

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32644

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19928

研究課題名（和文）新溶媒としての液化ガスを利用した生分解性ナノ薄膜スプレー法の確立と医用展開

研究課題名（英文）Development of biodegradable spray using liquefied gases for biomedical application

研究代表者

岡村 陽介（Okamura, Yosuke）

東海大学・マイクロ・ナノ研究開発センター・教授

研究者番号：40365408

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）：生分解性高分子は熱可塑性を示すため、一般的に溶融成形でフィルムや繊維等の製品に加工される。有機溶媒にも可溶であるが、一部の低極性溶媒にしか溶解しない。本研究では、液化ガスが生分解性高分子の新しい溶媒になることを見出し、一吹きで標的患部をラッピングする薄膜スプレー法を提案した。その医用応用として、紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーを創製し、UVケア材料として機能することを実証するとともに、色素性乾皮症に適用できる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、液化ガスが生分解性高分子の新しい溶媒になることを見出した点は学術的意義が大きいと考えられる。また、本手法は従来の溶融工程や一般有機溶媒を使用せず、液化ガスを瞬時に気化させて大面積に薄膜化する技術である。あらかじめ成型加工した材料ではないため、標的部位の形状問わず薄膜を貼り付けることができる点も学術的意義は大きい。また、本成果は、医療用途に限らず環境配慮型材料への応用も期待できる。

研究成果の概要（英文）：In general, biodegradable polymers exhibit thermoplasticity and are melt-processed into products such as films and fibers. They are also soluble in versatile organic solvents. In this study, we found that liquefied gas can be a new solvent for biodegradable polymers, resulting in the biodegradable spray to provide thin-films on target surfaces. For biomedical application, we demonstrated that the biodegradable thin-film spray containing UV absorbers can act as a UV care material against xeroderma pigmentosum etc.

研究分野：生体材料学

キーワード：生分解性高分子 液化ガス 紫外線吸収剤

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生分解性高分子は、その名の通り生体内で加水分解・吸収される高分子である。医療分野では、この分解特性を利用した骨接合材や縫合糸等に臨床応用されている^[1]。近年、マイクロプラスチックによる環境負荷の懸念が高まり、環境に優しい高分子としても再注目されている。生分解性高分子は熱可塑性を有するため、一般的に溶融成形でフィルムや繊維等に加工される。有機溶媒にも可溶であるが、一部の低極性溶媒にしか溶解しない。他方、液化ガスとは常温・常圧で気体であるが、加圧すると液化する有機化合物をさす。有効成分の噴射剤としてスプレー缶に加圧・充填され、噴射された液化ガスは、瞬時に気化して有効成分が標的界面に塗布される。

2. 研究の目的

本研究では、液化ガスを生分解性高分子の新溶媒とする発想を実現し、一吹きで標的患部をラッピングする薄膜スプレー法を確立、医用展開を図る。本法は、従来の溶融工程や一般有機溶媒を使用せず、液化ガスを瞬時に気化させて大面積に薄膜化する技術となる。医用展開例として、色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum, XP) モデルマウス^[2]を用いて薄膜スプレーのUVケア特性を評価した。XPとは、紫外線によるDNA障害の修復異常により高頻度で皮膚がんを発症する遺伝性疾患である。

3. 研究の方法

(1) 紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーの創製と物性

生分解性高分子 (ポリ-D,L-乳酸: PDLLA or ポリ-L-乳酸: PLLA) を耐圧管に封入後、液化ガスを充填させて溶解性試験を行った。得られたPDLLAスプレー剤を異なる距離 (距離: 5-20 cm, 3 s) から噴射し、標的部位に形成されたスプレー薄膜の面積と均質性から噴射距離を最適化した。紫外線吸収剤 (2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (Oxybenzone-3: OB), 1-(4-*tert*-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1,3-propanedione (Abobenzone: AB)) を溶解させたPDLLAスプレー剤を調製した。シリコン基板にスプレー剤を噴射後、走査型電子顕微鏡 (FE-SEM, S-4800, HITACHI 社製) にて表面観察した。また、石英基板にスプレー剤を噴射後、紫外・可視分光光度計 (UV-2600, 島津製作所製) にて紫外線吸収能を評価した。

(2) 紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーの機能評価

既報^[2]に従って、XPのモデル動物であるXPA遺伝子欠損マウスの耳、背部皮膚の一部に薄膜スプレー剤を適用した後、UV照射 (1.0 kJ/m²) し、全身状態・耳厚・水分蒸散量 (TEWL) および皮膚組織から紫外線防御能を評価した。

4. 研究成果

(1) 紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーの物性

PLLA粉末を封入した耐圧管に液化ガスを充填ところ、一切溶解しなかった。しかし、PDLLA粉末の場合、液化ガスに均質に溶解する現象を発見した^[3]。実際、PDLLAスプレー剤を噴射したと

ころ、標的部位に PDLLA 薄膜が形成されることが確認できた。次いで、PDLLA スプレー剤の最適な噴射距離を検証したところ、噴射距離が増大すると共に噴射面積は増大した。しかし、噴射距離が 10 cm 以下の近い条件では、標的部位上で PDLLA の吹き溜まりができること、20 cm 以上の場合は、噴射面積が広がりすぎて薄膜が不均一になることが判明した。従って、均質な薄膜が形成できる噴射距離を 15 cm と決定した。

基板上に PDLLA スプレー剤を噴射したところ、白濁した PDLLA 薄膜が形成された。表面を SEM 観察したところ、粒子が連なった鎖状構造を呈していた。この表面状態から、光の乱反射により白濁したと考えられる。他方、紫外線吸収剤を添加した場合、平滑な薄膜となり透明性が向上した。これは、紫外線吸収剤が可塑剤としても機能し、基板に対する濡れ性が向上したためと考えられる。以上より、液化ガスは PDLLA の新溶媒として利用でき、液化ガスを瞬時に気化させて PDLLA 薄膜を形成させる技術を確立した。

(2) 紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーの機能評価

XPA 遺伝子欠損マウスに UV 照射したところ、強い日焼け反応を示し、耳厚と背部の TEWL が増加するとともに、角質層の欠損や皮膚への白血球の浸潤が認められた。他方、紫外線吸収剤含有 PDLLA スプレー剤を適用した皮膚は正常に保たれていた。以上より、紫外線吸収剤含有生分解性薄膜スプレーは UV ケア材料として機能することを実証するとともに、XP に適応できる可能性を見出した。

<引用文献>

- [1] 秋吉 一成, 石原 一彦, 山岡 哲二監修, 先端バイオマテリアルハンドブック, NTS (2012)
- [2] Hatanaka, T., Ramphai, K., Takimoto, S., Kanda, H., Motosugi, N., Kimura, M., Mabuchi T., Oyama, M., Takeuchi, T. and Okamura Y. Potential UV-protective effect of freestanding biodegradable nanosheet-based sunscreen preparations in XPA-deficient mice. *Pharmaceutics* **14**, 431 (2022).
- [3] 特願 2022-35200. エアゾール組成物及びエアゾール製品並びに生分解性ポリマー薄膜の製造方法.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名	岡村 陽介, レームパイ K, 瀧本 駿, 神田 裕美, 小野 桜, 大寺 桃鈴, 坂井 亜由美, 本杉 奈美, 木村 穰, 馬淵 智生, 畑中 朋美.
2. 発表標題	UVケアを指向した生体界面に貼付可能な高分子ナノ薄膜の設計と機能
3. 学会等名	第71回高分子討論会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	西村 万由子, 大山 翠, 大寺 桃鈴, 坂井 亜由美, 武内 智春, 西片 百合, 中島 康友, 上條 北斗, 岡村 陽介, 畑中 朋美.
2. 発表標題	生分解性ポリマー薄膜を形成するスプレー型サンスクリーン剤による紫外線防御効果.
3. 学会等名	日本薬剤学会 第38年会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	岡村 陽介, 小野 桜, 大寺 桃鈴, 飯山 貴大, 坂井 亜由美, 西村 万由子, 西片 百合, 中島 康友, 上條 北斗, 畑中 朋美.
2. 発表標題	新溶媒としての液化ガスを利用した生分解性薄膜スプレー法の確立と医用展開.
3. 学会等名	第72回高分子討論会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	岡村 陽介.
2. 発表標題	2次元バイオマテリアルとしての高分子ナノ薄膜 ~設計・物性・医工学応用展開~
3. 学会等名	第2回高分子相模セミナー（招待講演）
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 牧野 滉平, 西村 万由子, 大山 翠, 武内 智春, 森川 明希乃, 西片 百合, 中島 康友, 上條 北斗, 岡村 陽介, 畑中 朋美.
2. 発表標題 生分解性ポリマー薄膜を形成するスプレー型サンスクリーン剤の特性評価.
3. 学会等名 日本薬剤学会 第39年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 エアゾール組成物及びエアゾール製品並びに生分解性ポリマー薄膜の製造方法	発明者 日野 朋美、岡村 陽介、西片 百合、中島 康友、上條 北斗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-35200	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

岡村研究室ホームページ (https://sites.google.com/view/okamura/lab/)

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	畑中 朋美 (HATANAKA Tomomi) (10198749)	城西大学・薬学部・教授 (32403)	

	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
研究協力者	小野 桜 (ONO Sakura)	東海大学・工学部応用化学科・学部生 (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	大寺 桃鈴 (ODERA Momori)	東海大学・工学部応用化学科・学部生 (32644)	
研究協力者	飯山 貫大 (IIYAMA Kanta)	東海大学・工学部応用化学科・学部生 (32644)	
研究協力者	坂井 亜由美 (SAKAI Ayumi)	東海大学大学院・工学研究科・大学院生 (32644)	

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