事例紹介

生体環境下で自励振動する新規自励振動型高分子の創製

Development of Self-oscillating Polymer Driven in Physiological Condition

原 雄 介* *産業技術総合研究所ナノシステム研究部門

Yusuke Hara* *Nanosystem Research Institute (NRI), National Institute of Advanced Science and Technology (AIST)

1. 総 則

刺激応答性高分子は、外部の温度、pH、光、電場などの環境変化によってその溶存状態を変化させることが可能な有機材料である [1]。例えば最も研究が盛んに行われているポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAAm) は、溶媒の温度が高温になると全体が広がったコイル状態から、凝集したグロビュール状態へと変化する。このような高分子鎖に架橋構造を導入すれば、外部環境の変化にตอบสนองして膨潤・収縮する刺激応答性的高分子ゲルとすることができる。高分子ゲルの研究は、1978年に故田中豊一 (MIT) によって初めて体積相転移現象が示されて以来、国内外で活発に研究が進められてきた。体積相転移現象は、外部刺激に対してゲルの体積が可逆的かつ不連続に変化する現象である。このようなゲルの特徴を活かし、ドラッグデリバリーシステム、マイクロ流体素子、細胞の接着制御、アクチュエータへの応用が積極的に行われている。特に近年、電気的な制御にตอบสนองするアクチュエータの研究が盛んに行われており、小型化も可能なことから MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 内部で駆動するマイクロアクチュエータへの応用研究も活発になされている。しかしながら、刺激応答性高分子からなるアクチュエータを駆動するためには、温度や電場などの刺激を制御する何らかの外部装置が必要となる。一方で生命体は、生体内部で起こる多段かつ並行的な多数の生化学反応を巧みに利用することで、何ら外部の制御に頼ることなく、自律的な情報処理やアクチュエーションを行う非平衡開放系の分子システムである。その生体内部には、神経細胞の膜電位、心臓の拍動、サーカディアンリズムなど、細胞レベルから一個体に至るまでのあらゆる階層におけるリズムを包括している。それらのリズムは、外部刺激によってそのリズムが乱されたとしても、再びそれぞれの持っていた振動リズムに復帰する力強さを内包している。このような動的で周期秩序を有する分子システムをテイラーメイド

で構築することができれば、外部の環境を認識しながらも自動的に駆動する、生命体のような分子システムが構築できる。このような高分子システムは、これまでの刺激応答性高分子とは異なり、その形態変化 (出力) を起こすために、スイッチとして常に温度や電場などの外部刺激 (入力) を必要としない。これまで生命体のような自律システムの構築には、生体高分子や心筋細胞が用いられてきた。Whitesidesらは心筋細胞を PDMS (Polydimethylsiloxane) のフィルム上に培養し、溶液下で心筋細胞の拍動を利用して自律歩行するマイクロアクチュエータを実現させている [2]。これに対して本研究では、生体由来のシステムを用いることなく、合成高分子のみで構成された完全人工合成型の自律システムの構築を目指してきた。自律的な分子システムを構築するために本研究では、自らリズムを発し周期的なパルスや空間パターンを生み出す非線形反応として知られている Belousov-Zhabotinsky (BZ) 反応を利用した [3]。BZ 反応は、代謝反応との類似性が多く、情報伝達や自己組織化などの種々の生命現象を理解するための化学モデルとしてその重要性が認識されている。その反応過程では金属触媒が周期的な酸化還元反応を起こすため、攪拌条件下ではリズムカルな溶液の色変化を、静置条件下において薄く溶液を広げれば化学反応波が描く同心円や螺旋などの空間パターンを観察することができる。ポリマー鎖に BZ 反応触媒であるルテニウム錯体 ($\text{Ru}(\text{bpy})_3$) を導入することによって、心臓の拍動のようにポリマー鎖の自励的かつ周期的な構造変換を起こすことが可能である [4]。これらの機能は、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ を感熱応答性のポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAAm) に共重合させることで実現している (図 1)。ポリマー鎖内に導入された $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ は、酸化状態 ($\text{Ru}(\text{III})$) では親水的に、また還元状態 ($\text{Ru}(\text{II})$) では疎水的な部位として機能する。一定温度条件下で BZ 基質混合溶液 (マロン酸 (MA)、臭素酸 (NaBrO_3) および硝酸) に自励振動型高分子を溶解させると、BZ 反応によってポリマー鎖内の $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ が周期的な酸化還元振動を起こすため、ポリマー鎖全体の親・疎水性が変化して、凝集と解離の周期的変化を引き起こす。しかしながら、これまでの自励振動型高分子 $\text{poly}(\text{NIPAAm-co-Ru}(\text{bpy})_3)$ (図 1)

原稿受付 2010 年 8 月 31 日

キーワード: Polymer, Gel, Self-oscillation, BZ Reaction, Soft Robot

*〒305-8565 つくば市東 1-1-1

*Tsukuba-shi, Ibaraki

図1 BZ 反応に同期してポリマー鎖の溶存状態および膨潤・収縮を変化させる新規自励振動高分子

の分子デザインでは、その駆動環境が BZ 反応場に固定されており、材料としての適用範囲がかなり限られたものとなっていた。このような致命的な欠点を解消するため、本研究では駆動環境を生体環境場のような非常にマイルドな環境まで拡張させるための分子設計を実験的に明らかにしてきた。さらに外部環境（温度）の変化（入力）によってもその自励振動挙動を自在に on-off スwitching 可能にすることで、より生命体に近い分子システムに発展させることに成功している。駆動環境を拡張させるために、まず BZ 反応に必要な不可欠な酸性環境を自ら作り出す部位（pH コントロール部位）と、臭素酸を自ら供給する部位を内包した新規自励振動型高分子をそれぞれ合成し、酸無添加 [5]、または酸化剤無添加条件下 [6] で自励振動を起こすことに成功した。さらに、pH コントロール部位と酸化剤供給部位を併せ持つ新規自励振動型高分子を開発することにより、生体環境下で自励振動を起こすことに成功している [7]。本稿ではまず、酸無添加条件下で駆動する自励振動型高分子の振動特性を紹介した後に、生体環境下で駆動する新規自励振動型高分子の振動挙動について紹介する。さらに段階的な温度変化によっても自励振動挙動を自在に on-off スwitching 可能なことについても併せて報告する [8]。

2. pH コントロール部位を持つ新規自励振動型高分子の自励振動挙動

新規に合成された pH コントロール部位を有する新規自励振動型高分子（図 2）の高分子濃度を 3.5wt% から 1.25wt% まで変化させ、還元状態と酸化状態に保持した状態で測定された曇り点（CP: Cloud Point）は、23°C（3.5wt%）、28°C（2.75wt%）、32°C（2.0wt%）、41°C（1.25wt%）と濃度によって大きく変化した。これは pH コントロール部位を持つ高分子が、高分子鎖同士の相互作用や絡み合い効果の影響を大きく受けていることを示している。酸化状態

図2 pH コントロール部位（AMPS）を持つ自励振動型高分子

図3 pH コントロール部位を持つ新規自励振動型高分子の自励振動挙動 ((A): 3.5wt%, (B): 2.0wt%) (Reprinted ref. [5], Copyright American Chemical Society. Reproduced with permission)

では $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ と pH コントロール部位の高い水溶性の影響で、いずれの濃度においても CP が存在しなかった。図 3 に 3.5wt% と 2.0wt% の高分子溶液の振動挙動を示す。酸化状態と還元状態での高分子鎖の溶存状態の差が、振動のドライビングフォースとして働いている。24°C の測定条件では経時的に振幅が小さくなっている。これは、ポリマー鎖が振動を繰り返すことによって、絡み合いに起因する凝集がより強固になったためだと考えられる。このように振幅が時間とともに減衰していく現象は、凝集がより強固となる高温で起こりやすい。また測定温度が上昇するとともに振動周期は減少する。BZ 反応は温度上昇とともに反応速度が増加するため、それに伴って駆動するポリマー鎖の自励振動周期が減少したと考えられる。

3. 段階的な温度変化に対する自励振動型高分子の on-off スwitching 挙動

生命体は、外部環境の変化にตอบสนองしてもその自励振動を自在に変化させることができる。pH コントロール部位を持つ新規自励振動型高分子は、外部温度の制御によっても自

在に自励振動挙動を on-off スwitching させることが可能である。図 4 に、2.0wt% の高分子溶液に対し、マロン酸濃度を 0.1 [M] に固定し、臭素酸ナトリウム濃度を 0.25 [M] ～ 0.55 [M] まで、温度を 12°C ～ 36°C まで変化させた場合の相図を示す。相図から明らかなように、外部温度が 36°C になるとすべての条件で自励振動が停止する。この相図を基に、外部温度を 36°C → 12°C → 36°C と段階的に変化させた。図 5 に、この段階的温度変化に対する自励振動挙動

図 4 pH コントロール部位を持つ新規自励振動型高分子の温度と臭素酸濃度に対する相図（マロン酸濃度は 0.1 [M] に固定，× は振動しないこと，○ を振動することを示している）(Reprinted ref. [8], Copyright American Chemical Society. Reproduced with permission)

図 5 pH コントロール部位を持つ自励振動型高分子の外部温度による on-off スwitching 現象 ((A) [MA] = 0.1 [M], [NaBrO₃] = 0.25 [M], (B) [MA] = 0.1 [M], [NaBrO₃] = 0.4 [M]) (Reprinted ref. [8], Copyright American Chemical Society. Reproduced with permission)

を示す。図 5 (A) ではマロン酸濃度 0.1 [M] および臭素酸ナトリウム濃度 0.25 [M] の条件で、また図 5 (B) ではマロン酸濃度 0.1 [M] および臭素酸ナトリウム濃度 0.4 [M] で測定を行った。図 4 に示すように臭素酸ナトリウム濃度 0.25 [M] の条件では、外部温度 12°C および 36°C の条件で振動がともに起こらない。そのため図 5 (A) の条件では、外部温度が 36°C → 12°C に下降する過程で、CP の影響による透過率の上昇のみが起こっている。一方、図 5 (B) の条件では、36°C → 12°C に変化する過程で CP に起因する透過率の上昇に加えて、振動のスイッチング現象が起こる。再び外部温度が 12°C → 36°C に上昇すると CP 以上の温度となるため透過率が減少し、自励振動も停止する。同様な原理で、図 4 に示す臭素酸ナトリウム濃度 0.55 [M] の条件でも同様な on-off スwitching 現象を確認することできる [8]。

4. 生体環境下で駆動する新規自励振動型高分子

生体環境下で高分子鎖を自動的に駆動させるために、pH コントロール部位と酸化剤供給部位を同時に内包する新規自励振動型高分子を開発した [7]。新規高分子は、水素イオンと臭素酸イオンをカウンターイオンとして同時にあわせ持つため、マロン酸のみが存在する生体環境下で自励振動を起こすことができる。図 6 に、6.5wt% の新規高分子溶液の自励振動挙動を示す。自励振動挙動は、6.5wt% 以下の濃度では確認することができなかった。これは、ポリマー鎖の濃度によって水素イオンおよび臭素酸イオンの供給量が決定することに起因している。またマロン酸濃度の上昇とともに、駆動時間が短くなり、ポリマー鎖の運動性を示す振幅は小さくなった。またポリマー鎖の振動挙動は、減衰型の振動挙動である。これは、ポリマー鎖内部に同時に存在するアニオン部位 (pH コントロール部位) とカチオン部位 (臭素酸供給部位) が分子内および分子間で強く相互作用し、高分子鎖同士の凝集を引き起した結果だと考えられる。さらにマロン酸濃度と周期の関係は、非常によい直線関係があることが明らかとなった。これは、新規高分子が

図 6 生体環境下で駆動する新規自励振動型高分子の自励振動挙動 ([MA] = 0.3 [M]) (Reprinted ref. [7], Copyright American Chemical Society. Reproduced with permission)

マロン酸以外の BZ 基質をすべてカウンターイオンとして内包しているため、溶存するマロン酸の濃度によって振動周期が決定されることに起因している。したがって、振動周期から外部溶液の濃度を逆算することも可能であり、新規センサ材料としての応用も期待できる。

参 考 文 献

- [1] Y. Hirokawa and T. Tanaka: "Volume phase transition in a non ionic gel," J. Chem. Phys., vol.81, pp.6379-6380, 1984.
- [2] A.W. Feinberg, A. Feigel, S.S. Shevkoplyas, S. Sheehy, G.M. Whitesides and K.K. Parker: "Muscular Thin Films for Building Actuators and Powering Devices," Science, vol.317, pp.1366-1370, 2007.
- [3] A.N. Zaikin and A.M. Zhabotinsky: "Concentration Wave Propagation in Two-dimensional Liquid-phase Self-oscillating system," Nature, vol.225, pp.535-537, 1970.
- [4] R. Yoshida, T. Takahashi, T. Yamaguchi and H. Ichijo: "Self-oscillating gel," J. Am. Chem. Soc., vol.118, pp.5134-5135, 1996.
- [5] Y. Hara and R. Yoshida: "Self-oscillation of polymer chains induced by the Belousov-Zhabotinsky reaction under acid-free conditions," J. Phys. Chem. B, vol.109, pp.9451-9454, 2005.
- [6] Y. Hara, T. Sakai, S. Maeda, S. Hashimoto and R. Yoshida:

"Self-oscillating soluble-insoluble changes of polymer chain including an oxidizing agent induced by the Belousov-Zhabotinsky reaction," J. Phys. Chem. B, vol.109, pp.23316-23319, 2005.

- [7] Y. Hara and R. Yoshida: "Self-oscillating polymer fueled by organic acid," J. Phys. Chem. B, vol.112, pp.8427-8429, 2008.
- [8] Y. Hara and R. Yoshida: "Control of oscillating behavior for the self-oscillating polymer with pH-control site," Langmuir, vol.21, pp.9773-9776, 2005.

原 雄介 (Yusuke Hara)

2007 年東京大学大学院博士後期課程修了，工学博士。山梨大学大学院・助教，早稲田大学・講師を経て，2010 年産業技術総合研究所ナノシステム研究部門・研究員（常勤職員）。機能性高分子，高分子ゲル，エラストマー，高分子ナノファイバー，高分子アクチュエータの研究に従事。2007 年 IROS2007 Hewlett-Packard Most Innovative Paper Award, 2009 年第 55 回高分子研究発表会（神戸）ヤングサイエンティスト講演賞，2010 年高分子学会高分子研究奨励賞など多数の学会賞を受賞。高分子学会，日本化学会，日本ゴム協会，日本油化学会，コロイドおよび界面化学部会などの会員。