

鳥取県環境学術研究等振興事業費補助金研究実績報告書

研究期間（ 3年目/ 3年間）

研究者 又は 研究代表者	氏名	(ふりがな) いざわ ひろのり 井澤 浩則
	所属研究機関 部局・職	鳥取大学 工学研究科 化学・生物応用工学専攻 助教 鳥取市湖山町南4丁目101番地 電話番号 0857-31-5813 電子メール h-izawa@chem.tottori-u.ac.jp
研究課題名	カニ殻に含まれるキチン・キトサンを活用したバイオマテリアルの開発	
研究結果	<p>1. シクロデキストリングラフト化キトサン - ドキソルビシン複合体の獣医臨床 2年度に創製したシクロデキストリングラフト化キトサン (CD-g-CS) - ドキソルビシン複合体のがん治療への応用を指向して、動物実験に着手した。当初の予定では抗がん作用の生体外評価後に動物実験を行う予定であったが、研究協力者の大崎准教授（農学部 獣医学科）から、『調製した複合体は動物実験に適用可能』との判断があり、動物実験に着手した。CD-g-CS-ドキソルビシン複合体の溶液を大腸がんモデルマウスに投与し、体重とがん細胞の大きさの経時変化を測定した。また、CD-g-CS溶液、ドキソルビシン溶液を比較サンプルとして用いた。その結果、CD-g-CS-ドキソルビシン複合体に制がん効果は確認されたが、比較実験と比較して際立った効果は見られなかった。この理由として、CDだけでは、ドキソルビシンとの結合が不十分であることが予想された。そこで、CD-g-CSを硫酸化して、Dox結合能を高めた硫酸化CD-g-CSを用いて同様の実験を行った。ドキソルビシンのみでは4日目に体重の減少が見られ、これはドキソルビシンの副作用による食欲減退によるものと考えられる。一方で、硫酸化CD-g-CS-ドキソルビシン複合体では、体重の低下は見られなかった。このことから、CD-g-CSの副作用の低減効果が示唆された。さらに、投与後10日目から、ドキソルビシンと比較してより高い制がん効果が確認された。このことから、硫酸化CD-g-CS-ドキソルビシン複合体は、血中に長期滞留していることが示唆された。今後、硫酸化CD-g-CSの処方最適化することで、さらなる治療効果の改善が見られることが期待される。</p> <p>本事業から派生したセレンディピティー 3. 強靱な樹木の細胞壁のデザインに着目し、キトサンフィルム表面に酵素反応によって樹木のような硬い薄層（スキン層）を構築すると、フィルムの乾燥によりマイクロメートル（$10^{-6}m$）オーダーのリンクルが発現することを発見した。このリンクルは、フィルムの製造条件を変えることである程度サイズの制御が可能である。乾燥時に応力を加えるとリンクルの配向制御もできる。本手法は、特殊な機器を一切必要としないので、誰もが手軽に行うことができる。また、従来のリンクル形成手法では繊維のような三次元材料表面へのリンクル形成は困難だったが、本手法は、繊維表面へのリンクル形成に適用可能であることも分かった。本研究成果は、天然の素材と簡便プロセスのみを用いて微細構造表面を構築した世界初の例であり、バイオベースな微細構造表面の製造における基盤技術になると期待される。本研究で得られるリンクル材料は、反応性の表面を有することから、さらなる表面改質が容易である。今後は、光学・電子材料、生体材料、細胞培養足場材料など多方面の応用が期待される。</p>	

<p>研究成果</p>	<p>本事業に関連する学会発表： 招待講演・依頼公演</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 第 29 回 キチン・キトサン学会大会 シンポジウム講演『キチン・キトサンマテリアル及びオリゴ糖利用の新潮流』東海大学熊本キャンパス（熊本）2015 年 8 月 21-22 日，樹木に学ぶ新規リンクル形成システムによるキトサンフィルム表面への微細構造の構築，井澤浩則 2) 2015 年 日本化学会中国四国支部大会 若手特別講演 岡山大学津島キャンパス（岡山）2015 年 11 月 14-15 日，樹木の細胞壁に学ぶバイオベースリンクルフィルムの創製，井澤浩則 3) Korea-Japan Joint Symposium: Sustainable Plastics and Biopolymers, Preparation of microstructured-chitosan films inspired from a wood, Hironori Izawa, Daejeon convention center (Daejeon), 2015 年 4 月 9-10 日 <p>その他学会発表 国内学会：口頭発表 4 件 ポスター発表 5 件、国際会議 ポスター発表 2 件</p> <p>本事業に関連する投稿論文：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) H. Izawa,* K. Yamamoto, S. Yoshihashi, S. Ifuku, M. Morimoto, H. Saimoto “Facile preparation of cyclodextrin-grafted chitosans and their conversion into nanoparticles for anticancer drug delivery system” <i>Polymer Journal</i>, 48, 203-207 (2016). 2) H. Izawa,* N. Okuda, S. Ifuku, M. Morimoto, H. Saimoto,* O. J. Rojas “Bio-based wrinkled surfaces harnessed from biological design principles of wood and peroxidase activity” <i>ChemSusChem</i>, 8, 3892-3896 (2015). <p>本事業に関連する特許：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 発明者：井澤浩則、伊福伸介、森本 稔、齋本博之、発明の名称：表面に微細構造を有するキトサンフィルムの製造方法およびそれを用いて製造されたキトサンフィルム、特願 2015-12599 (2015/01/26 出願) <p>本事業に関連するプレスリリース： 天然素材のみから微細構造表面の構築に成功～ グリーンな素材とプロセスで創るバイオベースリンクル表面 ～ (https://prw.kyodonews.jp/opn/release/20151008442/)</p>	
<p>次年度研究計画</p>	<p>最終年度につき次年度計画は無い。</p>	
<p>報告責任者</p>	<p>所属・職氏名</p>	<p>研究・国際協力部研究協力課・課員・朝野弘昭 0857-31-5494 ken-jyosei@adm.tottori-u.ac.jp</p>

- 注 1) 表題には、環境部門、地域部門、北東アジア学術交流部門のいずれかを記載すること。
 2) 「研究期間（ 年目/ 年間）」及び「次年度研究計画」は、環境部門のみ記載すること。
 3) 研究者の知的財産権などに関する内容等で、非公開としたい部分は、罫線で囲うなど明確にし、その理由を記すこと。
 4) 研究実績のサマリーを併せて提出すること。

研究実績サマリー

研究結果

シクロデキストリングラフト化キトサン - ドキソルビシン複合体の獣医臨床

シクロデキストリングラフト化キトサン (CD-g-CS) -ドキソルビシン複合体の溶液を大腸がんモデルマウスに投与し、体重とがん細胞の大きさの経時変化を測定した。また、CD-g-CS 溶液、ドキソルビシン溶液をコントロール実験として行った。しかし、CD-g-CS はコントロール実験と比較して顕著な差は見られなかった。この理由として、CD だけでは、ドキソルビシンとの結合が不十分であることが予想された。そこで、CD-g-CS を硫酸化して、Dox 結合能を高めた硫酸化 CD-g-CS を用いて同様の実験を行った。ドキソルビシンのみでは 4 日目に体重の減少が見られ、これはドキソルビシンの副作用による食欲減退によるものと考えられる。一方で、硫酸化 CD-g-CS-ドキソルビシン複合体では、体重の低下は見られなかった。このことから硫酸化 CD-g-CS の副作用の低減効果が示唆された。さらに、投与後 10 日目から、ドキソルビシンと比較してより高い制がん効果が確認された。このことから、硫酸化 CD-g-CS-ドキソルビシン複合体は、血中に長期滞留していることが示唆された。今後、硫酸化 CD-g-CS の処方を最適化することで、さらなる治療効果の改善が見られることが期待される。

本事業から派生したセレンディピティー

強靱な樹木の細胞壁のデザインに着目し、キトサンフィルム表面に酵素反応によって樹木のような硬い薄層 (スキン層) を構築すると、フィルムの乾燥によりマイクロメートル (10^{-6}m) オーダーのリンクルが発現することを発見した。このリンクルは、フィルムの製造条件を変えることである程度サイズの制御が可能である。乾燥時に応力を加えるとリンクルの配向制御もできる。本手法は、特殊な機器を一切必要としないので、誰もが手軽に行うことができる。また、従来のリンクル形成手法では繊維のような三次元材料表面へのリンクル形成は困難でしたが、本手法は、繊維表面へのリンクル形成に適用可能であることも分かった。本研究成果は、天然の素材と簡便プロセスのみを用いて微細構造表面を構築した世界初の例であり、バイオベースな微細構造表面の製造における基盤技術になると期待される。本研究で得られるリンクル材料は、反応性の表面を有することから、さらなる表面改質が容易である。今後は、光学・電子材料、生体材料、細胞培養足場材料など多方面の応用が期待される。

研究成果

本事業に関連する学会発表：

- 1) 第 29 回 キチン・キトサン学会大会 シンポジウム講演『キチン・キトサンマテリアル及びオリゴ糖利用の新潮流』東海大学熊本キャンパス (熊本) 2015 年 8 月 21-22 日、樹木に学ぶ新規リンクル形成システムによるキトサンフィルム表面への微細構造の構築, 井澤浩則

- 2) 2015年 日本化学会中国四国支部大会 若手特別講演 岡山大学津島キャンパス (岡山)2015年11月14-15日, 樹木の細胞壁に学ぶバイオベースリンクルフィルムの創製, 井澤浩則
- 3) Korea-Japan Joint Symposium: Sustainable Plastics and Biopolymers, Preparation of microstructured-chitosan films inspired from a wood, Hironori Izawa, Daejeon convention center (Daejeon), 2015年4月9-10日

その他学会発表

国内学会：口頭発表 4件 ポスター発表 5件、国際会議 ポスター発表 2件

本事業に関連する投稿論文：

- 1) H. Izawa,* K. Yamamoto, S. Yoshihashi, S. Ifuku, M. Morimoto, H. Saimoto “Facile preparation of cyclodextrin-grafted chitosans and their conversion into nanoparticles for anticancer drug delivery system” *Polymer Journal*, 48, 203-207 (2016).
- 2) H. Izawa,* N. Okuda, S. Ifuku, M. Morimoto, H. Saimoto,* O. J. Rojas “Bio-based wrinkled surfaces harnessed from biological design principles of wood and peroxidase activity” *ChemSusChem*, 8, 3892–3896 (2015).

本事業に関連する解説記事：

- 1) 井澤浩則、”応用展開に向けた”鳥取発”キチン・キトサン研究の動向”、化学と工業、**68-3**, pp 264-265 (2015).
- 2) 発明者：井澤浩則、伊福伸介、森本 稔、齋本博之、発明の名称：表面に微細構造を有するキトサンフィルムの製造方法およびそれを用いて製造されたキトサンフィルム、特願 2015-12599 (2015/01/26 出願)

本事業に関連するプレスリリース：

天然素材のみから微細構造表面の構築に成功～ グリーンな素材とプロセスで創るバイオベースリンクル表面 ～ (<https://prw.kyodonews.jp/opn/release/201510084422/>)