

新規機能性材料に向けたジオール化合物に応答して構造転移するミセル系と粘弾性特性変化

三木涼太郎

Structural Transitions of Micellar Systems in Response to Diol Compounds Accompanied by Changes in Viscoelastic Properties to Yield Novel Functional Materials

Ryotaro Miki

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

(Received April 5, 2023)

External-stimuli-responsive smart viscoelastic systems have the potential for diverse applications. Worm-like micelles (WLMs) are distinct viscoelastic systems. Several stimuli-responsive WLMs have been reported thus far, in which modifications are triggered by pH variations, redox reactions, temperature shifts, and light. However, sugar-responsive WLMs have not been reported. Phenylboronic acid (PBA) reversibly forms cyclic ester with *cis*-diol compounds; therefore, it serves as a *cis*-diol sensor for compounds such as glucose (Glc) and fructose (Fru). Adding PBA to cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) in a basic medium induces the transition of spherical micelles to WLMs. This is accompanied by a substantial increase in the viscosity of the CTAB/PBA system. Notably, the addition of Glc to the CTAB/PBA system induces the transformation of the WLMs into spherical micelles or short rod-like micelles. In this review, we describe diol-responsive micellar systems based on PBA and their rheological properties.

Key words—diol responsive, phenylboronic acid, worm-like micelle, glucose, smart material

1. はじめに

近年、外部刺激に応じて粘弾性が変化する刺激応答性粘弾性体が注目されており、これらは薬物送達、創傷治療、組織工学などに応用できる可能性を有している。¹⁾注射可能なレオロジー特性を有する刺激応答性粘弾性体は、外科的処置をしないで生体に用いることができるメリットがあり、その応用の可能性を更に広げることができると期待される。²⁾ヒドロゲルは高分子からなるものと低分子からなるものに分けられ、高分子を化学的若しくは物理的に架橋させることで調製されたヒドロゲルの中には弾性が高すぎて注射には適さないものがある。一方、低分子から構成される粘弾性体の一つに紐状ミセル (worm-like micelles) がある。紐状ミセルは主に界面活性剤から構成される自己集合体であり、可逆的なネットワークの絡み合いにより鎖が崩壊しても再形成する特性がある。³⁾紐状ミセル構造を有する粘

弾性体は、外から力が加わると構造が崩れて粘弾性が低くなり、その後構造の復元により粘弾性が回復する。したがって紐状ミセル系は、注射材料としての魅力がある。これまでにpH変化、^{4,5)}酸化還元、^{6,7)}熱、⁸⁾光^{9,10)}などの外部刺激に応答して構造転移する紐状ミセル系³⁾が知られていたが、糖に応答する紐状ミセル系は報告されていなかった。

インスリン注射は、糖尿病患者の血糖値を適切に制御するために大切である。血糖値制御のために患者には日頃から様々な負担がかかり、また社会生活の制約を迫られることがある。更にインスリン投与により低血糖状態に陥ることがあり、重篤な事態につながる危険性がある。そこで製剤そのものが血糖値を感知してインスリンの放出速度を制御するような材料が研究されている。¹¹⁾糖に応答して粘弾性が変化する紐状ミセル系は、糖尿病患者の血糖値制御などに貢献できると期待される。

cis-ジオールセンサー分子としてフェニルボロン酸 (phenylboronic acid: PBA) が知られている。PBAのpKaよりも高いpH条件下では、PBAのホウ素の空のp軌道に水酸基が配位しやすくなりPBAはマイナスイオンを帯び、糖などの*cis*-ジオールを持

城西大学薬学部 (〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1)
e-mail: rmiki@josai.ac.jp

本総説は、2022年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

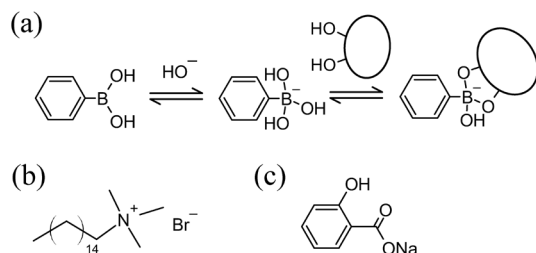


Fig. 1. Reaction Scheme of PBA and Materials of Typical Wormlike Micelles

(a) Acid-base equilibrium of PBA and formation of cyclic boronate ester with *cis*-diol compounds. Chemical structures of (b) CTAB and (c) NaSal.

つ化合物と可逆的に環状エステルをつくる [Fig. 1 (a)].¹²⁾ これまでにPBAを利用した多くのグルコース (glucose: Glc) 応答性材料が報告されている.^{13,14)} 本稿では筆者がこれまでに研究してきたジオール応答性紐状ミセル系の粘弾性特性変化とその機構について紹介する.

2. *cis*-ジオールに応答して粘性が低くなるミセル系

水溶媒中で臨界ミセル濃度以上の界面活性剤が存在しているとき、塩化ナトリウムのような塩、若しくは芳香族化合物や油成分などの適切な化合物の添加、適切なpHなどの適切な条件を満たすと、球状ミセルが棒状ミセルに構造転移する。棒状ミセルが更に長く変形すると紐状ミセルが形成され、物理的絡まり合いによる独特なレオロジー特性を示すようになる。ミセルの構造転移には様々な因子が複雑に関係するため、一つの要因のみで単純に議論することは困難な場合が多い。

代表的な紐状ミセル系に臭化セチルトリメチルアンモニウム [cetyltrimethylammonium bromide: CTAB, Fig. 1(b)]/サリチル酸ナトリウム [sodium salicylate: NaSal, Fig. 1(c)] 系がある。^{15,16)} カチオン性界面活性剤のCTABのみだとCTABの極性部分のプラスチャージの反発が強く、幅広い濃度にわたって球状ミセルの形状を保っている。しかし、CTABにNaSalを1:1程度の割合になるように添加すると、CTABのプラスチャージと Sal^- のマイナスチャージによる静電的な相互作用並びにCTABのプラスチャージと Sal^- のベンゼン環との間のカチオン- π 相互作用により、CTABのプラスチャージの反発が適切に減弱され、紐状ミセル形成に合った界面活性剤分子のパッキング状態になることで、紐状ミセル構造がつくられる。CTABをベースとするミ

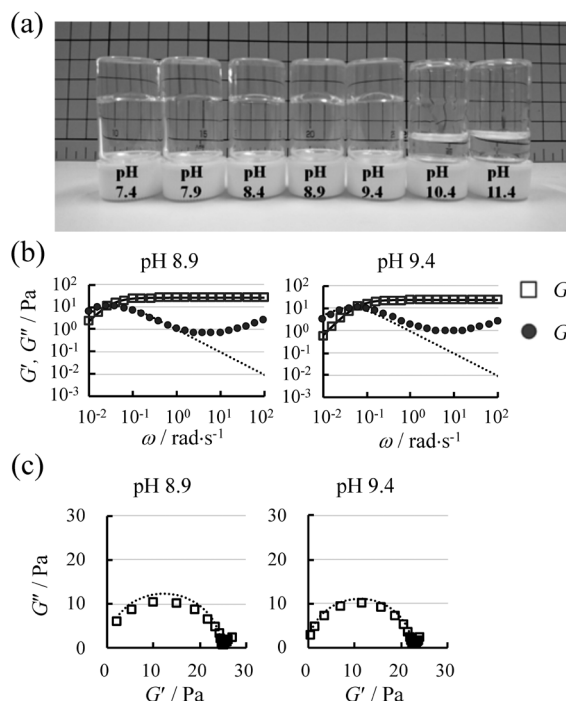


Fig. 2. Appearance and Dynamic Viscoelastic Properties of CTAB/PBA System

(a) Visual appearance of the CTAB/PBA system without Glc at different pH values, 10 s after the vials were inverted. (b) Variations in storage modulus (G') and loss modulus (G'') as functions of frequency (ω) obtained by oscillation frequency sweep measurements in the CTAB/PBA system. (c) Cole-Cole plot of storage modulus (G') and loss modulus (G'') in the CTAB/PBA system. Reprinted with permission from Ref. 18. Copyright 2021 American Chemical Society.

セル系の場合、NaSal以外のアニオン性芳香族化合物であっても紐状ミセル構造がつくられる。^{3,17)} 筆者はPBAもアニオン性芳香族化合物であることから、CTABにPBAを共存させることでも紐状ミセルが形成されると仮説を立てた。ここでは糖に応答して粘弾性が低くなる紐状ミセル系について紹介する。^{18,19)}

75 mM CTAB/75 mM PBA系を様々なpHにて調製した。pH 7.4–9.4の系はバイアルを反転させた10秒後に垂れてこなかったが、pH 10.4及び11.4の系は速やかに垂れた [Fig. 2(a)]。次にこれらのミセル系が紐状ミセル構造を形成しているかを動的粘弾性測定により判断した。動的粘弾性測定では、固体の性質の指標である貯蔵弾性率 (G') 及び液体の性質の指標である損失弾性率 (G'') が測定される [Fig. 2(b)]。代表的な紐状ミセル系であるCTAB/NaSal系では、Cole-Cole plot (横軸に G' 、縦軸に G'' をプロットしたもの) において完全な半円が得られる。¹⁵⁾ 紐状ミセル系では、このユニークなレオロジー特性が観察されることから、Cole-Cole plotに

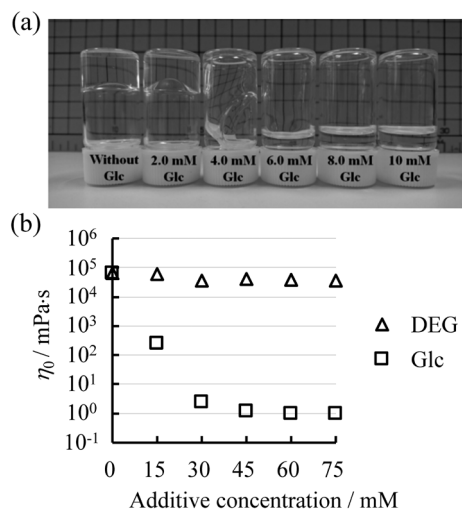


Fig. 3. Effect of Glc on CTAB/PBA System

(a) Visual appearance of the CTAB/PBA system containing the indicated concentrations of Glc, 10 s after the vials were inverted. (b) Variation in η_0 as a function of Glc or DEG concentration in the CTAB/PBA system. Reprinted with permission from Ref. 18. Copyright 2021 American Chemical Society.

において完全な半円が得られることで紐状ミセル構造が形成されていると推測する場合がある.^{17,20,21)} pH 8.9及び9.4の系についてCole–Cole plotにて半円が得られたことから、これらの系では紐状ミセル構造が形成されていると推測された [Fig. 2(c)]. pH 9.4のCTAB/PBA系にGlcを共存させると明らかにバイアルから垂れるのが速くなり [Fig. 3(a)], 粘度測定においても粘性の指標であるゼロせん断粘度 (η_0) がGlc濃度依存的に低下した [Fig. 3(b)]. 一方、コントロールとして用いたジエチレングリコール (diethylene glycol: DEG) は粘性に影響しなかった [Fig. 3(b)]. このようにGlc濃度依存的に粘弾性が低下する紐状ミセル系を見出すことができた。

3. *cis*-ジオール応答性紐状ミセルの形成機構及び構造転移機構

cis-ジオール濃度依存的に粘性が低くなるCTAB/PBA紐状ミセル系の調製に成功したものの、その形成と崩壊の機構について明確にすることはできていなかった。そこで ^{11}B , ^{19}F NMRを利用しミセル系における分子間相互作用について調査し、その機構を解明した.²²⁾ ^{19}F NMRにおいてフッ素を有するPBA誘導体はホウ素の分子状態の変化を ^{19}F のシグナルとして検出することができる.^{23,24)} そこで3-fluorophenylboronic acid (3FPBA) をPBAの代わりに用いてCTAB/3FPBAミセル系を調製した。60 mM CTAB/60 mM 3FPBA (pH 7.4) 系において粘性の高い試料が調製できた。Cole–Cole plotにて完全な半円が得られたことから、この系では紐状ミセル構造が形成されていると推察された。またGlc以外の糖であるフルクトース (fructose: Fru), ガラクトース若しくは糖アルコールであるマンニトール, ペンタエリスリトールを共存させても粘性が低下したことから*cis*-ジオール応答性が確認された。

pH 7.4において10 mM 3FPBAの ^{11}B , ^{19}F NMRスペクトル測定を行った。 ^{11}B , ^{19}F NMRともに分子形3FPBAの sp^2 ホウ素のシグナルが現れた [Figs. 4(a), (e)]. 200 mM Glc共存下では、新たに高磁場側にイオン形3FPBAの sp^3 ホウ素のシグナルが現れた [Figs. 4(b), (f)]. 興味深いことに、 ^{11}B NMRでは10 mM CTABの添加により、3FPBAの sp^2 ホウ素のシグナルが消失した [Fig. 4(c)]. 一方、 ^{19}F NMRでは10 mM CTABを添加してもシグナルが検出でき、3FPBAの sp^2 ホウ素のシグナルが低磁場

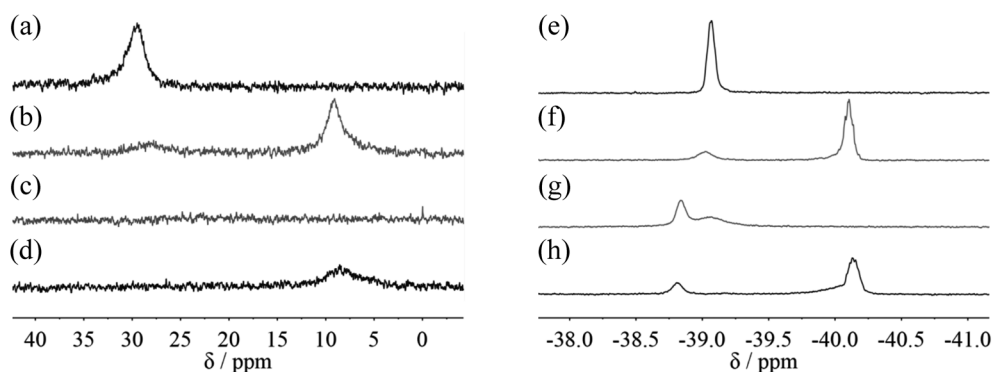


Fig. 4. Multinuclear NMR Spectrum of CTAB/3FPBA System

(a)–(d): ^{11}B NMR Spectra of 10 mM 3FPBA in 10% (v/v) aqueous D_2O solution at pH 7.4. (a) without CTAB or Glc, (b) with 200 mM Glc, (c) with 10 mM CTAB, and (d) with 10 mM CTAB and 200 mM Glc. (e)–(h): ^{19}F NMR spectra of 10 mM 3FPBA in 10% (v/v) aqueous D_2O solution at pH 7.4. (e) without CTAB or Glc, (f) with 200 mM Glc, (g) with 10 mM CTAB, and (h) with 10 mM CTAB and 200 mM Glc. Reprinted with permission from Ref. 22. Copyright 2021 American Chemical Society.

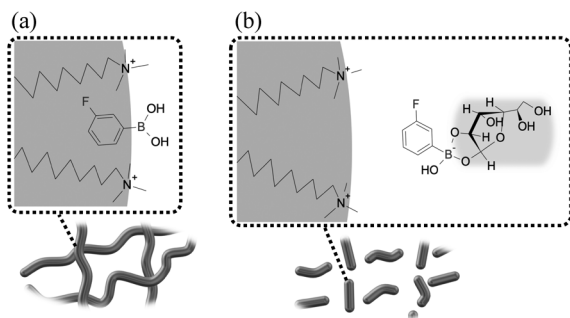


Fig. 5. Schematic of the Formation of Worm-like Micelles (WLMs) in the CTAB/3FPBA System (a), and the Deformation of WLMs by Adding Glc (b)

Reprinted with permission from Ref. 22. Copyright 2021 American Chemical Society.

シフトした [Fig. 4(g)]. この化学シフトの変化から, CTABと3FPBAが相互作用していることが明らかになった. また10 mM CTAB及び200 mM Glcの両方を添加した場合では, Glc共存時とほぼ同じ化学シフトに3FPBAの sp^3 ホウ素のシグナルが現れた [Figs. 4(d), (h)]. このことから, Glc/3FPBA複合体はCTABとは相互作用していないことが明らかになった. 以上のことから, CTAB/3FPBA系の紐状ミセル形成及び*cis*-ジオールに応答したミセルの構造転移の機構は次のように考えられる. 分子形3FPBAとCTABの間のカチオン- π 相互作用によりCTABのプラスチャージの反発が適切に減弱され, 紐状ミセル構造がえられる [Fig. 5(a)]. 一方, Glcなどの*cis*-ジオール化合物が添加されると*cis*-ジオール化合物/3FPBA複合体が形成され, その複合体はCTABとは相互作用せず, ミセルの外のバルク水相中に存在する. これにより, CTABの極性部分のプラスチャージの反発が強くなり, 紐状ミセルから短い棒状ミセル若しくは球状ミセルに構造転移する [Fig. 5(b)].

4. *cis*-ジオールに応答して粘性が増加するミセル系

これまでに紹介した*cis*-ジオール応答性紐状ミセルは*cis*-ジオールに応答して粘弾性が低くなる系であった. 前に述べたように典型的な紐状ミセル系としてCTAB/NaSal系があり,^{15,16)} またサリチル酸とボロン酸は可逆的にエステル結合を形成する.²⁵⁾ 筆者はこれらの報告からCTAB/NaSal系にPBAを添加することで Sal^- /PBA複合体が形成され, 粘性が変化するのはないかと考えた. ここでは*cis*-ジオールに応答して粘弾性が増加するミセル系²⁶⁾を紹介

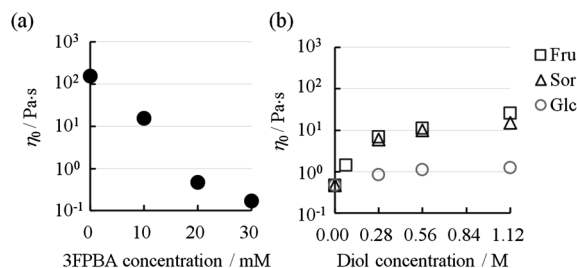


Fig. 6. Effects of 3FPBA and Diol Compounds on Micellar Systems

(a) Relationship between η_0 and 3FPBA concentration in system A. (b) Relationship between η_0 and diol concentration in system B. Reproduced from Ref. 26 under terms of the CC-BY license.

する. ここではPBA誘導体として3FPBAを用いた. 0.1 M CTAB/70 mM NaSal/0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 系を系Aとし, 系Aに20 mM 3FPBAを共存させた系を系Bとした. 系Aに3FPBAを添加したところ, 3FPBA濃度の増大に伴って系Aの η_0 は低下した [Fig. 6(a)]. 次に系Bに*cis*-ジオール化合物としてFru, ソルビトール (sorbitol: Sor), Glcを添加した. Glcでは粘性増大の効果は小さかったものの, Fru及びSorではジオール化合物濃度の増大に伴って系Bの η_0 は増加し, 1.12 M Fruでは50倍に増加した [Fig. 6(b)]. これはCTAB/PBA系にジオール化合物を添加した場合とは逆の粘性変化であり, *cis*-ジオール応答性ミセル系の新しい刺激応答現象であった. 系A, 及び系B+1.12 M Fru若しくは系B+1.12 M Sorの系はCole-Cole plotにおいて, いずれも半円を描いたため, これらの系では紐状ミセル構造が形成されていると推察された.

この系の粘弾性変化の機構は次のようだと推測される. まずCTAB/NaSal紐状ミセル系では, Sal^- とCTABの間の相互作用によってCTABのプラスチャージの反発が適切に減弱されることで紐状ミセルが形成されている. そこに3FPBAが添加されると, Sal^- が3FPBAと環状エステルを形成することで, CTABと相互作用していた Sal^- が減少する. これによりCTABのパッキング状態が変わり紐状ミセルが短くなり, 系の粘弾性が低下する. そして, 更にFruのような*cis*-ジオール化合物が添加されるとジオール化合物/3FPBA複合体が競合的に形成される. そのためCTABと相互作用する Sal^- が増加する. これにより紐状ミセルが長くなり, 系の粘性が増大する.

5. おわりに

本総説では、糖などの *cis*-ジオール化合物に応答し、粘性が変化する新規ミセル系について紹介した。血糖値依存的に粘弾性が変化するミセル系とするためには、Glc応答性の向上が求められる。また本ミセル系は生体への適用が難しいCTABをベースとしているため、生体応用は難しい。生体適合性が良好な界面活性剤や脂質材料を用いて糖応答性の紐状ミセル系を調製できれば、薬物放出系、細胞工学などの分野への応用が期待できるようになる。CTABのような生体適合性の低い界面活性剤ベースのミセル系であっても、分析化学や合成系の分野などでは何かに応用することができるかもしれない。本ミセル系はまだ基礎的な研究であるが、*cis*-ジオール応答性ミセル系の研究が幅広い分野の研究者に知られることによって、新たな応用の可能性が広がることが期待される。

謝辞 これまで研究の御指導・御協力を賜りました森本雍憲先生（城西大学名誉教授）、城西大学薬学部 夏目秀視先生（教授）、関 俊暢先生（教授）、上田秀雄先生（教授）、江川祐哉先生（教授）、内田昌希先生（准教授）、木村聡一郎先生（准教授）、八巻 努先生（助教）、日本大学薬学部 橋崎 要先生（教授）、熊本大学名誉教授 上釜兼人先生、崇城大学薬学部 平山文俊先生、安楽 誠先生（教授）、庵原大輔先生（准教授）を始めとした多くの先生方、城西大学薬学部製剤学講座及び薬品物理化学講座関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Vázquez-González M., Willner I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**, 15342–15377 (2020).
- 2) Rizzo F., Kehr N. S., *Adv. Healthc. Mater.*, **10**, 2001341 (2021).
- 3) Chu Z., Dreiss C. A., Feng Y., *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 7174–7203 (2013).
- 4) Liu P., Pei X., Li C., Li R., Chen Z., Song B., Cui Z., Xie D., *J. Mol. Liq.*, **334**, 116499 (2021).
- 5) Morita-Imura C., Imura Y., Kawai T., Shindo H., *Chem. Commun. (Camb.)*, **50**, 12933–12936 (2014).
- 6) Sugai J., Saito N., Takahashi Y., Kondo Y., *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **572**, 197–202 (2019).
- 7) Zhang J., Xu Q., Wang F., Jiang J., *Langmuir*, **35**, 15242–15248 (2019).
- 8) Davies T. S., Ketner A. M., Raghavan S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6669–6675 (2006).
- 9) Sakai H., Orihara Y., Kodashima H., Matsumura A., Ohkubo T., Tsuchiya K., Abe M., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 13454–13455 (2005).
- 10) Liu W., Ye Z., Chen Q., Huang X., Shang Y., Liu H., Meng H., He Y., Dong Y., *Langmuir*, **37**, 9518–9531 (2021).
- 11) Fuchs S., Ernst A. U., Wang L. H., Shariati K., Wang X., Liu Q., Ma M., *Chem. Rev.*, **121**, 11458–11526 (2021).
- 12) Springsteen G., Wang B., *Tetrahedron*, **58**, 5291–5300 (2002).
- 13) Sun X., Zhai W., Fossey J. S., James T. D., *Chem. Commun. (Camb.)*, **52**, 3456–3469 (2016).
- 14) Sun X., James T. D., *Chem. Rev.*, **115**, 8001–8037 (2015).
- 15) Shikata T., Hirata H., Kotaka T., *Langmuir*, **3**, 1081–1086 (1987).
- 16) Shikata T., Hirata H., Kotaka T., *Langmuir*, **4**, 354–359 (1988).
- 17) Lin Y., Han X., Huang J., Fu H., Yu C., *J. Colloid Interface Sci.*, **330**, 449–455 (2009).
- 18) Miki R., Takei C., Ohtani Y., Kawashima K., Yoshida A., Kojima Y., Egawa Y., Seki T., Iohara D., Anraku M., Hirayama F., Uekama K., *Mol. Pharm.*, **15**, 1097–1104 (2018).
- 19) Miki R., *Oleoscience*, **19**, 5–11 (2019).
- 20) Shrestha R. G., Shrestha L. K., Aramaki K., *J. Colloid Interface Sci.*, **311**, 276–284 (2007).
- 21) Bi Y., Wei H., Hu Q., Xu W., Gong Y., Yu L., *Langmuir*, **31**, 3789–3798 (2015).
- 22) Miki R., Yamauchi T., Kawashima K., Egawa Y., Seki T., *Langmuir*, **37**, 3438–3445 (2021).
- 23) London R. E., Gabel S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2562–2569 (1994).
- 24) Axthelm J., Askes S. H. C., Elstner M., Upendar Reddy G., Görls H., Bellstedt P., Schiller A., *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 11413–11420 (2017).
- 25) Miyazaki Y., Matsuo H., Fujimori T., Takemura H., Matsuoka S., Okobira T., Uezu K., Yoshimura K., *Polyhedron*, **27**, 2785–2790 (2008).
- 26) Miki R., Yamaki T., Uchida M., Natsume H., *RSC Advances*, **12**, 6668–6675 (2022).