

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24710124

研究課題名(和文)高規則性ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスによる単分散エマルションの作製

研究課題名(英文)Preparation of monodisperse emulsion droplets by membrane emulsification using anodic porous alumina

研究代表者

柳下 崇 (Yanagishita, Takashi)

首都大学東京・都市環境科学研究科・助教

研究者番号：50392923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：ナノホールアレー構造材料である高規則性陽極酸化ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスにより、サイズの均一な水ゲル微粒子の作製が可能であった。本プロセスでは、用いるポーラスアルミナの細孔径を変化させることにより、水ゲル微粒子サイズの制御が可能であり、細孔サイズと微粒子サイズは直線的な関係を示すことが確認された。本プロセスは、サイズが制御された単分散水ゲル微粒子を高スループットに作製可能であるため、得られた単分散水ゲル微粒子は、ドラッグデリバリーシステムの薬物キャリアをはじめ、様々な機能性デバイスへの応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Uniform-sized hydrogel particles could be fabricated by membrane emulsification using ordered anodic porous alumina. The size of the obtained hydrogel particles could be controlled by changing the pore size in the anodic porous alumina. The average diameter of the obtained hydrogel particles showed a good linear relationship with the pore size of anodic porous alumina used for membrane emulsification. The process is simple and allows the high-throughput preparation of monodisperse hydrogel particles with controlled sizes. The obtained hydrogel particles will be able to apply for several types of functional devices.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学，ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：膜乳化 ポーラスアルミナ 単分散エマルション 微粒子

1. 研究開始当初の背景

ナノメートルスケールでサイズが制御された単分散エマルジョンを効率的に作製する技術の確立は、医薬品、化粧品、食品等様々な分野において重要な課題とされている。とりわけ、100nm 以下の均一なサイズのエマルジョンの作製技術確立は、医薬、化粧品をはじめとするバイオ医療分野において焦眉の課題とされている。単分散エマルジョンの応用分野の一つとして期待が寄せられているガン組織への抗ガン剤のドラッグデリバリーシステム (DDS) を例にとれば、薬剤の運搬を担うドラッグキャリアのサイズを100nm 以下とすることにより、薬剤のガン組織への選択的な集積が可能となり、効果的な薬物治療法が実現できるものと期待できる。通常、エマルジョンの作製には、攪拌や高圧ホモジナイザーなど機械的な液滴せん断力を利用した乳化方法が用いられるが、これらの手法では、単分散性に優れた液滴形成を行うことは困難である。従来の乳化技術では、形成困難な単分散エマルジョンを得るための手段として、膜乳化法が提案されている。この手法によれば、均一なサイズの細孔を有する多孔質材料を介して、分散相を連続相中に押し出すことで、サイズの揃った液滴を作製することが可能となる。加えて、多孔質膜の細孔径を変化させることで液滴サイズの制御も可能であることが示されている。膜乳化法による単分散エマルジョンの作製に関する研究は、これまでも様々なものが報告されているが、その多くは、多孔質ガラスなどマイクロメートルスケールの細孔を有する多孔質材料を乳化膜として用いたものであるため、得られる液滴サイズは、数ミクロンから数十ミクロンサイズに限定されたものであった。これは、ナノメートルサイズの均一な細孔を有する乳化膜の入手が困難なことによるものであり、粒径 100nm 以下の単分散エマルジョンの作製はこれまで実現されていなかった。

我々は、これまでに、A1 を酸性浴中で陽極酸化することで得られるナノホールアレー構造材料である高規則性ポーラスアルミナを、他のグループに先駆けて膜乳化法の乳化膜に適用し、この分野の研究を進めてきた。高規則性ポーラスアルミナは、我々のグループにより見出された独自のポーラス材料であり、作製条件を変化させることで細孔サイズを数 nm~数百 nm の範囲で制御することが可能であることに加え、機械強度に優れた高アスペクト比のホールアレー構造の形成が可能であることから、ナノメートルスケールでサイズが制御された単分散エマルジョンの作製を実現するための膜乳化法の乳化膜として有望な材料であるといえる。これまでに、ポーラスアルミナを用いた膜乳化により、数ミクロン~サブミクロンの範囲でサイズが制御された単分散エマルジョンの形成が可能であることを確認しており、高規則性ポーラ

スアルミナが膜乳化法の乳化膜として有効であることを実証してきた。今後、極微細な高規則性ポーラスアルミナを乳化膜として適用することで、既存の手法では作製困難な 100nm 以下、ひいては 50nm 以下でサイズが高度に制御された単分散エマルジョンの作製が可能になるものと期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、ナノメートルスケールの細孔が規則的に配列したホールアレー構造材料である陽極酸化ポーラスアルミナを用いた膜乳化法によりナノスケールでサイズが制御された単分散ナノエマルジョンの形成を試み、得られた液滴を反応場として利用することによりドラッグデリバリーシステムにおける薬物キャリアとして有用な単分散ハイドロゲルナノ粒子の作製とサイズ制御を目指し検討を行った。

3. 研究の方法

図1に実験のプロセスを示す。膜乳化の乳化膜にはテクスチャリングプロセスにより作製した理想配列ポーラスアルミナを用いた。500nm 周期で突起が規則的に配列したモールドを用いて、A1 表面にテクスチャリングを行うことで、規則的なくぼみの形成を行った。A1 表面に形成された窪みは、陽極酸化初期において細孔発生の開始点として機能することから、テクスチャリング処理を行ったエリア全面において細孔が理想配列したポーラスアルミナを得ることができる。テクスチャリング処理を行ったA1板は、0.1M

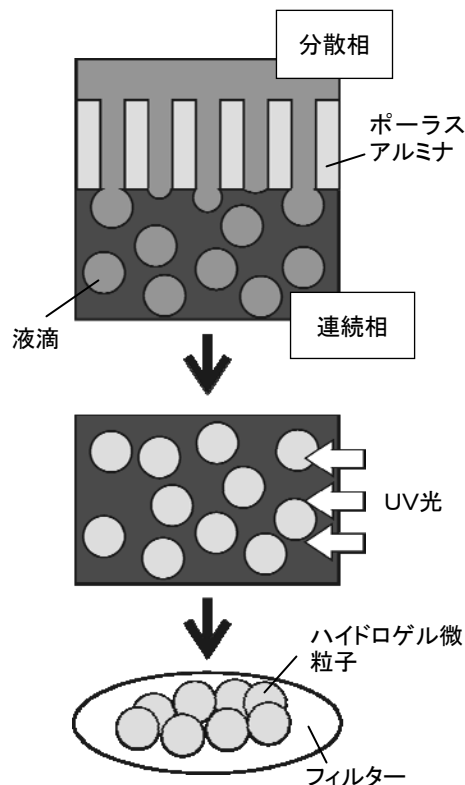


図1 ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスによるハイドロゲル微粒子の形成

リン酸溶液を用い、浴温 0 度、化成電圧 200 V の条件下で 90 分間陽極酸化することにより細孔が 500nm 周期で理想配列したポーラスアルミナを形成した。陽極酸化の後、地金および皮膜底部を除去することでスルーホールメンブレンを得た。ポーラスアルミナメンブレンの細孔径は 10wt%リン酸水溶液に浸漬する時間を変化させることで調節した。得られたスルーホールメンブレンは、オクタデシルトリクロロシランを用いて疎水化処理を行い、乳化膜とした。膜乳化法によるエマルションの形成には、分散相に光反応性重合開始剤を添加したアクリルアミドモノマー水溶液、連続層に、界面活性剤を 3wt%溶解したケロシンを用いた。分散相を窒素ガスで加圧することにより乳化膜を介して連続層中に押し出し、液滴の形成を行った。作製したエマルション溶液に、UV 光を 2 分間照射し、アクリルアミドモノマーの重合・架橋を行い、水ゲル微粒子を得た。作製した水ゲル微粒子は、フィルター上にトラップし SEM 観察を行い、サイズの評価を行った。

#### 4. 研究成果

図 2 には、本検討で得られた典型的な水ゲル微粒子の SEM 像を示す。サイズの均一な球形粒子がフィルター上にトラップされている様子が観察された。

図 3 は、得られた微粒子の粒度分布を測定した結果である。グラフより、本検討で作製した微粒子は、シャープな分布幅を有することが確認された。この時、得られた微粒子の平均粒径は 497nm であり、粒子サイズのばらつきを示す相対標準偏差の値は 9.4%であった。

図 4 には、細孔径の異なるポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスにより、水ゲル微粒子のサイズ制御を試みた結果を示す。細孔径の微細化に伴い、得られる微粒子サイズが直線的に減少している様子が確認された。以上の結果より、ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスにより、任意のサイズに制御されたサブミクロンスケールのハ

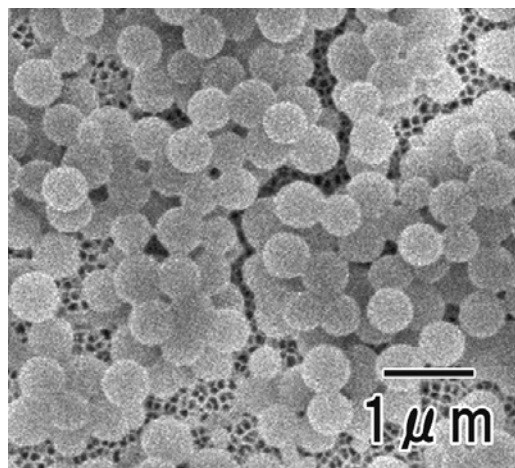


図2 膜乳化プロセスで作製した単分散水ゲル微粒子

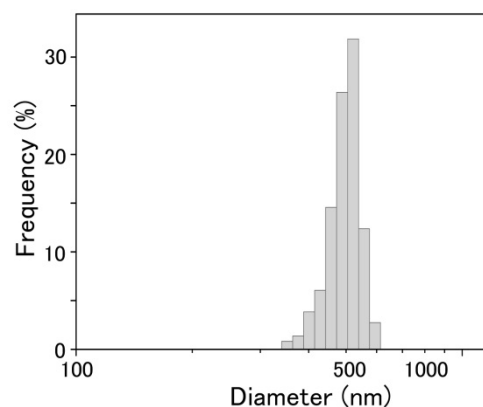


図3 水ゲル微粒子のサイズ分布

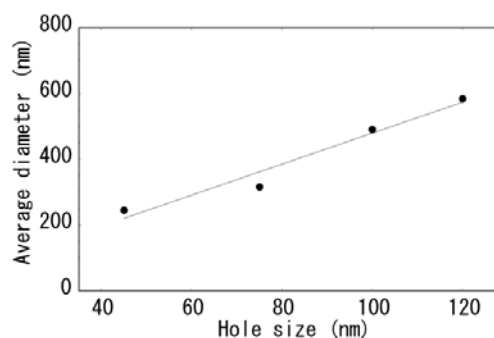


図4 膜乳化細孔径と平均粒径の関係

イドロゲル微粒子の作製が可能であることがわかった。本研究では、検討を行っていないが、更に微細なポーラスアルミナを乳化膜とすることで、100 nm 以下の単分散水ゲル微粒子の作製も可能となると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Monodisperse Nanoparticles of Metal Oxides Prepared by Membrane Emulsification Using Ordered Anodic Porous Alumina, T. Yanagishita, Y. Maejima, K. Nishio, and H. Masuda, RSC Adv., 査読有, **4**, 1538 (2014).
2. Preparation of Monodisperse Hydrogel Particles by Membrane Emulsification Using Highly Ordered Anodic Porous Alumina, T. Yanagishita, M. Kawamoto, K. Nishio, and H. Masuda, Chem. Lett., 査読有, **42**, 1349 (2013).

[学会発表] (計 2 件)

1. ポーラスアルミナを用いた膜乳化法による単分散水ゲル微粒子の形成, 町田優也, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹, 2014 年電気化学会第 81 回大会, 2014 年 3 月 29 日, 大阪
2. ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスによる水ゲル微粒子の形成, 町田

優也, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹, 第  
30 回 ARS 弘前コンファレンス, 2013 年 11  
月 7 日, 弘前

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳下 崇 (YANAGISHITA TAKASHI)  
首都大学東京・都市環境科学研究科・助教  
研究者番号 : 50392923