スマートポリマーの医療応用

荏原 充 宏*

1. スマートポリマーの歴史

近年、スマートフォンやスマートグリッドなど、スマートを頭につけた言葉が家電、住宅、自動車業界にいたるまで身の回りにあふれている。一般に、高分子の分野（特にバイオマテリアル）では、スマートポリマーというと刺激応答性ポリマーや環境応答性ポリマーのことを示す場合が多い。このようなポリマーは、しばしばインテリジェントポリマーと呼ばれることもある。特に日本においては、スマートという言葉が和製英語で別の意味を持つてしまうためか、インテリジェントの方が好まれて使われることが多かったが、昨今ではスマートという言葉が市民権を得たこともあり、スマートポリマーという言葉も学会などでよく見かけられるようになった。図1に、Web of Science®による論文の動向結果を示す(2014. 1. 7 現在)。スマートポリマーもインテリジェントポリマーも1980年代後半から増え始め、増加の一途をたどっている。しかし、2000年代に入ってから増加率の差は一目瞭然であり、スマートという言葉の世界的な流行を感じさせる。しかし、その語源を見ると、必ずしも流行だけでは結論づけられないことがわ

かる。もともと、スマートの語源はラテン語の「able to adapt to one's environment」に対して、インテリジェントは「to understand」である¹⁾。すなわち、外部の環境変化に応答してエネルギー的に安定な状態にコンフォメーションをシフトする刺激応答性ポリマーには、スマートという言葉はまさにベストな形容詞であるといえよう。ちなみに、“スマートバイオマテリアル”に関しては、1991年のHoffmanの論文“Environmentally Sensitive Polymers and Hydrogels-Smart Biomaterials”のタイトルに登場している²⁾。また、同氏が2002年に書いた“Hydrogels for Biomedical Applications”の被引用数はすでに1000を超えている³⁾。

スマートポリマーとよばれているものの中で、最も報告例が多いのが温度応答性のポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAm)であろう。PNIPAAmに関する報告は1950年代の米国や英国の特許などにすでにみられ、1968年にその相転移挙動をまとめた論文がHeskinsとGuilletらによって発表され⁴⁾、その翌年にPNIPAAmを用いたガスクロマトグラフィーについて報告している。また、同様のアクリルアミド型のゲルの体積相転移挙動に関して

図1 Web of Science®による (a) smart polymer (s) および (b) intelligent polymer (s) をキーワードに有する論文数の年次推移(2014. 1. 7 現在)。検索条件<言語: 英語, ドキュメントタイプ: article, proceedings, review, letter, note>

* Ebara, Mitsuhiro
 (独物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点
 つくば市並木 1-1 (〒305-0044)
 EBARA.Mitsuhiro@nims.go.jp
 2014. 5. 1 受理

は、1970 年代に田中らが詳細にまとめている⁵⁾。PNIPAAm は下限臨界溶液温度 (lower critical solution temperature; LCST) を 32℃ 付近に有するため、生体システムに応用しやすく、しかも可逆的にその性質を ON-OFF で変化させることができるため、1980 年代には Hoffman ら⁷⁾ や Kim ら⁸⁾ のグループが PNIPAAm ゲルを用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) などを提唱し、スマートポリマーのバイオサイエンスへの展開が本格的に幕をあけた。現在では、診断、分離、再生医療、イメージング、アクチュエーターにいたるまで、様々な応用を目指した研究がおこなわれている。本稿では、このようなスマートポリマーに注目し、特にその医療分野への応用に関する報告例について概説する。

2. スマートポリマーの分類

スマートポリマーの分類で一番多く見られるのが、“刺激の種類”による分類であろう。前述した PNIPAAm のように温度に应答するものから、電場、磁場、機械的なストレスなどに应答するものまで様々な材料が報告されている。これらは物理シグナル応答型ポリマーとも呼ばれている。一方で、pH やイオン強度、特定の化学物質に应答する材料に関する研究も数多く報告されている。これらは化学シグナル応答型ポリマーと呼ばれている。いずれの場合においても、わずかな環境の変化に应答してその性質を劇的に変化させることができるスマートポリマーは、われわれ生体が有するようなセンサー機能やプロセッサー機能、エフェクター機能を併せ持つ次世代型の材料として注目を集めてきた。図 2 には、スマートゲルが外部刺激に対して“どのように应答するか”によって、①膨潤・収縮 (親水・疎水) 型、②ゾル・ゲル型、③結晶・アモルファス型、の 3 つに分類した。近年では、自己修復材料を目的としたゾル・ゲル変化を示すポリマーや、形状記憶材料を目的とした結晶・アモルファス変化を示すポリマーなど、新しいタイプのスマートポリマーの開発も盛んに行われている。いずれにしても、これらの“On-Off”スイッチング機能を利用することで、これまでになく新しい医療技術を創製することが可能となる。

3. ドラッグ・デリバリー・システム (DDS)

前述のとおり、PNIPAAm ゲルおよびその誘導体は、LCST を生体温度付近に有するため、生体システムに応用しやすく、しかも可逆的にその性質を ON-OFF で変化させることができるため、DDS や、センサー、アクチュエーターなど様々な用途への応用が盛んに行われている。その中でも DDS に関しては、生体が自律的に行っている機能を患者自ら人為的に行うことがとても困難であるため、スマートポリマーを用いたシステムに期待が持てる。例えば、I 型糖尿病治療の場合、唯一の対症療法であるのが血糖値のモニタリングとインスリン頻回注射であるが、これらは患者の QOL を著しく損なわせてしまう。こうした背景のもと、松元らは、グルコース応答型のスマートゲルを用いた自律型インスリン投与デバイスの開発を行っている (図 3)⁸⁾。フェニルボロン酸 (PBA) を NIPAAm ゲルに共重合させると、グルコース濃度に应答して体積相転移が観察

図 2 代表的なスマートポリマーの分類。①親水・疎水型、②ゾル・ゲル型、③結晶・アモルファス型。外部刺激としては、熱、光、磁場、電場、pH などが知られている

される。これは水中で解離した PBA がグルコース分子と可逆的に結合することで、ゲル内のイオン浸透圧変化が起きるためである。この際、インスリンをゲルに内包しておけば、血糖値に追従したインスリンの供給制御が可能となる。またスマートゲルを用いた別の応用例としては、癌や虚血部位、炎症部位への DDS を目的とした pH 応答性ゲルが報告されている。Stayton らは、炎症部位の pH が生理的 pH に比べて酸性であることに注目し、pH 6 付近に pKa を有するプロピルアクリル酸 (PAAc) と NIPAAm の共重合体を用いて、生体温度および pH の変化に应答するナノゲルの作製と評価を行っている⁹⁾。こうしたシステムは、細胞内エンドソームの低 pH 環境にも用いることが可能なため、遺伝子デリバリー用の担体としても研究が進んでいる。また、温度を下げることで細胞内の取り込まれたゲルの体積を 1000 倍以上膨潤させて癌細胞をネクロシスさせる“Nanobomb”も報告されている。Park らは、温度応答性の PEO-PPO-PEO の量末端にオリゴ PLLA を導入した oLLA-PEO-PPO-PEO-oLLA と、PEO を側鎖にグラフトしたポリ-L-リジン (PEO-g-PLL) とを化学的に架橋したゲルを作製し、Hela 細胞への取り込みを行った¹⁰⁾。このゲルは 37℃ で約 150 nm なのに対し、15℃ では 1.4 μm まで膨潤する。この際、ゲル表面にターゲティング能を付与することで、特定の細胞だけをネクロシスさせることも可能である。

一方著者らは、磁性粒子の発熱と温度応答性ポリマーの膨潤・収縮変化の両方を利用した癌の温熱/化学療法を報告している (図 4)¹¹⁾。この材料は、癌部位に直接貼ることが可能なメッシュ状の材料となっており、光架橋可能なベンゾフェノン基¹²⁾や熱架橋可能なメチロール基¹³⁾を側鎖に

図3 血糖値の変化に合わせてインスリンを放出する自律型インスリン投与ゲル。ゲル側鎖のフェニルボロン酸 (PBA) 基がグルコース分子と可逆的に結合することで、ゲル内のイオン浸透圧変化が起こり、インスリンが放出する仕組み⁸⁾

有するモノマーと NIPAAm を共重合させ、エレクトロスピニング法によって不織布を作製した。このナノファイバー内に磁性ナノ粒子を閉じ込めることで、ファイバー自体を発熱させることができると同時に、自己発熱で生じた熱に应答して、温度応答性高分子が脱水和するため、内部の抗癌剤も同時に放出させることができる。このようなハンドリングが容易なファイバー状のゲル材料は、内視鏡手術が一般化した近年において、ますます需要の幅が広がるものと思われる。

4. 再生医療

次にスマートポリマーの再生医療への応用例を紹介する。岡野らは、PNIPAAm を修飾した温度応答性培養皿を開

発し、臓器・細胞組織構築の新しいアプローチ「細胞シート工学」を提唱している¹⁴⁾。従来、細胞を培養皿から回収する際、トリプシンなどのタンパク質分解酵素で細胞-細胞間、細胞-細胞外マトリックス間のタンパク質などを分解することで細胞を回収していたが、温度応答性培養皿を用いることで PNIPAAm の親水・疎水変化によって細胞を低侵襲にシート状に回収することが可能となった。この温度応答性培養皿はすでに市販されており、この細胞シートを用いた技術はすでに心臓や角膜において臨床研究が行われている (図 5)¹⁵⁾。温度応答性表面の親水・疎水変化を利用した例は細胞培養皿に留らず、分離技術にも応用されている。著者らは、温度応答性培養皿に細胞接着性のペプチド (Arg-Gly-Asp; RGD) を固定化することで、細胞の膜タンパクであるインテグリンと RGD とのアフィニティーを “On-Off” 制御することに成功している¹⁶⁾。この際、RGD とシナジー効果を有する PHSRN (Pro-His-Ser-Arg-Asn)¹⁷⁾ や親水性の PEG (ポリエチレングリコール) 鎖¹⁸⁾ をスペーサーとして挿入することで、表面と細胞との解離定数を精密に制御することができた。

5. インジェクタブルゲル

次に、ゾル・ゲル型のスマートゲルについて紹介する。温度に应答してゾル・ゲル転移をするポリマーとしては、主に両親媒性の A-B-A 型のトリブロックコポリマーが用いられている。典型的な例としては、ポリエチレンオキシド (PEO) とポリプロピレンオキシド (PPO) を用いた PEO-PPO-PEO などが知られている。このようなポリマーは、室温 (25℃) ではゾル状態であり、体内 (37℃) ではゲル状態となるため、患部での薬の滞留性を高めるインジェクタブルハイドロゲルとして期待されている。Kim らは、生分解性のポリ-L-乳酸 (PLLA) からなる PEO-PLLA-PEO を合成し、内包薬物の長期徐放を実現している¹⁹⁾。また大矢らは、新たな生分解性インジェクタブルゲルとして、末端にコレステロール基を有する 8 分岐型 PEO-PLLA を合成し、細胞の内包に成功している²⁰⁾。このゲルは、従来のインジェクタブルゲルにはない高い機械的強度を有し、さらに 1 ヶ月程度で分解するため、体内の組織の欠損部に注

図4 抗癌ナノファイバーメッシュを用いた“貼るがん治療”の概念図。体外から交流磁場を印加することで、ファイバーが発熱すると同時に、内包した抗癌剤が放出される仕組み¹¹⁾

図5 温度応答性培養皿を用いた細胞回収の概念図。表面の親水・疎水変化のみで細胞を剥離できるため細胞へのダメージが少ない。すでに心臓や角膜において臨床研究が行われている¹⁴⁾

入して組織を修復する新たな再生医療用材料として注目される。また、pHなどの化学シグナルに応答してゾル・ゲル転移するポリマーも多く報告されている。Staytonらは、NIPAAmとプロピルアクリル酸(PAAc)の共重合体を用いることで、pHに応答したインジェクタブルゲルの作製に成功している²¹⁾。このゲルは、PAAcのpKa(～pH 6.0)より低pHにて疎水化し速やかにゲル化するため、心筋梗塞部位などの炎症部位に血管新生増殖因子などを長期間滞留されるマトリックスとして応用されている。また小土橋らは、ベンゾボロキソール基を側鎖に有するモノマーとNIPAAmとの共重合体を合成し、グルコースおよびガラクトース基を側鎖に有するポリマーとの速やかな架橋反応を実現している²²⁾。この架橋点の相互作用は、pHや温度によって調節可能であると同時に、フリーのグルコース添加によってもゲルを崩壊させることが可能であるため、新たなスマートゲルとして注目されている。

6. バイオセンサー

次にスマートゲルを用いたバイオセンサーの例を紹介する。前述のとおり、糖尿病患者の血糖値のモニタリングは現代の医療に欠かせない技術の一つであるが、PBAとNIPAAmの共重合体ゲルを用いることで血糖値を色で視覚化することもできる。具体的には、光の波長オーダーで屈折率が周期的に変化する構造体をゲル内に構築することで、ゲルの膨潤度の変化を構造色として観察することができる。このシステムを用いることで、ゲル周囲の血糖値が5, 10, 15 mMと変化するに従い、ゲルの色が緑、黄色、赤と変化し、まるで信号機のように色で危険度を知らせてくれるスマートバイオセンサーの構築が可能となった²³⁾。糖尿病の他にも、癌や心疾患、脳血管疾患、腎臓病、アルツハイマー病などを早期に発見して治療する早期診断の重要性が近年盛んに言われている。これは、ある疾病の存在や進行度をその濃度に反映する血中タンパク質、およびバイオマーカーの探索に関する研究が進んだことが背景にある。その中でも、癌の早期発見と治療の個別化を目的とした腫瘍マーカーの開発は、現代の癌研究には不可欠な要素である。このような早期診断を目指した応用にもスマートゲルが用いられている。宮田らは、肝細胞癌のバイオマーカーの一つである糖タンパク質 α -フェトプロテイン(AFP)を認識して収縮する分子刺激応答性スマートゲルの作製に

成功している²⁴⁾。まず、重合性官能基を導入したビニル化レクチンとアクリルアミド(AAm)の共重合体を合成し、AFPの糖鎖部位をレクチンに結合させる。このAFPのペプチド部位を今度はビニル化抗体に認識させ、その状態でAAmと架橋剤を加えてゲル化する。最後にAFPを除去することでAFPインプリントゲルを合成した。このゲルを再度AFPの溶解に浸漬すると、AFP濃度に応じて次第に収縮した。この現象は、AFPの糖鎖部位とペプチド部位を同時に認識した場合にのみ起こる厳密な認識に基づいていた。また、この技術は、特定のDNAの配列に対して相補的なDNAをリガンドとして用いた新しいDNAインプリントゲルにも応用されている。特に、個人差を生む原因となる一塩基多型(SNP)の検出は、テーラーメイド医療の実現には欠かせない技術となるであろう。

7. 早期診断

現在、世界70億人のうち1/2は衛生面で問題を抱えており、1/3は電気が使えず、1/6はまともな水が飲めない環境で生活しており死因の半分以上が感染症(マラリア、インフルエンザ、HIV/AIDSなど)と言われている。つまり、低開発国における医療技術の向上は“最も多くの人を救える医療”として世界的に取り組まなければならない最優先課題となっている。このような背景から、これまで先進国を対象に進められてきた医療技術のイノベーションは、今後世界中どこでもアクセス可能な技術へと変わっていくと考えられる。著者らは、スマートポリマーが温度や光といった世界中どこでも手に入るエネルギーで駆動することに注目し、感染症の新しい診断技術として“スマート”診断システムを提案している。通常、血中に存在する抗原は微量なため、従来のイムノアッセイではその精度に限界があった。そこで血中の微量抗原を濃縮・精製することを目的として、PNIPAAmの特性をマイクロチップ内に組み込むことで、抗体ビーズを“On-Off”で凝集・分散させることに成功している(図6)²⁵⁾。この際、磁性ビーズ²⁶⁾や環状型流路²⁷⁾を用いることで、その濃縮効率をさらに10倍以上高めることにも成功している。このように世界中どこでも汎用なスマートバイオマテリアルを用いることで、先進国のみならず低開発国、さらには宇宙環境下でも利用可能な、ワクチン保存剤や環境応答診断システムなどの応用が期待できるであろう。

図6 低開発でも利用可能なスマート診断チップ。世界中どこでも利用可能なエネルギー（熱や光など）を駆動力として血中の微量タンパク質を濃縮・精製することで、従来のイムノアッセイの精度を向上させることができる^{25)~27)}

8. 形状記憶材料

その他のスマートゲルの例として、結晶・アモルファス型が挙げられる。一般に、プラスチックや繊維などは結晶性を有しているのに対し、ゴム（エラストマー）などは結晶構造がなく非結晶（アモルファス）部分のみであるため大きな伸長性を示す。この際、アモルファス部位がガラス状態からゴム状態へと変化する温度をガラス転移点（ T_g ）とよび、結晶部位が融解する温度を融点（ T_m ）とよぶ。すなわち、高分子材料は全般的に温度の上昇により分子の運動性が大きくなり、やがて流動性を示すようになる性質を示す。このように、結晶・アモルファス変化は高分子特

有の性質ではあるが、これをうまく三次元架橋体にすることで“スマート”ゲルを創り出すことができる。青柳らは、半結晶性高分子として知られているポリ（ε-カプロラクトン）（PCL）を架橋することで新たな DDS 材料の開発に成功している²⁸⁾。また、この性質を利用した別の応用例として、形状記憶材料が挙げられる。一般に形状記憶ゲルは、 T_g もしくは T_m 以上の温度で外部応力をかけることで変形させ、直ちに急冷すると変形されたままの形が保存される。この際、ポリマー鎖が架橋されていれば、再び加熱すると元の形へと回復する。形状記憶ポリマーに関する研究例は古くより報告されているが、2001 年に Lendlein や Langer らによって PCL をベースとした生分解性形状記憶ポリマーが報告されて以来²⁹⁾、形状記憶ポリマーに関する論文が劇的に増加した。主な報告例としては、形状記憶拡張型ステントや形状記憶薬物溶出ステント、形状記憶血栓除去デバイス、形状記憶脳神経プローブなどが挙げられる。また形状記憶材料は、細胞生物学の分野でも注目を集めている。近年、細胞・組織が周囲の微小環境を感じ、胚形成、生後の組織発生と維持や特定の病理学的状態の発症など重要な生物学的応答を示すことが明らかにされており、従来の生化学的あるいは物理化学的要因に加え、機械的刺激、環境の力学場や表面形状など材料の構造力学的要因により直接的に細胞・組織の機能を制御する試みがなされている。著者らは、PCL 架橋ゲルを用いて生理学的温度付近で駆動する形状記憶培養皿の開発に成功している（図 7）³⁰⁾。例えば、この表面上に高さ約 300 ナノメートルの溝を作り、その上で細胞を培養すると細胞は溝にそって配向する。これは細胞が示す“コンタクトガイダンス”といわれる現象によるものである。次の形状記憶変化を用いてこの溝の向きを 90 度変化させる。すると細胞は溝に沿って徐々に向きを変化させ、やがては 90 度向きを変えた。すなわち、形状記憶表面を用いることで細胞の向きを自発的に変化させることに成功した。このように、形状記憶材料などの構造力学的物性を動的に変化可能な材料の開発は、細胞・組織を高度に操作するための新規な培養基材としてのポテンシャルを有すると考えられ、今後さらなる展開が期待されている。

図7 形状記憶材料を用いた動的培養皿の設計。この培養皿を用いることで、細胞が周囲の構造力学的環境にどのように応答するかを経時的に観察することができる¹⁾

9. おわりに

今回紹介したのは、スマートポリマーの中でも主に DDS やセンサーなどに応用されているものを中心だったが、これ以外にもアクチュエーターやマイクロレンズなど、様々な応用が見られる。特に、吉田らが開発した自励振動ゲルは、従来のスマートゲルとは異なり、外部からの刺激を加えなくても膨潤・収縮振動が繰り返し起こる新たな材料として注目が集まっている³¹⁾。このようなゲルは、自ら周期運動するマイクロアクチュエータ、自己拍動型や蠕動運動型のマイクロポンプなど、新しいバイオミメティックな機能性材料への展開が期待されている。また、外部刺激を必要としない例として、自己修復ゲルも近年注目されている。これらの材料は、環境低負荷型社会の実現に向けて、廃棄物の削減、材料の安全性や信頼性の向上といった寄与が期待できる。もしこのようなシステムが生体条件下で構築できれば、人の手による修復が困難な人工臓器への応用など、新しい領域の実現へとつながるであろう。

参考文献

- 1) Neisser, U., Boodoo, G., Bouchard Jr, T. J., Boykin, A. W., Brody, N., Ceci, S. J., Halpern, D. F., Loehlin, J. C., Perloff, R., Sternberg, R. J. and Urbina, S. : *American Psychologist*, **51**, 77 (1996)
- 2) Hoffman, A. S. : *MRS Bulletin*, **16**, 42 (1991)
- 3) Hoffman, A. S. : *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, 3 (2002)
- 4) Heskins, M. and Guillet, J. E. : *J. Macromol. Sci. Chem.*, **2**, 1441 (1968)
- 5) Tanaka, T. : *Phys. Rev. Lett.*, **40**, 820 (1978)
- 6) Dong, L. C. and Hoffman, A. S. : *J. Control. Rel.*, **4**, 223 (1986).
- 7) Bae, Y. H., Okano, T., Hsu, R. and Kim, S. W. : *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **8**, 481 (1987)
- 8) Matsumoto, A., Ishii, T., Kataoka, K. and Miyahara, Y. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 2124 (2012)
- 9) Omura, T., Ebara, M., Lai, J. J., Yin, X., Hoffman, A. S. and Stayton, P. S. : *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **14**, 2557 (2014)
- 10) Lee, Y., Park, S. Y., Kim, C. and Park, T. G. : *J. Control. Rel.*, **135**, 89 (2009)
- 11) Kim, Y. -J., Ebara, M. and Aoyagi, T. : *Adv. Funct. Mater.*, **23**, 5753 (2013).
- 12) Kim, Y. -J., Ebara, M. and Aoyagi, T. : *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **51**, 10537 (2012).
- 13) Kim, Y. -J., Ebara, M. and Aoyagi, T. : *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **13**, 064203 (2012).
- 14) Kikuchi, A., Okuhara, M., Karikusa, F., Sakurai, Y. and Okano, T. : *J. Biomater. Sci., Polym. Edn.*, **9**, 1331 (1998).
- 15) Nishida, K., Yamato, M., Hayashida, Y., Watanabe, K., Yamamoto, K., Adachi, E., Nagai, S., Kikuchi, A., Maeda, N., Watanabe, H., Okano, T. and Tano, Y. : *N. Eng. J. Med.*, **351**, 1187 (2004).
- 16) Ebara, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Kikuchi, A., Sakai, K. and Okano, T. : *Biomacromolecules*, **5**, 505 (2004).
- 17) Ebara, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Sakai, A. K. and Okano, T. : *Adv. Mater.*, **20**, 3034 (2008).
- 18) Ebara, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Kikuchi, A., Sakai, K. and Okano, T. : *Biomaterials*, **29**, 3650 (2008)
- 19) Jeong, B., Bae, Y. H., Lee, D. S. and Kim, S. W. : *Nature*, **388**, 860 (1997).
- 20) Nagahama, K., Ouchi, T. and Ohya, Y. : *Adv. Funct. Mater.*, **18**, 1220 (2008).
- 21) Garbern, J. C., Hoffman, A. S. and Stayton, P. S. : *Biomacromolecules*, **11**, 1833 (2010)
- 22) Kotsuchibashi, Y., Agustin, R. V. C., Lu, J. -Y., Hall, D. G. and Narain, R. : *ACS Macro Lett.*, **2**, 260 (2013)
- 23) Nakayama, D., Takeoka, Y., Watanabe, M. and Kataoka, K. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 4197 (2003)
- 24) Miyata, T., Jige, M., Nakaminami, T. and Uragami, T. : *P Natl Acad Sci USA*, **103**, 1190 (2006)
- 25) Ebara, M., Hoffman, J. M., Hoffman, A. S. and Stayton, P. S. : *Lab Chip*, **6**, 843 (2006)
- 26) Hoffman, J. M., Ebara, M., Lai, J. J., Folch, A., Hoffman, A. S. and Stayton, P. S. : *Lab Chip*, **10**, 3130 (2010)
- 27) Lai, J. J., Hoffman, J. M., Ebara, M., Hoffman, A. S., Estournes, C., Wattiaux, A. and Stayton, P. S. : *Langmuir*, **23**, 7385 (2007)
- 28) Aoyagi, T., Miyata, F. and Nagase, Y. : *J. Controlled Release*, **32**, 87 (1994)
- 29) Lendlein, A., Schmidt, A. M. and Langer, R. : *P Natl Acad Sci USA*, **98**, 842 (2001)
- 30) Ebara, M., Uto, K., Idota, Hoffman, J. M. and Aoyagi, T. : *Adv. Mater.*, **24**, 273 (2012)
- 31) Suzuki, D., Sakai, T. and Yoshida, R. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 917 (2008)