

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32619

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26630102

研究課題名（和文）自律駆動型薬剤放出デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of autonomous drug delivery devices

研究代表者

前田 真吾（Maeda, Shingo）

芝浦工業大学・工学部・准教授

研究者番号：40424808

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、自律駆動型薬物放出デバイスを開発することである。我々は刺激応答性高分子ゲルと振動化学反応をカップルさせることによって、ハイドロゲルの自律的な拍動や蠕動運動を実現してきた。そのハイドロゲルを用いて、周期的に薬物放出可能なデバイスを設計することを試みた。デバイスを設計するために、ゲルの固定化方法、げるの変位拡大方法と外部環境へ仕事をすることに注力し研究を進めた。

研究成果の概要（英文）：The goal of this study is to develop autonomous drug delivery devices. We have prepared hydrogels coupled with oscillating chemical reaction, and then obtained hydrogels that are able to oscillate and generate peristaltic motion. Herein we try to apply the gels to devices that are capable of releasing chemicals periodically. We conducted researches on methodologies about designs for gels, magnification of displacement in oscillating gels and work to external environment by oscillating gels in order to design the devices.

研究分野：ソフトアクチュエータ

キーワード：ゲル ゲルアクチュエータ ソフトアクチュエータ ケミカルアクチュエータ

1. 研究開始当初の背景

近年、精神科を利用する患者が増加している。そのような社会的な背景の下、薬の服用を嫌う患者が多い傾向があり、病識がないことが特徴である。このような医療現場の問題を工学的な技術によって改善することができれば、これまでない展開が期待できる。特に、体内駆動型のデバイスを目指しているため、そのデバイスが電気的な回路や電子素子などのメカトロニクスを基本とした駆動原理でなく、物理化学的な反応によって駆動できることが望ましい。

2. 研究の目的

本研究では、体内駆動型の周期的に薬物放出可能なデバイスの開発を目的とする。我々は刺激応答性高分子ゲルと振動化学反応をカップルさせることによって、ハイドロゲルの自律的な拍動や蠕動運動を実現してきた[1, 2]。振動反応である Belousov - Zhabotinsky (BZ) 反応で使用されるルテニウム錯体をモノマー化し、それを温度応答性高分子ゲルで知られている Poly-N-(isopropylacrylamide) (PNIPAAm) ゲルに共重合することによって、自律振動するイオン性ハイドロゲルを合成することができる。我々が研究を進めてきたこの振動ゲルを体内駆動型デバイスへ展開するために、いくつかの問題をクリアする必要があった。

- (1) ゲルをゴム膜などへ固定化する方法
 - (2) ゲルの変位を拡大し、ポンピング力を確保する
 - (3) ゲルの拍動によって、薬物を十分に放出可能な設計をする
- 以上の3点に注力し、研究を進行した。

3. 研究の方法

ゲルをゴム膜などへ固定化するために、治具を設計する必要があった。そこで本研究では円柱形状の振動ゲルの両端に中性のゲルにイオン性のモノマー共重合したイオン性ゲルを付与することで、IPN(Interpenetrated network)構造を持っているためと考えられ、高分子鎖同士が絡みあうことで治具を実現する。これにより、他の部材と容易に接合できると期待した。

我々はゲルの変位を拡大する方法として、ゲル内部に傾斜構造を導入することによって大変形を誘起した[3]。また、ゲルの網目をマイクロスケールで多孔質化することで、網目の拡散係数を向上し、ゲルの振幅を増大させることに成功した。いずれの方法もゲルの構造を制御するために、合成手法の検討が必要であった。本研究では力学的な方法によって変位を増大させる方法を提案する。具体的には、ゲルは状態方程式で記述できるため、熱力学パラメータ(温度、体積など)を制御することで、膨潤・収縮変位を御幅に改善できるのではないかと考えた。具体的にはゲルに外力を加えることで予歪を付与する。

ゲルの拍動によって外部に薬品を放出可能なポンピングデバイスの設計は、上記の技術を統合することで実現する。

4. 研究成果

まず IPN(Interpenetrated network)構造を作製するために、マイナスのイオン基を持つモノマーと中性のモノマーを混合し、光重合によって作成した。引張試験によってゲルの計測対象の部分が破断する前に IPN(Interpenetrated network)構造が破壊されることがないことが確認できた。この結果は大変重要であり、今後実験を進める上で前提となる技術が確保できたことを意味する。

次に本研究成果で最も重要な事項である自律駆動ゲルの変位拡大方法に関する結果について説明する。図1は、自律駆動ゲルと予歪を加えた自律駆動ゲルの熱平衡状態の体積を表している。この熱力学的な平衡特性は、BZ反応を誘起しておらず、酸化剤を用いて強制的に高分子鎖の金属イオンを還元状態(Ru^{2+})と酸化状態(Ru^{3+})にした。その後自律駆動ゲルの熱平衡状態を計測した。

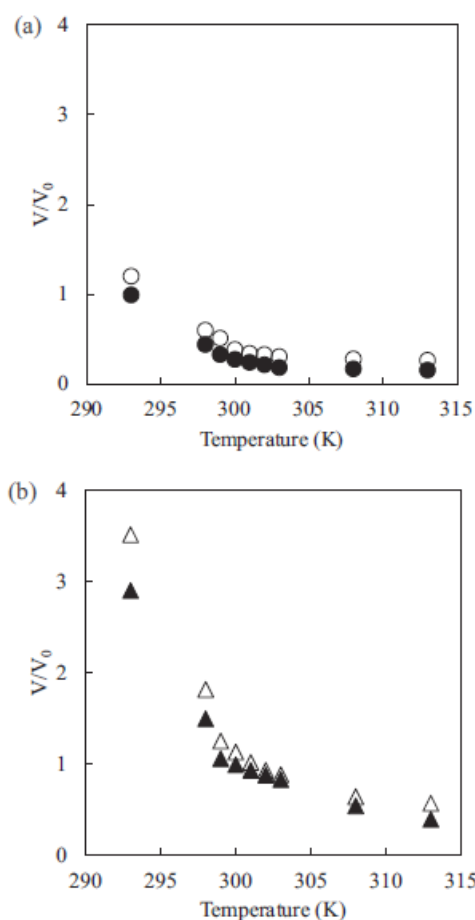


図1. 自律駆動ゲルの熱平衡状態 (a)通常の自律駆動ゲル (b)予歪を加えた自律駆動ゲル。白色はゲルの酸化状態、黒色は還元状態をそれぞれ示す。

低温領域では、予歪がある自律駆動ゲルの体積は、通常の自律駆動ゲルよりかなり大きくなった。特に、293Kにおける予歪がある自律駆動ゲルの体積変化は著しい。300K以降においては体積変化量の差は小さい。自律駆動ゲルへ予歪付与による高分子の溶解性変化は小さい。ゲルの状態方程式[4]からフローリーパラメータ χ を決定し、膨潤・収縮変化に伴うエンタルピー変化とエントロピー変化を算出した。その結果、通常の自律駆動ゲルは酸化還元の変化においてポリマー鎖が疎水性の状態に僅かに水和と脱水和をしていることが明らかとなった。つまり、ゲル内は疎水性相互作用が支配的である。予歪を加えられた自律駆動ゲルは、低温領域において親水的な状態で水和・脱水和をしていることも明らかにした。図2はBZ反応をゲル内で誘起することで、膨潤収縮振動を実現した結果を示す。予歪が無い状態に比べて、予歪があるゲルはミリメートルオーダーの変位を有することが明らかとなった。この結果はこれまで研究してきた自律駆動の変位において世界で初めての成果と言え、非常にインパクトが大きい。自律駆動ゲルにおいて予歪がある状態と無い状態では、膨潤・収縮の熱力学的なメカニズムが全く異なることが分かった。

最後に、これらの知見を統合しポンピング可能なデバイス設計を行った。現時点では自律駆動ゲルがゴム膜を介して外部の溶液を駆動させ、化学物質を輸送することに成功している。これらも世界初の成果と言える。

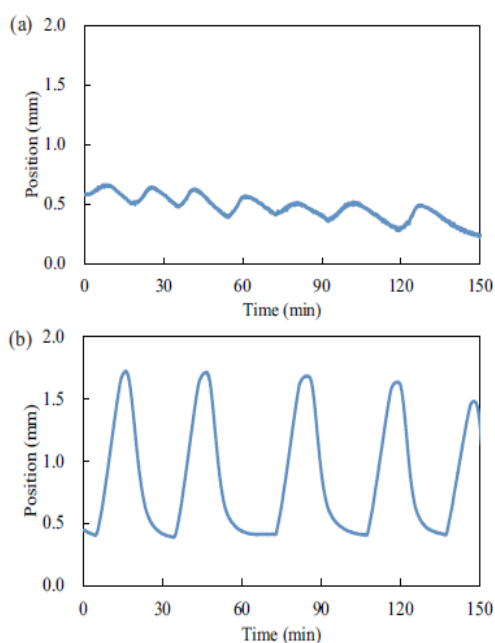


図 2. ゲルの振動挙動 (a)通常の自律駆動ゲル (b)予歪を加えた自律駆動ゲル。

[参考文献]

- [1] S. Maeda, Y. Hara, R. Yoshida and S. Hashimoto: “Peristaltic Motion of Polymer Gels”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, pp6690–6693 (2008).
- [2] S. Maeda, S. Hashimoto, “Volume oscillation of microphase-separated gel”, *Macromolecular Chemistry & Physics*, 214, pp. 343-349, 2013.
- [3] S. Maeda, Y. Hara, T. Sakai, R. Yoshida, S. Hashimoto: “Self-walking gel”, *Adv. Mater.*, 21(19), pp.3480-3484 (2007).
- [4] S. Maeda, T. Kato, Y. Otsuka, N. Hosoya, C. Matteo, C. Laschi, “Large deformation of self-oscillating polymer gel”, *Physical Review E*, 93, pp.010501-1 010501-5, 2016.

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 7 件)

1. N. Hosoya, M. Mishima, I. Kajiwara, S. Maeda, “Non-destructive ripeness assessment of apples using a non-contact laser excitation system based on a laser-induced plasma shock wave”, *Postharvest Biology and Technology*, 128, pp.11-17, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.postharvbio.2017.01.014>
2. N. Hosoya, Y. Terashima, K. Umenai, S. Maeda, “High spatial and temporal resolution measurement of physical properties in hydrogels by non-contact laser excitation”, *AIP advances*, 6, pp.095223-1 095223-8, 2016.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.4964305>
3. S. Maeda, T. Kato, Y. Otsuka, N. Hosoya, C. Matteo, C. Laschi, “Large deformation of self-oscillating polymer gel”, *Physical Review E Rapid Communications*, 93, pp.010501-1 010501-5, 2016.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.93.010501>
4. N. Hosoya, S. Baba, S. Maeda, “Hemispherical breath mode speaker using a dielectric elastomer”, *J. Acoustical Society of America*, 138, EL424, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1121/1.4934550>
5. S. Maeda, T. Kato, H. Kogure, N. Hosoya, “Thermo responsive hydrogel with porous structure”, *Applied Physics Letters*, 106, pp.1719091-1719094, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.4919585>

6. H. Abe, Y. Hara, S. Maeda, S. Hashimoto, "Adhesion of Gels by silica particle", J. Phys. Chem. B, 118, pp.2518-2522, 2014.
DOI: 10.1021/jp410367v

[学会発表] (計 8 件)

1. 前田真吾: "アクティブに駆動する生体模倣型ゲルアクチュエータの創製", 日本機械学会バイオエンジニアリング部門 バイオサロン, 2017年3月30日(招待講演)
2. Shingo Maeda: "Soft actuators driven by a chemical reaction network", Seminar on Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne (Organized by Prof. Herbert Shea), 2016年7月11日(招待講演)
3. R. Okada, T. Kogure, S. Nagasawa, S. Maeda, "Design of self-moving gel driven by chemical energy", Proc. International Conference on IEEE Robotics and biomimetics (ROBIO), 2014. (Oral)
4. 加藤輝一, 小暮輝, 前田真吾 "長軸方向に大変形する自励振動ゲルアクチュエータの設計" 第32回日本ロボット学会学術講演会, 2014年9月5日(口頭).
5. 田辺圭, 前田真吾, "中空状 BZ ゲルに関する研究"ロボティクス・メカトロニクス 2014(ROBOMECH2014), 富山市総合体育館, 2014年5月25日(ポスター).
6. 嶋本剛己, 鈴木彩, 木村敏樹, 山西陽子, 前田真吾, "ゲルモータの設計"ロボティクス・メカトロニクス 2014(ROBOMECH2014), 富山市総合体育館, 2014年5月25日(ポスター).
7. 小川拓, 鈴木彩, 木村敏樹, 前田真吾, "界面張力差によって自走する高分子ゲルに関する研究"ロボティクス・メカトロニクス 2013(ROBOMECH2014), 富山市総合体育館, 2014年5月25日(ポスター).
8. 岡田怜也, 前田真吾 "自走する高分子ゲルの設計" ロボティクス・メカトロニクス 2014(ROBOMECH2014), 富山市総合体育館, 2014年5月25日(ポスター).

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:

権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
前田真吾 (MAEDA, Shingo)
芝浦工業大学・工学部・准教授
研究者番号: 40424808
 - (2) 研究分担者
長谷川忠大 (HAWSEGAWA, Tadahiro)
芝浦工業大学・工学部・教授
研究者番号: 10340605
 - (3) 連携研究者
()
研究者番号:
 - (4) 研究協力者
()