法政大学学術機関リポジトリ
HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2025-07-08

選択的表面修飾による刺激応答性2層構造ナノシートの創製と薬物キャリアへの応用

井戸田, 直和 / IDOTA, Naokazu

(雑誌名 / Journal or Publication Title)
科学研究費助成事業 研究成果報告書
(開始ページ / Start Page)
1
(終了ページ / End Page)
5
(発行年 / Year)
2019-06-10

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：３２６７５
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2018
課題番号：１７Ｋ１４８２５

研究課題名（和文）選択的表面修飾による刺激応答性2層構造ナノシートの創製と薬物キャリアへの応用

研究課題名（英文）Preparation of stimuli-responsive double-layered nanosheets by area-selective surface modification for application of drug carriers

研究代表者
井戸田　直和（IDOTA, Naokazu）

法政大学・生命科学部・講師

研究者番号：６０４５１７９６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、層状六ニオブ酸塩が持つ反応性の異なる表面や層間を利用し、様々な有機分子を位置選択的に表面修飾した2層構造ナノシートを合成した。疎水性多環分子を層間に、親水性ポリマーを表面に修飾した2層構造ナノシートは、水中で安定に分散しながら同時に蛍光性を示した。また、刺激応答性ゲルを層間に構築した2層構造ナノシートの分散水溶液は、温度変化によってゲルを構成する温度応答性ポリマーの膨潤/収縮に伴う相転移挙動や、pH変化によって酸開裂性架橋分子の分解に伴う単層ナノシートへの剥離が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
薬物を目的の患部のみに運び、任意のタイミングで規定量を放出する薬物送達システム（DDS）は、夢の医薬製剤として幅広い研究が進められている。本研究で作製した2層構造ナノシートは、位置選択的な有機修飾によって薬物送達システムで必要とされる機能を空間的に独立して付与し、外部環境の変化や刺激付与に伴う様々なナノシート構造の変化によって薬物放出を動的に制御する新しいDDS材料として期待できる。また、ナノ材料の機能化として表面修飾が重要視されており、本研究で達成したナノシートの位置選択的な表面修飾はナノ材料研究の発展に貢献する技術である。

研究成果の概要（英文）：In this study, double-layered nanosheets using layered hexaniobate, which has two types of interlayers with different reactivity, were prepared by regioselective modification with various organic molecules onto the surfaces. Hydrophilic polymer-modified double-layered nanosheets with hydrophobic polycyclic molecule-modified interlayers exhibited stable dispersibility in aqueous solution and fluorescence emission simultaneously. Double-layered nanosheets modified with stimuli-responsive hydrogels onto the interlayers exhibited phase transition in aqueous solution and exfoliation into single-layered nanosheets by changing in temperature and pH, respectively.

研究分野：複合材料工学、高分子化学、生体材料工学

キーワード：層状ニオブ酸塩　表面開始原子移動ラジカル重合　有機ホスホン酸　ナノシート　表面修飾　刺激応答性ハイドロゲル

１．研究開始当初の背景

(1)　薬物を目的の患部のみに運び、任意のタイミングで規定量を放出する薬物送達システム (DDS) は、夢の医薬製剤として古くから有機系・無機系を問わず多くのキャリア設計が提案されている。DDS キャリアに要求される機能は、標的性・薬物担持能・ステルス性・放出制御など多岐に亘っており、それらを巧みに複合制御するためには精密な材料設計が必要である。既往研究では、ブロックコポリマーや多孔質微粒子などのナノ材料を駆使して様々な官能基や生体分子を集積化しているが、複雑な構造や機能の混在によってお互いが干渉してしまい、全ての機能を効果的に発揮することは難しい。一つのナノ構造体に機能を位置選択的に付与し、独立して機能を担うことができれば、効率的で多機能な DDS キャリアの創製が実現できる。

(2)　層状無機化合物である $K_4Nb_6O_{17}\cdot 3H_2O$（NbO）は、異なる反応性を持つ層間Ｉと層間Ⅱが交互に積層しており、最表面やエッヂを含めて計 3 ヶ所の反応場を有している。この反応場に別々の分子を表面修飾した後、積層構造を一部剥離させることで 2 層構造を持つ有機修飾ナノシートが合成できる。この特性を活かすことで、DDS に要求される機能の位置選択的な付与やナノ構造によるステルス性、2 層構造による高い薬物担持能が期待できる。また、刺激応答性ゲルを修飾分子として用いることで、患部への刺激付与や腫瘍組織に特有な環境に応答して自発的に機能を ON/OFF できるシステムの構築が期待できる。

２．研究の目的

本研究では NbO を基材として用い、反応性の異なる表面や層間へ機能性分子を位置選択的に修飾した後に 2 層構造を持つナノシート状に剥離することで、様々な薬物放出が制御できる新規 DDS キャリアの開発を目指す。具体的には、2 層構造 NbO ナノシートの ①エッヂ表面、②シート表面、③層間表面に異なる有機ホスホン酸を修飾する。①には芳香環分子、②には生体適合性ポリマー、③には蛍光分子や温度応答性ポリマーを pH 開裂性リンカーで架橋した刺激応答性ゲルをそれぞれ表面修飾し、修飾 NbO の層間Ｉのみを剥離することで目的の 2 層構造ナノシートを合成する。また、2 層構造内に修飾した刺激応答性ゲルを薬物担持領域とし、外部刺激による多彩な薬物放出制御を可能にするナノシート構造の動的変化を検討する（**図 1**）。

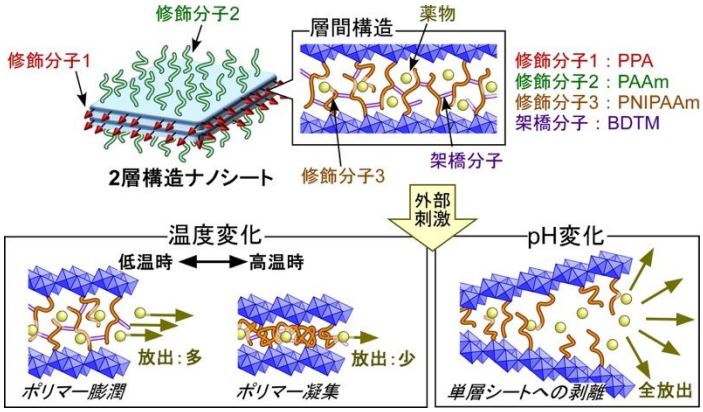

図 1. 本研究の構想

３．研究の方法

K_2CO_3 と Nb_2O_5 の湿式混合・焼成により NbO を合成し、NbO の最表面，層間Ｉ，層間Ⅱに異なる有機基を修飾した。NbO 最表面の有機修飾として、層間隔を拡張せずにフェニルホスホン酸 (PPA) との反応を行った（**図 2a**）。得られた反応物 (PPA_NbO) を用い、X 線回折 (XRD) による層間距離変化、および誘導結合プラズマ (ICP) による組成分析を行った。次に、反応性の高い層間Ｉに嵩高いジオクタデシルジメチルアンモニウムイオン ($2C_{18}2MeN^+$) を導入して層間距離を一時的に拡張し、$2C_{18}2MeN^+$との交換反応により原子移動ラジカル重合 (ATRP) の開始基を有するホスホン酸 (CPMP) を層間Ｉに修飾した。得られた反応物 (PPA_CPMP) を用い、層間Ⅱにドデシルアンモニウムイオン ($C_{12}N^+$) を導入することで層間距離を一時的に拡張し、ピレン環を有するホスホン酸を層間Ⅱに修飾した。得られた反応物を用い、表面開始原子移動ラジカル重合 (SI-ATRP) 法によりポリアクリルアミド (PAAm) を修飾した（**図 2b**）。ポリマー生長により積層の相互作用を弱めることで、自発的に層間Ｉを剥離した 2 層構造ナノシートを回収した。

また、刺激応答性ゲルを層間に修飾させた 2 層構造ナノシートの検討として、上記の CPMP_NbO を用い、酸分解性架橋剤 (BDTM) と *N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm) を用いた SI-ATRP 法により、温度および pH 応答性を有するハイドロゲルを修飾した (PNB_NbO, **図 2c**)。その後、層間Ⅱへのテトラブチルアンモニウムイオン (TBA^+) のインターカレーションによる剥離を行うことで、2 層構造ナノシートを作製した。それぞれの反応物について、XRD, ICP, 赤外分光 (IR), 固体核磁気共鳴 (NMR),透過型電子顕微鏡 (TEM), 原子間力顕微鏡 (AFM) により解析した。また、ピレン環の導入に伴う蛍光特性を蛍光分光により評価し、ハイドロゲル層の刺激応答性について温度変化に伴う濁度変化および酸処理によるナノシート厚みを評価した。

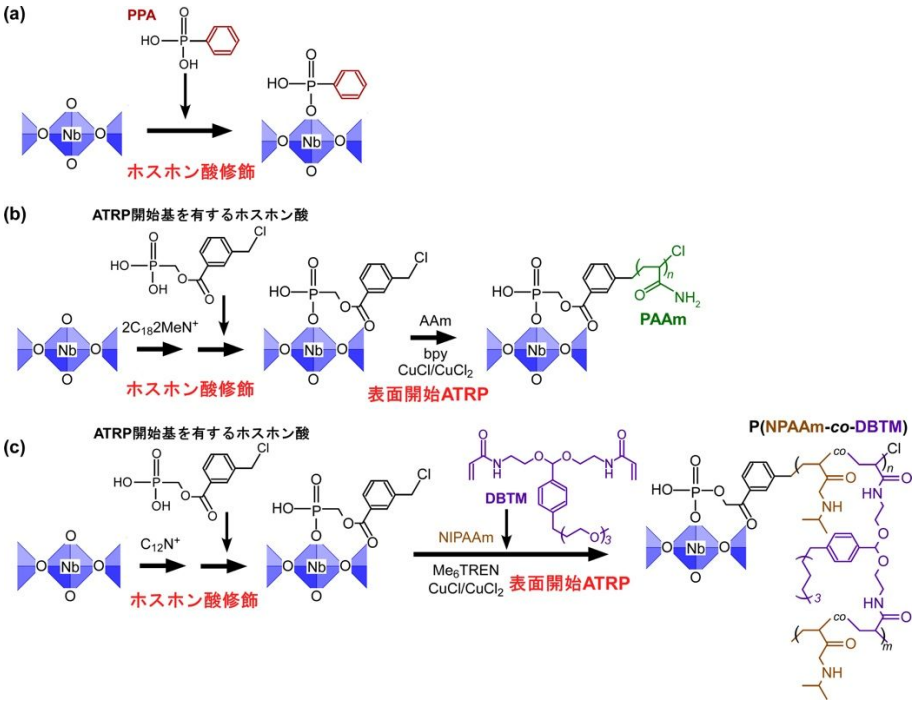

図 2. NbO を用いた位置選択的な表面修飾.
(a) PPA 修飾, (b) PAAm 修飾, (c) P(NIPAAm-*co*-DBTM)ハイドロゲル修飾.

４．研究成果

NbO に PPA を反応させた修飾体 PPA_NbO について、XRD パターンでは未修飾の NbO 無水物に帰属可能な回折線が観測された一方（図 3b）、 ICP 分析から微量であるが P の存在が確認された。このことから、NbO の層間に影響を与えずに最表面のみに PAA が修飾されたと考えられる。最表面に修飾された有機基は、積層構造の剥離によって得られるナノシートにおいてエッヂ表面のみに存在することから、エッヂ選択的な表面修飾が実現できた。この PPA_NbO の層間 I に CPMP を修飾したところ、XRD パターンにおいて層間距離の変化が確認され（図 3d）、IR スペクトルからも ATRP 開始基が修飾されていることが確認できた。これらの結果から、NbO_CPMP の層間 I に ATRP 開始基が導入されていると考えられる。

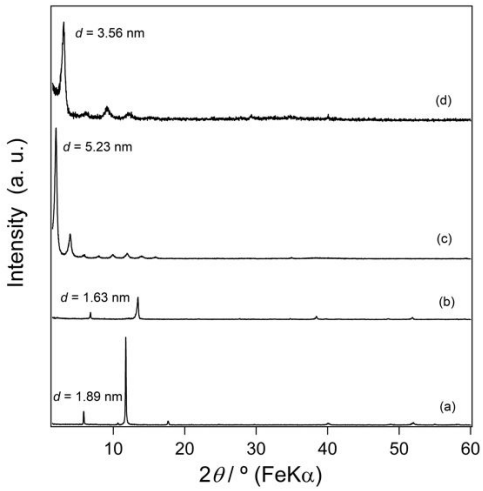

図 3. 各反応段階における NbO の XRD パターン.
(a) 未処理 NbO, (b) PPA_NbO, (c) $2C_{18}2MeN^+$導入後の PPA_NbO, (d) CPMP_NbO.

NbO_CPMP の層間Ⅱにピレン環を有するホスホン酸を修飾した結果、XRD 測定による層間距離の拡大や ICP 測定によるリン含有量の増加が逐次的に見られたことから、NbO の層間Ⅰおよび層間Ⅱに異なる有機ホスホン酸が修飾できたことを確認した。この修飾 NbO を用い、SI-ATRP 法による層間Ⅰへの PAAm 修飾を行ったところ、TG-DTA による有機基由来の重量減少や XRD 測定による積層構造の消失を確認した。また、TEM や AFM 観察から層間剥離によるナノシート化（約 200 nm）を確認し、このナノシート分散水溶液は蛍光性と高い分散安定性を示した。この結果は、疎水性のピレン環を有しつつ、親水性の PAAm 修飾によって水中で安定に分散できるナノシートとなっていることを示唆しており、生体適合性を有する PAAm が表面に修飾され、同時に蛍光性多環分子が層内に固定化された 2 層構造ナノシートの合成に成功したと考えられ

る。PAAm は生体適合性を示すポリマーであり、200 nm 程度のナノシートによる構造的特徴から、DDS における生体内の細網内皮系を回避するステルス性が期待できる。また、2 層構造ナノシートの層間に導入した蛍光分子は、ナノシートを細胞に播種した際の細胞内動態を可視化する上で有用であると考えられる。

また PPA_CPMP を用い、BDTM と NIPAAm の SI-ATRP により、温度および pH 応答性を有するハイドロゲルを層間Ⅰに修飾した。その結果、IR や NMR から NIPAAm と BDTM の存在が確認された。XRD パターンでの規則的な層間距離を示す回折線が消失した一方で、SEM 像では板状結晶が観測されたことから、積層構造を維持しつつ層間で重合が進行したと考えられる。この PBN_NbO を TBAOH 水溶液に加え、層間Ⅱを剥離することで PBN_NbO ナノシートを得た。PBN_NbO ナノシートは、酸性条件では AFM 像におけるシート厚みが半減しており、シート分散媒の NMR より BDTM の加水分解生成物 (TOBA) が検出された（**図 4**）ことから、pH 変化に伴う BDTM の分解により 2 層構造から単層構造へと変化したことが示唆された。また PBN_NbO ナノシート分散水溶液は、昇温に伴う濁度変化が確認され、温度応答性を持つことが示された。以上の結果から、刺激応答性 2 層構造ナノシートの合成に成功したと考えられる。PBN_NbO ナノシートの層間に薬物を担持させることで、PNIPAAm 鎖の膨潤/伸縮に基づく層間構造の変化や BDTM の酸分解に基づくナノシートの単層化によって様々な薬物放出の制御が期待できる。

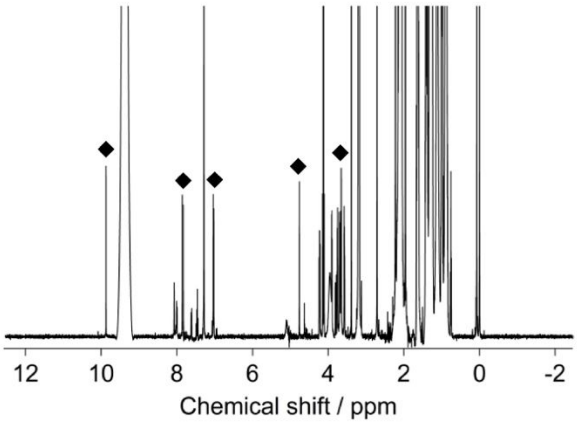

図 4. PNB_NbO を浸漬した酸性水溶液 (pH 4) の ^{1}H NMR スペクトル
（◆：TOBA に帰属されるシグナル）.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　3 件）

① Ryoko Suzuki, Mitsuhito Sudo, Megumi Hirano, Naokazu Idota, Masashi Kunitake, Taisei Nishimi, Yoshiyuki Sugahara: Inorganic Janus nanosheets bearing two types of covalently bound organophosphonate groups: Via regioselective surface modification of $K_4Nb_6O_{17}\cdot 3H_2O$, Chemical Communications, 査読あり, 54(45), 5756-5759 (2018). DOI: 10.1039/C8CC02892C

② Satoru Sato, Kenji Shintani, Naokazu Idota, Takashi Nishino, Yoshiyuki Sugahara: Effect of the graft density of cellulose diacetate-modified layered perovskite nanosheets on mechanical properties of the transparent organic-inorganic hybrids bearing covalent bonds at the interface, Cellulose, 査読あり, 24(12), 5463-5473 (2017). DOI: 10.1007/s10570-017-1475-7

③ Taro Asami, Naokazu Idota, Yoshiyuki Sugahara: Area-selective surface modification of Si substrates with a fluorescent organophosphonic acid using the differences in reactivities of their surface terminal groups, Chemistry Letters, 査読あり, 46(7), 1010-1013 (2017). DOI: 10.1246/cl.170269

〔学会発表〕（計 16 件）

① 溝之上雄介, Regis Guegan, 井戸田直和, 山下明泰, 菅原義之: 層状ペロブスカイト層間での表面開始 ATRP によるメタクリル酸メチルの重合挙動調査, 第 57 回セラミックス基礎科学討論会 (2019).

② 石原真由, 井戸田直和, Regis Guegan, 松川公洋, 辻井敬亘, 菅原義之: 層状六ニオブ酸ナノシート表面における表面開始原子移動ラジカル重合 (SI-ATRP) によるポリマー鎖成長, 第 57 回セラミックス基礎科学討論会 (2019).

③ 渡辺香里, 井戸田直和, Regis Guegan, 宗宮穣, 中戸晃之, 菅原義之: 層状六ニオブ酸塩から得られる二層ナノシートをカプセルに用いたポリマーハイブリッド膜の作製, 第 57 回セラミックス基礎科学討論会 (2019).

④ 井戸田直和, 飯島啓太, 鈴木健吾, 菅原義之: フェニルボロン酸修飾 TiO_2 ナノ粒子を用いたハイドロゲルの自己修復化, 第 28 回インテリジェント・ナノ材料シンポジウム (2019).

⑤ 上邊卓麻, 井戸田直和, 菅原義之: 酸開裂性高分子ネットワークを層間に有する層状六ニオブ酸塩由来二層ナノシートの作製および架橋点の開裂による一層ナノシートへの転換, 第 34 回日本セラミックス協会関東支部研究発表会 (2018).

⑥ 鈴木涼子, 須藤充人, 平野恵, 井戸田直和, 國武雅司, 西見大成, 菅原義之: 層状六ニオブ酸

塩と 2 種の有機ホスホン酸を用いたヤヌス型ナノシートの作製, 第 67 回高分子討論会 (2018).
⑦ 石原真由, 井戸田直和, Regis Guegan, 松川公洋, 辻井敬亘, 菅原義之: 表面開始 ATRP 方を用いた層状六ニオブ酸ナノシート表面でのポリマーブラシの作製, 第 67 回高分子討論会 (2018).
⑧ 上邊卓麻, 井戸田直和, 菅原義之: 層状六ニオブ酸塩を用いた pH 応答性二層ナノシートの作製および架橋剤の開裂による一層ナノシートへの転換, 日本ゾルゲル学会第 16 回討論会 (2018).
⑨ 畠中拓朗, 小山瞳, 井戸田直和, 菅原義之: 層状ペロブスカイト層間における表面開始原子移動ラジカル重合 (SI-ATRP) の重合過程の研究, 第 36 回無機高分子研究討論会 (2017).
⑩ 稲森健太, 井戸田直和, 西野孝, 菅原義之: 共有結合を介した無機ナノシートとのハイブリッド化によるポリ乳酸の脆性改善, 第 36 回無機高分子研究討論会 (2017).
⑪ 上邊卓麻, 井戸田直和, 菅原義之: 層状六ニオブ酸塩の層間における温度応答性および pH 開裂性ハイドロゲルの作製, 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017 (2017).
⑫ 菅谷剛士, 尾崎正彦, 井戸田直和, 菅原義之: 液-液二相系を用いたリン系カップリング剤による層状ペロブスカイトナノシートの表面修飾, 第 30 回日本セラミックス協会秋季シンポジウム (2017).
⑬ 井戸田直和, 小迫和樹, 富沢成美, 岩島重人, 神保陽一, 山下明泰: アルブミン透過に及ぼすデバイス設計の影響, 第 28 回日本急性血液浄化学会学術集会 (2017).
⑭ 千足礼, 本多真子, 岩崎莉沙, 井戸田直和, 菅原義之: 無機ナノシートを用いた新規元素ブロック高分子の作製, 第 66 回高分子討論会 (2017).
⑮ 井戸田直和, 荏原充宏, Ravin Narain, 青柳隆夫: 温度変化で肝細胞の選択分離を実現する培養基材の表面設計, 第 55 回日本人工臓器学会大会 (2017).
⑯ 稲森健太, 井戸田直和, 西野孝, 菅原義之: 共有結合を介して無機ナノシートにポリ乳酸を固定化させたナノシート/ポリマーハイブリッドの作製, 第 63 回高分子研究発表会 (2017).

〔図書〕（計　2 件）
① Ryoko Suzuki, Mitsuhito Sudo, Megumi Hirano, Naokazu Idota, Masashi Kunitake, Taisei Nishimi,Yoshiyuki Sugahara: Nanosheet (Janus nanosheets derived from $K_4Nb_6O_{17}$・$3H_2O$ via regioselective interlayer surface modification), IntechOpen, in press. DOI: 10.5772/intechopen.84228
② Naokazu Idota, Yoshiyki Sugahara: New Polymeric Materials Based on Element-Blocks (Chapter 13. Preparation of Element-Block Materials using Inorganic Nanostructures and Their Applications), Springer Nature Singapore, 444(219-241) (2019). DOI: 10.1007/978-981-13-2889-3_13

６．研究組織
(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
研究協力者氏名：菅原 義之
ローマ字氏名：(SUGAHARA, Yoshiyuki)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。