

N-12

陽イオン交換樹脂内包中空球状バクテリアセルロースゲルの調製とカリウム吸着能評価

Preparation of Cation Exchange Resin Encapsulated Hollow-type Spherical Bacterial Cellulose Gels and Evaluation of Their Potassium Adsorption Ability

○高野弦貴¹, 星徹², 青柳隆夫²*Genki Takano¹, Toru Hoshi², Takao Aoyagi²

Abstract: Cation exchange resin (CER) is used as an oral drug to treat hyperkalemia by adsorbing potassium ion. However, side effects caused by contact and adsorption of powdered CERs to the inner wall of gastrointestinal tract have become problem. In this study, we have successfully encapsulated CER particles in the hollow-type spherical bacterial cellulose gels. Encapsulated CER particles exhibited ion exchangeability and effective adsorption of potassium ion. These results demonstrated the potential of a new oral potassium adsorbent that prevented CER particles from contacting the inner wall of gastrointestinal tract by encapsulation of cellulose gelatinous membrane.

1. 緒言

バクテリアセルロース(BC)ゲルは、緻密な三次元網目構造による高い機械的強度、生体適合性、酸・塩基に強く加水分解しづらいなどの特徴を有しているため、様々な分野での応用研究が行われている。当研究室では、酢酸菌が培養液-疎水性界面でBCゲルを産生することに着目し、シリコーンオイル中に酢酸菌培養液を滴下し、培養液滴を球状に保ちながら培養することで、中空球状バクテリアセルロース(HSBC)ゲルの調製に成功した¹⁾。また、粒子を含有させたアルギン酸カルシウムゲルまたは寒天ゲル表面にBCゲルを産生させることで、BCゲル膜の網目細孔サイズより大きい粒子を内包したHSBCゲルの調製に成功している。HSBCゲルによる機能性粒子のカプセル化は、生体と機能性粒子が直接接触しない新規薬剤カプセルとしての応用が期待される。

高カリウム血症とは、腎機能の低下に伴い血中K⁺の排出が困難になり、血中K⁺濃度が高くなる電解質代謝異常症の一つである。その治療には、腸内のK⁺を吸着するために陽イオン交換樹脂(Cation Exchange Resin(CER))の経口投与が行われている。CERを利用した製剤のカリメート散は、成人1日あたりに15~30gを2~3回に分け、服用一回量を水30~50mLに懸濁し経口投与する。カリメート散では、飲みにくさや不快感が課題であり、消化管への蓄積による腸管穿孔などの副作用が報告されている²⁾。本研究では、HSBCゲルによるCERのカプセル化によって、服用時の不快感を解消し、CERの消化管内壁への吸着を抑制した新たな経口吸着剤の調製を目的とする。

2. 実験操作

2-1. CER含有寒天ゲルの調製

5 wt%寒天水溶液にCER(粒径35~74 μm)を加え、90℃で攪拌した。CER分散液をシャーレに展開し急冷した後、内径2.2 mmのストローでくり抜き、高さ約2.5 mmの円柱状に成型した。

2-2. CER内包HSBCゲルの調製

2-1で調製したゲルを、酢酸菌を植菌した培養液(母液)に1日浸漬した後、シリコーンオイルで満たしたU字底96ウェルプレートの各ウェル中に沈めた。ゲルの体積に応じた量(6.25 μL)の母液を滴下しゲル表面に纏わせた後、30℃で培養を開始した。培養5日目にゲルの上下を反転し、培養開始時に滴下した半量の母液を滴下した。計1週間静置して培養を行った後、回収したゲルを1 wt% NaOH_{aq}で溶菌処理後、約90℃の純水で寒天の溶解除去を行い、CER内包HSBCゲルを調製した。

2-3. CER内包HSBCゲルのK⁺吸着能評価

CER、CER内包HSBCゲルをNaOH_{aq}、CaCl₂·2H₂O_{aq}の順に浸漬し、CERに吸着している陽イオンをCa²⁺に置換した。Ca²⁺に置換したCER及びCER内包HSBCゲルを100 mg/mL KCl_{aq} 10 mLにそれぞれ浸漬し、K⁺の吸着を行った。K⁺の吸着により放出されたCa²⁺をChlorophosphonazo-IIIと錯体を形成させ、吸光度(690 nm)を測定し、K⁺吸着能評価を行った。

Table 1 Preparation of CER encapsulated HSBC gels.

Run	Diameter[mm]	content of CER[wt%]	encapsulation CER[mg/gel]
1	2.2	10	1.40
2	2.2	20	2.79
3	2.2	30	4.19

1: 日大理工・院(前)・応化 2: 日大理工・教員・応化

3. 結果と考察

3-1. CER 含有寒天ゲルの調製

CER 含有寒天ゲルの調製に成功した(Fig. 1). 寒天ゲル1つあたりの CER 含有量は最大約 4.2 mg であり, アルギン酸カルシウムゲルを用いた調製法と比較して約 2.8 倍の CER の含有に成功した.

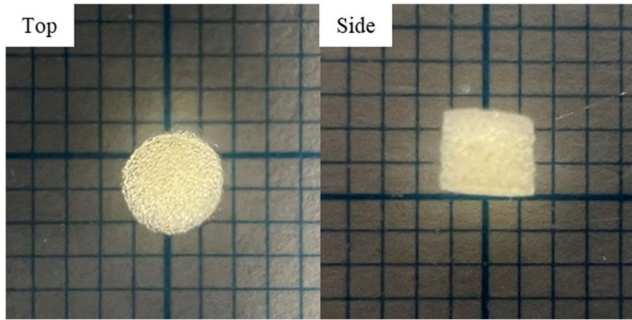


Fig. 1 CER containing agar gel.

3-2. CER 内包 HSBC ゲルの調製

CER 内包 HSBC ゲルの調製に成功した. CER 含有寒天ゲルの表面に BC ゲルが産生し, 内部の寒天ゲルに含有された CER は分散している状態であった(Fig. 2A). 寒天ゲルの除去後, 攪拌時に CER が HSBC ゲル内部で舞っており, 静置すると堆積することを確認した. このことから, HSBC ゲル内部から寒天が除去されたことを確認した(Fig. 2B).

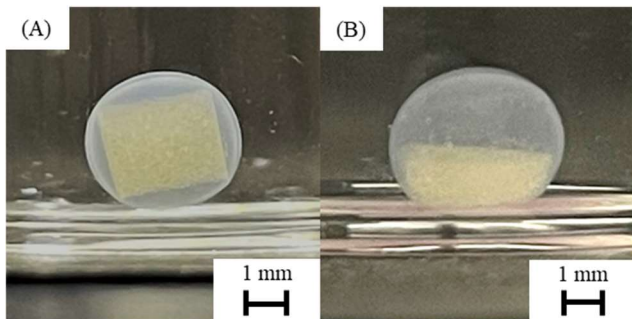


Fig. 2 CER encapsulated HSBC gel.

3-3. CER 内包 HSBC ゲルの K⁺吸着能評価

CER, CER 内包 HSBC ゲルともに Ca²⁺の放出が見られたことから, K⁺の吸着を確認した(Fig. 3). CER 内包 HSBC ゲルは拡散性の差から平衡吸着までに時間を要するが, 内包量と同量の CER の吸着量と同等であった. また, CER 内包量の増加に伴い K⁺吸着量は増加した(Fig. 4). この Ca²⁺の放出挙動は球体の Fick の拡散方程式より導かれる式(I)³⁾に良好に一致したことから, HSBC ゲルによる CER のカプセル化は, K⁺の吸着への影響は確認されなかった.

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln A - \frac{D\pi^2}{a^2}t \quad \dots (I)$$

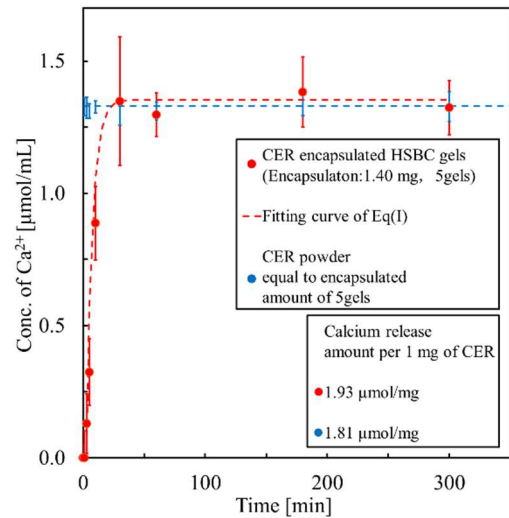


Fig. 3 Calcium release behavior of CER powder and CER encapsulated HSBC gels (n=3).

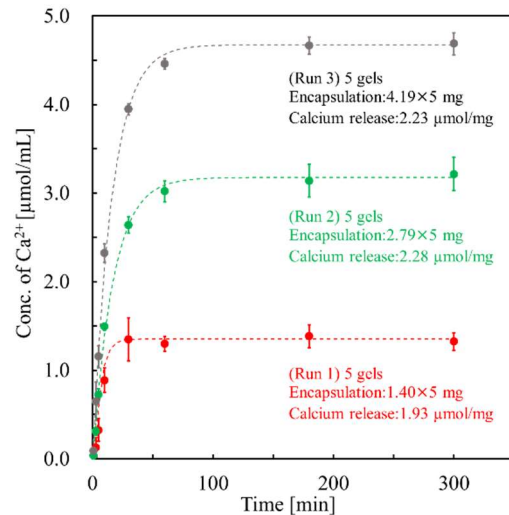


Fig. 4 Calcium release behavior of CER encapsulated HSBC gels (n=3).

4. 結言

CER 内包 HSBC ゲルの調製に成功した. 内包した CER 1 mg あたり 1.93 μmol/mg (77.4 μg/mg)の Ca²⁺を放出したことから, 3.86 μmol/mg (150.1 μg/mg)の K⁺を吸着したと考えられる. HSBC ゲルによる CER のカプセル化は, CER が漏れ出ず, K⁺を効果的に吸着できる経口薬剤カプセルとしての機能を確認した.

5. 参考文献

- [1] T. Hoshi *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 4919 (2019)
- [2] KEGG データベース カリメート散 添付文書
- [3] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, 2nd Ed., pp.91, Oxford University Press, 1975