

## 生体骨の鉱化機構を模倣したアパタイトへの分子固定を実現

### 【ポイント】

- ・ 生体の骨を模倣して、薬物分子の安全で簡便な固定化法を確立した。
- ・ 骨再生でのアパタイトとタンパク質の相互作用を模倣することで、カルボキシ末端を有する薬物分子の固定化と配向制御を実現した。
- ・ 薬物分子の配向は、アパタイト表面のイオンとの反応によって生じることがわかった。
- ・ 本研究の知見は、ナノキャリアやバイオデバイスなどの分子による表面改質技術へ応用できる。

### 【本研究の概要】

生体親和性の高いアパタイト<sup>(※1)</sup>に薬物分子を固定して、ナノキャリア<sup>(※2)</sup>へ応用する研究がなされています。しかし、薬物分子を固定するための薬品の生体毒性に加えて、その固定化プロセスが複雑であるために薬物分子自体が変性してしまう問題もあり、薬物分子を変性させずに安全・簡便に固定する方法が求められていました。これに対して、本学 技学研究院 物質生物系 多賀谷 基博 准教授 及び 大学院工学研究科 博士後期課程 先端工学専攻 野田 大智らの研究グループによって、骨再生におけるアパタイトとタンパク質の相互作用を模倣して、薬物分子がアパタイト表面のイオンに置換・配位する反応を見出し、それを活用した新たな分子固定化技術を提案しました。本研究によって、生体内の骨形成メカニズムの解明に寄与するだけでなく、ナノキャリアやバイオデバイスなどの分子による表面改質技術への応用が可能となります。

本成果は、アメリカ化学会の科学雑誌「*Chemistry of Materials* (IF:7.2)」に掲載されました。

### 【背景】

現在、生体内の疾患部に薬物分子を送達するドラッグデリバリー技術が注目されています。従来、ナノキャリアに薬物を固定化する際、シランカップリング剤などの固定化するための分子（リンカー分子）を介して共有結合によって固定化する手法が用いられています（ 1）。しかし、この方法では固定化プロセスが複雑なうえ、リンカー分子の生体毒性だけでなく、固定化に伴う薬物分子の変性（機能低下）の問題がありました。そのため、薬物分子の立体性（機能）を維持しながらナノキャリアに安全・簡便に固定化する技術が求められています。これに対して本研究では、生体の骨の鉱化機構に着目しました。生体の骨におけるタンパク質は、カルボキシ末端（ $-COO^-$ ）を介してアパタイトに変性せずに固定されています。つまり、生体の骨の「鉱化機構（ 2）」の模倣によって、新たな固定化技術を創出できると考えました。そして、本研究では、生体の骨のカルシウム欠損型水酸アパタイトと炭酸イオン含有水酸アパタイトの生成機構を活用した薬物分子の固定化を実現しました。

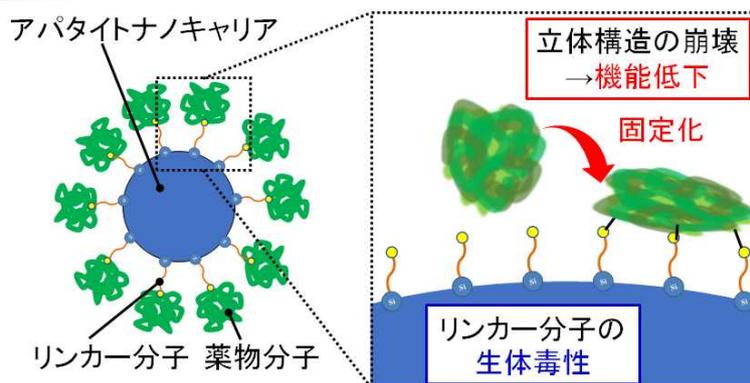


図 1 従来のアパタイトナノキャリアへの薬物分子固定における問題点

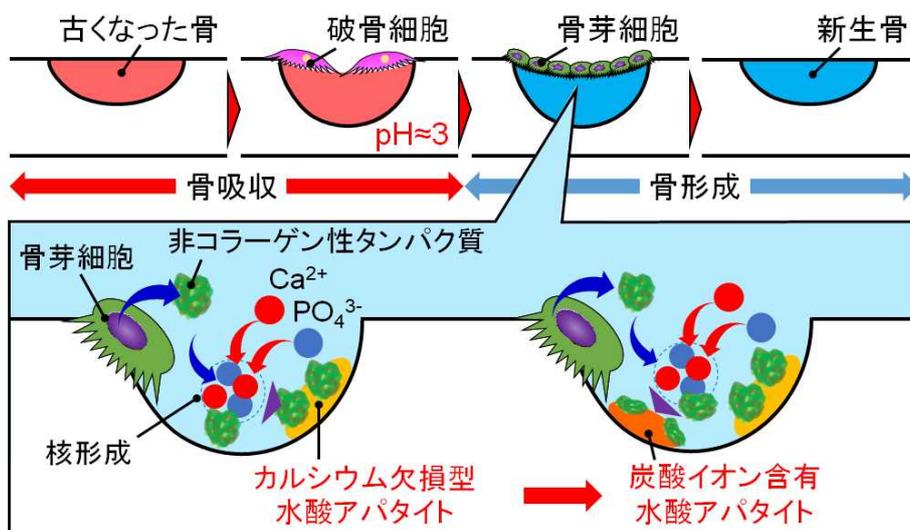


図 2 生体の骨の鉱化機構

### 【内容】

本研究では、生体の鉱化機構を模倣して、カルボキシ末端を有するポルフィリン<sup>(※ 3)</sup> をアパタイトに固定化しました。まず、生体内で生じるカルシウム欠損型水酸アパタイトと炭酸イオン含有水酸アパタイトの合成法を確立しました。具体的に、生体内の破骨細胞と骨芽細胞の働きを模倣し、アパタイト合成時の pH が 6~8 の領域ではカルシウム欠損型水酸アパタイトが生成し、pH10~12 の領域では炭酸イオン含有水酸アパタイトが生成することを見出し、カルシウム欠損型水酸アパタイトと炭酸イオン含有水酸アパタイトの割合を制御しました。次に、これらのアパタイトへのカルボキシ末端ポルフィリンの固定を行いました。生体内におけるタンパク質とアパタイトの相互作用プロセスを模倣し、アパタイトの合成段階でカルボキシ末端ポルフィリンを固定しました。その結果、ポルフィリンは、カルシウム欠損型水酸アパタイト表面のリン酸イオンと置換して固定化され、炭酸イオン含有水酸アパタイト表面のカルシウムイオンに配位して固定化されるという異なる相互作用が発現しました。さらに、カルボキシ末端ポルフィリンの分子配向状態を評価したところ、カルシウム欠損型水酸アパタイト表面では垂直に、炭酸イオン含有水酸アパタイト表面では水平に固定化されました（図 3）。つまり、リン酸イオンとの置換反応によって固定化されたポルフィリンは立体的に、カルシウムへの配位によって固定化されたポルフィリンは平面的に、異なる配向状態で固定されることがわかりました。

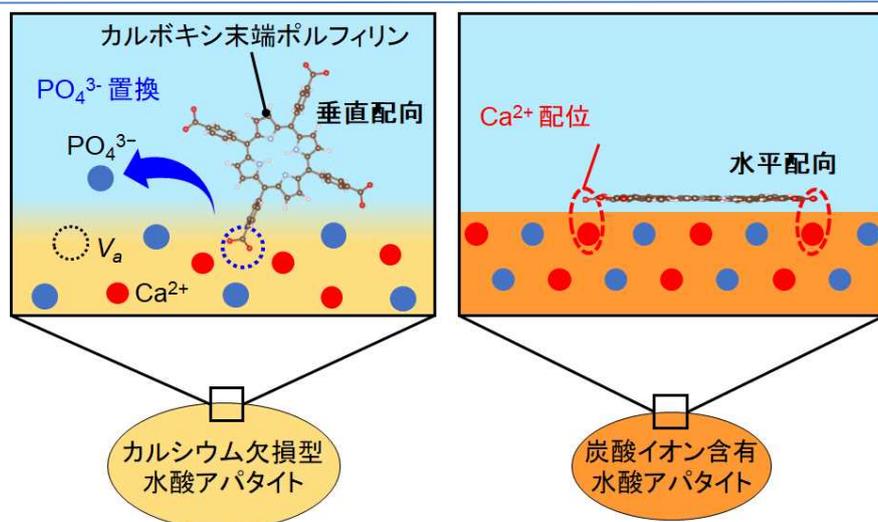


図 3 本研究のアパタイト表面におけるポルフィリンの配向

最後に、蛍光イメージングや光線力学療法などのバイオ・メディカル応用を目指して、配向したカルボキシ末端ポルフィリンの蛍光特性と一重項酸素<sup>(※ 4)</sup>生成能を評価しました。その結果、水平に配向したポルフィリンは、垂直に配向したポルフィリンに比べて、内部蛍光量子収率と一重項酸素生成効率が高いことが分かりました。これは、水平に配向したポルフィリンは分子の自由度が低いために、分子運動による失活が少ないためと考えられます。

### 【展望】

本研究で得られた知見は、バイオ・メディカル分野のナノ素材としての応用が期待されます。例えば、アパタイト表面へ安全・簡便にワンステップでカルボキシ末端分子の配向を制御しながら固定化できるため、薬効を維持した状態での薬物分子のナノキャリアへの担持が実現します。その他、タンパク質のような生体高分子の吸着形態も制御できる可能性を秘めており、バイオデバイスなどへの分子コーティングが必要な技術への応用も期待されます。さらに、ポルフィリンの光機能を活かした蛍光イメージングや光増感剤などへの応用も期待できます。超高齢社会における健康寿命の延伸を目指して、このような材料応用研究を推進していきます。

### 【用語解説】

(※ 1) アパタイト :

リン酸カルシウム的一种であり、生体の骨の主成分である。厚生省が認可した生体親和性に優れた材料でもあり、バイオセラミックスとしてバイオ・メディカル分野で実用されている。

(※ 2) ナノキャリア :

薬物分子を担持し、疾患部位まで送達する母材。母材の粒径がナノメートルスケールの粒子を指す。

(※ 3) ポルフィリン :

生体内で酵素反応を介して合成される分子で、食品・医薬品に応用されており、安全性が高い。特に、蛍光特性や一重項酸素生成能を有するため、バイオイメージングや光線力学療法に応用されている。

(※ 4) 一重項酸素 :

活性酸素の一種であり、強い酸化力を有する。がん細胞近傍で一重項酸素を生成することで、がん細胞を死滅させる効果も確認されている。

**【掲載論文】**

雑誌名: **Chemistry of Materials**

(CiteScore ランキング: ASJC 分類 3 分野で Top10%ジャーナル, Impact Factor:7.2)

タイトル: Biomimetic Immobilization of Carboxylated Porphyrin on Apatite

著者: Daichi Noda, Wanyu Shi, Iori Yamada, Motohiro Tagaya.

巻数: 36、号数: 16、ページ数: 7830–7842

DOI: 10.1021/acs.chemmater.4c01168

出版日: 2024 年 8 月 27 日

**【問い合わせ先】**

長岡技術科学大学 大学戦略課 企画・広報室

TEL: 0258-47-9209 FAX: 0258-47-9010

E-mail: skoho@jcom.nagaokaut.ac.jp