827 医療応用を目的としたアルギン酸-ポリエルリジン・マイクロカプセルの創製

Creation of alginate-poly-L-lysine microcapsule for medical application

学 ○大磯 勇太 (関大院) 正 桜井 篤 (関大工)

正 板東 潔 (関大工) 正 大場 謙吉 (関大工)

Yuta OISO, Graduate school of Kansai University, Yamate-cho 3-3-35, Suita, Osaka

Atsushi SAKURAI, Kiyoshi BANDO, and Kenkichi OHBA, Kansai University

1. はじめに

細胞性製剤の開発などにおいて Alginate-poly-L-lysine (PLL)-Alginate (APA) microcapsules は幅広く研究されている。しかし、細胞性製剤以外では APA マイクロカプセルはあまり用いられていない。そこで様々な薬物担体、また人工血球としての応用が可能かどうかを検討するためマイクロカプセルの局所的な弾性特性を調べた。

2. アルギン酸マイクロカプセルの作製

アルギン酸マイクロカプセルはまず、1.5wt%アルギン酸ナトリウム水溶液を、内径約 100 μ m のマイクロピペットを取り付けたシリンジから、1.0wt%塩化カルシウム水溶液に噴射することでアルギン酸ゲル微粒子を作製し、これを 0.1wt% PLL 溶液に浸し、生理食塩水で洗浄後、1.5wt%アルギン酸ナトリウム水溶液に浸すことで、アルギン酸ゲル微粒子を PLL 膜とアルギン酸膜で覆い、その後、55mM クエン酸ナトリウム水溶液に浸すことでゲルの架橋結合を崩壊させ、粒子内部をゾル化させることで作製した¹⁾。

Fig.1 Alginate-poly-L-lysine-alginate microcapsules.

3. マイクロカプセル表面の局所的な弾性特性

マイクロカプセル表面の局所的な弾性特性の測定に、AFM(SPM-9600 SHIMADZU 社製)を用いた。概略図を Fig.2 に示す。サンプルであるマイクロカプセルを Poly-L-lysine コートされたガラスシャーレ上に固定し、脱イオン水中で Deflection-Distance Curve を測定した。これはカンチレバーをサンプル表面に近づけ、探針をサンプル表面に押しつけることによって求められるカンチレバーの鉛直方向の移動距離とたわみ量との関係を表すものである。探針のマイクロカプセルへの押し込み量は、ガラス及び、マイクロカプセルで測定されたカンチレバーのたわみ量を測定し、その差を取ることで求めた。これらを Hertz 弾性体接触モデルに適用することで、マイクロカプセル表面の局所的なヤング率 E_{Loc} を求めた。

Fig.2 Schematic diagram of AFM.

4. 実験結果・考察

マイクロカプセルを作製する際の poly-L-lysine(PLL)溶液との反応時間(T_{PLL})の違いが、マイクロカプセル表面の局所的なヤング率(E_{Loc})に与える影響を調べた。 T_{PLL} は 30、60、90 分と変化させた。Fig.3 にカンチレバーのたわみ量 S と移動距離 ΔZ の関係を示す。Fig.4 はマイクロカプセルに加わる押し込み力 F とマイクロカプセルに対するチップの押し込み量 I の関係を示している。Fig.4 の近似直線の傾きを Hertz model に適用する事で E_{Loc} を求めた。同様の方法で、それぞれ約 10 個の E_{Loc} を測定した結果を Fig.5 に示す。グラフより、 E_{Loc} の値は 1.9~3.8MPa となり、中実な球であるアルギン酸ゲル表面の局所的なヤング率とほぼ同じ値を取った。また、平均すると T_{PLL} が大きくなるにつれて、 E_{Loc} も大きくなった。これは、 T_{PLL} が大きくなるにつれ、マイクロカプセル膜内の PLL とアルギン酸の結合数が増加するためだと考えられる。

Fig.3 Deflection-distance curve of microcapsule.

Fig.4 Force-indentation depth curve of microcapsule.

Fig.5 Relationship between reaction time with PLL and local Young's modulus.

6. まとめ

アルギン酸ゲル微粒子を基にして、アルギン酸カルシウム膜、PLL 膜、アルギン酸膜の 3 層の膜で覆われた APA マイクロカプセルを作製することができた。また、このマイクロカプセルに Hertz の接触理論を適用し、マイクロカプセル表面の局所的なヤング率を測定したところ 1.9~3.8MPa となり、中実な球であるアルギン酸ゲル表面の局所的なヤング率とほぼ同じ値であることが分かった。

参考文献

- (1) 岡田直貴, 細胞性製剤の設計・創製と細胞療法への展開. 薬学雑誌 125(8)601-615. (2005)