

1P029

ヒドロキシプロピルセルロースの構造転移に対する
ホフマイスターアニオンおよびポリエチレングリコールの複合効果
(九州大学¹, 大阪市立大学²) ○米山可凜¹, 関谷博¹, 迫田憲治²

The synergistic effect of Hofmeister anions and polyethylene glycol
on the structural transition of hydroxypropyl cellulose
(Kyushu Univ.¹, Osaka City Univ.²) ○Karin Yoneyama¹, Hiroshi Sekiya¹, Kenji Sakota²

【緒言】 温度応答性ポリマーは、溶液中における立体構造がある温度で可逆的に変化する高分子である。ドラッグデリバリーシステムの中には、温度応答性ポリマーを薬剤放出の分子スイッチング基剤として用いているものもあり、生理環境における温度応答性ポリマーの構造転移メカニズムの解明が求められている。生体細胞内は塩やタンパク質などで混み合っていることから、我々は、生理環境に近い条件における温度応答性ポリマーの構造転移メカニズムを理解するために、塩と高分子の共存溶液中での構造転移温度の変化を系統的に調べている。本研究で用いたヒドロキシプロピルセルロース (HPC) はセルロース誘導体の温度応答性ポリマーであり、増粘剤や乳化安定剤などの食品添加物、錠剤等のコーティング剤として国内外で広く用いられている。HPC は約 40°C でコイル-グロビュール転移を起こし、転移温度以下では広がったランダムコイル状態、転移温度以上ではコンパクトなグロビュール状態をとる。更にグロビュール状態の HPC は可視光の波長スケール以上の大きさの凝集体を形成するため、光散乱により溶液が白濁する (図 1)。HPC の構造転移に対する塩の添加効果はホフマイスター系列に従うことが知られている

(1). ホフマイスター系列は強く水和するイオン (コスモトロープ) と弱く水和するイオン (カオトロープ) からなり、一般的にコスモトロープは塩析、カオトロープは塩溶効果を示す。また、実際の細胞中は無機イオンのほかにタンパク質などの生体高分子が混み合った環境にあり、このような巨大分子混み合い環境では、

タンパク質の折り畳み・酵素反応といった生化学過程の速度や平衡が変化することが知られている。本研究では、HPC 水溶液に中性ポリマーであるポリエチレングリコール (PEG) を加えることで分子混み合い環境を模倣した。ここにカオトロピック塩の 1 つであるヨウ化ナトリウム (NaI) を添加し、生体内に近い環境における HPC の構造転移温度を測定することで、塩 (NaI) 添加と分子混み合いが HPC の構造転移に及ぼす複合効果について調査した。

【実験手法】 分子量 1.0×10^5 の HPC 2.0 mg/mL と分子量 35000 の PEG 0, 20, 40, 50, 60, 80, 100, 150

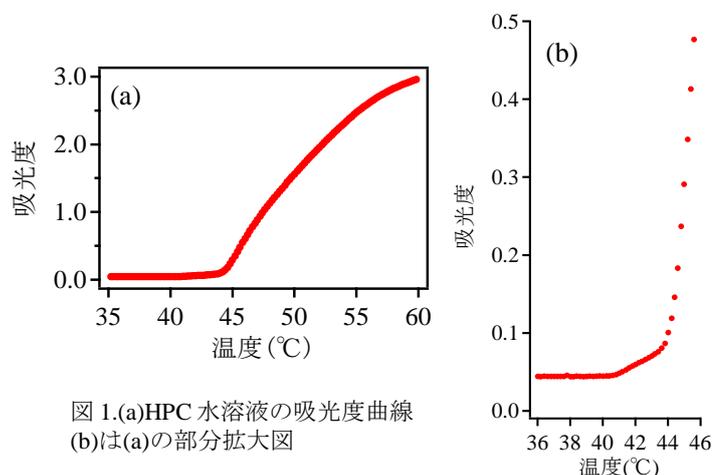


図 1.(a)HPC 水溶液の吸光度曲線
(b)は(a)の部分拡大図

mg/mL の溶液, HPC 2.0 mg/mL と NaI 0~2.0 M の溶液, NaI 0~2.0 M の水溶液で調整した PEG 0, 20, 40, 60, 80, 100 mg/mL の溶液を HPC 2.0 mg/mL と混合した溶液をそれぞれ調整し, 532 nm における吸光度の温度変化を測定した. 各溶液の吸光度が上昇し始めた温度を転移温度とすることで HPC の転移温度曲線を測定した.

[結果及び考察] HPC 水溶液の吸光度曲線 (図 1(b)) から, HPC の構造転移は 2 段階で起きていることが分かる. 本研究では 1 段階目の 41.6°C を HPC の転移温度と定めた. まず, PEG のみを添加したときの HPC の転移温度変化を測定した. 各溶液における転移温度 T_1 と HPC 水溶液における転移温度 T_0 (41.6°C) の差 $\Delta T_1 = T_1 - T_0$ を PEG の濃度に対してプロットすると図 2 のようになった. PEG による混み合い効果のため, PEG の濃度が増加するほど転移温度が低下することが分かった. つぎに, PEG の濃度を一定にして NaI の濃度を変化させたときの HPC の転移温度変化を測定した. 各溶液における転移温度 T_2 と, 図 2 より得られた HPC+PEG 水溶液における転移温度 T_1 の差 $\Delta T_2 = T_2 - T_1$ を NaI の濃度に対してプロットすると図 3 のようになった. もし, PEG の混み合い効果と NaI の添加効果が単純な足し合わせになるとすると, PEG の添加量を変化させても図 3 のプロットは全て同一の曲線になるはずであるが, 実際はそうになっていない. このことから, PEG の混み合いと塩添加は HPC の構造転移に対して複合的に効果を及ぼしていることが分かった. また, 図 4 は, NaI の濃度が一定の条件において, PEG の濃度を変化させたときの転移温度変化をプロットしたものである.

図 4 から, PEG の混み合いによる転移温度の変化は, 共存する NaI の濃度に依存していることが分かる. このことから, NaI によるイオンの効果と PEG による分子混み合い効果が複合的に作用すると, 混み合い効果単独の場合とは異なる機構によって HPC の構造転移温度が変化していることが示唆された.

当日は NaI 以外のカオトロピックアニオンについても同様の実験を行った結果に基づいて, ホフマイスターアニオンおよび分子混み合いの複合効果を調査した結果を報告する.

[参考文献]

(1) Y. Nishino *et al.*, *Polym. J.*, **34**, 149-157 (2002).

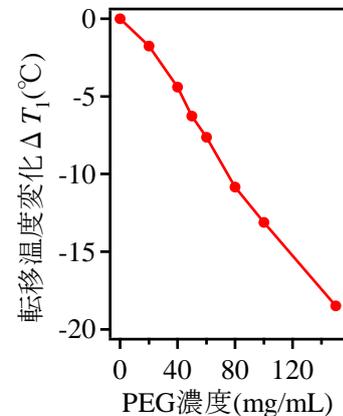


図 2. HPC の構造転移温度の PEG 濃度依存性

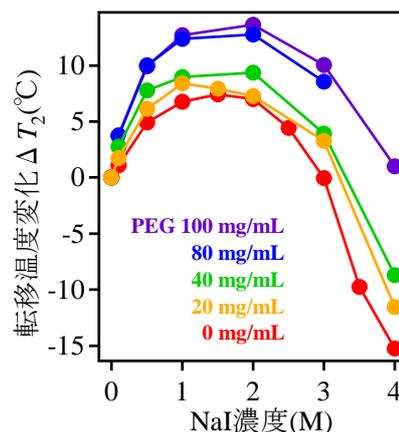


図 3. 一定濃度の PEG が溶解した HPC 水溶液に NaI を添加したときの転移温度変化

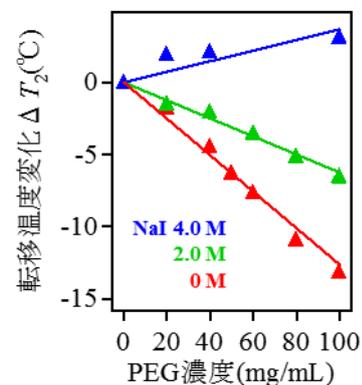


図 4. 一定濃度の NaI が溶解した HPC 水溶液に PEG を添加したときの転移温度変化