

層状複水酸化物を用いた生理活性ガス徐放材料

Controlled Release of Bioactive Gases from Layered Double Hydroxides

Key-words : Layered double hydroxides, Anion exchange, Hydrogen sulfide, Nitric oxide, Controlled release

石原 伸輔・井伊 伸夫

Shinsuke ISHIHARA and Nobuo IYI
(National Institute for Materials Science)

1. はじめに

「医者も薬も匙加減」との言葉があるように、どんな薬であっても量が多すぎれば毒になる。硫化水素 (H₂S)・一酸化窒素 (NO)・一酸化炭素 (CO) などのガス分子は体内で産生されて抗炎症・血管拡張・抗ウイルスなどに関与しているものの、高濃度では呼吸障害や皮膚粘膜への刺激を起し取り扱いが難しいことから社会利用は限定的である。本稿では、LDH (層状複水酸化物, layered double hydroxide) を基本にした、簡便かつ安全に生理活性ガスを徐放できる新規な固体材料について、土台となる基礎研究と、H₂S/NO ガスの徐放機序、医療応用に向けた取組を紹介する。

2. LDH の基礎と、固相/気相でのアニオン交換

LDH は、二価と三価の金属イオンからなるカチオン性の水酸化物層の間に、アニオンと水分子が挟み込まれた層状無機化合物の総称である (図 1)。なかでも、Mg²⁺/Al³⁺ の水酸化物層と炭酸イオン (CO₃²⁻) からなる LDH (CO₃²⁻ 型 MgAl-LDH) はハイドロタルサイトとして知られ、安全かつ合成が容易で水に難溶性

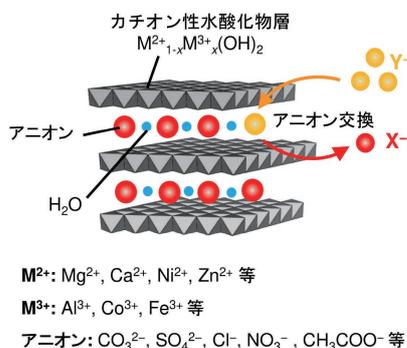


図 1 LDH の構造とアニオン交換

の弱塩基性固体として利用可能なことから、ポリ塩化ビニルの安定剤 (塩化水素トラップ) や胃酸の中和剤などに応用されている。

LDH に特徴的な機能としてアニオン交換とナノシート化が挙げられるが、本稿では後者の説明は割愛する。LDH の層間アニオンは、層構造を崩すことなく別のアニオンと交換可能である (図 1)。他の多くの層状化合物がカチオン交換性であるのに対して、LDH はアニオン交換性を有する稀有な層状無機化合物であり、多くの場合、炭酸イオン (CO₃²⁻) に対して親和性が特に高い¹⁾。一般的な LDH のアニオン交換は、アニオンを含む水溶液を LDH 粉末と接触させる固相/液相間での平衡反応であり、有害アニオンの除去による水質浄化やドラックデリバリーシステム (DDS) などに向けた応用が進められている。

一方、筆者らは、固相/気相間で起こる特異的な LDH のアニオン交換について報告している (図 2)^{2,3)}。CO₃²⁻ 型 LDH の脱炭酸反応のメカニズムを調べる過程で、¹³C-ラベル化した炭酸イオン (¹³CO₃²⁻) を含む LDH を合成し大気中に放置していたところ、一週間後には ¹³CO₃²⁻ の赤外吸収スペクトルが消失して、通常の LDH (¹²CO₃²⁻ が主成分) に戻っていることを偶然見出した。詳細に分析した結果、LDH が大気中の CO₂ を吸収し、層間の CO₃²⁻ と H₂O を巻き込んだ平衡反応が存在することが明らかとなった。すなわち、LDH に対して最も親和性が高い (= 強固に結合する) はずの CO₃²⁻ であるが、その炭素原子 (C) は大気由来の CO₂ とダイナミックに入れ替わっていたのである。

既に、酢酸アニオンを含む LDH を大気中に放置す

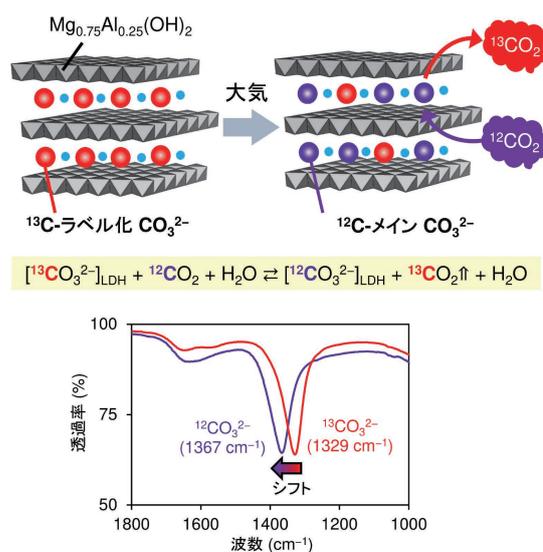


図 2 LDH における固相/気相でのアニオン交換
Adapted with permission from ref. 2. Copyright 2013 American Chemical Society.

ると酢酸を放出して CO_3^{2-} 型 LDH に変化することを報告しており⁴⁾、 CH_3COO^- が弱酸の共役塩基であり、揮発性があるため、大気中の CO_2 を取り込んで CO_3^{2-} 型 LDH に変化しつつ、炭酸 (H_2CO_3) によるプロトン化によって CH_3COOH を放出するメカニズムを提唱していたが、アカデミックな考察に留まっていた。同様の機序によって LDH から揮発性の弱酸を放出することの意義や応用は、硫化水素 (H_2S) との出会いまで 10 年ほど待つ事になる。

3. H_2S 徐放性 LDH の開発と創傷治癒への応用

硫化水素 (H_2S) は腐卵臭を有する有毒ガスとして知られ、実際、火山や下水管内で発生した高濃度 H_2S による死亡事故も報告されている。一方、草津温泉など低濃度の H_2S を含む硫黄泉は皮膚や呼吸器・循環器系の疾患に効能があることが古来より経験的に知られており、 H_2S の抗炎症・血管拡張作用に基づいている。このように、 H_2S は毒にも薬にもなるが、 H_2S を簡便かつ安全に取り扱うことができれば、高齢者や生活習慣病患者の QOL 向上に資する医療を提供できる可能性があると考え、 H_2S 徐放性 LDH の開発に着手した。

H_2S は揮発性の弱酸であることから、前述したメカニズムにより、図 3(a) のように大気中の CO_2 をトリガーとした固相/気相のアニオン交換が起こり、 H_2S を発生させることができるかもしれないと考え、ガス源となる硫化物アニオン (HS^-) を包接する MgAl-LDH (SLDH) を合成した^{5),6)}。具体的には、Cl 型 LDH を原料として、NaHS 水溶液中でアニオン交換させることにより、SLDH を得た。SLDH は乾燥窒素雰囲気下では安定であるが、大気に接触するとガスが実際に放出されることが確認された。ガス放出特性は、LDH の Mg/Al 比によっても異なり、LDH 組成が Mg/Al=2 の場合には H_2S が 2 時間ほど放出されたが、Mg/Al=3 の場合には最初の数分で終了した (図 3(b))。Mg/Al=2 の SLDH は層間が狭く、 CO_2 の層内侵入が適度に抑制されて徐放性が発現したと解される。続いて、SLDH (Mg/Al=2) を多孔性テープで挟み込み、パッチ状の構成体とした (図 3(c))。これにより、SLDH と大気の接触が適度に抑制されて、 H_2S 放出時間が更に延び、徐放性が向上した。なお、大気中の相対湿度の影響は限定的であったが、これは SLDH の層間に多くの水分子が存在しているためと考えられる。本材料はガスバリア袋の中で常温保存が可能であり、袋を開封して大気に接するだけで規定量の H_2S を徐放できる。

医療応用の一例として、創傷治癒への応用を試みた

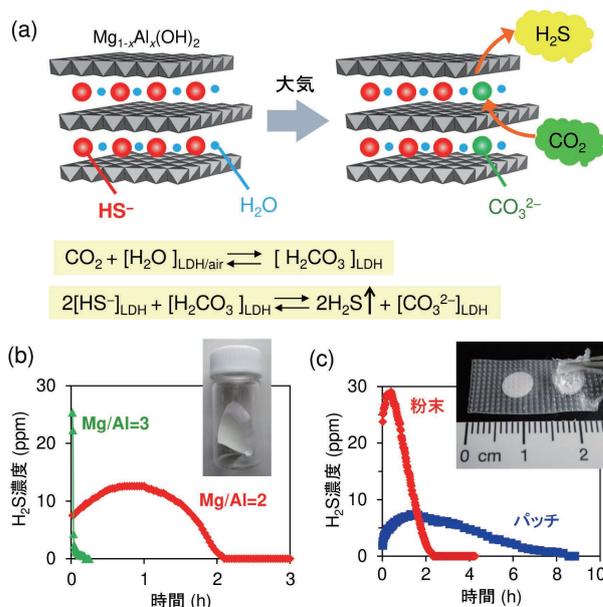


図 3 H_2S の徐放とパッチ状構成体

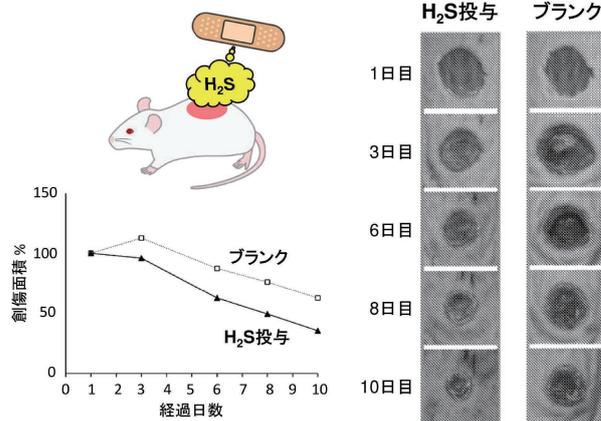


図 4 H_2S の局所投与による創傷治癒の促進

(琉球大学医学部・垣花学教授らとの共同研究)。 H_2S 徐放パッチを用いてマウスの創傷部位に対して低濃度 H_2S を局所投与したところ、コントロール群と比較して有意に創傷面積が減少し、創傷治癒を促進できることが明らかとなった (図 4)⁷⁾。糖尿病患者は血流障害や免疫力の低下によって傷の治りが遅いことが知られており、足などの壊死による切断に至る場合があるが、糖尿病モデルマウスを用いた実験においても H_2S 徐放パッチによる創傷治癒効果が確認できている。本技術は難治性創傷 (糖尿病性潰瘍・手術傷・寝たきり患者の褥瘡など) の治癒へ応用が期待できる。

4. NO 徐放性 LDH の開発と NO 吸入法への応用

一酸化窒素 (NO) は最初に発見された生理活性ガスであり、血管内皮細胞で産生された NO が血管拡張を誘起しているという大発見には 1998 年のノーベル

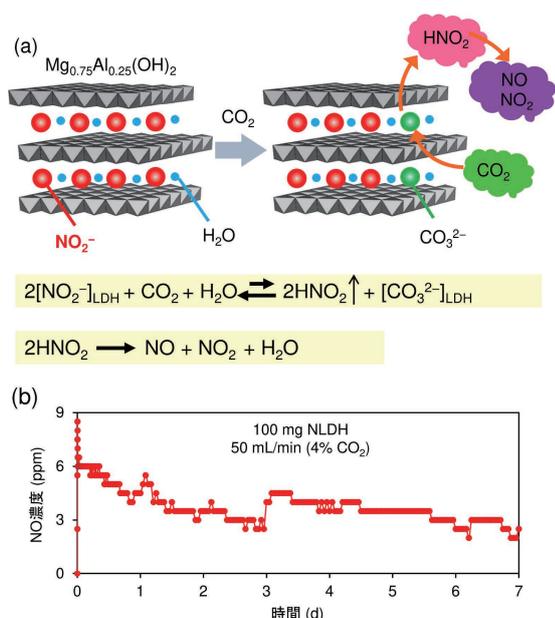


図5 NOの徐放（固相／気相のアニオン交換）

生理学・医学賞が授与されている。ニトログリセリンなどの硝酸薬が狭心症の発作を緩和するのも、代謝で生成するNOの作用である。硝酸薬は全身血圧の低下を引き起こすため過剰投与は禁物であるが、低濃度（～20 ppm）のNOを吸入すると肺血管のみを選択的に拡張して肺高血圧症や急性呼吸不全による低酸素症を改善できる。

先進国においてNO吸入法は確立された医療であり、純酸素を吸わせても低酸素症が改善しない肺高血圧症の新生児の治療には保険適用されている。しかしながら、NO供給源として重くて嵩張る高圧ガスボンベが必要なため、小規模病院・救急救命・自宅・途上国などでの使用は制限されている。安価で小型なNO発生装置があればNO吸入法を自動体外式除細動器（AED）のように社会普及できると考えて、NO徐放性LDHの開発に着手した。

ただ、NOはH₂Sと異なり、水素原子を含まない中性ガスであるため、H₂Sと同様の方法で発生させることは難しいと思われた。しかしながら、駄目元でNOと窒素の酸化数が近い亜硝酸アニオン（NO₂⁻）を含有するLDH（NLDH）を合成してみたところ、嬉しいことに、密閉したサンプル瓶の中に微量の窒素酸化物（NO_x）が溜まっていることがガス検知管でわかり、詳細な検討を進めることとした^{5),8)}。

NLDHの合成は、Cl⁻型LDHを原料として、亜硝酸ナトリウム水溶液中でアニオン交換させることにより行った。NLDHにおいても固相／気相間でのアニオン交換が起こり、大気中CO₂によってNO₂⁻がプロトン化されて亜硝酸（HNO₂）が生成する（図5(a)）。

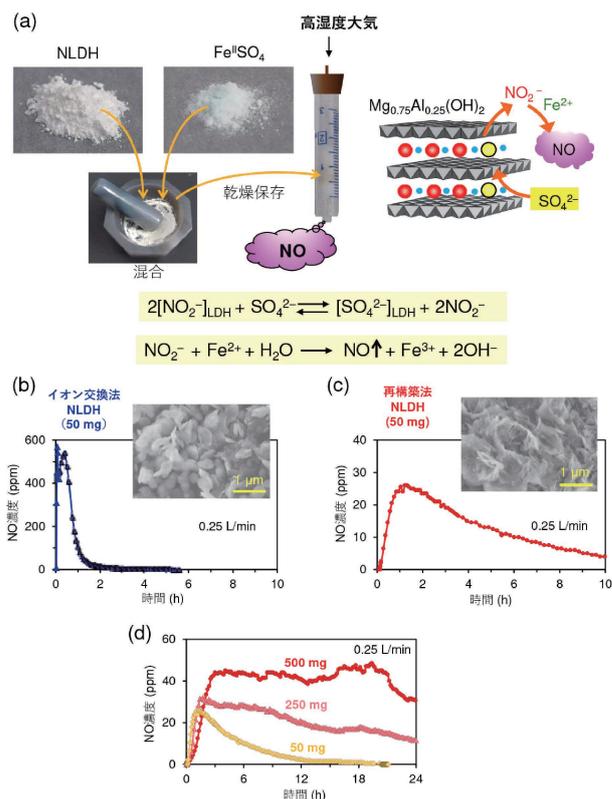


図6 NOの徐放（固相／固相のアニオン交換）
Adapted with permission from ref. 10. Copyright 2021 American Chemical Society.

HNO₂は不安定な分子であり、自発的な不均化反応によってNOとNO₂に分解する。大気中で発生するNOは1 ppm以下であったが、これはHNO₂のpKaが3程度と低く、CO₂によるプロトン化の平衡が反応物側に偏っているためである。そこで約4%のCO₂を含む呼吸を吹き込んだところ、より高濃度のHNO₂（6～7 ppm）が発生し、還元剤（Fe^{II}SO₄）を充填したカラムを通すだけで、3～5 ppm程度のNOを1週間以上に亘って徐放できた（図5(b)）。混在するNO₂は酸性ガスであり、塩基性固体（Mg(OH)₂やCa(OH)₂）を充填したカラムを用いて選択的に除去できる。

一方、前述の方法で成人の呼吸量（10 L/min）に対応するには数kgのNLDHと高濃度CO₂が必要との試算となり、非現実的であることが判明した。そこでさまざまな検討を行った結果、NLDHとFe^{II}SO₄の粉末を直接混合すると、相対湿度70%以上の大気下において高濃度NO（最大600 ppm）を数時間発生させることができた（図6(a),(b)^{5),8)}。現行のNO吸入法に用いられている高圧ガスボンベ（800 ppm NO, 窒素ベース）に匹敵する濃度である。これは、水蒸気によって固相／固相のアニオン交換が誘起されてSO₄²⁻型LDHが生成し、LDH層外に放出されたNO₂⁻がFe²⁺によって還元される現象に基づく（図6(a)）。

実は、固相／固相でのアニオン交換反応は既に報告していた⁹⁾。この論文は、NO₃⁻型LDHの赤外分光スペクトルをKBr法で測定しようとする時、高湿度下ではアニオン交換が進行してBr⁻型LDHが生成してしまうという現象を発見し、その機序を考察しただけのものであった。この知見を酸化還元反応の制御とガス発生反応に応用したのは今回が初めてである。

NO発生基礎原理を確立後、AMED橋渡しプログラム(つくば臨床医学研究開発機構)の支援を受けて、実用化に向けた改良を進めている。例えば、高温で脱炭酸した原料を用いる「再構築法」で合成したNLDHを用いるとナノ～マクロの構造欠陥によってNO徐放性が向上し(図6(c))、500 mgのNLDHで新生児の肺高血圧症の治療に必要なNOを24時間徐放できる(図6(d))¹⁰⁾。再構築法では、市販のCO₃²⁻型LDHを550℃で煅焼して層間物を除去した後に、亜硝酸ナトリウム水溶液と接触させることで、ワンポットでNLDHを大量合成できる。更に、NLDHとFe^{II}SO₄の固体混合物が乾燥状態において常温保存可能であることを見出した。通常、酸化剤(NO₂⁻)と還元剤(Fe²⁺)を混合すれば瞬時に反応してしまうが、NLDHにおいてはNO₂⁻が層間に保持されてFe²⁺と隔離されているため、酸化剤と還元剤からなるレドックス混合物を安定に保存できることが本技術の肝である。加湿した大気を送り込むと、固相／固相間でのアニオン交換が誘起されて、簡便かつ安全にNOの徐放を開始することができる。

この材料を用い、救急救命や発展途上国での使用を想定した小型NO発生装置を試作した(図7)。電動ポンプで加湿した大気を送ってNOを発生させ、水酸化カルシウムでNO₂を大気レベルまで除去して呼吸マスクにNOを供給する装置である。総重量は数百g



図7 小型NO発生装置の試作器

ラム程度であり、一式を救急箱に保管しておいて必要時に使用できる。このような簡易装置によって、あらゆる状況(TPO)に対応可能なNO吸入法を実現したいとの思いから日々研究を重ねている。

5. まとめ

LDH層間は、CO₂やH₂Oをトリガーとした界面における特異的なアニオン交換(固相／気相または固相／固相)によって、プロトン化や酸化還元反応を誘起・制御できる動的な反応場であり、H₂SやNOを徐放できることを示した。これらの生理活性ガスを簡便かつ安全に取り扱えるようになることで、新しい医療の実現が期待される。また、二酸化塩素(ClO₂)など他のガスも徐放できることを確認しており、さまざまな応用を進めている^{11),12)}。

謝辞 本研究は、AMED橋渡しプログラム(JP20lm0203010, JP22ym0126059h0001)、JSPS科研費(18H02016, 22K19904)、沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業等の支援を受けて行われました。本研究を進めるにあたってお世話になりました共同研究者の先生方、つくば臨床医学研究開発機構の先生方、連携先企業の方々、NIMSのスタッフに深く感謝申し上げます。

文献

- 1) R. Sasai, Y. Fujii, C. Moriyoshi et al., *Inorg. Chem.*, **58**, 10928 (2019).
- 2) S. Ishihara, N. Iyi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 18040 (2013).
- 3) P. Sahoo, S. Ishihara, N. Iyi et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **6**, 18352 (2014).
- 4) N. Iyi, Y. Ebina and T. Sasaki, *Langmuir*, **24**, 5591 (2008).
- 5) S. Ishihara and N. Iyi, *Nat. Commun.*, **11**, 453 (2020).
- 6) 特許登録第7117700号.
- 7) 特願2021-528202.
- 8) 特許登録第7111404号.
- 9) N. Iyi, F. Geng and T. Sasaki, *Chem. Lett.*, **38**, 808 (2009).
- 10) S. Ishihara, N. Iyi et al., *Inorg. Chem.*, **60**, 16008 (2021).
- 11) 特許登録第7179385号.
- 12) 特許登録第7160292号.

筆者紹介



石原 伸輔(いしはら しんすけ)
国立研究開発法人物質・材料研究機構 ナノアーキテクトニクス材料研究センター 主幹研究員。
[連絡先] 〒305-0047 茨城県つくば市並木1-1
国立研究開発法人物質・材料研究機構 ナノアーキテクトニクス材料研究センター フロンティア分子グループ
E-mail: ISHIHARA.Shinsuke@nims.go.jp



井伊 伸夫(いゐ のぶお)
国立研究開発法人物質・材料研究機構 ナノアーキテクトニクス材料研究センター NIMS 特別研究員, NIMS 名誉研究員。
E-mail: IYI.Nobuo@nims.go.jp