

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：31602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06791

研究課題名（和文）機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of new electrical stimulation-responsive drug release device

研究代表者

吉田 健太郎（Yoshida, Kentaro）

奥羽大学・薬学部・講師

研究者番号：50609899

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：機能性薄膜はバイオセンサ、精製分離、薬物のコントロールリリースなどに応用されている。申請者はナフィオンや dendrimer などによって構成された機能性薄膜の開発を行った。イオン交換能や樹状構造は薬物の貯蔵庫として優位性がある。さらに、申請者は様々なトリガーにて機能性薄膜の分解を試みた。pH や酸化還元に応答性を有する薄膜は薬物放出デバイスとして役に立つ可能性がある。このような反応と電気化学を組み合わせ、電気刺激応答性薬物放出システムの開発を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

刺激及び生体分子に応答する機能性高分子を用いた薬物放出システムの研究は盛んにおこなわれているが、生体内の変化に応じた望ましい薬物放出を行う困難さがあり、効果的な実現には至っていない。一方、電気信号は電極表面に局所的な環境変化を精密に制御することが可能であり、これにより、電気信号（電位、電流）量に応じた効率的な薬物放出の制御を可能とする理想的なシステムになり得る。さらに、疾病センサなどと組み合わせることで、患者の疾病状態を管理し、疾病状況に応じて必要な時に薬物放出が可能なオートメーションシステムへと発展できる。

研究成果の概要（英文）：Functional multilayer thin films have found application in biosensors separation and purification, controlled release of drugs. We report on the development of the functional multilayer thin films composed of nafion and dendrimer. Cation exchange and dendritic structure are superior as drug storage. In addition, we tried to decompose the functional thin film with various triggers. Functional thin films that are responsive to pH and oxidation may be useful as drug release devices. By combining such reactions with electrochemical, we attempted to develop an electrical stimulation-responsive drug release system.

研究分野：物理化学

キーワード：機能性薄膜 電気化学

1. 研究開始当初の背景

高分子に関する研究は、材料工学、塗装、電池など様々な分野で行われており、薬学にも例外ではない。しかし、高分子を用いた薬の溶解性の改善や安定化に関する研究は盛んに行われている。刺激や生体分子に反応する機能性高分子の応用例は、pH、イオン強度、熱、糖などの刺激応答や相互作用を利用した例が報告されている。例えば、申請者は、交互累積膜法を利用してインスリンを含有する薄膜を作製し、この薄膜が pH 変化によって分解し、インスリンを放出することができることを明らかにしている (K. Yoshida et. al., *Polym. J.*, 40, 90, (2008))。しかし、薬物の貯蔵量の少なさや用いられる薬物が限られてしまう点、生体内における変化に応じて望ましい薬物の放出を行う困難さなどに問題があり、効果的な実現には至っていない。そこで申請者は、交互累積膜に薬物を取り込ませ電気刺激に応じて薬物が放出されるシステムを確立することで、機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発を目標とした。電気信号における刺激応答型薬物放出システムは、基板表面による局所的な環境変化にて生じるため、pH や酸化還元反応など負荷の大きい環境変化を必要としない利点がある。さらに、電気信号量に応じてきめ細やかに薬物の放出を制御できるため、近未来型薬物放出システムとして期待されている。本研究では、機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発をすることで、電気信号容量に応じて薬物の放出量を自由に制御できるシステムが確立できると期待した。

2. 研究の目的

機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発を行う。機能性薄膜の構成材料として陽イオン交換能を有するナフィオンや中心から規則的に分岐した樹状構造をもつ dendrimer を用いた。このような物質で構成された薄膜は多種多様のイオン性薬物の貯蔵庫になりえる(表 1)。さらに、機能性薄膜の調製法として交互累積膜法を用いた。交互累積膜法は特殊な装置を必要とせず容易に薄膜を調製できるため簡便な操作、汎用性が非常に高い手法である。加えて、すべての工程を水溶媒中で行える利点がある。

表 1 交互累積膜を構成するポリカチオン種に伴う性質変化

ポリカチオン	機能及び特徴	得られる成果
ポリアリルアミン (PAH)	直鎖状のポリカチオン	薄膜の特性評価の容易さ
ポリジメチルジアリルアンモニウム (PDDA)		層数変化による膜厚の制御
ポリエチレンイミン (PEI)	中心から分岐した構造を持つ樹状高分子	ナノメートルサイズの密集構造による
dendrimer		薬物の放出速度を制御 (徐放化)
電気刺激応答性高分子	電気化学などによる酸化還元反応	膜の電荷密度変化に伴う薬物放出制御

次いで、電気刺激に応じて薬物が放出されるシステムは、電気信号容量に応じて薬物の放出量を自由に制御でき、きめ細かな薬物送達を実現できるところにある。例えば、低電流を長時間通電することにより荷電した薬物の電気泳動や電気浸透により薬物の徐放化や、一時的な電位の印加によるすみやかな薬物の放出がパルス信号により制御できると考えたと考えた (図 1)。

3. 研究の方法

機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発の実験計画概略図を図 2 に示す。

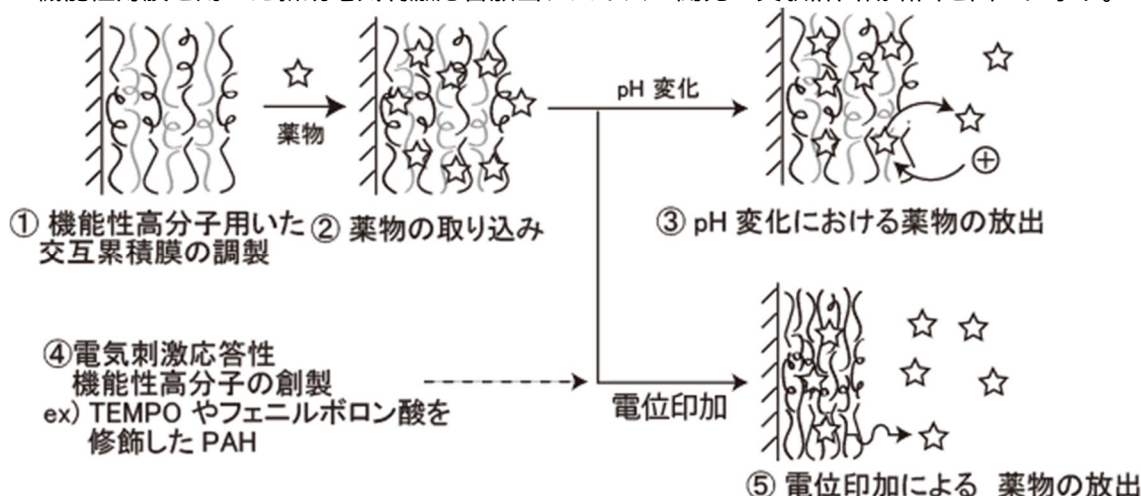


図 2 機能性薄膜を用いた新規電気刺激応答型薬物放出デバイスの開発における概略図
機能性高分子を用いた交互累積膜の調製、電気刺激応答性機能性高分子の創製

交互累積膜法を用いて、ナフィオンやデンドリマー、2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-Oxyl free radical (TEMPO)、フェロセン及びフェニルボロン酸(PBA)修飾ポリマーなどを用いて多層膜を調製した。たとえば、TEMPO やフェロセンは酸化還元に伴う電荷密度の変化が生じる。電気化学は電極表面による酸化還元反応が容易であり、電極表面に被覆できる交互累積膜との組み合わせは非常に有用である。

薬物の取り込み、 pH 変化における薬物の放出、 電位印加による薬物放出。

薬物の取り込みは、ローズベンガルなどの色素、タンパク質製剤であるインスリンのほか、カチオン性薬物であるリドカインやプロカインアミドなどをスクリーニングにて検討する。また、電解質濃度や pH 変化による薬物の放出速度の変化について検討する。

4. 研究成果

機能性薄膜の構成材料としてナフィオンで構成された交互累積膜を調製した(図 3)。ナフィオンで構成された薄膜は中性溶液にてインスリンを内包することが可能であり、強酸性もしくはアルカリ性溶液で放出がみられた(K. Yoshida, et. al. Preparation of nafion/polycation layer-by-layer films for adsorption and release of insulin. polymers. 2018, 10, 812)。しかし、環境変化や電気刺激による薬物放出は困難であった。

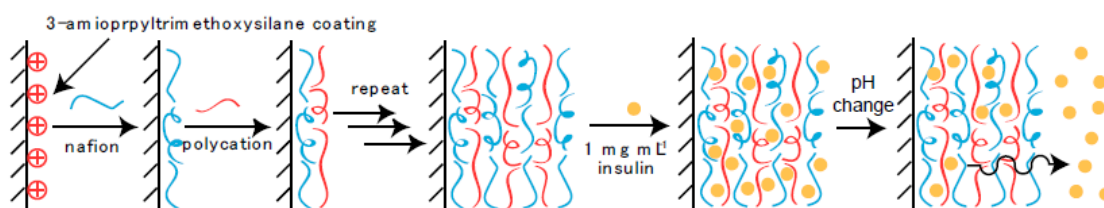


図 3 ナフィオンを含む交互累積膜の調製とインスリン放出の概略図

そこで申請者はカウンターに用いるポリカチオンを変える、交互累積膜を構成する相互作用を変えることで薬物放出制御できると考えた。交互累積膜より薬物放出を促進させるために、膜の分解させることを試みた。例えば、機能性物質としてヘミン(鉄を含むポルフィリン)と過酸化水素反応させ、活性酸素種 (ROS) を生じ、薄膜の分解を試み成功した(図 4, Yoshida, K.et.al.Polymers 2020, 12, 319)。今後の実験において、鉄の酸化還元反応を電気化学的制御可能であれば薄膜の分解速度を変化させることができる利点がある。一方で、過酸化水素が必要である点、薬物の取り込み量に課題がある点が問題となってしまった。

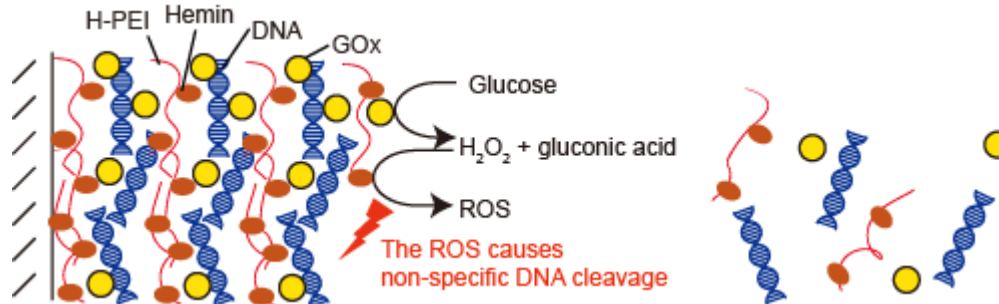


図 4 ヘミンを含有した交互累積膜の分解概略図

他に、過酸化水素による PBA の C-B 結合の開裂が可能であることが知られている(図 5)。申請者はこの反応を用いた薄膜の分解を試みた(K. Yoshida, et. al. Preparation of microparticles capable of glucose-induced insulin release under physiological conditions. polymers. 2018, 10, 1164)。さらに、ポリカチオン種を網目状の陽イオン高分子であるポリエチレンジアミンやデンドリマーを用いることで、アニオン性薬物の取り込みが優位となり得ると考えた。申請者はこれらを組み合わせローズベンガルの放出挙動について研究成果を報告した(図 6、 K. Yoshida, et. al. Adsorption and release of rose bengal on layer-by-layer films of poly(vinyl alcohol) and poly(amidoamine) dendrimers bearing 4-carboxyphenylboronic acid. polymers 2020, 12, 1854)。

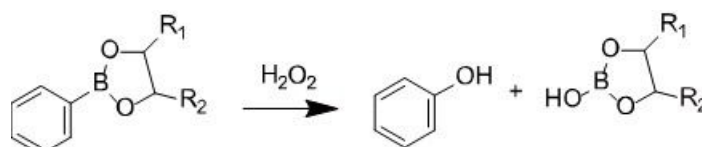


図 5 過酸化水素による PBA の開裂

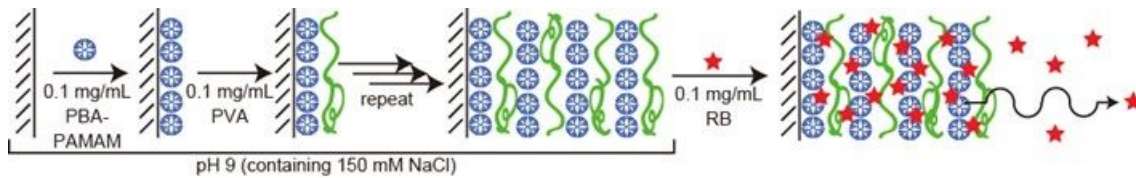


図6 PBA-デンドリマーを含む交互累積膜とローズベンガル放出の概略図

研究機関内に目標の研究成果を成し遂げることはできなかった。しかし、その研究の一部に最近申請者らがある種のPBAが特定の電位を印加することで電気化学的にC-B結合の開裂することを確認した(論文投稿中)。この技術を基に、電気化学反応による新規薬物放出システムを構築している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yoshida Kentaro, Yamaguchi Akane, Midorikawa Hiroki, Kamijo Toshio, Ono Tetsuya, Dairaku Takenori, Sato Takaya, Fujimura Tsutomu, Kashiwagi Yoshitomo, Sato Katsuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Adsorption and Release of Rose Bengal on Layer-by-Layer Films of Poly(Vinyl Alcohol) and Poly(Amidoamine) Dendrimers Bearing 4-Carboxyphenylboronic Acid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1854 ~ 1854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym12081854	査読の有無 無
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 Yoshida Kentaro, Kashimura Yu, Kamijo Toshio, Ono Tetsuya, Dairaku Takenori, Sato Takaya, Kashiwagi Yoshitomo, Sato Katsuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Decomposition of Glucose-Sensitive Layer-by-Layer Films Using Hemin, DNA, and Glucose Oxidase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 319 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym12020319	査読の有無 無
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 Kashiwagi Yoshitomo, Ono Tetsuya, Sato Fumiya, Kumano Masayuki, Yoshida Kentaro, Dairaku Takenori, Sasano Yusuke, Iwabuchi Yoshiharu, Sato Katsuhiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Electrochemical determination of choline using nortropine-N-oxyl for a non-enzymatic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensing and Bio-Sensing Research	6. 最初と最後の頁 100302 ~ 100302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbsr.2019.100302	査読の有無 無
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 Yoshida Kentaro, Ono Tetsuya, Dairaku Takenori, Kashiwagi Yoshitomo, Sato Katsuhiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Preparation of Hydrogen Peroxide Sensitive Nanofilms by a Layer-by-Layer Technique	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 941 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano8110941	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 Yoshida Kentaro, Awaji Kazuma, Shimizu Seira, Iwasaki Miku, Oide Yuki, Ito Megumi, Dairaku Takenori, Ono Tetsuya, Kashiwagi Yoshitomo, Sato Katsuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Preparation of Microparticles Capable of Glucose-Induced Insulin Release under Physiological Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym10101164	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 Yoshida Kentaro, Sato Katsuhiko, Ono Tetsuya, Dairaku Takenori, Kashiwagi Yoshitomo	4. 巻 10
2. 論文標題 Preparation of Nafion/Polycation Layer-by-Layer Films for Adsorption and Release of Insulin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 812 ~ 812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym10080812	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 Oide Yuki, Iwasaki Miku, Yoshida Kentaro, Sato Katsuhiko	4. 巻 296
2. 論文標題 Preparation of multilayer films using the negative charge of phenylboronic acid and its response to pH change, fructose, and hydrogen peroxide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Colloid and Polymer Science	6. 最初と最後の頁 1573 ~ 1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00396-018-4380-1	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 Sato Katsuhiko, Ono Tetsuya, Sasano Yusuke, Sato Fumiya, Kumano Masayuki, Yoshida Kentaro, Dairaku Takenori, Iwabuchi Yoshiharu, Kashiwagi Yoshitomo	4. 巻 8
2. 論文標題 Electrochemical Oxidation of Amines Using a Nitroxyl Radical Catalyst and the Electroanalysis of Lidocaine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 649 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal8120649	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 Ono Tetsuya, Sato Katsuhiko, Sasano Yusuke, Yoshida Kentaro, Dairaku Takenori, Iwabuchi Yoshiharu, Kashiwagi Yoshitomo	4. 巻 31
2. 論文標題 Electrochemical Detection of Triglycerides Based on an Enzymatic Reaction and Electrocatalytic Oxidation with Nortropine N oxyl	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Electroanalysis	6. 最初と最後の頁 603 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/elan.201800660	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------