両親媒性高分子電解質の会合構造と溶液物性

Association Structures of Amphiphilic Polyelectrolytes and Their Solution Properties

遊佐真一

兵庫県立大学大学院 工学研究科
〒671-2201 兵庫県姫路市書写 2167

Shin-ichi YUSA

Graduate School of Engineering,
University of Hyogo
2167 Shosha, Himeji,
Hyogo 671-2201, JAPAN

森島洋太郎

福井工業大学 工学部
〒910-8505 福井県福井市学園 6-3-1

Yotaro MORISHIMA

Faculty of Engineering,
Fukui University of Technology
6-3-1 Gakuen, Fukui 910-8505, JAPAN

論文要旨：両親媒性高分子電解質は水中で、疎水基間の会合により多様な組織体を形成する。形成される組織体の構造は疎水基と親水基の化学構造、両者の組成比と配列、高分子主鎖との結合様式など、高分子の化学構造に大きく依存する。このような両親媒性高分子電解質により形成される凝集組織体のレオロジー的な性質は、凝集体の構造、形態、大きさなどによって決まり、これらは疎水基の会合が同一ポリマー内で起こるか、ポリマー間で起こるか、あるいはその両者が同時に起こるかにより大きく異なる。また近年、両親媒性高分子電解質の分子設計により、水中で形成される凝集組織体に刺激応答性を付与することが可能になった。たとえば、pH 変化をトリガーとする高分子ミセルの形成や解離を制御できるブロック共重合体などが知られている。

Abstract: Amphiphilic polyelectrolytes or hydrophobically modified polyelectrolytes undergo hydrophobically driven self-association in aqueous media to form, in some cases, well-defined spatial structures on a nanometer scale (nanostructures). This depends strongly on their macromolecular architectures. This review is concerned with recent advances in the studies of amphiphilic block and random polyelectrolytes, including fundamental aspects of the self-association of amphiphilic polyelectrolytes. Extensive studies by a large number of research groups have so far yielded a good deal of progress in the fundamental understanding of underlying structure-property relationships in the self-association of amphiphilic polyelectrolytes in aqueous media. This review particularly focuses on solution properties of some amphiphilic polyelectrolytes that exhibit stimuli-responsiveness, which may find applications in various commercial products.

Key words: Amphiphilic Polyelectrolyte, Self-Organization, Hydrophobic Interaction, Unimolecular Micelle, Stimuli-Responsive Polymer

1 はじめに

一般的に、疎水基で化学修飾した高分子電解質、すなわち両親媒性高分子電解質は、その化学構造によっては水中で疎水基間の会合により幾何学的に整った形状を持った高分子会合体を形成する。このような会合体は、通常ナノメートルスケールの大きさを有することから、「高分子ナノ組織体」あるいは「高分子ナノ構造体」と呼ばれる。また高分子が自発的にナノ組織体を形成する

現象を「自己組織化」と呼ぶ。

水中における両親媒性高分子電解質の自己組織化現象は水が選択溶媒として働き、疎水性相互作用による疎水基の会合と、電解質連鎖の水への微視的な溶解および、それに伴う排除体積効果によって起こる一種のミクロ相分離現象である。疎水基会合によって生じたミクロドメインは、その外側を囲む電解質連鎖によって水との親和性が保たれるが、高分子会合体は常に均一で透明な溶液状態を示すとは限らず、物理ゲルの形成や巨視的な相分離を起こす場合もある。また、このような高分子組織体の水溶液のレオロジー的な性質は会合体の構造、形態、

連絡者：遊佐真一
E-mail : yusa@eng.u-hyogo.ac.jp

大きさなどによって決まる。これらは疎水基の会合が同一ポリマー内で起こるか、ポリマー間で起こるか、あるいはその両者が同時に起こるかにより大きく異なる。

両親媒性高分子電解質の自己組織化挙動はポリマー自体の化学構造だけでなく、温度、pH、イオン強度、化学物質の添加などの外的な条件にも影響される場合がある。外部刺激に敏感に応答して会合状態が大きく変化する両親媒性高分子電解質は、薬物送達システム (DDS)、環境センサー、分離技術などの応用につながる期待があることから、近年、刺激応答性の両親媒性高分子電解質には特に多くの関心が集まっている。

2 両親媒性ポリマーの会合様式

疎水性高分子連鎖 (B ブロック) の片末端または両末端に親水性高分子連鎖 (A ブロック) が結合した AB または ABA 型ブロック共重合体は、Fig. 1 に示すように疎水性連鎖が多分子的に集合して疎水性のコアを形成し、その外側に親水性連鎖が放射状に伸びたコア-コロナ型の球状ミセルを形成する。高分子の会合数は、低分子界面活性剤ミセルの場合と同様に、あるせまい範囲の値をとり、臨界ミセル濃度 (cmc) が存在する。このような会合様式は「閉じた会合」と呼ばれている¹⁻³⁾。

複数の疎水性連鎖が高分子鎖上で親水性連鎖に隔てられて結合しているマルチブロック共重合体やランダム共重合体の場合には、疎水性連鎖間の会合が多分子的に起こると、会合は無制限に大きくなり巨視的な相分離やゲル化を起こす (Fig. 2)。このような会合様式は「開いた会合」と呼ばれる。会合性の強い疎水性連鎖を少量ランダムに結合した高分子電解質では、分子間の「開いた会合」が起こりやすい。このような性質のポリマーは会合性増粘剤として実用に供されている。一方、疎水性連鎖の会合が同一ポリマー鎖内のみに限定された「閉じた会合」が起こると単一の高分子鎖からなるミセル状の組織体が形成される (Fig. 2)。この会合体は疎水基の会合により形成されたコアのまわりを親水性連鎖のループが花びら状に取り囲んでいるので、フラワーミセルと呼ばれる。フラワーミセルの水溶液では粘度増加は観測されない。

3 会合性増粘剤としての両親媒性高分子電解質

会合性の強い疎水基を少量ランダムに結合した水溶性ポリマーは著しい増粘効果を示すことから、会合性増粘剤 (associative thickener: AT) として、広く実用に供されている。AT ポリマーにおいては、分子間の疎水基会合部が高分子鎖の架橋点として働くが、このような架橋点は弱い「物理架橋」であるため、水溶液は著しい

shear thickening や thinning など、架橋点の動的な性質に基づいた、特徴的な粘度挙動を示す。一般に、ポリマー濃度の増加に従って溶液粘度は顕著に増加し、やがて溶液はゲル化する。親水基が電解質の場合には、著しい増粘効果だけでなく、良好な分散効果を示す。例えば、少量の AT 電解質ポリマーを添加することにより安定な O/W 型エマルジョンを調製することができる。水相において疎水基間での会合により網目構造を形成すると共に、一部の疎水基は油滴にアンカーとして入り込み油滴を網目の中に取り込むことが安定化の理由である。

一般的に希薄溶液中では分子内会合が優先しても、準希薄または濃厚領域ではポリマー間の会合に移行するのが通常である。また親水性ポリマー中への疎水基の導入量が少ない方がポリマー分子間での会合性は大きくなる。疎水基含量が増加すると、同一のポリマー内で疎水基会合が優先して起こり、ポリマー鎖は収縮して、より一層ポリマー内での会合に有利にはたらく。したがって、AT ポリマーの設計には、できるだけ会合性の強い疎水基を少量ポリマー中に導入することが重要である。実際、分子量の高い親水性ポリマーに分子サイズの大きな疎水性残基を少量導入したタイプのポリマーが優れた

Core-Corona Micelle

Fig. 1 Conceptual Illustration of Interpolymer Closed Association of AB Diblock and ABA Triblock Copolymers. ○: Hydrophilic unit (A) and ●: hydrophobic unit (B).

Multimolecular Aggregate

Flower Micelle

Fig. 2 Conceptual Illustration of Interpolymer Open Association and Intra Polymer Closed Association of AB Random Copolymers. ○: Hydrophilic unit (A) and ●: hydrophobic unit (B).

AT ポリマーとして用いられている。

疎水基をフレキシブルな親水性のポリオキシエチレン (POE) スペーサーを介して主鎖から離して結合すると、疎水基の主鎖による束縛が緩和されるために、大きな疎水性ドメインが形成される。アルキル基 (C_{12}) を有する POE (E_m) 系中性界面活性剤 ($C_{12}E_m$) を側鎖結合したモノマー (「界面活性剤モノマー」(surfmer) と呼ばれる) と 2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸のナトリウム塩 (AMPS) のランダム共重合体は (Fig. 3), POE 鎖を介してアルキル基を主鎖に結合した、一種の両親媒性高分子電解質である⁴⁻⁶⁾。POE 鎖の重合度 m が 6 以上になると、側鎖結合した界面活性剤のミセル形成に及ぼすポリマー主鎖の立体的な阻害効果がなくなり、フリーの界面活性剤が形成するミセルとほぼ同じ会合数の C_{12} ドメインが形成される。ポリマー側鎖で形成するミセルは同一および異なった高分子鎖上の界面活性剤残基の会合によるため、ミセルを介して高分子鎖は物理的に架橋され、高濃度領域では網目構造を形成する。このようなミセルによる架橋は外部刺激に応答して変化する

Fig. 3 Chemical Structure of Random Copolymer of AMPS and Methacrylates Substituted with Ethylene Oxide Based Surfactant Moieties.

Fig. 4 Dependence of Steady-shear Viscosity for a Random Copolymer of AMPS and a Methacrylate Substituted with $C_{12}E_{25}$ ($x = 20$ mol%) on the Concentration of Added Salt at Polymer Concentrations (C_p) of 25.0 and 37.5 g/L in Water.

動的な架橋として振る舞う。たとえば、イオン強度、温度、pH、ずり応力に敏感に応答して顕著な粘度変化やゲル化を起こす。食塩を添加してイオン強度を変化させた場合の溶液粘度への影響の一例を Fig. 4 に示す⁴⁾。図に見られるように、添加塩濃度に対して粘度が極大値を示すが、これは以下の理由による。側鎖結合された界面活性剤残基 $C_{12}E_{25}$ の会合はポリアニオンの静電反発を凌駕して起こるため、溶液のイオン強度の増加に従って、高分子間での $C_{12}E_{25}$ 基の会合によるミセル形成が有利になる。従って、溶液粘度はイオン強度の増加に従って増加するが、イオン強度をさらに増加させると、高分子内でのミセル形成が有利になり粘度は減少する。

4 ユニマーミセル

シクロドデシル (Cd) 基およびアダマンチル (Ad) 基のように、環状の疎水基で N -位を置換したメタクリルアミドと AMPS のランダム共重合体の両親媒性高分子電解質 (Fig. 5) は水中で、疎水基会合が分子内で優先して起こり、ほぼ完全な分子内自己組織化を起こす⁷⁻¹⁰⁾。疎水基含量が 10 mol% 以下の場合、ポリマーは通常の高分子電解質と同様、電荷セグメント間の静電反発により伸びたコンホメーションをとる (Fig. 6(a))。疎水基含量が 10 ~ 30 mol% に増加すると、電荷セグメント間の反発に打ち勝って、同一ポリマー鎖の近接疎水基間で会合して、分子鎖に沿って Fig. 6(b) のような疎水性マイクロドメインがいくつもできる。この疎水性マイクロドメインはループ状の電荷セグメントに取り囲まれているので、局所的に見るとフラワーミセル構造になっている。疎水基含量が 30 mol% より多くなると、フラワーミセル

Fig. 5 Chemical Structure of Poly(AMPS/Cd), Poly(AMPS/Ad), and Poly(AMPS/Dod).

Fig. 6 Conceptual Illustration of Self-Organization of Poly(AMPS/Cd) and Poly(AMPS/Ad) in Water. (a) The hydrophobe content < 10 mol%, (b) 10 ~ 30 mol%, and (c) > 30 mol%.

のコアである疎水性マイクロドメインが大きくなり、電荷セグメントのループのサイズは小さくなるので、フラワーミセル構造を維持できなくなり、疎水性コアは、同一ポリマー鎖内で2次的に会合を起こす。その結果、ポリマー主鎖は高度に折り畳まれて、3次構造からなる球状のユニマーミセル (Fig. 6(c)) を形成して安定化する。このユニマーミセルの構造はリゾチームなどのような1本鎖のポリペプチドが形成する球状タンパク質の空間構造に酷似している。すなわち球状タンパク質の場合、疎水性アミノ酸残基は内部に包み込まれ、親水性アミノ酸残基が表面に配置されることによって水に溶解するが、ユニマーミセルの場合も疎水基を内側に向け、親水基であるスルホネート基をミセル表面に配置することで水溶性が保たれている。また通常の低分子の界面活性剤はcmc以下の濃度でミセルは形成されないが、ユニマーミセルは単一の高分子鎖から形成されているので、ポリマー濃度がどんなに低くてもミセル構造が維持される。一般的に両親媒性高分子電解質の濃度を増加させると、ポリマー間での会合が起こるが、ユニマーミセルの場合は濃度増加によるポリマー間の会合は全く起こらず、シクロドデシル基を含むポリマーの場合、動的光散

乱測定から求めた流体力学的半径は濃度に依存せずに5.5 nmであった。また、ポリマー主鎖と側鎖を結合しているアミド基に由来する赤外吸収スペクトルは著しく低波数側へシフトしていることから、ユニマーミセル構造にはアミド基間の水素結合が大きく関与していると考えられる。

環状のシクロドデシル基と同じ炭素数である直鎖状のドデシル (Dod) 基を含むメタクリルアミドとAMPSのランダム共重合体の場合 (Fig. 5) はシクロドデシル基と比べて、ルーズなユニマーミセルを形成することがプロトンNMRの緩和時間測定から明らかにされている^{10,11)}。このことはシクロドデシル基が形成する会合組織体に封じ込められたアゾベンゼンの光異性化が、ドデシル基の会合組織体中に比べて著しく抑制されることから示されている¹¹⁾。

5 pH 応答性ユニマーミセル

ユニマーミセルは、その内部の疎水性マイクロドメイン内に、さまざまな疎水性の低分子化合物を取り込むが、ユニマーミセルの構造が安定なため、一旦取り込まれた低分子化合物を外に取り出すことは困難である。もし適当な外部刺激によりユニマーミセルの形成と崩壊を自在に制御できれば、疎水性ドメイン内部に取り込ませていた薬物などを外部刺激により、水相へ放出させることが可能となる。このような刺激応答型インテリジェント・ユニマーミセルはDDSなどへの応用が期待される。外部刺激としては、温度、pH、光、添加する化学物質の種類や量などさまざまなものが考えられる。Fig. 7に示すAMPSと脂肪酸を側鎖結合したアクリルアミド型のモノマーである11-アクリルアミドウンデカン酸ナトリウムを50 mol%含むランダム共重合体は、pHに応答するユニマーミセルを形成する^{12,13)}。このポリマーは酸性の水溶液中で、側鎖脂肪酸のカルボキシレートイオンが選択的にプロトン化されることで、疎水性が増加してユニマーミセルを形成する。また、ポリマーの水溶液を塩基性になると、カルボン酸が脱プロトン化されて生じ

Fig. 7 Chemical Structure of pH-Responsive Random Copolymer.

るカルボキシレートイオン間の静電反発がアルキル基の疎水性相互作用を凌駕するので、ユニマーミセルは崩壊してポリマー鎖は伸びたコンホメーションに変化する (Fig. 8)。

水溶液の pH によるポリマーのコンホメーション変化は流体力学的半径に反映される。Fig. 9 に動的光散乱測定によって求めた流体力学的半径と pH の関係を示す。酸性領域で粒径の減少が観測されているが、これは選択的にプロトン化されたポリマー側鎖の脂肪酸の疎水性相互作用による分子内自己会合によりコンパクトなユニマーミセルが形成されるためである。一方、中性～塩基性領域では脱プロトン化されたカルボキシレートイオン間の静電反発がアルキル基の疎水性相互作用を凌駕することで、ポリマー鎖がコンパクトな形態から伸びた形態に変化するので粒径の増加が観測されている。

酸性の水溶液中において、ユニマーミセルの疎水性ドメイン中に、疎水性の低分子化合物を取り込めることがピレンを用いた実験により示されている。疎水性蛍光プローブであるピレンの蛍光スペクトルは、そのまわりの媒体の微極性を反映し、極性が低くなると蛍光スペクトルにおける第1振動ピーク強度に対する第3振動ピーク

Fig. 8 Schematic Representation of pH-Induced Formation and Disruption of a Unimer Micelle of the Copolymer.

Fig. 9 Hydrodynamic Radius (R_h) for the Copolymer as a Function of pH in 0.1 M NaCl.

Fig. 10 Pyrene Fluorescence in the Presence of the Copolymer at Acidic and Basic Conditions Switched with a 5 Minute Cycle. (a) I_3/I_1 in pyrene fluorescence spectra as a function of measurement time. (b) pH as a function of measurement time.

強度の比 (I_3/I_1 の値) が大きくなることが知られている¹⁴⁾。ピレンとポリマーを溶解した水溶液で、各 pH におけるピレンの I_3/I_1 を測定すると、酸性領域において I_3/I_1 の増加が観測され、塩基性領域では減少が観測される。これは酸性領域でポリマーはユニマーミセルを形成し、その疎水性ドメイン内部にピレンを取り込むことが可能であり、塩基性領域ではユニマーミセルが崩壊するので、ピレンは水相に放出されることを示している。このような pH 変化をトリガーとした、ピレンの取込みと放出は、くり返し行うことができる。Fig. 10 はピレンとポリマーを溶解した水溶液で、pH を塩基性と酸性との間で約 5 分間隔で連続的にくり返し調製した時のピレンの I_3/I_1 の変化を示している。Fig. 10(a) のプロットは測定時間に対する I_3/I_1 の変化で、Fig. 10(b) は測定時間に対してどのように pH を調製したかを示している。溶液の pH の変化に応じて I_3/I_1 は酸性側で約 0.82 で、ユニマーミセルの疎水性ドメイン内部にピレンが取り込まれていることがわかる。一方、塩基性側では I_3/I_1 は約 0.65 で、ユニマーミセル内部に取り込まれていたピレンは水相に放出されている。またユニマーミセル内部に取り込まれた疎水性化合物は、水溶液の pH を塩基性にしない限り数日間にわたって安定に保持される。

6 外部刺激に応答するブロック共重合体

親水性の A ブロックと、pH や温度など外部刺激により、親水性または疎水性に性質の変化する B ブロックか

らなる AB 型ブロック共重合体の場合、両ブロックが親水性なら単一高分子であるユニマー状態として水に溶解するが、外部刺激に応答する B ブロックが疎水性に変化すると、通常の両親媒性ブロック共重合体と同様に cmc 以上で高分子ミセルを形成する (Fig. 11)。このような外部刺激に応答して可逆的に会合と解離を行うことが可能な水溶性のブロック共重合体は新規デリバリーシステムや環境センサーなど、さまざまな応用が期待されている^{15,16)}。可逆的付加-開裂連鎖移動 (RAFT) 型の“リビング”ラジカル重合法^{17,18)}を利用することにより、外部刺激に応答して会合と解離を起こす AB 型ブロック共重合体が合成されている。たとえばスルホネート基を側鎖結合した AMPS ブロックと、カルボキシレート基を側鎖結合した 6-アクリルアミドヘキサン酸ナトリウム (AaH) ブロックからなるブロック共重合体 (Fig. 12) の場合、スルホネートイオンを含むブロックは pH に影響されずに水溶性であるが、カルボキシレート基を含むブロックはアルカリ性では水溶性だが、弱酸性ではプロトン化されて疎水性に変化する¹⁹⁾。したがって、この AB 型ブロック共重合体は、アルカリ性では完全に水に溶解してユニマー状態で存在するが、弱酸性では AaH ブロックを疎水性コア、AMPS ブロックを親水性コロナとするコア-コロナ型の高分子ミセルが形成されること

Fig. 11 Schematic Representation of Stimuli-Induced Formation and Disruption of a Core-Corona Micelle of Block Copolymers.

Fig. 12 Chemical Structure of Block Copolymer with AMPS and Sodium 6-Acrylamidohexanoate (AaH).

が、動的光散乱から調べた粒径および ^1H NMR の緩和時間の pH 依存性から示された。

ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM) は室温では水に溶解するが、下限臨界溶液温度 (LCST) 以上の温度になると、分子が凝集して水溶液は濁る^{20,21)}。PNIPAM ブロックと温度に影響されずに水溶性の AMPS ブロックからなる AB 型のブロック共重合体が合成されている²²⁾。このポリマーは室温では完全にユニマー状態で溶解するが、温度を上昇させると PNIPAM 鎖の会合により高分子ミセルを形成する。

7 おわりに

両親媒性高分子電解質は、増粘効果、分散効果、可溶性効果などの実用的な特性を有することから、基礎と応用の両面から活発な研究が進展しているが、ポリマーの化学構造と自己組織化挙動との相関関係が完全に解明されたわけではない。それには、分子量、分子量分布、連鎖分布などの構造が精緻に制御された両親媒性高分子電解質の合成法の確立が望まれる。今後、リビング重合などの精密合成法を利用することで、構造物性相関に関する研究は益々盛んになるであろう。その結果、より高い機能を持つ両親媒性高分子電解質や、全く新しい刺激応答性ポリマーの出現を期待したい。

文 献

- 1) M. Almgren, P. Bahadur, M. Jansson, P. Li, W. Brown & A. Bahadur, *J. Colloid Interface Sci.*, **151**, 157 (1991).
- 2) R. Xu, M.A. Winnik, G. Riess, B. Chu & M.D. Croucher, *Macromolecules*, **25**, 644 (1992).
- 3) J. Zhu, R.B. Lennox & A. Eisenberg, *Macromolecules*, **26**, 7339 (1993).
- 4) T. Noda, A. Hashidzume & Y. Morishima, *Langmuir*, **16**, 5324 (2000).
- 5) T. Noda, A. Hashidzume & Y. Morishima, *Langmuir*, **17**, 5984 (2001).
- 6) T. Noda, A. Hashidzume & Y. Morishima, *Polymer*, **42**, 9243 (2000).
- 7) Y. Morishima, *Bio-Industry*, **12**, 20 (1995).
- 8) Y. Morishima, *TRIP*, **2**, 31 (1994).
- 9) Y. Morishima, In *Multidimensional Spectroscopy of polymers*; ACS Symposium Series 598; ACS, Washington DC, p. 490 (1995).
- 10) Y. Morishima, S. Nomura, M. Seki, T. Ikeda & M. Kamachi, *Macromolecules*, **28**, 2874 (1995).
- 11) Y. Morishima, M. Tsuji, M. Seki & M. Kamachi, *Macromolecules*, **26**, 3299 (1993).
- 12) S. Yusa, A. Sakakibara, T. Yamamoto & Y. Morishima, *Macromolecules*, **35**, 5243 (2002).
- 13) S. Yusa, A. Sakakibara, T. Yamamoto & Y. Morishima, *Macromolecules*, **35**, 10182 (2002).
- 14) K. Kalyanasundaram & J.K. Thomas, *J. Am. Chem.*

- Soc.*, **99**, 2039 (1977).
- 15) P.N. Hurter & T.A. Hatton, *Langmuir*, **8**, 5300 (1992).
- 16) K. Kataoka, G.S. Kwon, M. Yokoyama, T. Okano & Y. Sakurai, *J. Controlled Release*, **24**, 119 (1993).
- 17) J. Chiefari, Y.K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, T.P. Le, R.T.A. Mayadunne, G.F. Meijs, G. Moad, C.L. Moad, E. Rizzardo & S.H. Thang, *Macromolecules*, **31**, 5559 (1998).
- 18) T.P. Le, G. Moad, E. Rizzardo & S.H. Thang, PCT Int. Appl. Wo 98/01478, 1998.
- 19) S. Yusa, Y. Shimada, Y. Mitsukami, T. Yamamoto & Y. Morishima, *Macromolecules*, **36**, 4208 (2003).
- 20) M. Heskins & J.E. Guillet, *Macromol. Sci.*, **A2**, 1441 (1991).
- 21) K. Kubota, S. Fujishige & I. Ando, *J. Phys. Chem.*, **94**, 5154 (1990).
- 22) S. Yusa, Y. Shimada, Y. Mitsukami, T. Yamamoto & Y. Morishima, *Macromolecules*, **37**, 7507 (2004).
-