高分子ゲルと構造制御

安永 秀計／長田 義仁

Hidekazu Yasunaga / Yoshihito Osada

北海道大学理学部

1. はじめに

近年高分子ゲルのアクチュエータ・ドラッグデリバリーシステム・分離媒体・高吸水性樹脂・眼科用材料などへの応用を目指した研究が活発であるが、①強度・②エネルギー変換効率・③応答速度・④繰り返し性・耐久性などの点において解決すべき課題が多い。

これらの問題解決の方法の一つとして、生体高分子ゲルにみられるような高次構造を有する高分子ゲルの設計と合成が考えられる。生体高分子ゲルは、次節で述べるように構造規則性を有しており、それが機能発現に重要な役割を果たしているからである。しかしながら、合成高分子ゲルにおける構造制御はほとんど未開拓といってよい。

本来、橋かけ構造をもった合成高分子ゲルはその化学構造からいって不均質性をまぬがれず、議論をミクロなレベルからマクロなレベルまで階層ごとに分けて考えなければならないという意見がある。橋かけ点・その近傍・橋かけ点から離れたところ、それぞれで化学構造・結晶構造が異なり、したがって高分子鎖間および溶媒との間の相互作用や運動性が異なっている。したがってそれらをひっくるめて平均値としてとらえようとする自身が無理なのだという議論である。

測定して得られた結果は一体どの部分の、どのレベルを反映した値であるのか十分吟味する必要がある。

2. 生体高分子ゲルの高次構造

運動・神経伝達・自己複製・成長など、生物にとって必須の機能は物質・情報・エネルギーの輸送によってまかなわれている。この輸送を円滑に行うために生体は柔軟な形態と運動性をあわせもつ必要があり、これこそ生物のからだの多くがゲルで構成されているゆえんである。

眼球の約80%の体積を占める硝子体は98%以上の水を含む親水性ゲルであり、眼球の形態維持・眼圧維持・代謝物質や水の移動の制御などに重要な役割を果たしている。硝子体の高い透明性は、ゲルの無色性と高い含水率の他、可視光線の波長より小さい網目のドメイン、タンパク質など巨大分子の侵入を防止する「柵機構」によって達成されている¹⁾。水晶体ゲル内部の「柵」はコラーゲン繊維の網目とヒアルロン酸分子の密度の変化によって機能する¹⁾。電子顕微鏡による観測から、硝子体中ではコラーゲンとヒアルロン酸が図1のような構造の骨格をつくっていると推定されている²⁾。コラーゲン繊維間に糸まり状に広がるヒアルロン酸の分子鎖は、外部よりやってきた分子の電荷に応じて密度をダイナミックに変化させてその移動を制御する³⁾が、これも水晶体がゲルであることによ

Structure Control of Polymer Gel

安永秀計 北海道大学理学部高分子学科 (060 札幌市北10条西8丁目) 助手 (写真左)

1990年茨城大大学院理学部研究科修士課程修了, 1992年東工大大学院理工学研究科博士課程中退。同年より北大助手。専門は高分子科学, 高分子ゲル。〈趣味〉登山, 乗馬, 飲酒

長田義仁 同上・教授, Ph. D (写真右)

1966年早大理工学部応用化学科卒, モスクワ大大学院留学。1971年早大助手, 1973年茨城大講師, 1974年助教授, 1984年教授。1976年～1978年米国客員研究員。1992年より北大理学部教授。専門は高分子化学, ケモメカニカル反応, プラズマ重合。〈趣味〉クラシック音楽, スポーツ

ヒアルロン酸がコラーゲン繊維に付着している部分はコンドロイチン硫酸ではないかと推定されている。またヒアルロン酸にはコラーゲン繊維間の空隙に自由に存在するものと繊維をつなぐ橋かけになっているものがある。

図1 電子顕微鏡観測から推定されたウシ硝子体中のコラーゲン繊維とヒアルロン酸の構造

てはじめて可能になる。

コラーゲンの酸性溶液に塩化ナトリウムを加えるとゲルを形成するが、その濃度によって構造が異なる。すなわち塩化ナトリウムが0.9%の場合には一軸方向に配向した繊維状の構造をとり、5%以上の場合にはアモルファスとなる⁴⁾。前者が血小板凝集反応を起こすのに対し、後者は反応を起こさない⁴⁾。同じコラーゲンであってもこのように高次構造の違いによって生体での反応性が異なる。ゲルの高次構造は生体反応そのものを支配しているのである。

脊椎動物の横紋筋が収縮を行うとき、収縮の引き金となるカルシウムイオンやATPが輸送される。この輸送とATPの加水分解のために筋肉組織は含水ゲルでなければならないし、またアクチンとミオシンフィラメントの滑り込みで起こる収縮の際、組織はゲルとして存在することによって柔軟な動きを可能にしている。そして筋肉の高次構造は運動に方向性を与えて効率的にしている。このように構造規則性をもつと同時に運動性をもつ生体高分子ゲルの多くは液晶または液晶類似の構造をとるものが多く⁵⁾、筋肉⁶⁾・細胞膜⁷⁾・神経組織⁶⁾などは水を含むリオトロピック液晶となっている。運動性と構造規則性という相矛盾する性質を同時に満たす形態として、生体組織が液晶構造をもつゲルとして存在するのは、それなりの理由があることがわかる。

3. 合成高分子の構造制御

合成高分子の構造制御の試みは既述のようにまだ

十分になされていないが、以下に筆者らの考え方を含めて、一次構造、高次構造、超分子構造の順に述べる。

3-1. 一次構造の制御

橋かけ密度を制御して均一の網目サイズをもつ高分子ゲルを合成することは、ゲルの膨潤度や力学的特性を決めるだけでなく、ゲルの透明性にも大きな影響を与えるので重要であるが、その方法すら十分に確立されていないのが現状である。例えばラジカル重合によって網目高分子を合成する場合、ジビニル化合物を橋かけ剤として重合するが、橋かけ剤とモノマーの反応性比は不明である。橋かけ剤の2つの二重結合のうち、はじめに反応するときの反応速度定数と、マクロマーとなったあとの二重結合の反応速度定数は当然異なる。さらにモノマーの消費にともなう原料の組成変化も考慮しなければならない。これらを考慮しないでゲルを合成する現在の簡便な方法では、多かれ少なかれ橋かけの偏りが起こり、橋かけ密度と網目サイズが不均一になっているはずである。これに対して、 γ 線による直鎖状高分子の橋かけの場合は均質なゲルが得られることが報告されており⁸⁾、この点で放射線による橋かけ法は優れている。リビングアニオン重合によって橋かけ構造を厳密に制御したゲルの合成も行われたが、その事実を実証する方法がないという⁹⁾。橋かけの分布を精密に評価する方法は十分に確立されておらず、この問題の解決は急務である。

多官能基モノマーの重縮合反応によるゲルの網目の生成を、樹木の枝分れの伸びていくモデルを用いたカスケード理論¹⁰⁾によって記述する試みがなされている。ビニル末端2官能基モノマーの1,4-ビス(1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシラ-2-オキサ-4-ペンテニル)ベンゼンと4官能基性橋かけ剤のテトラキス(ジメチルシロキシン)シランが網目を形成してゲル化する過程が、シンクロトロン放射光を利用した時分割小角X線散乱法(SAXS)によって測定された。その結果、時間とともにKratkyプロットにおける小角領域(散乱スペクトル q の小さな領域)の散乱強度 $q^2 I(q)$ が高くなると同時にこの部分の立ち上がりが中角側ヘシフトし(図2(a))、橋かけの進行が観測された。カスケード理論で求めたKratkyプロット(図2(b))ではゲル化すると q が小さくなるにつれて散乱強度が立ち上がってくることから、実測値との相関が得られ、網目の形成がこの理論によってうまく記述できることが明らかになった¹¹⁾。

3-2. 高次構造の制御

物理的な橋かけについてはその形成機構と構造が研究されつつある。ジメチルスルホキシド/水混合媒体

1, 4-ビス(1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ジシラ 2-オキサ-4-ペンテニル)ベンゼン テトラキス(ジメチルシロキシ)シラン

図 2 (a) 橋かけ反応の進行にともなうゲル化過程の時分割小角 X 線散乱スペクトルの Kratky プロット (ゲル化温度 45°C) 時間の進行とともに小角領域の散乱強度が増加し、橋かけの進行が観測される。

(b) カスケード理論に基づいた Kratky プロット (理論計算) ゲルでは小角領域で散乱強度が増加する。

図 3 ゲル化温度 T_g が異なるときの PVA 溶液のゲル化過程の模式図 (溶媒: DMSO/水)

系でポリビニルアルコール (PVA) ゲルの nm オーダーの構造が中性子小角散乱法 (SANS) を用いて研究された。PVA 溶液の急冷によって得られるゲルは、ゲル化の臨界濃度 (1.3 g/dl) 以上では 10~15 nm の大きさの微結晶が存在し、これが橋かけ点になっていると考えられる¹²⁾。また PVA 溶液を温度 T_g に急冷してゲル化させた場合、 $T_g \leq -20^\circ\text{C}$ で生成したゲルは透明であるのに対して、 $T_g > -20^\circ\text{C}$ では温度の上昇とともに透明度が低下し、室温以上では完全に白濁する。この結果から、 T_g が高い場合には相分離が先に起こり、次いで濃厚相でゲル化が進行するが、 T_g が低い場合には微結晶の生成速度が高いので均一なゲルがまず形成され、相分離は抑えられるものと考えられる¹³⁾。このことを模式的に表したものが図 3 である。以上のように分子間力で形成されるゲルの構造を決定するパラメーターとして温度が重要であることがわかる。

最近、液晶構造を考慮に入れた合成高分子ゲルの研究がなされるようになってきている。有機溶媒に溶かしたポリ(γ -ベンジル L-グルタメート) (PBLG) の濃度を調節して液晶相を形成させ、その状態を保って橋かけするとコレステリック液晶構造をもったオルガノゲルができる¹⁴⁾。このゲルは溶媒交換・温度変化によって構造が液晶相⇌等方相と変化し、橋かけ剤を変えるとコレステリックピッチが変化する。さらに磁場中で PBLG の橋かけを行うと、溶媒交換によって磁場と平行方向よりも垂直方向に大きく膨潤する異方的な伸縮挙動を示す¹⁵⁾。

ゲルの合成の際、媒体として液晶を利用し、液晶構造をゲルの網目高分子に写しとるという方法によって

構造制御を行っている例がある¹⁶⁾。アクリル酸ブチル (BuA) をポリ(γ -ブチル L-グルタメート) (PBLG) 中で重合した PBLG は有機溶媒で膨潤してコレステリック液晶構造を示す。このゲルは PBLG を除去した後も液晶構造を保持しているという。

疎水性のアクリル酸ステアリル (SA) と親水性のアクリル酸 (AA) を共重合して有機溶媒で膨潤させると、温度によって結晶⇌等方相に転移する構造規則性オルガノゲルが得られる (図 4)¹⁷⁾。この Poly (SA-co-AA) ゲルが規則構造をとるためには SA が 25% のモノマー組成が最も適しており、これよりも多くても少なくとも規則性は低下する。また同じ組成・濃度の直鎖共重合体溶液と比較すると、その構造規則性はゲルの方が高く、ゲルの構造形成に橋かけが重要な役割をしていることが明らかにされた¹⁷⁾。

3-3. 超分子構造の制御

PVA/ポリアクリル酸/ポリアクリルアミン塩酸塩溶液を凍結-解凍して得られるゲルの nm・ μm オーダーの構造が解析されている。X 線回折法による測定によれば、凍結-解凍の回数が増加するとゲル中の結晶化部分が大きくなり、その数も増加するという¹⁸⁾。またクライオ SEM 法による測定の結果、高分子網目の孔が大きくなるとともにその分布がしだいに不均一になり、同時にゲルの弾性も増加する¹⁹⁾。この結果は、凍結-解凍の回数が増加することによってゲル中の結晶化部分、すなわち橋かけ点が増加するとともに、相分離が進行することを示している。

数 100 nm の粒径のそろったポリ(4-ビニルピリジン)マイクロゲルが合成され、これが水の中で凝集して面心立方の配列構造をとることが電子顕微鏡による観

(上) Poly (SA-co-AA) ゲルの DSC 曲線.

(下) 偏光顕微鏡直交ニコル下の透過光量.

○: Poly (SA-co-AA) ゲル・昇温過程,

△: Poly (SA-co-AA) ゲル・降温過程,

●: Poly (SA-co-AA) ポリマー溶液・昇温過程,

▲: Poly (SA-co-AA) ポリマー溶液・降温過程.

図 4 ポリ(アクリル酸ステアリル-アクリル酸) 共重合 (Poly (SA-co-AA)) ゲルとポリマー溶液の結晶相-等方相転移 (溶媒: DMSO)

察から明らかになっている²⁰⁾. この凝集体を成膜した後, ゲル間をジプロモエタンなどで橋かけすると, 図 5 に示すようなマイクロゲルが規則正しく配列した高次構造をもつゲルが合成される²⁰⁾. こうして得られたゲルは干渉によって虹色を呈すことから, 人工オパールへの応用が考えられている. また橋かけ前にマイクロゲルを膨潤させておくと粒子間空隙の詰ったゲルが得られ, モザイク荷電膜への発展も考えられている.

層構造をもつゲル粒子の合成もなされている. スチレン (St) と *N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAM) を共重合してシード粒子とし, さらにこれに NIPAM をシード重合してハイドロゲルをシェル層とするコアシェル構造をもつゲルが合成された²¹⁾. これはモノマーの親水性の違いを利用したマクロレベルでの構造の制御といえる.

図 5 ポリ(4-ビニルピリジン) ミクロゲル粒子間を橋かけして得られた秩序構造をもつゲルの SEM 写真 (東京工業大学 福富 元氏の提供による)

文 献

- 1) F.I. Tolentino, C.L. Schepens, H.M. Freeman: Vitreoretinal Disorders, Diagnosis and Management, W.B. Saunders Co. (1976)
- 2) 朝倉章子: 日本眼科学会誌, **89**, 179 (1985)
- 3) E.A. Balazs: The Molecular Biology of The Vitreous, in New and Controversial Aspects of Retinal Detachment, A. McPherson Ed., Hoeber (1968) p.3
- 4) 宮田暉夫: 化学と工業, **36**, 539 (1983)
- 5) A.H. Clark, S.B. Ross - Murphy: Advances in Polymer Science, **83**, 57, Springer-Verlag (1987)
- 6) E.A. Bekturov, 近藤慶之: 高分子集合体, 学会出版センター (1983) p.61
- 7) E. Sackmann: Biophysics, Springer-Verlag (1983) p.425
- 8) 岸 良一, 一条久夫, 平佐興彦: 高分子学会予稿集, **41** (8), 3053 (1992)
- 9) 野田一郎: 私信
- 10) K. Kajiura, M. Gordon: *J. Chem. Phys.*, **59**, 3623 (1973)
- 11) 安東敏也, 山中重宣, 浦川 宏, 糺谷信三, 梶原莞爾: 高分子学会予稿集, **40**(11), 4120 (1990)
- 12) 大倉正寿, 金谷利治, 梶 慶輔, 坂道弘: 高分子学会予稿集, **39**(3), 720 (1990)
- 13) 梶 慶輔, 大倉正寿, 金谷利治: 高分子学会予稿集, **41** (8), 3189 (1992)
- 14) R. Kishi, M. Sisido, S. Tazuke: *Macromolecules*, **23**, 3779 (1990)
- 15) R. Kishi M. Sisido, S. Tazuke: *Macromolecules*, **23**, 3868 (1990)
- 16) T. Tsutsui, R. Tanaka: *Polymer*, **22**, 117 (1981)
- 17) 長田義仁, 安永秀計: 高分子論文集, **46**(11), 655 (1989)
- 18) 鈴木 誠, 松澤雅彦, 齊藤正克: 高分子学会予稿集, **39** (3), 726 (1990)
- 19) 鈴木 誠, 齊藤慶子, 松澤雅彦: 高分子学会予稿集, **40** (11), 4213 (1991)
- 20) 馬 光輝, 進邦恒雄, 福富 元: 高分子学会予稿集, **39** (7), 2189 (1990)
- 21) 川口春馬, 藤本啓二, 尾島理佳: 高分子学会予稿集, **40** (11), 4090 (1991)