Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-07-03

エレクトロスプレー/スピニング法による新規マイクロ構造体の開発

松浦，哲也

(Degree)
博士（工学）
(Date of Degree)
2018-03-25
(Date of Publication)
2019-03-01
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7196号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007196

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

(別紙様式 3)

論文内容の要旨

氏　　名　松浦　哲也

専　　攻　応用化学

論文題目（外国語の場合は，その和訳を併記すること。）

エレクトロスプレー/スピニング法による新規マイクロ構造体の開発

指導教員　丸山　達生　准教授

（注）2，000 字～4，000 字でまとめること。

近年、ナノ・マイクロテクノロジーの進展は目覚ましく、様々なナノ・マイクロ材料が開発され、その実用化も進んでいる。最近この分野においては、複雑な形状を有する粒子作製や粒子表面への様々な修飾を行うことによる材料の多機能化が注目されている。このような多機能性材料作製を目指して、マイクロ流体デバイス等を用いた方法が報告されているが、作製プロセスの複雑さ，サイズ制御，連続生産性等に未だ難がある。

そこで本研究では、新たなマイクロ構造体作製技術としてエレクトロスプレー/スピニング法に注目し、その有用性を明らかにすることを目指した。エレクトロスプレー/スピニング法は、サンプル溶液に高電圧を印加することで電界集中により微小液滴がスプレーされる現象である。本手法を用いて、有機・無機・生体高分子・合成高分子などさまざまな物質の溶液や分散液をスプレーすることで、種々のナノ/マイクロ構造体を調製することができる。本手法の優位点として、単純なシステムであり連続生産可能、高効率でカプセル内へ物質を内封できる、常温・常圧にて行われるプロセスのためサンプル（特にタンパク質や細胞など）に対するダメージが少ない、といったことが挙げられる。本研究ではエレクトロスプレー/スピニング法を用いて高機能な材料を開発することを目的に、1．表面機能化リン酸カルシウムマイクロカプセルの開発、2．リン脂質ポリマーを用いた高分子ベシクルの開発、3．表面機能化高分子ショートマイクロファイバーの開発を行った。

1．表面機能化リン酸カルシウムマイクロカプセルの開発

ナノ・マイクロ材料は生体医療への応用を目指して様々な研究がなされているが、特に、生体適合性や生分解性あるいは資源の豊富さからシリカやリン酸カルシウム，炭酸カルシウムといった無機物質からなる材料の研究が注目されている。その中でも、リン酸カルシウムは生分解性や生体適合性が高いため、生体材料として幅広く用いられている。また、生体医療のみにとどまらずバイオミネラリゼーションといった環境低負荷な生産への応用も期待されている。これまでに本研究グループでは、エレクトロスプレー法によって微小液滴の径を制御することで、塩化カルシウムをリン酸水素ナトリウムと反応させることにより、リン酸カルシウムからなるマイクロカプセルの調製に成功している。

リン酸カルシウムマイクロカプセルの生体への応用を考えた際に、生体物質と直接接触するカプセル表面の特性を制御することは非常に重要であると考えられる。実際、リン酸カルシウムは様々な分子に対し非特異的に吸着しやすい特性を有している。そこで本研究では、生体成分との相互作用が極めて低く高度な生体適合性を有することで知られている 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーをコーティング剤として用い、二重管ノズルを用いたエレクトロスプレー法（同軸エレクトロスプレー法）により MPC ポリマーにより被覆されたリン酸カルシウムマイクロカプセルをワンステップで調製し、リン酸カルシウムマイクロカプセル表面へのタンパク質の非特異的吸着を抑制する検討を行った。

本手法によって調製されたMPCポリマー被覆リン酸カルシウムマイクロカプセルは、400 μm程度の比較的単分散なサイズ分布を有しており、スプレー内管の針内径を変化させることによってサイズコントロールも可能であった。調製されたマイクロカプセルは、MPCポリマーの被覆により効果的にタンパク質の吸着を抑制した。さらに本方法は、様々な芯物質を高効率にマイクロカプセル中に内封することが可能であり、MPCポリマーの被覆により内封物質の放出速度が抑制されることがわかった。最後に、biotinで修飾されたMPCポリマーを被覆することで、avidinとbiotinの相互作用を利用して、標的タンパク質であるavidinのみを選択的にマイクロカプセル表面に固定化できることが示された。これらの結果より、同軸エレクトロスプレー法は機能化された表面を有するマイクロカプセルを簡便かつ高効率に調製でき、マイクロカプセルの新規調製法として今後の実用化が期待される。

2．リン脂質ポリマーを用いた高分子ベシクルの開発

中空微粒子（ベシクル）は既に実用性が明確になっており、バイオテクノロジー，ドラッグデリバリー，触媒，センサーなど様々な分野での利用が検討されている。中空構造の作製方法として様々な手法が開発されているが、作製する際にテンプレートを用いるテンプレート法が広く用いられている。中空構造のテンプレートとしては一般的にコロイド粒子が用いられており、コロイド粒子の周囲に所望の素材を選択的にコーティングしてコア/シェル構造とした後に、コアであるコロイド粒子のみを除去することで中空構造を得ることができる。

先ほどの検討で示されたように、同軸エレクトロスプレー法を用いることでMPCポリマーが被膜されたリン酸カルシウムマイクロ粒子が調製される。さらに、リン酸カルシウムは多孔質な構造を有しているため、粒子内部に様々な物質を内封することが可能である。そこで本研究では、同軸エレクトロスプレー法およびテンプレート法を用いて、MPCポリマー被覆リン酸カルシウムマイクロ粒子のコア部分であるリン酸カルシウムを溶解させることで、MPCポリマー膜から成る新規ベシクルの調製を検討した。本手法によって調製されたMPCポリマーベシクルは、400 μm程度の比較的単分散なサイズ分布を有しており、スプレー内管の針内径を変化させることによってサイズコントロールも可能であった。調製されたベシクルは比較的高分子量の物質を保持することが可能であり、また、ベシクル内部は流動性を有していることも確認された。さらに本手法は、ベシクル内に細胞を活性を損なうことなく封入でき、内部で細胞を培養することも可能であった。これらの結果より、同軸エレクトロスプレー法およびテンプレート法を用いた本手法は中空粒子の調製に非常に有用であると考えられる。また、今回調製されたMPCポリマー膜から成るベシクルは高い生体適合性を有していると考えられ、今後、マイクロカプセルやマイクロリアクターとしての応用が期待される。

3．表面機能化高分子ショートマイクロファイバーの開発

ナノ・マイクロ粒子は、電子材料，医療，化粧品，食品，農薬，建築など様々な分野において多様な用途で応用されているが、今後さらにナノ・マイクロ粒子を様々な分野に応用していくためには、自然界に存在するような優れた機能性を有する異方性粒子の開発が重要である。

そのような中で近年、高分子ショートマイクロファイバーが異方性材料として注目されている。高分子ショートマイクロファイバーとは、数十μmの長さを有する短いファイバーを指し、アスペクト比が球状粒子と比較して大きく、またその短さから水溶液中でもからまりあうことなく分散することが可能という特徴がある。しかし、高分子ショートマイクロファイバーは、作製の難しさといった理由から、報告されている作製方法も限られている。そこで本研究では、高分子ショートマイクロファイバーの作製方法として、エレクトロスピニング法により紡糸されたマイクロファイバーに超音波処理を行うことでショートマイクロファイバーとする新規な作製技術の確立を行った。本手法は、これまで報告されていたショートファイバー作製技術よりも簡便かつ高効率に作製可能であり、直径1.5 μm、長さ3-30 μm程度のショートファイバーが得られた。また本手法により、蛍光ラベル化したタンパク質を用いてショートファイバーを面選択的に機能化することも可能であった。さらに、面選択的に修飾したショートファイバーを、avidinとbiotinという分子の特異的な相互作用を利用してマイクロ粒子と自発的に構造化させることに成功した。これらの結果より、エレクトロスピニング法および超音波処理により作製される高分子ショートマイクロファイバーは、表面への機能化および自発的な組織化・配列化が可能なことから、今後様々な分野に応用可能な高機能材料としての開発が期待される。

最後に、比較的単純なシステムからなるエレクトロスプレー/スピニング法は、連続オペレーション化が可能な魅力的技術であり、ナノ・マイクロテクノロジーの重要なツールとなる可能性を秘めた技術である。今後、エレクトロスプレー/スピニング法が高度な機能を有するナノ・マイクロ構造体材料作製技術として確立されることを期待したい。

(別紙１)　　論文審査の結果の要旨

氏名	松浦　哲也		
論文題目	エレクトロスプレー/スピニング法による新規マイクロ構造体の開発		
審査委員	区　分	職　名	氏　　名
	主　査	准教授	丸山 達生
	副　査	教授	西野 孝
	副　査	教授	荻野 千秋
	副　査		
	副　査		印

要　　旨

学位申請者の松浦哲也氏は、エレクトロスプレー/スピニング法による新規マイクロ構造体の開発を精力的に行った。以下に氏の行った研究の概略と論文審査結果を述べる。

近年、ナノ・マイクロテクノロジーの進展は目覚ましく、様々なナノ・マイクロ材料が開発され、その実用化も進んでいる。最近この分野においては、複雑な形状を有する粒子作製や粒子表面への様々な修飾を行うことによる材料の多機能化が注目されている。このような多機能性材料作製を目指して、マイクロ流体デバイス等を用いた方法が報告されているが、作製プロセスの複雑さ，サイズ制御，連続生産性等に未だ難がある。そこで本研究では、新たなマイクロ構造体作製技術としてエレクトロスプレー/スピニング法に注目し、その有用性を明らかにすることを目指した。エレクトロスプレー/スピニング法は、サンプル溶液に高電圧を印加することで電界集中により微小液滴がスプレーされる現象である。本手法を用いて、有機・無機・生体高分子・合成高分子などさまざまな物質の溶液や分散液をスプレーすることで、種々のナノ/マイクロ構造体を調製することができる。本手法の優位点として、単純なシステムであり連続生産可能、高効率でカプセル内へ物質を内封できる、常温・常圧にて行われるプロセスのためサンプル（特にタンパク質や細胞など）に対するダメージが少ない、といったことが挙げられる。本研究ではエレクトロスプレー/スピニング法を用いて高機能な材料を開発することを目的に、１．表面機能化無機マイクロカプセルの開発、２．リン脂質ポリマーを用いた高分子ベシクルの開発、３．表面機能化高分子ショートマイクロファイバーの開発を行った。本論文は全５章で構成される。第一章は序論、第五章は結論であり、二～四章について下記に概略を述べる。

第二章　表面機能化無機マイクロカプセルの開発

ナノ・マイクロ材料は生体医療への応用を目指して様々な研究がなされているが、特に、生体適合性や生分解性あるいは資源の豊富さからシリカやリン酸カルシウム，炭酸カルシウムといった無機物質からなる材料の研究が注目されている。その中でも、リン酸カルシウムは生分解性や生体適合性が高いため、生体材料として幅広く用いられている。また、生体医療のみにとどまらずバイオミネラリゼーションといった環境低負荷な生産への応用も期待されている。これまでに所属する研究グループでは、エレクトロスプレー法によって微小液滴の径を制御することで、塩化カルシウムをリン酸水素ナトリウムと反応させることにより、リン酸カルシウムからなる無機マイクロカプセルの調製に成功している。リン酸カルシウムマイクロカプセルの生体への応用を考えた際に、生体物質と直接接触するカプセル表面の特性を制御することは非常に重要であると考えられる。実際、リン酸カルシウムは様々な分子に対し非特異的に吸着しやすい特性を有している。そこで本研究では、生体成分との相互作用が極めて低く高度な生体適合性を有することで知られている 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーをコーティング剤として用い、二重管ノズルを用いたエレクトロスプレー法（同軸エレクトロスプレー法）により MPC ポリマーにより被覆されたリン酸カルシウムマイクロカプセルをワンステップで調製し、リン酸カルシウムマイクロカプセル表面へのタンパク質の非特異的吸着を抑制する検討を行った。本手法によって調製された MPC ポリマー被覆無機マイクロカプセルは、400 μm 程度の比較的単分散なサイズ分布を有しており、スプレー内管の針内径を変化させることによってサイズコントロールも可能であった。調製されたマイクロカプセルは、MPC ポリマーの被覆により効果的にタンパク質の吸着を抑制した。さらに本方法は、様々な芯物質を高効率にマイクロカプセル中に内封することが可能であり、MPC ポリマーの被覆により内封物質の放出速度が抑制されることがわかった。

氏名　松浦　哲也

さらに本方法は、様々な芯物質を高効率にマイクロカプセル中に内封することが可能であり、MPC ポリマーの被覆により内封物質の放出速度が抑制されることがわかった。さらに、biotin で修飾された MPC ポリマーを被覆することで、avidin と biotin の相互作用を利用して、標的タンパク質である avidin のみを選択的にマイクロカプセル表面に固定化できることが示された。これらの検討を通して、同軸エレクトロスプレー法は機能化された表面を有するマイクロカプセルを簡便かつ高効率に調製可能なマイクロカプセル新規調製法を確立した。

第三章　リン脂質ポリマーを用いた高分子ベシクルの開発

中空微粒子（マイクロカプセル、ベシクル）は既に実用性が明確になっており、バイオテクノロジー，ドラッグデリバリー，触媒，センサーなど様々な分野での利用が検討されている。中空構造の作製方法として様々な手法が開発されているが、作製する際にテンプレートを用いるテンプレート法が広く用いられている。中空構造のテンプレートとしては一般的にコロイド粒子が用いられており、コロイド粒子の周囲に所望の素材を選択的にコーティングしてコア/シェル構造とした後に、コアであるコロイド粒子のみを除去することで中空構造を得ることができる。

先ほどの検討で示されたように、同軸エレクトロスプレー法を用いることで MPC ポリマーが被膜されたリン酸カルシウムマイクロ粒子が調製可能である。さらに、リン酸カルシウムは多孔質構造を有しているため、粒子内部に様々な物質を内封することが可能である。そこで本研究では、同軸エレクトロスプレー法およびテンプレート法を用いて、MPC ポリマー被覆リン酸カルシウムマイクロ粒子のコア部分であるリン酸カルシウムを溶解させることで、MPC ポリマー膜から成る新規ベシクルの調製を検討した。本手法によって調製された MPC ポリマーベシクルは、400 μm 程度の比較的単分散なサイズ分布を有しており、スプレー内管の針内径を変化させることによってサイズコントロールも可能であった。調製されたベシクルは比較的高分子量の物質を保持することが可能であり、また、ベシクル内部は流動性を有していることも確認された。さらに本手法は、ベシクル内に細胞活性を損なうことなく封入でき、内部で細胞を培養することも可能であった。これらの検討を通して、同軸エレクトロスプレー法およびテンプレート法を用いた中空粒子の新規調製方法を確立した。また、今回調製された MPC ポリマー膜から成るベシクルは高い生体適合性を有していると考えられ、今後、マイクロカプセルやマイクロリアクターとしての応用が期待される。

第四章　表面機能化高分子ショートマイクロファイバーの開発

ナノ・マイクロ粒子は、電子材料，医療，化粧品，食品，農薬，建築など様々な分野において多様な用途で応用されているが、今後さらにナノ・マイクロ粒子を様々な分野に応用していくためには、自然界に存在するような優れた機能性を有する異方性粒子の開発が重要である。そのような中で近年、高分子ショートマイクロファイバーが異方性材料として注目されている。高分子ショートマイクロファイバーとは、数十 μm の長さを有する短いファイバーを指し、アスペクト比が球状粒子と比較して大きく、またその短さから水溶液中でもからまりあうことなく分散することが可能という特徴がある。しかし、高分子ショートマイクロファイバーは、作製の難しさといった理由から、報告されている作製方法も限られている。そこで本研究では、高分子ショートマイクロファイバーの作製方法として、エレクトロスピニング法により紡糸されたマイクロファイバーに超音波処理を行うことでショートマイクロファイバーとする新規な作製技術の確立を行った。本手法は、これまで報告されていたショートファイバー作製技術よりも簡便かつ高効率に作製可能であり、直径 1.5 μm、長さ 3-30 μm 程度のショートファイバーが得られた。また本手法により、蛍光ラベル化したタンパク質を用いてショートファイバーを面選択的に機能化することも可能であった。さらに、面選択的に修飾したショートファイバーを、avidin と biotin という分子の特異的な相互作用を利用してマイクロ粒子と自発的に構造化させることに成功した。これらの結果より、エレクトロスピニング法および超音波処理により作製される高分子ショートマイクロファイバーは、表面への機能化および自発的な組織化・配列化が可能なことから、今後様々な分野に応用可能な高機能材料としての開発が期待される。

本研究はエレクトロスプレー/スピニング法を用いてマイクロ構造体作製を研究したものであり、高分子精密微細組織体作製について重要な知見を得たものとして価値ある集積である。提出された論文は工学研究科学位論文評価基準を満たしており，学位申請者の松浦哲氏也は，博士（工学）の学位を得る資格があると認める。