

感熱応答性を示す両親媒性ブロック共重合体ミセルの会合挙動 Aggregation Behavior of a Thermo-responsive Micelle of Amphiphilic Blockcopolymer

秋葉 勇^a, 亀本康平^a, 橋田智史^a, 西村智貴^a, 櫻木美菜^a, 櫻井和朗^a, 増永啓康^b
Isamu Akiba^a, Kohei Kamamoto^a, Satoshi Hashida^a, Tomoki Nishimura^a, Mina Sakuragi^a, Kazuo
Sakurai^a, Hiroyasu Masunaga^b

^a北九州市立大学, ^b高輝度光科学研究センター
^aThe University of Kitakyushu, ^bJASRI

本研究では、刺激応答性を示す疎水性高分子鎖であるポリアクリル酸オクタデシルをもつ両親媒性ブロック共重合体が形成するミセルの温度変化に伴う構造等の会合挙動の変化について、BL-40B2 での小角 X 線散乱(SAXS)により検討を行った。該ミセルからの SAXS プロファイルは温度変化に伴い、明瞭な形状の変化が認められた。このことから、温度変化に伴い、ミセルの形態および大きさが変化することが見出された。このミセルのサイズ、形態の変化は疎水性コア内のポリアクリル酸オクタデシル側鎖の結晶融解に連動して生じることが分かった。

Aggregation behavior of a micelle composed of an amphiphilic blockcopolymer having hydrophobic poly(octadecyl acrylate) which is a thermo-responsive polymer was investigated by small-angle X-ray scattering (SAXS) at BL-40B2 station of SPring-8, Japan. Because SAXS profile from the micelle was obviously changed with elevating temperature, the shape and size of the micelle was changed with elevating temperature. The changes of the characteristics of the micelle were related to fusion of the side-chain of poly(octadecyl acrylate) in hydrophobic core.

キーワード：両親媒性高分子、ミセル、感熱応答性、小角 X 線散乱

背景と研究目的： 両親媒性ブロック共重合体は水溶液中で疎水性鎖が内核、親水性鎖が外殻となったミセルを形成する。このようなミセルは、薬物輸送システムにおける薬物、特に疎水性薬物のキャリアとして注目されている[1-3]。薬物キャリアとして用いる場合、薬物による副作用を可能な限り低減させる必要がある。そのため、薬物のキャリアからの放出が、患部のみで生じる制御徐放が求められる。制御徐放を可能にする薬物キャリアとして、ヒトの体温に近い温度で感熱応答性を示す両親媒性高分子ミセルが注目されている。本研究では、ヒトの体温付近で感熱応答性の疎水性高分子鎖をもつ両親媒性ブロック共重合体ミセルからの SAXS を測定し、温度変化に伴う、会合挙動の変化について検討することを目的とする。

実験： 両親媒性ブロック共重合体として、本研究では、ポリ(アクリル酸オクタデシル)-b-ポリアクリル酸(PODA-b-PAA)を用いた。PODAは側鎖のオクタデシル基は室温では結晶化し、ヒトの体温に近い35-40℃で融解することから、結晶融解に伴う感熱応答性を示す

と考えられる。本研究で用いたPODA-b-PAAの合成は原子移動ラジカル重合(ATRP)法により行った。

合成したPODA-b-PAAをTHFに溶解し、イオン交換水へ溶媒置換したのち、透析することによってミセル水溶液を作成した。

調製したミセル水溶液に対して、SPring-8のBL-40B2にて小角X線散乱(SAXS)測定を行った。SAXS測定は、入射光の波長1.0Å、カメラ長1.8mにて行った。試料ステージには温度調節機能付きの検出器には30cm×30cmのイメージングプレートを用いた。得られた2次元のSAXSイメージを円環平均によって、I(q) vs. qのプロファイルに変換した。ここで、I(q)は散乱光強度、qは散乱ベクトルの絶対値である。

結果、および、考察： Fig. 1 に室温、45℃および 50℃で測定された PODA-b-PAA ミセルからの SAXS プロファイルを示す。40℃以下の SAXS プロファイルは室温のものとはほぼ同一であった。一方、45、50℃における SAXS プロファイルには、室温でのプロファイルと比較して大きな変化が見られている。PODA

の側鎖結晶の融点が 35–40°Cであり、SAXS プロファイルに変化が見られる温度とよく一致していることから、ここで見られた SAXS プロファイルの変化は側鎖結晶の融解により生じたと考えることができる。このことから、疎水性内核の結晶融解に伴い、ミセルの形状、サイズが劇的に変化することが確認された。

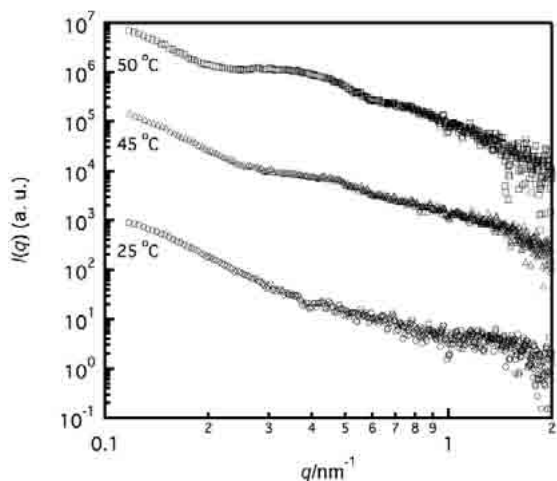


Fig. 1. SAXS profiles from the micelle composed of amphiphilic PODA-b-PAA block copolymer at 25, 45, and 50 °C.

Fig. 2 に SAXS プロファイルの解析により得られた温度変化に伴うミセル内部の電子密度の変化を示す。図の縦軸はミセルの外殻と内核の電子密度差と外殻と溶媒の電子密度差の比である。外殻と溶媒の電子密度差は内核の融解によって変化することはないので、一定とみなすことができる。したがって、値が高いほど内核の電子密度が低くなることを示す。42°Cより低温側では電子密度は一定であるが、42°Cより高温側では、劇的に変化していることが分かる。前述の通り、外殻の電子密度は温度変化によって劇的に変化することはない。したがって、この電子密度の急激な変化はミセル内核の電子密度が 42°C以上で急激に低下したために生じたと考えられる。内核を形成する PODA の側鎖は前述のように結晶性である。この側鎖結晶の融解は内核の密度の不連続な減少を引き起こす。PODA の側鎖結晶の融点は 40°C付近であり、電子密度に劇的な変化が生じる温度と非常によく対応していることから、PODA 側鎖結晶の融解による内核密度の不連続な低下が、内

核電子密度の劇的な低下を引き起こしたと考えることができる。このことから、PODA-b-PAA ミセルの感熱応答性は、疎水性内核を形成する PODA の側鎖結晶の融解によるものであると結論付けられる。この PODA-b-PAA ミセルの感熱応答性がヒトの体温付近の温度で顕著に発現することから、ヒトに対する薬物輸送システムにおいて制御徐放を指向した薬物キャリアとして極めて有望であることが分かった。

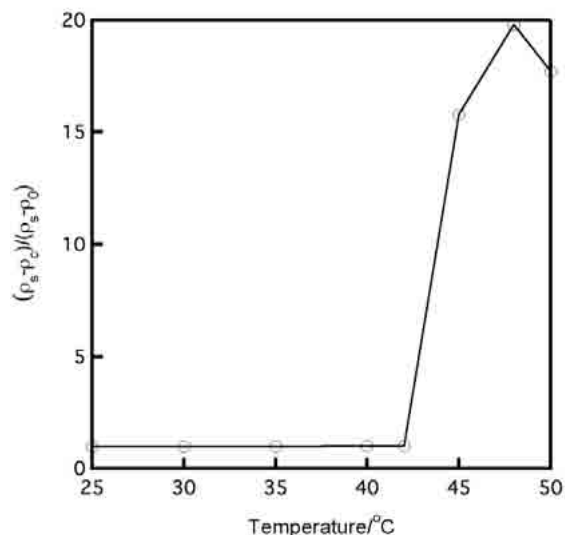


Fig. 2. Change in electron density in the PODA-b-PAA micelle. Here, ρ_c is electron density of the core of the micelle, ρ_s the shell of the micelle, ρ_0 solvent (H_2O).

今後の課題： 今回の実験から、PODA-b-PAA のミセルが体温付近で感熱応答性を示すことを見出した。今後、このミセルを制御徐放を指向した薬物キャリアとして用いるためには、この感熱応答性と薬物の放出挙動との関係を調べる必要がある。

参考文献

- 1) Y. Li, I. Akiba, S. Harrison, and K. L. Wooley, *Adv. Funct. Mater.*, **18**, 551 (2008).
- 2) L. F. Zhang, and A. Eisenberg, *Science*, **268**, 1728 (1995).
- 3) Y. H. Ma, T. Cao, and S. E. Webber, *Macromolecules*, **31**, 1773 (1998).