

## 論文要旨

### 親水性フラーレン C<sub>60</sub>/2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン ナノ粒子の構築と光増感剤への応用

庵原 大輔

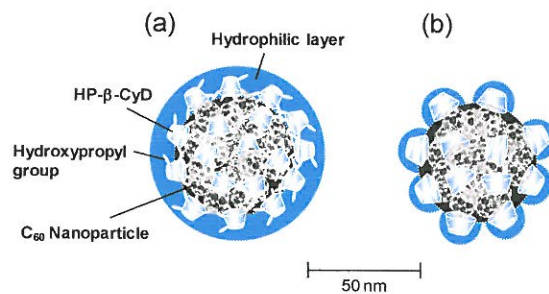
フラーレン C<sub>60</sub> は炭素原子が球状のネットワーク構造をしている直径約 1.0 nm の分子である。C<sub>60</sub> は既存の光増感剤と比較して非常に高い量子収率や長波長の吸収スペクトルを持つことから、一重項酸素 (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)、スーパーオキシドアニオンラジカル (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) などの活性酸素種 (ROS) を効率よく生成する光増感物質として注目を集めている。しかし、C<sub>60</sub> の水への著しく低い溶解性 (1.3 x 10<sup>-11</sup> ng/mL) は医薬分野への応用を困難なものにしている。さらに、可溶化が達成されたとしても、C<sub>60</sub> は周囲の環境変化 (極性、濃度等) により不溶性凝集体や沈殿を容易に生じることから、C<sub>60</sub> の光化学的・生物学的性質に著しく影響を与えることが報告されている。溶解性、活性の低下などの問題点を克服し、がん光線力学療法 (PDT) における光増感剤として応用するには C<sub>60</sub> を化学修飾なしに安定な親水性ナノ粒子とすることが最適な手段となる。そこで本研究では C<sub>60</sub> の光増感剤としての医薬への応用を目的とし、可溶化剤として医薬品での使用実績があり、親水性で生体適合性に優れる 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) を用いて C<sub>60</sub> をナノ粒子化し、その複合体構造を解明するとともに、物理化学的特性や生物活性を明らかにした。以下に得られた知見を要約する。

- 1) C<sub>60</sub> と HP-β-CyD および γ-CyD を減圧下、4°C で混合粉碎すると、混合粉碎時間および添加する CyD 濃度依存的に C<sub>60</sub> の粒子径は小さくなり、混合モル比 1:2 (C<sub>60</sub>:CyD)、3 時間の混合粉碎で平均粒子径が 100 nm 以下の C<sub>60</sub> ナノ粒子を高収率に調製できた。この C<sub>60</sub> ナノ粒子の 25°C、遮光条件下の水における凝集挙動を検討すると、C<sub>60</sub>/γ-CyD ナノ粒子の場合、保存とともに粒子の凝集・沈殿がみられ、粒子径は 28 日後に約 800 nm まで増大した。一方、C<sub>60</sub>/HP-β-CyD ナノ粒子ではそのような粒子の凝集はみられず、小さな粒子径を長期間維持した。
- 2) 溶液・固体 NMR などの各種スペクトル測定および粒度分布、ζ-電位、TEM などのコロ

イド粒子に関する表面分析の結果より、水中で HP- $\beta$ -CyD は C<sub>60</sub> ナノ粒子表面で弱く相互作用（吸着）し、C<sub>60</sub> ナノ粒子表面を広く覆い、安定な親水性の層を形成するため、優れた凝集安定性を示すものと推察された。一方、C<sub>60</sub>/ $\gamma$ -CyD ナノ粒子の場合、HP- $\beta$ -CyD よりも C<sub>60</sub> ナノ粒子表面を覆う面積が小さいため、C<sub>60</sub> が露出している部分が多く、C<sub>60</sub> 同士の疎水性相互作用により保存時の凝集が引き起こされたものと考えられる。

3) C<sub>60</sub>/HP- $\beta$ -CyD ナノ粒子は O<sub>2</sub><sup>·-</sup> や <sup>1</sup>O<sub>2</sub> などの活性酸素種（ROS）を可視光照射時間依存的に生成し、その生成能は C<sub>60</sub>/ポリビニルピロリドン複合体や C<sub>60</sub> 分散体と比較して高いことが明らかとなった。さらに ROS を効率的に生成させるためには粒子径を 200 nm 以下に制御する必要があることが明らかとなった。C<sub>60</sub>/HP- $\beta$ -CyD ナノ粒子は、可視光照射条件においてのみ細胞障害活性を示したことから、安全性の高いナノ粒子であることが示唆された。

これまでに、C<sub>60</sub> を可溶化する方法として、C<sub>60</sub> に水溶性置換基を導入する方法、水溶性ホスト-ゲスト複合体形成を利用する方法、界面活性剤を利用する方法などが報告されている。しかし、C<sub>60</sub> に置換基を導入するとその活性は一般に低下すること、さらに、これらの可溶化法はヘキサンやトルエンなどの有機溶媒を用いることから、生体に安全で簡便な方法による可溶化が望まれる。本研究は優れた光増感作用を有し、ナノマテリアルとして注目を集めている C<sub>60</sub> を生体適合性に優れた HP- $\beta$ -CyD を用いてナノ粒子化し、その汎用性を高めるものであり、本研究で調製した C<sub>60</sub>/HP- $\beta$ -CyD ナノ粒子は次世代型の光増感剤、DDS 用素材として有力な候補物質になるものと考えられる。



**Proposed Nanostructure Units of C<sub>60</sub>/HP- $\beta$ -CyD (a) and C<sub>60</sub>/ $\gamma$ -CyD (b) Nanoparticles**