相分離を利用したナノ多孔体の作製と応用

Fabrication of Nanoporous Polymeric Materials by Phase Separation and Their Applications

宇 山 浩

1. はじめに

マクロポーラス材料やメソポーラス材料といった多孔材料には多くの用途があり、吸着剤や分離剤をはじめとして、幅広く工業的に利用されている。これらの多孔質の高分子材料は特殊な懸濁重合により製造され、イオン交換樹脂や GPC 充填剤として工業化されている。多孔構造を形成させるために適切な希釈剤を選択する必要がある、その精密構造制御には複雑な操作を伴う場合が多く、懸濁重合では球状の多孔体しか製造できない。

多孔材料としては、三次元ネットワークの骨格とその空隙(貫通孔)が一体となったモノリス(Monolith)が次世代型多孔材料として注目され、高機能材料へ応用されている。網目状の共連続構造をもつ一体型のモノリスでは骨格と流路となる孔のサイズを独立して制御可能であり、それらのサイズを均一に作製することができ、更に材料の部分である骨格も流路と同様に連続したネットワーク構造を形成しているため、高い強度を示すといった特徴が知られている。これまでにモノリス型無機材料(シリカモノリス)が開発され、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用の高性能カラムや固相抽出(SPE)カラムとして実用化されている。シリカモノリスはポリエチレングリコール存在下、酢酸中でのアルコキシシランの重合により作られる。反応時のスピノーダル分解に基づく相分離により生成する秩序構造によりモノリス構造が構築される。反応と相分離の制御を両立させることでモノリス構造を変化させることが可能である。しかし、シリカゲルはアルカリ性条件では溶解するために、シリカモノリスはアルカリ条件で使用できず、また、シリカ担体表面が弱酸性を示すためにペプチドやタンパク質等生体関連試料の非特異的な吸着が起こるといった問題が指摘されてきた。そのため、固定化酵素担体としてモノリスを利用する場合、広範囲な pH において化学的安定性を示し、非特異的な吸着を起こさない有機高分子モノリスの開

発が望まれている¹⁻³⁾。

モノリスの歴史を振り返ると、現在、実用化されているシリカモノリスではなく、アクリル樹脂に端を発する。1960年代に2-ヒドロキシエチルメタクリレートの主モノマーとするヒドロゲルのモノリスについて検討が行われたが、流速が低いために注目されなかった。その後ポリウレタンのモノリスの報告例があるが、活発に研究され始めたのは1980年代半ば以降である。

モノリスカラムの最大の利点は、モノリス状固定相と移動相の間の迅速な物質移動にある。既存のHPLC用カラムの充填剤の多くには直径数ミクロンの粒子が使われている。この粒子の径を小さくすれば、固定相の面積が増大することで分離性能が向上するが、同時に粒子間空隙も小さくなりカラムにかかる負荷圧が増加するため、通常の送液ポンプの能力に限界が生じる。また、粒子状のものをカラムに最密充填しても、約30%の空間は埋まらないことも一因である。一方、モノリスカラムでは、流路となる細孔と分離が行われる骨格のサイズが制御できれば、流路を大きくして、同時に骨格を小さくすることで、従来の粒子充填カラムでは困難であった高性能かつ高速の分離が実現可能となる(図1)。現在、報告されている有機高分子モノリスは、希釈剤存在下のビニル基を複数有する架橋剤モノマーの重合あるいは架橋剤モノマーとビニルモノマーの共重合により作られる。精密な多孔構造を有するモノリスの作製には、高度な高分子合成技術と相分離過程の速度を自由にコントロールできる技術の融合が必要である。これまでに開発されてきた高分子モノリスは内部構造が不均一な粒子凝集形態のものが多い。

図1 モノリス型カラムの利点(エマオス京都提供)

HIROSHI UYAMA
大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻
教授 博士(工学)
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1
Tel: 06-6879-7364 Fax: 06-6879-7367
E-mail: uyama@chem.eng.osaka-u.ac.jp
〈専門〉高分子材料化学
〈趣味〉音楽鑑賞

有機高分子モノリスのもう一つの利点としては、多様なモノマーが利用でき、モノリスの表面修飾も容易であるため、多彩なモノリスを製造できることが挙げられる⁴⁾。エポキシ基を含むアクリル樹脂モノリスはグリシジルメタクリレートとエチレングリコールジメタクリレート(架橋剤)の重合により作られる。エポキシ基はアミン、スルホン酸、グリコールといった官能基に容易に転換でき、タンパク質の固定にも利用できるため、多様な応用が想定される。また、クロロメチルスチレンも官能基導入のための共重合モノマーとして利用できる。

本稿では筆者らが最近、開発した相分離によるポリマーモノリスの作製技術と応用について述べる。

2. アクリル樹脂モノリス

上述の有機及び無機のモノリスはいずれも重合・硬化時に相分離を同時に行わせることで多孔構造を構築している。これらの系は架橋剤モノマーを多く用いないとモノリスを形成しない。筆者らは代表的なアクリル樹脂であるポリメタクリル酸メチル(PMMA)のアルコール/水混合溶媒に対する特異な溶解性を見出し、この現象を元にする有機高分子モノリスの新規合成法を開発した⁵⁾。PMMA はアル

コールにも水にも不溶であるが、アルコールと水の混合液には加熱することにより溶解した。更に興味深いことにこのアクリル樹脂溶液を室温に冷ますと白色の構造体が得られ、その内部はナノ多孔構造であった(図2)。PMMA といった安価な樹脂を溶媒に入れて温めて溶かし、それを冷ますといった極めて簡単な操作でモノリスを作れる点で実用性の高い手法である。

このアクリル樹脂のモノリス作製は重合過程を経ずに相分離過程のみで行うことが特徴である。本研究では、PMMA を 80% エタノール中、60℃ で溶解させた後、20℃ で冷却する条件を基本として相分離条件を検討した。分子量 1 万～60 万の PMMA を用いて、分子量の影響を調べたところ、分子量が大きくなるほど骨格径が小さくなる傾向が見られた(図3)。また、-196℃～40℃ の冷却温度で相分離を行ったところ、冷却温度が低くなるほどより微細な構造になった(図4)。

一般的な相分離では少数相が多数相の中に液滴を形成するが、ポリマー溶液のように2つの成分の粘弾性が大きく異なる場合、一般的な相分離とは逆に多数相の溶媒が液滴を作り、少数相のポリマーがその隙間を縫うようにネットワーク構造を形成する。このような相分離は粘弾性相分離

図2 相分離によるアクリル樹脂モノリスの作製

図3 分子量の異なる PMMA を用いたモノリスの作製
(A) $M_w = 1.2 \times 10^4$; (B) 5.7×10^4 ; (C) 3.9×10^5 ; (D) 6.0×10^5

図4 異なる冷却温度における PMMA モノリスの作製

と呼ばれる。ネットワーク構造は相分離の際に過渡的に形成されるものであり、時間経過とともに骨格が成長し、やがて骨格が崩れ液状になる。この構造成長はポリマーと溶媒の組合せや相分離の条件により変化し、このモノリス形成はPMMA、水・エタノールの系がネットワーク構造を安定的に長時間保持できたことが三次元的に頑丈な構造の形成に繋がったと考えられる。図3と4の結果は相分離の際の分子の運動性が影響した結果であり、温度が高いほど、あるいは分子量が小さいほど、分子の可動性が高まるために構造の成長が起こり、骨格径が増大したと考えられる(図5)。添加剤としてポリビニルアルコールを用いた場合には微細構造の変化が見られ、ネットワーク構造中に球状の空隙が無数に観察された。

3. 機能性モノリスフィルター

アクリル樹脂のモノリス化の重要な特徴として自在な形状のモノリス作製があげられ、モノリスカラム・ディスク、更にそれを組込んだモノリスフィルターやSPEカラムを開発した(図6)。フィルター・カラム用途ではモノリスの共連続構造に基づき圧力損失が低いために、高速処理が可能となる。また、このモノリスは空隙率が80%以上と高い。これらの特徴を活かすことにより、このアクリル樹脂モノリスはバイオ・環境分野を中心に幅広い応用が期待される。

アクリル樹脂モノリスの機能化を目的とした官能基導入モノリスを開発した。MMAとメタクリル酸グリシジルの共重合体から同様の方法でエポキシ基を有する反応性モノリスを作製した。エポキシ基はアミノ基等と穏和な条件で反応するため、架橋剤や機能性物質の導入によりモノリスの物性の向上や機能化を容易に行うことができる。分岐状

ポリエチレンジアミン(PEI、分子量600)を用いて、水中で架橋反応を行ったところ、モノリスの質量変化が非常にわずかであった。PEIの導入を確認するためにPMMAの良溶媒であるクロロホルムへの溶解性を調べたところ、完全には溶解しなかったものの形状が保持できず、透明な柔らかいゲル状となった。また、このゲル状物質のSEM観察では、ナノ多孔構造が失われていた。これは骨格の表面のみしか架橋されなかったためと考えられる。そこで、水とエタノール混合溶媒のPMMAに対する高い拡散性を利用してPEIとの架橋反応を行ったところ、モノリスの重量が約10%増加した(図7)。この架橋モノリスはクロロホルム中でも形状を維持し、SEM観察から微細構造も維持されていた。これらの結果から反応性モノリスを含水エタノール中で反応することで架橋剤であるPEIが内部まで拡散し、均一に架橋されたモノリスに変換されたことがわかった。この手法により、耐溶媒性に優れた架橋モノリスが得られた。

敗血症や敗血症性ショックの原因となる細菌毒素エンドトキシンは大腸菌・サルモネラ菌・コレラ菌などのグラム陰性菌の細胞壁に含まれているリポ多糖(LPS)である。エンドトキシンは自然界の水溶液に普遍的に存在し、毒性が強く、ナノグラムレベルの投与でも発熱やショック死などの副作用を引き起こす危険性がある。そのため、タンパク質製剤を中心とした注射用医薬品への混入がしばしば問題となり、医薬品の製造工程ではエンドトキシンの除去が法律で義務付けられている。我々はアミン変性のモノリスをエンドトキシン除去フィルターへ応用した。LPSとモデルタンパク質(γ -グロブリン)の混合液をこのフィルターに通液したところ、 γ -グロブリンはほとんど除去されず、LPSが高選択的に除去された。特にPEI架橋多孔体(PEI-GM

図5 PMMAモノリス作製におけるパラメーターの影響

図6 モノリス成形体

図7 ポリエチレンイミンによるアクリル樹脂モノリスの架橋

モノリス)を用いた場合に高い選択性を示し(図8)、また、日本薬局方が定める注射用水の基準値以下までLPSを除去できた。既存フィルターの担体は繊維タイプと粒子タイプに大別されるが、前者は三次元化(大面積化)が煩雑であり、後者は高速処理における高い圧力損失のために迅速除去が困難である。一方、本技術で開発したフィルターはモノリス構造を有するため、大表面積、高い空隙率、低い圧力損失といったメリットがあり、エンドトキシンの高選択性・高速除去フィルターとして有望である。

アミン変性のアクリル樹脂モノリスはエンドトキシン除去フィルターのみならず、タンパク質の精製・濃縮用前処理フィルターへ利用できる。また、アミノ基を起点としてキレート能のあるイミノジ酢酸やグルカミンといった官能

基を導入することで、ホウ素やヒ素を高速で除去できる環境浄化用フィルターやパラジウムの高効率回収フィルターを開発した。モノリス構造に基づき、このフィルターは通液速度を高めてもターゲットとなる金属類を定量的に除去できる特徴を有している。

4. バイオプラスチックモノリス

相分離を利用したナノ多孔体の作製をバイオプラスチックへ展開した。再生可能資源から製造されるバイオプラスチックはカーボンニュートラルであることから、その用途開発が活発に研究されている。バイオプラスチックの代表格であるポリ乳酸のモノリス化を検討したところ、水／1,4-ジオキサン／アセトンの三元溶剤系の選択によりモノリスが得られた。骨格、多孔ともにナノサイズであることが特徴としてあげられる。熱誘起相分離法によるポリ乳酸多孔膜の報告例では1,4-ジオキサン／水が溶媒に用いられているが、この場合は孔径が数十ミクロンと大きく、多孔体としての成形が容易でない。この原因を相分離速度が制御されていないためと考え、第三成分溶剤の添加による相分離の制御を検討し、ポリ乳酸に対する良溶媒(1,4-ジオキサン)、ポリ乳酸に対する貧溶媒(ポリ乳酸に相互作用しない溶剤、水)、ポリ乳酸との親和性を示すが溶解力のない第三成分溶剤(アセトン)の適切な選択により相分離を制御した。微生物産生ポリエステルであるポリ(ヒドロキシアルカン酸)やシルクについては貧溶媒誘起相分離法を用いることでモノリスを得た。これらのポリエステルモノリスは大きい表面積から迅速に生分解することが予想され、農業・土木分野、バイオメディカル分野での応用が期待される。

モノリス形成における相分離をポリマー表面のみで起こさせる新しい表面加工技術を開発した。ポリ乳酸フィルムを特定の溶媒に室温で数分間浸漬するとフィルム表面にナ

図8 アクリル樹脂モノリスフィルターによるエンドトキシンの選択的除去 PMMA: ポリメタクリ酸メチル、GM: メタクリ酸メチル-メタクリ酸グリシジル共重合体、PEI-GM: ポリエチレンイミンで架橋した共重合体

図9 溶剤浸漬によるポリ乳酸の表面ナノ加工

ノレベルの微細構造が発現した(図9)。溶媒への浸漬といった極めて簡単な操作でナノレベルの表面加工を行うことができ、浸漬時間により深さ方向の制御も可能である。また、形成した微細構造によりフィルム表面が優れた撥水性を示した。アクリル樹脂については含水アルコール中への浸漬により、同様の表面加工が可能である。

5. おわりに

本稿では相分離を利用したナノ多孔体(モノリス)の新規作製技術を紹介した。既存のモノマーから作製する方法では、重合反応と相分離の両方を同時に制御する必要があるが、ポリマーから作製する我々の方法は相分離のみを制御することで精密な構造を有するモノリスを得ることができる。また、モノリス構造の特徴を活かした機能性フィルター

を開発し、バイオメディカル用途や環境用途に応用した。現在、この技術をアクリル樹脂やバイオプラスチック以外のポリマーに展開するとともに、ポリマーモノリスに適した応用研究を進めている。今後、モノリスを利用した機能材料の開発研究が活発化し、この分野の更なる発展につながることを期待している。

文 献

- 1) F. Svec, C. G. Huber, *Anal. Chem.*, **78**, 2100 (2006).
- 2) K. W. Ro, R. Nayak, D. R. Knapp, *Electrophoresis*, **27**, 3547 (2006).
- 3) S. Eeltink, F. Svec, *Electrophoresis*, **28**, 137 (2007).
- 4) M. R. Buchmeiser, *Polymer*, **48**, 2187 (2007).
- 5) DIME (小学館), **16/17**, 87 (2007).