

光で透過制御可能な人工ベシクルを形成する新規多鎖型両親媒性化合物の開発

中 辻 洋 司

大阪大学大学院 工学研究科分子化学専攻

【目的・背景】

生体膜の構成成分であるホスファチジルコリン等のリン脂質は水中で分散させるとベシクルと呼ばれる小胞体を形成する。このベシクルは二分子膜によって外水相から隔てられた内水相をもつためその中に水溶性物質を保持させることができ、マイクロカプセルとしての利用が考えられる。そのため、ドラッグデリバリーシステムの構築など特に医療分野で注目されている。一方、化粧品素材としても既に利用されているが、リン脂質のみから成るベシクルでは、水溶性物質の容物としての機能を果たしているにすぎず、その利用は自ずと限定される。従って、この機能に加えて内包物の透過速度を自在に制御することができればさらに利用範囲が拡大され、新しい化粧品素材の開発に大きな可能性を提供するものと期待される。この透過制御手段の一つとして、光の利用があり、多くの光応答性機能物質が今まで開発されている。中でも桂皮酸誘導体は、*cis-trans* 異性化の他に、[2+2] 付加環化反応し、固体状態での光反応はその結晶構造に依存した光反応生成物が得られること、また溶液中の光反応においては *cis-trans* 異性化が優先的に進行することがわかっている。最近では、桂皮酸誘導体をミセルや LB 膜中に導入することで分子間の配向を変化させ、光反応生成物を制御する研究も行われている。

そこで本研究では、光により自在に内包物の透過制御ができる新規な人工ベシクルの構築を目的として、光応答部位に桂皮酸ユニットをもつ二鎖型リン脂質類縁体並びに参照化合物として対応する一鎖型両親媒性化合物を新たに設計合成し、さまざまな媒体中における光反応性、会合形態、並びに DPPC (L- α -ジパルミトイルホスファチジルコリン) との混合ベシクルからの光による内包物の透過制御について検討した。

【結果・考察】

一鎖型桂皮酸系両親媒性化合物を用いて水分散系における光反応性を調べたところ、桂皮酸のパラ位にヘキサデシルオキシ基を導入した化合物では UV 及び $^1\text{H NMR}$ スペクトルからほぼ定量的に二量化反応が進行することがわかった。DPPC 二分子膜中での光反応性を調べた結果、桂皮酸のベンゼン環メタ位にブロモ基を導入した誘導体では、*cis* 異性化を伴わずに二量化反応だけが進行することが明らかになった。一方、ブロモ基をもたないものでは一部 *cis* 体への異性化が進行していることがわかった。*cis* 体の生成を伴うと膜の安定化に不利なことから、ブロモ基を導入した化合物は、DPPC との混合ベシクルにおける内包物流出制御に適した構造をしていることが示唆された。次に、二鎖型桂皮酸系両親媒性化合物であるホスファチジルコリン誘導体の光反応性と二分子膜挙動について検討を行った。均一溶液中においては、どちらの化合物も分子内二量化反応と *cis* 異性化が進行することが MALDI-TOF MASS と GPC 分析から確認された。水

分散系での光反応では、ブロモ基を導入した化合物が *cis* 体への異性化を伴わずに二量化反応のみが進行していることがわかった。水分散系では、分子間二量化反応も起こっている。これらのホスファチジルコリン誘導体と DPPC との混合ベシクルからのグルコース内包物の流出性を検討したところ、ブロモ基の導入によりベシクルからの流出性が増加するが、波長 >280 nm の照射により流出性がブロモ基をもたないものよりも低く抑えられるという興味深い知見を得た。ブロモ基を導入した化合物と DPPC との混合ベシクルの異なる波長の照射による内包物流出制御を検討したところ、波長 >280 nm の照射により流出の抑制、波長 254 nm の照射により流出の促進が観測され、異なる波長の照射による内包物の流出制御に成功した。