

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24360066

研究課題名(和文)瞬間硬化性樹脂とマイクロバブルから作る中空マイクロカプセルの開発および実用化

研究課題名(英文)Hollow microcapsules fabricated from ultrasonically generated microbubbles of cyanoacrylate instant adhesive

研究代表者

幕田 寿典(MAKUTA, TOSHINORI)

山形大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：40451661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：中空超音波ホーンから瞬間的にマイクロバブルを発生させる技術の開発により、シアノアクリレート蒸気を水中にマイクロバブルとして吹き込むという単純な工程で、シアノアクリレート中空マイクロカプセルを用意に生成することに成功した。本手法で生成するシアノアクリレート中空マイクロカプセルのほとんどは直径10μm以下であり、マウスへの静脈注射した実験では急性毒性が確認されなかったことや、超音波診断装置にて造影効果が確認されたことなどから、断熱材などの工業材料だけでなく、超音波造影剤・ドラッグデリバリーシステムへの利用など医療材料としても期待できる新しい材料である。

研究成果の概要(英文)：We developed a new method for the fabrication of hollow microcapsule blowing the vapor of moisture curing polymer into water as microbubbles. The hollow microcapsules are composed of cyanoacrylate, a biocompatible material used for adhesion to human tissue such as skin, blood vessels, and organs. Moreover these are less than 10 μm in diameter, which is smaller than a blood capillary (approximately 10 μm). Therefore, with their stable polymer shells, the hollow microcapsules are possible ultrasound contrast agents, and are expected to be generated at low cost on the medical frontline.

研究分野：流体工学

キーワード：マイクロバブル 超音波 マイクロカプセル 画像診断システム ドラッグデリバリー

1. 研究開始当初の背景

中空マイクロカプセルは、断熱や防音等の工業用途や超音波造影剤等の医療用途等に用いられている。工業用材料としては、マツモトマイクロスフィア(松本油脂)やガラスバブルズ(3M)があるが、大きさは $10\mu\text{m}$ が下限であり、市場のニーズとして、更なる微細化やコストダウンが求められている。

一方、現在日本で市販実績のある超音波造影剤は、Levovist (Schering)と Sonazoid(GE Health Care)が挙げられ、その構造は界面活性剤または脂質によって安定化されたマイクロバブルであり、超音波を印加した際の気泡固有の音響信号で超音波造影機能を高めるものである。しかし、両者とも固体膜で覆われているわけではなく、耐久性の面で課題がある。

本研究代表者らはマイクロバブルから直接作るポリ乳酸中空マイクロカプセルとメラミンホルムアルデヒド中空マイクロカプセルの研究を進めている。しかし、前者は収量が極めて少ない・長時間の調製が必要等の課題、後者は生体不適合・ $10\mu\text{m}$ 以下の調製がほぼ不可能という課題があり、固体膜を有する $10\mu\text{m}$ 以下の中空マイクロカプセルを簡便に生成する方法の開発が求められていた。

2. 研究の目的

上記課題に対して、本研究代表者ら独自技術である『超音波によるマイクロバブル発生技術』と瞬間硬化性のシアノアクリレート樹脂を組み合わせることで中空マイクロカプセルを生成することを着想した。

シアノアクリレート樹脂は、瞬間接着剤の主成分として医療(生体組織の接着)にも用いられる材料であり、その蒸気も指紋の検出などに使われている。しかし、一般的なマイクロバブルの生成法である、細孔からマイクロバブルを発生させる方法や、剪断流・旋回流を用いたノズルでマイクロバブルを発生させる方法では、それぞれにシアノアクリレート樹脂による穴の目詰まりや微細化前の界面でのシアノアクリレートが消費・固化が起こりやすいため、これまでにシアノアクリレート蒸気をマイクロバブル化した例は報告されていない。

一方、本研究代表者らの実験及び解析の結果、超音波によるマイクロバブルの発生は、マイクロ秒オーダーで気泡が生成するため、シアノアクリレート樹脂の膜形成(数秒オーダー)よりも遥かに早く微細化することが可能であるため、シアノアクリレート蒸気のマイクロバブル化も可能を見込まれた。

以上のように本研究の目的は背景で述べた課題を解決できる新しい中空マイクロカプセルの生成法を『超音波によるマイクロバブル発生技術』と『瞬間硬化性のシアノアクリレート樹脂』を組み合わせることによって確立することにある。

3. 研究の方法

本研究代表者はこの超音波による方法を用いてシアノアクリレート蒸気のマイクロバブルを発生させ、マイクロバブル内部のシアノアクリレート蒸気が気液界面上で重合することによってシアノアクリレート樹脂膜で覆われた中空構造のマイクロカプセルを生成させることに成功した。基本の生成材料・装置・工程を以下に示す。

(1) 材料

マイクロバブルを覆う中空カプセルの膜材料としては、シアノアクリレートモノマーが主成分であるアロンアルファ 201(東亜合成)を用いた。シアノアクリレートモノマーは瞬間接着剤の主成分で、周囲の水分を触媒としてアニオン重合を開始し、数秒オーダーで急速にポリマー膜を形成する。

(2) 実験装置

図1に実験装置の概略図を示す。実験装置は、反応槽、マイクロバブル発生装置、シアノアクリレート蒸気マイクロバブル発生・供給系で構成される。反応槽としては、クールスターラによって温度調整された 300mL のガラスビーカーを用いた。マイクロバブル発生装置としては、超音波ホモジナイザーに内部をガスが通過可能な中空超音波ホーン(出口内径-外径; $\phi 2.5\text{mm}-\phi 6\text{mm}$)を取り付けたマイクロバブル発生装置を用いた。シアノアクリレート蒸気は、液体のシアノアクリレートをガラス製バイアルに入れてオイルバスで加熱することで発生させ、マイクロバブル発生装置へ供給した。

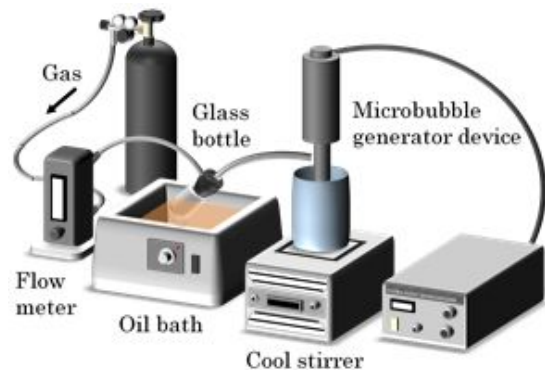


図1 実験装置の概要

(3) 調製手順

本カプセルは次の手順 ~ で調製する。
シアノアクリレートの蒸気化

シアノアクリレートを 2g 入れたガラス製バイアル(34mL)を 180 に設定したオイルバスで加熱し、シアノアクリレート蒸気を発生させる。発生したシアノアクリレート蒸気は、流量 750mL/min でマイクロバブル発生装置に供給する。

シアノアクリレートバブルの発生

クールスターラで 12 に保った 0.02 wt% ドデシル硫酸ナトリウム水溶液 200mL に中空超音波ホーンを浸して超音波を印加し、バイアル中のシアノアクリレートが全て気化

するまで 10 分間、シアノアクリレート蒸気を含むマイクロバブルを発生させる。

マイクロカプセル化

マイクロバブルの界面上では、マイクロバブルに含まれるシアノアクリレートモノマーが速やかに凝集と重合反応を起こして膜を形成し、中空カプセルを生成する。それにより、シアノアクリレート蒸気を含むマイクロバブルを吹き込んだ水溶液は時間と共に白濁する。

4. 研究成果

(1) 中空マイクロカプセルの調製結果

シアノアクリレート蒸気を含むマイクロバブルを吹き込んだ水は時間と共に白濁する。この白濁した水相について、電子顕微鏡で撮影した画像を図 2 に示す。図 2(a) は粒子の拡大画像、図 2(b) は真空環境下で破損した中空カプセルの画像である。図 2(a) より、観察された粒子のほとんどが表面の凹凸が少ない真球の形状で、また図 2(b) より真空環境下において破損した粒子の内部が空洞であったことから、液体中に分散した粒子が中空構造を有する中空カプセルであることが明らかとなった。また、白濁した水相の粒度分布をレーザ回折式粒度分布測定装置で測定したところ、ほとんどが $3\mu\text{m}$ 以下の粒子径であった。

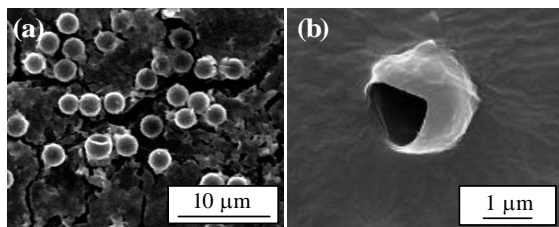


図 2 中空カプセルの SEM 画像
(a)中空カプセル、(b)破損した中空カプセル¹⁾

(2) 中空マイクロカプセルの特性

シアノアクリレートは生体組織の接着など医療にも用いられる毒性の低い材料であり、今回作成したシアノアクリレート中空カプセルの大半が毛細血管よりも小さい大きさであるため、超音波造影剤としての活用も期待できる。実際にマウスの静脈に本カプセルを注射した急性毒性評価でも毒性は確認されなかった。また音響特性については、ゼラチンで作製した流路を用いて、シアノアクリレート中空カプセルを含む水を流した際の造影効果および超音波照射下での挙動について超音波診断装置 (EUB-6500, 日立メディカル) と高速度カメラを用いて検証した。超音波診断装置では気泡が存在する領域を造影しやすいハーモニックモードを用いて音響画像を撮影した。

その結果、水を流した条件では明瞭に識別できなかった流路が、シアノアクリレート中空カプセルを流した場合には図 3(a) に示すように白く鮮明に映し出されることを確認し

た。その一方でシアノアクリレート中空カプセルを循環させている場合にはクリアな造影がされるものの、循環を止めて 1 秒後には図 3(b) に示すように、シグナルの大部分が消失した。この理由としては、カプセルが超音波照射によって破損・消失した可能性と凝集による周波数変調が考えられるが、流路中を高速度カメラと顕微鏡を用いて高速で撮影した結果、複数のカプセルがミリ秒オーダーで凝集していることが確認できた。一般に超音波照射下においてはマイクロバブルに音響放射圧 (Bjerknes 力) が働く。シアノアクリレート中空カプセルは膜厚が百 nm 前後と薄いためほぼ気泡と同様の音響特性を有すると仮定すると、Bjerknes 力によってシアノアクリレート中空カプセルは定在波の腹もしくは節へ集められて凝集し、共振周波数が変調した結果造影効果が弱まったと考えられる。

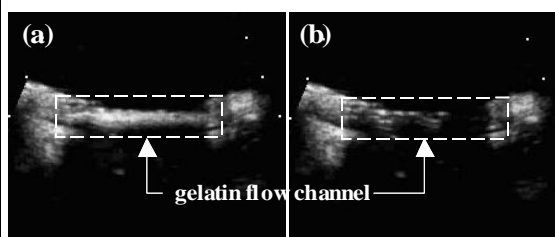


図 3 中空カプセルを流した流路の超音波造影画像¹⁾: (a)中空マイクロカプセル分散液循環中、(b)循環停止後 1 秒後

以上の結果より、今回紹介したマイクロバブルと瞬間硬化性樹脂から作る中空マイクロカプセルは、毛細血管を通過できるサイズ、カプセル膜の生体適合性、超音波造影効果という特徴を備えているだけでなく、超音波による位置制御や薬剤輸送の可能性を備えており、超音波造影剤やドラッグデリバリーキャリアーなどの医療応用も期待できる。

(3) まとめ

中空超音波ホーンから瞬間的にマイクロバブルを発生させる技術を活用して、従来法では困難とされていた瞬間接着剤 (シアノアクリレート) の蒸気をマイクロバブル化することが可能となった。その結果、シアノアクリレート蒸気を水中にマイクロバブルとして供給するという単純な工程で、シアノアクリレート中空マイクロカプセルを容易に生成することに成功した。本手法で生成するシアノアクリレート中空マイクロカプセルのほとんどは直径 $10\mu\text{m}$ 以下であり、生体適合性も有していることから、工業材料だけでなく医療材料としても期待できる新材料であり、表面吸着による薬剤輸送性、収量の改善、更なる中空カプセルの微細化なども確認できており、今後も高機能断熱材や新しい超音波造影剤などへ向けた実用化研究を進めていく予定である。

<引用文献>

1) Masaki Sakaguchi, Toshinori Makuta,

Acoustic Behavior of Cyanoacrylate Hollow Microcapsules Fabricated by Bubble Template Method, Journal of the Japanese Society for Experimental Mechanics,13, 2013, s41-s44.

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- (1) Toshinori Makuta, Yuki Yoshihiro, Taichi Sutoh, Kazuma Ogawa, Hollow submicron spheres fabricated from cyanoacrylate instant adhesive, Materials Letters, 査読有, 131, 2014, 310-312.
- (2) Tatsuya Numakura, Kazuki Kashiwagura, Toshinori Makuta, Development and Optimization of a Microbubble Generator with a Hollow Cylindrical Ultrasonic Horn, Journal of the Japanese Society for Experimental Mechanics, 査読有, 14, 2014, s52-s56.
- (3) Masaki Sakaguchi, Toshinori Makuta, Acoustic Behavior of Cyanoacrylate Hollow Microcapsules Fabricated by Bubble Template Method, Journal of the Japanese Society for Experimental Mechanics, 査読有, 13, 2013, s41-s44.
- (4) Yuta Aizawa, Toshinori Makuta, The Degradation Process of Indigo Carmine with Microbubbles Generated from the Hollow Ultrasonic Horn, Journal of the Japanese Society for Experimental Mechanics, 査読有, 13, 2013, s51-s55.
- (5) Toshinori Makuta, Yuta Aizawa, Ryodai Suzuki, Sonochemical reaction with microbubbles generated by hollow ultrasonic horn, Ultrasonics Sonochemistry, 査読有, 20, 2013, 997-1001.

〔学会発表〕(計 8 件)

- (1) 須藤 太一, 吉弘 裕基, 幕田 寿典, 超音波マイクロバブルを用いたシアノアクリレート中空粒子生成に関する研究, 化学工学会 第80年会, 2015年3月19日, 芝浦工業大学(東京都江東区).
- (2) 吉弘 裕基, 幕田 寿典, 超音波マイクロバブルで作るシアノアクリレート中空ナノ粒子に関する研究, 化学工学会 新潟大会 2014, 2014年11月22日, 新潟大学(新潟県新潟市).

〔図書〕(計 3 件)

- (1) 大成 由音, 幕田 寿典, 他, 情報機構, マイクロバブル(ファインバブル)のメカニズム 特性制御と実用応用のポイント, 2015, 44-51.
- (2) Tsuge Hideki, Toshinori Makuta, et al., Pan Stanford Publishing, Micro- and Nanobubbles: Fundamentals and Applications,

2014, 194-206.

- (3) 伊達 仁昭, 幕田 寿典, 他, 技術情報協会, マイクロ/ナノカプセルの調製, 徐放性制御と応用事例, 2014 122-127.

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

- (1) 名称: 中空粒子の製造装置および制御手法
発明者: 幕田 寿典, 江黒 躍也
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2014-234062
出願年月日: 2014年11月18日
国内外の別: 国内
- (2) 名称: 気泡から作る中空粒子およびその製造装置
発明者: 幕田 寿典, 須藤 太一
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-224806
出願年月日: 2013年10月30日
国内外の別: 国内
- (3) 名称: 中空粒子の製造方法および製造装置
発明者: 幕田 寿典, 須藤 太一
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-158353
出願年月日: 2013年7月30日
国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

日本機械学会誌 2013年11月号トピックス
http://www.jsme.or.jp/publish/kaisi/131101t_.pdf

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
幕田 寿典 (MAKUTA, Toshinori)
山形大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 40451661
- (2) 研究分担者
- (3) 連携研究者
高橋 一郎 (TAKAHASHI, Ichiro)
山形大学・大学院理工学研究科・名誉教授
研究者番号: 50007217

- 深見 忠典 (FUKAMI, Tadanori)
山形大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 70333987