

外 94-54

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

昇温時ゲル化型－熱可逆ハイドロ
ゲルの分子設計と相転移機構

[Molecular Design and Phase Transition Mechanism on
Thermogelling Type – Thermoreversible Hydrogel]

申 請 者

吉 岡 浩

HIROSHI YOSHIOKA

1994 年 12 月

高分子溶質が相互作用によって独立した運動性を失い、ある構造に固化した状態がゲルである。溶媒が水であるハイドロゲルは生物にとって不可欠な水を固体のように取扱うことができるので、植物や細胞の培養担体などとして広く利用されている。よく知られている寒天の系に代表される流動性のある高分子水溶液（ゾル状態）は、温度を低下させると弾性のある固体（ハイドロゲル状態）となる。この相転移（ゾル-ゲル転移）は転移点温度を境界として可逆的に生起するので、熱可逆ハイドロゲルと呼ばれる。しかし、本研究で取り上げる系は寒天の例とは違って、転移点の低温側でゾル 高温側でゲルとなる、昇温時ゲル化型-熱可逆ハイドロゲルを対象としている。例えば室温以上でゲル、以下の温度でゾルとなるハイドロゲルでは、培養した植物や細胞を冷却によって無傷で容易に回収できるなど、付加価値の高い新しいゲルの利用が可能となる。しかしながら、室温や生理的温度において安定なハイドロゲルを与える昇温時ゲル化型-熱可逆ハイドロゲルは従来知られていなかった。

しかし、ゾル-ゲル転移点温度を任意に設定できる昇温時ゲル化型-熱可逆ハイドロゲル、特に室温近傍や生理的温度領域におけるこの種の熱可逆ハイドロゲルを設計して、その作用機構を解明し、新しい応用につなぐことを目指して、ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）[PPA]と汎用されている親水性高分子であるポリオキシエチレン [POE] のブロック共重合体の水溶液が転移点の高温側でゾルからゲルとなるので、この熱可逆ゾル-ゲル転移の動的粘弾性挙動を詳細に観測した。示差走査熱量分析や温度を変えて測定した核磁気共鳴スペクトルの解析結果から、この系では水和 POE ブロックが、転移点の高温側で誘起される PPA ブロックの脱水和に基づく分子間会合（連鎖間に形成される疎水相互作用による物理架橋）を適度に抑制するので、相分離に至ることなく安定なハイドロゲルが形成されることを明らかにした。さらに、PPA ブロック部の水和-脱水和転移点温度の制御が、この系のゾル-ゲル転移点温度を 10～35℃ の範囲で任意に設定できることを明らかにした。このような基礎知見と相転移機構を通じて、昇温時ゲル化型-熱可逆ハイドロゲルの分子設計について考察した内容が、本論文の骨子となっている。

本論文は全体が 7 章から構成され、第 1 章は熱可逆ハイドロゲルの概念と従来知見をまとめて述べ、ゾル-ゲル転移の温度ヒステリシス、転移点温度制御、熱可逆ハイドロゲル、さらにはまた、通常とは逆の昇温時ゲル化などの特徴と応用、熱可逆ハイドロゲルの重要性を述べ、研究の背景と意義、目的を明らかにした。

第 2 章では、PPA の感温応答水和-脱水和特性について述べてある。まず、PPA 水溶液の下限臨界共溶温度 (LCST) 特性および疎水相互作用について概説し、次いで種々の形態、すなわち直鎖、グラフト鎖、架橋ゲルとした PPA 鎖の水中における感温応答挙動を取り扱っている。直鎖 PPA については、ラジカル重合によって合成した PPA が LCST（約 32℃）以上で脱水和して水溶液から析出する

際、水溶液中に共存する疎水性色素会合体を疎水相互作用により、選択的かつ定量的に捕集して沈澱することを見いだした。グラフト鎖については、光グラフト法により PPA をポリ塩化ビニル (PVC) にグラフトした PVC-*graft*-PPA を合成し、これを溶媒キャスト法によりポリエステルフィルム上に固定した。水中におけるこの表面の気泡接触角を測定、PPA グラフト鎖の LCST 以下で親水性、LCST 以上で疎水性となる表面状態の熱可逆的变化を確認した。架橋ゲルについては、二官能性モノマーとの共重合により PPA を化学的に架橋させ、このハイドロゲルの感温応答挙動について調べた。この化学架橋 PPA ハイドロゲルは PPA の LCST 以下で膨潤、LCST 以上で収縮する熱可逆的体積相転移現象を示した。以上より PPA の感温応答水和-脱水和特性を明らかにした。

第 3 章は親水性高分子として知られている POE の水和特性について述べてある。ここでは脂質小胞体系の分散安定化に寄与する水和 POE 鎖の機能について検討した。脂質小胞体はリン脂質が疎水相互作用により会合した分子集合体であり、本研究の熱可逆ハイドロゲルの架橋点モデルとして扱える。まず POE の片末端をリン脂質に共有結合させた POE-リン脂質を合成した。水中においてこの POE-リン脂質は、脂質小胞体の二分子膜中に疎水相互作用を介して自発的に固定された。ゼータ電位の測定等から、この POE-リン脂質を取り込んだ脂質小胞体の表面は、膜表面から外水相へ突き出した水和 POE 鎖によって被覆された構造となっているものと推定された。この水和 POE 層による表面修飾により、血漿中における脂質小胞体の凝集が効果的に防止され、脂質小胞体を血中へ投与する際の安全性を著しく向上させることが動物実験の結果より確認された。以上より水和 POE の特性を明らかにした。

第 4 章では、特異性を持つ異種ブロックを結合した共重合体について述べてある。著者の考えによれば、熱可逆的にハイドロゲルを形成する高分子系には物理的な架橋点を形成する高分子ブロックと、その架橋点間を結ぶ親水性高分子ブロックを分子内に合わせ持つ構造が不可欠である。ここでは第 2 章で述べた PPA と第 3 章で述べた POE のブロック共重合体 (PPA-POE) を合成した。この共重合体は本研究の熱可逆ハイドロゲル材料となるものである。PPA-POE 水溶液の示差走査熱量分析より、第 2 章で述べた PPA の LCST 挙動、すなわち、PPA ブロックの温度変化に対応した水和-脱水和転移挙動がこの PPA と POE の共重合体中でも維持されていることを確認した。親水性単量体とのランダム共重合体では PPA の水和-脱水和転移挙動が観測されないことから、熱可逆ハイドロゲル材料を構成するための異種高分子間結合様式の要件について議論した。

第 5 章は熱可逆ハイドロゲル [PPA-POE 系] のゾル-ゲル転移挙動について述べている。第 4 章で合成した PPA-POE 共重合体水溶液の動的粘弾性測定より、この系が転移点の低温側で粘性支配的なゾル状態、高温側で弾性支配的なゲル状態となる熱可逆的ゾル-ゲル転移を示すことが定量的に確認された。このゾル-

ゲル転移の温度依存性は寒天ゲルやゼラチンゲルとは逆の挙動である。温度走査速度 $1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ での昇温および降温過程での測定において複素弾性率の値にヒステリシスは認められず、可逆的ゾルーゲル転移が迅速に生起することも明らかとなった。複素弾性率の粘性項と弾性項が交差する点、すなわちゾルーゲル転移点温度は PPA ブロックの水和-脱水和転移点温度と一致した。このゾルーゲル転移点温度は系中に塩を添加することによって変化し、水の構造化を促進する塩の添加により上昇、水の構造化を抑制する塩の添加により低下した。この結果は、このゾルーゲル転移挙動が疎水相互作用に依存していることを示唆する。PPA ブロックの水和-脱水和転移点温度は PPA ブロック中に疎水性モノマーである *n*-ブチルメタクリレートをランダム共重合により導入することで低下し、そのランダム共重合組成比によって任意に設定できる。結果として、系のゾルーゲル転移点温度を任意に制御することができた。

第6章では、昇温時ゲル化型-熱可逆ハイドロゲル [PPA-POE 系] のゲル化機構について議論している。PPA-POE の重水溶液について温度を変えた核磁気共鳴スペクトルの測定を行い、PPA ブロック、POE ブロック、水分子それぞれのスピナー格子緩和時間 (T_1) をゾルーゲル転移点温度を挟む温度範囲で観測した。その結果、ゾルーゲル転移点温度において水分子の T_1 が著しく減少、水の可動性を抑制する高分子網目構造が形成されることが示された。また、ゲル化に伴い、PPA ブロックの微視的運動性は低下するのに対し、POE ブロックの運動性は溶液状態とあまり変化しないことが明らかとなった。第4章及び第5章で得られた知見を総合すると、PPA-POE 系のゲル化機構は分子内の PPA ブロックがその LCST 以上で脱水和を起こし、疎水相互作用に基づく分子間架橋を形成して三次元網目構造が生成する一方で、水和 POE 鎖が PPA ブロックの会合を適度に抑制するので系全体が巨視的な相分離に至ることなく安定なハイドロゲルが構成されるものと考えられる。

第7章は本研究を総括し、分子間二次結合力による相転移の可能性とその応用について展望した。外部環境の微小な変化に応答して相転移を起こす系は、化学結合よりはるかに弱い二次的な相互作用力とそれに反駁する力のバランスによって成立している。本研究では疎水相互作用と水和力を拮抗させることによって熱可逆的ゾルーゲル転移を実現した。この系では転移点温度を室温あるいは生理的溫度付近で任意に設定できる。このような特徴を有する熱可逆ハイドロゲルは系を高温にすることが不利益となるような用途、例えば生物と関連の深い領域で様々な応用が期待される。