刺激応答性高分子材料：構造の制御された 温度応答性ポリマーの展開

Stimuli-Responsive Polymers: Recent Advances in Thermosensitive Polymers with Well-Controlled Structures

青島 貞人

大阪大学大学院理学研究科高分子科学
専攻

〒560-0043
大阪府豊中市待兼山町 1-1

Sadahito AOSHIMA
Department of Macromolecular
Science, Graduate School of Science,
Osaka University

1-1, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka
560-0043, Japan

金澤 有紘

大阪大学大学院理学研究科高分子科学
専攻

〒560-0043
大阪府豊中市待兼山町 1-1

Arihiro KANAZAWA
Department of Macromolecular
Science, Graduate School of Science,
Osaka University

1-1, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka
560-0043, Japan

金岡 鐘局

大阪大学大学院理学研究科高分子科学
専攻

〒560-0043
大阪府豊中市待兼山町 1-1

Shokyoku KANAOKA
Department of Macromolecular
Science, Graduate School of Science,
Osaka University

1-1, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka
560-0043, Japan

論文要旨：近年、様々な分野への応用を見据えた、刺激応答性高分子材料の創製が注目されている。本報では、その中でも検討が進んでいる、水中で高感度な応答を示す温度応答性ポリマーを中心に概説する。特に、最近の高分子合成技術の進歩は著しく、例えばリビングラジカル重合により多数のモノマーから構造や分子量の制御されたりリビングポリマーが合成されるようになり、その結果、種々の刺激応答性ブロックポリマーなどの新しい材料が創製されている。ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）をはじめとするポリアミド系とポリ（エチレンオキシド）を側鎖に有するポリエーテル系がその代表例である。本文中では、それらのリビング重合による精密合成法からはじまり、温度応答性の特徴や自己組織化にも触れる。また、その後次々と合成されているアミド系、エーテル系のポリマーの例を示し、ポリマー構造と刺激応答挙動の関係を明らかにする。後半部分では、温度応答性ポリマーの典型的な例として、われわれが検討している刺激応答性を有する星型ポリマーや選択的分解性を合わせ持つポリマーの合成、ドラッグデリバリーに利用可能な温度応答性リポソームの例を示す。

Abstract: This review highlights the newly developed thermosensitive polymers exhibiting a sharp thermosensitive phase transition in water, as the representative stimuli-responsive polymers. Especially, recent precision synthesis via living polymerization has created new possibilities to a variety of stimuli-responsive polymers. Poly(*N*-isopropylacrylamide) [poly(NIPAM)] and a wide range of other thermoresponsive polyamides with well-defined structures have been synthesized by mainly living radical polymerization. Furthermore, various block copolymers were extensively synthesized and their characteristic thermosensitive behaviors and their applications to the biomedical fields were demonstrated. On the other hand, polymers with oxyethylene groups exhibited also a sharp thermosensitive phase transition in water. For example, a variety of thermosensitive poly(vinyl ether)s with controlled sequences and/or shapes such as various block copolymers and star-shaped polymers were designed and synthesized by living cationic polymerization. In addition to the selective synthesis, the thermosensitive behavior of polymers with oxyethylene groups is briefly reviewed. The recent progress in the investigations on thermosensitive poly(vinyl ether)s such as thermosensitive star polymers, stimuli-responsive alternating copolymers with quantitative degradability, and thermosensitive liposomes for tumor-specific chemotherapy, is also described in the last part.

Key words: thermosensitive polymers, living polymerization, poly(*N*-isopropylacrylamide), polymers with oxyethylene groups, thermosensitive poly(vinyl ether)s

1 はじめに

刺激応答性ポリマーとは、温度変化などの物理的な刺激や pH 変化などの化学的な刺激に応答し、その性質や形態を変化させるポリマーのことを指す¹⁾。温度変化以外の物理的な刺激としては、光、磁場、電場、力、電子線、エックス線、超音波などが、pH 変化以外の化学的な刺激としては、酸化・還元、種々の有機・無機化合物、酵素・抗体等の生体物質添加などがある。これらのポリマーは比較的古くからその存在が知られており、誘電・磁性材料、圧電・焦電材料、分解・反応性材料、吸着・分離材料などの分野では、汎用の工業材料としての利用も多い。

一方、最近の高分子合成分野において重合法が急速に進歩したことと、それに伴い刺激に対する応答が高感度かつ多様になったことにより、刺激応答性ポリマーの注目度が急激に高くなってきた²⁾。重合法の進歩としては、リビング重合が従来のアニオン、カチオン、配位重合だけでなく、ラジカル重合においても可能になったことが大きく、多種類のモノマーから構造や分子量の制御されたポリマーが得られるようになった³⁾。また、従来制御が困難とされてきたブロック、グラフト、環状、デンドリマーなど様々な形態の刺激応答性ポリマーも合成されている。さらに、学術的な面では、ポリマーの設計・合成法の開拓としての高分子合成、モルホロジーの変化や自己組織化などの物理化学が進歩し、さまざまな分野への応用面では、刺激応答性(スマート)ゲル・表面、ドラッグデリバリー、生体物質の分離、酵素活性制御などの生医学分野へと広がっている²⁾。

本報では最近の動向を概観するために、刺激応答性ポリマーの中でも特に研究の進んでいる水中で温度変化に

応答するポリマーを例にとり、リビング重合により構造や分子量の制御されたポリマーを中心に解説する。

2 温度応答性ポリマー

2・1 従来の温度応答性ポリマーおよびリビング重合との融合

低温の水に溶解しているポリマーがある臨界温度以上で相分離する、いわゆる下限臨界溶液温度(LCST)型相分離現象は、メチルセルロース⁴⁾で見いだされて以来多くの系で検討されている。これは、水和により溶解しているポリマーが、ある臨界温度以上になると脱水和を起こし、疎水性相互作用により凝集し相分離する現象である。従来から研究されている例としては、メチルセルロース以外に、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリメチルビニルエーテル、ポリ酢酸ビニル部分けん化物、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)[poly(NIPAM)]⁵⁾などがある(Fig. 1)。しかし、いずれも当時は、構造や分子量の制御が困難であったり(PEO誘導体を除き)、刺激応答の感度が鈍いことが多く、使用される例は限定的であった。これらの高分子の中で、最も詳しく検討されていたのがpoly(NIPAM)であり⁶⁾、コイル・グロビュール転移によって引き起こされるLCST型相分離挙動を用いて、温度応答性ハイドロゲル系などに応用されていた。

一方、1990年以降に側鎖にエーテル鎖を有するビニルエーテルのリビングカチオン重合が、2000年頃にはNIPAMのリビングラジカル重合が見いだされ、エーテル系とアミド系の二つのモノマー群から、構造や分子量、形態の制御された温度応答性ポリマーが合成されるようになり、大きな進歩がみられた。特に分子量分布の狭いポリマーやブロックポリマーの合成は、その応用を広げ

Fig. 1 従来から研究されている LCST 型温度応答性ポリマーの例およびポリ (*N*-イソプロピルアクリルアミド) とエーテル鎖を有するポリビニルエーテル

る大きな役割を果たした。ここではまず, poly (NIPAM) から概略する。

poly (NIPAM) の温度応答性は 1970 年以前に見いだされており^{5, 6)}, リビング重合が見いだされる以前は, AIBN (アゾビスイソブチロニトリル) や KPS (過硫酸カリウム) などによる従来のラジカル重合により合成されることが多かった。末端官能性ポリマーやブロックポリマーの合成には, 岡野ら⁷⁾ や Feijen ら⁸⁾ により連鎖移動剤などを用いた方法が用いられてきた。一方, 2000 年頃から, まず RAFT 法 (種々のジチオエステル類を連鎖移動剤に用いた重合法) を用いて, Rizzardo ら⁹⁾, Müller ら¹⁰⁾, 山子ら¹¹⁾, McCormick ら¹²⁾ によりリビングラジカル重合の可能性が示された。その後, TEMPO 等の安定ラジカルを用いた方法 (NMP 法) を用いて Hawker らにより¹³⁾, 原子移動ラジカル重合 (ATRP 法) を用いて Stöver らにより¹⁴⁾, リビング重合が報告された。また, 岡本らはリビング重合と同時に立体構造も制御する重合を行い, 相転移温度の異なる様々なタクチシターの poly (NIPAM) の合成を行った¹⁵⁾。一方, リビングアニオン重合では, 北山ら¹⁶⁾ や石曾根ら¹⁷⁾ は活性水素をシリル基などの保護基で保護したモノマーの重合を検討した。

poly (NIPAM) のブロックポリマーもリビングラジカル重合を利用して非常に多く合成され, たとえば, 親水性セグメントの PEO, ポリアクリル酸, ポリスルホン酸, ポリアクリルアミド誘導体, 疎水性セグメントのポリ乳酸, ポリスチレン, 他の温度応答性ポリマーとのブロックポリマーなどが合成されている²⁾。さらに, 様々

な形態の温度応答性ポリマーとして, デンドリマー, 三本鎖ミクトアーム型ポリマー, 星型ブロックポリマー, NIPAM ナノ微粒子が作成されている²⁾。一方, グラフト法により, ナノチューブ, 金コロイド, カーボンブラックなどの無機材料への poly (NIPAM) 鎖導入も行われた²⁾。

もう 1 つのリビング重合による LCST 型温度応答性ポリマーとして, シンプルな分岐型 PEO 構造を有するビニルエーテルポリマー (Fig. 1 下右) の例をあげる¹⁸⁾。このモノマーは, 合成上のメリットとしてカチオン重合性が高いビニロキシ基を有しているだけでなく, 側鎖にオキシエチレン基および様々な官能基を導入できるため, LCST 型相分離発現のための親水/疎水性のバランス調整や機能性の付与が容易に設計できる。カチオン重合の系統的な検討の結果, 古くは HI/I₂ 系で¹⁹⁾, 最近では添加塩基存在下でのルイス酸によりリビング重合が可能になり²⁰⁾, 分子量分布の狭いポリマーやブロック・末端官能性・星型ポリマー等が定量的に合成できるようになった^{2, 20)}。さらに得られたリビングポリマーは, (i) 側鎖置換基の構造により相分離する温度が変化する, (ii) 分子量・濃度依存性がある, (iii) 分子量分布の狭いポリマーが高感度な刺激応答性を示す, (iv) 種々の共重合により自由に相分離温度を設定できる, (v) 官能基導入により様々な機能を発現することなどを見いだした。またシーケンスの効果を調べると, 分子量や分布, 組成比が同じでもランダムポリマーでは各ホモポリマーの中間温度で一段階の相分離がみられ, ブロックポリマーでは二段階の相分離が起こることがわかった²⁾。

さらに、エーテル鎖を有しない親水／疎水モノマーのランダムポリマーの鋭敏な温度応答性や²¹⁾、ブロックポリマーの温度に応答した様々なパターンの物理ゲル化や自己組織化が可能になった^{2, 22)}。これらの結果、この系でいち早く、刺激応答性リビングポリマーの有用性・可能性がアピールされた²⁾。

2・2 様々な温度応答性ポリマー

2・2・1 LCST 型温度応答性ポリマー

ポリアミド系: Poly (NIPAM) は、相分離温度が 32℃ 付近でその温度制御も共重合等で容易なため、生医学分野での応用を目指して非常に詳しく検討されている⁶⁾。一方、生体親和性、ヒステリシス、末端基の依存性などに若干の懸念があり、他の構造のポリアミド類の検討も多く行われている (Fig. 2)²³⁾。アクリルアミド (メタクリルアミド) の置換基として種々のアルキル基、アミド、アルコール、ピペラジン、ピロリジンなどを有する様々な相分離温度や特徴を有するポリマーが検討され、温度応答カラムへの応用やブロックポリマーのゾル-ゲル転移などが検討されている。青木、緒方らは L-体および DL-体のアミドポリマーを合成しそのキラル側鎖の影響を検討したところ、DL-体に比べ L-体のポリマーではヒステリシスがみられ相分離温度も低いことを見いだした²⁴⁾。また、アセタールやケタール基を側鎖に有するアミドポリマーは、側鎖の加水分解の割合により相分離

温度を自由に变化させることが可能であった²⁵⁾。明石らは、多くの *N*-ビニルアルキルアミド系の温度応答性ポリマー (Fig. 2 中左) を合成し²⁶⁾、特に α -ヘリックスのオリゴペプチドをグラフトしたポリマーの挙動は興味深い。主鎖にアミド結合を有する温度応答性ポリマー (Fig. 2 下) は、オキサゾリンやオキサジン誘導体のリビングカチオン開環重合などにより合成されている²⁷⁾。

ポリエーテル系: 直鎖状のポリエーテル系としては、一般には分子量はそれほど大きくないが、アニオン開環重合による PEO 型ブロックポリマー (プルロニックなど) が合成され、温度応答性シェラ架橋型ミセルやナノシェラが合成されている²⁸⁾。一方、側鎖にオキシエチレンを有するポリマーとしては、上述のポリビニルエーテルのほか、最近では、ポリメタクリレート²⁹⁾、ポリスチレン³⁰⁾、ポリノルボルネン³¹⁾、ポリホスファゼン³²⁾、ポリエーテル³³⁾、ポリラクチド³⁴⁾ が様々なリビング (制御) 重合により検討されている (Fig. 3)。これらのエーテル系ポリマーの多くは低い毒性・免疫原性と高い生体親和性のため、生医学分野への利用が期待されている。

その他: ホスホエステル型の温度応答性ポリマー (Fig. 4 上左) は生体親和性と生分解性が特徴で、温和な条件で細胞毒性の無い生成物に加水分解可能なことを利用して製薬への応用が検討されている³⁵⁾。イオン液体型温度応答性 (LCST 型) ポリマーとしては、メタクリレートの側鎖にスルホネートアニオンとホスホニウム対カチオンを有するポリマー (Fig. 4 上中)³⁶⁾、およびスチレン側鎖にホスホニウムカチオンとアルキルスルホネート対アニオンのポリマー³⁷⁾ が合成された (Fig. 4 上右)。

タンパク質を利用した設計として、組換え DNA 法により両末端にロイシンジッパー、中央にフレキシブルな高分子電解質を有するトリブロック型人工タンパク質が合成され、特定 pH や温度条件下で三次元網目を形成した³⁸⁾。また、RAFT などにより合成される L-プロリンのポリマー (Fig. 4 下左) も温度応答性ポリマーとして興味深い³⁹⁾。一方、ポリペプチドの例としては、エラスチン (Val-Pro-Gly-Val-Gly) 含有ポリマー (Fig. 4 下右) があげられる⁴⁰⁾。例えば、Grubbs らは、エラスチンと PEO を側鎖に有するノルボルネンのポリマーを開環メタセシス重合により合成している⁴¹⁾。また、エラスチン型ポリペプチドとドキソルビシンの複合体の温度応答腫瘍抑制効果が検討された⁴²⁾。

多分枝型の温度応答性ポリマーとしては、星型ポリマー、 dendrimer、ハイパーブランチポリマーが合成されている。例えば、河野らはポリ (アミドアミン) 型などの dendrimer の末端に、イソブチルアミド基を導入して温度応答性 dendrimer を合成した⁴³⁾。星型ポ

Fig. 2 ポリアミド系 LCST 型温度応答性ポリマーの例

Fig. 5 UCST 型温度応答性ポリマーの例

集が起こる。このようにいくつかの例があるものの、LCST 型に比べると依然として例は少なく、リビング重合によって合成できる系はさらに限られている。

われわれは UCST 型相分離可能なビニルエーテルポリマーを検討し、側鎖にイミダゾリウム塩を有するポリマーを見いだした⁵¹⁾。例えば Fig. 5 右のポリマー (R = CH₃) は、水中で 5℃ を境にして高感度かつ可逆的に相分離を起こす。また、前出の LCST 型ポリマーとのブロックポリマーは、室温付近では溶解しているがそれ以上及びそれ以下の温度で構造の異なる集合体を形成 (コア、コロナ構造が逆転) し、高濃度ではゲル-ゾル-ゲル転移 (高温及び低温領域で物理ゲル化) が可能になった。

3 刺激応答性ポリマーを用いた新しい展開：著者らの研究の中から

様々な側鎖を有する刺激応答性星型ポリマーは、直鎖状ポリマーとは異なる物理的性質を有するため非常に興味を持たれる。これまで、リビングポリマーにジビニル化合物を反応させて架橋を行う方法により検討され⁵²⁾、ドラッグデリバリー、遺伝子の輸送、触媒担持マイクロゲルへの利用が検討されている。われわれは、リビングカチオン重合により大きさの揃った刺激応答性星型ポリマー (Fig. 6 上) を定量的に合成することに成功した⁵³⁾。この星型ポリマーは単に刺激応答性を示すだけでなく、温度応答性を利用した金ナノ微粒子担持触媒の再使用にも利用可能であった⁵⁴⁾。また新しい合成法として、モノマー選択型の重合を用いることにより、枝ポリマーになるモノマーとコアになるジビニル化合物を最初に添加するだけのワンショットでの合成法も見いだした⁵⁵⁾。

一方われわれは、自然界に多数存在している共役アルデヒド化合物がビニルエーテルとカチオン交互共重合す

Fig. 6 星型ないし交互型温度応答性ポリマー、温度応答性リボソーム合成用ブロックポリマーの例

ることを見いだした (Fig. 6 下左)^{56, 57)}。この系の特徴は、(i) ポリマー主鎖にアセタール基を交互に導入できるので低分子にまで選択的に酸加水分解できる、(ii) 重合がリビング的に進行するので分子量分布が狭いポリマーやブロックポリマーが合成可能、(iii) 分解生成物のアルデヒドをモノマーとして用いたりユース型重合が可能になったことである。さらに、ビニルエーテルとして前出のような刺激応答性を有するモノマーが使用可能なことを利用して、温度や pH 応答性を有する分解性ポリマーが合成された⁵⁸⁾。ホモポリマー同様の高感度な刺激応答性と、低分子化合物への選択的な分解が示され、新しい材料系として興味を持たれる。

われわれは河野らとともに温度応答性リボソームを合成し、体内の標的組織に薬物や生理活性物質を到達させ、選択的に放出させる精度の高いドラッグデリバリー法の

開発を行った⁵⁹⁾。具体的には、長鎖アルキル基を末端アンカーとした温度応答性ブロックコポリマー (Fig. 6 右下) を合成し、これを抗癌剤を含んだリポソームに複合化した。このリポソームを担癌マウスに投与し、3~12時間後に腫瘍病巣に体外から45℃で10分間加温したところ、抗癌剤を効率よく放出し、腫瘍成長が強く抑制された⁶⁰⁾。一方、リポソームへの疎水化酸化鉄の導入により交流磁場印加による薬物の選択的放出の検討も行なった⁶¹⁾。

4 最後に

自然界に存在する「優れた性能や特異的な機能を有する材料」には、刺激応答性ポリマーが関与していることが多い。しかもそれらは、一次構造や分子量が揃っているだけでなく、機能に合わせて高次構造や集合状態まで完全に制御されている。その意味では、刺激応答性ポリマーがリビング重合と出会い、構造が制御された新材料が設計・合成されてきたことは自然な流れである。しかし、現状ではその制御はまだまだ緒に就いたばかりであり、今後は、それらの会合・集合状態の制御までを見据えた高次構造の設計・合成法の開拓が重要課題である。高次構造制御への例として、覚知らは、クラウンエーテル側鎖のポリ(フェニルアセチレン)を用い、温度応答ホスト-ゲスト化学を利用したらせんのon/offを制御する方法を明らかにした⁶²⁾。また、新海らは、ポリチオフェンとPEO修飾したカードランが形成する錯体が、温度刺激によってらせんの巻きおよび色に変化することを見いだした⁶³⁾。このような方向の研究が、今後次々と進められるであろう。

もう1つの課題は、無機材料との複合体形成である。天然に多く存在する理想的な有機/無機の融合材料を得るために、刺激応答性ポリマーを用いた、無機材料との界面でのセグメント配列やモルホロジー制御等の精密な分子設計が必要になる。それらは、傾斜構造、自己分解・修復機能、動的な界面などの形成に繋がっていく。そのために今後は、高分子の合成化学や物理化学だけでなく、無機化学や生化学などの他分野と強く連携していくことが不可欠であろう。

参考文献

- 1) A. S. Hoffman, *Macromol. Symp.*, **98**, 645 (1995).
- 2) 総説として, S. Aoshima, S. Kanaoka, *Adv. Polym. Sci.*, **210**, 169 (2008).
- 3) 総説として, "Controlled/Living Radical Polymerization", K. Matyjaszewski Ed., *ACS Symp. Series*, **768** (2000).
- 4) E. Heymann, *Trans. Faraday Soc.*, **31**, 846 (1935).
- 5) H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.*, **17**, 163 (1992).
- 6) B. Jeong, A. Gutowska, *Trends in Biotechnol.*, **20**, 305 (2002).
- 7) S. Cammas, K. Suzuki, C. Sone, Y. Sakurai, K. Kataoka, T. Okano, *J. Controlled Release*, **48**, 157 (1997).
- 8) M. D. C. Topp, P. J. Dijkstra, H. Talsma, J. Feijen, *Macromolecules*, **30**, 8518 (1997).
- 9) F. Ganachaud, M. J. Monteiro, R. G. Gilbert, M. Dourges, S. H. Thang, E. Rizzardo, *Macromolecules*, **33**, 6738 (2000).
- 10) C. Schilli, M. G. Lanzendörfer, A. H. E. Müller, *Macromolecules*, **35**, 6819 (2002).
- 11) A. Goto, Y. Kwak, T. Fukuda, S. Yamago, K. Iida, M. Nakajima, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8720 (2003).
- 12) A. J. Convertine, N. Ayres, C. W. Scales, A. B. Lowe, C. L. McCormick, *Biomacromolecules*, **5**, 1177 (2004).
- 13) A. W. Bosman, R. Vestberg, A. Heumann, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 715 (2003).
- 14) Y. Xia, X. Yin, N. A. D. Burke, H. D. H. Stöver, *Macromolecules*, **38**, 5937 (2005).
- 15) B. Ray, Y. Isobe, K. Morioka, S. Habaue, Y. Okamoto, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **36**, 543 (2003).
- 16) T. Kitayama, W. Shibuya, K. Katsukawa, *Polym. J.*, **34**, 405 (2002).
- 17) T. Ishizone, M. Ito, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **40**, 4328 (2002).
- 18) S. Aoshima, H. Oda, E. Kobayashi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **30**, 2407 (1992).
- 19) T. Nakamura, S. Aoshima, T. Higashimura, *Polym. Bull.*, **14**, 515 (1985).
- 20) 総説として, S. Aoshima, S. Kanaoka, *Chem. Rev.*, **109**, 5245 (2009).
- 21) S. Sugihara, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules*, **37**, 1711 (2004).
- 22) S. Sugihara, K. Hashimoto, S. Okabe, M. Shibayama, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules*, **37**, 336 (2004).
- 23) 総説として, D. Roy, W. L. A. Brooks, B. S. Sumerlin, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 7214 (2013).
- 24) T. Aoki, M. Muramatsu, T. Torii, K. Sanui, N. Ogata, *Macromolecules*, **34**, 3118 (2001).
- 25) Y. Zou, D. E. Brooks, J. N. Kizhakkedathu, *Macromolecules*, **41**, 5393 (2008).
- 26) K. Suwa, Y. Wada, Y. Kikunaga, K. Morishita, A. Kishida, M. Akashi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **35**, 1763 (1997).
- 27) H. Uyama, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1643 (1992).
- 28) 総説として, K. te Nijenhuis, *Adv. Polym. Sci.*, **130**, 1 (1997).
- 29) S. Han, M. Hagiwara, T. Ishizone, *Macromolecules*, **36**, 8312 (2003).
- 30) B. Zhao, D. Li, F. Hua, D. R. Green, *Macromolecules*, **38**, 9509 (2005).
- 31) T. Bauer, C. Slugovc, *J. Polym. Sci., Part A: Polym.*

- Chem.*, **48**, 2098 (2010).
- 32) H. R. Allcock, S. R. Pucher, M. L. Turner, R. J. Fitzpatrick, *Macromolecules*, **25**, 5573 (1992).
 - 33) S. Inoue, H. Kakikawa, N. Nakadan, S. Imabayashi, M. Watanabe, *Langmuir*, **25**, 2837 (2009).
 - 34) X. Jiang, M. R. Smith, III, G. L. Baker, *Macromolecules*, **41**, 318 (2008).
 - 35) Y. Iwasaki, C. Wachiralarpphathoon, K. Akiyoshi, *Macromolecules*, **40**, 8136 (2007).
 - 36) Y. Kohno, Y. Deguchi, H. Ohno, *Chem. Commun.*, **48**, 11883 (2012).
 - 37) Y. Men, H. Schlaad, J. Yuan, *ACS Macro Lett.*, **2**, 456 (2013).
 - 38) W. A. Petka, J. L. Harden, K. P. McGrath, D. Wirtz, D. A. Tirrell, *Science*, **281**, 389 (1998).
 - 39) H. Mori, I. Kato, T. Endo, *Macromolecules*, **42**, 4985 (2009).
 - 40) D. E. Meyer, B. C. Shin, G. A. Kong, M. W. Dewhirst, A. Chilkoti, *J. Controlled Release*, **74**, 213 (2001).
 - 41) R. M. Conrad, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 8328 (2009).
 - 42) M. R. Dreher, D. Raucher, N. Balu, O. Michael Colvin, S. M. Ludeman, A. Chilkoti, *J. Controlled Release*, **91**, 31 (2003).
 - 43) Y. Haba, A. Harada, T. Takagishi, K. Kono, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12760 (2004).
 - 44) D. N. Schulz, D. G. Peiffer, P. K. Agarwal, J. Larabee, J. J. Kaladas, L. Soni, B. Handwerker, R. T. Garner, *Polymer*, **27**, 1734 (1986).
 - 45) M. Arotçarëna, B. Heise, S. Ishaya, A. Laschewsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3787 (2002).
 - 46) T. Aoki, K. Nakamura, K. Sanui, A. Kikuchi, T. Okano, Y. Sakurai, N. Ogata, *Polym. J.*, **31**, 1185 (1999).
 - 47) 大西徳幸, 古川裕孝, 近藤昭彦, 応用物理, **72**, 909 (2003).
 - 48) J. Seuring, F. M. Bayer, K. Huber, S. Agarwal, *Macromolecules*, **45**, 374 (2011).
 - 49) N. Shimada, H. Ino, K. Maie, M. Nakayama, A. Kano, A. Maruyama, *Biomacromolecules*, **12**, 3418 (2011).
 - 50) J. Seuring, S. Agarwal, *Macromolecules*, **45**, 3910 (2012).
 - 51) H. Yoshimitsu, A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules*, **45**, 9427 (2012).
 - 52) S. Kanaoka, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **24**, 2309 (1991).
 - 53) T. Shibata, S. Kanaoka, S. Aoshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7497 (2006).
 - 54) S. Kanaoka, N. Yagi, Y. Fukuyama, S. Aoshima, H. Tsunoyama, T. Tsukuda, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12060 (2007).
 - 55) S. Kanaoka, M. Yamada, J. Ashida, A. Kanazawa, S. Aoshima, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **50**, 4594 (2012).
 - 56) Y. Ishido, R. Aburaki, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules*, **43**, 3141 (2010).
 - 57) Y. Ishido, A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules*, **45**, 4060 (2012).
 - 58) S. Aoshima, Y. Oda, S. Matsumoto, Y. Shinke, A. Kanazawa, S. Kanaoka, *ACS Macro Lett.* in press.
 - 59) K. Kono, T. Murakami, T. Yoshida, Y. Haba, S. Kanaoka, T. Takagishi, S. Aoshima, *Bioconjugate Chem.*, **16**, 1367 (2005).
 - 60) K. Kono, T. Ozawa, T. Yoshida, F. Ozaki, Y. Ishizaka, K. Maruyama, C. Kojima, A. Harada, S. Aoshima, *Biomaterials*, **31**, 7096 (2010).
 - 61) K. Katagiri, Y. Imai, K. Koumoto, T. Kaiden, K. Kono, S. Aoshima, *Small*, **7**, 1683 (2011).
 - 62) R. Sakai, I. Otsuka, T. Satoh, R. Kakuchi, H. Kaga, T. Kakuchi, *Macromolecules*, **39**, 4032 (2006).
 - 63) T. Shiraki, A. Dawn, Y. Tsuchiya, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 13928 (2010).