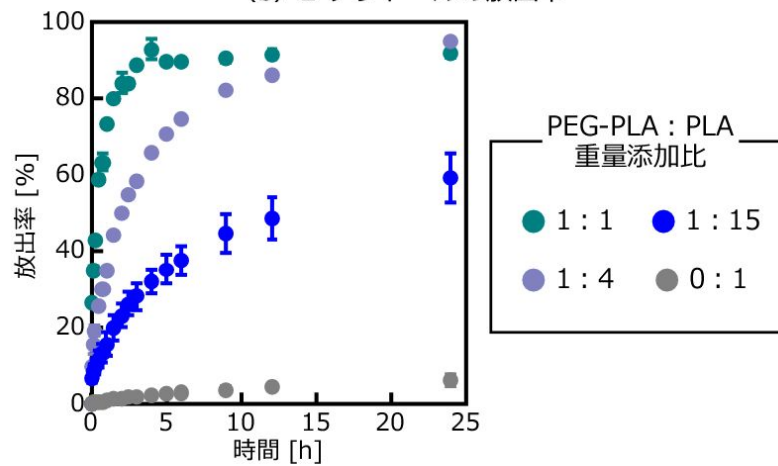


Fig. 2 PEG-PLA と PLA の重量添加比が異なるシートの (a) 形成時の二液界面側の表面形態 および (b) 疎水性物質の放出率

重量添加比の減少にともない、シートからの疎水性物質の放出速度が抑えられることが示唆された (Fig. 1 (b))。これは、空孔数の減少に起因する放出面の面積の減少と、PEG-PLA の PEG 鎖に起因する親水性の低下に起因していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 BUI TUAN VU、西村真之介、村上義彦
2. 発表標題 自己乳化現象を利用した多孔質シート作製のための新技術
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間翔也, 村上義彦
2. 発表標題 複数の多糖から形成した薬物徐放性シートの開発
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯井彩, 佐藤拓未, 村上義彦
2. 発表標題 生体組織に接着する多糖シートの開発
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 BUI TUAN VU、西村真之介、村上義彦
2. 発表標題 自己乳化現象を利用した多孔質シート作製のための新技術
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間翔也, 村上義彦
2. 発表標題 複数の多糖から形成した薬物徐放性シートの開発
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯井彩, 佐藤拓未, 村上義彦
2. 発表標題 生体組織に接着する多糖シートの開発
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 BUI TUAN VU、村上義彦
2. 発表標題 自己乳化現象を巧みに利用した多孔質シート作製のための新技術
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間翔也, 村上義彦
2. 発表標題 複数の多糖から形成した薬物徐放性シートの開発
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 BUI TUAN VU、村上義彦
2. 発表標題 自己乳化現象を利用した物質放出挙動を制御可能な多孔質シートの開
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間翔也，村上義彦
2. 発表標題 ヒアルロン酸-キトサンから形成した薬物徐放性シートの作製と物質放出特性評価
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
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
---------	---------