

逆ミセルの微細構造を利用した生理活性物質内包型ナノカプセルの創製

小 野 努

九州大学大学院 工学研究院化学工学部門

【目的・背景】

生命活動を司る酵素や核酸はナノレベルの機能性分子であり、医療、美容、触媒など今後更に広い範囲で利用されている。そのため、これらの極めて特異的な機能を様々な媒体へ安定かつ高効率に適応させるための手法は、今後重要な技術になると期待される。

従来の生理活性物質包括担体は小さいものでもマイクロスケール (10^{-6}m オーダー) の担体であり、回収・再利用性に長けてはいるものの極めて高価なバイオ分子を効率よく利用することには十分でなく、生体への適応範囲も限定されてしまう。これに対して、ナノカプセルはそのサイズから角質層間隙へも浸透できるほどであり、安定に包括したドラッグキャリアとして、またナノカプセル表層へのターゲティング機能の付与することにより、目的細胞への特異的な遺伝子導入やサイトカイン放出が期待できる。そこで本研究では、ナノスケールの微粒子中へバイオ分子を効率よく包括する技術の開発を目的としている。

このようなナノキャリアを創製するために、筆者は有機溶媒中で特殊な界面活性剤が自己組織化によって形成する逆ミセルのナノオーダーの微小水滴核に着目し、この微小水滴核にバイオ分子を可溶化した後に外部からマトリクス形成因子となるシリカ前駆体を投入し、高効率でバイオ分子を包括したナノカプセル調製法を提案している。既往の研究において、逆ミセル内で金属アルコキシドなどのゾル-ゲル反応を行うことによって、金属触媒を担持するシリカ微粒子や半導体への応用を目指した金属酸化物のナノ微粒子調製あるいは単なるナノシリカ微粒子調製のツールとして利用されている。また一方、低温ゾル-ゲル反応は穏和な条件で生体物質を包括固定化できる手法として知られている。それ故、生体分子の可溶化能力に優れた逆ミセルの微小液滴をゾル-ゲル反応でカプセル化することによって、極めて効率的な生体分子包括法となることが期待される。

本研究では、逆ミセルに可溶化したタンパク質分子がいかにして効率よくナノカプセルに包括されるかを、AOT 逆ミセルの微小液滴における cytochrome c の包括挙動について検討し、包括されたタンパク質 (酵素) の触媒特性に関しては、NP-5 逆ミセルを用いて調製したナノシリカ包括 subtilisin Carlsberg を用いて検討を行った。

【結果・考察】

AOT 逆ミセルを用いた cytochrome c 包括挙動の結果より、逆ミセルのナノスケールの微細構造を利用することによって、生体分子であるタンパク質をほぼ完全に 10-20 nm 程度の単分散ナノシリカ微粒子内へ包括することが可能となった。さらに、ナノシリカカプセル内に包括されたタンパク質は本来の触媒機能を保持しており、低温ゾル-ゲル反応を経ても安定にシリカ微粒子

内に包括固定化されることが明らかとなった。この包括固定化挙動は逆ミセル液滴内の pH や W_o 値に影響を受けることが示され、ゾル・ゲル反応の促進が包括挙動に反映された結果となった。

しかしながら、実際に得られているタンパク質固定化シリカゲルは、これらのナノカプセルの凝集物であり、溶液中に均一に分散できるほどの細かなサイズではない。ただ、ナノシリカ微粒子に包括されているという性質を保持しており、極めて膨大な表面積を有した多孔性の固定化酵素としては極めて有効であることが subtilisin Carlsberg の触媒特性から示された。

今後はナノカプセル形成後の各粒子間の凝集を巧みに制御することで目的に応じたナノカプセルのモルフォロジー設計も可能である。特に、生理活性物質内包型ナノシリカカプセルの表面化学修飾によって凝集力の抑制を行い、機能性を付与することができれば、よりドラッグとしての応用研究を加速させることができる。生理活性物質内包型ナノカプセルは、内包する生理活性物質の効果をより内皮細胞近傍で発揮させることが可能になるがゆえ、本技術を利用して高機能性皮膚浸透キャリアの開発や生体内の患部へとドラッグターゲティングを行うナノキャリアの開発が期待できる。