

# 研究助成 研究成果報告書

平成26年 5月 7日

公益財団法人 江野科学振興財団  
理事長 江野真一郎 殿

貴財団より助成のありました研究の成果について、下記のとおり報告します。

申請者名

清水 秀信 印

記

## 1.研究課題名

和文	酸不溶性カルボン酸モノマーを含む高分子ゲル微粒子の作製と pH 応答性
英文	<b>Preparation of pH-Responsive Hydrogel Particles with Acid-Insoluble Carboxy Monomer</b>

## 2.申請者名(代表研究者)

氏名 清水 秀信	ローマ字表記 SHIMIZU Hidenobu
所属大学・機関名 神奈川工科大学	英訳表記 Kanagawa Institute of Technology
学部・部課名 応用バイオ科学部	英訳表記 Faculty of Applied Bioscience
役職名 准教授	英訳表記 Associate Professor

## 3.共同研究者 (下段 英訳表記)

氏名	所属機関名・学部名・役職
(氏名) 岡部 勝 (英訳表記) OKABE Masaru	神奈川工科大学 応用バイオ科学部 教授 (英訳表記) Kanagawa Institute of Technology, Faculty of Applied Bioscience, Professor
(氏名) 和田 理征 (英訳表記) WADA Risei	神奈川工科大学 工学教育研究推進機構 技術支援員 (英訳表記) Kanagawa Institute of Technology, Promoting Organization of Technological Education and Research, Engineer
(氏名)  (英訳表記)	  (英訳表記)
(氏名)  (英訳表記)	  (英訳表記)

#### 4.英文抄録（300 語以内）

Novel hydrogel particles in sharp response to pH have been prepared by precipitation polymerization of acid-insoluble monomer with acrylamide in ethanol. *N-p*-(carboxy-phenyl) acrylamide (NCPAM) was used as acid-insoluble monomer, which was synthesized by the reaction of *p*-aminobenzoic acid with acryloyl chloride in 1.0 mol/L NaOH solution. We prepared the desired particles with varied composition in the NCPAM content range from 0 to 40 wt% in the monomer feed. We then analyzed the potentiometric titration behavior of carboxy groups in the particles and pH-dependence of the hydrodynamic diameter. The apparent  $pK_a$  values of NCPAM increased with an increase in the NCPAM content in the particles. In addition, a measure of interactions neighboring carboxy groups in the particles tend to depend on the degree of dissociation, but was almost the same as that in monomer. Dynamic light scattering measurements showed that a sharp change in the diameter of the NCPAM-containing particles was observed compared to methacrylic acid (conventional monomer)-containing particles.

#### 5.研究目的

近年、ゲノム科学やバイオテクノロジーの進歩によりバイオ医薬品の実用化が急速に進んでいる。しかし、インスリンやインターフェロンなどのバイオ医薬品を経口投与すると、胃の酸性環境下や消化管内の分解酵素により、医薬品としての機能が失われてしまう。この問題を解決する有効な方法の1つに、バイオ医薬品をナノサイズの高分子ゲル粒子内に封入することが挙げられる。また、ゲル粒子に環境応答性を付与すれば、ゲル粒子の膨潤収縮挙動を外部刺激により制御できることから、封入したバイオ医薬品の徐放性制御につながることも期待できる。しかしこれまでの環境応答性ゲル粒子は、温度や pH などの外部刺激に対してシャープに反応しないため、封入したバイオ医薬品の放出を ON-OFF 制御することは困難であった。そのため、応答性がよりシャープなゲル粒子の開発が望まれている。

本研究の目的は、pH に対して粒子径などの粒子特性が不連続に変化する pH 応答性粒子を作製することである。胃と腸では系内の pH が異なるため、pH を駆動力とするバイオ医薬品の徐放性制御は、実現可能性が高いと考えられる。

本研究では、シャープな応答性能を有する粒子を作製するために、水に対する溶解性が pH により著しく変化する（可溶・不溶）モノマーの合成を試みた。安息香酸が酸不溶性であることに着目して、安息香酸部位を有するモノマー（*N*-(*p*-カルボキシフェニル)アクリルアミド（NCPAM））を合成した。

研究期間内の具体的な到達目標は以下の通りである。

- ①NCPAM を含む pH 応答性粒子を再現性良く作製できる条件を明らかにする。あわせて、NCPAM 含量ができるだけ高い（最高 40wt%）粒子が得られる条件について探索する。
- ②NCPAM 含量を変化させたとき、粒子径や分散度がどのように変化するかを明らかにする。
- ③得られた粒子の pH 応答性と COOH 基の解離挙動を調べ、pH 応答挙動と NCPAM 含量の相関性を明らかにする。

## 6.研究内容及び成果の本文

別紙に 6000 字程度で作成添付してください。(図や数式がある場合は 10 個程度にしてください)

## 7.今後の研究の見通し

NCPAM が疎水性を有するカルボン酸モノマーであることから、NCPAM を含む hidroゲル粒子が pH に対してシャープな応答性を示すことを本研究によって明らかにした。また NCPAM 含量が高いほど、粒子径が pH に対して不連続に応答することも示した。

現在までのところ NCPAM を含む hidroゲル粒子は、エタノール中でアクリルアミドと共重合させる方法のみによって得られている。そのため、得られる粒子径は約 1 $\mu$ m に限定されており、粒子径を自在に制御することはできない。また、沈殿成分としてアクリルアミドが必要なため、NCPAM 含量も 40wt%以上にする事ができない。

今後は、NCPAM を含む hidroゲル粒子の作製条件に関して検討することを考えている。具体的には、①重合溶媒の検討、②共重合させるモノマーの検討があげられる。また、ゲル粒子のさらなる高機能化を目指して、pH と温度の両方の刺激に応答する粒子の作製、並びに、特性解析を進める予定である。

## 8.本助成金による主な発表論文、著書名

本研究に関して以下のような口頭発表を行っている。学術論文は現在執筆準備中である。

- 清水 秀信, 和田 理征, 岡部 勝  
「**pHと温度で不溶化するポリマーの合成と性質**」, 第62回高分子学会年次大会, 京都国際会館, 2013.5.29.
- 清水 秀信, 和田 理征, 岡部 勝  
「**シャープなpH応答性を有するキャリアの開発**」, 第61回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2012.5.29.
- 清水 秀信, 和田 理征, 岡部 勝  
「**酸不溶性カルボン酸モノマーをビルディングブロックとした機能性材料の創製**」, 第61回高分子討論会, 名古屋工業大学, 2012.9.21.

[注1] 本報告書は、研究終了後 3 ヶ月以内に必ず提出してください。

[注2] (お願い) 電子媒体の添付ご提供をお願いします。インターネットメールでの送付を歓迎します。< E-Mail: enozaidan@kokoku-intech.com >

[注3] この報告書を当財団の事業報告書(年報)及び当財団のホームページに掲載することがありますので、予めご了承ください。

※当財団へのご意見・ご要望がございましたら、下記へご記入ください。

お寄せいただいたご意見・ご要望は今後の参考にさせていただきます。

本研究に対して助成して下さい、誠にありがとうございました。今後も貴財団がこのような助成活動を続けていただけることを切に願っております。

アンケートへのご協力ありがとうございました。

以上