

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10023

研究課題名(和文) 低侵襲外部刺激により薬剤徐放を行うインテリジェントマトリックスの創製

研究課題名(英文) Development of an intelligent matrix for controlled drug-release system by minimally invasive external stimulus

研究代表者

阿部 薫明 (ABE, Shigeaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：40374566

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)：外部からの刺激による温度変化により可逆的なゾル-ゲル相転移を示すポリアクリルアミド系ハイドロゲル複合材料を開発した。この複合材料への温度変化のトリガーとして、効率的な光-熱変換特性を持つ事が知られているカーボンナノチューブ(CNT)を選択し、CNTとハイドロゲルとの複合化を試みた。ハイドロゲルとの複合化を図るため、表面化学修飾により親水化CNTを作製した。こうして得られたCNT含有ハイドロゲル複合材料は赤外光照射のon/offにより可逆的なゾル-ゲル相転移を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、外部刺激としての赤外光に反応して「必要なタイミング」で「必要な量」の薬剤を放出可能な「低侵襲外部刺激により薬剤徐放を行うインテリジェントマトリックスの創製」を試みる。典型的な温度応答性ポリマーとは異なり、温度上昇によりゾルへの相転移を示す、UCST型のポリマーを用いる事で、加温により内包した薬剤が放出されるシステムを構築する。このシステムを外部刺激により効率的に動作するため、赤外光照射に対して高い発熱応答を示すカーボンナノチューブと融合する事により、赤外光を照射した部分のみが速やかにゾルへと相転移を示し、薬剤を放出を試みる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated in a polyacrylamide-based hydrogel composite materials that performed a reversible sol-gel phase transition when were induced to a temperature conversion under an external stimulus. Carbon nanotubes (CNTs), known to have efficient light-to-heat conversion properties, were selected as the trigger for the temperature conversion in this composite, and an attempt was made to composite CNTs with hydrogel. To achieve composite with hydrogel, hydrophilized CNTs were produced by chemically modifying the surface. The CNT-containing hydrogel composite thus obtained exhibited a reversible physical properties conversion induced by sol-gel phase transition under exposed to infrared light on/off.

研究分野：歯科医用工学・再生歯学

キーワード：ハイドロゲル ゾル-ゲル 赤外照射

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

本研究では、非侵襲的な外部刺激により「必要なタイミング」で「必要な量」の薬剤を放出可能な薬剤徐放材料の開発を試みる。術後に二次的な感染が懸念される場合、抗菌剤の投与が有効である。しかし、インプラント周囲炎のような感染症治療には抗菌薬（抗生物質）投与が有効であるが、耐性菌の問題から長期使用は禁忌である。一方、塩化セチルピリジニウム（CPC）のような殺菌剤は長期使用が可能であるが、非特異的であるため高濃度では周辺組織への為害作用が懸念される。そのため、持続的に薬剤が放出される DDS 材料には、閾値のある薬剤や薬剤耐性菌の発生が懸念される薬剤の徐放には不向きである。そこで、「必要なタイミング」で、「必要な量」の薬剤を放出できる DDS 材料があれば、より効果的な治療が可能になると考えられる。「必要なタイミング」における薬剤放出を、迅速・簡便かつ低侵襲で実現するには、必要に応じて外部刺激にตอบสนองし「必要な量」の薬剤を放出可能な DDS 材料が期待される。この問題を解決するため、例えばインプラント手術の際に同時に埋入し、その後、外部刺激を与える事により「必要なタイミング」に「必要な量」の薬剤を放出する「赤外照射による外部刺激応答性を持つ低侵襲インテリジェント DDS」の開発を試みた。

2. 研究の目的

本研究では、外部刺激としての赤外光にตอบสนองして「必要なタイミング」で「必要な量」の薬剤を放出可能な薬剤徐放材料の開発を試みる。熱硬化性を示す典型的な温度応答性高分子ゲルと異なり、温度上昇によりゾルへと相転移し、流動性を示す Upper Critical Solution Temperature 型の高分子ゲルを基盤材料として選択する事により、昇温により流動化して内包した薬剤を放出し得るシステムを構築する。更に、このシステムを低侵襲的に操作するため、相転移を促す外部刺激として赤外光を選択する。この外部刺激(赤外光)による発熱応答を制御するために、赤外光照射下で効率的な光-熱変換により高い発熱応答を示すカーボンナノチューブと融合する事により、赤外光を照射した部分のみが速やかにゾル状態へと相転移を示し、薬剤を放出する「赤外照射による外部刺激応答性を持つ低侵襲インテリジェント DDS」を開発する。

3. 研究の方法

本研究では、温度上昇によりゾルへの相転移を示す複合材料の合成とその温度応答性の検討、照射赤外光を効率的に熱へと変換するためにカーボンナノチューブの光-熱変換特性の利用を試みる。

始めに、ポリエチレングリコールに、N-イソプロピルアクリルアミドを加え重合し、ゾル-ゲル相転移温度域 50-60℃の hidroゲル作製を試みる。またゾル-ゲル相転移を制御する外部刺激として赤外光照射を用いるために、CNT の発熱特性・光-熱変換特性をグラファイトなどの他のカーボン材料との比較を行い、外部刺激によるゾル-ゲル相転移制御のための適正条件の検討を行う。更には、得られた hidroゲル含有複合材料のゾル-ゲル相転移に伴う物性変化を評価する。これらの検討を基に、低侵襲外部刺激により薬剤徐放を行うインテリジェントマトリックスの創製、を行う。

4. 研究成果

・ポリアクリルアミド系ゲルの熱応答

作製したハイドロゲルの典型的な組成を表 1 に示す。任意の割合で混合したアクリルアミド、*N*-イソプロピルアクリルアミドとポリエチレングリコール (PEG) 水溶液、タングストリン酸を氷冷下で攪拌し、*N,N*-メチレンビスアクリルアミド(架橋剤)、過硫酸カリウム(重合開始剤)を加え、70°Cで3時間重合を行い、その後、放冷した。

得られたハイドロゲルは加熱すると、ゾルへの転移に伴い流動化し透過率の上昇が見られた。一方、このゾルを冷却すると、ゲルへと転換して白濁し、その透過率も急激に低下した。このゲルの温度変化に伴う相転移は可逆的に進行した。また、この複合ゲルの相転移温度は、作成時のポリエチレングリコール(PEG)の配合比を上昇させると、相転移温度の低下が見られた。

・CNT の光-熱転換応答

赤外光照射による CNT の光-熱転換応答について評価するため、CNT 含有量の異なるハイドロゲルを作製した(a: 50 mg, b: 10 mg)。またコントロールとして、CNT を含有しない試料(d)、およびグラファイト 50 mg 含有試料(c)を各々作製した。CNT 含有試料(a, b)は赤外光照射による急速な温度上昇が見られた。その上昇速度・最高到達温度は対象群 (d) と比較して、大きな差異が見られた。

この温度上昇応答は CNT 含有量に比例して上昇した。更にグラファイト含有試料 (c)での温度応答と比較すると、グラファイトに比べて CNT の光-熱転換効率が優れていることが示された。CNT10 mg 含有の試料(c)は、グラファイト 50 mg 含有の試料(c)よりも、迅速な温度上昇が観察されており、この結果から、同じ炭素材料であるグラファイトと比較して、CNT が優れた光-熱転換能を持つことが示された。

表 1 作成したハイドロゲルの組成 (一例)

アクリルアミド	0.6 g
<i>N</i> -イソプロピルアクリルアミド	0.6 g
PEG-600	1.3 g
タングストリン酸	5.0 g
<i>N,N</i> -メチレンビスアクリルアミド	0.26 g
硫酸カリウム	0.5 g
蒸留水	10 ml (終量)

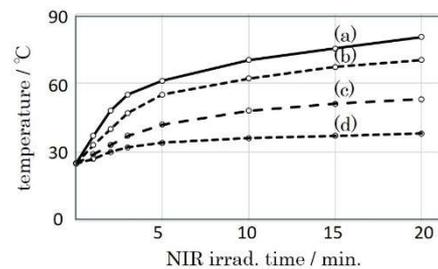


図 1 赤外光照射下での CNT の発熱特性

・親水化 CNT 導入ポリアクリルアミド系ゲルの光応答

表面化学修飾により当研究室で合成したカルボキシ提示 CNT (CNT-COOH)をポリアクリルアミド系ゲルへと様々な濃度で添加した。図 2 に 10% CNT-COOH 混合ポリアクリルアミド系ゲルを示す。この複合ゲルへの赤外光照射により、流動化(ゾル化)を示しそれに透過率の上昇が見られた。これは、赤外光照射による混合 CNT-COOH の光-熱転換による発熱が進行し、複合ゲルのゾル-ゲル相転移を促進したためと考えられる。一方、赤外照射終了後は、ゾル ⇒ ゲル相転移が進行し、透過率の低下が見られ、このゾル-ゲル相転移は可逆的に進行する事が示された。(図 3)

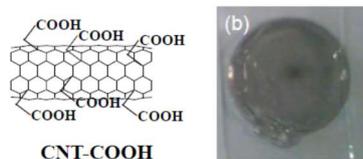


図 2 CNT-COOH の化学構造式(左)と CNT-COOH 混合ハイドロゲル(右)

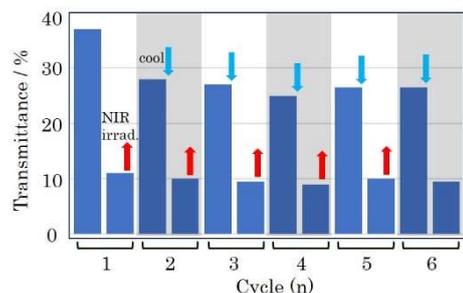


図 3 CNT 含有ハイドロゲルの赤外光照射下でのゾル-ゲル相転移の繰り返し特性

これらの成果の詳細は、*Molecular Crystals and Liquid Crystals* (S. Abe et al., 2023) に報告した。

・得られたゲル混合材料の光応答

得られたゲルの赤外応答性を評価するため、歯科用コンポジットレジンへと混合した試料の機械的強度、弾性率を計測した。ゲルを10%混合した試料片の機械的強度は、室温下では対象群(ゲル 0%)の結果との有意差は見られなかった。しかし試料温度を 45℃へと上昇させたところ、ゲル混合試料片では機械的強度の有意な低下が見られた。対象群では温度上昇に伴う機械的強度の変化は見られなかったため、この強度変化は混合したゲルの温度応答によるものと考えられる(図4)。またこのレジン複合材料は、温度上昇に伴う弾性率の低下が見られた(図5)が、ゲル混合試料片では、より大きな弾性率の低下が見られた。更に、赤外光照射によるゾルゲル相転移に伴う、モデル薬剤の放出挙動も観測された。

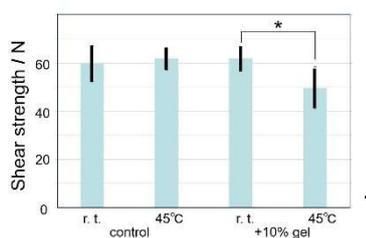


図4 CNT-COOH の化学構造式(左)と CNT-COOH 混合ハイドロゲル(右)

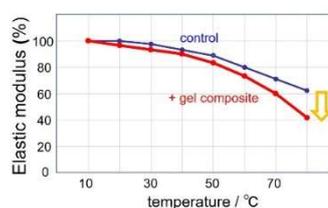


図5 CNT-COOH の化学構造式(左)と CNT-COOH 混合ハイドロゲル(右)

これらの結果から、外部刺激として赤外光照射によりゾルゲル相転移を示す「赤外照射による外部刺激応答性を持つ低侵襲インテリジェント DDS」ハイドロゲル複合材料の試作に成功した事が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 S. Jafarnia, A. Valanezhad*, T. Odatsu, M. Nesabi, S. Safaee, S. Abe, M. Khodaei, S. Shahabi, and I. Watanabe	4. 巻 30
2. 論文標題 Comparative evaluation of three nanofilled resin-based dental composites: cytotoxicity, surface roughness and flexural properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Polymers and Polymer Composites	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09673911221087586	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 S. Abe, M. Nnesabi, S. Safaee, E. Seitoku, Y. Yato, A. Hyono, K. Nakanishi, Y. Era, M. Nakamura, T. Kusaka, A. Valanezhad, T. Takada, and I. Watanabe	4. 巻 755
2. 論文標題 A novel thermos responsible hydrogel composite: Controlled by infra-red irradiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Crystals and Liquid Crystals	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15421406.2023.2194600	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 KODAMA Kouta, VALANEZHAD Alireza, KHODAEI Mohammad, SAFAEE Sirius, JAFARNIA Shiva, NESABI Mahdis, ABE Shigeaki, WATANABE Ikuya, MURATA Hiroshi	4. 巻 40
2. 論文標題 A novel coating layer on zirconia using modified zinc phosphatizing method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 870 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-253	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 SAFAEE Sirius, VALANEZHAD Alireza, NESABI Mahdis, JAFARNIA Shiva, SANO Hideaki, SHAHABI Sima, ABE Shigeaki, WATANABE Ikuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Fabrication of bioactive glass coating on pure titanium by sol-dip method: Dental applications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 949 ~ 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-323	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 Jafarnia Shiva, Valanezhad Alireza, Shahabi Sima, Abe Shigeaki, Watanabe Ikuya	4. 巻 63
2. 論文標題 Physical and mechanical characteristics of short fiber-reinforced resin composite in comparison with bulk-fill composites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 148 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.20-0436	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 Nesabi Mahdis, Valanezhad Alireza, Safaee Sirius, Odatsu Tetsuro, Abe Shigeaki, Watanabe Ikuya	4. 巻 124
2. 論文標題 A novel multi-structural reinforced treatment on Ti implant utilizing a combination of alkali solution and bioactive glass sol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 104837 ~ 104837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2021.104837	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 Endo Ryoshun, Nakanishi Ko, Bando Yosuke, Abe Shigeaki, Maruoka Haruhi, Nakamura Mariko, Akasaka Tsukasa, Yoshida Yasuhiro, Sato Yoshiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Ion Capture and Release Ability of Glass Ionomer Cement Containing Nanoporous Silica Particles with Different Pore and Particle Size	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5742 ~ 5742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14195742	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 Valanezhad Alireza, Odatsu Tetsuro, Abe Shigeaki, Watanabe Ikuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Bone Formation Ability and Cell Viability Enhancement of MC3T3-E1 Cells by Ferrostatin-1 a Ferroptosis Inhibitor of Cancer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12259 ~ 12259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212259	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 Tachikawa Hiroto, Izumi Yoshiki, Iyama Tetsuji, Abe Shigeaki, Watanabe Ikuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Aluminum-Doping Effects on the Electronic States of Graphene Nanoflake: Diffusion and Hydrogen Storage Mechanism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 2046 ~ 2046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano13142046	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 Takada Tomoya, Morikawa Yuuto, Kikuchi Yasuki, Miyamoto Daiki, Hayasaka Yuuki, Abe Shigeaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Mechanical and swelling properties of polyacrylamide/polyacrylic acid composite hydrogels: The effects of network structure and carbon nanotube reinforcement	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Carbon Reports	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7209/carbon.030103	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 Abe Shigeaki, Tachikawa Hiroto, Iyama Tetsuji, Safaei Sirus, Nesabi Mahdis, Valanezhad Alireza, Watanabe Ikuya	4. 巻 63
2. 論文標題 Density functional theory study on the interaction of C60 fullerene with PCBM	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 01SP31 ~ 01SP31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ad0305	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 S. Abe, Y. Era, A. Valanezhad, M. Nakamura, T. Takada, and I. Watanabe
2. 発表標題 Development of thermos responsible composite hydrogels using Carbon Nanotube derivatives
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Safaee, M. Nesabi, S. Jafarnia, A. Valanezhad, Y. Era, S. Abe, and I. Watanabe
2. 発表標題 Sustainable drug-release property of dental resin composite using nano-porous silica particles
3. 学会等名 第78回日本歯科理工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Safaee, S. Jafarnia, 岩沼健児, 成徳英理, 中西 康, 江良祐子, A. Valanezhad, 中村光一, 高田知哉, 佐藤嘉晃, 渡邊郁哉
2. 発表標題 薬剤徐放能を持つ歯科用コンポジット材料の開発
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Abe, M. Nesabi, S. Safaee, A. Hyono, Y. Era, M. Nakamura, A. Valanezhad, and I. Watanabe:
2. 発表標題 A novel thermos responsible hydrogel composite: Controlled by infra-red irradiation
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Abe, M. Nesabi, S. Seafae, S. Iwata, Y. Era, Y. Yato, A. Hyono, A. Valanezhad, and I. Watanabe
2. 発表標題 A novel drug releasable dental materials using nano-structured silica particles
3. 学会等名 IDMC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部薫明、江良裕子、高田知哉
2. 発表標題 脱炭酸酵素(Carbonic Anhydrase)活性中心を模倣した酵素モデル化合物を用いた石灰化反応の制御
3. 学会等名 第49回有機典型化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Abe, I. Watanabe and H. Tachikawa
2. 発表標題 Density functional theory (DFT) study on molecular design of organic radical-functionalized graphene
3. 学会等名 ISPlasma 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部薫明, サファイア シルス, 江良裕子, パラネザハド アリレザ, 渡邊郁哉
2. 発表標題 表面化学修飾による選択的薬剤徐放キャリアの開発
3. 学会等名 第81回日本歯科理工学会学術討論会(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 S. Safaee, K. Nakanishi, S. Abe, M. Nesabi, Y. Era, M. Nakamura, A. Hyono, A. Valanezhad, T. Takada, I. Watanabe and H. Murata
2. 発表標題 Development of medical adhesive materials with removability by external stimulation
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 S. Safaee, Y. Tamada, M. Nesabi, S. Abei, I. Watanabe, H. Murata
2. 発表標題 Effect of nano-structural treatment on mechanical properties of pure titanium implant
3. 学会等名 2023年度日本歯科理工学会九州地方会セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木一織, 高田知哉, 阿部薫明
2. 発表標題 カーボンナノチューブ添加積層ハイドロゲルの温度応答変形
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2024年冬季研究発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Shigeaki Abe, Sirus Safaee, Ikuya Watanabe and Hiroto Tachikawa
2. 発表標題 Interaction of C60 fullerene with alkyl functionalized C60: A density functional theory study
3. 学会等名 ISPlasma 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024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
研究分担者	高田 知哉 (TAKADA Tomoya) (00342444)	公立千歳科学技術大学・理工学部・准教授 (20106)	

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
研究分担者	兵野 篤 (HYONO Atsushi) (20554299)	旭川工業高等専門学校・物質化学工学科・助教 (50104)	
研究分担者	江良 裕子 (ERA Yuko) (00825309)	埼玉県立大学・保健医療福祉学部・助教 (22401)	

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