

「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」  
平成14年度採択研究代表者

伊藤 耕三

(東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授)

「トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製」

## 1. 研究実施の概要

本研究では、外部刺激により架橋点の運動の制御が可能な新規環動ゲルを創製する。その結果、外部刺激によりゲルの力学特性が劇的に変化することが期待される。本研究は、「ナノスケールで高分子がトポロジカルに拘束された弾性材料の力学特性とその動的制御」という基礎科学としての新たな研究領域を開拓するとともに、このような新規高分子ゲル材料の医療への応用展開を図ることを目的としている。

平成15年度に得られた主な成果としては、まずポリロタキサンの修飾に成功したことが挙げられる。その結果、温度やイオン環境によって架橋点の運動性が変わり、力学特性が劇的に変化することが明らかになった。また、放射光X線小角散乱を用いてノーマルバタイフライパターンとアブノーマルバタイフライパターンを観察した。すなわち、イオン環境によりスライディングの制御が可能であることを、ミクロな視点から示すことに成功した。今後は、電場や光による架橋点の運動性および力学特性の制御や、また最近見出された膨潤収縮挙動の異常性について調べるとともに、中性子小角散乱およびX線小角散乱を用いた環動ゲルの構造解析をさらに詳細に行う予定である。

## 2. 研究実施内容

環動ゲル（トポロジカルゲル）はポリロタキサンの環状分子間を架橋することで形成されるため、架橋点が動くことのできる分子構造を有している。そのため他の物理ゲルや化学ゲルとは異なる興味深い物性を示すことをこれまでに報告してきた。本研究では環動ゲルにアルキル基を導入することで熱刺激応答型の環動ゲルが得られることを見出し、この温度応答特性について検討を行った。

分子量3.5万のポリエチレングリコール（PEG）と $\alpha$ -シクロデキストリン（ $\alpha$ -CD）からポリロタキサン（PR）を調製した。次いで水酸化ナトリウムとヨウ化メチルを用いCDの水酸基の一部をメトキシ基に置換した。メチル基の導入率は反応試薬の仕込量により制御することを試みた。上記で得られたメチル化ポリロタキサンを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、そこへ架橋剤としてジビニルスルホン（DVS）を加え、ゲル化を行った。得られたゲルを精製水中に放置し、溶媒置換したところ、無色透明な環動ゲルが得

られた。

メチル化率30%、80%のポリロタキサンを用い、それぞれゲルを調製し、得られたゲルを水中で加熱したところ、メチル化率の30%のゲルでは変化は観察されなかったが、メチル化率80%のゲルでは55℃以上で白濁し、体積の収縮が観察された。次にこのゲルを室温まで冷却するとゲルは加熱前の状態に戻り、この変化が可逆的であることを確認した。加熱によりメチル化C D間の疎水相互作用により凝集体が形成され白濁が生じていると考えられる。

また、このゲルの温度に対する力学特性変化を平成14年度に導入した熱分析装置を用い水中で測定した。Fig. 1に昇温及び降温過程における上記環動ゲルの弾性率 ( $E'$ ) と体積 ( $V/V_0$ ) の連続的な変化を示した。ゲルの弾性率は27℃では8 kPaであったが、65℃

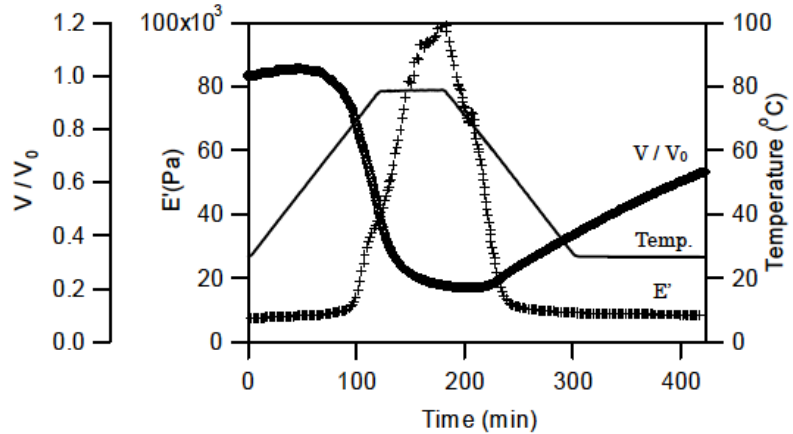


Fig. 1 Temperature dependence of elastic modulus ( $E'$ ) and volume ( $V/V_0$ ) of a slide ring gel, respectively.

近傍から急激に上昇し、80℃では100kPaに達した。冷却過程では温度の降下と同時に弾性率が低下し、期の弾性率を回復した。一方、体積は昇温過程では弾性率の上昇とほぼ同時に収縮し、降温過程では緩やかに膨張していることがわかる。以上の結果はこれらの変化が可逆的であることを示している。この感熱応答挙動は、加熱による脱水和でメチル基間の疎水相互作用が生じ、C D間に凝集（物理結合）が形成されことによるものと考えている。

環動ゲルでは高分子のネットワークが架橋点を自由に通り抜けることによって、伸張や体積変化に際し応力が分散されて局所的な負荷がかからずに均一性を保つものと考えられている。我々は架橋点に電荷を持った電解質環動ゲルを様々な溶媒で膨潤させた。このゲルを一軸伸張させて二次元X線小角散乱(SAXS)パターンを観察することで、構造の変化および滑車効果の有効性を評価した。実験は高エネルギー加速器研究機構フォトンファクトリーのBL-15Aで行った。実験の結果、良溶媒である水酸化ナトリウム水溶液中では散乱強度が非常に弱くノーマルバタフライパターン(Fig. 2a)が観察された。強アルカリにより8の字架橋点の水酸基が電離して水素結

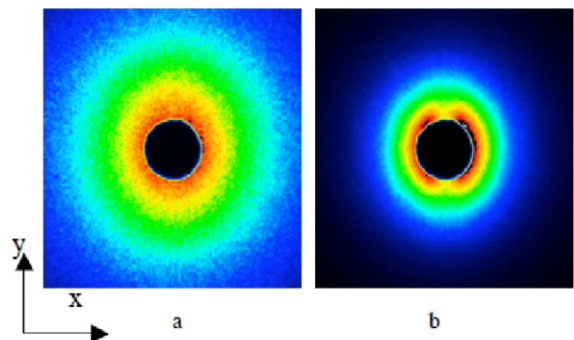


Fig. 2 Two-dimensional SAXS profiles of slide-ring gels with stretching ratio  $\lambda=2$  along x direction in (a) NaOH aqueous solution, and (b) NaCl aqueous solution.

合を抑制するため架橋点が自由に動き、滑車効果により構造が均一化されていると考えられる。一方、NaCl 水溶液中では著しく散乱が増大してアブノーマルバタフライパターンを示した (Fig. 2b)。NaCl の遮蔽効果により 8 の字架橋点が凝集して滑車効果が抑制され、不均一構造が解消されないためと考えられる。以上の結果は、溶媒環境を変化させることにより環動ゲルの滑車効果を制御できることを示唆している。

また、環動ゲルおよびそれを構成するポリロタキサン溶液中の分子の剛性および架橋点の易動性を評価するために、水酸化ナトリウム重水溶液 (NaOD) および重ジメチルスルホキシド (d-DMSO) 中での中性子散乱ならびに準弾性光散乱を行った。その結果、ポリロタキサン鎖は d-DMSO 中では棒状、NaOD 中ではガウス鎖的な形態をとっていることがわかった。また、環動ゲルの不均一性は d-DMSO 中では架橋の進行に伴い増大するのに対し、NaOD 中ではゾルーゲル転移点付近に極小があることがわかった。これらの結果より、ポリエチレングリコール鎖に包接するシクロデキストリン (CD) 分子同士が NaOD 中では CD の荷電により反発し、d-DMSO では凝集する傾向にあることがわかり、NaOD 中の方が CD の滑車効果がより大きいことが示唆された。この一連の研究は *Macromolecules* に掲載された。

さらに、光に応答して特性の変化する環動ゲルの調製を目指して、ポリエチレンオキシドの両端から原子移動ラジカル重合 (ATRP) 法を利用して、アゾベンゼンモノマーを重合させてトリブロックコポリマーを得る手法をほぼ確立した。光応答の基礎特性を把握するために、このポリマーの 2 次元モデルとして水面単分子膜を調製し、その単分子膜のナノ相分離構造を原子間力顕微鏡により観測した。光照射によってこの相分離構造が変化することが確認され、材料の変化が光で制御できる可能性が示唆された。今後、3 次元のゲル材料の調製を目指して、シクロデキストリンを包接させたロタキサンのトリブロックコポリマーの合成を試みる予定である。

### 3. 研究実施体制

東京大学柏キャンパスグループ

- ① 研究分担グループ長：伊藤 耕三 (東京大学大学院新領域創成科学研究科、教授)
- ② 研究項目：トポロジカルゲル (環動ゲル) の構造解析および動的制御の実現

名古屋大学グループ

- ① 研究分担グループ長：関 隆広 (名古屋大学大学院工学研究科、教授)
- ② 研究項目：光刺激応答環動ゲルの合成

### 4. 主な研究成果の発表 (論文発表および特許出願)

#### (1) 論文発表

○ Kohzo Ito, Takeshi Shimomura and Yasushi Okumura

“Nanostructures formed by combination of nanotube and polymer chains  
*Macromolecular Symposia*, 201, 103-110 (2003).

- Y. Nobue, R. Kurita, S. Hirano, N. Kawasaki, S. Ueno, A. Iida, T. Nishi, and Y. Amemiya  
“Spatial distribution of lamella structure in PCL/PVB band spherulite investigated with microbeam small- and wide-angle X-ray scattering  
Polymer, vol.44, 6397 - 6405 (2003)
- Yasuhiro Kawashima, Masaru Nakagawa, Kunihiro Ichimura, and Takahiro Seki  
“Photo-Orientation of Mesoporous Silica Materials via Transfer from Azobenzene-Containing Polymer Monolayer”  
Journal of Materials Chemistry, 14, 328-335 (2004). (selected as a hot article and cover picture)
- Nobuyuki Zettsu, Takashi Fukuda, Hiroo Matsuda, and Takahiro Seki  
“Unconventional Polarization Character in Rapid Photoinduced Material Motion of Liquid Crystalline Azobenzene Polymer Films”  
Applied Physics Letters, 83 (24), 4960-4962 (2003).
- Masaru Nakagawa, Nozomi Nawa, Takahiro Seki, Tomokazu Iyoda  
“Photoinduced Polar Transition of Substrate Surfaces by Photodegradable Cationic Adsorbate Monolayers”  
Langmuir, 19(21), 8769-8776 (2003).
- Takashi Ubukata, Masahiko Hara, Kunihiro Ichimura, Takahiro Seki  
“Phototactic Transport Motions of Polymer Film for Micropatterning and Alignment of Functional Materials”  
Advanced Materials, 16 (3), 220-223 (2004).
- Takashi Ubukata, Kunihiro Ichimura, and Takahiro Seki  
“Photocontrollable Phase Separation in Two-Dimensional Molecular Films”  
The Journal of Physical Chemistry B, 107, 13831-13837 (2003).
- Toru Kobayashi, Takahiro Seki  
“Odd-Even Effects in Azobenzene-Urea Amphiphiles”  
Langmuir, 19(22), 9297-9304 (2003).
- 小林 徹、関 隆広  
“尿素頭部を有したアゾベンゼン誘導体単分子膜の充填状態の湿度応答性”  
高分子論文集, 60, 569-574 (2003).
- Daisuke Ishii, Masaru Nakagawa, Takahiro Seki, Tomokazu Iyoda  
“Preparation of Copper Tubes with a Submicron Pore”  
Transactions of the Materials Research Society Japan, 28(3), 577-580 (2003).

- Nozomi Nawa, Masaru Nakagawa, Tomokazu Iyoda, Takahiro Seki  
“Relationship of Zeta Potential to Molecular Structure of Multivalent  
Cationic Adsorbates on Silica and PET Substrate”  
Transactions of the Materials Research Society Japan, 28(3), 573-576 (2003).

(2) 特許出願

H15年度特許出願件数：0件（CREST研究期間累積件数：0件）