

氏名	中川 泰治
学位の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	乙理第64号(文部科学省への報告番号乙第373号)
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	2016年10月19日
学位論文題目	リン脂質/高級アルコール混合バイレイヤー系におけるハイドロゲル形成機構の研究
論文審査委員	(主査) 教授 加藤 知 (副査) 教授 高橋 功 教授 澤田 信一

界面活性剤、高級アルコール、水の3成分系で形成されるハイドロゲルは、化粧品製剤や医薬品外用品として広く使われており、そのゲル化メカニズムは精力的に研究されてきた。より塗り心地のよい製品開発のために、付加価値の高い新たなハイドロゲルの開発は、産業界にとって重要な課題となっている。本論文では、これまで注目されていなかったリン脂質と高級アルコールの組み合わせでも安定なハイドロゲル形成が起こることを見出し、そのゲル化メカニズムについて報告している。この新たなハイドロゲル形成は、純度の高いリン脂質試料ではなく、中性リン脂質と酸性リン脂質が混ざった精製度の低い原料であるPC70で起こることを見出しており、コストパフォーマンスが重要な産業応用にとって有用性が高い発見である。複数の手法で得られたデータを基にゲル状態の物性・構造を詳細に検討し、シート状のリン脂質バイレイヤーの間を埋める水層が溶液全体に広がるネットワークの役割を果たしているという新しいゲル構造を提案している。また、精製したリン脂質に高級アルコールを加えた系で、ゲル化が起こる組成条件を体系的に探索し、正味の負電荷をもつ酸性リン脂質が特定の割合で含まれていることが必要であることを見出している。さらに、化粧品製剤へ応用する際に添加されることの多いポリオールがハイドロゲル形成に与える影響について実験を行っている。その結果、ポリオールの一種であるジプロピレングリコールがハイドロゲル形成を阻害することを見出し、この阻害の要因が溶媒の誘電率低下にあることを理論的に考察して指摘している。本研究で得られた結果は、新しく見出したハイドロゲルを効率良く制御し、産業応用していくための基礎的知見を与えるものである。

論文内容の要旨

論文は、3種類の実験の結果を報告している。第1は、精製度の低いリン脂質材料であるPC70と高級アルコールのヘキサデカノール(HD)の系で従来知られているものとは異なるタイプのハイドロゲルが形成されること示す実験、第2は、精製した中性リン脂質と酸性リン脂質にヘキサデカノールを添加した系で、ゲル化において表面電荷密度が重要な役割を果たしていることを示す実験、そして第3は、ポリオールの一種であるジプロピレングリコール(DPG)がゲル形成を阻害することを示す実験である。

未精製のPC70を用いた実験では、HDの重量分率が0.24を越えると溶液の流動性が低下し、均一なゲル状態が形成することを見出している。著者は、ゲル化のメカニズムを探るために、凍結切断電子顕微鏡観察と放射光X線回折実験を行い、このゲル形成にともなって脂質バイレイヤーの形態がベシクルから大きなシート状の構造に変化することが、ゲル化を引き起こしたと推察している。また、広角X線回折測定から、極

性部の小さいヘキサデカノールがリン脂質分子間に挿入されることにより、脂質分子の極性頭部と炭化水素鎖の断面積間の不整合が解消され、炭化水素鎖の側方充填の密度が増加していることを示すデータを得、この密度増加によりバイレイヤーが弾性的に硬くなることがシート状構造の安定化に寄与していることを指摘している。さらに小角 X 線回折実験から、形成されたシート状のバイレイヤーは、周期的に積層するマルチラメラ構造は取っていないことを明らかにしている。これらの構造的特徴から PC70/HD/水系で形成するハイドロゲルでは、斥力相互作用によりシート状のバイレイヤーが互いにできるだけ離れて溶液全体に分布し、バイレイヤー間の水層が溶液全体に連続的ネットワークを形成しているというモデルを提案している。

未精製の PC70 中には、正味の負電荷をもつ酸性リン脂質が含まれており、これらの脂質による表面電荷密度がバイレイヤー間の斥力に寄与しているが、この効果を定量的に評価するために、PC70 の代わりに精製した中性リン脂質ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC) と酸性リン脂質ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSPG) をもちいて実験を行っている。その結果、DSPG の割合が少なくても多くてもゲル化は見られず、DSPC/DSPG/HD 3 成分系の相図において、ゲル化が起こる組成は非常に狭い範囲に限られることを明らかにしている。また、凍結切断電子顕微鏡観察により、ゲル状態では PC70 を用いた場合と同様、大きなシート状のバイレイヤーが周期性をもたないで溶液全体に分布していることを見出している。さらに X 線回折実験でも、PC70 の場合と同様、HD の添加による炭化水素鎖の充填密度の増加を観測している。これらの結果から、ゲル化に必要な条件として、バイレイヤーが適度な曲げ弾性率をもち平坦なシート状構造を取ることと、表面電荷密度による斥力によりシート状バイレイヤー間の相互作用が 2 次極小をもたない状態にあることの 2 つを指摘している。

最後に、ポリオール的一种である DPG のゲル形成に対する効果を評価している。著者は、最適なゲル化条件にある PC70/HD 系に高濃度の DPG を添加すると、均一なハイドロゲルの崩壊が起こることを見出している。光学顕微鏡観察と凍結切断電子顕微鏡観察により、ハイドロゲルの崩壊を引き起こす DPG 濃度では、シート状バイレイヤーが周期的に積層した非常に大きな構造体が形成することを明らかにしている。また、鎖融解転移温度の DPG 重量分率依存性が脂質濃度に依存していないことから、DPG は脂質バイレイヤーに取り込まれることはなく、溶媒の性質を変化させることを介してゲル化に影響を与えていることを明らかにしている。さらに著者は、ハイドロゲルの崩壊を引き起こさないグリセリンやソルビトールに比べて DPG の誘電率が小さいことに注目して、誘電率がバイレイヤー間相互作用に及ぼす効果を理論的に考察している。電気二重層理論に基づく斥力とファンデルワールス相互作用による引力を組み合わせることで膜間の相互作用を記述する DLVO 理論を用いて、誘電率の効果を半定量的に評価することにより、DPG 添加による溶媒の誘電率低下がマルチラメラ構造を誘起する可能性があることを指摘している。

論文審査結果の要旨

本論文は、著者が見出したリン脂質 / 高級アルコール / 水系で形成される新しいタイプのハイドロゲルについて、その微細構造、物性、形成メカニズムおよびその形成に対する溶媒効果を詳細に解析したものである。安定なハイドロゲルの作製は、化粧品への応用等の産業応用にとって重要な課題であり多くの研究がなされているが、本研究の特徴は、より安全性が高く生体に親和性があるリン脂質をベースにしてハイドロゲル形成を試みている点にある。特に単一種のリン脂質ではなく、多成分系で一般に扱いにくいと考えられる精製度の低いリン脂質混合系で均一なゲル状態の形成が見出されたことは非常に興味深い。両親媒性のリン脂質分子は、親水性の頭部と疎水性の炭化水素鎖から構成され、それぞれの部分が運動の自由度をもつため、一般に単一のオーダーパラメータで記述できない複雑な相転移を示す。多成分系では、相転移現象はさらに複雑になる。本研究で用いた系では、高級アルコールのヘキサデカノール (HD) を添加することにより、多

成分系にもかかわらずゲル化と並行して非常に鋭い鎖融解転移が現れる。このことは、リン脂質分子間に極性部の小さいHDが挿入されることにより、極性頭部と炭化水素鎖の運動がデカップリングされたためと考えられる。このように多成分系でも鋭い相転移現象を誘起できることは、今後の脂質多成分系の研究に指針を与えるものであり、今後の展開が期待される。

著者は、ゲル化のメカニズムについて、電子顕微鏡観察や放射光X線回折など複数の手法を組み合わせ的確なモデルの構築に成功している。界面活性剤の集合体がネットワークを形成している従来のゲル構造に対して、シート状のバイレイヤー間の水に注目し溶液全体に連続的につながっている水層をネットワークと見なす新しいゲル構造の提案は、著者が柔軟な思考力と多角的な視点をもつことを示している。さらに、精製した中性リン脂質と酸性リン脂質にHDを加えた系では、3成分系の相図中にゲル形成が起こる組成領域を明瞭にマッピングし、ゲル化には適当な表面電荷密度とバイレイヤーの曲げ弾性率の増加によるシート状構造の安定化が必要であることを指摘している。多成分系では、すべての組み合わせについて実験することはむずかしく効率的な実験計画をすることが求められるが、著者は明確な結論が得られるように適切な実験条件を設定して実験を遂行しており、計画的に課題解決する優れた能力をもっていると判定できる。

溶媒効果を調べた実験では、誘電率に着目してバイレイヤー間の相互作用について理論的考察をしており、DPG添加による溶媒の誘電率低下がゲルの崩壊の要因であることを示唆している。このように現象論だけに終わるのではなく、ていねいに理論的考察をしていることは、著者が現象の背後にある物理的原理に対する深い洞察力を有することを示している。このように、理論的な検討も加えてリン脂質/HD/水系のハイドロゲル形成メカニズムを明らかにしたことは、ハイドロゲルを化粧品製剤へ応用する際に有用性の高い基礎的知見を与えるものとして高く評価できる。

本研究では、粘弾性測定、熱測定、放射光X線回折、凍結切断電子顕微鏡観察など多様な手法が用いられているが、著者はこれらの脂質膜の構造・物性研究に必要な手法に幅広く習熟しており、複数の手法で得られた結果を組み合わせ適切な議論をしている。このことは、複眼的な視点でデータに批判的検討を加えて考察していく高い能力を示している。

本論文の内容は、J. Colloid Interface Sci., Colloids Surf. A および Langmuir に3編の論文として公表されている。それ以外に邦文の査読付き論文3篇、総説3篇、著書1篇を公表している。また、著者は本論文の内容を国際学会で筆頭著者として4回報告している。審査委員は、本論文の内容を中心に面接と公開の論文発表会を行い、著者が論文内容と用いた技法について十分な理解とともに関連する分野についても学識を有し、また将来の研究遂行に対しても十分な能力を持つことを確認することができた。また、3編の公表論文は英文で書かれており、国際的な研究環境において英語で情報発信していく十分な能力を有すると判定した。以上のことより、審査委員会は本論文の著者が博士（理学）の学位を授与されるに足る十分な資格を有するものと判定した。