

## ハイドロタルサイト様化合物の結晶性に及ぼすホスト層組成の影響

日大生産工（院） ○仲川 光希

日大生産工 田中 智

### 【緒言】

近年、生産年齢人口におけるがん罹患者数が増加傾向にあり、抗がん剤を用いたがん治療を行いながら就労を継続できない就労者の依願退職や解雇などといった問題が起きている<sup>1)</sup>。抗がん剤はがん細胞だけでなく、正常細胞にも作用するため副作用が現れる。この問題を解決するために、抗がん剤の作用量、作用部位、作用時間などの体内動態を制御できる薬物送達システム（以下、DDS と記す）を用い、必要最小量の薬剤投与で最大の治療効果が得られるシステムの構築が必要となる。このシステムの要件を満たす DDS 用キャリア（以下、キャリアと記す）の大きさは人体が拒絶反応を起こさず、キャリア内に抗がん剤分子を挿入できる大きさである 100nm～400nm 程度の結晶サイズに限られる。また、血液やがん細胞周辺の pH6.5～7.4 の中性条件で溶解しないことが求められる。この条件を満たせる可能性があるキャリアの候補のひとつにハイドロタルサイト様化合物（HTLC）がある。HTLC は、標的指向性と患部で薬剤を放出するといったキャリアに必要とされる性能を持つ。さらに、生体為害性が低くキャリアへの薬剤の導入や薬剤の徐放性に優れる。一般式は  $[M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{(x/n)}mH_2O]^{x-}$  で表され、 $M^{2+}$ 、 $M^{3+}$  は 2 価、3 価金属イオン、 $A^{n-}$  は  $n$  価のアニオン、 $x$  はモル比  $M^{2+}/(M^{2+}+M^{3+})$  を示す。ホスト層である水酸化物層は 2 価金属イオンの一部を 3 価金属イオンが置換した構造となっている。金属複水酸化物が生成する pH は水酸化物を構成する

金属イオン種によって異なることが知られている。より低い pH で安定に存在できる水酸化物の金属イオンを HTLC の構成イオンとすることで、中性でも溶解しない HTLC ができると予想される。現在、HTLC への薬剤の出し入れ、温度変化による HTLC の結晶構造の研究<sup>2)</sup>がなされている中で、体内における HTLC の溶解性が注目されている。そこで、本研究では、HTLC を構成する金属イオンの種類やその比率を変えることで、中性条件における HTLC の溶解度を制御できるという仮説をもとに、HTLC の結晶性に及ぼすホスト層組成の影響について検討した。

### 【実験方法】

HTLC の合成は宮田らの方法<sup>3)</sup>を参考にし、共沈法で行った。金属イオンの配合比  $M^{2+}/(M^{2+}+M^{3+})$  が 0.55～0.85 となるように 2 種類の金属塩化物水溶液を調製し、 $Na_2CO_3$  水溶液と混合してかくはんした。この混合溶液を NaOH 水溶液で pH6～12 に調整した。なお、HTLC を構成する金属イオンの組み合わせが HTLC の結晶性に及ぼすホスト層組成の影響を確認するため、2 価金属イオンとして  $Mg^{2+}$  と  $Ni^{2+}$ 、3 価金属イオンとして  $Al^{3+}$  と  $Fe^{3+}$  を使用した。混合溶液を熟成させた後、吸引ろ過し、純水、アセトンで洗浄し、得られた固相生成物をシリカゲル入りデシケーター内で乾燥した。乾燥した固相生成物は粉末 X 線回折（以下、XRD と記す）で結晶相の同定を行った。また、得られた XRD 回折線強度の比較から HTLC の結晶性を評価した。

### 【結果および考察】

Mg-Al 系, Mg-Fe 系, Ni-Al 系で配合比を変化させて得られた生成物の XRD パターンを図 1 に示す. 図 1 中, HTLC に特有の底面配向型回折線だけが確認されたことから, HTLC の単一結晶相が得られた. 各系において (003) 面のピークで XRD 強度が極大であった配合比は Mg-Al 系が 0.75, Ni-Al 系が 0.75, Mg-Fe 系が 0.775 の条件であり, すべての系で HTLC の標準組成に近い配合比で XRD 強度の極大を示した. 格子定数  $a$  を求めた結果, Mg-Al 系は 0.3058nm, Ni-Al 系は 0.3033nm, Mg-Fe 系は 0.3113nm であった. HTLC を構成するイオン半径の大きさは  $\text{Mg}^{2+} > \text{Ni}^{2+}, \text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+}$  の関係にあり, HTLC を構成するイオンの組み合わせに応じた生成物が得られた.

Mg-Al 系, Mg-Fe 系, Ni-Al 系で合成 pH を変化させて得られた生成物の XRD 最大強度を図 2 に示す. 図 2 中, すべての系で XRD 最大強度の極大が得られた.  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  をベースとする Mg-Al 系と Mg-Fe 系において, pH が 10 で極大を示した. これに対して Ni-Al 系において, pH8 で極大を示した. ホスト層の主要な金属元素を選択することで, 安定に存在できる pH が制御できることが示唆された.

### 【結論】

HTLC の結晶性に及ぼすホスト層組成の影響について調査した結果, 以下のことが明らかとなった.

1. HTLC を構成するイオンの組み合わせに応じた生成物が得られた.
2. ホスト層の主要な金属元素を選択することで, 安定に存在できる pH が制御できることが示唆された.

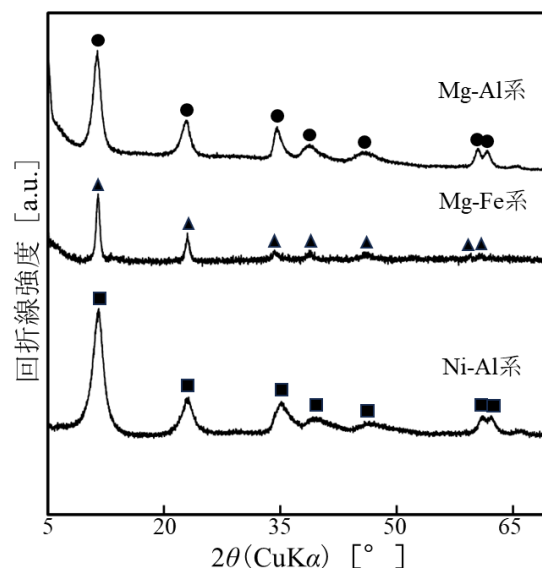


図1 配合比を変化させて得られた生成物のXRDパターン

● Mg-Al系HTLC ▲ Mg-Fe系HTLC  
■ Ni-Al系HTLC

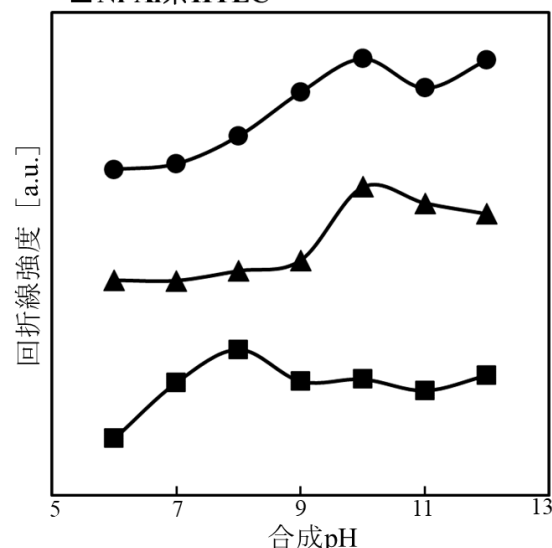


図2 合成pHを変化させて得られた生成物のXRD最大強度

● Mg-Al系HTLC ▲ Mg-Fe系HTLC  
■ Ni-Al系HTLC

### 【参考文献】

- 1) 国立がん研究センター, 最新がん統計, [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) (2024.10.4)
- 2) 日比野俊行, 綱島群, Journal of the Society of Inorganic Materials Japan, 7, p.227-234 (2000)
- 3) Shigeo Miyata, Clays and Clay Minerals, 28, No.1, p.50-56 (1980)