インテリジェント 高分子コンプレックス

岡野 光夫

Teruo Okano, 東京女子医科大学 医用工学研究施設

1. はじめに

光, 電気, 熱などの刺激 (信号) に応答して機能を変化する高分子は信号をセンスし (センサ機能), それを判断 (プロセッサ機能) して機能変化 (エフェクタ機能) するインテリジェント材料を実現する新しい分子デバイスとして注目されてきている¹⁾. とくに高分子ゲル中に刺激応答性を導入することによりゲルの膨潤/収縮を外的信号によって誘起し, 制御することができる点で新しい応用展開が開拓されようとしている. メカノケミカル機能 (人工筋肉, 人工ルーパ²⁾, 人工魚³⁾ など), 透過・放出制御 (選択分離, 自己制御型ドラッグデリバリーシステム⁴⁾ など), 応答表面 (接着・脱着制御⁵⁾), クロマトグラフィーなど新しい応用を創出することに大きな期待が寄せられている.

2. 刺激応答型相互浸入網目: 高分子-高分子間相互作用の導入

イソプロピルアクリルアミド (IPAAm) に代表されるアクリルアミドアルキル誘導体⁶⁾, ビニルメチルエーテル⁷⁾ などの高分子ゲルは低温側で水和し, 高温側でエントロピーが関与して疎水結合によって収縮し, 膨潤/収縮構造変化を引き起こすことはよく知られている. 水と高分子の相互作用を外的信号で変化させ大きな膨潤/収縮変化が実現されているが, これは低温側で膨潤し, 高温側で収縮する系である. これに対し, 低温側で収縮, 高温側で膨潤するゲルはほとんど見いだされていない. そこで, 高分子と水の相互作用に加えて高分子-高分子の相互作用を導入することによって, 低温側で収縮, 高温側で膨潤するゲルの新

しい設計が進められている⁸⁾.

3. 熱に応答する IPN ゲル

ポリアクリル酸 (PAAc) とポリアクリルアミド (PAAm) を水中で混合すると 29°C 以上では透明な溶液となっているが, 29°C 以下では高分子コンプレックスが形成され沈澱を引き起こす. これは尿素によって開裂することから図 1 に示したような水素結合によってコンプレックスが形成されると考えられた^{9), 10)}. このような組み合わせの高分子によって相互浸入網目 (Interpenetrating polymer networks; IPN) がポリマー A のゲル中のモノマー B を重合して合成された. ランダム共重合ゲルが温度変化に対し徐々に大きな変化を示すのに対して, IPN では低温側から高温側に変化する際, 高分子の協同効果により, 小さな温度領域で急激に変化する変化が見いだされた. この系で, T. Tanaka らは尿素添加系で温度変化に対し不連続な膨潤-収縮変化 (相転移現象) を見いだした¹¹⁾.

高分子間の引力を大きくすることによって, 収縮から膨潤に至る立ち上がり温度 (転移温度) を上昇させることが期待できる (図 1). すなわち, PAAm のかわりにアクリロイルグリルアミドポリマー (PAG, 図 1) を用いることによってアミド基密度を上昇させることができる. また (PAAm-PAAc) IPN では PAAm の分子内での水素結合が生起することが考えられ, 分子内水素結合が生起しないポリジメチルアクリルアミド (PDMAAm, 図 1) と PAAc の IPN ではより有効な高分子間コンプレックスの形成が期待できる. 事実それぞれの系で収縮から膨潤への転移温度は前者では 40°C まで¹²⁾, 後者では 70°C まで¹³⁾ の間の任意の温度に共重合体組成を変化させた IPN によって制御することができた. このような IPN ゲルを用いることによって膨潤-収縮のゲルの構造変化を利用し, 薬物放出を低温側で OFF, 高温側で ON とするシステムが示された.

4. グルコースに応答する IPN ゲル

フェニルボロン酸はシス型のジオールと選択的に反

岡野光夫 東京女子医科大学医用工学研究施設 (162 東京都新宿区河田町 8-1) 助教授, 工博 1974 年早大理工学部応用化学科卒, 1979 年大学院博士課程修了. 同年東大薬学部 医工研助手, 1984 年ユタ大薬学部 Assistant Professor, 1986 年 Center for Controlled Chemical Delivery Associate Professor で現在に至る. 1987 年より東大医大医工研助教授. <趣味>ゴルフ, スキー

図 1 水素結合を介した高分子コンプレックス

応することが知られている。アクリルアミドフェニルボロン酸と種々の親水性モノマーとの共重合体をポリマー A, ポリビニルアルコールなどの多価水酸基からなるポリマー B を組成すると、ボロン酸を介した高分子コンプレックスが形成される。このコンプレックスはグルコース濃度に応じて開裂する。そこで、このようなポリマー A と B を IPN にするとグルコース濃度に応答し、収縮－膨潤変化することが確認された¹⁴⁾。この現象を利用し、グルコース濃度の高いときにだけインスリンが放出され、グルコース濃度が低下したときにインスリン放出が停止するようなシステムが追求されている¹⁵⁾。

従来、糖尿病患者に対するインスリン治療は多量のインスリン投与による低血糖となることが最も危険であった。この難しいインスリン投与を自己制御型のインテリジェントゲルによって安全に、容易に行うことができる可能性が開かれてきた。

文 献

- 1) 岡野光夫：インテリジェントマテリアル，シーエムシー (1991) p.169
- 2) Y. Osada, H. Okuzaki, H. Hon: *Nature*, **355**, 242 (1992)
- 3) 志賀 亨, 広瀬美治, 岡田 茜, 倉内紀雄：高分子論文集, **46**, 709 (1989)
- 4) T. Okano, Y.H. Bae, S.W. Kim: Pulsed and Self-

regulated Drug Delivery, Ed. by J. Kost, CRC Press (1990) p.17

- 5) N. Yamada, T. Okano, H. Sakai, F. Karikusa, Y. Sawasaki, Y. Sakurai: *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **11**, 571 (1990)
- 6) Y.H. Bae, T. Okano, S.W. Kim: *J. Polym. Sci., Part B Polym. Phys.*, **28**, 923 (1990)
- 7) 平佐興彦, 森下恭好, 小野田理加, 一條久夫, 山内愛造：高分子論文集, **46**, 661 (1989)
- 8) 上遠野浩樹, 讀井浩平, 緒方直哉, 岡野光夫, 桜井靖久：表面, **30**, 32 (1992)
- 9) H. Katono, A. Maruyama, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai: *J. Controlled Release*, **16**, 215 (1991)
- 10) H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai: *Polym. J.*, **23**, 1179 (1991)
- 11) F. Ilmain, T. Tanaka, E. Kokufuta: *Nature*, **349**, 400 (1990)
- 12) H. Sasase, T. Aoki, H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, R. Ohta, T. Kondo, T. Okano, Y. Sakurai: *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **13**, 577 (1992)
- 13) T. Aoki, M. Kawashima, H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai: *Macromolecules*, (Submitted)
- 14) S. Kitano, K. Kataoka, Y. Koyama, T. Okano, Y. Sakurai: *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **12**, 227 (1991)
- 15) S. Kitano, Y. Koyama, K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai: *J. Control. Rel.*, **19**, 162 (1992)