

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：55501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K14442

研究課題名(和文) 界面・コロイド現象を利用した選択的可溶化と放出制御システムの構築

研究課題名(英文) Study on selective solubilization and controlled release using interface and colloidal phenomenon

研究代表者

高田 陽一 (Takata, Youichi)

宇部工業高等専門学校・物質工学科・教授

研究者番号：90434042

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本申請研究では、水溶液中で界面活性剤が形成する分子集合体の可溶化現象を制御することを目的として研究を行った。制御する方法として、(1)界面活性剤の疎水基との親和性を利用する方法、(2)pHによって変化する界面活性剤の性質を利用する方法、および(3)異なる分子集合体間の転移を利用する方法を検討した。

(1)では疎水基との親和性を利用して物質を選択的に可溶化できること、(2)ではpHを調節することによって一旦可溶化した物質を再び放出させられること、(3)では分子集合体のミセルとベシクルでは可溶化挙動が異なることを明らかにした。

以上から、溶液条件を調節することで可溶化制御が可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

可溶化はよく知られた現象であるが、界面化学の知見に基づいて条件を調節することによって、可逆的可溶化を実現できることを明らかにした。特に最近ではさまざまな分野で徐放性がテーマとして取り上げられることも多い。通常はナノチューブやナノカプセルなどいわゆる「ハード」な容器に封入物を取り込んで徐放性をもたせることが検討されている。しかし本研究で示したように、ミセルやベシクルなど分子集合体である「ソフト」な容器を利用できるようになれば、溶液条件の微調整によって徐放性をより精度良く調整できるようになると考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the control of solubilization due to aggregates of surfactant in aqueous solution. Their methods are as follows: (1)Affinity of materials with hydrophobic group of surfactants. (2)Change in properties of surfactants with pH. (3) Transition between surfactant aggregates.

Based on these methods, we studied the solubilization behavior, and obtained the following results.

(1)By using the affinity of solubilized materials with hydrophobic group of surfactants, the surfactant solution solubilized materials selectively. (2)After the solubilization into the micelle under the basic condition, the addition of acid brought about the release of solubilized materials. (3)The solubilization behavior of vesicles remarkably differed from that of micelles.

From above results, we clarified the possibility of the control of solubilization due to the adjustment of the condition of solution.

研究分野：界面化学

キーワード：選択的可溶化 可逆的可溶化 分子集合体

1. 研究開始当初の背景

1分子内に、水と親和性の高い親水基と水と親和性の低い疎水基を併せ持つ界面活性剤は水溶液中で疎水基を内側に向けて自己集合し、ミセルと呼ばれる分子会合体を形成する。ミセル内部は疎水基が集まることで疎水的環境を提供しており、水に不溶な疎水性物質をミセル内部に取り込んで溶解させることが可能となる。この現象を可溶化と呼ぶ。

可溶化されるもの(被可溶化物)はミセル内部の物性との相性によって決まる。したがって、被可溶化物の物性に合わせて界面活性剤を選ぶことによって、溶液中から目的物質のみを取り出す選択的可溶化が可能となることが予想される。たとえば、溶液中に必要なものを取り除くという観点から、排水中の汚染物質や放射性物質を除去する、あるいは溶液中へ有用なものを溶解させるという観点から、溶解度の小さい薬剤を可溶化させてドラッグデリバリーシステムに導入する、など、多くの有益な利用法が期待できる。

選択的可溶化をより有用な技術とするために、可溶化させたものを再び放出するメカニズム(可逆的可溶化)を作り出すことができれば、リサイクル可能な循環型システムを構築できる。環境に配慮した持続可能な技術を目指すためには必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、これまでによく知られてきた可溶化という現象と従来の界面・コロイド現象を組み合わせることで新たな付加価値を創り出すために、溶液中から目的物質のみを取り出す選択的可溶化、そしてこれまで界面活性剤が不得意としてきた可溶化したものを再び放出させる可逆的可溶化技術を確立することを目的としている。これらの技術が確立できれば、リサイクル可能なシステムを構築することができ、環境に配慮した持続可能な技術として、排水中の汚染物質の除去や香料の徐放性、医学・薬学分野におけるドラッグデリバリーシステムへの応用など、多くの実用分野で有効に利用できると考えている。

3. 研究の方法

選択的可溶化および可逆的可溶化技術を確立するため、本申請研究では、多様な界面・コロイド現象の中から3つのパターンを選び検討した。

(1)炭化水素系界面活性剤 - 炭化フッ素系界面活性剤混合系による可溶化制御

一般に、界面活性剤の疎水基は炭化水素鎖で構成されているが、中には炭化水素鎖の水素をフッ素で置換した炭化フッ素鎖を疎水基としたものも存在する。炭化水素と炭化フッ素は混和しにくいことが知られている。たとえば、炭化水素系および炭化フッ素系界面活性剤混合水溶液中で形成される混合ミセルは任意の割合では混和せず、ある組成を境にして炭化水素系界面活性剤に富んだミセル、あるいは炭化フッ素系界面活性剤に富んだミセルのみが形成される。炭化水素系界面活性剤ミセルには炭化水素が、炭化フッ素系界面活性剤ミセルには炭化フッ素が可溶化するため、ミセルのコアを形成する疎水基が異なれば、その疎水的環境に応じた疎水性物質のみ選択的に可溶化できることが予想される。

そこで、界面活性剤混合ミセルの混和性の違いを利用することによって、疎水性物質選択性を有する可溶化技術を開発することにした。また、可溶化の溶解性に違いが生じるのであれば、一旦可溶化した被可溶化物を再び取り出すことも可能となるはずである(図1)。そこで、溶解度の差に起因する被可溶化物の放出制御について検討した。

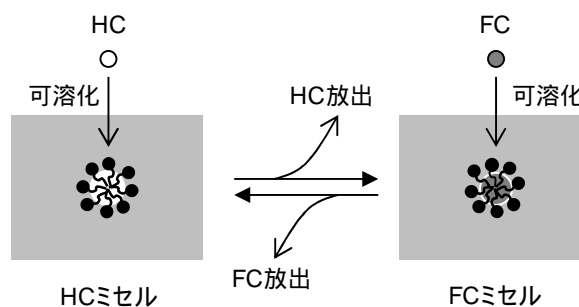


図1. 選択的可溶化を利用した被可溶化物の放出制御。炭化水素(HC)ミセルにはHCが、炭化フッ素(FC)ミセルにはFCが可溶化する。HCミセル溶液中にFC界面活性剤を添加していくと、あるところでHCミセルはFCミセルへ転移する。そのとき、HCミセルに可溶化されていたHCは放出される。

(2)両性界面活性剤を用いた pH による可溶化制御

親水基に正電荷と負電荷の両方を有している両性界面活性剤は、アミノ酸のように pH によって親水基の帯電状態が変化する。親水基の帯電状態が変化すると、臨界ミセル濃度などの両性界面活性剤の性質が変化すると考えられる。可溶化は溶液中でのミセルの有無によって生じるかどうかが決まるため、pH によってミセル形成を制御できるのであれば、それを利用して可溶化を制御できる可能性が高い。そこで両性界面活性剤を用いた pH による可溶化制御を検討した。

(3)ミセル - ベシクル間転移を利用した可溶化制御

界面活性剤は溶液中でさまざまな分子集合体を形成する。本申請研究ではミセルとベシクルに注目した。ベシクルとは二分子膜を有する小胞体で、二分子膜の内側に水溶液を内包する点でミセルとは異なる。ベシクルの可溶化は二分子膜のみで生じるので、ミセルとベシクルでは可溶化される場所が異なり、可溶化量にも差が現れると考えられる(図2)。

リボソームを構成するリン脂質だけでなく、二本鎖を有する界面活性剤でも自発的にベシクルを形成する。また、一本鎖および二本鎖界面活性剤混合系では界面活性剤濃度や混合組成を調節することで、容易にミセル - ベシクル間の構造転移を制御できる。そこで、ミセル - ベシクル間の構造転移を利用して、可溶化量の差の観点から可溶化制御の可能性を検討する。

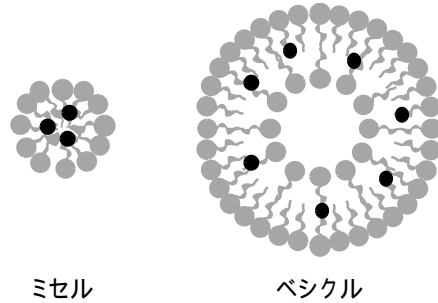


図2. ミセルおよびベシクルの模式図。サイズが数nmのミセルと数百nmのベシクルでは可溶化量に差が現れると考えられるので、ミセル - ベシクル間の構造転移が被可溶化物の放出制御を可能にする。

4. 研究成果

(1)炭化水素系界面活性剤 - 炭化フッ素系界面活性剤混合系による可溶化制御

炭化水素系界面活性剤としてドデシル硫酸リチウム(LiDS)を、炭化フッ素系界面活性剤としてヘプタデカフルオロオクタンスルホン酸リチウム(LiFOS)を用い、純成分溶液および混合溶液へ疎水性赤色素であるスダン を可溶化させる実験を行った。図3は純成分系での吸光度 - 溶液濃度曲線である。この図から、炭化水素系色素であるスダン は炭化水素系界面活性剤であるLiDSミセルには可溶化するのに対し、炭化フッ素系界面活性剤であるLiFOSには可溶化しないことがわかる。当初の想定どおり、界面活性剤疎水基との親和性によって選択的に可溶化できることがわかった。また、LiDS - LiFOS 混合溶液を用いると、LiFOSの割合が増加するとともに吸光度が減少することもわかった。これにより、混合割合を調整することによって可溶化量を調節できることが明らかになった。

スダン を可溶化したLiDS水溶液にLiFOS水溶液を添加したときの吸光度変化を図4に示す。LiFOS水溶液を添加すると吸光度は減少している。これは、LiFOS水溶液の添加により可溶化量が減少することで、可溶化しきれなくなったスダン が放出されたためである。この結果は、可溶化した物質を再び放出することができる可逆的の可溶化の可能性を示唆するものである。

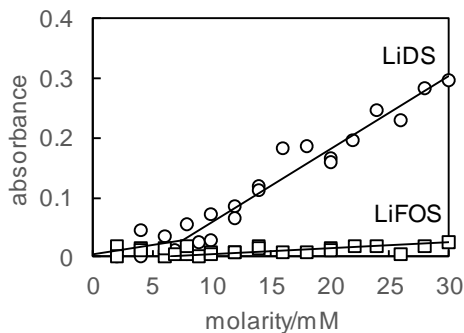


図3. LiDSおよびLiFOS水溶液系の吸光度 - 溶液濃度曲線。

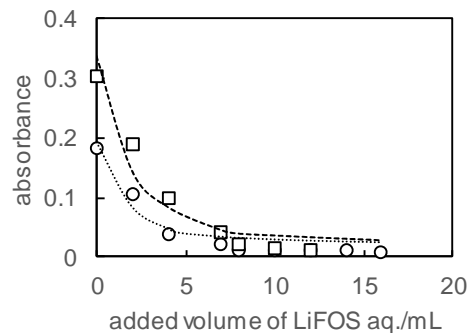


図4. スダン を可溶化したLiDS水溶液にLiFOS水溶液を添加したときの吸光度変化。

(2)両性界面活性剤を用いた pH による可溶化制御

両性界面活性剤としてドデシルジメチル(3-スルホプロピル)アンモニウムヒドロキシドを用い、酸性、中性、塩基性領域でスダン の可溶化実験を行った結果を図5に示す。ここで極めて顕著な違いが現れた。どの領域でもスダン を可溶化することは確認できたが、特に塩基性領域ではスダン が赤色から濃紫色に変化するまで過剰に可溶化している様子が観察された。酸性、中性と塩基性の差が大きいため、塩基性領域で可溶化させ、その溶液を中性、酸性へ変化させると、過剰に可溶化されたスダン が可溶化しきれなくなり、再び放出すると考えた。実際に実験を行うと、図6に示すようなスダン の析出が確認された。したがって、両性界面活性剤の pH による変化によって、可溶化を制御することは可能であることが示唆された。

この実験系については現在、徐放性を目的として放出される時間制御に関する実験を行っている。また、被可溶化物として揮発性香料であるリモネンを用い、検出方法としてガスクロマトグラフを用いた方法を構築中である。

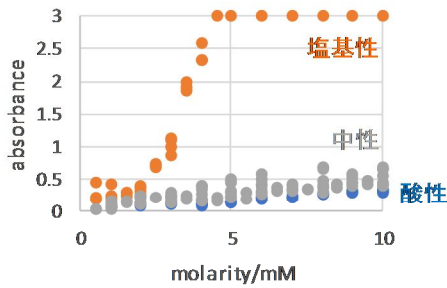


図5. 酸性、中性、塩基性領域における両性界面活性剤によるスダンⅢの可溶化挙動。

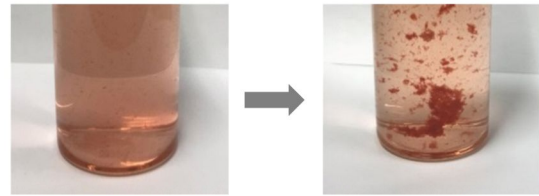


図6. 塩基性領域の両性界面活性剤溶液に可溶化したスダンⅢが塩酸の添加により放出される現象。

(3) ミセル - ベシクル間転移を利用した可溶化制御

デシル硫酸ナトリウム (SDeS) および臭化デシルトリメチルアンモニウム (DeTAB) は純成分系ではミセルを形成する。しかし、陰イオン界面活性剤である SDeS と陽イオン界面活性剤である DeTAB の混合溶液を調製すると、静電引力により見かけ上は二本鎖界面活性剤となり、ミセルよりもベシクル構造を取りやすくなる。そこで、ミセルとベシクルの可溶化挙動を明らかにするために、純成分系および混合系の吸光度測定を行った。図7に結果を示す。混合系のベシクルは極く低濃度で形成し始めるため、純成分系において可溶化が生じる濃度とは大きな差があることがわかる。(1)や(2)の系と同様に、可溶化挙動が大きく異なるほど可溶化制御が可能になるため、今後、ミセル - ベシクル間での転移を利用した可溶化制御に取り組む。

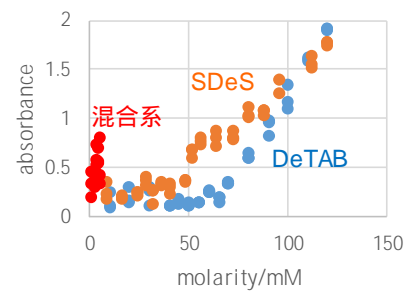


図7. SDeS、DeTAB純成分系および混合系の吸光度 - 溶液濃度曲線。

(4) カゼインを利用した可溶化制御

本申請研究を進めていく中で、外部刺激によってミセルやベシクルに変化を与えることが可溶化制御を可能にする要であることがわかってきた。そこで他に適した材料を検討したところ、牛乳に含まれるタンパク質であるカゼインが同様な挙動をもたらす可能性があることを見出した。

牛乳に含まれるタンパク質の80%を占めるカゼインは乳中でミセルを形成する。カゼインミセルの主な役割は水に不溶性リン酸カルシウムを取り込むことであり、人のカルシウム摂取に重要な役割を果たしている。一方でカゼインは疎水部と親水部を有するため、界面活性剤ミセルと同様に疎水性物質を可溶化できると考えられるが、その研究はほとんど行われていない。カゼインミセルの構造は未だ明らかにされていないが、20nm程度の小さいサブミセルが会合して100~200nm程度の大きいカゼインミセルを形成していると考えられている。興味深いことに、リン酸カルシウムや尿素など添加物の有無やpHの調整により、カゼインミセルとサブミセルの間で会合と分解を制御できることが知られている。

この変化を利用することで、(1)~(3)と同様に可溶化制御を実現できると考えている。環境や生体への安全性など、可溶化制御の今後の応用展開を考えた上で考慮しておきたい点を解決するためにも、現在、カゼインを用いた可溶化制御の研究を行っている。

(5)以上が本申請研究の主な成果である。可溶化はよく知られた現象であるが、界面化学の知見に基づいて条件を調節することによって、可逆的・可溶化を実現できることを明らかにした。特に最近ではさまざまな分野で徐放性がテーマとして取り上げられることも多い。通常はナノチューブやナノカプセルなどいわゆる「ハード」な容器に封入物を取り込んで徐放性をもたせることが検討されている。しかし本研究で示したように、ミセルやベシクルなど分子集合体である「ソフト」な容器を利用できるようになれば、溶液条件の微調整によって徐放性をより精度良く調整できるようになると考えている。

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 Youichi Takata, Yuka Ohtsuka, Takumi Ashida	4. 巻 68
2. 論文標題 Effect of Hydrophobic Chains on Solubilization of Hydrocarbon and Fluorocarbon Surfactant Mixtures in Aqueous Solution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 855-861
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/jos.ess19086	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Youichi Takata
2. 発表標題 Study on Mechanism of Reversible Solubilization
3. 学会等名 The 2nd NIT-NUU Bilateral Academic Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田陽一
2. 発表標題 界面・コロイド現象を制御する
3. 学会等名 第35回ライラックセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内倉阿夢、高田陽一
2. 発表標題 両性界面活性剤を用いた可溶化制御の時間依存性に関する研究
3. 学会等名 第23回化学工学会学生発表会
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
---------	---------