

氏名	とくなが しんいち 徳永 真一		
学位の種類	博士（工学）		
報告番号	甲第 1909 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	超臨界流体を用いた機能性マイクロ・ナノカプセルの製造		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	三島 健司
	（副 査） 福岡大学	教授	末次 正
	福岡大学	教授	野田 賢
	九州大学	准教授	岩井 芳夫

## 内 容 の 要 旨

芯物質の表面積増加や表面保護さらに新たな機能性の付与を目的として、マイクロ・ナノカプセル化技術の開発が食品、工業、農業、医薬、化粧品などのあらゆる分野で望まれている。特に、人体への適用を想定とした食品、医薬および化粧品分野では、人体に有害な有機溶媒や界面活性剤を使用することなく、有効成分をマイクロ・ナノカプセル化する技術が求められている。二酸化炭素は、無毒で環境負荷が小さく、さらに臨界点が他物質と比べて低く取り扱いが容易（臨界温度：31.1 °C、臨界圧力：7.38 MPa）なことから、有機溶媒の代替物質として注目されている。高密度二酸化炭素を機能性溶媒として用いた場合、高压容器内の被覆物質と高密度二酸化炭素の親和性を明らかとし、その系に最も適切な方法（圧力誘起相分離（PIPS）法、ガス飽和溶液懸濁（PGSS）法、超臨界流体貧溶媒化（SAS）法など）が選択され、マイクロ・ナノカプセルが製造される。しかし近年、急速な医療技術の発展により、マイクロ・ナノカプセルへの機能性の付与が求められるようになり、製造工程でのナノレベルの表面構造改質が必要とされている。

本研究では、超臨界二酸化炭素を用いたマイクロ・ナノカプセル製造において、攪拌操作に着目することにより、従来よりも粒度分布が狭く、高カプセル化効率かつ高収率な機能性マイクロ・ナノカプセル製造プロセスを開発することを目的とした。まず、高压下での機械的攪拌における異なる形状の攪拌翼が及ぼす高压セル内流体挙動を目視および数値流体力学（CFD）により解析し、超臨界二酸化炭素の PGSS 法で製造された粒子のマイクロレベルでの粒子径操作を可能とした。次に、高压下におけるホーンからの直接超音波照射を目視観察することにより、水-高密度二酸化炭素間のナノ界面を拡張する技術を開発し、生体適用型ナノデバイスであるリポソームの調製に成功した。

本論文は、攪拌操作に着目することにより、従来よりも粒度分布が狭く、高カプセル化効率かつ高収率な機能性マイクロ・ナノカプセル製造プロセスの開発を目的として全 5 章

から構成されている。

第 1 章は序論であり、食品、医薬品および化粧品分野におけるマイクロ・ナノカプセル化技術の現状と、従来技術の問題点について述べた。さらに、近年注目されている医療分野でのマイクロ・ナノカプセル活用事例を述べ、二酸化炭素を用いたマイクロ・ナノカプセル化技術発展の重要性から、本研究の目的を示した。

第 2 章は原理および理論であり、二酸化炭素の物理的および化学的特徴を述べた後、二酸化炭素を用いたマイクロ・ナノカプセル製造における技術を示した。

第 3 章では、機能性マイクロカプセルの製造として、超臨界二酸化炭素を溶媒とした PGSS 法を用いて、腸環境 (中から高 pH 環境) においてコーティングポリマーが溶解し、内部から薬剤が徐放する腸溶性マイクロカプセルの製造を検討した。まず、機械的攪拌時に、異なる形状の攪拌翼 (4 枚ピッチドパドル翼、鋸歯ディスクタービン翼) を用いて、高圧容器内の超臨界二酸化炭素溶媒中に、芯物質およびポリマー溶液滴を均一に分散させるような条件を、高圧容器内流体挙動の目視観察および CFD による解析により検討した。次に、温度 50 °C での、異なる圧力の二酸化炭素-エタノール混合溶液中への Eudragit L100 の溶解度を目視観察により評価した。さらに、温度 50 °C、異なる圧力 (8 MPa、10 MPa、12 MPa) において PGSS 法でマイクロ粒子を製造したときの、粒子サイズ (粒度分布)、カプセル化効率、生産収率および粒子形態を評価し、比較した。最後に、経口薬物送達システムとしてのマイクロカプセルの有効性を確認するために、異なる pH 条件におけるマイクロカプセルからの持続的薬物放出アッセイを実施した。

第 4 章では、高圧セル内にかかる攪拌の代わりに直接超音波処理を行うことで、機能性ナノカプセルの調製を試みた。水とリン脂質が仕込まれた高圧セル内に二酸化炭素を充填し、そこに直接超音波を照射することによりナノリポソームの調製を検討し、水-高圧二酸化炭素界面でのリポソーム形成メカニズムの解明を行った。比較として、間接超音波処理または超音波未使用でのリポソーム調製を行い、それぞれの方法におけるリポソーム収率 (%)、粒度分布さらにリポソーム調製時における高圧セル内流体の目視観察を行った。さらに、直接超音波処理で疎水性薬剤であるシクロスポリン A を内包したリポソームを製造し、薬剤負荷率およびカプセル化効率を評価した。

最後に、第 5 章において本研究での結論を示している。

## 審査の結果の要旨

### 審査の経過

令和 3 年 11 月に申請者から学位申請論文および申込書類が提出され、さらに主査予定者および副査予定者 3 名が決定された。令和 3 年 11 月 17 日 (水) に博士論文事前審査委員会が開催され、申請者は申請資格に定める「申請者が第一著者である査読付学術論文 1

編（冊）以上の研究業績を有する者」であると確認されたので、審査の結果、申請資格の条件に適合する者であると判定された。また、上記の同委員会にて、学位論文類似度判定実施結果の報告を行い、合計の類似度が27%かつ、各論文の一致度も最大2%以下であるということから、学位論文として問題がないことが確認された。令和3年11月24日（水）に博士課程後期通常委員会が開催され、主査予定者の三島健司から申請者の経歴、研究業績、論文名、論文の内容と副査予定者の説明を行い、審議の結果、申請論文の受理と審査委員（主査：三島健司教授、副査：末次正教授、野田賢教授、九州大学 岩井芳夫准教授）が提案どおり承認された。

令和3年12月13日（月）に第1回論文審査会が開催された。審査は主査および副査の計4名で行い、申請者が提出した学位申請論文の内容について確認し、修正点を指示した。

令和3年12月21日（火）に第2回論文審査会が開催された。審査は主査および副査の計4名で行い、申請者本人から約60分の発表後、約30分の申請論文に関する質疑応答を受けた。指摘事項に基づく学位論文の修正対応については、申請者が各審査委員に直接報告することになった。また、学位論文の内容と審査会中の質疑応答から、申請者は、専門領域に関する十分な学識と研究能力を有すること、国際学術雑誌への投稿、国際会議での口頭発表などの実績から十分な英語能力を有することを認めた。

以上を踏まえ、第3回の審査会は行わないこと、公聴会を開催することを全会一致で了承した。

令和3年1月17日（月）に公聴会（公開）が開催された。審査委員4名のほかに、教員と学生を含む42名が出席し、論文について質疑応答を行なった。公聴会后、最終審査会を開催し、学位論文の内容、審査会および公聴会での質疑応答の内容を踏まえ、全会一致で当該学位論文を合格と判定した。

#### 審査委員の結論

博士学位申請論文の提出から公聴会までの期間に、申請者は審査会を含む審査委員の助言を受け、そのたびに原稿を改稿した。改稿を重ねることで思索が深まり、注の量が増え、論文の質が高まったが、この過程を支えたのは申請者の真摯な研究態度であったことはまちがいない。公聴会では多数の質問が向けられたが、申請者は全ての質疑に対して研究者としてふさわしい的確な対応を行った。これらの研究態度において研究者としての資質を十分に備えていることが明らかである。

以上の審査の内容を踏まえ、論文と審査会の内容を総合的に判断した結果、審査委員一同は、「福岡大学大学院工学研究科博士学位申請取扱細則」第7条の審査基準に対して、徳永真一氏の学位論文が博士（工学）の学位の授与に十分に値すると合意したことを報告する。