

「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 17 年度に得られた主な成果としては、まずポリロタキサンが修飾なしで可溶な溶媒を新たにいくつか発見した点である。これにより、新規修飾反応が可能になっただけでなく、ポリロタキサンの繊維化・フィルム化が可能になった。また、当初はゲルの分野だけに限られていた可動な架橋点という概念が、液体を含まない高分子材料全般に適用できる（環動高分子材料）ことが明らかになってきた。これによって、環動ゲルまたは環動高分子材料の用途が飛躍的に広がることになり、広範な用途に応じた材料設計が可能になった。さらに、今年度は新たに中性子スピネコー法を用いた環動ゲルのダイナミクスについての予備実験を行うとともに、ゲル材料に光応答性を付与するアプローチとして、光応答表面層を設ける方法を開発した。

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。今年度は、まずポリロタキサンが修飾なしで可溶な溶媒を新たにいくつか発見した。これにより、新規修飾反応が可能になっただけでなく、ポリロタキサンの繊維化・フィルム化が可能になった。

ポリエチレングリコール（PEG）やシクロデキストリン（CD）は様々な溶媒に溶解するのに対して、PEGとCDから構成されるポリロタキサンの良溶媒は、ジメチルスルフォキシド（DMSO）や水酸化ナトリウム（NaOH）水溶液などの少数に限られていた。今回我々は、ポリロタキサンが、ジメチルアセトアミド（DMAc）に塩化リチウム（LiCl）や臭化リチウム（LiBr）を8～10%溶解した溶液に良く溶解することを見出した。前者はこれまで、セルロースやキチンなどの結晶性天然多糖類、あるいはポリアミド類の良溶媒として研究が進められてきたが、同様にポリロタキサンを室

温 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ 程度の温度でよく溶解することが分かった。この溶液系の開発により、ポリロタキサンとセルロース等とのブレンドポリマーの調製、およびDMSO中では不可能だったアセチル化・酸クロリド反応・ダンシル化などを用いて、各種の修飾ポリロタキサン調製を行うことができた。

またこのポリロタキサンは、アルキルイミダゾリウムカチオンを含むイオン性液体や、アミノオキシド類の一種であるN-メチルモルホリン-N-オキシド (NMMO) 一水和物にも溶解することが見出された。前者は揮発しない熔融塩であり、回収可能なためグリーンケミストリーの分野で近年大きな注目を浴びているが、ポリロタキサンの溶解のみならず、ポリロタキサンを架橋して調製したゲル（環動ゲル）の網目に浸入しよく膨潤させて、イオン性液体を含むゲルを形成することも明らかになった。イオン性液体にポリロタキサンが溶解するようになった事実は大きな応用面での可能性を示唆する。NMMOは工業用再生セルロース繊維「テンセル®」の溶媒として用いられているが、その過程内では溶媒を100%回収可能なクローズドシステムを実現している。またセルロースとポリロタキサンとのブレンドポリマーが形成可能なことを意味しており、実際に両者をブレンドしたゲル状フィルムの形成に成功している。

このような新規溶媒を用いることにより、様々なイオン性基、非イオン性基、液晶性分子や両親媒性分子を修飾したポリロタキサンを合成することに成功した。当研究室で調製されたポリロタキサン誘導体の一部を図1に示す。

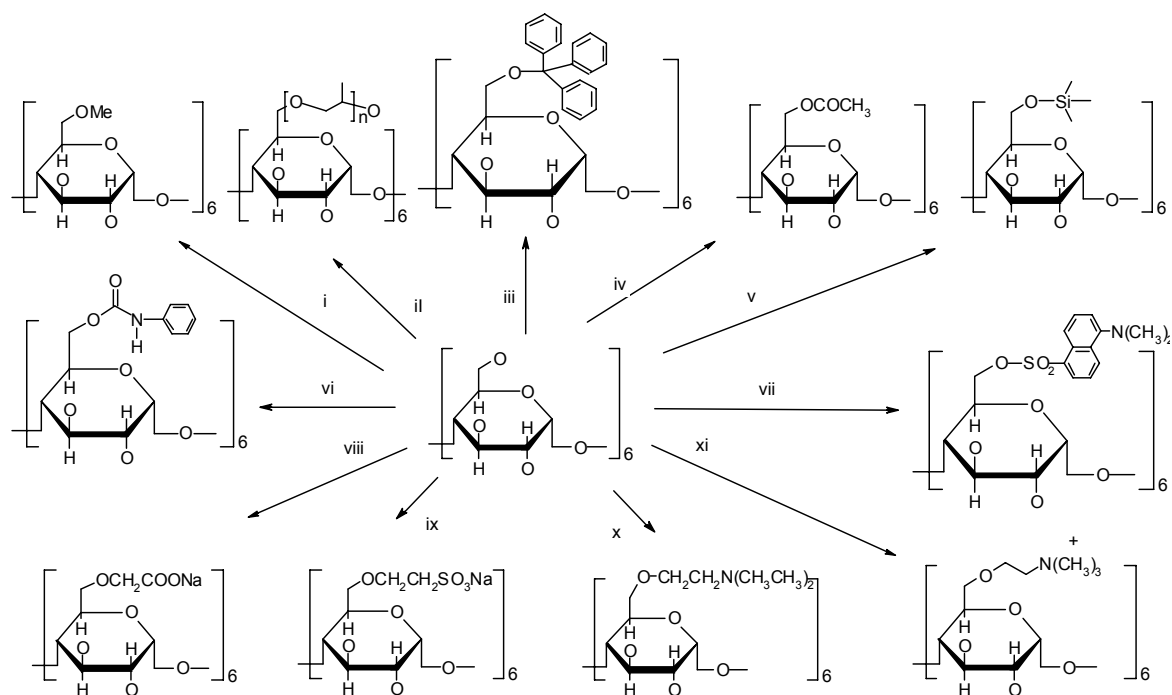


図1. 当研究室で調製されたポリロタキサン誘導体の一部（CD部位のみ示す。便宜上6位の1級水酸基のみ反応したように記述するが、実際は(iii)のトリチル化を除いて他の水酸基にも同様に反応が進行する）。(i)メチル化、(ii)ヒドロキシプロピル化、(iii)トリチル化、(iv)アセチル化、(v)トリメチルシリル化、(vi)フェニルカルバメート化、(vii)ダンシル化、(viii)カルボキシメチル化、(ix)スルホエチル化、(x)ジエチルアミノエチル化、(xi)4級アンモニウム化。

散乱については、前年度に引き続き架橋点の可動性について小角中性子散乱による一軸延伸下での環動ゲルの構造解析を進めている。水酸化ナトリウム重水溶液(NaOD)中ではCDの水酸基の

解離により分子分散しているのに対し、重ジメチルスルホキシド(DMSO)中では CD 分子同士が会合していることが明らかになった。延伸下での 2 次元小角中性子散乱パターンは、ノーマルパタフライパターン(延伸方向に対して垂直方向に散乱強度が増加)を示しており、延伸による架橋不均一性の増加は観測されていない。DMSO に比べて NaOD 溶液系では延伸によるパターン変化が鈍化している。これはシクロデキストリン分子同士の静電反発の為にゲル構造が均一になるようにするためと解釈できる。また、今年度は新たに中性子スピンエコー法を用いた環動ゲルのダイナミクスについての予備実験を行った。中性子スピンエコー法は高分子鎖の運動を測定するのに最も適した装置である。従来高分子ゲルの結果では長時間側に架橋による凍結された運動が観測されている。それに対し、NaOD 水溶液中にて得られた環動ゲルの運動は、高分子鎖の運動を記述する Zimm モードで記述されることを示唆する結果が得られた。

ゲル材料に光応答性を付与するアプローチとして、ゲル（ヒドロキシエチルメタクリレートとオリゴエチレンオキシドをもつメタクリレート成分とする架橋体）の表面のみにアゾベンゼンの酸クロリド誘導体を用いて光応答表面層を設ける方法を開発した。約 20nm 程度の分子層を設ければ、アゾベンゼンのトランス/シス異性化状態の変化で水の透過性（膨潤挙動）を大きく変化させることが示された。今後は環動ゲルのシクロデキストリンの水酸基を利用して、環動ゲルの表面にこの光応答分子層を設けることを試みる。さらに環動ゲルの架橋部位にアゾベンゼンを導入する手法探索を行い、膨潤性の光応答を試みる。

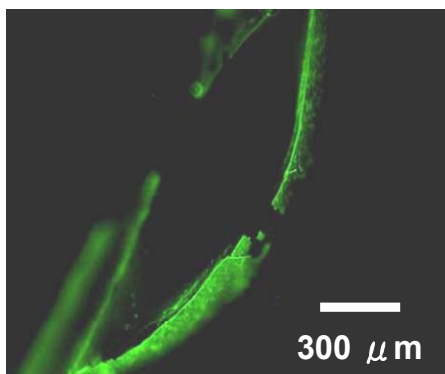


図 2. 疎水性蛍光プローブでゲル全体を染めた際の発光挙動。ゲル表面のみに疎水性アゾベンゼン分子層が導入されていることが確認できる。

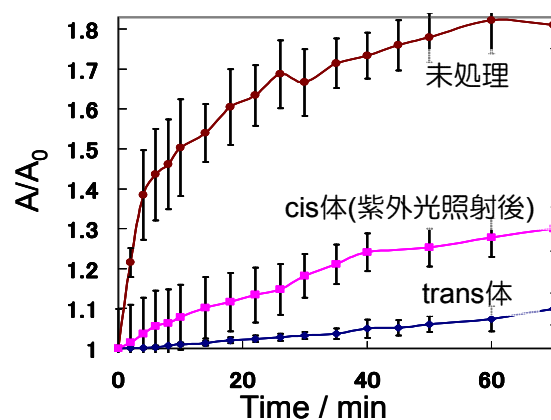


図 3. 未処理のゲルとアゾベンゼン表面層設けたゲルにおける水への膨潤挙動。アゾベンゼン分子層がトランス型であるかシス型であるかで膨潤挙動が大きく異なる。

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：研究項目：環動ゲルの構造解析および動的制御の実現

イオン環境、温度、電場などの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合成し、中性子散乱・X線小角散乱などを用いた構造解析と外部

刺激による力学特性の動的制御の実現を目指す。環動ゲルの各成分の中から、外部刺激に敏感に反応し、架橋点の運動が顕著に阻害されることが確定的な組み合わせを選択し、新規環動ゲルを合成する。次に、環動ゲルに外部刺激を与えながら、中性子散乱・X線小角散乱などを用いて、環動ゲルの構造、架橋点の運動の変化を詳細に調べる。同時に力学特性を測定し、巨視的な力学特性と微視的な架橋点の運動の相関を詳細に解明する。以上のような測定によって系統的に得られた結果を理論的に解析し、外部刺激によって力学特性が大きく変化する環動ゲルの材料設計にフィードバックする。本研究は、目標の達成には是非とも必要である。

「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：研究項目：光刺激応答環動ゲルの合成

光によって力学特性・界面特性が顕著に変化する新規な環動ゲルを創出することを目的とする。光応答を効果的に発現させるために分子配列や界面設計を考慮に入れながら、アゾベンゼン等の光反応部位を組み込んだ環動ゲルを合成する。電場や光に応答して力学特性・界面特性が顕著かつ高速に変化し、変形や移動が誘起される新たな機能性ゲルの創成を行う。本研究は、目標の達成に必要な不可欠である。具体的には ATRP 法により、ポリエチレンオキシドの両末端にアゾベンゼンセグメントを導入した高分子を合成し、この界面展開特性とゲルの調製法の探索を行う。

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

（1）論文（原著論文）発表

- Jun Araki, Changmin Zhao and Kohzo Ito; “Efficient Production of Polyrotaxanes from α -Cyclodextrin and Poly(ethylene glycol)”, *Macromolecules*, **38**(17), 7524 – 7527(2005).
- Changming Zhao, Yusuke Domon, Yasushi Okumura, Satoshi Okabe, Mitsuhiro Shibayama and Kohzo Ito; “Sliding mode of cyclodextrin in polyrotaxane and slide-ring gel”, *Journal of Physics: Condensed Matter*, **17**, S2841–S2846(2005).
- Takeshi Karino, Yasushi Okumura, Changming Zhao, Toshiyuki Kataoka, Kohzo Ito and Mitsuhiro Shibayama; “SANS studies on deformation mechanism of slide-ring gel”, *Macromolecules*, **38**, 6161-6167(2005).
- Tetsu Kitamura, Suguru Nakaso, Norihiro Mizoshita, Yusuke Tochigi, Takeshi Shimomura, Masaya Moriyama, Kohzo Ito and Takashi Kato; “Electroactive supramolecular self-assembled fibers comprised of doped tetrathiafulvalene-based gelators”, *Journal of the American Chemical Society*, **127**(42), 14769-14777(2005).

- Takeshi Shimomura, Tomonori Akai, Masanari Fujimori, Seiji Heike, Tomihiro Hashizume and Kohzo Ito; “Conductivity Measurements of insulated molecular wire formed by molecular nanotube and polyaniline”, *Synthetic Metals*, **153**, 497-500(2005).
- Sadaki Samitsu, Takahiro Iida, Masanari Fujimori, Seiji Heike, Tomihiro Hashizume, Takeshi Shimomura and Kohzo Ito; “Conductivity Measurements of PEDOT nanowires on nanoelectrodes”, *Synthetic Metals*, **152**, 497-500(2005)
- Jun Araki, Kohzo Ito, New solvent for polyrotaxane. I. “Dimethylacetamide/lithium chloride (DMAc/LiCl) system for modification of polyrotaxane”, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **44**(1), 532 – 538 (2006).
- Sohei Kadota, Kenji Aoki, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, “Photocontrolled Microphase Separation of a Block Copolymer in Two Dimensions,” *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8266-8367 (2005).
- Haruhiko Fukumoto, Shusaku Nagano, Nobuhiro Kawatsuki, and Takahiro Seki, “Synthesis of Photo-aligned Mesoporous Silica Thin Films on Photo-crosslinkable Polymer Film,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, **30**(2), 361-364 (2005).
- Shusaku Nagano, Takahiro Seki, “Ideal Spread Monolayer of Fully Hydrophobic Polysilane, Poly(methyloctylsilane), with the Assist of Liquid Crystal Monolayer”, *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **30**(3), 663-666 (2005).
- Sohei Kadota, Shusaku Nagano, and Takahiro Seki, “2D Nanophase Separation in Monolayers of Triblock Copolymer Having Azobenzene Moiety”, *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **30**(3), 659-662 (2005).
- Kazuya Kuroishi, Mu-Pei Chen, Yoshotaka Kitamoto, Takahiro Seki, “Fabrication of Nanoparticle-assembly Assisted by Fatty Acid Molecules”, *Electrochimica Acta*, **51**(5), 867-869 (2005).
- Norihiro Mizoshita, Takahiro Seki, “Flat Orientation of Hydrophobic Cores Induced by Two-Dimensional Confinement of Flexible Bolaamphiphiles at the Air-Water Interface”, *Langmuir*, **21**, 10324-10327 (2005).
- Yuichi Morikawa, Shusaku Nagano, Kazuhito Watanabe, Kaori Kamata, Tomokazu Iyoda, Takahiro Seki, Optical Alignment and Patterning of Nanoscale Microdomains in a Block Copolymer Thin Film, *Advanced Materials*, **18**(7), 883-886 (2006).
- Norihiro Mizoshita, Takahiro Seki, Organized Structures of Flexible Bolaamphiphiles with Trisiloxane Spacers: Three- and Two-Dimensional Molecular Assemblies with Different Molecular Conformation, *Soft Matter*, **2**, 157 – 165 (2006).
- Haruhiko Fukumoto, Shusaku Nagano, Nobuhiro Kawatsuki, Takahiro Seki Photoalignment Behavior of Mesoporous Silica Thin Films Synthesized on a Photo-crosslinkable Polymer Film, *Chemistry of Materials*, **18**(5), 1226-1234 (2006).
- Haruhiko Fukumoto, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, In-situ Polymerization of Liquid Crystalline Monomers within Photo-aligned Mesoporous Silica Thin Film, *Chemistry Letters*, **35**(2), 180-181

(2006).

- Kazuki Ito, Hironari Kamikubo, Naoto Yagi and Yoshiyuki Amemiya, “Correction Method and Software for Image Distortion and Nonuniform Response in Charge-Coupled Device-Based X-ray Detectors Utilizing X-ray Image intensifier”, *Japanese Journal of Applied Physics*, **44** (12), 8684-8691 (2005)
- Takashi Sakurai, Yoshinobu Nozue, Tatsuya Kasahara, Kohji Mizunuma, Noboru Yamaguchi, Kohji Tashiro, Yoshiyuki Amemiya, “Structural deformation behavior of isotactic polypropylene with different molecular characteristics during hot drawing process”, *Polymer*, **46**, 8846–8858 (2005).
- Shibayama, M; Nagao, M; Okabe, S; Karino T., “A New Approach for Evaluation of Incoherent Scattering from Hydrogen-Containing Materials”, *Journal of Physical Society of Japan*, **74**, 2728 (2005).
- Okabe, S; Nagao, M; Karino, T; Watanabe, S; Shibayama M., “Upgrade of the 32 m Small-angle Neutron Scattering Instrument, SANS-U”, *Journal Applied Crystallography*, **38**, 1035 (2005).
- Shibayama, M; Karino, T; Miyazaki, S; Okabe, S; Takehisa, T; Haraguchi, K, “Small-Angle Neutron Scattering Study on Uniaxially-Stretched Poly(N-isopropyl acrylamide)-Clay Nanocomposite Gels”, *Macromolecules* **38**, 10772 (2005).
- M. Shibayama, S. Ozeki, and T. Norisuye; “Real-Time Dynamic Light Scattering on Gelation and Vitrification”, *Polymer*, vol. 46, 2005, 2381-2388.
- P. Dastidar, S. Okabe, K. Nakano, K. Iida, M. Miyata, N. Thonai and M. Shibayama; “Facile Syntheses of a New Class of Supramolecular Gelators Following Combinatorial Library Approach: Dynamic Light Scattering (DLS) and Small Angle Neutron Scattering (SANS) Studies”, *Chem. Mater.*, vol.17, 2005.4, 741-748.
- F. Ikkai, M. Shibayama; “Inhomogeneity Control in Polymer Gels”, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, Highlight, vol. 43, 2005, 617-628.

(2) 特許出願

H17 年度出願件数 : 38 件 (CREST 研究期間累積件数 : 44 件)