膜学的にみたマイクロカプセルの特性

近 藤 保

東京理科大学薬学部 ☎ 162 東京都新宿区市ヶ谷船河原町 12

Characteristics of microcapsule membranes as viewed from a standpoint of membrane science

Tamotsu Kondo

Faculty of Pharmaceutical Sciences and Reserch Institute for Biosciences,
Science University of Tokyo, Shinjuku-ku, Tokyo 162

The biophysical characteristics of microcapsule membranes are described. Thus, the methods of preparing water-loaded microcapsules are given first, and then the permeability of the microcapsules towards solutes is discussed as a function of microcapsule size. The distribution of fixed charges in microcapsule membranes is determined from their electrophoretic mobilities at different pH and ionic strengths. The disintegration phenomenon of microcapsule membranes caused by the action of fibrous proteins and some practical applications of microcapsules in biotechnology are also mentioned.

Key words : Microcapsule membranes, solute permeability, membrane charge distribution, microcapsule disintegration, immobilized enzyme

1. はじめに

マイクロカプセルは天然あるいは合成高分子でつくられた、径が1~500 μm でさまざまな厚みをもつ微小容器である¹⁾。膜学の立場からは、マイクロカプセルは球形の高分子超薄膜とみなすことができる²⁾。マイクロカプセルを高分子膜の一種として取り扱う場合、その多くの有用な機能のうち特に重要なものは、カプセル内の物質を外部環境から保護することと、その物質を外部環境に持続的に放出することである。これら2つのマイクロカプセルの機能は、マイクロカプセル壁膜が溶質分子が透過する際の拡散障壁となっているという共通の原因から発生している。したがって、マイクロカプセル膜の溶質透過性を理解することは非常に重要である¹⁾。

マイクロカプセルが血液中的のような生物的環境におかれると、必然的に各種のタンパク質や細胞も接触するよ

うになり、いろいろの型の相互作用がおこる。また、酵素をマイクロカプセル膜に固定化し、他のマイクロカプセル内の酵素と組み合わせると、数種の酵素が連続的に酵素反応を円滑に行うような反応器をつくることができる³⁾。

2. マイクロカプセル膜の調製法

マイクロカプセル膜を調製するには非常に多数の方法がある^{4~6)}。これらの方法は化学的方法、物理化学的方法、および物理的方法に大別できる。化学的方法には界面重合法、in situ 重合法、不溶化反応法などが含まれ、水系相分離法、有機溶媒系相分離法、界面析出法、スプレードライイング法などは物理化学的方法に属し、さらに物理的方法の例には電気的析出法、物理的蒸気析出法、流動床スプレーコーティング法などがある。しかし、

ここでは膜学の基礎研究に利用できるマイクロカプセル膜の調製に適した界面重合法、水系相分離法、および界面析出法のみをとり上げる。

2.1 界面重合法

この方法ではマイクロカプセル膜調製に界面における重合反応が直接に利用される。このために利用される界面重合反応はほとんど縮合反応である。以下に一例を示す⁷⁾。

0.225 M 炭酸ナトリウムを含む 0.2 M ピペラジン水溶液 40 ml を 0.1% ソルビタンオレエートを乳化剤として含むシクロヘキサン-クロロホルムあるいは *n*-ヘキサン-クロロホルム混合溶媒 200 ml に加え、よくかきまぜて油中水滴 (W/O) 型エマルションとする。生成したエマルションに前記の混合溶媒に溶解したテレフタルイルジクロリドの 0.04 M 溶液 200 ml を加えて攪拌を続ける。30 分後にシクロヘキサンあるいは *n*-ヘキサン 200 ml を系に添加してピペラジンとテレフタル酸クロリド間の界面重縮合反応を停止させる。

このようにして得られたポリ (ピペラジン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルは遠心分離し、*n*-ヘキサン、アセトン、水の順に使用してよく洗い、さらに 2 週間にわたり脱イオン水に対して透析する。透析したマイクロカプセルはふるいに用いて径の異なるフラクションに分級する。

2.2 水系相分離法

正味の電荷が互いに反対符号の高分子イオンを溶液中で混合すると、ある条件下で溶液は濃厚溶液相と稀薄溶液相の二つの相に分離する。この現象はコアセルベーションとよばれ、マイクロカプセル調製にしばしば利用される。ゼラチンとアラビアガムの混合溶液中でみられるコアセルベーションはその典型例である。ゼラチン-アラビアゴム系を利用したマイクロカプセル調製の例を以下に示す⁸⁾。

ゼラチン (PI 5.0) とアラビアガムのそれぞれの 5 g を 100 ml の蒸留水に溶解した溶液を調製する。溶液の温度は 47°C に保っておく。オリーブ油 50 ml を少量ずつ攪拌中のゼラチン水溶液に加える。生成したエマルションにアラビアゴム水溶液をゆるやかに攪拌しながら添加する。この系に 10% 酢酸を滴下して pH を 3.5 に調節する。さらに 47°C に予熱した蒸留水 170 ml を少量ずつ 20 分間に加え、系中でコアセルベーションを

おこさせる。ついで系の温度をゆっくりと 5°C まで下げ、うすいホルムアルデヒド溶液を加え、さらに 10% 水酸化ナトリウム溶液を添加して系の pH を 8.5 に上げる。2 時間反応させた後、不溶化したマイクロカプセルを弱い遠心力場で遠心分離する。

分離したマイクロカプセルは内部のオリーブ油を抽出するためアセトン中に移す。しばらくこのサスペンションを攪拌後、マイクロカプセルを濾別し新しいアセトン中に移す。この操作を 4 回繰り返す。アセトン中に分散したアセトン含有ゼラチン-アラビアゴムマイクロカプセルを得る。マイクロカプセルはアセトン中でふるいを用いて径の異なる数個のフラクションに分級し、各フラクションのマイクロカプセルはあらい目の濾紙で分離し、大量の蒸留水にかきまぜながら移す。この操作でアセトンは水におき代わる。さらにもう 1 回この操作をくり返して水に分散した含水ゼラチン-アラビアゴムマイクロカプセルのサスペンションを得る。

2.3 界面析出法

水中に分散した含水マイクロカプセルのサスペンションは以下のような 2 段階乳化過程を利用した界面析出法によっても調製できる⁹⁾。壁膜用の高分子を溶解した揮発性有機溶媒中に水相を微小滴として分散して W/O 型エマルションとする。ついでこのエマルションを別の水相中に分散して W/O/W 型エマルションを調製し、有機溶媒を除去すれば、含水マイクロカプセルの水性サスペンションが得られる。しかし、この方法で調製したマイクロカプセルは一般に複数個の水滴を含んでいる。

ただ 1 個の水滴を含むようなマイクロカプセルをつくるには別の方法がとられる¹⁰⁾。この方法では、揮発性有機溶媒、たとえばジクロロメタンに溶解したエチルセルロース、ポリスチレン、あるいはポリ乳酸の溶液を、ゼラチン水溶液に *n*-ヘキサンを分散してつくった O/W 型エマルションに滴下する。ジクロロメタンと *n*-ヘキサンは自由に混合するが、前記の高分子は *n*-ヘキサン中に溶解しないので、エマルション中に滴下したジクロロメタン溶液は *n*-ヘキサン滴に合体して高分子を析出する。40°C でジクロロメタンを、80°C で *n*-ヘキサンを蒸散させると、有機溶媒に代わって水が内部に入り、含水高分子マイクロカプセルの水性サスペンションが生成する。この場合のマイクロカプセルはただ 1 個の水滴を含むのみである。マイクロカプセルは温水で洗ってその表面に付着したゼラチンを除去し、ふるい分けによって

径の異なる数個のフラクシオンに分類する。

3. マイクロカプセル膜の溶質透過特性

マイクロカプセル膜の溶質透過特性のデータは、マイクロカプセルからの医薬品の持続性放出、酵素工学や酵素治療法におけるマイクロカプセルの応用などに役立つ指針を与えてくれる。この意味でマイクロカプセル膜の溶質透過性を知ることは非常に重要である。実験の見地から考えると、含水マイクロカプセルの水性サスペンションを試料として用いることは、透過実験を容易にし、測定データを正確かつ再現性を向上させるので有用である。

マイクロカプセル膜の特色はその溶質透過性がカプセル径に依存することである。このことは1960年代の後半から1970年代のはじめにかけて行われた透過実験のデータ^{11, 12)}の比較から示唆されていたが¹⁾、明確にされたのはかなり後のことである^{7, 8, 13, 14)}。

3.1 溶質透過速度式

マイクロカプセル膜を通しての溶質透過にはFickの拡散第一法則が適用できると仮定する。ほとんどの場合にマイクロカプセル壁膜の厚さはカプセル径よりもずっと小さいので、膜を平面状として取り扱うことができ、数学的処理が簡単化される。濃度勾配が時々刻々変化する状態での溶質透過速度式は次のようになる。

$$\frac{dQ}{dt} = D_m A \frac{C_{m,o} - C_{m,i}}{\delta} \quad (1)$$

ここでQは時刻tに面積Aの表面から膜に流入する溶質のモル数、 $C_{m,o}$ と $C_{m,i}$ はそれぞれ膜の外表面と内表面における溶質濃度、 D_m は膜中の溶質拡散係数、 δ は膜厚である。

系中の溶質の全量は常に一定であるから以下の物質収支の条件が成立する¹⁵⁾。

$$\begin{aligned} V_o C_o^0 &= V_o C_o^t + V_i C_i^t + \frac{K(C_o^t + C_i^t)}{2} V_m \\ &= C_o^\infty (V_o + V_i + K V_m) \end{aligned} \quad (2)$$

ここで C_o^0 、 C_o^t 、 C_o^∞ はそれぞれ時刻0, t, ∞ における分散媒中の溶質濃度、 C_i^t は時刻tにおけるマイクロカプセル内部溶液の溶質濃度、 V_o 、 V_i 、 V_m はそれぞれ分散媒、カプセル内部液、カプセル膜の体積、Kは水相と膜の間の溶質の分配係数である。膜中の時刻tにおける溶質濃度は外部膜表面と内部膜表面における溶質濃度の平均値で与えられると仮定する。

物質収支の条件を用いて式(1)の $C_{m,o}$ と $C_{m,i}$ を測定可能な C_o^t で表すことができ、また

$$\frac{dQ}{dt} = -V_o \frac{dC_o^t}{dt} \quad (3)$$

であることを考慮すると、溶質透過速度式は遅い透過と速い透過に対してそれぞれ次のようになる。

$$\frac{dC_o^t}{dt} = -\frac{2D_m AK}{V_o \delta (2V_i + K V_m)} [(V_o + V_i + K V_m) C_o^t - C_o^0 V_o] \quad (4)$$

$$\frac{dC_o^t}{dt} = -\frac{2C_o^0 D_m AK}{C_o^0 \delta (2V_i + K V_m)} (C_o^t - C_o^\infty) \quad (5)$$

式(4)および(5)を時刻tから0までの間で積分するとそれぞれの場合に応じて式(6)および(7)がえられる。

$$\begin{aligned} \frac{1}{V_o + V_i + K V_m} \ln \frac{[(V_o + V_i + K V_m) C_o^t - C_o^0 V_o]}{(V_i + K V_m) C_o^0} \\ = -\frac{2D_m AK}{V_o \delta (2V_i + K V_m)} t \end{aligned} \quad (6)$$

$$\ln \frac{C_o^t - C_o^\infty}{C_o^0 - C_o^\infty} = -\frac{2C_o^0 D_m AK}{C_o^0 \delta (2V_i + K V_m)} t \quad (7)$$

したがって、遅い透過に対しても、また速い透過に対しても、それぞれ対応する式の左辺を時間に対してプロットすれば直線となることが予期され、その勾配からは溶質の透過速度に関する情報がえられる。

3.2 実験データの解析

一般的に水易溶性の溶質がマイクロカプセル膜を透過する場合には、溶質は膜中の水でみたされた細孔中を拡散すると考えてよい。他方、水難溶性の溶質のマイクロカプセル膜透過は、溶質が膜の実質部分に溶解して拡散することによって行われるであろう。

Fig. 1は界面重合法で調製された含水ポリ(ピペラジン-alt-テレフタル酸)マイクロカプセルの水性サスペンションと塩化ナトリウム水溶液を混合した後の分散媒中の塩化ナトリウム濃度の時間変化を比伝導度変化として表わしたものである⁷⁾。どのフラクシオンに対してもカプセルサスペンションと塩化ナトリウム水溶液を混合した後の比伝導度は時間経過にともなって減少しており、塩化ナトリウム濃度がマイクロカプセル内外で等しくなるまで塩がカプセル外部から内部に流入することを示している。なお、すべてのフラクシオンに対してマイクロカプセルの全体積は一定としてある。

塩化ナトリウムの透過速度はかなり大きく、また界面重合法で調製したマイクロカプセル膜は非常にうすいので、Fig. 1のデータは式(7)においてK=1および

Fig. 1 塩化ナトリウムのポリ（ピペラジン-alt-テレフタル酸）マイクロカプセルへの透入にともなう分散媒の比伝導度の時間変化。フラクション：○, A；●, B；●, C。

Table 1 ポリ（ピペラジン-alt-テレフタル酸）マイクロカプセル膜中の塩化ナトリウムの透過データ

フラクション	平均粒径 μm	膜密度 kg dm^{-3}	透過係数 $\times 10^8 \text{ m sec}^{-1}$
A	44.1	1.2532	3.86
B	89.9	1.2208	7.72
C	190.1	1.1899	14.1

$KV_m = 0$ とおいたとき得られる式(8) によって解析できる。

$$\ln \frac{C_0' - C_\infty}{C_0 - C_\infty} = -\frac{C_0 D_m A}{C_0 \delta V_i} \quad (8)$$

この式を用いて Fig. 1 のデータを処理すると Fig. 2 に示す結果が得られる⁷⁾。すなわち、各フラクションに対して式(8)の左辺の量を時間 t に対してプロットすると直線が得られ、直線の勾配から溶質透過係数、 D_m/δ が求まる。その結果は Table 1 に示されている。

塩化ナトリウムの透過係数はカプセル径が小さいほど小さくなっており、カプセル膜密度はカプセル径の減少につれて大きくなる傾向がある。膜密度の増加は膜中の高分子のパッキング密度の増大を反映するから、イオンの拡散に利用できるカプセル膜中の水で満たされた細孔部分の割合はカプセル径の減少にともない減るであろう。それゆえ、マイクロカプセル膜のイオン透過性はカプセル径の減少とともに小さくなるのである。

Fig. 2 塩化ナトリウムのポリ（ピペラジン-alt-テレフタル酸）マイクロカプセル膜透過に対する透過速度式のプロット。フラクション：○, A；●, B；●, C。

Fig. 3 塩化ナトリウムのゼラチン-アラビアゴムマイクロカプセル膜透過に対する透過速度式のプロット。フラクション：○, A；△, B；◇, C。

マイクロカプセル膜中の細孔部分の割合がカプセル径の増大につれて増加する理由は次のようになるであろう。マイクロカプセル調製の第一段階で、有機溶媒中に分散した水滴粒子のおおのに溶解している空気量は水滴の体積に比例する。第二段階で界面重縮合反応がおこると、水滴の温度は重縮合反応の反応熱と反応によって副生した塩化水素のアルカリによる中和熱のために上昇し、水滴中の空気の溶解度が減少するため多数の小泡となって遊離する。これらの小気泡は最初は水滴表面で

Table 2 ゼラチン-アラビアゴムマイクロカプセル膜中の塩化ナトリウムの透過データ

フラクション	平均粒径 μm	透過係数 $\times 10^8 \text{ m sec}^{-1}$
A	79	0.95
B	115	1.86
C	151	3.12

生成しつつある高分子膜によって捕えられるが、その後は分散媒中に逃散して膜中に多数の細孔を残す。逃散した空気量は径の大きいカプセルの方が径の小さいカプセルよりも多いから、マイクロカプセル膜中の細孔の全体積はカプセル径が大きいほど大きい。カプセル膜厚は径の増加にともなうふえる傾向にあるが、この傾向はそれほど大きくない。したがって、膜厚と表面積の積で与えられるカプセル膜の全体積中で細孔の占める割合はカプセル径が大きいほど大きくなる。

Fig. 3 に相分離法で調製した含水ゼラチン-アラビアゴムマイクロカプセルへの外部からの塩化ナトリウムの流入に対するデータを示す⁸⁾。式(8)の左辺の量を時間に対してプロットするとすべてのフラクションに対して直線が得られ、直線の勾配から求めた塩化ナトリウムの透過係数は Table 2 に示されているように、カプセル径の小さいほど小さくなっている。この場合のマイクロカプセル膜中の細孔生成の機構はポリ(ピペラジン-alt-テレフタル酸)マイクロカプセルの場合と同様と考えられる。

水難溶性溶質のマイクロカプセル膜透過の典型例を、フェノバルビタールのエチルセルロースマイクロカプセル膜透過の場合について Fig. 4 に示す¹³⁾。この場合はフェノバルビタールの膜透過速度が小さいので、マイクロカプセル膜の両側で溶質濃度が等しくなるまでに長時間を要するため、得られたデータの解析には式(7)の代わりに式(6)を用いるが、カプセル径に比して膜厚はずっと小さいので式中で $KV_m = 0$ とおき、その結果得られる次式を利用する。

$$\ln \left[\left(1 + \frac{V_o}{V_i} \right) \frac{C_o'}{C_o} - \frac{V_o}{V_i} \right] = - \left(\frac{1}{V_o} + \frac{1}{V_i} \right) AK \frac{D_m}{\delta} t \quad (9)$$

この式の左辺の量を時間 t に対してプロットするとどのフラクションに対しても直線が得られ、直線の勾配から求めたフェノバルビタールの透過係数は Table 3 に示

Fig. 4 フェノバルビタールのエチルセルロースマイクロカプセル膜透過に対する透過速度式のプロット
フラクション: $\diamond$, A; $\triangle$, B; $\circ$, C.

すように、水易溶性溶質の場合と逆にカプセル径の小さいほど大きい。カプセル膜密度はカプセル径の減少とともに増加するから、膜の実質的部分の割合はカプセル径の小さいほど大きくなり、この部分に溶解、拡散するフェノバルビタールの透過係数はしたがってカプセル径の減少にともない増大する。

4. マイクロカプセル膜中の解離基の分布

塩基性アミノ酸 L-リシンとテレフタロイルジクロリド間の界面重縮合反応を利用して調製されたポリ(L-リシン-alt-テレフタル酸)マイクロカプセル膜を構成する高分子は、平均してそれぞれ1個のアミノ基とカルボキシル基をその末端に、また多数のカルボキシル基をその主鎖上にもっている。これらの基の水中での解離状態は pH およびイオン強度によって変化するから、種々の pH およびイオン強度をもつ媒質中でポリ(L-リシン-alt-テレフタル酸)マイクロカプセルの電気泳動速度を測定すると、そのデータを適切な膜モデルを利用して解析すればマイクロカプセル膜中の解離基の分布についての情報がえられる。これはマイクロカプセルの電気泳動が膜中の解離基に作用する外部電場の効果の総合結果として起こるためである。マイクロカプセルの外部表面が電気泳動のすべり面に一致すると考えれば、電気泳動移

Table 3 エチルセルロースマイクロカプセル膜中のフェノバルビタールの透過データ

フラクシオン	平均粒径 μm	膜厚 μm	膜密度 kg dm^{-3}	分配係数	透過係数 $\times 10^{10} \text{ m sec}^{-1}$
A	90	17	1.285	0.261	1.55
B	194	18	1.123	0.194	1.05
C	274	21	1.105	0.181	0.79

Fig. 5 平均粒径 $29.4 \mu\text{m}$ (白印) および $64.0 \mu\text{m}$ (黒印) のポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルの ζ 電位
pH: ($\diamond$, $\blacklozenge$), 1.9; ($\triangle$, $\blacktriangle$), 5.6; ($\square$, $\blacksquare$), 9.7; ($\circ$, $\bullet$), 12.0.

動度から ζ 電位が求まる。Fig. 5は径が 29.4 と $64.0 \mu\text{m}$ のポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルの各種 pH における ζ 電位をイオン強度の関数として示したものである¹⁶⁾。マイクロカプセルの ζ 電位はカプセル径には関係なく、どの pH においても媒質のイオン強度の増大にともない、イオンの遮蔽効果が大きくなるためその絶対値が小さくなり、酸性側の pH ではカルボキシル基の解離がおさえられるのに対してアミノ基はプロトン化が完全となるため正の値をとる。

ポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセル膜を構成する高分子は膜中からみ合って、たとえば Fig. 6 にモデル化したような状態で存在するであろう。この高分子膜中では解離基が固定電荷として有限の厚さ

Fig. 6 ポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセル膜中の高分子鎖のからみ合いの模式図

の層中に分布し、電荷層中には媒質中のイオンが浸透できる。こうした膜モデルに基づいたマイクロカプセルの ζ 電位は次のように表わされる¹⁷⁾。

$$\zeta = \frac{kT}{ve} \left(\ln \left[\frac{ZN}{2vn} + \left\{ \left(\frac{ZN}{2vn} \right)^2 + 1 \right\}^{\frac{1}{2}} \right] \right) + \frac{2vn}{ZN} \left[1 - \left\{ \left(\frac{ZN}{2vn} \right)^2 + 1 \right\}^{\frac{1}{2}} \right] \quad (10)$$

ここで k は Boltzmann 定数、 T は絶対温度、 e は電気素量、 Z は固定電荷の価数、 v と n はそれぞれ媒質中のイオンの価数と濃度である。したがって、式(10)を用いるとマイクロカプセル膜中の解離基の密度 (カルボキシル基と負電荷とアミノ基の正電荷の代数和) がそれぞれの pH、イオン強度において計算できる。Fig. 7 はこのようにして求めたマイクロカプセル膜中の電荷密度をイオン強度の関数として示す¹⁶⁾。この図のデータから負電荷のみ、あるいは正電荷のみの密度を求めることが可能である。すなわち、pH 12 においては膜中のアミノ基はすべて脱プロトン化しており、カルボキシル

Fig. 7 ポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセル膜中の電荷密度
pH : ◇, 1.9 ; △, 5.6 ; □, 9.7 ; ○, 12.0

Fig. 8 ポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセル膜中の正電荷 (白丸) と負電荷 (黒丸) の分布

Fig. 9 フィブリノーゲンによるポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルの崩壊におよぼすイオン強度の影響
イオン強度 : ○, 0.154 ; ●, 0.100 ; △, 0.050.

基はすべて解離しているので、この pH における電荷密度はすべてカルボキシル基に由来することになる。他方、pH 5.6 においてはアミノ基のプロトン化、カルボキシル基の脱プロトン化はともに完全と考えられるから、この pH における電荷密度と pH 12 における電荷密度の差はアミノ基に由来する正電荷の密度を与える。Fig. 8 には正電荷と負電荷それぞれの密度を Debye 長さ (イオン強度の平方根の逆数) に比例し、マイクロカプセル外

表面から膜の内部に向けてはかった距離に相当する) の関数として示してある¹⁶⁾。アミノ基の分布は膜中でほぼ均一であるが、カルボキシル基は膜表面に濃縮されていて内部に向かってほぼ指数関数的にその密度が減少することがわかる。

5. マイクロカプセル膜とタンパク質の相互作用

血液成分と接触したマイクロカプセル表面には血漿タンパク質が吸着するが、マイクロカプセルを構成する高分子の化学構造および血漿タンパク質の種類によってはマイクロカプセルの崩壊がみられる。界面重合法で調製したポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルは生理的条件下でフィブリノーゲンの作用で崩壊する²⁾。このマイクロカプセルは同様な条件のもとでゼラチンによっても崩壊するから¹⁸⁾、マイクロカプセルを崩壊させるのは繊維状タンパク質といえるであろう。

Fig. 9 は pH 7.4 におけるポリ (L-リシン-*alt*-テレフタル酸) マイクロカプセルのフィブリノーゲンによる崩壊におよぼす媒質のイオン強度の効果を示す¹⁹⁾。崩壊の度合は媒質のイオン強度に強く依存し、イオン強度が増大するにつれて崩壊が著しくなる。また、崩壊がおき始めるには最低量のフィブリノーゲン分子の吸着が必要なことも示唆される。

Fig. 10 フィブリノーゲン存在下のポリ(L-リシン-alt-テレフタル酸)マイクロカプセルのζ電位
イオン強度：○, 0.154 ; ●, 0.100 ; △, 0.050.

崩壊がおこらないような低濃度のフィブリノーゲンが存在するとマイクロカプセルの凝集が観測される。このフィブリノーゲン濃度でマイクロカプセルのζ電位を測定すると、その値は Fig. 10 に示されているようにコロイドの安定度理論で粒子の凝集をひき起こすほど小さくない。このことと前述の崩壊の度合に対する媒質のイオン強度の影響から、フィブリノーゲンによるマイクロカプセルの崩壊は静電的な相互作用ではなく、フィブリノーゲン分子とマイクロカプセルを構成する高分子間の疎水的相互作用によるものと推察される。事実、マイクロカプセル膜中のカルボキシル基をアミノメチル化してマイクロカプセルの疎水性を大きくすると、フィブリノーゲンによるマイクロカプセルの崩壊の度合いはアミノメチル化の程度に応じて増大する。

6. マイクロカプセル膜に固定化された酵素の活性

マイクロカプセル内部に封じ込んだ酵素に関する研究は非常に多いが、その膜に固定化した酵素についての研究は少ない。マイクロカプセル膜は半透性なので、内部の酵素に対する基質は低分子物質に限られる。これに対し、マイクロカプセル膜に固定化された酵素に対する基質は原則的に高分子物質でも低分子物質でもよい。

α-キモトリプシンをポリアミドやマイクロカプセル膜に化学的に固定化したとき、この酵素の活性はあまり変化せず、ただ反応速度が変化することが判明した²⁰⁾。も

Fig. 11 マイクロカプセルを利用した複合固定化酵素系の模式図

し、このように高分子基質にも作用し得る酵素をマイクロカプセル膜に固定化し、さらに別の酵素をマイクロカプセル内部に封入すれば、連続酵素反応によって高分子基質を低分子物質に変え、さらにその低分子物質を別の低分子物質に変換する反応器をつくることが可能である。Fig. 11 には一例としてポリウレタマイクロカプセルの膜にデンプンを分解してグルコースとするグルコアミラーゼを固定化し、内部にグルコースをグルコノラクトンに変換するグルコースオキシダーゼを封入した系の模式図を示した³⁾。この系は適切な条件下で円滑に作動することが確認されており、もしグルコースオキシダーゼの代わりにグルコースイソメラーゼを用いると、デンプンから直接フラクトースを得ることができる。

7. おわりに

以上おもに単一成分から成る高分子マイクロカプセル膜および交互共重合体から構成された高分子マイクロカプセル膜の特性について述べた。複数成分で構成された高分子マイクロカプセル膜、ブロック共重合体から成るマイクロカプセル膜、あるいは異種高分子グラフト高分子マイクロカプセル膜などは興味ある特性を示すであろうし、また広い応用面の開拓が可能であろう。これらは将来の研究にまつことが多い。

文 献

- 1) T. Kondo, in Surface and Colloid Science, Vol. 10 (E. Matijevic, Ed.), Plenum, New York, 1978, pp. 1-43.
- 2) S. Sumida, S. Jomura, M. Arakawa, and T. Kondo, Progr. Colloid Polym. Sci., 68, 133 (1983).
- 3) T. Komori, N. Muramatsu, and T. Kondo,

- Appl. Biochem. Biotech., **14**, 29 (1987).
- 4) M. H. Gutcho (Ed.), Capsule Technology and Microencapsulation, Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, 1972.
 - 5) M. H. Gutcho (Ed.), Microcapsules and Microencapsulation Techniques, Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, 1976.
 - 6) M. H. Gutcho (Ed.), Microcapsules and Other Capsules, Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, 1979.
 - 7) K. Yokota, M. Arakawa, and T. Kondo, J. Membr. Sci., **10**, 49 (1982).
 - 8) I. Jalsenjsk and T. Kondo, J. Pharm. Sci., **70**, 456 (1981).
 - 9) A. Tateno, M. Shiba, and T. Kondo, in Emulsions, Latices, and Dispersions (P. Becher and M. N. Yudenfreund, Eds.), Marcel Dekker, New York, 1978, pp. 279-288.
 - 10) K. Uno, Y. Ohara, M. Arakawa, and T. Kondo, J. Microencap., **1**, 3 (1984).
 - 11) T. M. S. Chang and M. J. Poznansky, J. Biomed. Mater. Res., **2**, 187 (1968).
 - 12) K. Takamura, M. Koishi, and T. Kondo, Kolloid-Z. Z. Polym., **248**, 929 (1971).
 - 13) K. Uno, M. Arakawa, T. Kondo, and M. Donbrow, J. Microencap., **1**, 335 (1984).
 - 14) Y. Ohta, M. Arakawa, and T. Kondo, Membrane, **3**, 283 (1978).
 - 15) T. Kondo, J. Controlled Release, **11**, 215 (1990).
 - 16) S. Sakuma, H. Ohshima, and T. Kondo, J. Colloid Interface Sci., **133**, 253 (1989).
 - 17) H. Ohshima and T. Kondo, J. Colloid Interface Sci., **116**, 305 (1987).
 - 18) S. Suzuki and T. Kondo, J. Colloid Interface Sci., **77**, 280 (1980).
 - 19) M. Kidokoro, H. Ohshima and T. Kondo, J. Microencap., in press.
 - 20) S. Sumida, N. Muramatsu, and T. Kondo, Kobunshi Ronbunshu, **43**, 665 (1986).

(受付 1990年11月14日)

＜学会だより＞

第2回 日本微量元素学会会告

会 期：平成3年7月4日(木)，7月5日(金)

会 場：オオサカサンパレス

〒565 大阪府吹田市千里万博公園1-5 TEL 06-878-3804. FAX 06-878-3456

会 長：岡田 正(大阪大学 小児科)

講 演：

1. 招待講演：Prof. Delbert D Hemphill (Univ. of Missouri System)
「Research on trace elements-essential and toxic : A 25 year perspective」
2. 教育講演：和田 攻(東京大学衛生学)
「微量元素の必須性と有害性：クロムとニッケルを中心に」
3. シンポジウム：
I) 酸化的障害と微量元素〔司会：井村伸正，谷口直之〕
II) 微量元素と治療をめぐる諸問題〔司会：丸茂文昭，高木洋治〕
4. ワークショップ：
微量元素の測定法並びに基準値に関する問題点〔司会：原口紘死，二島太一郎〕
5. 会長講演：
6. 一般演題：

会場費：3,000 円(当日受付)

問合わせ先：大阪大学 小児外科 第2回日本微量元素学会事務局(高木洋治)

TEL 06-451-0051(内線 2655)，06-451-4817(直通)，FAX 06-454-1657

◎本学会は個人会員制です。演者(共同演者を含む)は会員に限ります。

入会問合わせ：日本微量元素学会事務局 日本大学医学部化学教室内

および申込先 〒173 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL. 03-3972-8111(内線 2296). FAX 03-5995-6956