

N-8

高カリウム血症の治療を目指した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イオン交換能評価

Evaluation of Ion Exchange Capacity of Cation Exchange Resin Encapsulated Hollow-type Spherical Bacterial Cellulose Gels for the Treatment of Hyperkalemia

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

Abstract: The objective of this study is to develop the newly designed K⁺ ions-adsorptive oral formulation using hollow-type spherical bacterial cellulose (HSBC) gels for treatment of hyperkalemia. We have successfully encapsulated cation exchange resin (CER) particles in HSBC gel and their diameter was 1.7mm and the amount of CER was 0.61 mg/piece. Since the CER was originally sulfonate form with Ca²⁺ ions, in this study, we simultaneously evaluated the increasing concentration of Ca²⁺ ions entrapped in HSBC gel and decreasing K⁺ ions concentration in medium. These results indicated that the Ca²⁺ and K⁺ were stoichiometrically exchanged by 2:1 chemical equivalent and ion exchanging capacity of the CER was not affected by encapsulation.

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り。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 15~30 g を 2~3 回に分け、服用一回量を水 30~50 mL 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⁾。そこで、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が期待される。

先行研究では、CER 含有円柱状寒天ゲルを用いて CER 内包 HSBC ゲルの調製に成功³⁾しているが、円柱状寒天ゲルの角部分に薄膜状 BC ゲルが産生し、寒天溶解時やイオン交換時に強度の低い薄膜部分が裂けることで CER の漏出を多数確認した。そこで、寒天ゲルの形状を円柱状から球状に成形することで、均一な膜厚を有する HSBC ゲルの産生が期待される。また、先行研究では CaCl₂・2H₂O_{aq} を用いて、内包 CER を Ca²⁺置換型にした後、KCl_{aq} 中での K⁺吸着を行った。その結果、内包 CER のイオン交換により Ca²⁺を放出することを確認したが、K⁺の吸着は確認されていない。本研究では、CER 含有球状寒天ゲルを用いて調製した CER 内包 HSBC ゲルの K⁺吸着量を、イオンクロマトグラフィーを用いて定量し、CER 内包 HSBC ゲルのイオン交換能の評価を行う。

2. 実験操作

2-1. CER 含有球状寒天ゲルの調製

5 wt%寒天水溶液に CER(粒径 35~74 μm)を加え、90 °C で攪拌した。CER 分散液を 1.5 mm のスぺーサーを貼付したシャーレに展開し急冷した後、内径 1.37 mm のプラスチックニードルでくり抜き、高さ 1.5 mm の円柱状に成型した。シリコンオイル(KF-56A)で満たした PTFE 製丸底 96 ウェルプレートに、純水に浸漬した CER 含有円柱状寒天ゲルを沈めた。恒温槽で 120 °C、1.5 h 加熱後に急冷し、CER 含有球状寒天ゲルを調製した。

1 : 日大理工・院 (前)・応化 2 : 日大理工・教員・応化

2-2. CER 内包 HSBC ゲルの調製

2-1 で調製した球状ゲルを、酢酸菌を植菌した培養液(母液)に1日浸漬した後、シリコンオイル(KF-56A)で満たした PP 製丸底 96 ウェルプレートに沈めた。母液を 2 μ L 滴下し球状ゲル表面に纏わせた後、30 $^{\circ}$ C で培養を開始した。培養5日目にゲルの上下を反転し、さらに母液を 2 μ L 滴下した。この培養は計1週間静置して行った。培養後は 1 wt% NaOH_{aq} で溶菌処理後、約 90 $^{\circ}$ C 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 ゲルのイオン交換能評価

CER 内包 HSBC ゲルを NaOH_{aq}, CaCl_{2aq} 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 2500 ppm K⁺_{aq} 10 mL にそれぞれ浸漬し、K⁺ の吸着及び Ca²⁺ の放出を行った。K⁺ 吸着量はイオンクロマトグラフィーを用いて定量した、Ca²⁺ 放出量は、Ca²⁺ を Chlorophosphonazo-III と錯体を形成させ、690 nm における吸光度から定量した。

3. 結果と考察

3-1. CER 含有球状寒天ゲルの調製

CER 含有寒天ゲルを円柱状(Fig. 1(A))から球状(Fig. 1(B))に成形することに成功した。

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(Fig. 2(B))。球状寒天ゲルの表面に BC ゲルが産生したため、先行研究³⁾(Fig. 2(A))と比較して、均一な膜厚を有する HSBC ゲルの産生に成功した。小径化に伴い、HSBC ゲルの単位体積あたりの CER 内包量は 1.56 倍に増加した。

3-3. CER 内包 HSBC ゲルのイオン交換能評価

CER 内包 HSBC ゲルの K⁺ の吸着及び Ca²⁺ の放出を確認した(Fig. 3)。吸着が平衡に達した時、内包された CER は K⁺ と Ca²⁺ を 2:1 のモル当量でイオン交換し、K⁺ の吸着および Ca²⁺ の放出挙動は球体の Fick の拡散方程式より導かれる式(1)⁴⁾に良好に一致した。K⁺ と Ca²⁺ は濃度勾配に応じて吸着、放出したことから、CER のイオン交換能は HSBC ゲルによるカプセル化の影響を受けないことを確認した。以上のことより、CER が HSBC ゲルから漏れ出ず、K⁺ の吸着が可能な新規経口吸着剤としての機能を確認した。

4. 結言

CER 含有球状寒天ゲルを用いて、均一な膜厚を有する CER 内包 HSBC ゲルの調製に成功した。また、内包された CER によるイオン交換能を確認した。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] G. Takano, *et al.*, *Polymer Preprints Japan*, **71** (2), 3Pb064 (2022)

[4] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, 2nd Ed., pp.91, Oxford University Press, 1975

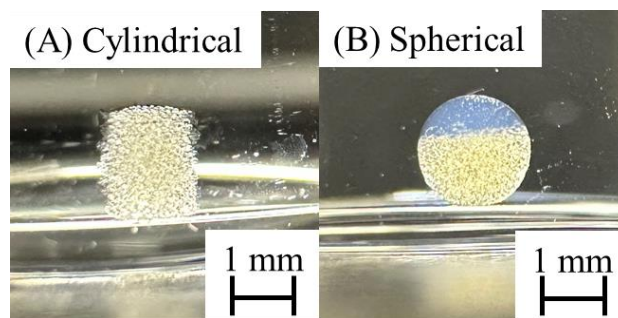


Fig. 1 CER containing agar gel.

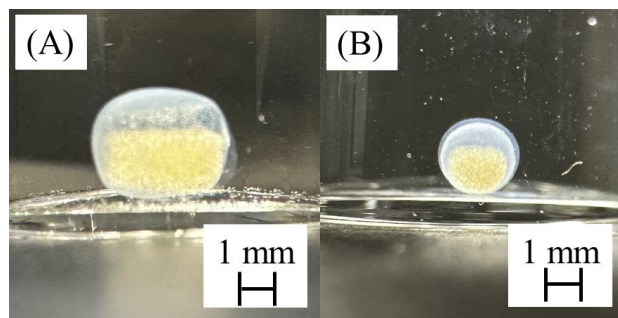


Fig. 2 CER encapsulated HSBC gel.
(A) Using cylindrical agar gel (CER:4.19 mg).
(B) Using spherical agar gel (CER:0.61 mg).

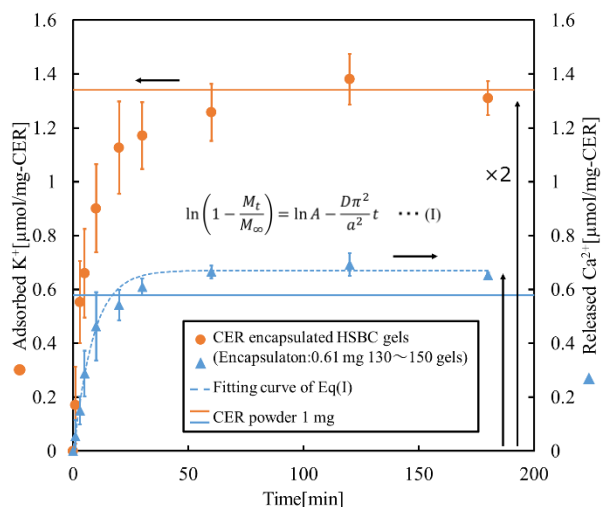


Fig. 3 Ion exchange behavior of CER encapsulated HSBC gels (using Fig. 2(B))(n=3).