

「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トポロジカルゲル（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16年度に得られた主な成果としては、まず環動ゲルが数多くの点で従来の化学ゲルとは異なる膨潤収縮挙動を示すことを明らかにした。例えば、従来のイオン性化学ゲルが体積相転移を示すのに対して、環動ゲルは連続的に膨潤収縮する。放射光を用いたX線小角散乱やAFMを用いた局所力学測定の結果から、この挙動が架橋点の自由な動きによるマイクロ相分離構造に起因することを示した。同時に、従来の化学ゲルの10倍以上の24,000倍にも膨潤するトポロジカルゲルを作成することにも成功した。

散乱実験では、中性子小角散乱でもノーマルバタフライパターンとアブノーマルバタフライパターンを示すことが明らかになった。また、この劇的なバタフライパターンの変化が、膨潤収縮挙動と同様に架橋点の自由な動きによるマイクロ相分離構造に起因することを示した。アブノーマルバタフライパターンの場合は、マイクロ相分離を起こして滑車の動きが凍結されている。さらに、バタフライパターンと力学特性が強く相関しており、滑車の動きが凍結されているアブノーマルバタフライパターンの場合は、従来の化学ゲルと同様の力学特性を示すことを明らかにした。

新規環動ゲルの合成としては、光架橋による環動ゲルの作成に成功した。今後は、光を用いた架橋点の運動性および力学特性の制御を行う予定である。

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、化学ゲルとは大きく異なるトポロジカルの特異な膨潤収縮挙動について、放射光X線小角散乱

法も用いて詳細に検討を行った。

分子量3.5万または50万のポリエチレングリコール（PEG）と α -シクロデキストリン（ α -CD）からポリロタキサン（PR）を調製した。架橋剤としては塩化シアヌルを用い、次いでグリシン処理を行うことにより、架橋点にイオン性基を導入した。滴定測定から、 α -CD 1個あたり0.7個のカルボキシル基が付加していることが分かった。溶媒置換による膨潤収縮挙動の測定は、二酸化炭素の影響を除くために密閉化で行った。分子量50万のポリエチレングリコールを用いた場合には、最高で24,000倍という従来の化学ゲルに比べて1桁以上膨潤するゲルを作成することに成功した。また放射光を用いたX線小角散乱は、フォトンファクトリーBL-15Aにて行った。

図1に水-エタノール混合系の膨潤収縮挙動を示す。化学ゲルと違って体積相転移を示さないことが分かる。この理由を調べるために、放射光を用いてX線小角散乱を測定したところ、図2に示すように、アセトン濃度が高くなり体積が変化するところで散乱強度にピークが現れることが明らかになった。このピークはマイクロ相分離が生じていることを示唆している。通常、ゲルの場合には、マイクロ相分離を起こすと高分子濃厚相と高分子希薄相との界面での歪エネルギーが大きくなるために、ゲル全体の歪エネルギーが莫大になってしまう。したがって、一般にゲルの場合には安定なマイクロ相分離を起こしにくく、通常はゲルが全体として膨潤あるいは収縮して、いわゆる体積相転移を示すことになる。これに対して環動ゲルの場合には、架橋点が動くことで界面の歪エネルギーを緩和し、安定なマイクロ相分離構造を起こしていると考えられる。したがって、環動ゲルの場合には、ゲル全体として膨潤収縮するのではなく、ゲル内部で高分子濃厚相と高分子希薄相のマイクロ相分離が生じ、環境の変化に応じて相の体積分率が変わることで、全体としては連続的に体積変化することになる。

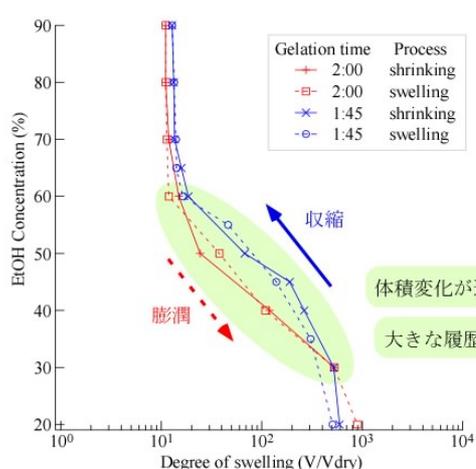


図1. 水-エタノール系の膨潤収縮挙動。

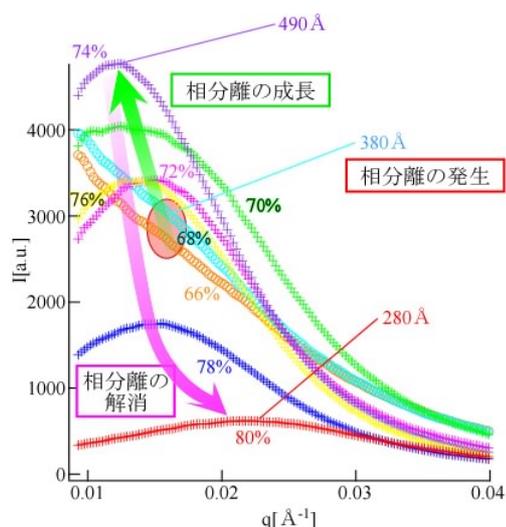


図2. 水-アセトン系のX線小角散乱強度の散乱波数依存性。

環動ゲルに特徴的な「動く」架橋点の確証および可動性の限界について検討するために、延伸下における小角中性子散乱(SANS)実験を行った。化学架橋ゲルの架橋点は、共有結合により構成され、ゲル網目内に不均一に分散しているため、延伸によって、延伸方向に不均一性が增大することが分かっている。環動ゲルの場合、架橋点はゲル網目の弾性エネルギーを最小化しようとして高分子鎖に沿って自由に動くことが予測される。図3には、異なる架橋剤濃度0.75%(CX075)および2.0%(CX20)の二次元SANSパターンを示した。延伸方向は水平方向である。未延伸状態では均一なパターンを示している。CX075では、延伸と共に延伸方向に対して垂直方向に強度が分布するノーマルバタフライパターンを示した。この結果は、架橋点が有効に動くことにより高分子ゲル中の高分子鎖は溶液のような自由な振る舞いをしていることを意味している。それに対し、架橋剤濃度の高い場合、延伸方向と同じ方向に強度が分散し、従来の化学架橋ゲルと同様の結果を示した。架橋点の増加により架橋点の可動性が有効に働かなくなり、高分子ゲル中の不均一性が抑制されないと解釈できる。これらの結果は、高分子ゲル研究において初めて得られた結果となった。

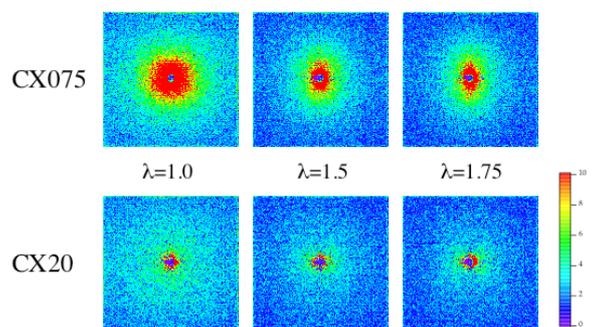


図3. 延伸した環動ゲルの中性子小角散乱パターン。

図3には、異なる架橋剤濃度0.75%(CX075)および2.0%(CX20)の二次元SANSパターンを示した。延伸方向は水平方向である。未延伸状態では均一なパターンを示している。CX075では、延伸と共に延伸方向に対して垂直方向に強度が分布するノーマルバタフライパターンを示した。この結果は、架橋点が有効に動くことにより高分子ゲル中の高分子鎖は溶液のような自由な振る舞いをしていることを意味している。それに対し、架橋剤濃度の高い場合、延伸方向と同じ方向に強度が分散し、従来の化学架橋ゲルと同様の結果を示した。架橋点の増加により架橋点の可動性が有効に働かなくなり、高分子ゲル中の不均一性が抑制されないと解釈できる。これらの結果は、高分子ゲル研究において初めて得られた結果となった。

新規環動ゲルとして、光架橋による環動ゲルの作成に成功した。ポリロタキサン中の α -CDのOH基の一部を3-メタクリロイルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基に置換し、ジメチルスルフォキシドに溶解して、イルガキュア500(チバガイギ社製、1-ヒドロキシ-シクロヘキシル-フェニル-ケトンとベンゾフェノンとの共融混合物)を加え攪拌した。この溶液へ超高圧水銀灯(350W)を用いて光照射を行うと、約30秒で無色透明のゲルが得られた。通常光架橋によるゲルは伸長性が乏しいのに対して、光架橋性環動ゲルは、通常環動ゲルと同様に高い伸長性を示す。

また、光による特性制御のため、PEGの両末端にハロゲン原子を有する化合物を結合しておき、ATRP法にてアゾベンゼンを有するモノマーを重合することにより、ABA型ブロックコポリマーを合成した。別の光応答ゲル系の構築アプローチとして、架橋部位への光応答機能を付与する目的で、シクロデキストリンの環動ユニットにアゾベンゼンを導入する調製手法の探索を行った。シクロデキストリンへのアゾベンゼンの導入として、これまで使用してきたアルキルテールとスペーサーを有するアゾベンゼン誘導体を用いると、水への溶解性が著しく落ちることが判明した。オキシエチレンオキシドスペーサーを用いるなど水との親和性をあげる工夫を行うことで良好なゲル作成が可能であることが分かった。

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

(国際)

- Takeshi Karino, Mitsuhiro Shibayama, Yasushi Okumura and Kohzo Ito; “SANS Studies on Spatial Inhomogeneities of Slide-Ring Gels” , *Macromolecules*, **37**, 6177-6182(2004)
- Nobuyuki Zettsu, Takashi Ubukata and Takahiro Seki, “Two-Dimensional Manipulation of Poly(3-dodecylthiophene) Using Light-Driven Instant Mass Migration as a Molecular Conveyer,” *Japanese Journal of Applied Physics*, **43** (9A/B), L1169-L1171 (2004).
- Takahiro Seki, Dynamic Photoresponsive Functions in Organized Layer Systems Comprised of Azobenzene-Containing Polymers, *Polymer Journal*, **36**(6), 435-454 (2004).
- Sadaki Samitsu, Takeshi Shimomura, Kohzo Ito, Masahiko Hara; “Immobilization of molecular tubes on self-assembled monolayers of α -cyclodextrin and dodecanethiol inclusion complexes” , *Applied Physics Letters*, **85**(17), 3875-3877(2004).
- Nobuyuki Zettsu, Takashi Ubukata, and Takahiro Seki, “Highly Efficient Photogeneration of Surface Relief Structure and its Immobilization in Cross-linkable Liquid Crystalline Azobenzene Polymers,” *Macromolecules*, **37**, 8692-8698 (2004).
- Nozomi Nawa, Masaru Nakagawa, Takahiro Seki, Tomokazu Iyoda, “Photopattern Shapes of a Photodegradable Polyelectrolyte Monolayer Affected by an Ionic Strength of Aqueous Developer Solutions,” *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **29**, 881-884 (2004).
- Nobuyuki Zettsu, Takashi Ubukata, Masahiko Hara, Takahiro Seki, “Two-dimensional Manipulation of π -conjugated Polymer by means of Instant Mass

Migration,” *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **29**, 3139-3142 (2004).

- Kunihiro Ichimura, Akira Igarashi, Koji Arimitsu, and Takahiro Seki, “Polymers with Base-amplifying Side Chains: Synthesis and Properties” , *Journal of Photopolymer Science and Technology*, **17**, 433-434 (2004).
- Takashi Ubukata, Takeshi Higuchi, Nobuyuki Zettsu, Takahiro Seki, and Masahiko Hara, “Spontaneous Motion Observed in Highly Sensitive Surface Relief Formation System,” *Colloids and Surfaces A*, **257/258**, 123-126 (2005).
- Takahiro Seki, Shusaku Nagano, Yasuhiro Kawashima, Nobuyuki Zettsu, Takashi Ubukata, “Light-Driven Organized Layer Materials,” *Molecular Crystals, Liquid Crystals*, **430**, 107-114 (2005).
- Haruhiko Fukumoto, Shusaku Nagano, Nobuhiro Kawatsuki, and Takahiro Seki, “Photo-orientation of mesoporous silica thin films on photo-crosslinkable polymer film,” *Advanced Materials*, **17(8)**, 1035-1039 (2005).
- Masaru Nakagawa, Daisuke Ishii, Ken’ ichi Aoki, Takahiro Seki, Tomokazu Iyoda, Tubular and Twisted Ni-P Fibers Molded from Recyclable Organic Templates of Hydrogen-Bonded Supramolecular Assemblages, *Advanced Materials*, **17(2)**, 200-205 (2005).

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：6件（CREST研究期間累積件数：6件）