

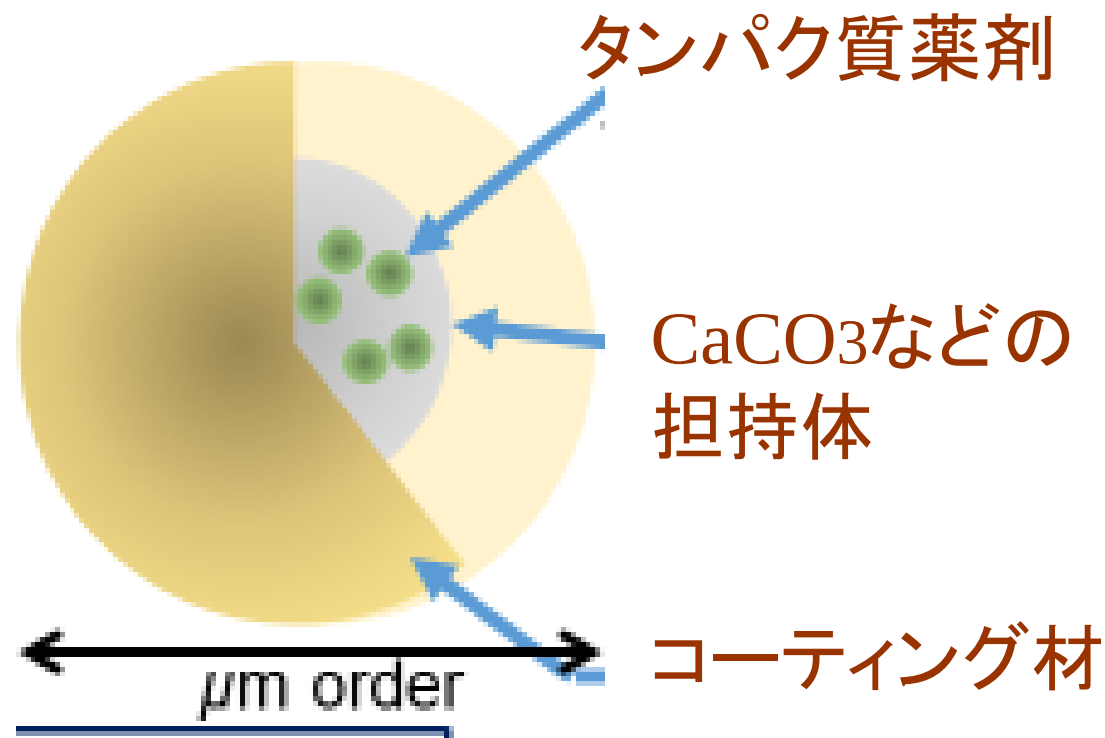


令和5年5月30日

熱などに弱い物質をpH応答性 高分子でマイクロサイズに包む

福岡大学 工学部 化学システム工学科
教授 三島 健司

タンパク質薬剤などの易熱変性材料 のマイクロコーティングについて



- ・タンパク質薬剤などの熱により変性しやすい薬剤を、常温付近の温度で微粒子としてコーティングできる。

- ・胃で解けず、腸で吸収できるように、機能性高分子でコーティングできる。

本研究では、二酸化炭素を機能溶媒として利用する。

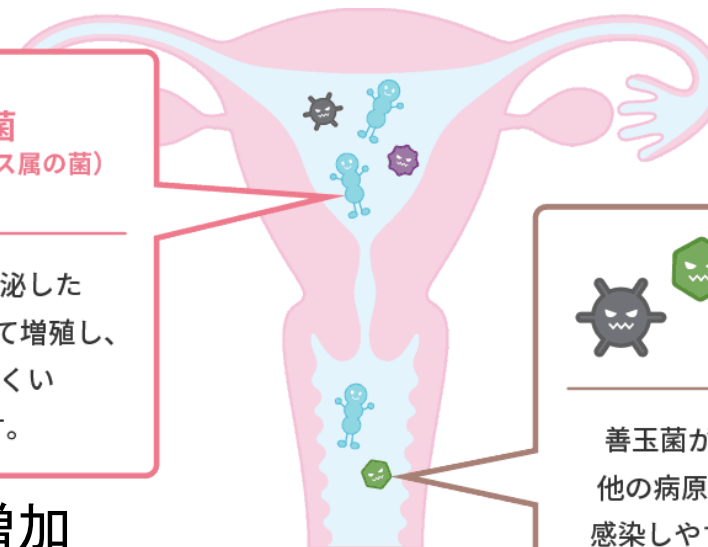
腸内環境の悪化により不妊リスクが増大

- ・ ラクトバチルスについて
膣内に存在する常在菌



善玉菌
(ラクトバチルス属の菌)

善玉菌は、ヒトが分泌したグリコーゲンを餌として増殖し、他の雑菌が増えにくい環境を作ります。



悪玉菌

善玉菌が減ると増殖します。他の病原性細菌やウイルスに感染しやすい環境を作ります。

腸内環境の悪化にともない膣内に悪玉菌が増加



ラクトバチルスの成長が抑制

ラクトバチルスの低下により**不妊症**は引き起こされる

A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. Reprod Med Biol. 18 72-82. 2018

背景：先進国が抱える不妊による少子化問題の解決

高齢化による腸内環境の悪化

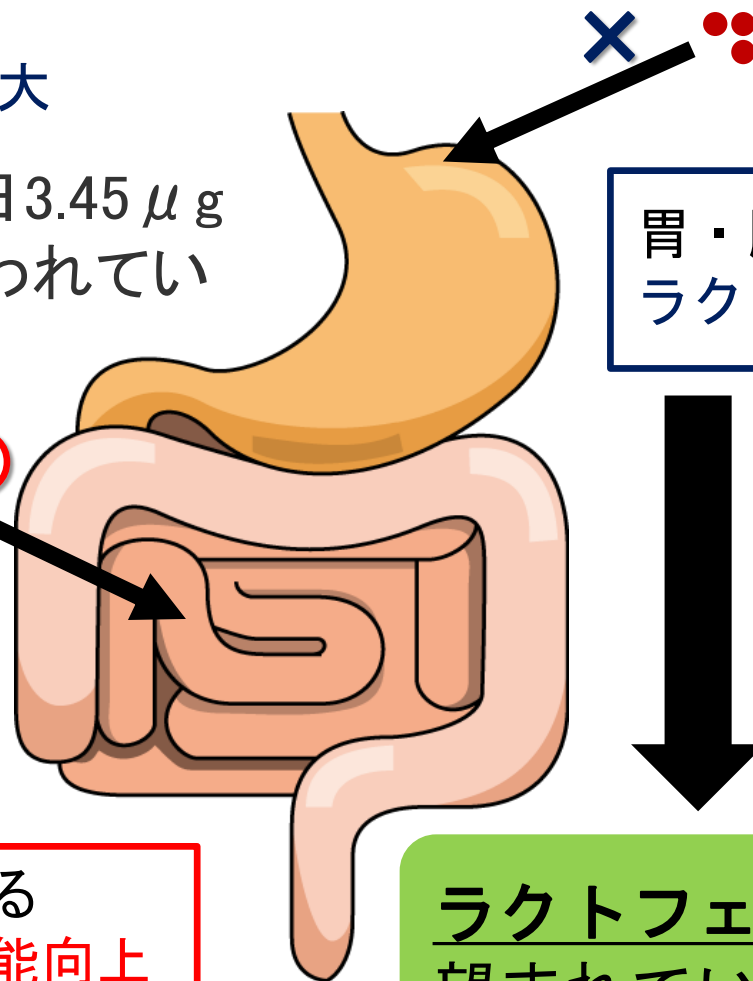
➡ 不妊のリスク増大

好中球106個あたり毎日 $3.45 \mu\text{g}$ が合成されていると言われています。

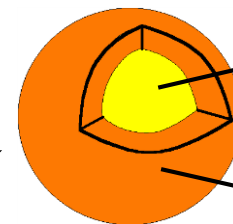


ラクトフェリンの三次元構造
(母乳中に含まれるタンパク質)

- ・ラクトフェリン投与による
腸内環境の改善・生理機能向上



胃・膵臓の消化酵素による
ラクトフェリンの加水分解の解決



ラクトフェリン

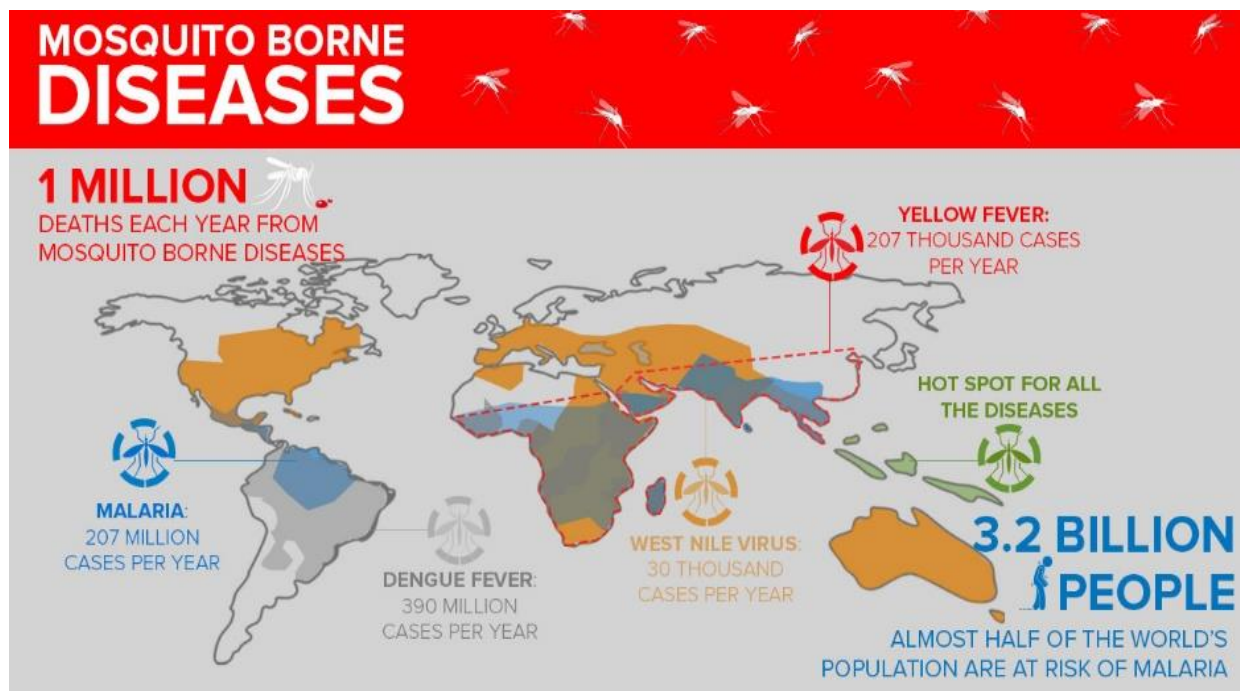
腸溶性コーティング材

ラクトフェリンのカプセル化が
望まれている。

研究背景

蚊の脅威について

世界で最も人間を殺している動物は、蚊である。
早急に対処すべき重大な問題だ(ビル・ゲイツ)



参考文献:[1] Jack Lyons, Mosquito borne diseases from Rentkil HP, 16 November 2015



蚊が媒介する病気により年間
100万人が亡くなっている

蚊が媒介する主な感染症

- ・マラリア
- ・デング熱
- ・黄熱病

世界人口の約半分である32
億人が
マラリア感染の危機にある



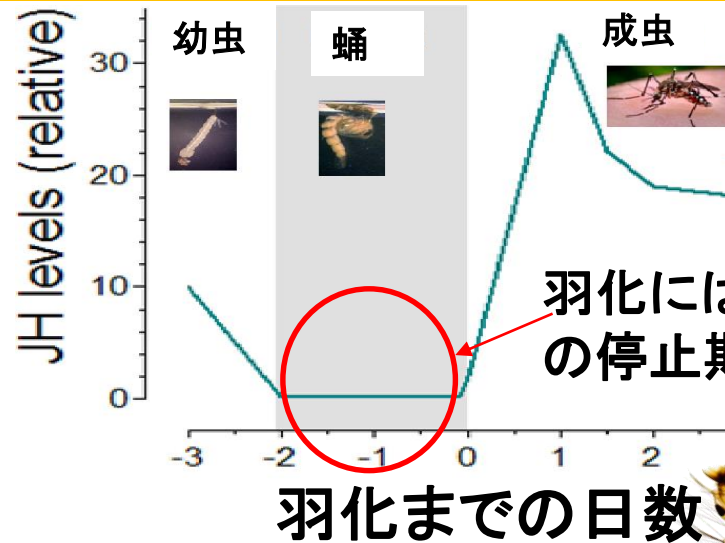
幼若ホルモン類似体

蚊を効率的に死滅させるものが必要

研究背景

幼若ホルモン類似体の作用機序[2]

参考文献:[2]Marek Jindra, Xavier Belles,Tetsuro Shinoda, Molecular basis of juvenile hormone signaling, 2015. 10, Current Opinion in Insect Science, Volume 11, p. 39-46

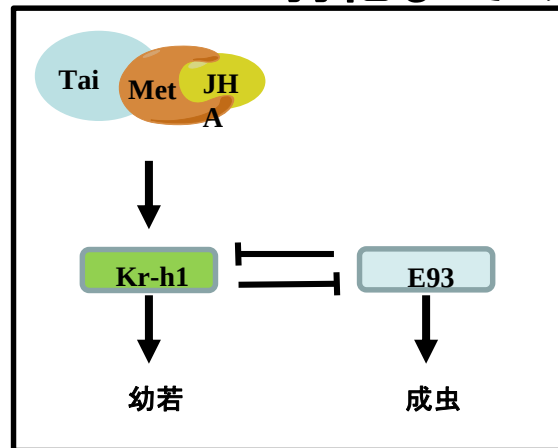


※JHA : Juvenile Hormone Analogs (幼若ホルモン類似体)

ピリプロキシフェン

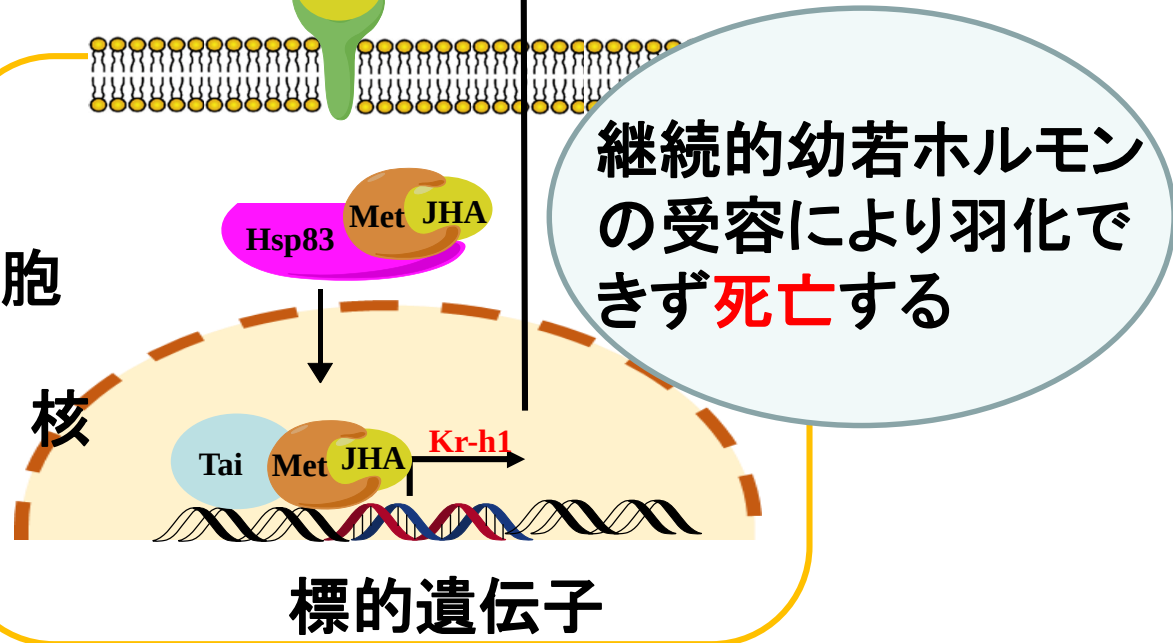
変態不可

成虫



脂肪体細胞

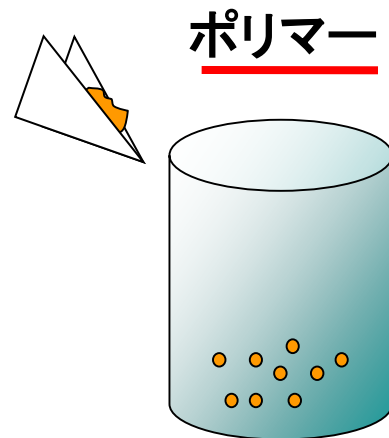
幼虫



新技術の基となる従来研究

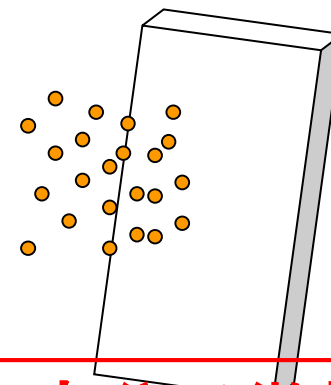
表面処理技術 ポリマーコーティング

科学技術振興事業団の育成研究(平成13～16年)、
平成19年度シーズ発掘試験

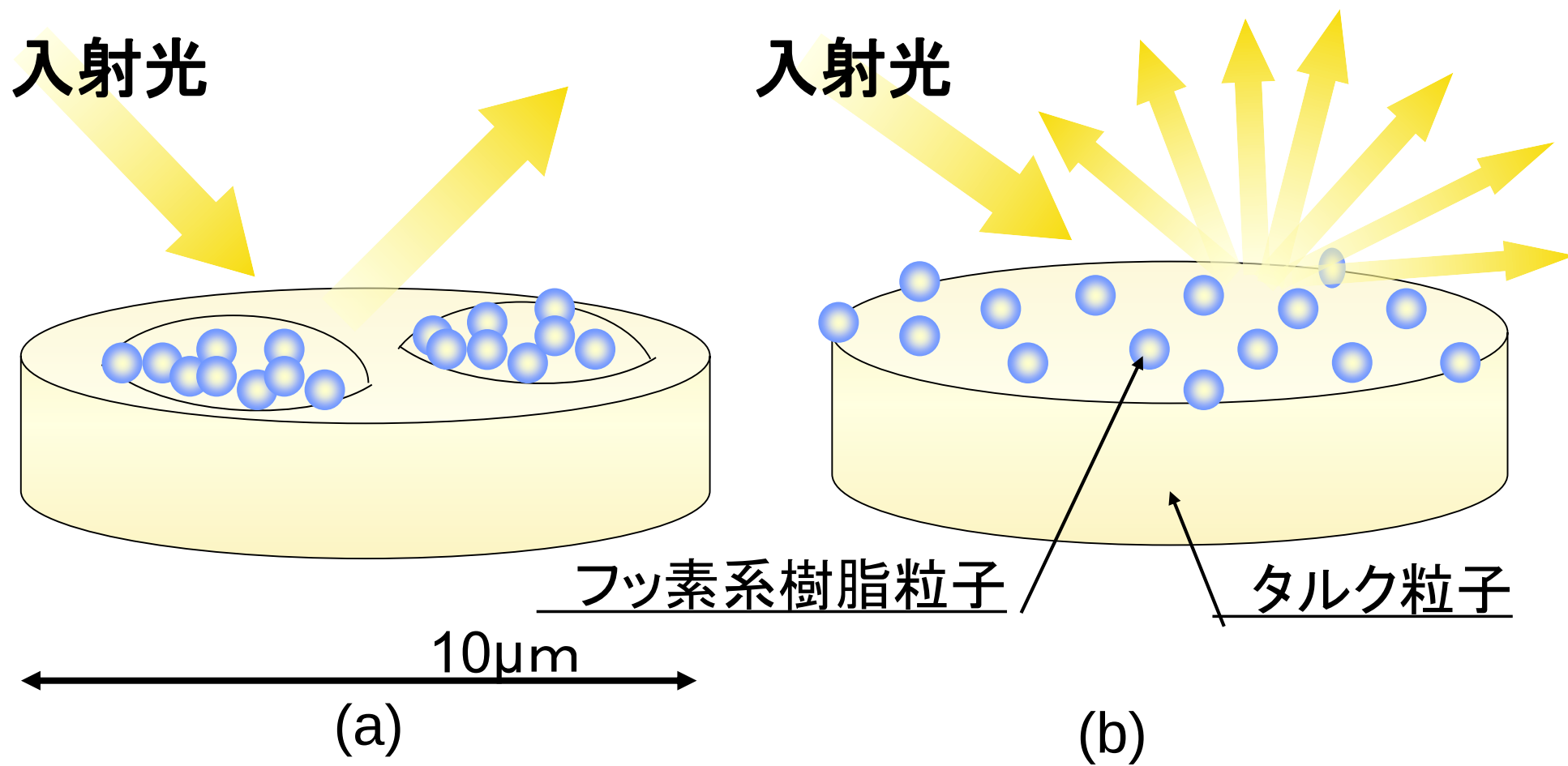


フッ素系高分子の二酸化炭素
素に対する溶解現象
微粒子のマイクロコーティン
グの原理

超臨界二酸化炭素



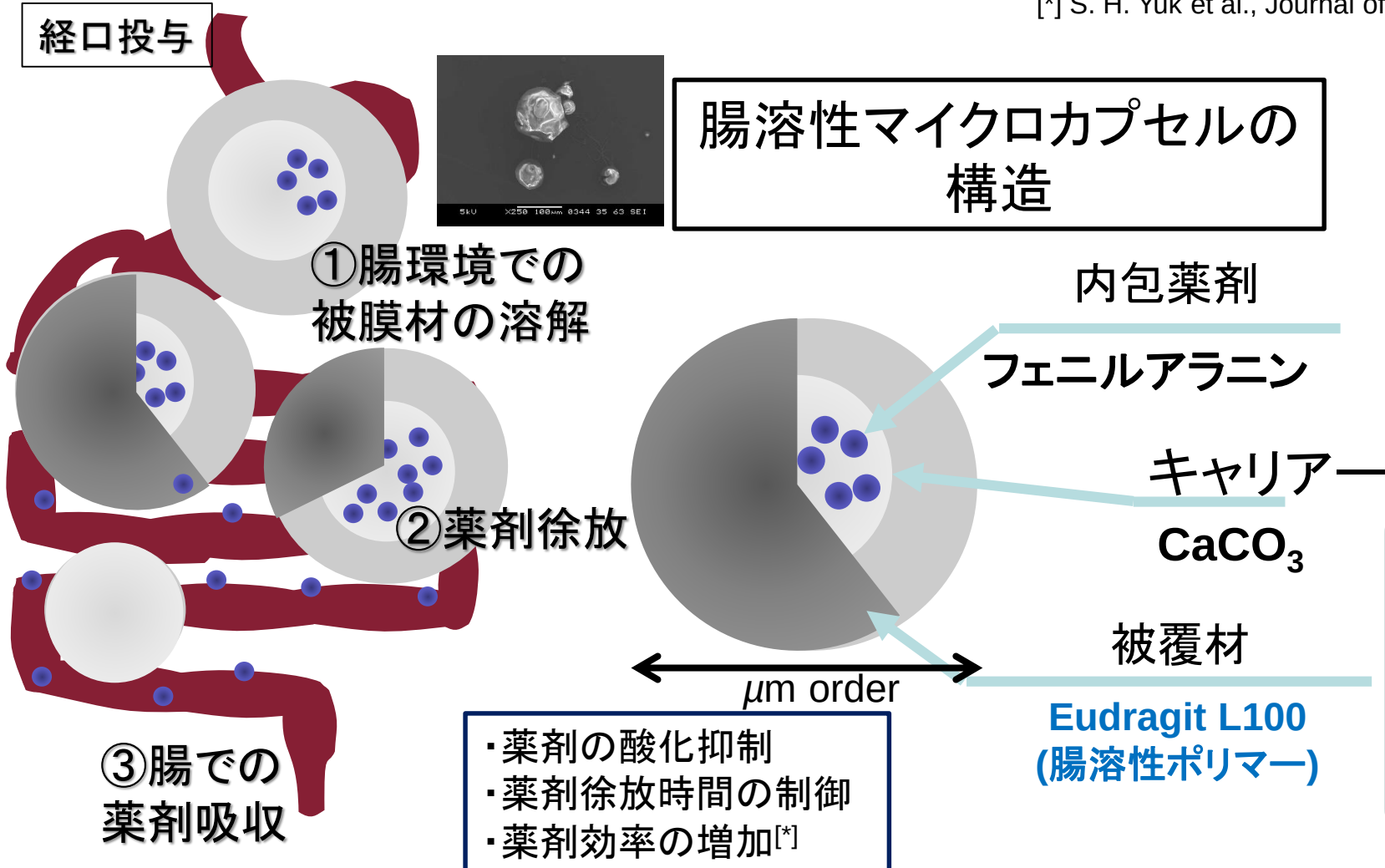
高分子微粒子



従来研究): ドラッグデリバリーシステム(DDS)を目的とした 腸溶性マイクロカプセル製造技術の開発

[*] S. H. Yuk et al., Journal of Controlled Release 37 (1995) 69-74.

経口投与



必須アミノ酸の一つ
フェニルアラニン
165.19 g/mol

分子量8kDa
(83,100±400)の
糖タンパク質
689 個のアミノ酸残
基から構成される一
本のポリペプチド鎖

従来技術とその問題点

従来、ラクトフェリンのような温度により変性するタンパク質を芯物質として、腸環境で徐放性を示すカプセルの製造技術は提案されていた。しかし、直径数ミリから数センチ程度の錠剤の剤形で、微小化は困難であった。

発明等の特徴

ラクトフェリンのような易熱変性芯材粒子と、超臨界流体親和性樹脂とを、高密度二酸化炭素中で混合した後、大気圧下へ放出することで、易熱変性芯材粒子を超臨界流体親和性樹脂が内包するマイクロカプセルまたは複合材料を生成することを可能とした。

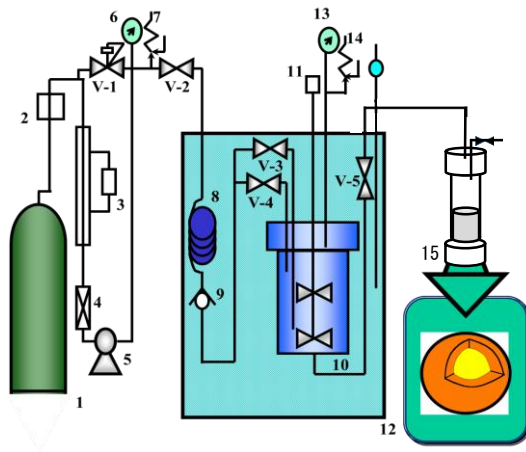
発明等の効果

- 1) 有害有機溶媒を用いないマイクロカプセル化技術を用いたマイクロカプセルの製造方法を実現した。
- 2) 健康食品・化粧品・医療分野への適応が可能となった。
- 3) 易熱変性物質を芯材とする複合材料の可能性が拡張された。

本技術を用いたマイクロカプセル製造装置図

実験装置

PGSS法



実験装置図

- | | |
|---------|-----------------|
| 1 ガスボンベ | 10 高圧セル |
| 2 ドライヤー | 11 攪拌モーター |
| 3 冷却装置 | 12 水恒温槽 |
| 4 フィルター | 13 圧力計 |
| 5 ポンプ | 14 安全バルブ |
| 6 圧力計 | 15 200ccセル |
| 7 安全弁 | |
| 8 予熱配管 | V-1 背圧弁 |
| 9 ストッパー | V-2~V-5 ストップバルブ |

- ① 高圧セル (500cc) 内に調整した溶液を入れる
- ② 恒温槽を 40°C に保ちながら、セル内に二酸化炭素を送液し、セル内を 10MPa に昇圧 (攪拌)
- ③ 噴出口からガス飽和溶液を 200cc カラム (水: 100cc) 内に噴射し、生成物を回収した

評価内容

- ・ 回収粒子の水への溶解性
- ・ 表面形状の観察
- ・ 構造解析
- ・ 粒子径分布の測定
- ・ 内包率の算出
- ・ 腸溶性および放出性の確認実験

結言

- ・生体に有害な有機溶剤に代えて、高圧二酸化炭素を機能性溶媒として用いることで常温(30℃)付近の温度で、熱に弱い物質を芯材として、マイクロカプセルを調製することが可能であり、生成したカプセルでは、**残留有機溶媒**の心配がない。また、芯材として**薬剤の熱変性**の心配もない。
- ・マイクロカプセル内には、熱や有機溶媒に弱い**固体や薬剤を内包することが可能**である。
- ・マイクロカプセルにpH応答などの機能を付与できる。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の**有害液体溶媒**を用いる技術の問題点であったナノ界面での凝集による**微細化構造制御**を改良することに成功した。
- 従来は産業材料への使用に限られていたが、生体適応性が向上できたため、生体系へも使用することが可能となった。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、**高付加価値製品製造**に適用することでメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、製品の**高機能化**の効果が得られることも期待される。
- また、達成された無害性に着目すると、**食品や医薬品**といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、機能性マイクロ・ナノカプセルについて生産が可能のところまで開発済み、販路の点が未解決である。
- 今後、有望な販路について検討していく。
- 実用化に向けて、生産性を向上できるような技術を確立する必要あり。

企業への期待

- 薬剤の微小カプセル化や薬物送達などの未解決の問題を持っている企業については、超臨界流体の技術を用いた共同研究によりその問題を克服できると考えている。
- **高付加価値の製品生産技術**を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、**マイクロ・ナノカプセル**を開発中の企業、化粧品、健康食品、医薬、医療品分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : コーティング粒子の製造方法
- 出願番号 : 特願2020-113637
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 三島 健司、徳永 真一、小野 堅登

- 2001年-2003年 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)
平成13・14年度産学連携実用化開発補助事業
- 2001年-2003年 JST研究成果活用プラザにおける実用化のための
育成研究事業
- 2006年-2008年 F社と共同研究
- 2007年-2008年 JST平成19年度シーズ発掘試験
- 2007年-2008年 文部科学省平成19年度
都市エリア産学官連携促進事業(発展型)可能性試験
- 2007年-2008年 財団法人九州産業技術センター平成19年試験研究
- 2007年-2008年 財団法人福岡県環境保全公社平成19年研究
- 2008年-2009年 S社と共同研究
- 2009年-2010年 K社と共同研究
- 2009年-2010年 S社と共同研究
- 2010年-2012年 N社と共同研究
- 2013年-2015年 S社と共同研究
- 2016年-2017年 M社と共同研究
- 2016年-2018年 J社と共同研究
- 2019年-2020年 D社と共同研究
- 2010年-2023年 福岡大学産学官連携研究機関複合材料研究所(所長)

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

TEL 092-871-6631

FAX 092-866-2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp