16112

環境応答性ヒドロゲル微粒子の非対称化

Preparation of Anisotropic Stimulus-Responsive
Hydrogel Microspheres

研究代表者 Research leader: 鈴木 大介 Daisuke SUZUKI

信州大学大学院繊維学系 准教授

Graduate School of Science and Technology, Shinshu University, Associate Professor

E-mail: d_suzuki@shinshu-u.ac.jp

抄 録

水中で高度に膨潤し、環境変化に応答して性質を変化できるヒドロゲル微粒子は、センサーや化粧品、ドラッグキャリアーとしての応用が期待されている。これまでに多くの機能性ヒドロゲル微粒子が報告されてきたが、一般的にゲル微粒子の構造や相互作用部位は等方的であり、非対称性構造を有するヒドロゲル微粒子の合成は難しいと考えられてきた。ゲル微粒子の秀でた性質に加え、非対称構造をゲル微粒子に導入することができれば、上述した既存の応用分野のみならず、例えば生体物質のモデル化など、次世代科学技術の発展においてその影響は大きいと考えられる。そこで我々は、上記目的達成のため、等方構造を有するゲル微粒子とは一線を画した非対称型ゲル微粒子を提案する。

ABSTRACT

Water-swollen hydrogel microspheres, microgels, are expected to be useful in various applications including coating, sensor, and carrier of drug delivery system. Until now, various types of functional microgels, such as core-shell microgels and hollow microgels, have been reported, anisotropic microgels, whose physicochemical structures are not homogeneous, remains to be studied. Therefore, in this study, our group tried to prepare such new types of hydrogel microspheres by modification of homogeneous polymeric microspheres at the interfaces.

研究背景と目的

水中で高度に膨潤し、温度や pH などの外部環境の変化に応答して性質を自在に変化させることが可能なヒドロゲル微粒子は、表示材料や化粧品、センサー、乳化剤、DDS キャリアーをはじめとする、多くの分野での応用が期待さ

れる。ヒドロゲル微粒子は、水中における沈殿重合により、1986 年に初めてその合成例が報告されて以来^[1]、多くの刺激応答性ゲル微粒子の報告がなされてきた。沈殿重合は、重合初期に生成したグロビュールポリマー間の会合により生じる粒子核に、新たに形成したグロビュールポリマーが吸着・積層することで粒子形成が

促進される。その際、基本的には、疎水的なグロビュール化ポリマーは、水中で個々の界面積を最小にするために、熱力学的な制約を受けて真球状の構造を形成する。そのため、微粒子の中心部から段階的に化学的性質が変化するコアシェル構造や中空構造を有する機能性ゲル微粒子が誕生してきた^[2]。実際に、報告されてきたヒドロゲル微粒子のほとんどが、そのような構造を有しているものである。一方、上述したような合成手法の制約上、非球形やヤヌス型などをはじめとする、非対称構造を有するヒドロゲル微粒子の報告例は極めて限られていた。既に、ポリスチレンやシリカ微粒子をはじめとする硬質微粒子を活用した微粒子非対称化に関する研究において、非対称型微粒子が、均一構造を有する微粒子だけでは成し得ない微粒子集積体を形成することが確認されてきた。したがって、優れた水中における分散安定性や、迅速な刺激応答性を有するヒドロゲル微粒子に対して、硬質微粒子に対してなされてきたような非対称構造の導入が可能となれば、ヒドロゲル微粒子の多様な応用分野の発展のみならず、微粒子材料を応用した新たな分野の創出に繋がることが期待される。

そこで本研究では、真球で、均一な性質を有するヒドロゲル微粒子に対して、非対称的な性質を付与したゲル微粒子を作製し、その性質の調査を実施した。

研究 方 法

様々なサイズ・架橋度・官能基を有するヒドロゲル微粒子をソープフリー水系沈殿重合法によって合成した。得られたゲル微粒子は精製後、任意の濃度に調節し、界面における吸着性を水滴の形成における界面吸着性を評価する事で調べた。また、各種油を混合し、超音波ホモジナイザーを照射する事によりピッカリングエマルションを形成した。この時、ヒドロゲル微粒子単体だけでなく、ヒドロゲル微粒子に対して固体成分を複合化させたナノコンポジットゲル微

粒子を適用し、複合構造が与える影響を調べた。

以上の検討結果を踏まえ、続いて界面に吸着したヒドロゲル微粒子に対して、修飾反応を実施した。例えば、負に帯電したミクロンサイズゲル微粒子を用いて作製したエマルションに対して、反対符号の電荷を表面に有したコアシェル型ゲル微粒子を吸着させることで非対称化を実施した。

研 究 成 果

様々な性質を有するヒドロゲル微粒子の作製

界面におけるゲル微粒子に非対称化を考えた際、通常の硬質微粒子とは異なり、柔らかいゲル微粒子は変形の影響を考慮する必要性があった。そこでまず、様々なサイズ・架橋度を有するヒドロゲル微粒子を合成し、界面上におけるヒドロゲル微粒子の変形の調査を実施した。一般に、水膨潤状態のサブミクロンサイズのヒドロゲル微粒子を、解像度が高い状態で可視化する事は難しい。本研究においても、サブミクロンサイズのゲル微粒子一粒を視認するのが精いっぱいであり、ゲル微粒子の変形までを確認する事は困難であった。そこで、ゲル微粒子の大粒子径化を実現するため、シード沈殿重合法^[3]を拡張し、独自に開発した温度制御—モノマーフィード法^[4]を駆使した。得られたゲル微粒子の光学顕微鏡画像の一例を図1に示す。いずれも単分散であり、粒子径は $1.3\ \mu\text{m}$ ($\text{CV}=8\%$)であった(図1(a))。また、GMAのエポキシ基の改質反応を経て、ゲル微粒子内にスルホン基を有するMPSAを導入すると粒子径は $2.4\ \mu\text{m}$ ($\text{CV}=4\%$)まで増大した(図1(b))。これは導入されたMPSAのスルホン基に由来する浸透圧および静電反発の効果と考えられる。また、得られたゲル微粒子の表面電荷を評価するために、電気泳動を実施したところ、絶対値の大きな負の値を示した。ゲル微粒子は高分子の密度が低く、光学顕微鏡によって可視化する事が困難であった。そこで、ゲル微粒子が有する負電荷に対して、カチオン性染料を静電的に吸着

Fig. 1 Optical microscope images of each microgel observed at interfaces. (a) before chemical modification, and (b) after chemical modification of hydrogel microspheres studied in this project.

させた。すると、界面上において大きく変形し、ゲル微粒子同士が接触し合った状況を初めて確認する事に成功した。やはり予想通り、ゲル微粒子は界面上において大きく変形し、硬質微粒子のように球形を維持していない事が分かった。この事が、界面上における非対称化を難しくする大きな要因であると考えた。

ナノコンポジットゲル微粒子の界面における挙動の調査

上述したように、柔らかいヒドロゲル微粒子は界面において大きく変形してしまうため、球形を維持したまま非対称化をする事が困難であることが明確となった。そこで、独自技術^[5]でヒドロゲル微粒子内に硬質成分を複合化した新規ゲル微粒子(ナノコンポジットゲル微粒子)を用い、この界面挙動の調査を実施した。例えば、ヘキサデカン油相を選択した Pickering emulsion の作成を試みたところ、通常のゲル微粒子と同様にナノコンポジットゲル微粒子は乳化剤として機能した。一般に、親水性の高いゲル微粒子はエマルションの型を反転させることができない。しかし、本ナノコンポジットゲル微粒子では、多様な油において、エマルションの型を制御する事を見出した。この事は、ナノコンポジットゲル微粒子が水油界面において、その位置をナノスケールで制御されている可能性がある事を示唆している。続く検討において、より精密なゲル微粒子の非対称化が実現される可能性があると考えている。

ゲル微粒子の非対称化

様々なゲル微粒子安定化エマルションを得るために、粒子濃度、水油混合比、攪拌速度などの諸条件を検討した。このエマルションは温度などの外的刺激を与えぬ限り、一か月以上安定であった。続いて、このエマルションに対し、正電荷を帯びたゲル微粒子を複合化させた。この時には、塩濃度の調整が複合化の鍵を握った。即ち、塩濃度を調節せずに複合化した場合、エマルションは目視で確認できるほど粗大な凝集塊を形成し、沈殿した(図2(1))。これは、負に帯電したエマルションと、添加した正電荷ゲル微粒子間に働く静電引力により、橋かけ凝集が形成したためと考えられる。そこで、混合時に NaCl を添加し、微粒子間に働く静電引力を調整したところ、安定に分散した混合溶液を得た(図2(4, 5))。続いて、得られたエマルションを光学顕微鏡により観察した。エマルション界面に固定化された負に帯電したゲル微粒子表

Fig. 2 Optical microscope images of hybrid emulsions stabilized by hydrogel microspheres. Photographs of the emulsions prepared at different NaCl concentration; (1) 0 mM, (2) 10 mM, (3) 300 mM, (4) 350 mM, and (5) 400 mM.

面に正電荷ゲル微粒子が吸着した複合構造を確認した。目的の構造を有する非対称化ヒドロゲル微粒子を確認する事はできたが、分散安定性の点において問題が残った。この問題点を解決するために、用いるゲル微粒子の種類・エマルションの状態・複合化手法などを網羅的に検討したが、高い水準での非対称化の達成には、まだ時間を要すると考えている。

解決するための一手法として、我々は、重合法に立ち返り、後処理なしで非対称構造を有したヒドロゲル微粒子の創製にも取り組みはじめた。挑戦的な課題ではあるが、各種ゲル微粒子の評価手法を駆使する事で、単分散な非対称化ヒドロゲル微粒子が得られる兆しが見え始めている。

参考文献

- [1] Pelton R.H., Chibante P., Preparation of aqueous latices with N-isopropylacrylamide, colloids and surfaces, 20 (1986) 247-256. DOI: 10.1016/0166-6622(86)80274-8
- [2] Suzuki D., Horigome K., Kureha T., Matsui S., Watanabe T., Polymeric hydrogel microspheres: design, synthesis, characterization, assembly and applications, Polymer Journal, 49 (2017) 695-702. DOI: 10.1038/pj.2017.39
- [3] Jones C.D., Lyon L.A., Synthesis and characterization of multiresponsive core-shell microgels, Macromolecules, 33 (2000) 8301-8306. DOI: 10.1021/ma001398m
- [4] 鈴木 大介, 湊 遥香, 大浦 舜, ゲル微粒子の製造方法, 特開 2018-048298, 公開日 3 月 29 日 (2018)
- [5] Suzuki D., Kobayashi C., Raspberry-shaped composite microgel synthesis by seeded emulsion polymerization with hydrogel particles, Langmuir, 30 (2014) 7085-7092. DOI: 10.1021/la5017752

外部発表成果

論文発表

1. Minato H., Murai M., Watanabe T., Matsui S., Takizawa M., Kureha T., Suzuki D., The deformation of hydrogel microspheres at the air/water interface, Chemical Communications, 54 (2018) 932-935. DOI: 10.1039/C7CC09603H
2. Takizawa M., Sazuka Y., Horigome K., Sakurai Y., Matsui S., Minato H., Kureha T., Suzuki D., Self-organization of soft hydrogel microspheres during the evaporation of aqueous droplets, Langmuir, 34 (2018) 4515-4525. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b00230

学会発表

1. 鈴木 大介, 滝沢 優哉, 佐塚 友茄, 堀込 幸司, 櫻井 祐貴, 湊 遥香, “ソフトゲル微粒子分散液の乾燥に伴う自己組織化”, 第 68 回コロイドおよび界面化学討論会, 神戸大学 (兵庫

庫, 2017 年 9 月 6 日) 口頭 (1A37).

2. 湊 遥香, 渡邊 拓巳, 鈴木 大介, “温度制御／フィード沈殿重合法による巨大ヒドロゲル微粒子の創製と界面におけるゲル微粒子の変形挙動の評価”, 第 29 回高分子ゲル研究討論会, 東京工業大学 (東京, 2018 年 1 月 11 日) 口頭 (3).
3. 滝沢 優哉, 湊 遥香, 鈴木 大介, “ヒドロゲル微粒子の気水界面における吸着挙動と応用”, 第 69 回コロイドおよび界面化学討論会, 筑波大学 (茨城, 2018 年 9 月 18 日) 口頭 (1E37).
4. 渡邊 拓巳, Jiang Hang, To Ngai, 鈴木 大介, “ナノコンポジットゲル微粒子を乳化剤としたエマルション”, 第 69 回コロイドおよび界面化学討論会, 筑波大学 (茨城, 2018 年 9 月 18 日) 口頭 (1E39).
5. Suzuki D., Takizawa M., Minato H., Sazuka Y., “Functional hydrogel microspheres at the air/water interface”, 255th ACS National Meeting (New Orleans, America, March 21st) Oral (POLY 686), Invited lecture.