

## コントラスト変調中性子小角散乱法による

## ドラッグデリバリーキャリアナノゲルの微細構造評価

Investigation of the Microstructure of Drug Delivery Carrier Nanogels by Contrast-Variation  
Small-Angle Neutron Scattering麻生 尚吾<sup>1)</sup> 廣澤 和<sup>1)</sup> 藪内 昂平<sup>1)</sup> 岩間 立洋<sup>1)</sup> 勝又 徹<sup>1)</sup> 中井 貴士<sup>1)</sup> 坂本 直紀<sup>1)</sup>Shogo ASO, Kazu HIROSAWA, Kohei YABUUCHI, Tatsuhiko IWAMA, Toru KATSUMATA, Takashi NAKAI, Naoki  
SAKAMOTO<sup>1)</sup>旭化成株式会社

## (概要)

ヒアルロン酸のカルボン酸の一部をコレステロール基で修飾した化合物(コレステロール修飾ヒアルロン酸)は、水中で直径数十 nm のナノ粒子 (HA ナノゲル) を形成する。本研究では、HA ナノゲルの小角中性子散乱 (SANS) 測定を行った。これまで行ってきた小角 X 線散乱 (SAXS) での解析だけでは①解析で用いるモデルが正しいか懸念があったこと、②HA ナノゲルの成分ごとの内部構造が得られないことが課題であった。本課題では、小角中性子散乱での HA ナノゲルのプロファイルの取得とコントラスト変調法によるヒアルロン酸とコレステロールの散乱プロファイルの分離に取り組んだ。

キーワード：ナノゲル、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、コントラスト変調小角中性子散乱法

## 1. 目的

脂質ナノ粒子やブロックミセルを用いた医薬品の開発は近年活発に行われている。このようなナノサイズのキャリアが医薬品として用いられる際には品質、安全性の面からナノ粒子の構造、有効成分の封入状態を確認することが求められている。我々が開発している新規医薬品添加剤の HA ナノゲルについても、ナノ粒子の構造、および、有効成分を封入した状態の構造を解析することは不可欠である。

本研究では、①小角中性子散乱のプロファイルを取得し、SANS、SAXS の両方を満足するモデルを探索すること、②コントラスト変調小角中性子散乱法 (CV-SANS) によって HA ナノゲルの内部構造を解明することを目的にする。特に CV-SANS では HA ナノゲルの濃度をハンドリング可能な最大濃度かつ重水素率を変化させた散乱プロファイルを利用して各散乱プロファイルを抽出することを目指す (図 1)。

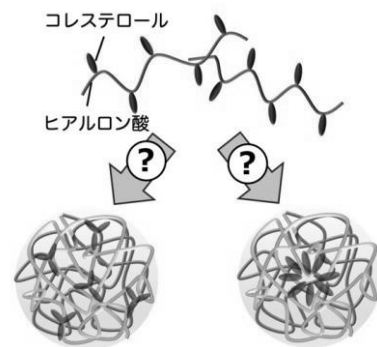


図1 HA ナノゲルの構造解析の概略図

## 2. 方法

コレステロール修飾ヒアルロン酸を 1 および 33 mg/mL となるように軽水もしくは重水を添加して、室温で攪拌溶解させ HA ナノゲル溶液を用意した。また、りん酸緩衝剤粉末 pH7.4 を軽水もしくは重水を用いて溶解させて 100 mM リン酸緩衝液 (PB) を用意した。HA ナノゲル水溶液、HA ナノゲル重水溶

液、100mM PB 溶液を混合して、ナノゲル濃度が 30 mg/mL、溶媒中の重水濃度がそれぞれ  $\Phi D_2O = 99.5, 90, 80, 30, 0 \%$  の溶液を準備して測定に用いた。また、HA ナノゲル 1mg/mL は  $\Phi D_2O = 100$  のみ測定を行った。測定は 2 mm の石英セルにサンプルを添加して室温で行った。検出器は 2, 4, 10 m の検出器を用い、表 1 の露光時間にて測定を行った。

表 1. 検出器ごとの露光時間

| サンプル          | 2 m    | 4 m    | 10 m           |
|---------------|--------|--------|----------------|
| ナノゲル 30 mg/mL | 600 s  | 1200 s | 1800 or 2200 s |
| ナノゲル 1 mg/mL  | 2400 s | 3600 s | 5400 s         |

### 3. 結果及び考察

HA ナノゲル 1 mg/mL 溶液では、SAXS のプロファイルと比較して形状因子由来と考えられるショルダー位置が大きく異なる散乱プロファイルが得られた (図 2)。これは X 線と中性子で溶媒－ヒアルロン酸－コレステロールのコントラストが異なるためだと考えられる (図 3)。SAXS プロファイル、SANS プロファイル両方を満足するモデルは今後検討する。

コントラスト変調法を活用した実験での散乱プロファイルを図 4 に示す。マッチングポイント付近の  $\Phi D_2O = 30 \%$  においてコレステロール由来の散乱が観察されるはずだが、本測定では観測できなかった。コレステロール同士が会合した部分のサイズが小さすぎて散乱強度が弱いことや水の非干渉性散乱に埋もれてしまったことが原因と考えられる。

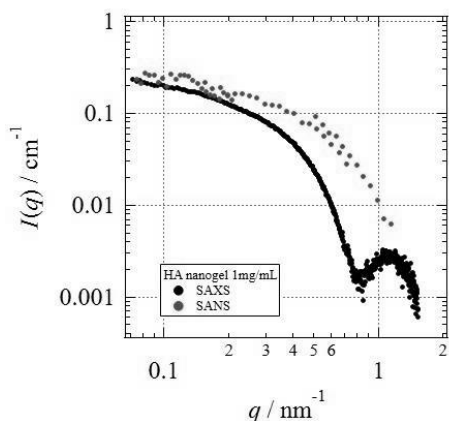


図2 HA ナノゲル (1 mg/mL) の SAXS、SANS プロファイル

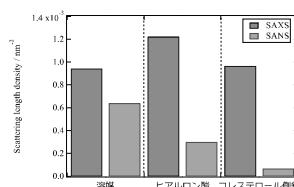


図 3 SAXS(電子密度\*古典電子半径)と SANS (散乱長密度) の比較

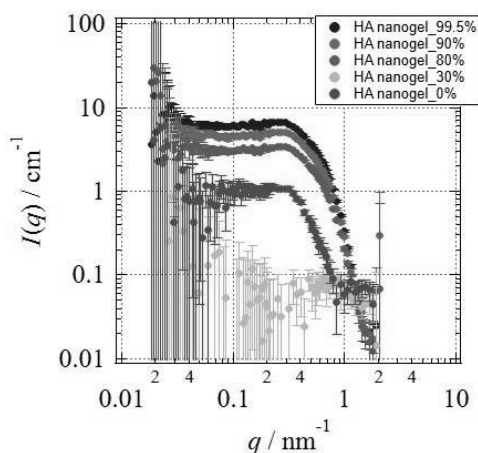


図4 HA ナノゲル (30 mg/mL) の  $D_2O$  濃度違いの SANS プロファイル

4. 引用(参照)文献等

*J. Phys. Chem. B* 2016, 120, 11996–12002.