

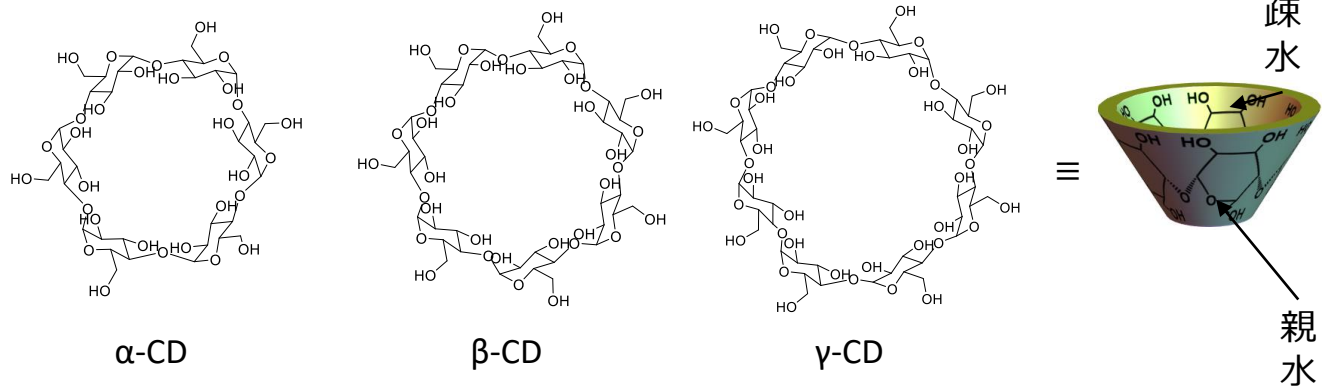


疎水性の薬剤を可溶化するナノ粒子

北九州市立大学 環境技術研究所

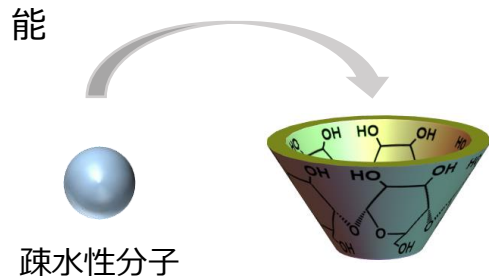
教授 櫻井 和朗

シクロデキストリン (CD) : 環状オリゴ糖

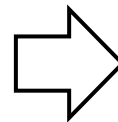


ホスト-ゲスト相互作用

→ 疎水性化合物を包接可能



応用例



- 水の浄化¹

- 医療材料²

(1) Alsaiee et al. *Nature*, 2016, 529

(2) Zhang et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2013, 1215

CDを高分子化した材料開発広く行われている

14 januar y 2016 | VOL 529 | NATURE | 191

LETTER

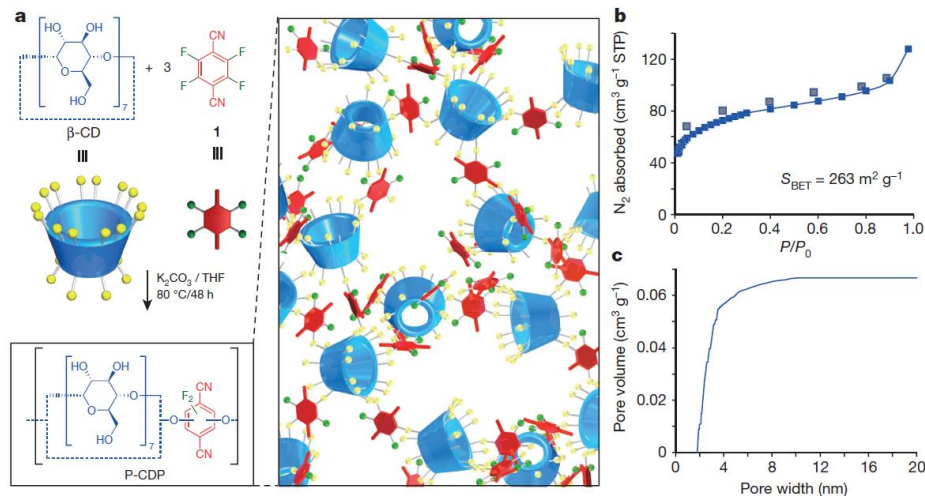
doi:10.1038/nature16185

Rapid removal of organic micropollutants from water by a porous β -cyclodextrin polymer

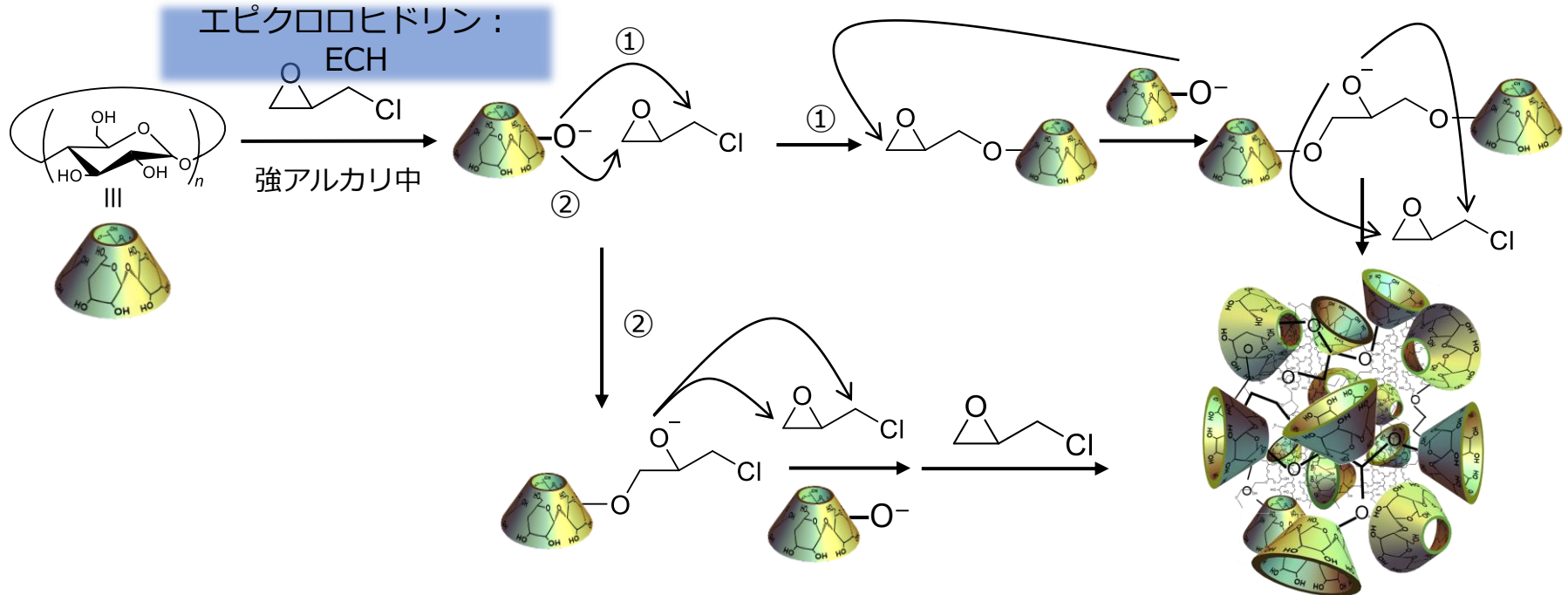
Alaaeddin Alsaiee¹, Brian J. Smith¹, Leilei Xiao¹, Yuhan Ling², Damian E. Helbling² & William R. Dichtel¹

The global occurrence in water resources of organic micropollutants, such as pesticides and pharmaceuticals, has raised concerns about potential negative effects on aquatic ecosystems and human health^{1–5}. Activated carbons are the most widespread adsorbent materials used to remove organic pollutants from water but they have several deficiencies, including slow pollutant uptake (of the order of hours)^{6,7} and poor removal of many relatively hydrophilic micropollutants⁸. Furthermore,

the free volume of P-CDP (Fig. 1c), much like the pore size distributions of activated carbons (ACs; Extended Data Fig. 1). Alternative polymerization conditions (aqueous NaOH, 60 °C) produced a similar polymer that lacked permanent porosity (non-porous (NP)-CDP, $S_{\text{BET}} = 6 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), which serves as a useful control to demonstrate the importance of surface area for rapid micropollutant removal (see Methods section ‘Synthetic procedures’). ‘Water regain’ analysis of P-CDP and NP-CDP also reflected the higher pore volume of the



CDの高分子化：重付加によるCDポリマーの調製



- Renard et al., *European Polymer Journal*, 1997, 33, 49
- Trotta et al., *Beilstein J. Org. Chem.* 2012, 8, 2091
- Morin-Crini et al., *Progress in Polymer Science*, 38, 344

従来法のCDポリマー合成の問題点

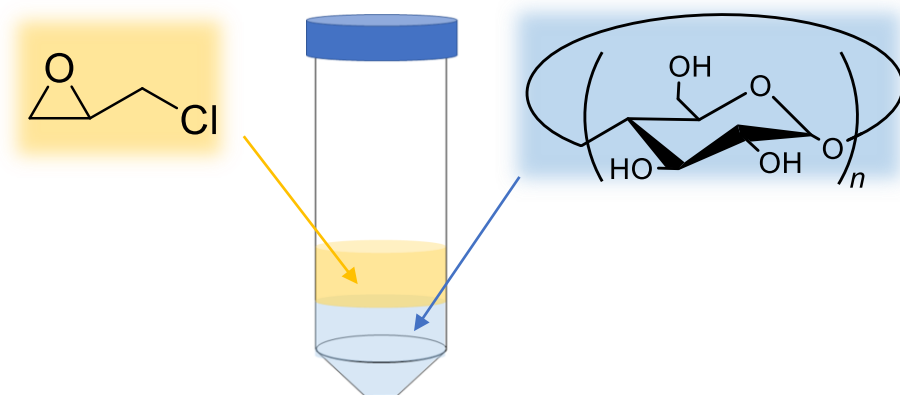
問題点

エピクロロヒドリン（オイル相）とシクロデキストリン（水相）が相分離

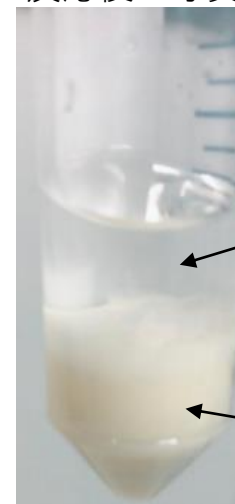
→ 不均一系反応のために反応制御が困難

→ 生成物の物性制御において致命的な問題

- ・ 直径10nm以下の微細粒子
 - 体内で容易にクリアランスされる
- ・ 凝集して、二峰性のピークをつくる



反応後の写真

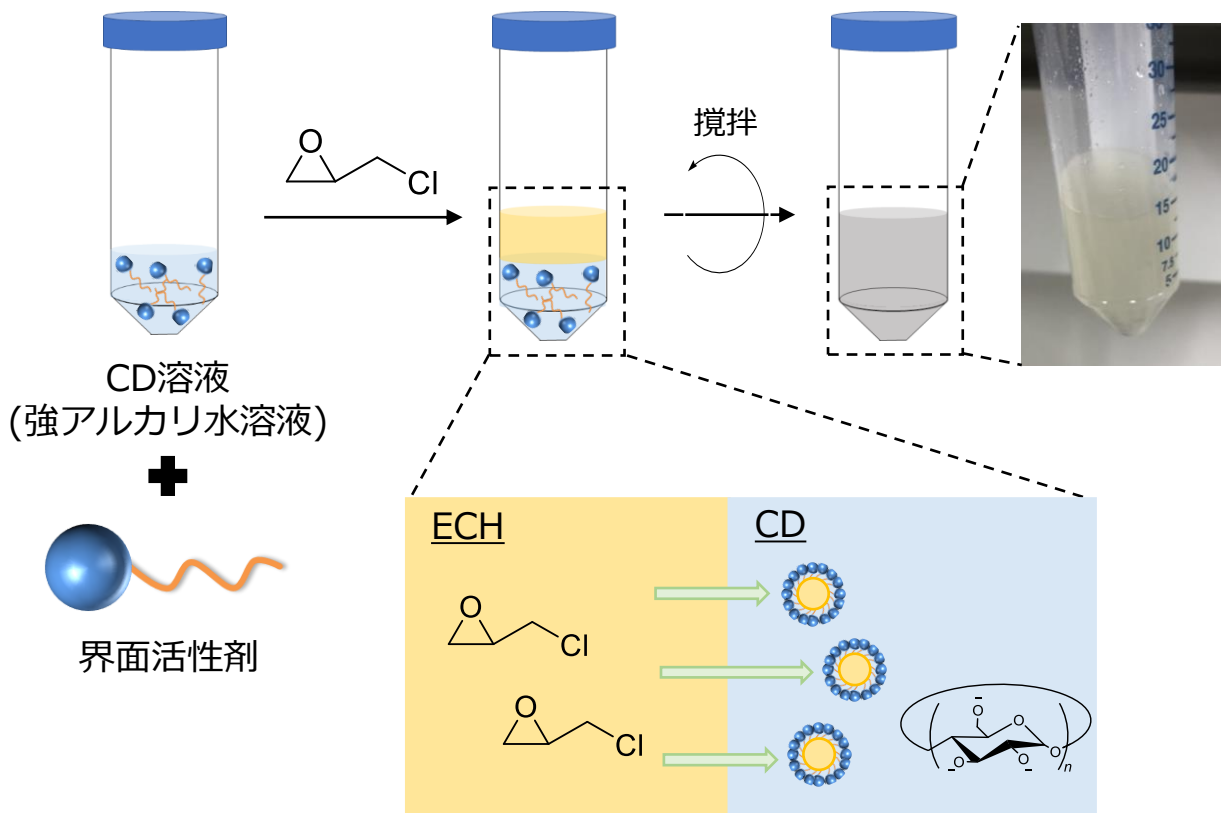


ECH（オイル相）

CD水溶液

ほとんどのECHが未反応のまま残っている

界面活性剤を利用したCDポリマーの合成



反応条件によって作り分け可能

- 非水溶性CDポリマー

→ 水浄化システムへの応用

- 水溶性CDポリマー

→ 体内で容易にクリアランス
されない20nm以上で単峰
性の粒子化が可能

(CDナノ粒子：CDNP)

→ 薬剤キャリアとしての応用

※ 北九大よりPCT国際出願 (PCT/JP2020/32040)

- 非水溶性CDポリマー

→水浄化システムへの応用

- 水溶性CDポリマー

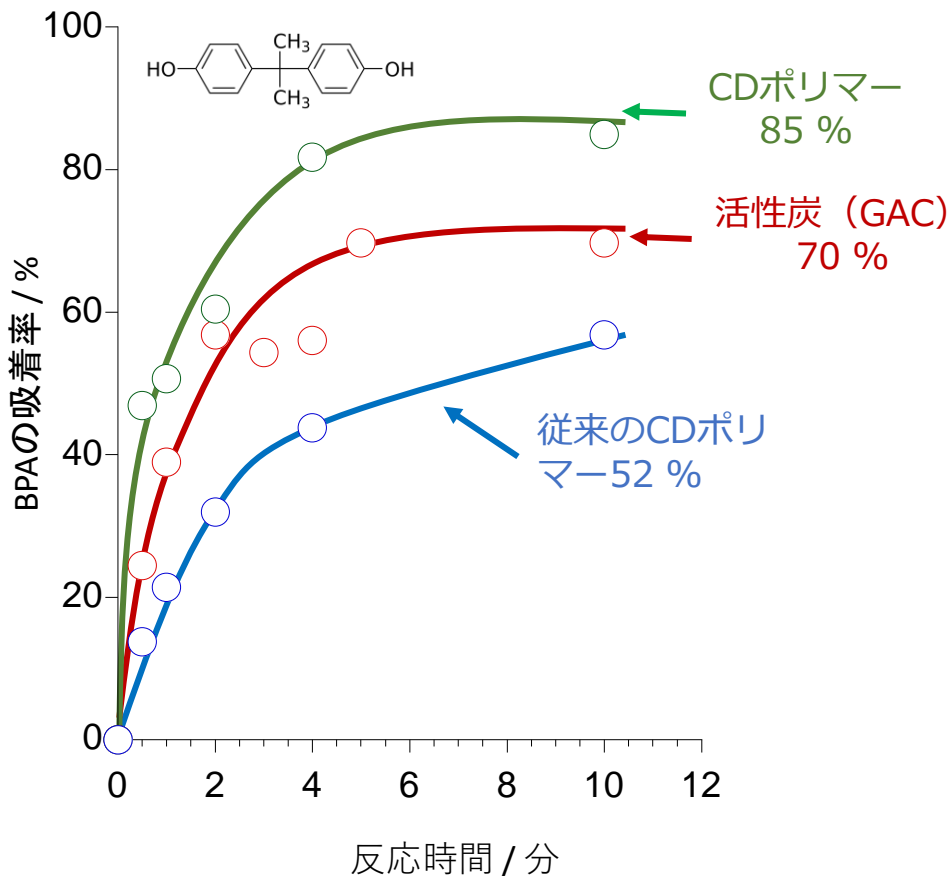
(CDナノ粒子：CDNP)

CDNPの物性制御

CDNPの薬剤キャリアとしての応用

非水溶性CDポリマーの吸着能の比較

ビスフェノールA (BPA) : 環境ホルモン (内分泌攪乱物質)



比表面積 (s) の比較

$S_{\text{CDポリマー}} (0.20 \text{ m}^2/\text{g}) < S_{\text{活性炭}} : 1.4 \times 10^3 \text{ m}^2/\text{g}$

→ $S_{\text{CDポリマー}}$ が小さいにもかかわらず、BPAの吸着能は高い

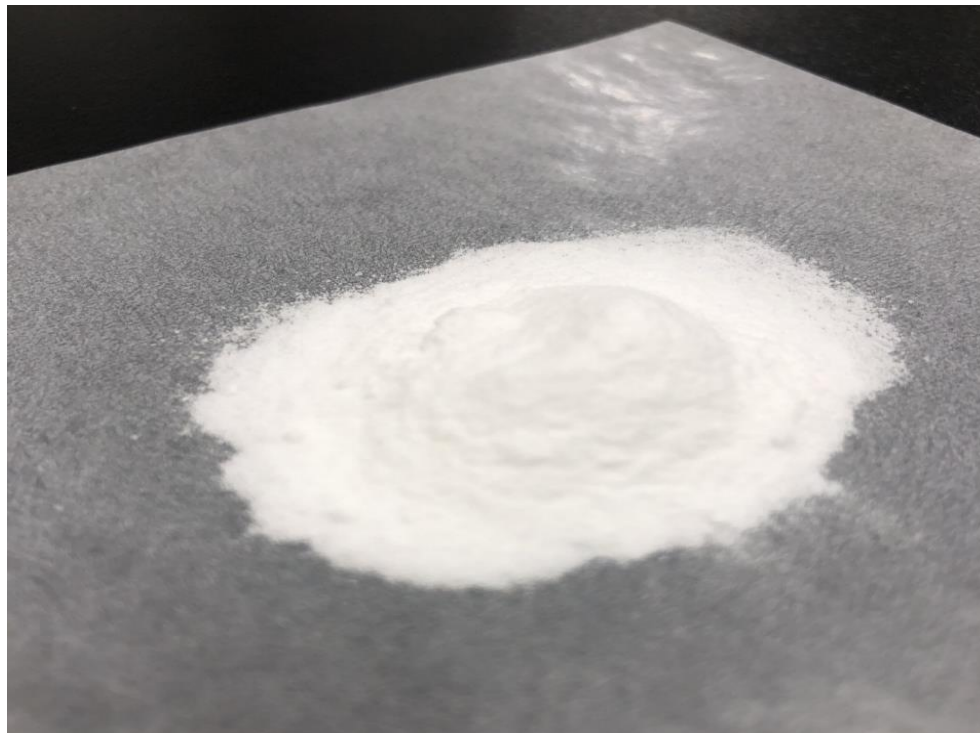
→ BPAはポリマー内部のCDへ取り込まれている。

吸着能の比較

CDポリマー (85%) > 従来品 (52%)

→ CDポリマーの合成において、CDとECHが効率よく反応できたために、ポリマーに含まれるCD量が増加したため。

非水溶性CDポリマーの外観



- 活性炭と同等もしくはそれ以上の有機分子の吸着能力
- 白色なため化粧品等への応用も可能

- 非水溶性CDポリマー

→水浄化システムへの応用

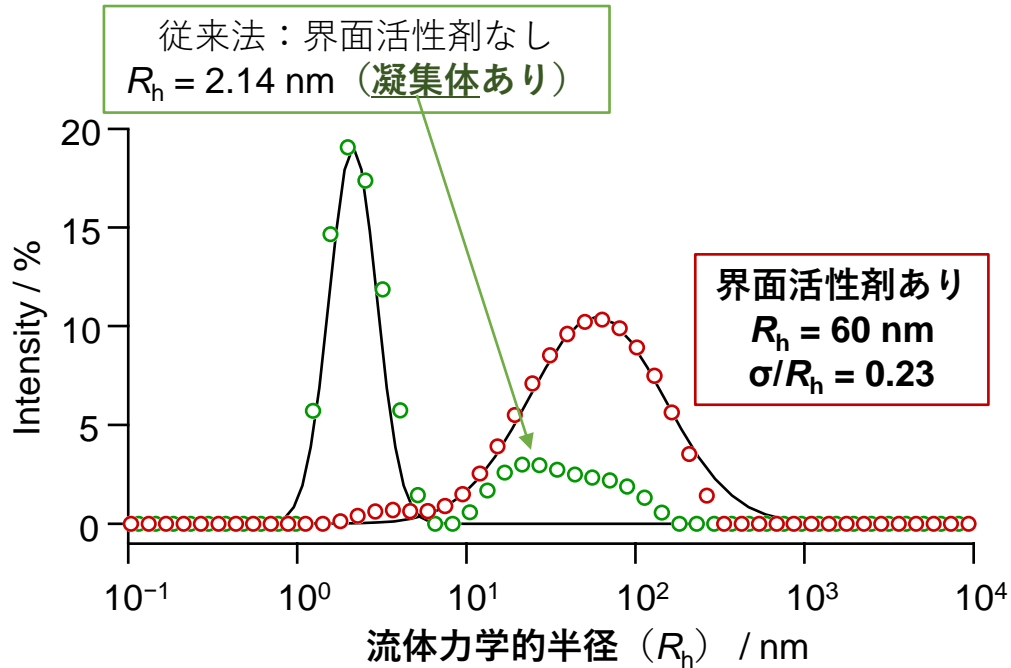
- 水溶性CDポリマー

(CDナノ粒子：CDNP)

→ **CDNPの物性制御**

→ CDNPの薬剤キャリアとしての応用

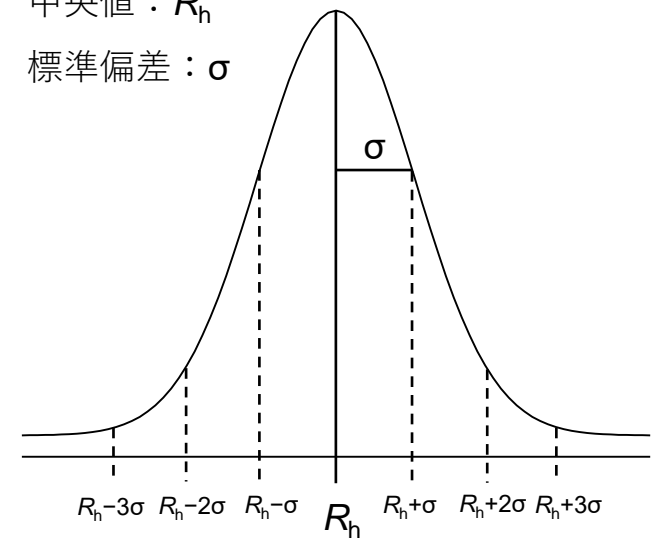
界面活性剤添加によるCDNPの粒径制御（DLS測定による評価）



正規分布

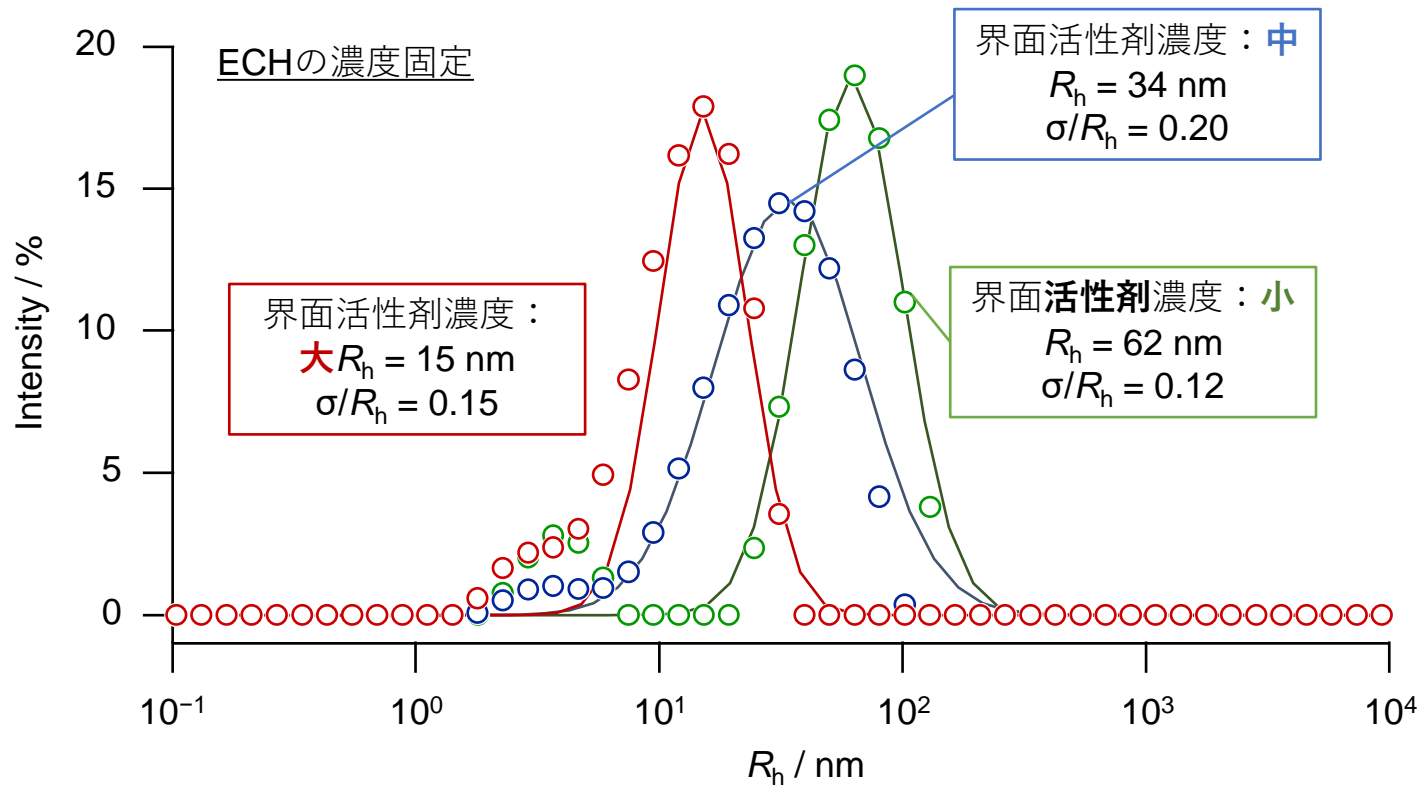
中央値： R_h

標準偏差： σ



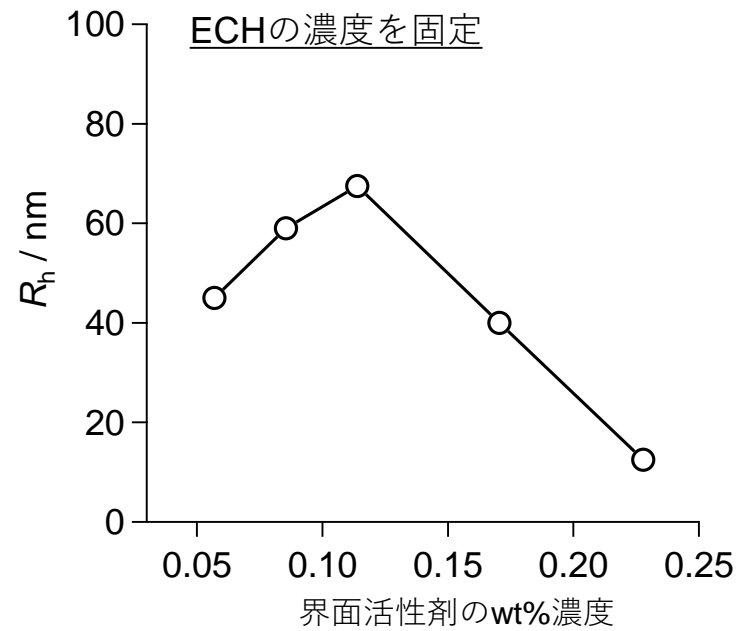
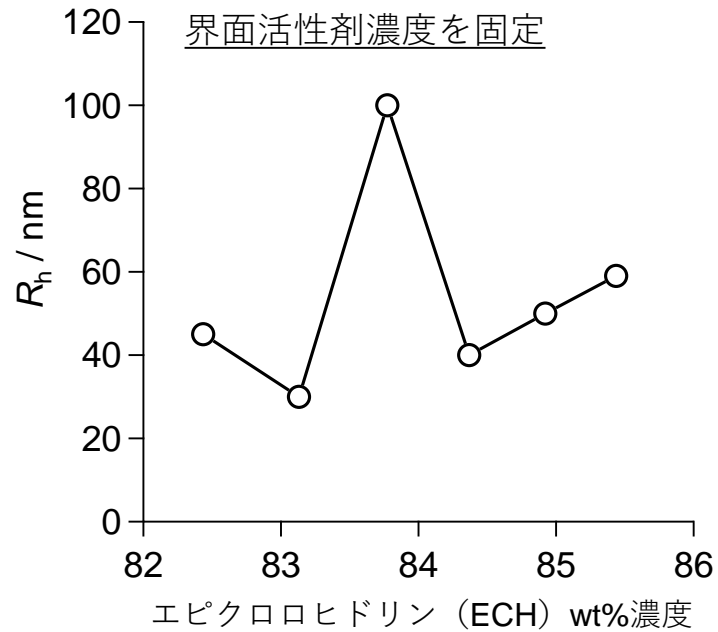
界面活性剤を添加することで粒径分布を制御したうえで、比較的大きなナノ粒子の調製が可能

界面活性剤の濃度による粒径制御



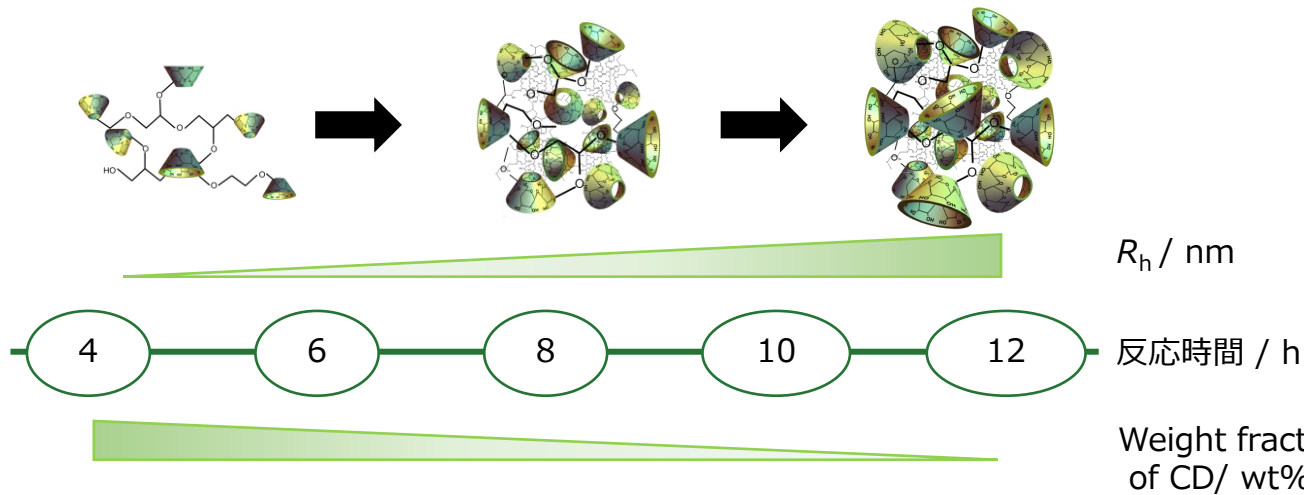
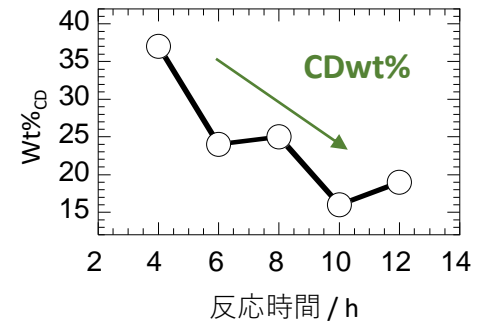
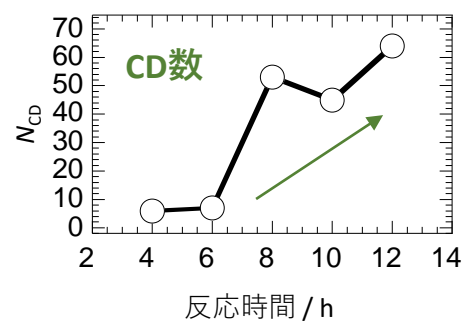
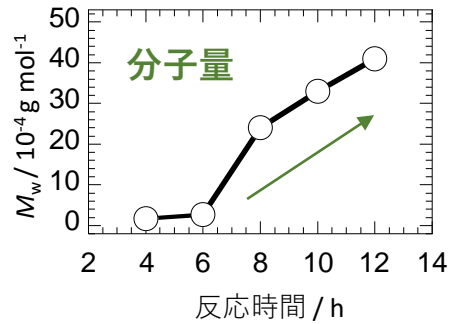
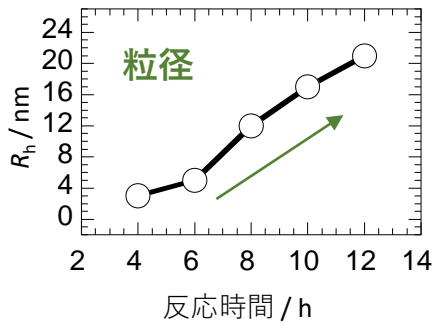
界面活性剤の濃度依存的に粒径制御が可能

粒径制御のまとめ



ECHや界面活性剤の濃度により粒子半径 (R_h) を10 ~ 100 nmの範囲で制御可能

反応時間によるCDNPの物性制御のまとめ



- 非水溶性CDポリマー

→水浄化システムへの応用

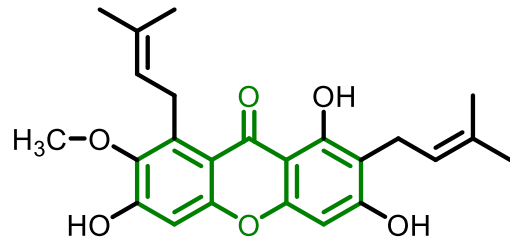
- 水溶性CDポリマー

(CDナノ粒子：CDNP)

→ **CDNPの物性制御**

→ **CDNPの薬剤キャリアとしての応用**

αマンゴスチン

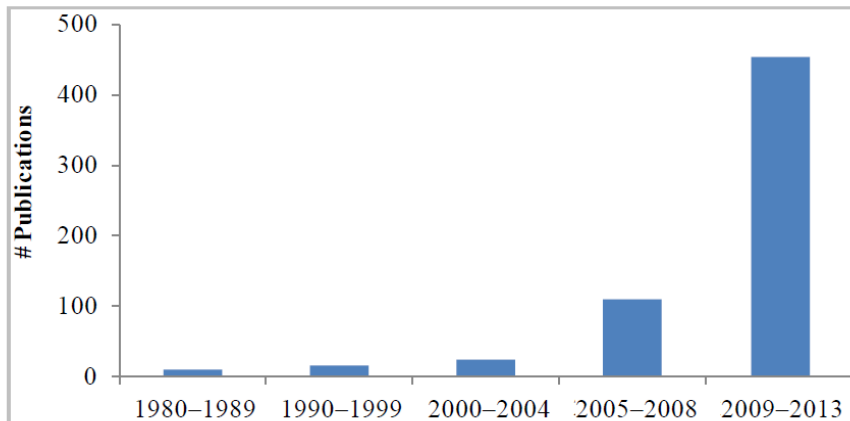


αマンゴスチン
(キサントン誘導体)

東南アジア原産の果物「マンゴスチン」の果皮に含まれる

キサントン誘導体（様々な生理活性）

→ 抗酸化作用、抗菌・殺菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用、抗がん作用



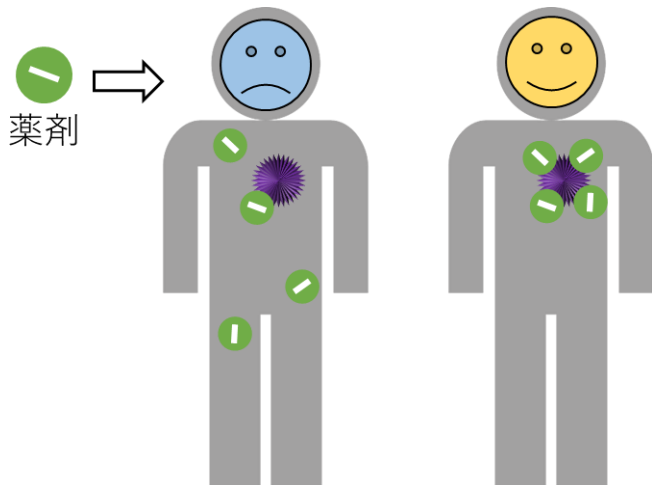
1980年から2013年までのマンゴスチンとそのキサントンに関連する出版物の数。

Nutrients 2013, 5, 3163-3183;

課題 → 水に溶けにくい

CDNPの薬剤キャリアとしての可能性

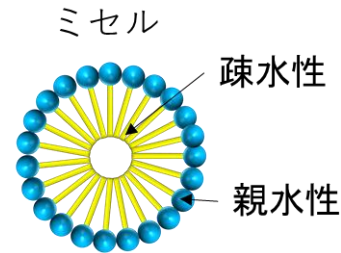
ドラッグデリバリーシステム (DDS)



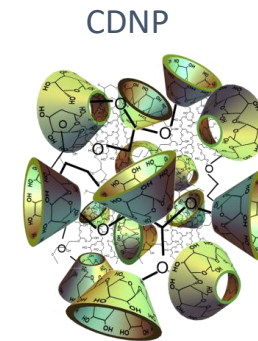
体全体に分布
→ 副作用の原因

狙った部位への送達
→ 副作用を低減

→ キャリアが必要



問題点：構造が不安定
→ 血中で容易に崩壊

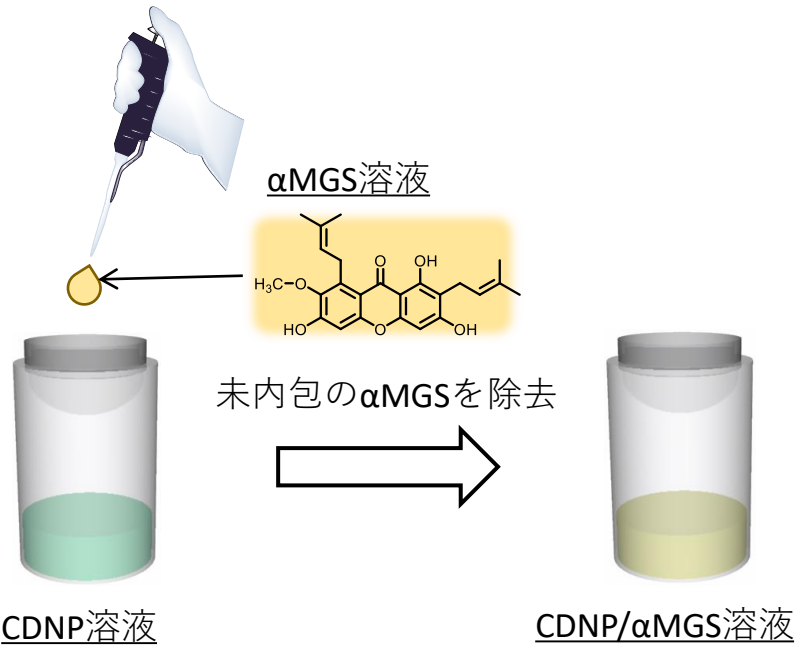


利点：構造安定性

粒径制御が可能：

- 腎排出の心配なし
- 癌組織への集積が期待

CDNPへのαマンゴスチン (αMGS) の内包操作と内包の確認

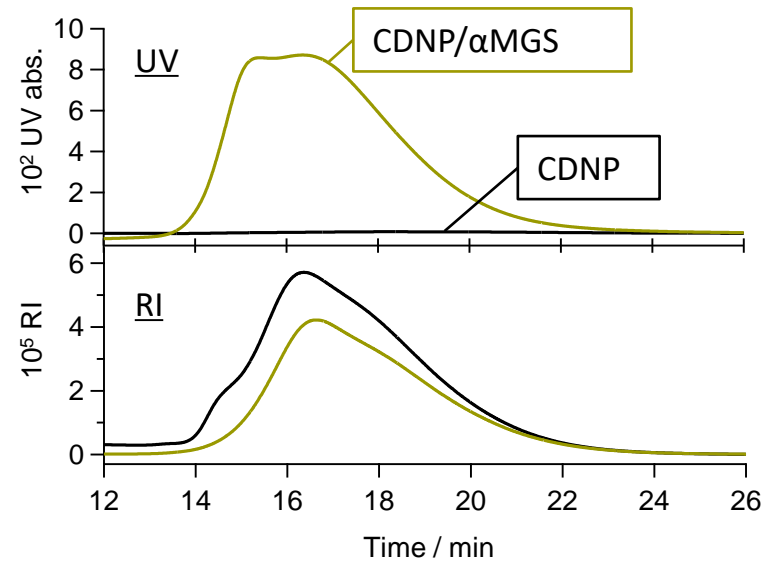


HPLC (FFF-UV/RI)

UV波長：323 nm

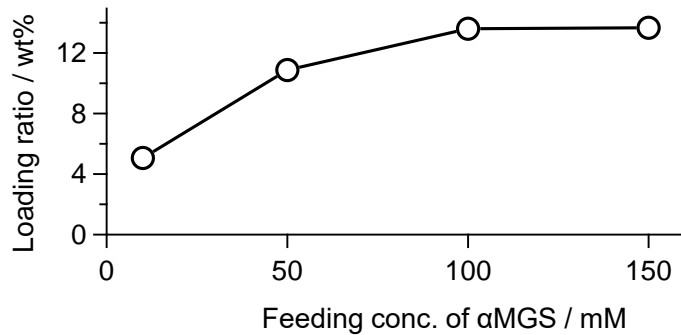
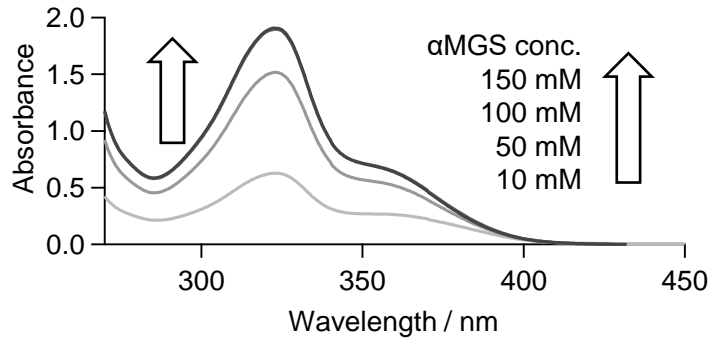
黒：CDNP

黄色：CDNP/αMGS



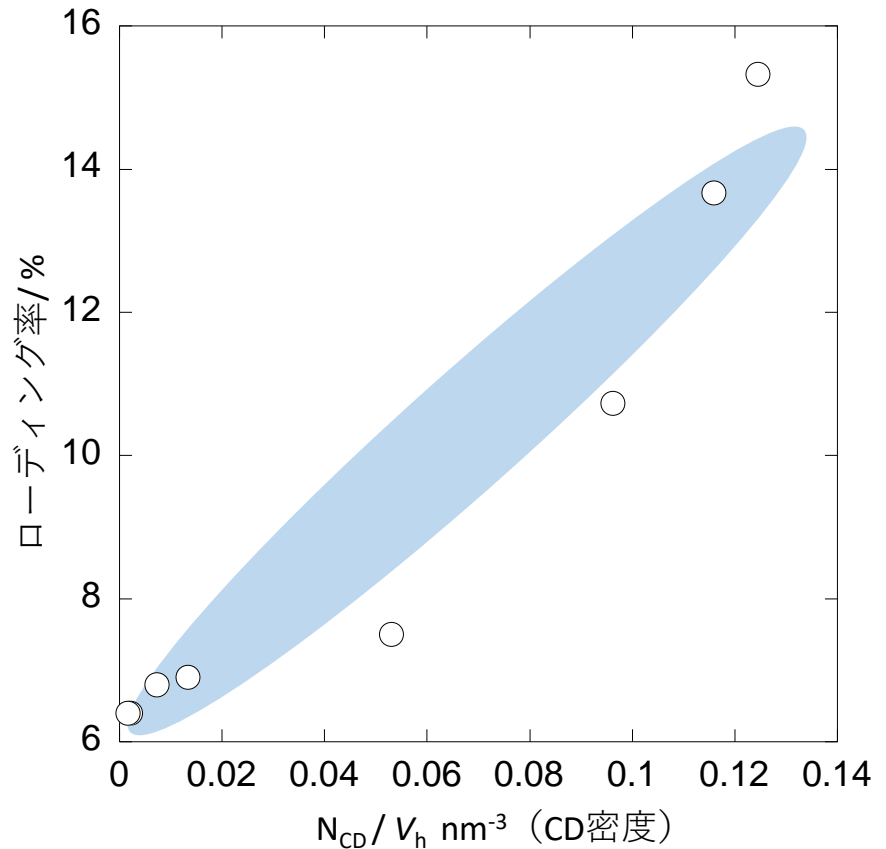
ポリマーと同じ溶出時間にαMGSのUV吸収を確認

αMGSのローディング率



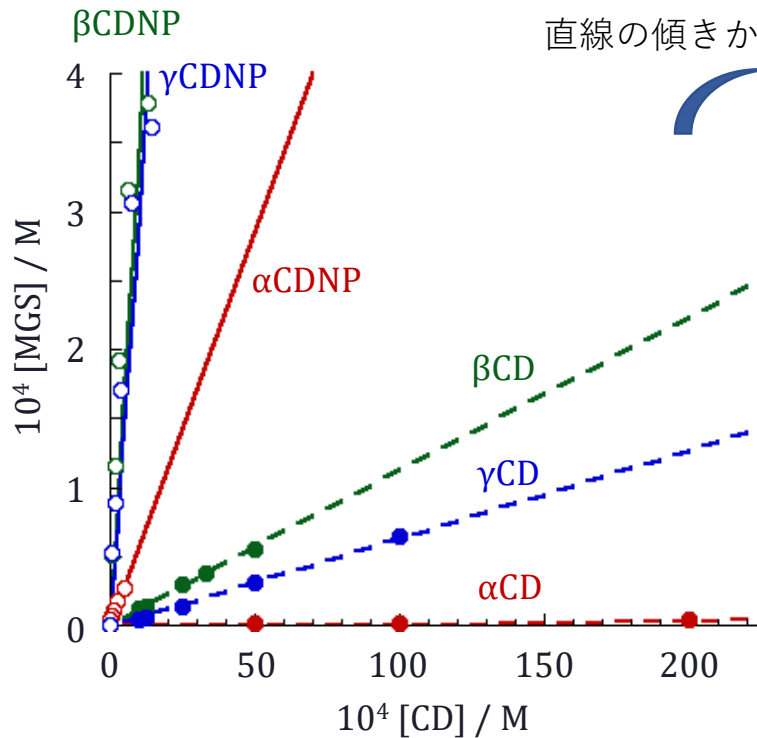
約 14 wt% のローディング率を達成

シクロデキストリン単体と比べて 10 倍以上



CD密度の増加とともにMGSのローディング率も増加

結合定数の劇的な増加

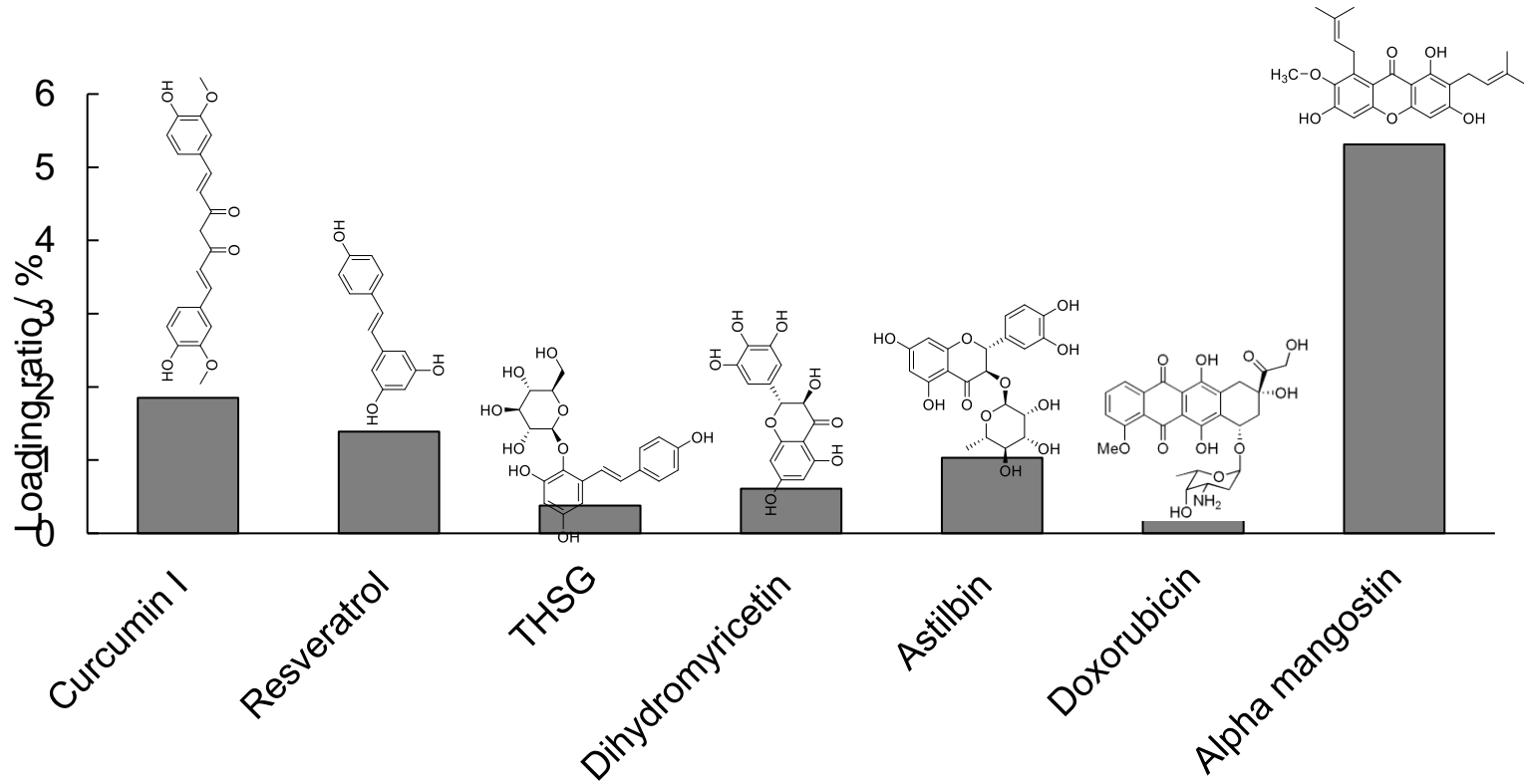


結合定数 (M^{-1})

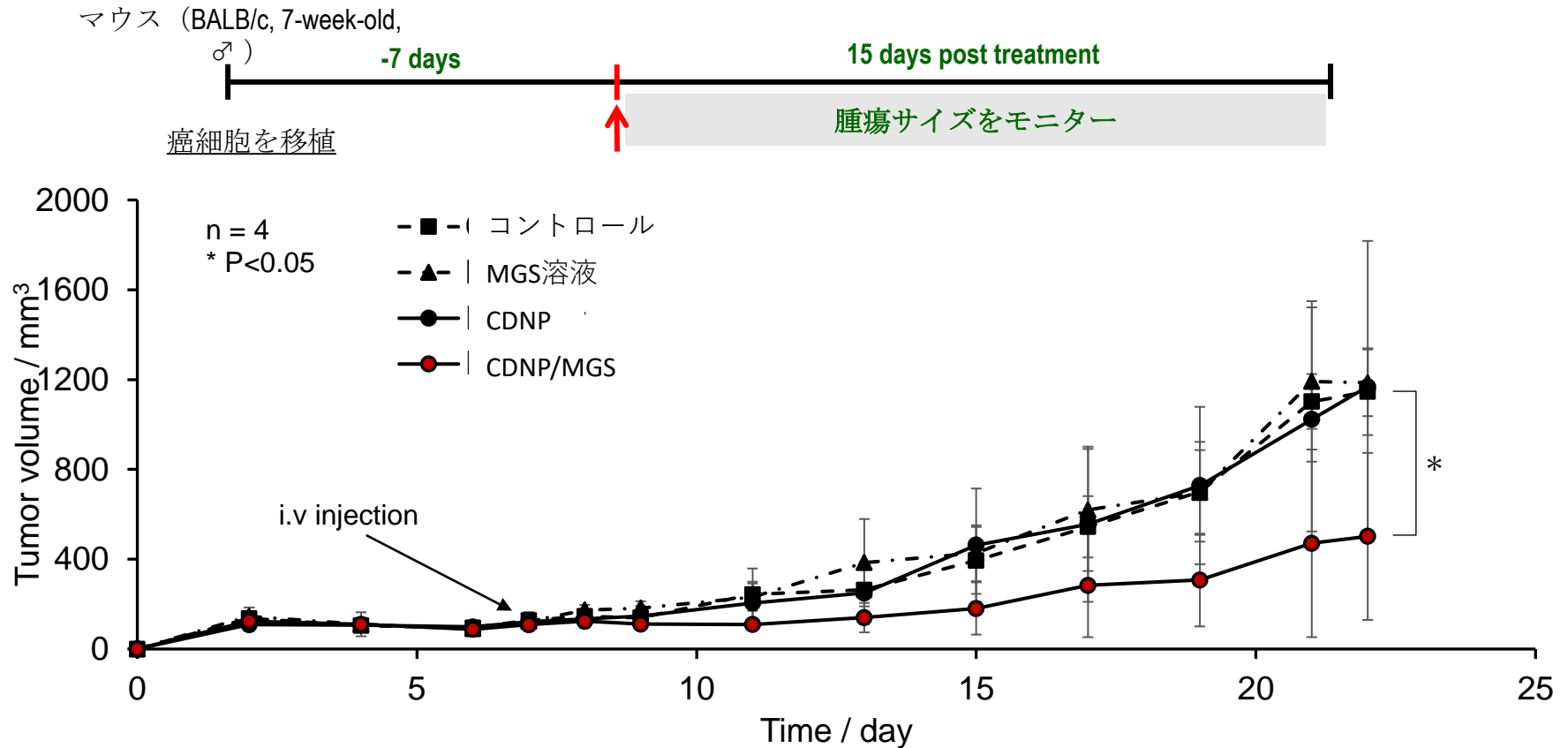
CDタイプ	CDNP	Native CDs	結合定数の増加率
α	1.22×10^8	8.69×10^5	140
β	2.19×10^9	2.22×10^7	98.5
γ	1.56×10^9	1.31×10^7	119

抗原抗体反応と同程度の結合定数

様々な生理活性を包接可能



CDNP/MGSの*In vivo*実験



CDNP/MGSのみ抗腫瘍効果を示した。

→ 生体内においてCDNPがMGSを安定に保持し、癌組織までMGSが送達されたことが示唆

まとめ

- **従来技術の課題**：シクロデキストリンを架橋するにあたり、体内で容易にクリアランスされる微粒子化したり、毛細血管を閉塞させる不溶巨大粒子化したりする等、物性制御が難しかった。
- **界面活性剤を相関移動触媒として添加すること**で、シクロデキストリンとエピクロロヒドリンからなるCDポリマーの物性を**精密制御**することが可能となった。このとき、界面活性剤濃度、エピクロロヒドリン濃度、および反応時間によって、得られるCDNPの粒径・分子量・CDwt%を再現よく制御できることを見出した。
- 得られたハイパーブランチポリマーが **α マンゴスチン**を効率よく内包することを見出した。またこのローディング率はCDNPの物性によって制御可能である。
- **CDNPのゲスト分子間の結合定数がCDに比べて100倍高いこと**を見出した。
- **α マンゴスチンを効率よく腫瘍部位に送達することが出来、抗腫瘍効果の向上に成功した。**

お問い合わせ先

北九州市立大学

環境技術研究所 特任教授 古川 俊彦

企画管理課 企画・研究支援係 有菌 和子

TEL : 093-695-3311

e-mail : kikaku@kitakyu-u.ac.jp