

ポリオンコンプレックスミセル系における共重合体混合比変化により誘起された可逆的ベシクルー球状ミセル転移

親水性と疎水性ブロック鎖からなる両親媒性ブロック共重合体は、水溶液中で様々なミセルを形成します。この高分子ミセルの疎水性コア内に薬剤を内包させておいて体内に投与し、疾患部位でその薬剤が放出されれば、体内の正常な部位には薬の影響がなく、薬剤を有効にしかも副作用なく利用できます。そのようなドラッグデリバリーシステムとして、現在最も利用されている高分子ミセルは、Fig. 1 に示すような、アニオン性と中性ブロック共重合体およびカチオン性と中性ブロック共重合体を水溶液中で混合して形成されるポリオンコンプレックスミセルです。水中では、アニオン性ブロック鎖とカチオン性ブロック鎖はポリオンコンプレックスを形成して疎水的となり、それらが凝集して疎水性コアを形成し、親水的な中性ブロック鎖がコロナ鎖となり、ミセルが形成されることになります。

このポリオンコンプレックスミセルのモルフォロジーは、様々なパラメータに依存しますが、ドラッグデリバリーシステムに応用する際に、そのモルフォロジーの制御は非常に重要な課題です。これまでに、各ブロック鎖の重合度 (N_{0-} , $N_{0n}^{(-)}$, N_{0+} , $N_{0n}^{(+)}$) やミセルを形成させる水溶液の添加塩濃度を変化させたときのミセルのモルフォロジー変化について研究されてきましたが、本研究では、Fig. 1 の下段に示す 2 種類のブロック共重合体 AP と MP を用い、それらの混合比 $x_+ = C_{0+}/(C_{0-} + C_{0+})$ (カチオン性モノマー単位の全イオン性モノマー単位に対するモル分率) を変化させたときのミセルモルフォロジー変化を、小角 X 線散乱、電気泳動光散乱、および等温滴定熱容量測定により調べました。

先行研究より、0.1 M の NaCl 水溶液中で、混合比 x_+ が 0.55 のブロック共重合体混合物は二分子膜ベシクルを形成していることがわかっています。この水溶液に同じ塩濃度の AP あるいは MP 水溶液を加えて x_+ を 0.4 や 0.8 にすると、どちらの場合も球状ミセルへのモルフォロジー転移が起こることが小角 X 線散乱の実験よりわかりました。さらに、このモルフォロジー転移は可逆的で、混合比 x_+ を 0.55 に戻すと、元の二分子膜ベシクルが再形成されます。

電気泳動光散乱法により、形成された高分子ミセルのゼータ電位を混合比の関数として求めると、 $x_+ = 0.55$ を境に負から正に符号が反転し、 $x_+ < 0.55$ では AP が、 $x_+ > 0.55$ では MP が少し過剰に高分子ミセル中に存在していることが判明しました。

Fig. 2a には、等温下で AP 水溶液に MP 水溶液を滴定したとき (MP→AP) および MP 水溶液に AP 水溶液を滴定したとき (AP→MP) の熱の出入りを等温滴定熱容量測定により調べた結果を示します。どちらの場合も、最初は吸熱的ですが、MP→AP の場合は、その後に僅かな発熱過程を経て熱の出入りがなくなり、AP→MP では滴定に伴う吸熱量が増加した後に熱の出入りがなくなっていくます。

Fig. 2b には、滴定に伴う系のエンタルピー変化 ΔH を混合比 x_+ の関数として示しています。どちらの溶液でも、 $x_+ = 0.55$ に達するまではポリオンコンプレックスが形成され、低分子の対イオンが電解質ブロック鎖の静電引力から解放されて ΔH は正となりますが、ポリオンコンプレックスの電荷 (ゼータ電位) が反転し、かつ共重合体の過剰成分が逆転し、過剰成分とポリオンコンプレックスとの相互作用の仕方が変化して、それが ΔH の変化に反映されたと考えられます。その後、過剰成分をさらに添加されても ΔH がゼロなのは、添加された過剰成分とポリオンコンプレックスミセル

とが相互作用していないからです.

ベシクルと球状ミセルのもつ静電エネルギーを計算すると, 混合比の変化に伴うモルフォロジー変化は, その静電エネルギーの違いによって説明できます.

(高橋倫太郎, 佐藤尚弘)

発 表

R. Takahashi, T. Sato, K. Terao, and S. Yusa, *Macromolecules* **49**, 3091 (2016).

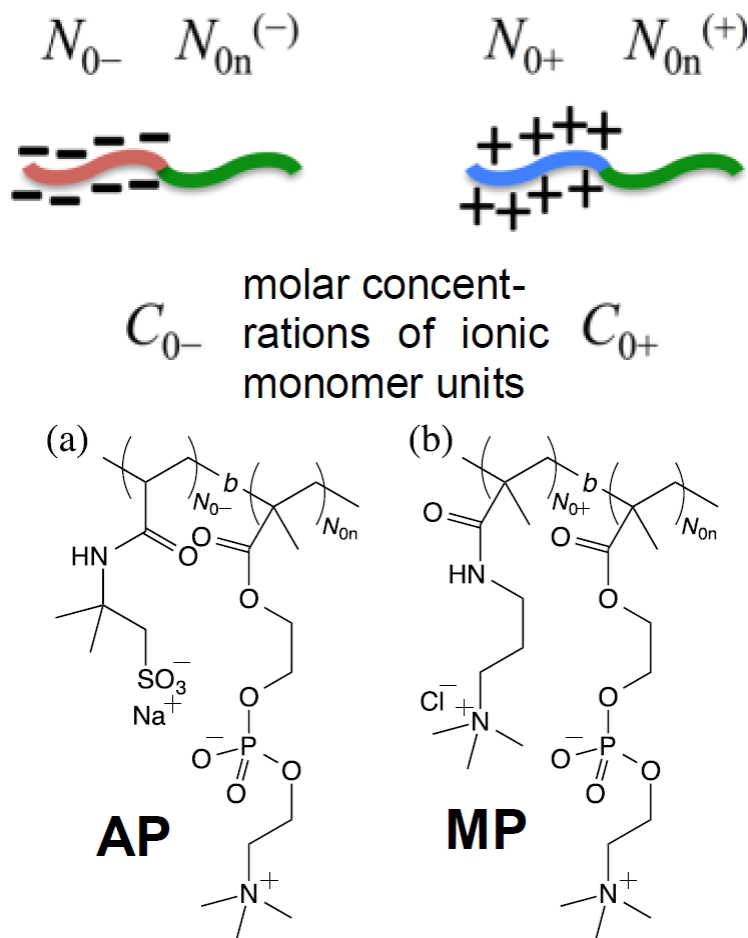


Fig. 1. Anionic-neutral and cationic-neutral block copolymers used in this study.

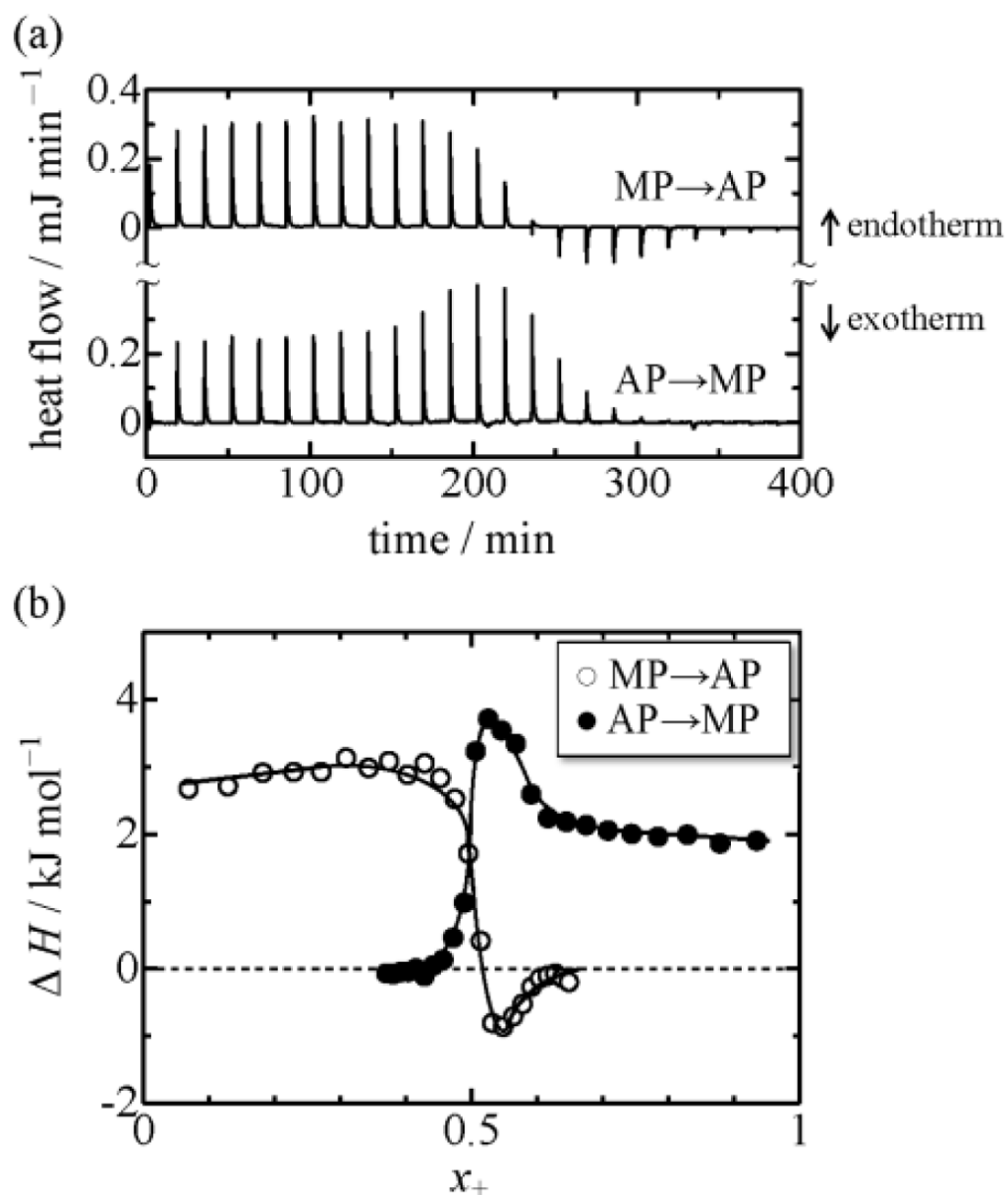


Fig. 2. (a) ITC thermograms and (b) the molar enthalpy of mixing ΔH as a function of x_+ of AP–MP complexation in 0.1 M aqueous NaCl.