

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：14701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05116

研究課題名（和文）DDS応用に向けたセラソーム表面モデルの大規模電子状態計算とその開封方法の研究

研究課題名（英文）Large-scale electronic structure calculation of cerasome surface model for DDS application and its opening method

研究代表者

小田 将人（Oda, Masato）

和歌山大学・システム工学部・講師

研究者番号：70452539

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：現象論モデルによる薬剤放出シミュレーションの結果をもとに、セラソーム表面モデルを拡張し、電子状態解析を行なった。これまでの研究では最も単純な6員環格子を基本とした八ニカム構造を使用していたが、現実のセラソーム表面にはさまざまな格子構造が存在している。手始めとして5, 7員環を含むモデルやさらにそれらの一部に置換機を導入したモデル構築を行なった。電子状態密度を解析することで、ギャップ中の反結合性軌道は構造の多様性を反映して縮退が解けることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DDSの薬剤キャリアに対する研究は、先行しているリポソームを中心に幅広く進められている。しかし、セラソームに限らずDDSにおける薬剤キャリアの開封方法は、現在までに、pH調整する・局所的に温度を変化させる等が提案されているが、一長一短で完璧ではなく、さらなる研究が必要である。本研究のように表面のミクロな電子状態に注目してキャリアの開封方法を開発しようという意図のもとで行われた研究は多くない。本研究によって、膜表面の電子状態を量子力学的に扱う表面科学の手法をDDS研究のツールとして使用し、ある程度の結果をだせたことは今後のDDSの発展につながるものである。

研究成果の概要（英文）：Based on the results of drug release simulations using a phenomenological model, we extended the cerasome surface model and analyzed the electronic states using the first-principles calculation. Previous studies have used a honeycomb structure based on the simplest six-membered ring lattice, but there are various lattice structures on the actual cerasome surface. As a first step, models containing 5- and 7-membered rings and some of them with permutation machines were constructed. By analyzing the electronic density of states, it is revealed that the antibonding orbitals in the gap are degenerate, reflecting the diversity of the structure.

研究分野：物性理論

キーワード：ドラッグデリバリー セラソーム 電子状態計算 密度汎関数法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドラッグデリバリーシステム(DDS)実現の要はその薬剤キャリアの開発であるが、新規薬剤キャリアとして有望なセラソームは、表面がシロキサン結合で強固に補強されているため安定である反面、その強固な構造をタイミング良く開封する方法が未開発であるため、現状では DDS への応用が難しい。開封のためには、表面を補強しているシロキサン結合(Si-O-Si)を電子的に切断する必要があるため、表面の電子状態に関する知見が不可欠となる。しかし、これまで表面のミクロな状態は実験的・理論的にほとんど解明されていなかった。

我々は、各セラソーム形成脂質のシロキサン結合手が 3 本であること、それらが 2 次元にパッキングされることに注目し、セラソームの簡単な表面モデルを構築し、そのモデルに対する第一原理電子状態計算を行った。その結果、Si-O 結合の反結合性軌道が孤立準位として HOMO バンドと LUMO バンドのギャップ中に現れることを明らかにした。この反結合性軌道にうまく電子を注入できれば Si-O 結合を切断できるため、セラソームのベシクル構造を壊すことができる。すなわち、セラソームの課題であった開封方法の開発につながり、DDS 応用への道が開ける。ただし、これまでの計算は、すべての形成資質が 3 配位でハニカム構造をとるという非常に単純なモデルで行っていたため、実験グループに提供する情報としては定量性に欠けている。従って、実現可能性の高い開封方法提案のためには、様々な表面構造を考慮したより現実的なモデルで詳細な電子状態計算を行い、セラソーム開封のための条件を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

セラソーム開封のためには、結合に関与する電子状態の知見が必須であるが、現在まで表面のミクロな物性に注目した理論研究はほとんどなかった。その理由は、セラソーム全体を第一原理計算するには、サイズが大きすぎる(数十 nm~数 μ m)からである。本研究では、全体を扱うのではなく、セラソーム表面において開封の鍵となる部分を抜き出した構造モデルを構築し、それに対する電子状態計算を行うことによってシロキサン結合に関与する電子状態密度や波動関数を詳細に明らかにする。その結果をもとに、電子注入などによる開封方法開発の指針を与えることを目的とする。

3. 研究の方法

さまざまな形成資質の組成や混合比を調整することで、セラソーム表面に存在する反結合性軌道の密度を調整できることが実験によって示唆されている。この状況を考慮にいたれた現象論モデルを構築し、薬剤放出シミュレーションを行う。そのシミュレーション結果から具体的に扱う形成資質を決定し、セラソーム表面モデルの構築、拡張をする。密度汎関数に基づく第一原理電子状態計算を行い、セラソームの基礎物性を明らかにして薬剤放出の方法を探索する。

4. 研究成果

電子状態計算を始める準備段階として、セラソーム表面モデルに採用すべき形成脂質の探索を行った。いくつかのセラソーム形成脂質の組成や混合比によって、どの程度薬剤放出されるかを見積もる現象論的モデルを構築し、放出シミュレーションを行った(図 1)。そこで用いた形成脂質を用いて表面モデル構築した。

並行して、セラソーム表面におけるシロキサン結合ネットワークの基礎物性解明のモデルケースとして、半導体 Si 表面における酸素の吸着状態解析(図 2)、およびフタロシアニン結晶の電子状態解析を行なった。これらの知見はセラソーム表面におけるシロキサン結合や疎水性部分の電子状態解析に応用可能である。

セラソーム表面モデルを拡張し、電子状態解析を行なった。これまでの研究では最も単純な六員環格子を基本としたハニカム構造を使用していたが、現実のセラソーム表面にはさまざまな格子構造が存在している。手始めとして五、七員環を含むモデルやさらにそれらの一部に置換機を導入したモデル構築を行なった(図 3)。エネルギーの比較を行ったところ、五員環や七員環が存在している方が安定しており、完全なハニカム構造ではモデルが単純すぎたことが計算結果から明らかになった。また、置換基も導入位置によって表面の多角形構造を柔軟にすることに寄与していることが明らかとなった。また、電子状態密度を解析することで、ギャップ中の反結合性軌道は構造の多様性を反映して縮退が解けることを明らかにした。この結果は、電子注入によってセラソームを開封させる手法を用いる際に、ターゲットとなるエネルギー範囲の条件が緩和されることを意味している。

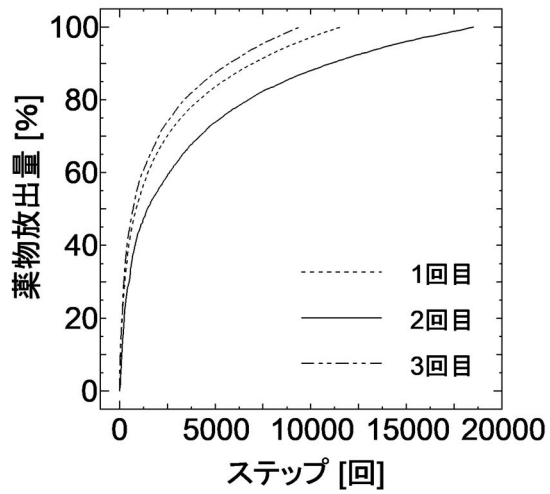


図 1:薬剤放出シミュレーションの結果

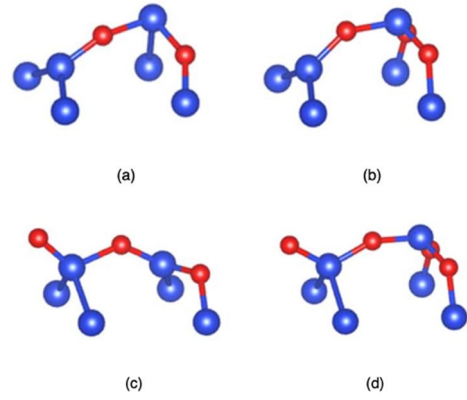


図 2 : 酸化された Si 表面におけるシロキサン結合の例

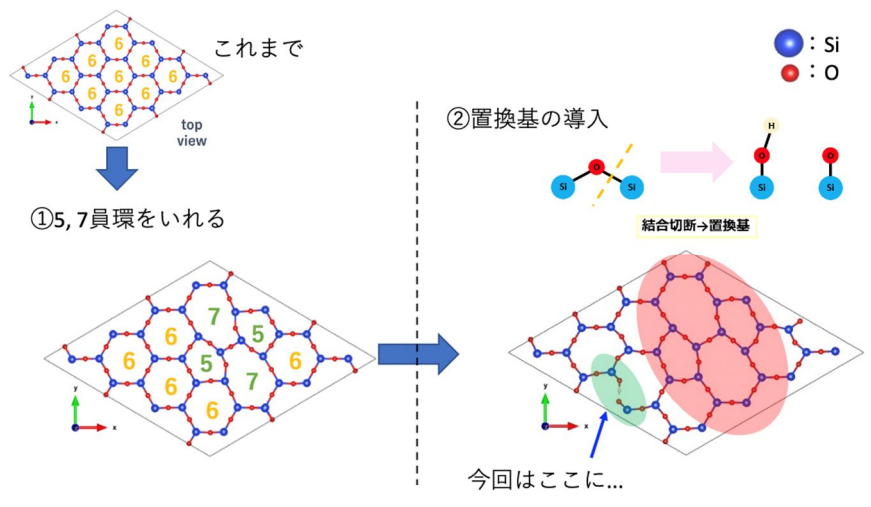


図 3 : 拡張したセラソーム表面モデルの例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nao Kadowaki, Masato Oda, and Jun Nara	4. 巻 60
2. 論文標題 Theoretical study on adsorption state of chemisorbed oxygen molecule on partially oxidized Si(001) surface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 125501_1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/ac24d9	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 Oda Masato, Koike Noritake	4. 巻 260
2. 論文標題 Electronic Structures of Iodine Doped Lithium Phthalocyanine Crystals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 physica status solidi (b)	6. 最初と最後の頁 2200544_1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pssb.202200544	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5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 門脇菜穂, 小田将人, 奈良純
2. 発表標題 初期酸化 Si(001)表面における分子状酸素の吸着構造
3. 学会等名 日本物理学会第77回年次大会(2022年)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masato Oda
2. 発表標題 Surface Electronic States of a Cerasome model
3. 学会等名 Advanced Materials Web Congress on Computational Materials and Modelling 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 N. Kadowaki, M. Oda, and J. Nara
2. 発表標題 Adsorption States of an Oxygen Molecule on Si(001) Surfaces
3. 学会等名 2020 International Conference on Solid State Devices and Materials (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井口 楓梨、小田 将人
2. 発表標題 セラゾームの表面電子状態の表面構造依存性
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井口 楓梨、小田 将人
2. 発表標題 セラゾーム表面電子状態に対する多角形構造の影響
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023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
---------	---------