

「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 18 年度に得られた主な成果としては、まず光応答性環動ゲルが実現したことである。これにより、当初の目標であった、温度、電場、溶媒環境および光の外部刺激により架橋点の運動性が変化し、力学特性が劇的に変化する環動ゲルが創製できたことになる。また、今年度は温度応答性を示すメチル化ポリロタキサンについて、力学測定や中性子小角散乱、熱測定などの手法を用いて詳細な測定を行った結果、温度上昇とともにシクロデキストリンの凝集が起こっていることを確認することができた。さらに、2次元小角X線散乱法を用いて環動ゲルの延伸下における構造変化を解析し、溶媒が架橋点凝集、滑車効果の発現/消失に及ぼす影響を明らかにした。本研究成果は、*Macromolecules* 誌の表紙として採用された。

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、まず温度応答性を示すメチル化ポリロタキサン（MePR）について、微視的な構造観察法であるX線散乱と中性子小角散乱、巨視的な物性を与える熱量測定およびレオロジー測定などを併用することにより、MePR溶液のマイクロ構造とマクロな物性の関係についての詳細な研究を行った。この結果、MePRヒドロゲルは、疎水性相互作用により高温でマイクロ相分離を示すゲルであるにもかかわらず、シクロデキストリン（CD）の微結晶化によりネットワークが形成されるといった特異な性質を示すことが分かった。これは、ポリロタキサン内部において、CDの主鎖方向への配列が容易であるというポリロタキサン特有の超分子構造に起因するものである。またMePRのゾルーゲル転移は、温度に対する臨界現象であることが、レオロジー測定の結果から明らかと

なった。さらにメチル化率とゾルーゲル転移の関係について詳細に検討した結果、メチル化CDの疎水性相互作用による規則構造形成と、残存水酸基の寄与による水和構造の解離という2種類の機構が競合していることが分かった。続いてこのMePRを架橋することにより環動ゲルを合成し、中性子小角散乱を用いて微細構造の温度依存性を詳細に調べた結果、温度上昇とともに架橋点の凝集が起こっていることが明らかになった。この温度応答性環動ゲルにおいて、温度上昇に伴う凝集力を制御した結果、体温付近（37℃）で数十秒の間に熱可逆的な転移を示す環動ゲルの作成に成功した。すなわち、室温において透明で膨潤している環動ゲルが、皮膚に当てるとすぐに白濁と収縮を示すことになる。このような新規ゲル材料は、医療への応用展開が期待される。

次に、2次元小角X線散乱法を用いて環動ゲルの延伸下における構造変化を解析した。未延伸のゲルについて、良溶媒下では等方的な散乱像が測定され、散乱強度曲線は Gauss 鎖起因の散乱関数で表すことができた。それに対して貧溶媒下では散乱強度曲線は Gauss 鎖起因の散乱関数では記述できず、Kratky プロットを用いることで凝集体の形成が明確に示された。これらの結果から良溶媒下では架橋点が一様に分散しているのに対して、貧溶媒下では架橋点が凝集していることが示唆された。

ゲルを一軸延伸した際にも良溶媒下での環動ゲルは等方的な散乱像を示した。これは架橋点を高分子鎖が通り抜ける滑車効果により、延伸下での異方的な構造不均一性が解消しているためであると考えられる。それに対して貧溶媒下では、(A) 小角側ではバタフライパターンとして知られる異方的な散乱像、(B) 広角側では延伸と垂直な方向に長軸をもつ楕円状の散乱像、という特徴的な散乱像変化を示した。前者は架橋点分布が延伸方向に疎密をもつことを示し、後者は高分子鎖が延伸方向に引き延ばされていることを示している。これらの散乱像変化は従来の化学ゲルにおけるものと同様であり、貧溶媒下の環動ゲルでは滑車効果が働いていないことを表している。このように、2次元小角X線散乱法を用いて溶媒が架橋点凝集、滑車効果の発現/消失に及ぼす影響を明らかにした。

最後に光応答性環動ゲルについて述べる。環動ゲルのシクロデキストリン環の水酸基を利用して光応答性アゾベンゼンを導入し、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た。Advanced Softmaterials 社製のポリロタキサンのシクロデキストリン上へ3種類のアゾベンゼン誘導体を結合させた。このポリロタキサンに 1,1-carbonyl diimidazole を反応させることにより良好な8の字架橋が進行した。精製・乾燥後もジメチルスルホキシド（DMSO）中に浸漬したところ大きく膨潤した。

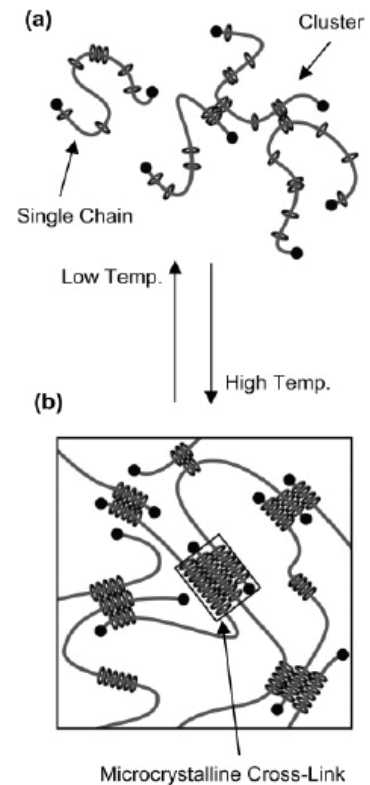


図1. 温度応答性環動ゲルのゾルーゲル転移。

その挙動は一旦大きく膨潤した後に収縮がおき平衡状態に達するという、環動ゲル固有の挙動を示した。紫外光および可視光照射によって可逆的に膨潤収縮が誘起され、光応答環動ゲルの創出に成功した。光照射により大きいものでは 100%程度の体積変化が観測された。これはアゾベンゼン系光応答ゲルの体積変化としては従来に無い大きな応答であり、大きな伸張が可能な環動ゲルの特徴が反映されたものと考えている。

最終年度においては、新たにシリカコロイド結晶を鋳型に用いた構造色を示す環動ゲルの創製を試みるとともに、ハイドロゲル表面の光機能化、光応答環動ゲル、構造色環動ゲルの研究を総括する。

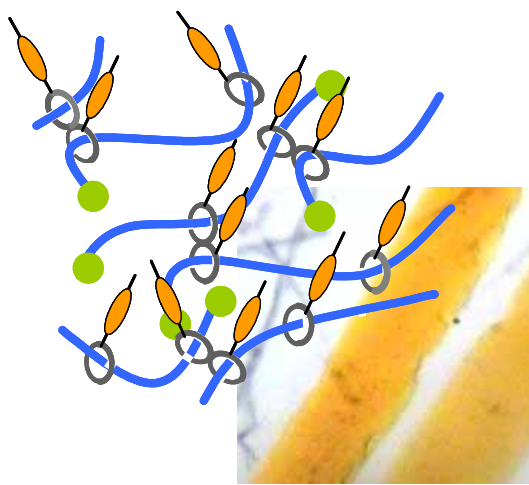


図 2. シクロデキストリン環上にアゾベンゼンを導入した環動ゲルの構造模式図とそのシリンダー状ゲルの写真。

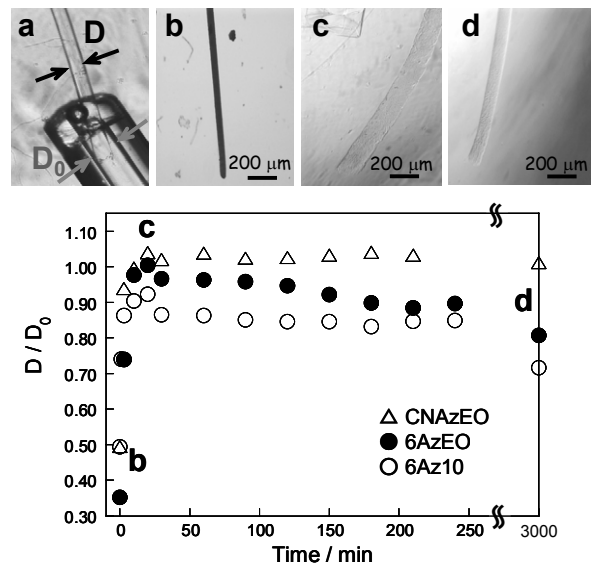


図 3. アゾベンゼンを導入したシリンダー状環動ゲルの乾燥状態 (b) から DMSO 溶媒へ浸漬した際の膨潤挙動。最初に過剰に膨潤した (c) 後に若干収縮して平衡状態 (d) に達する環動ゲル特有の overshoot の現象が観測される。

3. 研究実施体制

(1) 東京大学柏キャンパスグループ

① 研究者名

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

- ・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、目標の達成に是非とも必要である。

(2) 名古屋大学グループ

① 研究者名

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

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. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

(国内)

- 荒木 潤、伊藤耕三、“ポリロタキサンおよびポリロタキサン誘導体の合成と性質”、色材協会誌、**79**, 290-295 (2006).
- Mitsuhiro Shibayama, “Small-angle Neutron Scattering on Polymer Gels”, *Kobunshi Ronbunshu*, **63**, 345 (2006).
- 酒井崇匡、竹岡敬和、関 隆広、吉田 亮、“二段階鋳型重合法を用いた温度応答型ゲル微粒子単層組織化膜の作製” 高分子論文集 第64巻・第1号、45-49(2007)

(国際)

- Shusaku Nagano, Yu Matsushita, Yuki Ohnuma, Satoshi Shinma, Takahiro Seki, “Formation of Highly Ordered Dot Array of Surface Micelles of Block Copolymer via Liquid Crystal-Hybridized Self-assembly”, *Langmuir*, **22** (12), 5233-5236 (2006).
- Masafumi Kumoda, Masayoshi Watanabe, Yukikazu Takeoka, “Preparations and Optical Properties of Ordered Arrays of Submicron Gel Particles: Interconnected State and Trapped State”, *Langmuir*, **22** (9),

4403-4407 (2006).

- Takayuki Uekusa, Satoshi Shinma, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, "Temperature Dependent Aggregation Behavior of Polystyrene-based Amphiphilic Block Copolymers at the Air-water Interface", *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **31** (2), 265-268 (2006).
- Yuichi Morikawa, Shusaku Nagano, Kazuhito Watanabe, Kaori Kamata, Tomokazu Iyoda and Takahiro Seki, "Liquid Crystal-Assisted Photo-triggered Mass Migration in Liquid Crystalline Diblock Copolymer", *Transactions of the Materials Research Society Japan*, **31** (2), 269-272 (2006).
- Haruhiko Fukumoto, Shusaku Nagano, Nobuhiro Kawatsuki, and Takahiro Seki, "Role of Liquid Crystallinity of the Photo-crosslinkable Polymer Film in the Photo-alignment of Mesoporous Silica", *Colloids and Surfaces A*, **284/285**, 309-314 (2006).
- Sohei Kadota, Kenji Aoki, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, "Morphological Conversions of Nanostructures in Monolayers of an ABA Triblock Copolymer Having Azobenzene Moiety", *Colloids and Surfaces A*, **284/285**, 535-541 (2006).
- Takayuki Uekusa, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, "Sharp Temperature Dependency of 2D Spreading Behavior in Amphiphilic Block Copolymers at Air-water Interface", *Colloids and Surfaces A*, **284/285**, 207-211 (2006).
- Kazuyuki Maeda, Takashi Nishiyama, Tsutomu Yamazaki, Takeyuki Suzuki, and Takahiro Seki, "Reversible Photoswitching of Liquid Phase Adsorption on Azobenzene Derivative-grafted Mesoporous Silica", *Chemistry Letters*, **35** (7), 736-737 (2006).
- Sadaki Samitsu, Jun Araki, Toshiyuki Kataoka, Kohzo Ito "New Solvent for Polyrotaxane. II. Dissolution Behavior of Polyrotaxane in Ionic Liquids and Preparation of Ionic Liquid-containing Slide-ring Gels", *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.*, **44**, 1985-1994 (2006).
- Yuya Shinohara, Kentaro Kayashima, Yasushi Okumura, Changming Zhao, Kohzo Ito and Yoshiyuki Amemiya; "Small-angle X-ray scattering study of the pulley effect of slide-ring gels", *Macromolecules*, **39**, 7386-7391 (2006).
- N. Osaka, S. Okabe, T. Karino, Y. Hirabaru, S. Aoshima, M. Shibayama, "Micro- and Macro- Phase Separations of Hydrophobically Solvated Block Copolymer Aqueous Solutions Induced by Pressure and Temperature", *Macromolecules*, **39**, 5874 (2006).
- M. Shibayama, T. Karino, S. Okabe, "Distribution Analyses of Multi-modal Dynamic Light Scattering Data", *Polymer*, **47**, 6446 (2006).
- K. Hayashida, W. Kawashima, A. Takano, Y. Shinohara, Y. Amemiya, Y. Nozue, and Y. Matsushita, "Archimedean Tiling Patterns of ABC Star-Shaped Terpolymers Studied by Microbeam Small-Angle X-ray Scattering", *Macromolecules*, **39**, 4869-4872 (2006).
- Y. Kajiura, S. Watanabe, T. Itou, K. Nakamura, A. Iida, K. Inoue, N. Yagi, Y. Shinohara, and Y. Amemiya, "Structural analysis of human hair single fibres by scanning microbeam SAXS", *Journal of Structural Biology*, **155**, 438-444 (2006).
- Jun Araki, Kohzo Ito, "Polyrotaxane Derivatives. I. Preparations of Modified Polyrotaxane with

- Nonionic Functional Groups and Their Solubility in Organic Solvents”, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **44**, 6312-6323 (2006).
- Jun Araki, Toshiyuki Kataoka, Naoya Katsuyama, Akira Teramoto, Kohzo Ito, Koji Abe, “A Preliminary Study for Fiber Spinning of Mixed Solutions of Polyrotaxane and Cellulose in Dimethylacetamide/Lithium Chloride (DMAc/LiCl) Solvent System”, *Polymer*, **47**, 8241-8246 (2006).
 - Masatoshi Kidowaki, Toshiyuki Kataoka, Changming Zhao, Kohzo Ito, “Thermoreversible sol-gel transition of an aqueous solution of polyrotaxane composed of highly methylated α -cyclodextrin and polyethylene glycol”, *Chemical Communications*, **39**, 4102-4103 (2006).
 - Toshiyuki Kataoka, Masatoshi Kidowaki, Changming Zhao, Hiroyuki Minamikawa, Toshimi Shimizu, Kohzo Ito, “Local and Network Structure of Thermoreversible Polyrotaxane Hydrogels Based on Poly(ethylene glycol) and Methylated α -Cyclodextrins”, *Journal of Physical Chemistry B*, **110**, 24377-24383 (2006).
 - Takeshi Karino, Yasushi Okumura, Changming. Zhao, Masatoshi Kidowaki, Toshiyuki Kataoka, Kohzo Ito, Mitsuhiro Shibayama, “Sol-Gel Transition of Hydrophobically Modified Polyrotaxane”, *Macromolecules*, **36**, 9435-9440 (2006).
 - Yukikazu Takeoka, Takahiro Seki, “Visualizing Conformations of Subchains by Creating Optical Wavelength-Sized Periodically Ordered Structure in Hydrogel”, *Langmuir*, **22**, 10223-10232 (2006).
 - Satoshi Okabe, Ken-ichi Seno, Shokoku Kanaoka, Sadahito Aoshima, and Mitsuhiro Shibayama, “Small-angle Neutron Scattering Study on Block and Gradient Copolymer Aqueous Solutions”, *Polymer*, **47**, 7572-7579 (2006).
 - Sho Miyazaki, Takeshi Karino, Hitoshi Endo, Kazutoshi Haraguchi, Mitsuhiro Shibayama, “Clay concentration dependence of microstructure in deformed poly(N-isopropylacrylamide)-clay nanocomposite gels”, *Macromolecules*, **39**, 8112-8120 (2006).
 - T. Karino; M. Shibayama, Y. Okumura and K. Ito, “Slide-ring gel: Topological gel with freely movable cross-links”, *Physica B*, **385-386**, 692-696 (2006).
 - N. Osaka, S. Okabe, T. Karino, Y. Hirabaru, S. Aoshima and M. Shibayama, “SANS study of hydrophobic effects on pressure-induced micro- and macrophase separations of block copolymers”, *Physica B*, **385-386**, 749-751 (2006).
 - S. Okabe, C. Fuse, S. Sugihara, S. Aoshima and M. Shibayama, “Structural transition in block and gradient copolymer aqueous solutions”, *Physica B*, **385-386**, 756-758 (2006).
 - M. Nagao, H. Seto, D. Ihara, M. Shibayama, T. Takeda, “Pressure effect on semi-microscopic structures in a nonionic microemulsion”, *Physica B*, **385-386**, 783-786 (2006).
 - T. Karino, M. Shibayama, Y. Okumura and K. Ito, “SANS Study on Pulley Effect of Slide-ring Gel”, *Physica B*, **385-386**, 807-809 (2006).
 - Mitsuhiro Shibayama, “Universality and Specificity of Polymer Gels Viewed by Scattering Methods”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 1799-1819 (2006).
 - Toshiyuki Kataoka, Yohei Nagao, Masatoshi Kidowaki; Jun Araki, and Kohzo Ito, “Liquid-liquid

- equilibria of polyrotaxane and poly(vinyl alcohol)", *Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces*, **56**, 270-276 (2007).
- Kazuki Matsubara, Masayoshi Watanabe, Yukikazu Takeoka, "Thermally-Adjustable Multicolor Photochromic Hydrogel", *Angewante Chemie. International Edition*, **46(10)**, 1688-1692 (2007).
 - Yuichi Morikawa, Takeshi, Kondo, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, "3D Photoalignment and Patterning of Microphase Separated Nanostructure in Polystyrene-Based Block Copolymer", *Chemistry of Materials*, **19(7)**; 1540-1542 (2007).
 - Atsushi Hozumi, Satoshi Kojima, Shusaku Nagano, Takahiro Seki, Naoto Shirahata, "Tetsuya Kameyama, Surface Design for Precise Control of Spatial Growth of a Mesostructured Inorganic/Organic Film on a Large-Scale Area", *Langmuir*, **23(6)**, 3265-3272 (2007).
 - Y. Nozue, T. Sakurai, H. Hozumi, T. Kasahara, N. Yamaguchi, M. Shibayama, Y. Matsushita, "Investigation of Miscibility between iPP and propylene-butene random copolymer by Small-Angle Neutron Scattering", *Macromolecules*, **40**, 273-277 (2007).
 - S. Okabe, T. Karino, N. Nagao and M; Shibayama, "Current Status of the 32 m small-angle neutron scattering instrument, SANS-U", *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A*, **572**, 853-858 (2007).
 - T. Karino, Y. Ikeda, Y: Yasuda, S. Kohjiya, M. Shibayama, M, "Nonuniformity in Natural Rubber as revealed by SANS, SAXS, and AFM", *Biomacromolecules*, **8**, 693-699 (2007).
 - F. Ikkai, T. Suzuki, T; Karino, M. Shibayama, "Microstructure of N-Isopropylacrylamide-Acrylic Acid Copolymer Gels Having Different Spatial Configurations of Weakly Charged Groups", *Macromolecules*, **40**, 1140-1146 (2007).
 - Takuya Suzuki, Fumiyoshi Ikkai, and Mitsuhiro Shibayama, "Structures and Dynamics of N-isopropylacrylamide/Acrylic Acid Copolymer Gels Prepared by Cross-linker-Free UV-Induced Polymerization", *Macromolecules*, **40**, 2509-2514 (2007).
 - R. Kurita, Y. Shinohara, Y. Amemiya, and H. Tanaka, "Microscopic structural evolution during the liquid-liquid transition in triphenyl phosphite", *J. Phys.: Condens. Matter*, **19**, 152101 (2007).
 - Y. Shinohara, H. Kishimoto, T. Maejima, H. Nishikawa, N. Yagi, and Y. Amemiya, "X-ray Photon Correlation Spectroscopy of Filler in Rubber", *Jpn. J. Appl. Phys.*, **46**, L300-L302 (2007).
 - Y. Nozue, Y. Shinohara, Y. Ogawa, T. Sakurai, H. Hori, T. Kasahara, N. Yamaguchi, N. Yagi, and Y. Amemiya, "Deformation Behavior of Isotactic Polypropylene Spherulite during hot drawing investigated by simultaneous microbeam SAXS-WAXS and POM measurement", *Macromolecules*, **40**, 2036-2045 (2007).
 - K. Ito, Y. Gaponov, N. Sakabe, and Y. Amemiya, "A 3 x 6 arrayed CCD X-ray detector for continuous rotation method in macromolecular crystallography", *J. Synchrotron Rad.*, **14**, 144-150 (2007).

(2) 特許出願

平成 18 年度特許出願:2件 (CREST 研究期間累積件数:46 件)