

指導教員 承認印	主	副	副
			

令和 1 年 6 月 20 日  
Year Month Day

学位 ( 博士 ) 論文要旨  
(Doctoral thesis abstract)

論文提出者 Ph. D. Candidate	生物システム応用科学府生物システム応用科学専攻 博士後期課程 物質機能システム学専修 (Department Course) 平成 2 5 年度入学(Your Entrance Fiscal Year) 氏名 山本 昌弘  (Your Name(Family, First) and Seal)			
主指導教員 氏 名 Chief Advisor's Name	神谷秀博	副指導教員 氏 名 Vice Advisor's Name	Wuled Lenggoro	副指導教員 氏 名 Vice Advisor's Name
論文題目 Title	界面構造による表面間相互作用の変化のプローブ AFM 法による解析			
和文要旨  <p>走査型プローブ顕微鏡 (SPM) の一つである原子力間顕微鏡 (AFM) は 1985 年に開発され、物質間のナノレベルの相互作用を測定するため、AFM プローブのチップ先端に、数 <math>\mu</math> サイズの球形粒子を付けたコロイドプローブ AFM 法が、1992 年に W. A. Ducker and T. J. Senden により開発された。本研究では、物質が接触する界面において、界面の構造に起因する相互作用の変化を評価するため、コロイドプローブ及び、カーボンナノチューブ (CNT) プローブを用い、医薬品分野として、ドラッグデリバリーシステム (DDS) での「生体粘膜と薬剤搬送用カプセルの相互作用」、材料分野では、セラミックス粉体の成形過程で、分散剤とゲル化剤の複数の作用を発現する有機高分子 (ISOBAM) の作用機構の解明を試みた。</p> <p>DDS 分野では、二種類のマイクロカプセルを対象とした。相互作用を評価する生体粘膜としては、小腸や胃の粘膜を構成するムチンを用いた。第一のカプセルは、pH 応答性のある、コアシェル型の球状カプセルを対象とした。小腸内で薬剤を吸収させるため、薬剤をカプセルのコアの中に仕込み、経口投与した際、酸性の胃内ではシェルが収縮し、薬剤が保護され、併せて、シェルは胃粘膜には付着せず通過する。アルカリ性である小腸内では、シェルが膨潤してコアの薬剤を徐放し、ムチン粘膜に吸収させる。そのため、ムチン粘膜と極力長期間カプセルが付着し、薬剤がムチン粘膜に拡散移行するカプセル設計が必要となる。この目的のため、カプセルを、直径数 <math>\mu</math>m の凝集球形体としてコロイドプローブ化し、ムチン膜はマイカ平板上に固定化して、相互作用を測定した。本研究では、小腸内でのカプセルの斥力を制御するために、低分子と高分子の架橋剤をシェルに導入して、その効果を検討した。低分子架橋剤は、中性域でムチンとの斥力が減り、小腸粘膜に付着しやすくなり、分離時の付着力が維持された。一方、高分子架橋剤では、斥力の増加と、付着力の低下が観察され、逆効果となることが判明した。</p> <p>第二の DDS 用マイクロカプセルとして、リン脂質二重層の構造を表面に持つ直径数 <math>\mu</math>m の球状粒カプセルであるリポソームを対象とした。リポソームは形状を維持する力が弱いので、外表面にキトサンを被覆修飾することで形状維持力を高め、キトサンの接着性がムチンとの相互作用に及ぼす影響を検討した。形状維持力を評価するため、CNT プローブを用い、プローブ表面にムチン膜を被覆し、カプセルは平板上に固定した。キトサン未修飾では、ムチンと接触後の粘膜付着力が観察されなかったが、キトサン修飾により、付着性の増大が観察された。また、キトサン未修飾では、接触・分離の間にフォースカーブのヒステ</p>				

リスが観察され、リポソーム膜の柔らかさが確認された。キトサン修飾により剛性の増加も確認された。

最後に、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 系セラミックスの湿式成形プロセスにおいて、原料粉体の水スラリーに添加した当初は分散剤として作用し、時間の経過とともにゲル化剤の両方の効果を有するアンモニア変性イソブチレン無水マレイン酸共重合体(クラレ特許： ISOBAM)の作用機構を解明するため、アルミナ表面間相互作用の水中での経時変化の測定を試みた。ゲル化作用が発現しないシリカとの比較を行った。シリカとアルミナのコロイド粒子を用意し、それぞれシリカ板(ガラス)、アルミナ板(サファイア)との間で ISOBAM 溶液を介して AFM フォースカーブを取得解析した。その結果、シリカでは、斥力のみが生じ経時変化はすくないため、分散剤としての機能のみが認められた。アルミナでは、添加当初は斥力と引力の低減が観察され分散作用が高いことが、確認された。時間の経過とともに斥力が消失し、徐々に長距離引力が発生し、長時間作用が残ることが確認された。この長距離引力の発現により、ゲル化が進むことが判明した。

以上のように、プローブ AFM 法による相互作用の計測により、医薬品、セラミックス材料プロセスなど、幅広い分野で、界面構造の制御が、マクロ挙動の影響を及ぼす相互作用を定量的に評価され、現象の解明と、更なる界面構造設計指針を与えることが立証された。

(英訳) ※和文要旨の場合(300 words)

By using Atomic Force Microscope (AFM) with different type probe, such as, colloid probe and Carbon Nanotube (CNT) probe, surface interactions between various particles and capsules with different interface structure were characterized and discussed the mechanism of interface structure design on surface interaction and macroscopic behavior of capsules and particle in liquid.

First, the core-shell type micro capsule with pH and temperature response was focused for oral drug delivery system, DDS. To control swelling behavior of pH sensitive shell, cross-linking polymer agents with different molecular weight were doped into shell structure and measured the surface interaction between capsule colloid probe and mucin layer on mica surface. When the small molecular weight polymer was used as cross-linker, repulsive force between capsule and mucin was reduced and easy to absorb on mucin layer. In the case of large polymer cross-linker was not useful to control surface interaction.

Second, the chitosan coated liposome for oral DDS system was characterized adhesion and repulsion force on mucin layer by using CNT probe AFM method. By using CNT probe, the effect of chitosan coat on deformation behavior of liposome. In neutral pH condition modified in small intestine, chitosan coated liposome increased attractive force with mucin layer, and elastic deformation behavior compared with original liposome without chitosan coating.

Third, ammonia denaturing isobutylene maleic anhydride copolymer (tradename :ISOBAM) which worked as a dispersant of dense alumina suspension immediately after addition, and then, acted as a gelling agent after 3 hr. The time dependent change of surface interaction between alumina after addition of ISOBAM was determined by colloidal probe AFM. Firstly, repulsive force was generated and then observed long range attractive force, and corresponded to gelation phenomena of alumina suspension.

Based on the above results, I discussed about the effectiveness of probe AFM for analysis of various fine particles and capsules phenomena.