

自律応答材料に関する調査研究

MASTER

平成8年3月

DISTRIBUTION OF THIS DOCUMENT IS UNLIMITED

新エネルギー・産業技術総合開発機構 ^{RB}

委託先 財団法人 高分子素材センター

目 次

I	まえがき	1
II	自律応答材料調査研究委員会名簿	4
III	調査研究の概要	5
	〈英文概要〉	8
IV	研究内容及び成果	11
1.	調査研究の推進及び研究内容に関する検討 (自律応答材料調査研究委員会)	12
2.	技術動向の調査・検討	20
2. 1	バイオセパレーションマテリアル	22
2. 2	コントロールリリースマテリアル	36
2. 2. 1	生体型自律応答材料	36
2. 2. 2	無機系コントロールリリースマテリアル	48
2. 3	アメニティーコントロールマテリアル	53
2. 4	ライフケアマテリアル	62
2. 5	評価技術(構造、応答機構)	68
3.	基礎技術の調査研究(基礎研究)	77
3. 1	生物模倣形ソフトアクチュエータ材料の開発	79
3. 2	刺激応答性高分子のミクロ構造とマクロ構造の 動的相関に関する研究	91
3. 3	温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用	105
4.	プロジェクト基本研究計画の検討	115
V	おわりに	121
VI	添付資料(講演資料)	122
添付資料 1	第1回委員会での講演資料(岡野教授)	123
添付資料 2	第2回委員会での講演資料(明石教授)	128
添付資料 3	第3回委員会での講演資料(伏見 氏)	133

I まえがき

財団法人 高分子素材センター（JHPC）は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）から「自律応答材料に関する調査研究」を受託し調査研究を実施してきたが、このほど平成7年度の調査研究を終了したので報告する。

1. 研究の目的・背景

生体系では、光、温度、イオンなど外部環境の変化に応答して形状や物性を可逆的に変化する現象が多くみられる。この系の特徴は、環境変化を分子レベルで感知し、化学変化を直接機械的仕事に変換するため、細胞や組織レベルで自律的に能動することが可能で、他のエネルギー変換系に比較して格段に効率が高いことである。また、この系は外部の刺激の大きさに応じてその変化量を最適に制御する自己制御性も有している。これらを支える物質変換系では、常温・常圧で効率よく物質生産・供給が行われるシステムが構築されている。

一方、現在の産業・社会は、資源・エネルギー源の枯渇、環境汚染、さらに中央制御による複雑な機構に依存といった諸問題を抱えている。そこで、生体系に類似した機能を有する自律的に能動する素子を作成することができれば、多様なエネルギーを利用し、かつ省エネルギー的で、人間と環境に優しい技術が開発され、人間生活に多くの福利をもたらすものと期待される。

上述のような観点にたち、光、温度、イオン、電気、化学物質などの外部刺激に応じて自己の分子構造や集合状態を可逆的に変化させる材料（自律応答材料）に関して、プロジェクト化への方向付けのため、技術・研究動向の調査を行い研究開発課題の検討を行う。

2. 研究の内容

平成7年度は、昨年度までに実施した調査研究の結果をベースとして、学識経験者・外部専門家により構成される自律応答材料調査研究委員会及び分科会を開催し、研究内容に関する審議・検討を行いながら下記事項を実施した。

1) 自律応答材料について素材の開発、材料化・複合化、機能の発現機構の解明に関

し、現状技術の調査・検討を行い、研究課題、問題点の抽出・分析・検討を行った。

2) 自律応答材料に関する基礎的研究を3大学への研究再委託により行った。

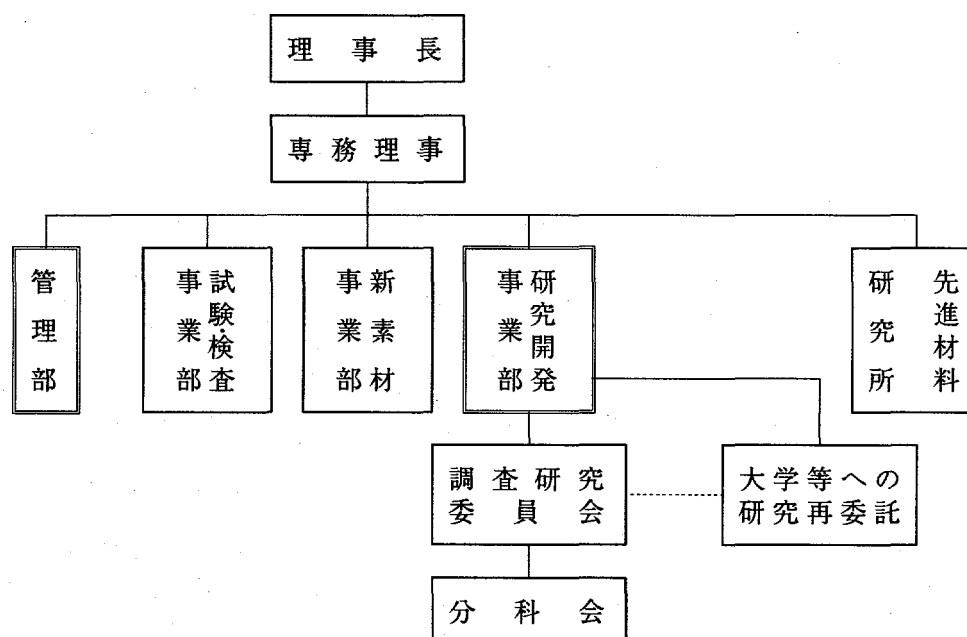
3) プロジェクトで実施すべき基本研究計画を検討した。

3. 研究場所

財団法人 高分子素材センター

東京都台東区柳橋2-22-13

4. 管理・研究体制



5. 研究担当者氏名

研究者氏名	所 属	役 職
菊地 邦雄	(財)高分子素材センター研究開発事業部	部長
金子 紀男	(財)高分子素材センター研究開発事業部	次長
今井 隆太	(財)高分子素材センター研究開発事業部	係長

6. 基礎研究（再委託）

1) 生物模倣形ソフトアクチュエータ材料の開発

北海道大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 長田 義仁 教授

2) 刺激応答性高分子のミクロ構造とマクロ構造の動的相関に関する研究

京都工芸繊維大学 工芸学部 物質工学科

梶原 莞爾 教授

3) 温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用

東京女子医科大学 医用工学施設

岡野 光夫 教授

7. 調査研究の期間

平成7年4月1日～平成8年3月31日

8. 研究のスケジュール

項目	年 月	平成7年										平成8年		
		4	5	6	7	8	9	10	11	12		1	2	3
1) 技術動向調査 研究課題の検討														
2) 研究課題の分析・ 検討														
3) 再委託研究														
4) 報告書のまとめ														
5) 報告書の提出														

Ⅱ 自律応答材料調査研究委員会名簿

氏 名	所 属
委員長 長田 義仁	北海道大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 教授
委員	梶原 莞爾 京都工芸繊維大学 工芸学部 物質工学科 教授
	岡野 光夫 東京女子医科大学 医用工学研究施設 教授
	片岡 一則 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 助教授
	奥野 洋明 生命工学工業技術研究所 生体物質部 機能化学研究室長
	竹中 啓恭 大阪工業技術研究所 エネルギー・環境材料部長
	小黑 啓介 〃 〃 水素エネルギー研究室長
	溝口 健作 物質工学工業技術研究所 高分子材料部長
	一條 久夫 〃 〃 高分子材料システム研究室長
	箕浦 憲彦 〃 有機材料部 有機機能制御研究室長
	松村 知 (株)荏原総合研究所 常務取締役 環境研究所長
	今井 敏 鐘淵化学工業(株) 技術部 東京企画室 部長
	崎山 雅行 川崎重工業(株) 関東技術研究所 新材料研究部 係長
	田中 勲 清水建設(株) 技術研究所 建設技術研究部 研究員
	鈴木 和哉 鈴木油脂工業(株) 研究開発部
	小菅 喜昭 住友ライフテック(株) 開発部 部長
	前島 一夫 積水化学工業(株) ケミカル研究所 新素材技術センターヘッド
	石橋 博明 チッソ(株) 新事業開発室 部長
	山下 修蔵 テルモ(株) 開発研究所 素材部門1部 部長 グループリーダー
	山本 隆 日本ペイント(株) 研究開発本部 中央研究所 副所長
	松本 竹男 日本油脂(株) 新規事業開発部 ライフサイエンス開発室 課長
オブザーバー	明石 満 鹿児島大学 工学部 応用化学工学科 教授
	藤野 明治 (株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所 薬物動態グループ部長研究員
関係行政機関等	服部 薫 通商産業省 工業技術院 総務部研究開発官
	関 精司 〃 〃 〃 産業科学技術研究開発室 専門職
	内丸 祐子 〃 〃 〃 〃 (平成7年10月まで)
	後藤 義人 〃 〃 〃 〃 (平成7年10月から)
	早川 卓郎 〃 基礎産業局 化学製品課 合成樹脂班長
	小山 義夫 新エネルギー・産業技術総合開発機構 産業技術研究開発部 主査 (平成7年7月まで)
	大屋 朝夫 〃 〃 〃 (平成7年7月から)

自律応答材料に関する調査研究

RECEIVED
MAY 28 1997
OSTI

平成8年3月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 高分子素材センター

DISCLAIMER

Portions of this document may be illegible in electronic image products. Images are produced from the best available original document.

Ⅲ 調査研究の概要

1. 研究の目的

光、温度、イオン、電気、化学物質などの外部刺激に応じて自己の分子構造や集合状態を可逆的に変化させる材料（自律応答材料）に関して、プロジェクト化への方向付けのため、次の調査を行う。

- ① 調査研究の推進及び研究内容に関する検討
- ② 技術動向の調査・検討
- ③ 基礎技術の調査研究（基礎研究）
- ④ プロジェクト基本研究計画の検討

2. 研究の内容及び成果

2. 1 調査研究の推進及び研究内容に関する審議、分析・検討

学識経験者・外部専門家（大学4名、国立研究所6名、企業13名の合計23名）により構成される自律応答材料調査研究委員会を開催し、調査項目、方法及び研究内容に関する審議・分析・検討を行った。

2. 2 技術動向の調査・検討

昨年度までに実施した技術動向調査の結果をベースとして、新たな刺激応答性高分子に関する情報収集の他、バイオセパレーションマテリアル、コントロールリリースマテリアル、アメニティーコントロールマテリアル、ライフケアマテリアル、評価技術（構造、応答機構）に係わる研究動向の調査を行った。また、技術要素の抽出、研究課題の設定、波及効果のイメージ具体化など、自律応答材料のプロジェクト化へ向けたまとめの作業を行った。

技術動向の調査、検討にはオブザーバーも参加し、専門家の自律応答材料に関する講演も実施し議論を深めた。

2. 3 基礎技術の調査研究（基礎研究）

自律応答材料に関する基礎的研究を下記3大学への研究再委託により行った。

（1）生物模倣形ソフトアクチュエータ材料の開発

[北海道大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 長田 義仁 教授]

1) 研究の目的

ソフト&ウェットマテリアルである高分子ゲルを用いて、生物が有するしなやかで高効率動力素子（アクチュエータ）実現を目標として、高分子ゲルの構造化を行い、熱、電気で作動するシステムを構築するための基礎的研究を行う。このような材料は、ソフト型人工代替材料として福祉に貢献し得る。

2) 研究の内容

構造規則性を持った水膨潤性ハイドロゲルがステアリルアクリレート（SA）とアクリル酸（AA）との共重合で得られた。このゲルは温度変化により、可逆的に秩序—無秩序転移を起こし、ある温度でゲルの弾性率がドラスチックに変化する。更に、このゲルが形状記憶性を示すことを見いだした。

また、側鎖に長鎖アルキル基を有するゲルを水溶性有機溶媒で膨潤させ、水に浮かべると自発的にゲルが運動することを見いだし、そのメカニズムを考察した。

(2) 刺激応答性高分子ゲルのマイクロ構造とマクロ構造の動的相関に関する研究

[京都工芸繊維大学 工芸学部 物質工学科 梶原 莞爾 教授]

1) 研究の目的

刺激応答性高分子を分子設計するためには、そのマイクロ構造と刺激応答性との相関、及び、ゲル調整時におけるマイクロ構造の影響等に関する系統的な知識が必要である。マイクロ構造とマクロ構造との相関が有効な分子設計指針となる。

2) 研究の内容

ゲルは不均質で、種々のオーダーの構造から成る階層構造を持っている。

小角X線散乱法は ミクロなアモルファスな構造を分析するのに適している。

例として、アクリルアミドとメタクリル酸から成る熱応答性マイクロゲルの小角X線散乱法による分析を行った。温度によるゲルの構造変化がBroken rod(部分部分で折れ曲がった棒)で近似できることが分かった。

(3) 温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用

[東京女子医科大学 医用工学研究施設 岡野 光夫 教授]

1) 研究の目的

バイオメディカルの分野では、革新的材料によって新しい治療、診断の実現が期待されている。このような材料として自律応答材料のバイオメディカルへの応用の可能性を検討する。

2) 研究の内容

温度に応答するハイドロゲル及び表面を利用し、タンパク質、細胞など生体成分との相互作用を温度制御する手法の検討とその応用について実験的にその可能性を検討した。主として自律応答材料のDDS（薬物輸送システム）への適用性及び温度による親疎水性変化を利用した新しいクロマトグラフィーへの適用性を検討した。

2. 4 プロジェクト基本研究計画の検討

昨年度検討したプロジェクトの基本構想をベースとして、技術動向調査及び基礎研究での技術調査の結果を織り込んで、プロジェクト基本研究計画を検討した。

(英文概要)

III. Outline of the Research

1. Purpose of Study

The following studies relating to materials capable of reversible changes in molecular structure and aggregation status in response to external stimuli such as light, temperature, electric conditions and chemical substances were conducted with a view to project formation.

- (1) Investigation to promote the research and examinations of the contents of the research
- (2) Survey and examination of the technical trends
- (3) Investigation and research on basic technologies (basic study)
- (4) Examination of basic research programs for the Project

2. Contents and Results of Study

2.1 Discussion, Analysis, and Examination Concerning the Promotion of Research and Contents of Study

A Research Committee on Autonomous Responsive Materials consisting of academic authorities and external experts (total of 23 members; 4 from universities, 6 from national laboratories, and 13 from private companies) was organized to engage in discussions, analysis, and examination concerning the nature, scope and methods of research.

2.2 Study and Examination of Technology Trends

The results obtained from studies on technology trends conducted until last fiscal year formed the basis on which further studies on technology trends were conducted to examine and investigate the information gathered on new stimulus-responsive molecules and the development of bio-separation materials, control release materials, amenity control materials and life care materials as well as the evaluation technologies for these (structure and response mechanism). Work was also carried out with a view to the formation of the Project on Autonomous Responsive Materials through a general summing up of all factors concerned, including the identification of the relevant technological factors, the determination

and definition of the research themes and topics, and the establishment of a specific vision of the spin-off effects.

Also participating in the investigations and examinations on the technology trends were observers who contributed to the discussions following the lectures delivered by specialists on autonomous responsive materials.

2.3 Research on Basic Technologies(Basic Study)

Basic studies concerning autonomous responsive materials were commissioned to the following three universities:

(1) Biomimetic Materials for Soft Actuators

[Professor Yoshihito Osada, Division of Biological Sciences, Graduate School of Science, Hokkaido University]

Contents of Study:

A moderately water-swollen hydrogel with a molecularly ordered structure was prepared by copolymerizing an acrylic ester with a hydrophobic long alkyl side group n-stearyl acrylate (SA) with acrylic acid (AA). We have found that the poly(SA-co-AA) gel undergoes a reversible order-disorder transition with change in temperature and a dramatic change in its Young's modulus at a certain temperature. By using the property of this gel, we have discovered that poly(SA-co-AA) gel shows a reversible shape memory effect with change in temperature. We have also found that the cross-linked hydrophobic-hydrophilic copolymer gels swollen in organic solvent undergo spontaneous motion when immersed in water. The mechanism was briefly described.

(2) Dynamic Correlation between Micro-structure and Macro-structure in Stimuli-responsive Polymer

[Professor Kanji Kajiwara, Faculty of Engineering and Design, Kyoto Institute of technology]

Contents of Study:

Polymer gel is inhomogeneous with respect to the structure and is composed

of the structures specified in various orders from a few Å to cm. Small-angle X-ray scattering is applied to analyze the amorphous structure of the order from 5 to 500Å. The example is shown on the thermoresponsive microgel composed of acrylamide and methacrylic acid, which undergoes reversible swelling/deswelling by cooling/heating. SAXS was observed from the microgel in aqueous solution as a function temperature, and the broken-rod model was applied to evaluate the structural change by temperature. Here the interference due to electrostatic interaction was taken into account. The possible mechanism of stimuli-response was proposed according to the structural analysis.

(3) Temperature-responsive polymers and their biomedical applications

[Professor Teruo Okano, Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical College]

Contents of Study:

Stimuli-responsive polymers which change their structure and physical properties in response to external signals comprise a new set of materials with interesting applications in biomaterials science and technology. In recent years, temporal control of drug delivery has been of interest to achieve improved drug therapies. Intelligent drug delivery systems(DDS) may be achieved using stimuli-responsive polymeric hydrogels which alter their structure and physical properties in response to external stimuli. This intelligent systems demonstrated an ability to sense external environmental changes, judge the degree of external signal, and release appropriate amounts of drug. Also a new concept in chromatography was proposed by the utilization of stimuli-responsive polymers with a constant aqueous mobile phase.

2.4 Study of Basic Research Plan for the Project

Based on the fundamental project concepts considered last fiscal year, deliberations were conducted to examine the basis research plan for the project by taking into account the results of the technology surveys conducted within the framework of the technology trend studies and the fundamental research activities.

IV 研究内容及び成果

1. 調査研究の推進及び研究内容 に関する検討

1. 調査研究の推進及び研究内容に関する検討

学識経験者・外部専門家（大学4名、国立研究所6名、企業13名の合計23名）により構成される自律応答材料調査研究委員会を開催し、調査項目、方法及び研究内容に関する審議・分析・検討を行った。

委員会は次のとおり3回開催した。

（1）開催状況

第1回 平成7年 5月23日 東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

第2回 平成7年 8月28日 東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

第3回 平成7年12月26日 東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

（2）審議状況

第1回～第3回委員会議事録参照

平成7年度第1回 自律応答材料調査研究委員会 議事録

日時：平成7年5月23日（火）14:00-17:00

場所：東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

3F 第3会議室

東京都台東区柳橋2-21-8

出席者：別紙出席者参照

大学（2）、国研（3）、企業（10）、行政機関等（2）、事務局（3）

配布資料：

資料1. 平成7年度自律応答材料調査研究委員会名簿

資料2. 平成7年度実施計画書

資料3. 平成7年度自律応答材料調査研究実施内容（案）

資料4. 自律応答材料研究項目・分担（案）

資料5. プロジェクト研究課題調査資料

資料6. 平成7年度 自律応答材料調査研究委員会開催日程について

資料7. 講演資料「コマンド応答型クロマトグラフィー」

委員紹介：

事務局から資料1に基づいて委員構成を説明した後、各委員自己紹介した。

委員構成の平成6年度との主要な相違点は、昨年度の企業委員のうち3社が各社の事情により抜け、昨年度オブザーバーとして協力して頂いた5社が新たに参加した。

委員長選任：

事務局から昨年度に引き続き、北海道大学 長田義仁教授を委員長に推薦したい旨お諮りしたところ、全員異議無く了承された。

議事：

（1）平成7年度実施計画について

事務局から資料2に基づいて平成7年度の調査研究の実施計画について説明した。

本年度は昨年度の検討をベースとし、プロジェクト化を目標として、研究開発の課題・問題点の抽出・分析・検討を行い具体的な研究テーマを策定する。

本年度の基礎研究は次の3テーマを再委託により実施する。

・生物模倣型ソフトアクチュエータの材料開発（北海道大学 長田教授）

・刺激応答性高分子のミクロ構造とマクロ構造の動的相関の研究

（京都工芸繊維大学 梶原教授）

・温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用

（東京女子医科大学 岡野教授）

また、本年度の調査研究実施内容及びその分担については、資料3、4に基づいて物質研一條委員から説明された。

本年度は5テーマに分類した。

- ・ バイオセパレーションマテリアルの開発
- ・ コントロールリリースマテリアルの開発
- ・ アメニティコントロールマテリアルの開発
- ・ ライフケアマテリアルの開発
- ・ 自律応答機構の解明（各テーマに共通の技術）

(2) プロジェクト化の概要

自律応答材料は平成6年度に検討したプロジェクト研究の基本構想に基づいて平成8年度のプロジェクト提案をしている。その経緯及びプロジェクト化の概要について、物質研一條委員及び産技室の内丸祐子氏から説明された。

(3) プロジェクト研究課題調査資料

具体的なプロジェクト研究課題の調査について、事務局から資料5に基づいて記入要領等説明した。別途事務局から提出の依頼をするので、各委員は事前に検討しておくこととした。

(4) バイオセパレーションマテリアルに関する講演（岡野教授）

本年度からバイオセパレーショングループの方にも委員として加わっていただいた。本分野は従来の調査研究では不十分な点があるので、本年度は重点を置いて調査することとしているが、東京女子医科大学の岡野教授に、「コマンド応答型クロマトグラフィー」（資料7）と題して、バイオセパレーションマテリアルの考え方、研究の動向について講演して頂いた。

(5) 委員会及び分科会の運営について

委員会の主要議題と開催予定については資料6に基づいて事務局から説明した。

また、分科会の運営については必要に応じて開催することとした。

第2回の委員会は9月上旬に開催することになった。

平成7年度第2回 自律応答材料調査研究委員会 議事録

日時：平成7年8月28日（月）14:00-17:00

場所：東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

4F 第1会議室

東京都台東区柳橋2-21-8

出席者：別紙出席者参照

大学（4）、国研（5）、企業（9）、行政機関等（2）、事務局（3）

配布資料

資料1. 調査研究委員会名簿（修正版）

資料2. 第1回委員会議事録（案）

資料3. 自律応答材料プロジェクト化について

資料4. 自律応答材料に関する講演資料

<当日配布資料>：産業科学技術研究開発制度の平成8年度予算概算要求について
（プレスへの配布資料）

議事：

長田委員長が急用のため欠席されたので、一條委員の司会で以下の議事を行った。

（1）委員等の交代

7月、NEDOの小山氏から大屋氏に交代された。（資料1）

（2）第1回委員会議事録の確認

資料1に基づいて事務局から説明したが、異論無く承認された。

（3）自律応答材料プロジェクト化について

事務局から資料3に基づき、各社のプロジェクト研究テーマ提案についての概要を説明した。

また、産技室の内丸氏が、プレスへの配布資料に基づき、自律応答材料のプロジェクト化の経緯について説明があり、最終的に「独創的高機能材料の創製技術（仮称）」の中の生体模倣型新材料創製技術として平成8年度予算の概算要求を行うことになった旨が報告された。

（4）新規な自律応答材料に関する講演（鹿児島大学 明石教授）

鹿児島大学の明石教授に、「新規感熱応答性高分子の開発」（資料4）と題して、NVA（N-ビニルアセトアミド）及び誘導体ポリマーの合成と性質（膨潤収縮特性、感熱応答性等）について講演して頂いた。

また、水溶性マクロモノマーと疎水性コモノマーの共重合でミクロスフェアが形成し、その表面にマクロモノマー鎖が集積することから、表面に自律応答材料を固定化する方法及び、水溶性ポリマーを用いた2相分配法による蛋白質等の分離に関する研究の紹介もあった。

(5) その他

プロジェクトの詳細な実行計画作成のため、研究テーマ、研究内容、検討スケジュール、手続等について意見交換をした。

平成7年度第3回 自律応答材料調査研究委員会 議事録

日時：平成7年12月26日（火）15:00-17:00

場所：東日本プラスチック工業厚生年金基金会館

4F 第1会議室

東京都台東区柳橋2-21-8

出席者：別紙出席者参照

大学（5）、国研（6）、企業（11）、行政機関等（4）、事務局（3）、講師（1）

配布資料：

資料1. 自律応答材料調査研究委員会名簿（修正版）

資料2. 第2回委員会議事録（案）

資料3. 自律応答材料に関する調査研究の経過

資料4. 国研での自律応答材料に関する研究実施概要

資料5. 成果報告書の作成について

資料6. 講演「特許からみた自律応答材料の研究動向」要旨

資料7. 高分子素材センター研究開発事業部・先進材料研究所（パンフレット）

議事：

（1）委員の交代

10月、産技室の内丸氏から後藤氏に交代された。（資料1）

（2）第2回委員会議事録の確認

資料2に基づいて事務局から説明したが、異論無く承認された。

（3）自律応答材料の調査研究の経過報告

先導研究「自律応答材料の調査研究」は平成5年度から平成7年度までの3年度にわたって実施してきたが、本年度で終了し、平成8年度からはプロジェクトでの研究が予定されている。

先導研究最後の委員会になるので、調査研究を総括して、事務局から資料3に基づいて各年度で実施した研究内容と成果についてまとめて概説した。

（4）国研での自律応答材料の研究実施概要について

自律応答材料の先導研究の一環として国立研究所で実施してきた研究の概要を、資料4に基づいて、現在までに実施してきた内容及び今後の課題について主として報告して頂いた。

新しい機能を持った素材や材料化の基礎的研究を通じて、応用の可能性を見い出し

てきたが、今後は更に機能を高度化、材料化など応用形態を指向した研究開発の比重を増加させる必要があるだろう。

- ・高分子系自律応答材料・・・・・・・・・・物質研 一條室長
- ・高分子／金属・無機複合系自律応答材料・・・大工研 小黒室長
- ・生体系自律応答材料・・・・・・・・・・生命研 奥野室長

(5) 報告書の作成について

資料5に基づいて事務局から成果報告書の作成要領について説明した。

本年度の調査研究の下記5テーマにについて、各代表者がまとめ、2月末までに事務局へ提出する。

- ・バイオセパレーションマテリアルの開発
- ・コントロールリリースマテリアルの開発
- ・アメニティコントロールマテリアルの開発
- ・ライフケアマテリアルの開発
- ・自律応答材料の評価技術

(6) 講演「特許からみた自律応答材料の研究動向」(特許庁 伏見隆夫氏)

特許庁の伏見隆夫氏に、「特許からみた自律応答材料の研究動向」と題して主として特許公開公報から見た研究開発動向、応用の可能性について講演して頂いた。

主に平成6、7年の特許公開公報に収録された高分子系(複合系も含む)自律応答材料に関するもの数百件の中から約50件(資料6)について紹介された。

主要な質疑は次のとおり。

Q: 検索のキーワードは?

A: 自律応答材料という言葉はまだ定着しておらず、数件みられる程度である。

それぞれの分野で刺激、応答などの自律応答材料を規定するキーワードを組み合わせて、検索する必要がある。

Q: 最近の出願の傾向は?

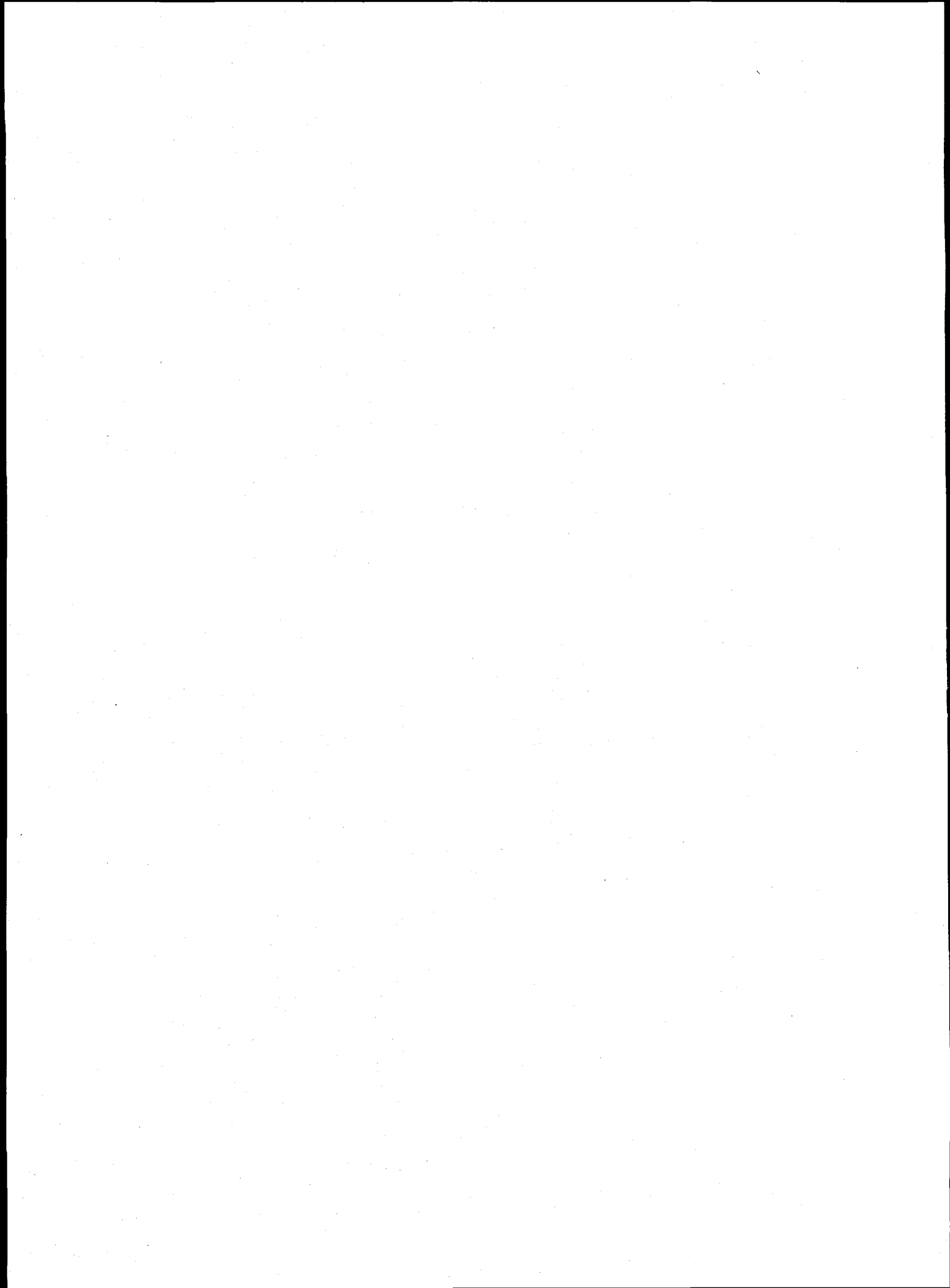
A: 自律応答材料の主要材料である高分子ゲルについては、当初高吸水性ポリマーとして発展してきたが、新たな性質の付与(刺激応答性など)や特殊用途に的を絞った特殊構造高分子などの研究開発は活発で、出願数も高水準を継続している。

Q: 出願企業の傾向は?

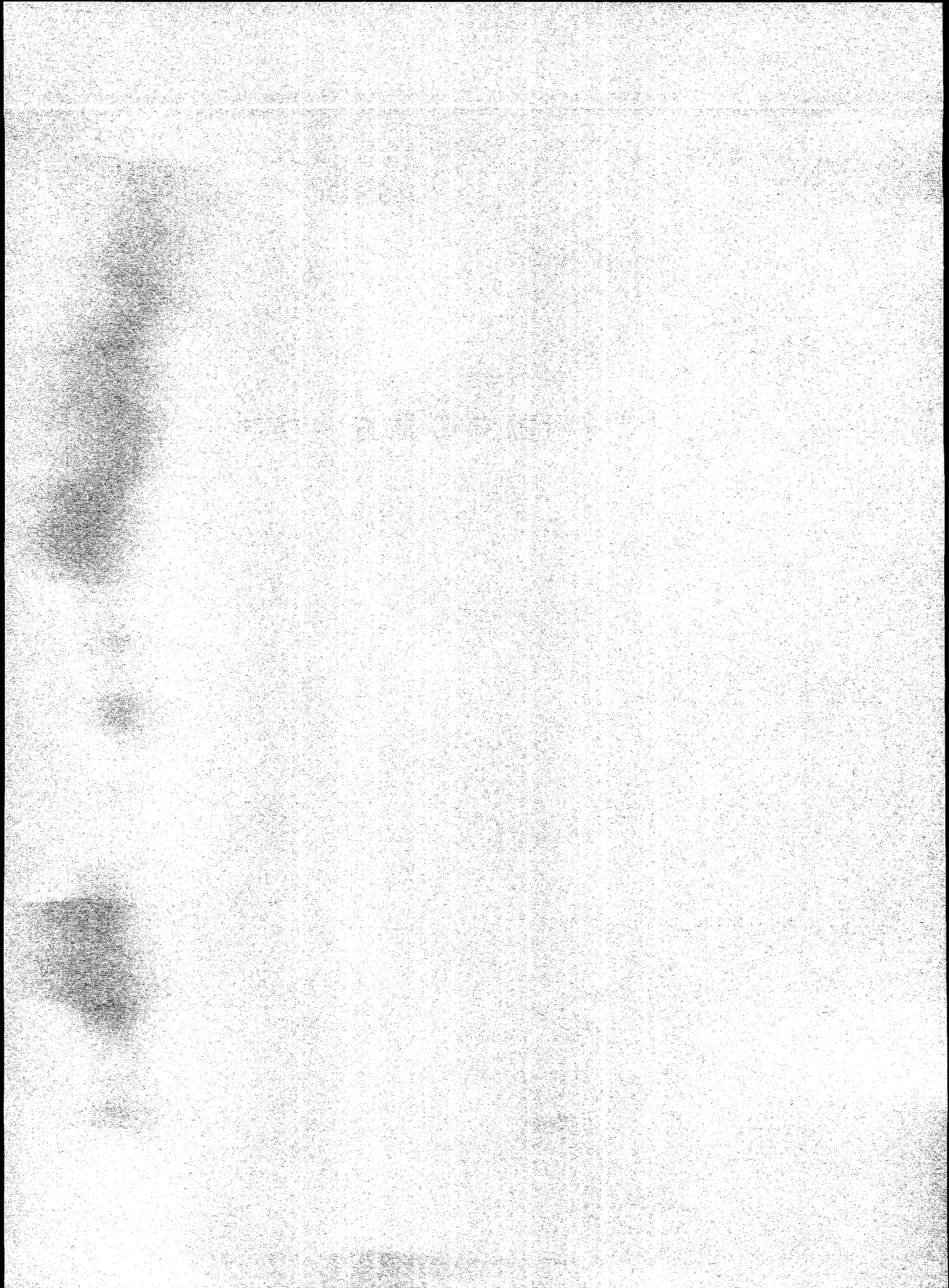
A: 材料メーカー(樹脂メーカー、化成品メーカー等)の出願は減少しているが、医療、電気などの応用分野に企業の出願が増えている。

(7) 挨拶

先導研究の最後の委員会なので、産技室 服部開発官、化学製品課 早川班長、長田委員長に御挨拶して頂いた。



2. 技術動向の調査・検討



2. 技術動向の調査・検討

昨年度までに実施した技術動向調査の結果をベースとして、自律応答材料を次の5つの技術分野に分けて、各分野について最近の技術動向調査を行った。

- ・ バイオセパレーションマテリアル
- ・ コントロールリリースマテリアル
- ・ アメニティーコントロールマテリアル
- ・ ライフケアマテリアル
- ・ 評価技術（構造、応答機構）

技術動向の調査、検討にはオブザーバーも参加し、専門家の自律応答材料に関する講演も実施し議論を深めた。

なお、委員会での講演資料は添付資料として巻末に掲載した。

2. 1 バイオセパレーションマテリアル

高齢化社会の到来により、また近年の遺伝子工学及びバイオテクノロジーの発展により、生体関連物質の分離が必要になってきている。現在、生体関連物質は有機溶媒を用いたクロマト法などにより、過酷な条件下で分離されているため変性が生じ、分離回収率が著しく低いという問題がある。また、膜による分離では膜内での目詰まりが生じるという問題点が指摘されている。そこで新しい考え方に基づく分離法の開発が急務となっている。

一方、pH変化により解離度が変わり分子集合状態を変える高分子物質や、熱により分子会合状態を変える高分子物質、などが見い出され、これらを物質分離などに応用しようという試みが出始めた（参考文献参照）。これに関する文献調査はすでに平成5年度に行われ、報告書としてまとめられている。

そこで本調査研究においては、それ以降、つまり1993年から1995年までの文献をまとめた。この調査では、生体物質分離機能だけに範囲を限定せず、分離機能の研究開発にヒントを与えると考えられる文献も含めた。調査結果として刺激別に文献を分類して表1に示した。さらにこれらの文献の中から特に分離機能に関連が深いと思われるものについては、表2に示すように素材、材料の形態、作用及び発現機能または特性として一覧表にした。これらの表からわかるように、熱刺激、pH刺激に関する研究が非常に多く、用いられている素材も限られていることがわかる。また、分離機能を目指した研究はほとんどないこともわかる。

以上の調査結果から、刺激応答特性を利用した生体関連物質の分離（バイオセパレーション）の研究開発を急がねばならないと思われる。

参考文献

- 1、高機能表面の創製と新展開の研究動向調査－（Ⅱ）、水系における新しい分離・精製システムの開発に関する調査－新エネルギー・産業技術総合開発機構
（平成6年3月）

表1 バイオセパレーション関連文献 (1993-1995年)

pH刺激に応答する材料の研究

1. Kinoshita T, Kakiuchi T, Takizawa A, Tsujita Y. Solute Permeability Enhancement at a Specific pH by an Amphiphilic Copolypeptide Membrane. *Macromolecules* 1994;27:1389-1394.
2. Minoura N, Aiba S, Fujiwara Y. Spontaneous Oscillation of the Electrical Membrane Potential in Tri-Block Copolypeptide Membranes Composed of L-Glutamic Acid and L-Leucine. *Journal of American Chemical Society* 1993;115:5902-5906.
3. Arranz F, Bejarano EM, Chaves MS. Poly(vinyl alcohol) fonctionalized by Chloroacetate groups. Coupling of Bioactive Carboxylic Acid. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:3789-3798.
4. Deratani A, Popping B. Synthesis of Poly(1-vinylimidazole)-supported β -cyclodextrin. Effect of pH and Ionic Strength on the Solution Behaviour. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1995;196:343-352.
5. Hu Y, Horie K, Torii T, Ushiki H, Tang X. Change in Micro-Environments in Poly(acrylamide) Gel with Pyrenyl Probe Due to Its Volume Phase Transition Induced by pH Change. *Polymer Journal* 1993;25:123-130.
6. Israels R, Gersappe D, Fasolka M, Roberts VA, Balazs AC. pH-Controlled Gating in Polymer Brushes. *Macromolecules* 1994;27:6679-6682.
7. Kang dY, Peng T, Goosen MFA, Min JM, He YY. pH-Sensitivity of Hydrogels Based on Complex Forming Chitosan: Polyether Interpenetrating Polymer Network. *Journal of Applied Polymer Science* 1993;48:343-354.
8. Khare AR, Peppas NA. Swelling/deswelling of Anionic Copolymer Gels. *Biomaterials* 1995;16:559-567.
9. Kono K, Tabata F, Takagishi T. pH-responsive permeability of poly(acrylic acid)-poly(ethylenimine) complex capsule membrane. *Journal of Membrane Science* 1993;76:233-243.
10. Li X, Huang Y, Xiao J, Yan C. pH-Responsive PALAm-g-PIPA Microspheres:

Preparation and Drug Release. *Journal of Applied Polymer Science* 1995;55:1779–1785.

11. Miyata T, Nakamae K. Stimuli-sensitivities of Hydrogels Containing Phosphate Groups. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:1111–1120.
12. Philippova OE, Karibyants NS, Starodubtzev SG. Conformation changes of Hydrogels of Poly(methacrylic acid) Induced by Interaction with Poly(ethylene glycol). *Macromolecules* 1994;27:2398–2401.
13. Rosenblatt J, Devereux B, Wallace DG. Injectable Collagen as a pH-sensitive Hydrogel. *Biomaterials* 1994;15:985–995.
14. Sheppard Jr. NF, Tucker RC, Salehi-Had S. Design of a conductimetric pH microsensor based on reversibly swelling hydrogels. *Sensors and Actuators B* 1993;10:73–77.
15. Takagi R, Tagawa M, Gotoh K, Nakagaki M. Variation of Membrane Charge of Nylon 6 with pH. *Journal of Membrane Science* 1994;92:229–238.
16. Tamada M, Asano M, Spohr R, et al. Preparation of Hydrolyzed pH Responsive Ion Track Membrane. *Macromolekulare Rapid Communications* 1995;16:47–51.
17. Thomas JL, You H, Tirrell DA. Tuning the Response of a pH-Sensitive Membrane Switch. *Journal of American Chemical Society* 1995;117:2949–2950.
18. Vazquez B, Gurruchaga M, Goni I, Narvarte E. A pH-sensitive Hydrogel Based on Poly(ethoxy triethylene glycol monomethacrylate). *Polymer* 1995;36:3327–3333.
19. Wen S, Stevenson WTK. Synthetic pH sensitive polyampholyte hydrogels: A preliminary study. *Colloid & Polymer Science* 1993;271:38–49.
20. Yao KD, Peng T, Xu MX, Yuan C. pH-Dependent Hydrolysis and Drug Release of Chitosan/Polyether Interpenetrating Polymer Network Hydrogel. *Polymer International* 1994;34:213–219.
21. Yeh PY, Kopeckova P, Kopecek J. Biodegradable and pH-Sensitive Hydrogels: Synthesis by Crosslinking of N, N-dimethylacrylamide Copolymer Precursors. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* 1994;32.

22. Yoon NM, Kono K, Takagishi T. Permeability Control of Poly(methacrylic acid)-Poly(ethylenimine) Complex Capsule Membrane Responding to External pH. *Journal of Applied Polymer Science* 1995;55:351-357.

熱刺激に応答する材料の研究

1. Tadmor R, Cohen Y. Thermoreversible Gelation of an Isotropic Solution of Poly(g-benzyl-L-glutamate) followed by Small-angle X-ray Scattering. *Journal de Physique Colloque C8, supplement au Journal de Physique I* 1993;3:103-106.

2. Aoki T, kawashima M, Katono H, et al. Temperature-Responsive Interpenetrating Polymer Networks Constructed with Poly(acrylic acid) and Poly(N, N-dimethylacrylamide). *Macromolecules* 1994;27:947-952.

3. Casolaro M. Vinyl Polymers Containing L-Valine and L-Leucine Residues: Thermodynamic Behavior of Homopolymers and Copolymers with N-Isopropylacrylamide. *Journal of American Chemical Society* 1995;28:2351-2358.

4. Deng Y, Pelton R. Synthesis and Solution Properties of Poly(N-isopropylamide-co-diallyldimethylammonium Chloride). *Journal of American Chemical Society* 1995;28:4617-4621.

5. Gutowska A, Bae YH, Jacobs H, et al. Heparin Release from Thermosensitive Polymer Coatings: In Vivo Studies. *Journal of Biomedical Materials Research* 1995;29:811-821.

6. Hosoya K, Sawada E, Kimata K, Araki T, Tanaka N. In Situ Surface-Selective Modification of Uniform Size Macroporous Polymer Particles with Temperature-Responsive Poly-N-isopropylacrylamide. *Macromolecules* 1994;27:3973-3976.

7. Hu Z, Zhang X, Li Y. Synthesis and Application of Modulated Polymer Gels. *Science* 1995;269:525-527.

8. Iijima Y, Hasegawa S, Yoshida M, Omichi H, Yonezawa N, Katakai R. Induced Thermoresponsive Volume Changes of Poly(methacryloyl L-alanine ethyl ester) Hydrogel. *Journal of American Chemical Society, Chemical Communication* 1993;:1399-1400.

9. Inomata H. Measurement and Correlation of the Swelling Pressure of N-Isopropylacrylamide Gel. *Macromolecules* 1994;27:6459-6464.

10. Jin MR, Wang YX, Zhong X, Wang SC. The Swelling Behaviour of Poly(N-n-propylacrylamide) Hydrogel. *Polymer* 1995;36:221-222.
11. Kim YH, Kwon IC, Bae YH, Kim SW. Saccharide Effect on the Lower Critical Solution Temperature of Thermosensitive Polymers. *Macromolecules* 1995;28:939-944.
12. Kokufuta E, Nakaizumi S, Ito S, Tanaka T. Uptake of Sodium Dodecylbenzenesulfonate by Poly(N-isopropylacrylamide) Gel and Effect of Surfactant Uptake on the Volume-Phase Transition. *Journal of American Chemical Society* 1995;28:1704-1708.
13. Kono K, Hayashi H, Takagishi T. Temperature-sensitive Liposome: Liposomes Bearing Poly(N-isopropylacrylamide). *Journal of Controlled Release* 1994;30:69-75.
14. Kroger R, Menzel H, Hallensleben ML. Light Controlled Solubility Change of Polymers: Copolymers of N, N-dimethylacrylamide and 4-phenylazophenyl Acrylate. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:2291-2298.
15. Mal S, Maiti P, Nandi A. On the Gelation Rates of Thermoreversible Poly(vinylidene fluoride) Gels. *Journal of American Chemical Society* 1995;28:2371-2376.
16. Matsuo ES, Orkisz M, Sun ST, Li Y, Tanaka T. Origin of Structural Inhomogeneities in Polymer Gels. *Macromolecules* 1994;27:6791-6796.
17. Miyajima M, Yoshida M, Sato H, Omichi H, katakai R, Higuchi WI. In Vitro Release of 9-b-D-Arabinofuranosyladenine from Thermo-responsive Copoly(Acryloyl-L-Proline Methyl Ester/styrene) Gels. *European Polymer Journal* 1994;30:827-831.
18. Mumick PS, Hester RD, McCormick CL. Water Soluble Copolymers. 55: N-Isopropylacrylamide-co-Acrylamide Copolymers in Drag Reduction: Effect of Molecular Structure, Hydration, and Flpw Geometry on Drag Reduction Performance. *Polymer Engineering and Science* 1994;34:1429-1439.
19. Munick PS, McCormick CL. Water Soluble Copolymers. 54: N-Isopropylacrylamide-co-Acrylamide Copolymers in Drag Reducation: Synthesis, Characterization, and Dilute solution Behavior. *Polymer Engineering and Science* 1994;34:1419-1428.

20. Murray M, Charlesworth D, Swires L, et al. Microwave Synthesis of the Colloidal Poly(N-isopropylacrylamide) Microgel System. *Journal of the Chemical Society* 1994;90:1999–2000.
21. Nonaka T, Ogata T, Kurihara S. Preparation of Poly(vinyl alcohol)-graft-N-isopropylacrylamide Copolymer Membranes and Permeation of Solutes through the Membranes. *Journal of Applied Polymer Science* 1994;52:951–957.
22. Nozaki T, Maeda Y, Ito K, Kitano H. Cyclodextrins Modified with Polymer Chains Which Are Responsive to External Stimuli. *Macromolecules* 1995;28:522–524.
23. Okano T, Yamada N, Sakai H, Sakurai Y. A Novel Recovery System for Cultured Cells Using Plasma-treated Polystyrene Dishes Grafted with Poly(N-isopropylacrylamide). *Journal of Biomedical Materials Research* 1993;27:1243–1251.
24. Rollason G, Davies JE, Sefton M. Preliminary report on cell culture on a thermally reversible copolymer. *Biomaterials* 1993;14:153–155.
25. Takei YG, Aoki T, Sanui K, Ogata N, Sakurai Y, Okano T. Dynamic Contact Angle Measurement of Temperature-Responsive Surface properties for Poly(N-isopropylacrylamide)Grafted Surfaces. *Macromolecules* 1994;27:6163–6166.
26. Takei YG, Aoki T, Sanui K, Ogata N, Sakurai Y, Okano T. Temperature-modulated Platelet and Lymphocyte Interactions with Poly(N-isopropylacrylamide)-grafted Surfaces. *Biomaterials* 1995;16:667–673.
27. Takeuchi S, Oike M, Kowitz C, Shimasaki C, Hasegawa K, Kitano H. Microspheres prepared with a temperature-responsive macromonomer. *Macromol. Chem.* 1993;194:551–558.
28. Takeuchi S, Omodaka I, Hasegawa K, Maeda Y, Kitano H. Temperature-Responsive Graft Copolymers for Immobilization of Enzymes. *Macromol. Chem.* 1993;194:1991–1999.
29. Tatsuma T, Saito K, Oyama N. Enzyme-exchangeable Enzyme Electrodes Employing a Thermoshrinking Redox Gel. *Journal of Chemical Society: Chemical Communications* 1994;1994:1853–1854.

30. Tiktopulo EI, Bychkova VE, Ricka J, Ptitsyn OB. Cooperativity of the Coil-Globule Transition in a Homopolymer: Microcalorimetric Study of Poly(N-isopropylacrylamide). *Macromolecules* 1994;27:2879-2882.
31. Vesterinen E, Tenhu H, Dobrodumov A. Poly(N-isopropyl acrylamide) Derivatives with Pendent Sulfonic Acid Groups and Nitroxide Radicals. *Polymer* 1994;35:4852-4856.
32. Wang G, Hu Z. Turbidity Study of Spinodal Decomposition of an N-Isopropylacrylamide Gel. *Journal of American Chemical Society* 1995;28:4194-4197.
33. Wu XS, Hoffman AS, Yager P. Effect of conjugation of phospholipid to poly(N-isopropylacrylamide) on its critical solution temperature. *Macromol Chemistry Rapid Communication* 1993;14:309-314.
34. Yan Q, Hoffman AS. Synthesis of Macroporous Hydrogels with Rapid Swelling and Deswelling Properties for Delivery of Macromolecules. *Polymer* 1995;36:887-889.
35. Yoshida M, Omichi H, Katakai R. Relaxation Phenomena of Thermo-Shrinkage of Methacryloyl Polymer Gels with Pendant α -Amino Acid Groups. *Polymer Journal* 1993;25:215-217.
36. Yoshida R, Uchida K, Kaneko Y, et al. Comb-type Grafted Hydrogels with Rapid De-swelling Response to Temperature Changes. *Nature* 1995;374:240-242.
37. Yoshioka H, Mikami M, Nakai T, Mori Y. Preparation of Poly(N-Isopropylacrylamide)-grafted Silica Gel and its Temperature-dependent Interaction with Proteins. *Polymers for Advanced Technologies* 1995;6:418-420.
38. Yoshioka H, Nakai T, Mori Y. Application of Poly(N-isopropylacrylamide) with Pendant β -Cyclodextrin to Separation of a Guest Substance in an Aqueous Solution. *Polymers for Advanced Technologies* 1995;6:421-423.
39. Zhang J, Pelton R, Deng Y. Temperature-Dependent Contact Angles of Water on Poly(N-isopropylacrylamide)Gels. *Journal of American Chemical Society* 1995;117:2301-2302.

電気刺激に応答する材料の研究

1. Urano TI, Machida S, sano K. A New Variable Orienting Force for Liquid Crystals Which has its Origin in the Electric Property of Poly- γ -benzyl-L-glutamate CRA Film. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* 1994;1994:231-232.
2. Urano TI, Machida S, Sano K. Dynamics of a Nematic Liquid Crystal on a PBLG-CRA Film. Time-resolved Infrared Spectroscopic Study. *Chemical Physics Letters* 1995;242:471-477.
3. Cosnier S, Innocent C, Moutet JC, Tennah F. Electrochemically Controlled Release of Chemicals from Redox-active Polymer Films. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 1994;375:233-241.
4. Ly Y, Cheng Y-L. Electrically-modulated variable permeability liquid crystalline polymeric membrane. *Journal of Membrane Science* 1993;77:99-112.
5. Nishizawa M, Menon VP, Martin CR. Metal Nanotubule Membranes with Electrochemically Switchable Ion-Transport Selectivity. *Science* 1995;268:700-702.
6. Partridge AC. Ion Transport Membranes Based on Conducting Polymers. *Electrochimica Acta* 1995;40:1199-1202.
7. Pyo M, Maeder G, Kennedy RT, Reynolds JR. The Potential Dependent Release of Adenosine 5-triphosphate from Poly(Pyrrole Adenosine 5-triphosphate) Films. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 1994;368:329-332.
8. Schwendeman SP, Amidon GL, Levy RJ. Determinants of the Modulated Release of Antiarrhythmic Drugs by Iontophoresis through Polymer Membranes. *Macromolecules* 1993;26:2264-2272.
9. Shibuya T, Yasunaga H, Kurosu H, Ando I. Spatial Information on a Polymer Gel As Studied by ^1H NMR Imaging. 2. Shrinkage by the Application of an Electric Field to a Polymer Gel. *Journal of American Chemical Society* 1995;28:4377-4382.
10. Tatsuma T, Takada K, Matsui H, Oyama N. A Redox Gel. Electrochemically Controllable Phase Transition and Themally Controllable Electrochemistry. *Macromolecules* 1994;27:6687-6689.

光刺激に应答する材料の研究

1. Fissi A, Pieroni O, Ciardelli F, Fabbri D, Ruggeri G, Umezawa K. Photoresponsive Polypeptides: Photochromism and Conformation of Poly(L-Glutamic Acid) Containing Spiropyran Units. *Biopolymers* 1993;33:1505-1517.
2. Menzel H, Weichert B, Hallensleben ML. Langmuir-Blodgett films of photochromic polyglutamates 3. Spectroscopic studies on LB films of photochromic polyglutamates with alkylspacers of different length. *Thin Solid Films* 1993;223:181-188.
3. Menzel H. Langmuir-Blodgett Films of Photochromic Polyglutamates, 7 The Photomechanical Effect in Monolayers of Polyglutamates with Azobenzene Moieties in the Side Chains. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:3747-3757.
4. Chen S-A, Liao C-S. Photo-Controlled Conductivity Switching in Copolymers of 3-Hexylthiophene and Azobenzene-Moiety Modified 3-Hexylthiophene. *Macromol. Chem., Rapid Commun.* 1993;14:69-75.
5. Chung DJ, Ito Y, Imanishi Y. Preparation of Porous Membranes Grafted with Poly(spiropyran-containing methacrylate) and Photocontrol of Permeability. *Journal of Applied Polymer Science* 1994;51:2027-2033.
6. haitjema HJ, Morgen GLV, Tan YY, Challa G. hotoresponsive Behavior of Azobenzene-Based (Meth)acrylic (Co) polymers in Thin Films. *Macromolecules* 1994;27:6201-6206.
7. Hamada F. Azobenzene-capped β -cyclodextrin as a photo-switchable host. *Macromol Chemistry Rapid Communication* 1993;14:287-291.
8. Hamada F. Photo-switchable hosts. Photochromism and inclusion complex formation of β -cyclodextrin bearing a spiro[2H-benzopyran-2,2'-indoline] moiety. *Macromol Chemistry Rapid Communication* 1993;14:279-286.
9. Ino M, Tanaka H, Otsuki J, Araki K, Seno M. Photo-controlled Extraction and Active Transport of Amino Acids by Functional Reversed Micelles Containing Spiropyran Derivatives. *Colloid & Polymer Science* 1994;272:151-158.
10. Kroger R, Menzel H, Hallensleben ML. Light Controlled Solubility Change of Polymers:Copolymers of N, N-dimethylacrylamide and 4-phenylazophenyl Acrylate.

11. Kurihara S, Higuchi M, Ogata T, Nonaka T. Photoinduced Membrane Potential Change of Methacrylate Polymers Containing Various Spiropyrans. *Journal of Membrane Science* 1994;93:69–78.
12. Niemann M, Ritter H. Comb-like methacrylamide polymers containing condensates of amino acids and azobenzene moieties in the side chains. *Macromol. Chem.* 1993;194:1169–1181.
13. Sugiyama K, Nakano H, Ohga K. Preparation and Characterization of Photoresponsive Poly(methyl methacrylate) Microspheres Bearing Phosphorylcholine-analogous and Spirooxazine Moieties. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:3915–3928.
14. Tibbon SM, Willner I. Photostimulated Imprinted Polymers: A Light-regulated Medium for Transport of Amino Acid. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1994;1994:1261–1262.
15. Tokuhisa H, Yokoyama M, Kimura K. Photoresponsive Ion-Conducting Behavior of Polysiloxanes Carrying a Crowned Azobenzene Moiety at the Side Chain. *Macromolecules* 1994;27:1842–1846.
16. Yamaguchi H, Nakanishi H. Photoresponsive planar bilayer lipid membranes containing azobenzene amphiphilic derivatives. *Sensors and Actuators B* 1993;13–14:376–379.
17. Yao G-J, Onikubo T, Kaneko M. Photoresponsive Bilayer Membranes Composed of Ru(bpy)₂⁺ and Methylviologen-Containing Layers Sandwiched Between Ito Electrodes. *Electrochimica Acta* 1993;38:1093–1096.
18. Yellin RA, Green BS. Photochemical Closing and Opening of the Guest-binding Cavity of Cyclodextrins. *Nature* 1994;371:320–322.

圧力刺激に応答する材料の研究

1. Sevick EM, Williams DRM. Polymer Brushes as Pressure-Sensitive Automated Microvalves. *Macromolecules* 1994;(27):5285–5290.

化学物質刺激に応答する材料の研究

1. Hayakawa K, Nagahama T, Satake I. Conformation of Poly(L-glutamic acid) in Solutions of a Cationic Surfactant with an α -Hydroxyl Group. Bulletin of the Chemical Society of Japan 1994;67:1232-1237.
2. Chung DJ, Ito Y, Imanishi Y. Synthesis of Glucose-Sensitive Insulin-Releasing Protein Devices. Bulletin of the Chemical Society of Japan 1994;67:1468-1471.
3. Irie M, Misumi Y, Tanaka T. Stimuli-responsive Polymers: Chemical Induced Reversible Phase Separation of an Aqueous Solution of Poly(N-isopropylacrylamide) with Pendent Crown Ether Groups. Polymer 1993;34:4531-4535.
4. Okuzaki H, Osada Y. Role and Effect of Cross-Linkage on the Polyelectrolyte-Surfactant Interactions. Journal of American Chemical Society 1995;28:4554-4557.
5. Safranji A, Yoshida M, Omichi H, katakai R. Surfactant Effect on the Inverse Volume Phase Transition of a Polymer with Amino Acid Side Chains. Langmuir 1993;9:3338-3340.
6. Shibayama M, Takeuchi T, Nomura S. Swelling/Shrinking and Dynamic Light Scattering Studies on Chemically Cross-Linked Poly(vinyl alcohol)Gels in the Presence of Borate Ions. Journal of American Chemical Society 1994;27:5350-5358.
7. Shiino D, Murata Y, Kataoka K, et al. Preparation and Characterization of a Glucose-responsive Insulin-releasing Polymer Device. Biomaterials 1994;15:121-128.

溶媒刺激に応答する材料の研究

1. Huh YI, Kai S, Satoh M, Komiyama J. Solvent-induced Ion Selective Transport Properties of a Crosslinked Poly(L-glutamic acid) Membrane. Macromolecular Chemistry and Physics 1994;195:3813-3822.
2. Satoh M, Hirose T, Komiyama J. Solvent-induced and Salt-induced Coil-helix Transition of Poly(L-lysine) Salts in water/Alcohol Mixtures. Polymer 1993;34:4762-4766.
3. Asano M, Winnik FM, Yamashita T, Horie K. Fluorescence Studies of Dansyl-Labeled Poly(N-isopropylacrylamide) Gels and Polymers in Mixed Water/Methanol Solution. Journal of American Chemical Society 1995;28:5861-5866.

4. Hu Z, Zhang X, Li Y. Synthesis and Application of Modulated Polymer Gels. *Science* 1995;269:525–527.
5. Khokhlov AR, Makhaeva EE, Philippova OE, Starodubtzev SG. Supramolecular Structures and Conformational Transitions in Polyelectrolyte Gels. *Macromolecules Symposium* 1994;87:69–91.
6. Makhaeva EE, Starodubtzev SG. Swelling of a Polyelectrolyte Network of Sodium Methacrylate/Acrylamide Copolymer in Water–2-Propanol Mixtures in the Presence of Cetylpyridinium Bromide. *Macromol. Chem., Rapid Commun.* 1993;14:105–107.
7. Miyata T, Nakamae K. Stimuli–sensitivities of Hydrogels Containing Phosphate Groups. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994;195:1111–1120.
8. Zhou S, Fan S, Yeung SCFA, Wu C. Light–scattering Studies of Poly(N–isopropylacrylamide) in Tetrahydrofuran and Aqueous Solution. *Polymer* 1995;36:1341–1346.

表2 バイオセパレーションに係わりの深い刺激応答高分子素材

刺激	文献番号	素材	形態	作用	機能または特性
pH	3	ナフタレン誘導体薬物を共有結合したポリビニルアルコール	膜	加水分解	薬物放出制御
	4	β -シクロデキストリン基をもつポリビニルイミダゾール	溶液	分子間相互作用による沈殿	分子認識
	6	カルボキシシル基をもつポリマーを膜の孔にグラフト (高分子ブランチ)	膜	解離	孔径変化による膜透過制御のため の孔径シミュレーション
	10	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) をポリアリルアミンにグラフト	マイクロスフェア	解離	薬物放出制御
	16	N-メタクリロイル-L-アラニンメチルエステルとジアリルオキシエチレンジカルボナートとの共重合体	多孔膜 (イオン トラップ孔)	膨潤	孔径変化
	17	ポリ (2-エチルアクリル酸)、または、メタクリル酸との共重合体	多孔膜 (イオン トラップ孔)	解離	ポリマー添加によるリポソーム 中の蛍光物質の放出制御
	20	キトサンとポリ (オキシプロピレングリコール) とのインター ペネトレート網目構造をゲルタルアルデヒドを用いて架橋	ゲル	解離	強酸性下での加水分解による薬 物放出制御
	22	ポリメタクリル酸とポリエチレンイミン	カプセル膜	解離	薬物放出制御
熱	5	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) とポリウレタン (B iomer) とのアブレンド	膜	膨潤	ヘパリンの放出制御
	8	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	ゲル	膨潤	膨潤圧
	9	ポリ (N-プロピルアクリルアミド)	ゲル	膨潤	膨潤圧
	11	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	ゲル	親疎水性変化	界面活性剤の吸着制御
	21	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) とシクロデキストリン誘導体との共重合体	溶液	沈殿	分子認識
	24	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	表面に固定化	親疎水性変化	動的接触角の変化 (分子末端固 定化法と多点固定化法との応答 特性比較)

刺激	文献番号	素材	形態	作用	機能または特性
	25	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	ポリスチレン粒子表面に固定化	親疎水性変化	血小板、リンパ球の接着
	33	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	ゲル	膨潤	多孔質ゲルの調製と高速応答
	36	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	シリカゲル上へ固定化	親疎水性変化	タンパクの吸着制御
	37	β -シクロデキストリンをもつポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	溶液	相転移と分子認識	分離、センサ
	38	ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)	ゲル	親疎水性変化	接触角変化
電気	3	ポリ (ピロール-ピオロゲン)	膜	酸化-還元	A T P の放出制御
	4	0.8nm孔徑をもつポリカーボネート膜に金をコーティング	膜	膜荷電変化	イオンの透過制御
	5	ポリピロール	膜	酸化-還元	イオンの透過制御
	10	N-イソプロピルアクリルアミドとビニルフェロセンとの共重合体	ゲル	酸化-還元	インピーダンス変化
光	6	アゾベンゼン基をもつポリアクリル酸	膜	吸光度変化	情報記録
	11	スピロピラン基をもつポリメタクリル酸	膜	光による解離基の生成	膜電位変化
	13	ホスホリルコリン基とスピロオキサジン基またはアゾベンゼン基をもつポリアクリル酸誘導体	マイクロスフェア	光による解離基の生成又は親疎水性変化	タンパクの吸脱着
	18	化学修飾したシクロデキストリン	溶液中	光反応による架橋	分子認識による取り込み、放出制御
圧力	1	ポリマーブラス (理論的)	膜	膨潤	透過制御

2. 2 コントロールリリースマテリアル

2. 2. 1 生体型自律応答材料

(1) はじめに

我々は、生物が持つホメオスタシス機能の模倣、人工化と応用の可能性を追求している。すなわち、自律応答材料開発の原点を生体機能の認識、解明、そして、それらの人工的、学的再現に求め、先導研究を行ってきた。中でも生体型自律応答材料開発に関するゴールの一つは、細胞標的化能力あるいは臓器標的化機能が付与された薬物送達系の構築にあると考え独自のアプローチを展開してきた。この関連研究の応用範囲は極めて広く、波及効果も大きいことが予想される。

昨年度に引き続き、一例を癌関連研究に焦点を当ててきた。周知のごとく生命体において、ホメオスタシス現象の異常、すなわち、恒常性の乱れはとりもなおさず病的状態の始まりである。先進諸国で死因の第一位をしめる癌はその代表例とも言える。

言うまでもなく制癌活性薬物の役割は重く、その適切な活用は必須である。しかしながら、化学療法剤による癌治療最大の問題は、癌細胞と正常細胞の区別が困難な点にある。そこで、ホメオスタシス現象に習い、生体内の異常、ならびに、外界からの刺激や環境変化を感知し、その情報を適切な部位に伝達、認識した上で、恒常性を維持するよう最適な対応や応答をするインテリジェントにして自律的に働く新材料、あるいは、新たな方法を開発することが重要と考えられる。

これらの問題解決に資する目的で、我々は引き続き、(I)生体反応の特性を解明し活用する方法、及び(II)生体の恒常性維持機能の人工化、という基本的な考えに基づき、両者について独自の新しい展開を行ってきた¹⁾。本稿では前者については簡単に触れ、後者を重点に述べることにしたい。

(2) 生体内酵素反応の特性を解明し自律的に活用する方法

既に報告したように、生体内に広く分布している酵素エステラーゼ活性が、腫瘍細胞株と対応する正常組織との間で立体特異性に明確な違いを認める事例を見いだした。例えば、2-メチルフェニル酢酸のエステル基質の加水分解反応において、正常脾臓組織では*R*型のカルボン酸の生成が極く僅かなのに対し、対応する腫瘍細胞株で反応させたところ、極めて多量の*R*型カルボン酸が生成した^{2), 3)}。つまり、2-メチルフェニル酢酸エステル誘導体を用いると、脾臓腫瘍細胞株では正常組織よりも*R*型エナンチオマーの加水分解が優先的に進行することを意味する。従って、仮にこの保護基を持つ*R*型のプロドラッグ化した制癌剤を合成し、腫瘍の生じたラット脾臓組織に与えた場合、腫瘍における加水分解

が正常組織における加水分解を上回るため、標的細胞でのみ多量の制癌活性物質を再生しうる可能性を示唆するものであった^{2)、3)、4)}。

さらに我々は、実践的側面を考慮し、制癌活性を持つ化合物を用いる系やキラルな誘導体^{5)~12)}、ヒト由来培養細胞群^{7)、8)}、また、保護基部分にフッ素原子を含む種々の基質^{9)、13)、14)、15)}への応用、および、各種ゲル電気泳動法による癌と正常細胞間で相違するエステラーゼ類の同定、分離^{16)、17)}などへの拡張、展開を行った。最新の結果は原著論文^{8)、9)、18)、19)}を参照頂ければ幸いである。

また、ここに示した新しいコンセプトが対象としうる酵素群は、単にエステラーゼに限られるものではない。比較的基質特異性の緩いフォスファターゼ、アミダーゼ、カテプシン、グルクロニダーゼ、チトクロームP450、さらにはマトリックスメタロプロテアーゼ等への幅広い適用、波及効果が期待されるため鋭意検討を続けている。新規細胞標的化のルートを拓き得るものと期待しているところである。

(3) 生体の恒常性維持機能を人工化するための基盤的研究

将来的に重要なもう一つの課題は、医薬品の化学構造や物理化学的性質に大きく左右されることなく、あらゆるジャンルの化合物に適用可能な、一般性を持つシステムの構築にある。このような汎用性のある異常細胞標的化、あるいは、特定臓器標的化の方法を開発することは、化学療法剤の適切な活用、副作用の低減など極めて重要な研究課題と位置づけられよう。関連研究の現状を考慮したとき基本的な立場にかえり、まずは脂質膜融合の化学的制御に関する基礎的研究に焦点を当ててきた。

すなわち、これまでとは異なる観点から生体の機能を眺めてみると、極めて興味深いことのひとつに、ファゴサイトーシス(食作用)やエンドサイトーシスと呼ばれる働きを備えている点がある。前者は、白血球やマクロファージが細菌などを捕食、消化するような場合であり、後者はリポソーム、リポ蛋白や各種の小分子を取り込む際の受容体を介する取り込みに関わる現象である。一般的なプロセスとしては、目的物への接近(走化性)、吸着、陥入、ファゴソーム形成、リソソームとの融合(ファゴリソソームの形成)そして、殺菌、消化と連続的に進行することが知られている。これは一種の自己防御反応と捉えることができる。

したがって、本来生体親和性のないゼノバイオティック生理活性物質を、このような方法で細胞内に送り込もうとしても、大半はリソソームの働きによって分解作用を受けてしまい、必要量の薬物を必要部位に効率よく送達することは至難の業と考えざるを得ない。そ

こで、他のなんらかの方法で、膜融合を人為的に制御して、薬物を細胞内に直接送り込む方法を重点的に検討し、その開発に尽力すべきであると思われた。そしてそれを可能とすれば問題解決の糸口が探れる筈である。

接近、吸着を果たしたこれらリポソームと特定細胞との膜融合を誘起、制御できれば、必要な薬物を必要なときに必要量、癌部位などの標的細胞や組織に効果的に送り込むことを可能とすることになろう。既にいくつかの膜融合性化合物が知られており、多くはペプチドないしは蛋白質である（表1）。基本的な性質はヘマグルチニンに見られるように、pH変化をトリガーとした親水性、疎水性バランスの変化に呼応している場合が多い。

そこで我々は昨年度、図1に示す種々のアルキル鎖を有する膜融合性脂質分子A1、CnPE ($n=2, 3, 10$)を新たに設計、合成した。そして、それらを含むリポソームを調整し、蛍光プローブ法を用いて、リポソーム脂質分子間、ならびに、リポソーム内容物のミキシングが、水素イオン濃度の変化に伴って速やかに起こることを実証した（図2）。アルキル側鎖の長さの違いが、膜融合の効率に大きく依存することを明らかにした²⁰⁾。すなわち、pH変化に伴う親水性疎水性バランスが変化しても、メチレン鎖が2ヶ、および、3ヶのPE誘導体を含むリポソームは、対照としてのPCを含むリポソームの挙動となんら変わらなかった。しかしながら、A1（メチレン鎖8ヶ）、および、C12PE（メチレン鎖12ヶ）の場合には明らかに、速やかな脂質膜融合が観測された（図2）。さらに、それらはリポソーム構成脂質濃度を変化させると、膜融合性脂質量に対し（0.5~10mol%）正の相関性を示した（図3）。

近年、フソージェニック蛋白に関する研究が盛んに行われてきている。なかでも、ウイルススパイク蛋白に関し、その構造、膜融合に際してのコンフォメーション変化の可能性や、融合に必須と考えられるアミノ酸配列などの研究が数多く報告されてきた。しかしながら、実際にどのようなプロセスを経て膜融合が達成されるのかといった詳細な作用メカニズムの解析は十分できていない。大きなネックの一つと思われるのは、それらタンパクが分子レベルの解析には大きすぎると考えられる点にあった。

そこで我々は、膜融合の効率を高める目的、ならびに、その作用機構を検討するため、一連のペプチド化合物を設計、合成し、膜融合性脂質分子に結合させることを考えた。図4に示すように、天然系（例えば、PC）により近く、かつ、安定性を考慮し、A2型の脂質化合物を新たにデザインし、合成した。

さらに、ペプチドとしては、ヘリックス構造の形成能、および、その際の外部側疎水性形成能を考慮し、図5に示す残基数の異なる4種を選択した。ペプチド合成機を用いて合成した後、先のA2脂質とカップリングさせ、対応する4種のフソージェニックリポペプチ

ド (図5) を得た。

次に、これらを含むリポソームを調整し、蛍光プローブ法を用いて膜融合性を調べた。結果は図6に示したように、脂質のみの場合に比較して、融合効率の大きな向上が認められた²¹⁾。現在さらに詳細な検討を行っている。

(4) おわりに

以上、生体型自律応答材料開発に関し、進捗状況を報告した。なかでも生体が本来持っている機能の特性を活用する細胞標的化技術は、これまでに見られない新しい着想に基づくものであり、その作業仮説の正しさは立証されたものと考ええる。

また一方、一般性を持つ標的の技術開発研究は、機が熟しつつあるものと考えられる。生体内作用メカニズムを考慮して、キャリアー表面を適切に修飾し、認識応答機能を付与した合目的生体制御物質の設計と合成が可能な段階であり、積極的に推進することが望ましい。

参考文献

- 1) 奥野洋明、生態系自律応答材料、“平成7年度自律応答材料に関する調査研究報告書”、pp104-110(1995)、新エネルギー、産業技術総合開発機構：高分子素材センター、および、奥野洋明、生命研における研究、“平成6年度自律応答材料に関する調査研究報告書” pp87-91(1994)、新エネルギー、産業総合開発機構：高分子素材センター
- 2) 小川昌克、山崎幸苗、奥野洋明、腫瘍細胞による合成エステル加水分解の立体選択制、第66回生化学大会 (東京) 1993.10
- 3) Y. Ogawa, Y. Yamazaki and H. Okuno, Stereoselectivity in the Hydrolysis of Synthetic Ecters by Cultured Cencer Cels and Normal Tissue Exrracts of Rat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4,757-760 (1994)
- 4) H. Okuno, Metal Complexes: Approaches to prodrug system, International Conference on Metal Complexes with peptides, proteins and hormones, Polish Academy of Science, Warsaw, 1994
- 5) 山崎幸苗、小川昌克、奥野洋明、キラルプロドラッグの合成と細胞内変換酵素の立体選択性：アシル化ヒドロキシアニリンマスタードと5 F U R、日本薬学会第114年会、29[P1]13-140, 1994.3 (東京)
- 6) 特許 特願平5-271331、特願平6-131303
- 7) 山崎幸苗、小川昌克、A.S.Afify、奥野洋明、吉井興志彦、能勢忠男、キラルプロドラ

- ッグに作用する細胞内エステラーゼ反応の立体選択性から見たガンと正常細胞の差異、第3回モレキュラーキラリティーシンポ、P-39、要旨集、pp.287-290,1994.5,京都
- 8) Y. Yamazaki, Y. Ogawa, A. S. Afify, Y. Kageyama, T. Okada, H. Okada, H. Okuno, Y. Yoshii and T. Nose, Difference between tumor and the corresponding normal tissue in view of stereoselective hydrolysis of chiral prodrugs, *Biochim. Biophys. Acta*, 1243,300 (1995).
- 9) Y. Kageyama, Y. Yamazaki, A. S. Afify, Y. Ogawa, T. Okada, and H. Okuno, Stereoselective Hydrolysis of Xenobiotic Esters by Different Cell Lines from Rat Liver and Hepatoma and Its Application to Chiral Prodrugs for Designated Growth Suppression of Cancer Cells, *Chirality*, 7,297 (1995).
- 10) 山崎幸苗、影山裕一、遊佐詩朗、小川昌克、岡田知子、奥野洋明、標的細胞に内在する酵素の特性に応じる医薬品の活性化：立体選択性の利用、自律応答材料シンポジウム1995年1月、つくば
- 11) 影山裕一、奥野洋明、山崎幸苗、遊佐詩朗、キラルプロドラッグ及びモデル化合物に対するガン細胞応答の光学異性体間における差異、薬学会115年会、1995.3. 仙台
- 12) 山崎幸苗、影山裕一、遊佐詩朗、平尾健一、奥野洋明、アシル修飾基のキラリティによるプロドラッグの細胞特異的な活性化と増殖抑制、第4回モレキュラーキラリテシンポジウム,1995.5,東京
- 13) H. Okuno, Y. Yamazaki, Y. Ogawa, A. S. Afify and Y. Kageyama, Stereoselective difference between cancer and normal cells in their enzymic hydrolysis of xenobiotic esters, The Fifth International Symposium on Chiral Discrimination, Swedish Academy of Pharmaceutical Sciences, Stockholm, 1994. 9
- 14) 影山裕一、山崎幸苗、A.S.Afify、小川昌克、岡田知子、奥野洋明、ラット肝由来培養細胞による合成エステル加水分解の立体選択性：細胞株間の差異、第38回日本薬学会関東支部大会、1994.11、城西大学
- 15) 遊佐詩朗、平尾健一、山崎幸苗、影山裕一、奥野洋明、ガン細胞による合成エステル加水分解の立体選択性—基質におけるフッ素置換の影響、日本薬学会115年会、1995年3月、仙台
- 16) A. S. Afify、山崎幸苗、小川昌克、奥野洋明、Electrophoretical Analysis of Intracellular Esterases of Cancer Cells and Study on their Stereoselectivity, 日本化学会第67春季年会、1E343,1994.3 (東京)
- 17) A. S. Afify, Y. Yamazaki, Y. Kageyama, S. Yusa, Y. Ogawa, T. Okada and H. Okuno. Different

- Expression of Esterase Variants in Rat Hepatic and Hepetoma-Derived Cell Lines. *Z.Naturforsch.*, 50c, 664(1995).
- 18) Y. Yamazaki, M. Goto, Y. Kageyama, T. Tomohiro and H. Okuno, X-Ray Structure of Chloro (cyclopentadienone) (cyclopentadienyl) ruthenium and Its Cytotoxic Activity against Cancer Cells, *Z. Naturforsch. (Chemistry)*, in press
- 19) Y. Yamazaki, Y. Kageyama, and H. Okuno, Direct Evaluation of Stereoselectivity of Cancer Esterases by Polyacrylamide Gel Electrophoresis Coupled with Activity Staining with Chiral Naphthyl Esters, *Anal. Biochem.*, 231,295(1995).
- 20) 小川昌克、山崎幸苗、友廣岳則、小高正人、奥野洋明、村上誠一、中山仁、長鎖アルキルを用いるリポソーム膜間の脂質分子の混合、薬学会第115年会、1995. 3、仙台
- 21) Y. Ogawa, T. Tomohiro, Y. Yamazaki, M. Kodaka, S. Murakami, H. Nakayama and H. Okuno, Novel lipid analogue for efficient coupling of fusogenic peptides on liposome surface, *PACIFICHEM'95*, #03-1629, Honolulu, Hawaii USA, 1995.12.

表 1. 膜融合誘起剤

分 類	具体例
2価カチオン	Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+}
pH(プロトン)	
ペプチド	アラメチシン, ポリミキシンB, ハチ毒メリチン, インシュリン, 合成両親媒性ペプチド, ポリリジン, -ポリヒスチジン
タンパク質	バインディン, ライシン, 血清アルブミン, リゾチーム, α -ラクトアルブミン, チトクロムc, クラスリン, ジフテリア毒素, ウイルス融合タンパク質
化学物質	ポリエチレングリコール, ジメチルスルホキシド, グリセロール, 高級脂肪酸誘導体, リゾレシチン, ビタミンAおよびE, ポリイソプレノイド系化合物
浸透圧	
電気的パルス	

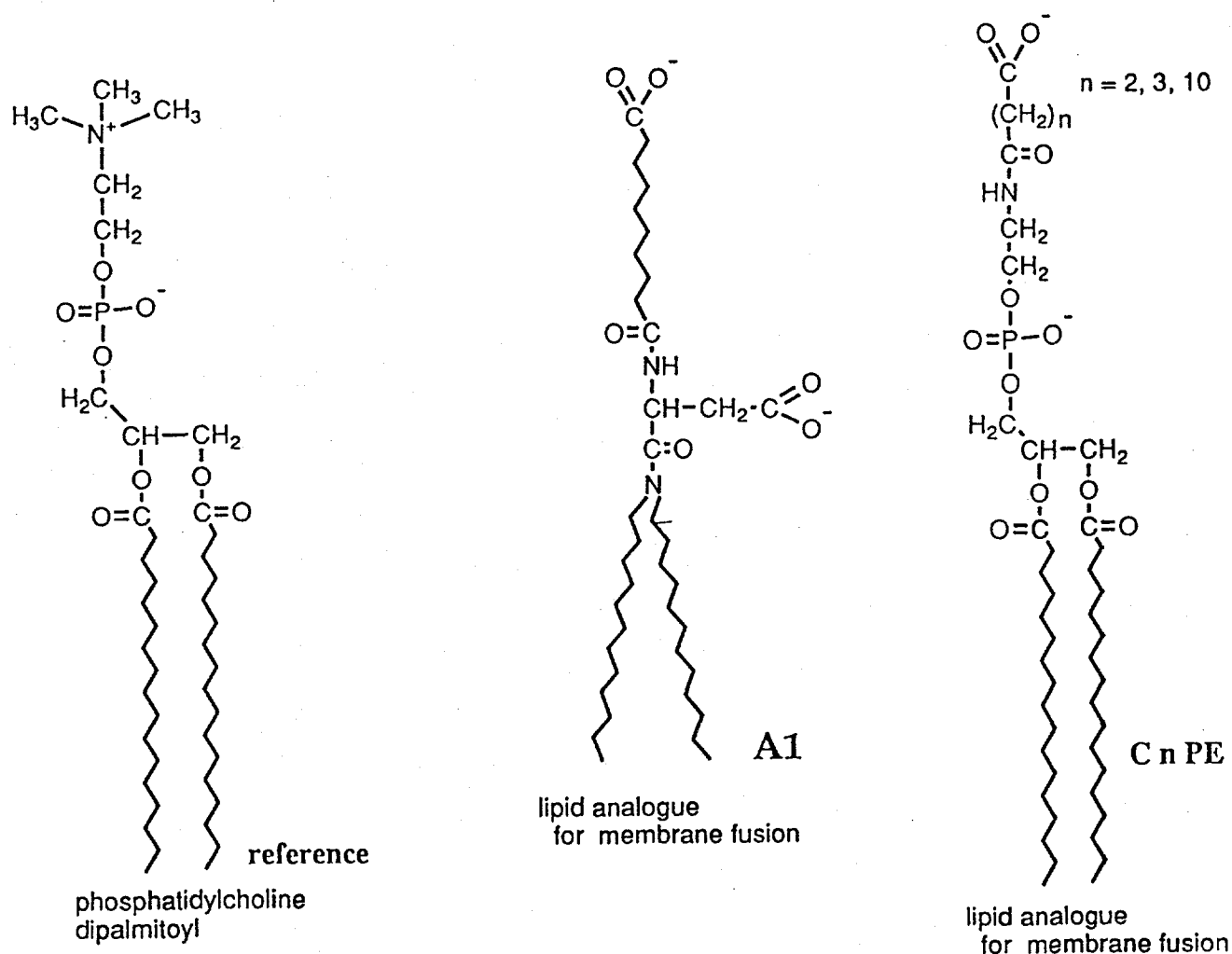


図 1 Struture of Synthetic Liquid Analogues

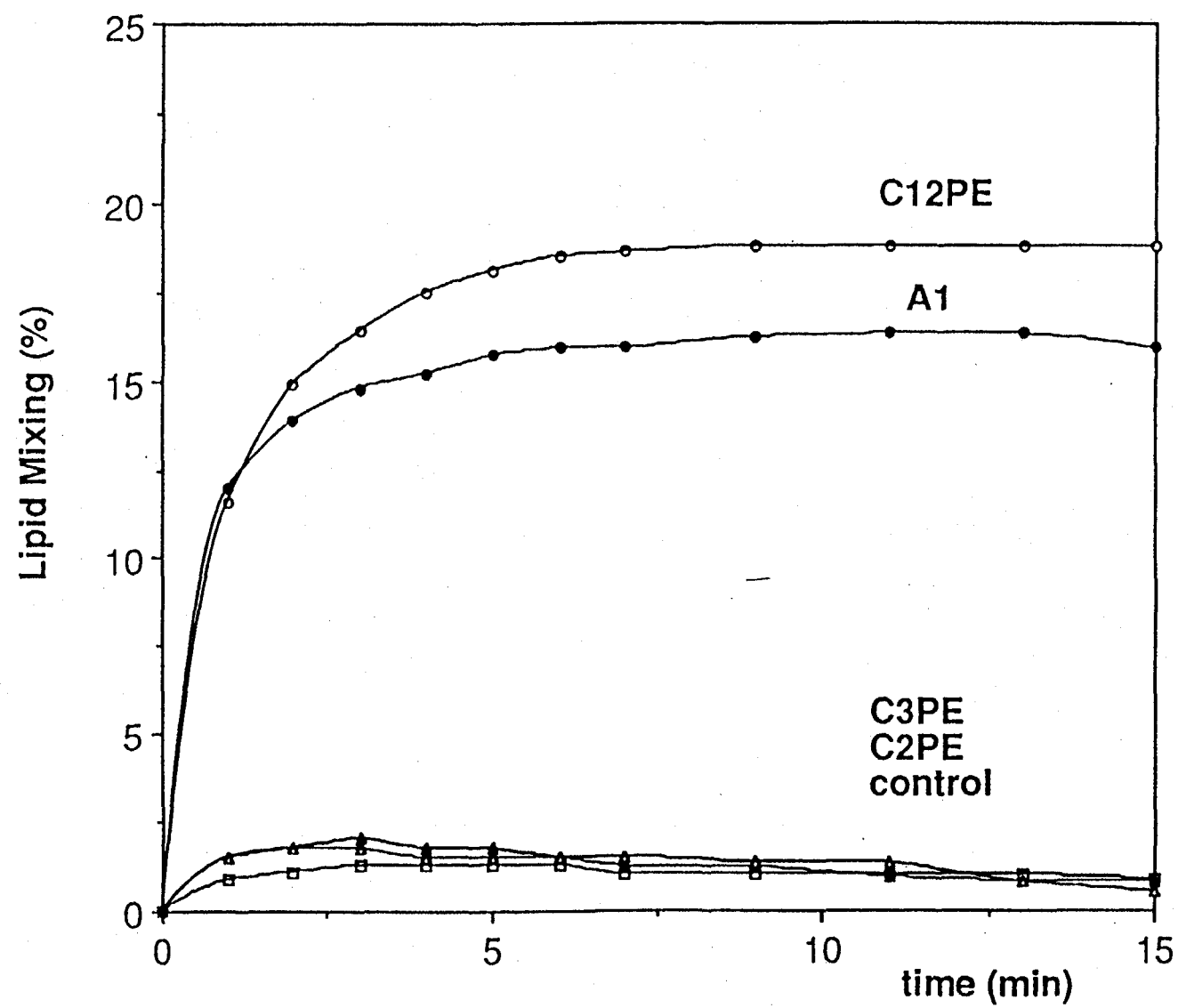


図2 脂質膜融合

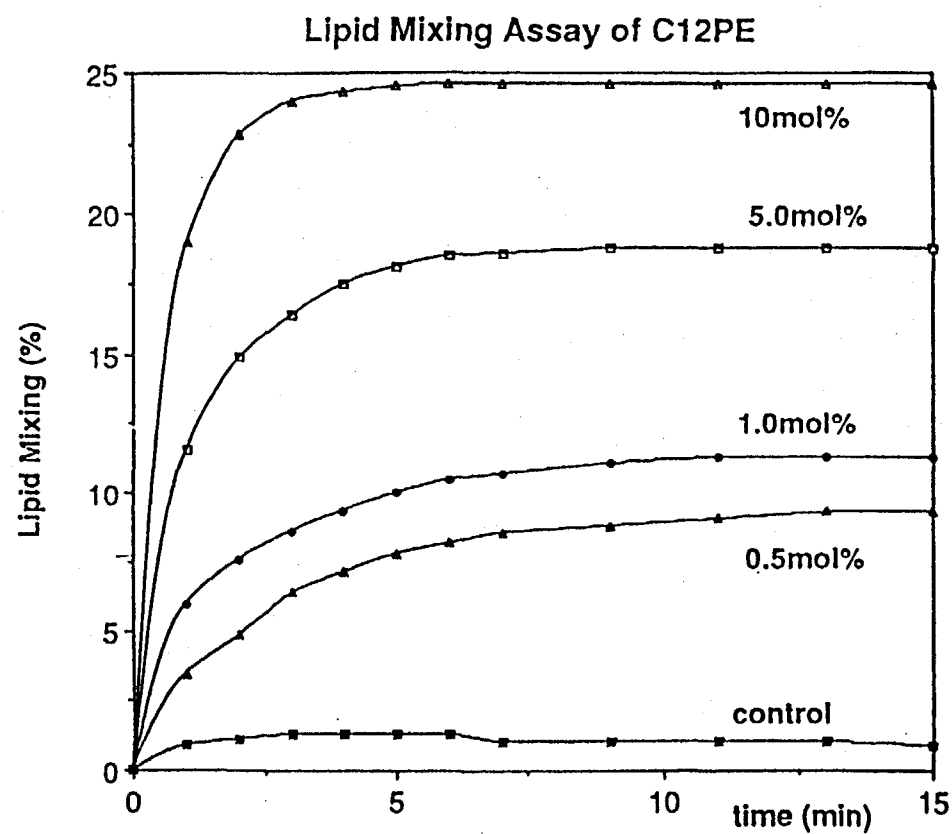
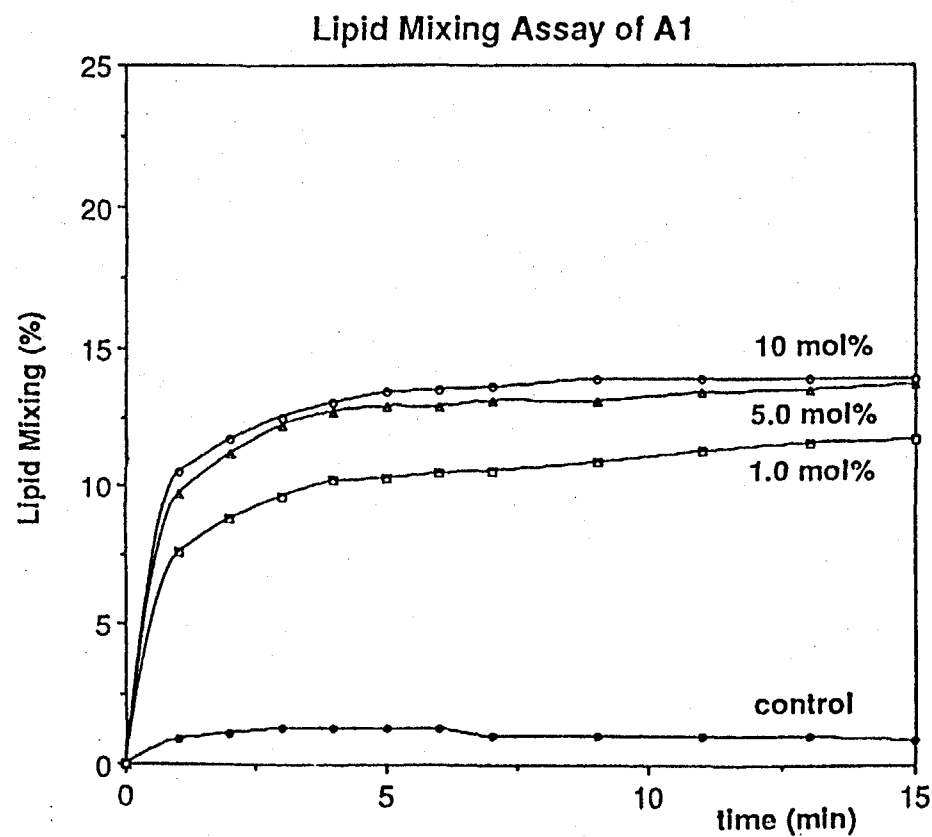
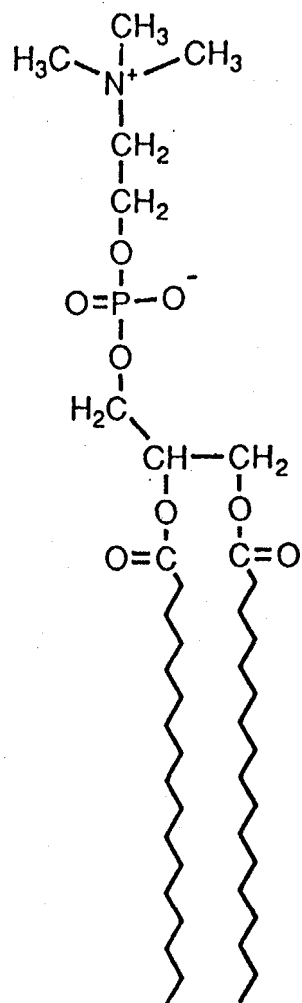
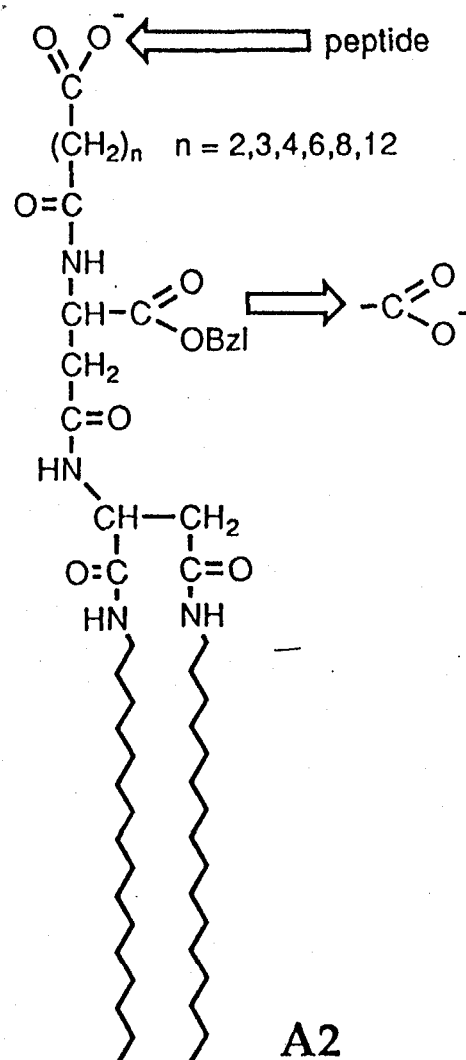


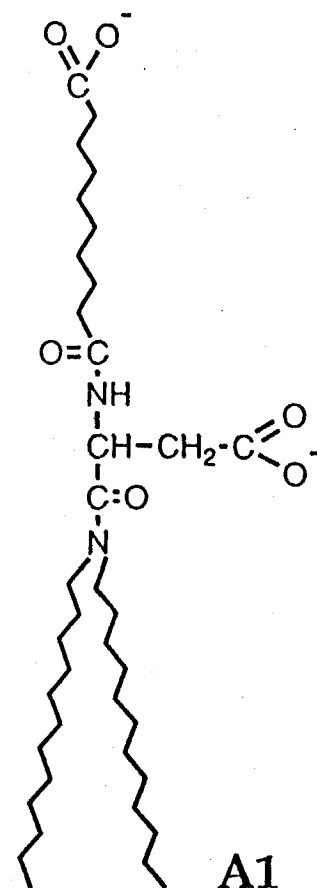
図3 脂質膜融合における融合性脂質の濃度依存



phosphatidylcholine
dipalmitoyl



lipid analogue
for anchoring peptide



lipid analogue
for membrane fusion

图 4 Structure of Synthetic Lipid Analogues

peptides synthesized on resin

EL4 H-ELLE-CONH₂
 EL8 H-ELLEELLE-CONH₂
 EL12 H-ELLEELLEELLE-CONH₂
 EL20 H-ELLEELLEELLEELLEELLE-CONH₂

Reagents

Fmoc-Leu, Fmoc-Glu(OtBu),
 TBTU, HOBT, TGS-CHA resin (Shimazu co.)

preparation of Lipo-peptides

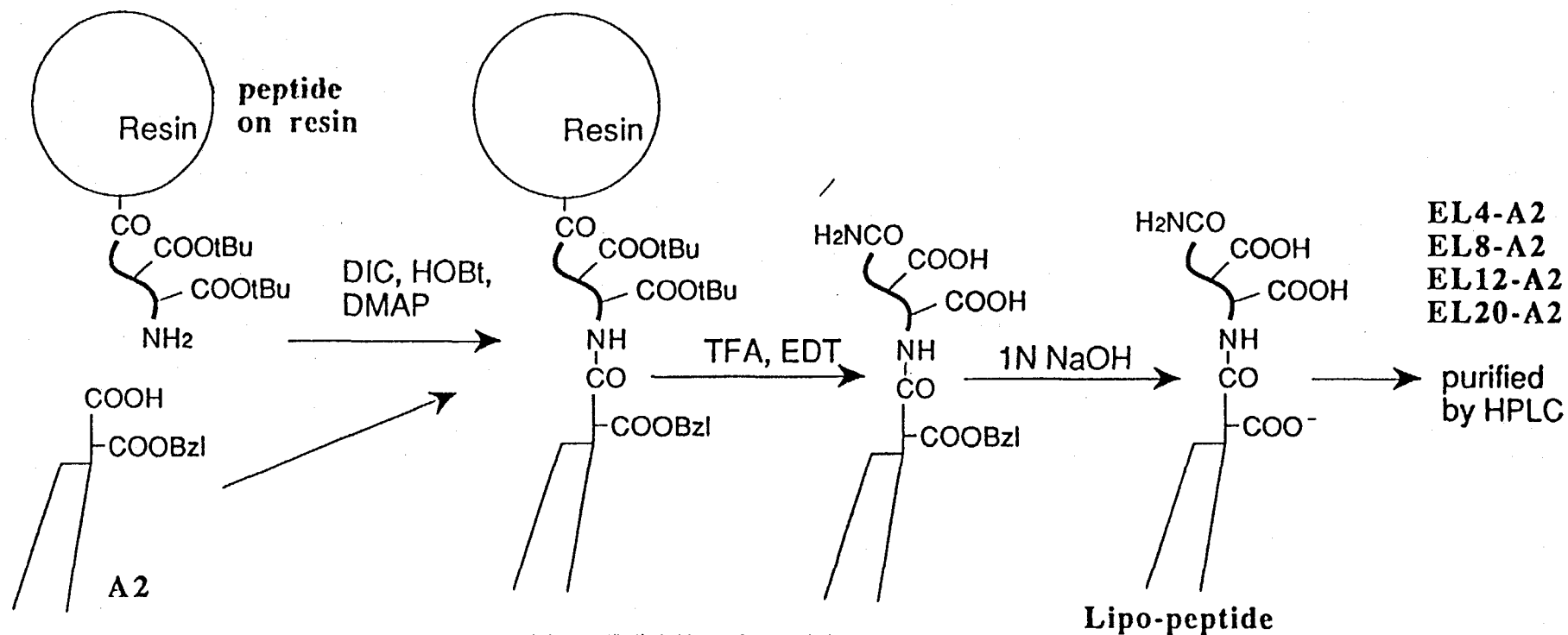


図5 膜融合性ペプチド結合型脂質の合成

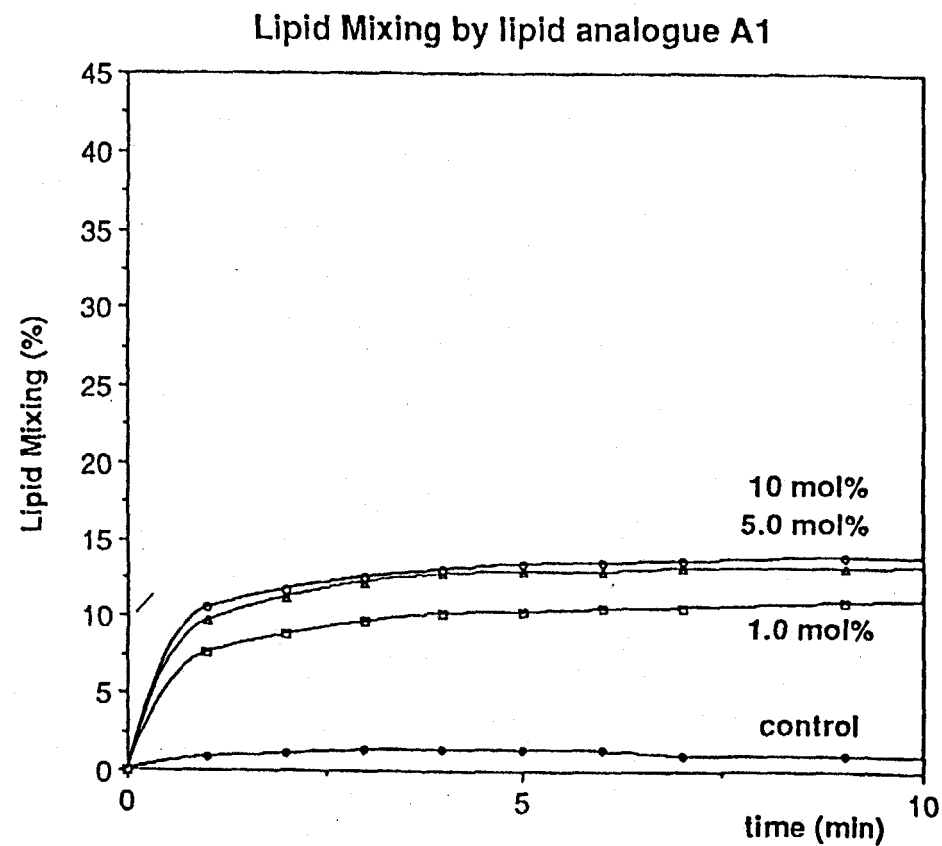
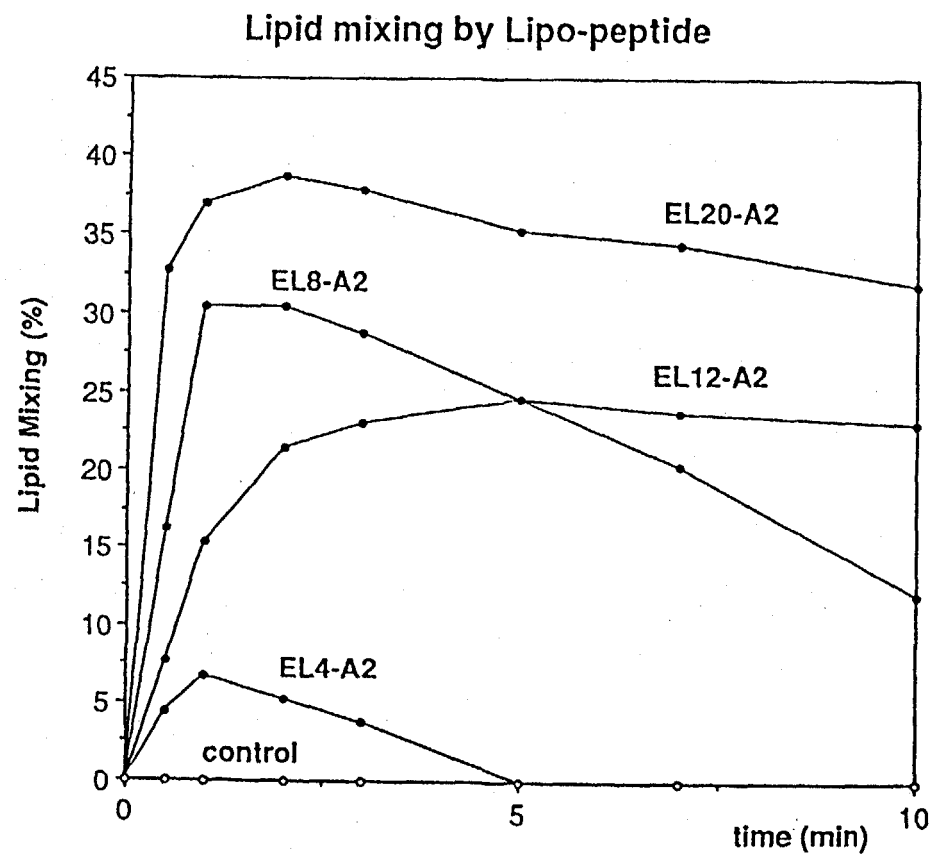


図6 膜融合効率の比較

2. 2. 2 無機系コントロールリリースマテリアル

(1) 無機系コントロールリリースマテリアルの最近の動向

コントロールリリースマテリアルの材質の現状は、ほとんどが有機物であるといえようが、コントロールリリース機能をもたせた無機質材料は耐熱性や機械的特性が優れると予想されることから開発研究が求められている。そこで、ここでは無機質多孔体のコントロールリリース機能や無機質多孔体と高分子との複合化によるリリースコントロール化に関する研究動向を中心に述べる。

i) 無機質マイクロカプセルのコントロールリリース材料としての現状

無機質マイクロカプセルは界面反応法^{1, 2)}によって合成される。このカプセルは球状粒子であり、その壁面には多数の細孔が存在している。この細孔は(1)熱処理、(2)原料塩の種類によって制御できる。またカプセル粒子の大きさも(1)界面活性剤の種類(2)界面活性剤の濃度、(3)乳化剤の回転速度などで制御可能である。また、カプセル内部へのリリースマテリアル(放出物質)の充てん方法は、カプセル合成時に内包させるかまたは後から含浸させることも可能である。

●マイクロカプセル化酸化銅の流出速度の検討

中原らは、ケイ酸ナトリウム原料としてシリカマイクロカプセルを合成し、酸化銅(CuO)の水中への溶出速度³⁾のコントロールを試みた。すなわち、酸化銅粉末をケイ酸ナトリウム水溶液中に分散したけん濁液を水相(W)とするW/O(油相)エマルジョンを硫酸アンモニウム水溶液と界面反応を行うことによって酸化銅内包シリカマイクロカプセルを調製し、これを1 mol/l 硫酸水溶液中に含漬し、時間の経過に伴う Cu^{2+} イオンの溶解量を測定した。その結果、酸化銅はマイクロカプセル化することにより溶出速度が減少し(放出速度制御)、その速度は、壁材の細孔径、細孔量に依存することが分かった

●シリカマイクロカプセル化有機リン剤の除法効果⁴⁾の検討

界面反応法で調製したシリカマイクロカプセルに含浸法によって有機リン系殺虫剤を含浸させ、その除法性、効果持続性の評価を室内や室外においてチャバネゴキブリを使って生体効果を調べることによって行った。その結果、マイクロカプセルに殺虫剤を担持することによって残効性が延びる効果が明らかに認められた。また、その残留率は、壁材に存在する細孔の大きさに依存することが分かった。

ii) 無機/高分子複合化によるコントロールリリース材料への展開の現状

最近、無機質多孔体と高分子との複合化によって自然界の生物に見られるような高度な

コントロールリリース機能や刺激応答機能を持つような材料を創製することの重要性が認められてきたが、実際に研究に取りくんでいる人は非常に少ない。環境応答性刺激応答材料に関する研究の状況を調査（CA, JOIS）した結果、過去10年間で、無機／有機高分子複合系に関するものは5～6件のみであり、ほとんどの文献が有機系の高分子やゲルである。表1に無機／有機高分子複合系に関する研究の内容を要約して示す。

表1 無機／有機高分子 複合刺激応答材料の研究状況

研究者	研究内容	文献
迫原他	シリカーアルミナ多孔質にジメチルアクリルアミドを担持した薄膜を作成 アルコール／ベンゼンなどの混合溶媒の選択的分離	5)
藤村、国武他	ミオグロビン（筋肉中に含まれる赤色タンパク質）を合成2分子膜の精密な集積場を利用して固定 筋肉中の酸素を貯蔵、伝達する	6)
深谷他	シリカゲルにセルロースなど多糖誘導体を化学結合 極性溶媒に高い耐久性をもつ充てん剤	7)
山本、加藤他	シリカ表面へのポリ－N－イソプロピルアクリルアミド吸着性の時間依存性、温度依存性の研究、熱応答性	8)
薬師寺、酒井他	ガラス表面にポリ－N－イソプロピルアミドをグラフトし、ウシ血清アルブミンの吸・脱着制御を温度変化で行う	9)
喜多、田中他	管状多孔質アルミナ支持体にアルミナゲル膜又はゼオライト膜を付加、パーフルオロヘキサンをプラズマ重合、透過物性	10)

表からもわかるように、用いられている無機質は主としてシリカ、ガラス系である。外国の研究はほとんどなく、この方面への研究は日本が先行していることが分かる。研究内容では、無機質を支持体として刺激応答性高分子を固定化することに研究の中心があり、固定化後の刺激応答機能の評価などについての研究は試行錯誤しているところである。

(2) 開発すべき問題点・課題

無機質多孔体（たとえば多孔質シリカマイクロカプセル）のリリースコントロールは、細孔径の大きさや細孔の形状及び細孔道の形態などを変えることによって可能であるが、このような物理的方法では、制御範囲が自ずから決まることが容易に予想される。事実、シリカマイクロカプセルによる実験において、細孔径の大きさを調節しても徐放時間や徐放量の制御には限界があることが明らかにされた。これらの結果から、無機系の材料のみで高度コントロールリリース材料を開発するより、光や熱などの刺激によって形態が変化する有機系高分子材料（近年多くの研究が行われている）のセンサー機能を生かした、無機／有機複合系の刺激応答性のコントロールリリースマテリアルの創製へ向けての研究が進められている。ここで問題となる点は、無機物とセンサー機能をもつ有機化合物との結合である。無機質表面への有機化合物の修飾は、無機表面への有機化合物の物理的吸着、化学的吸着、または化学結合によって行われている。しかし、無機物表面には、有機化合物と異なり反応基が少ないために、化学結合によって付加する方法は限られており、無機物は、主としてシリカやガラスであるが、表面に存在するOH基（シラーノール基）との反応をシランカップリング剤を用いて行い、カップリング剤の反応基を介して目的の有機化合物と結合させる方法が一般的に行われている。表1に示した研究においてもカップリング剤を用いたケースが多い。著者らもこの方法により熱刺激応答性のあるN-イソプロピルアクリルアミドをシリカマイクロカプセルに固定化させた¹¹⁾。

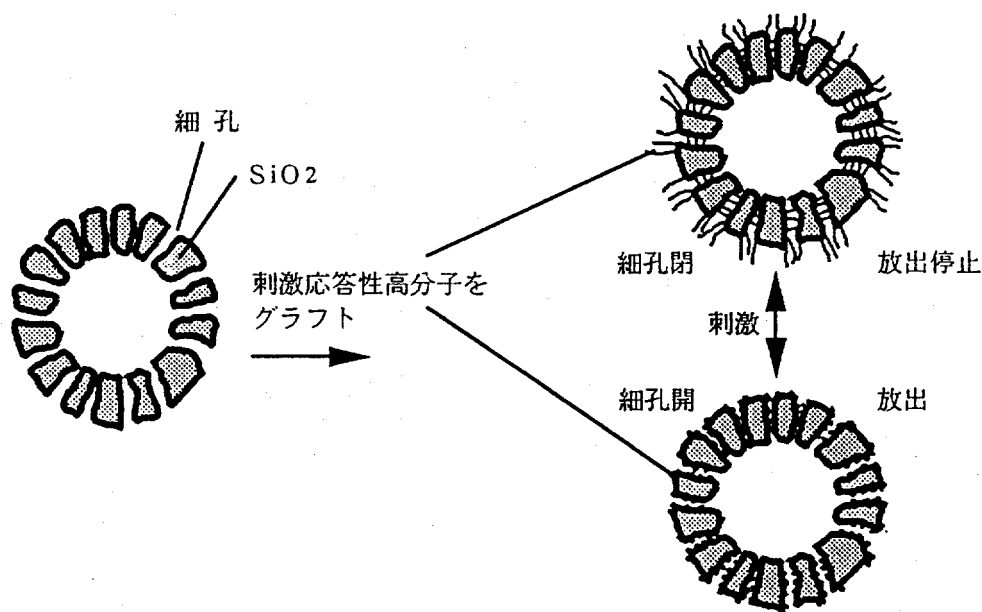


図1 シリカマイクロカプセル／刺激応答性高分子
による理想的リリースコントロールマテリアル

理想的には、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドが図1に示すようにシリカカプセルの細孔口付近にのみグラフトさせ、高分子鎖が刺激に反応して伸び縮みすることによって内包物質の放出をコントロールするのであるが、実際的には、所定の位置に所定の大きさをもつ分子をグラフトさせるための技術がまだ十分でなく、カプセルの内側、外側すべてに結合したり遍在したりであり、設計どおりの構造、配置を可能にすることが今後の課題である。

今後、無機質マイクロカプセルと刺激応答性高分子との複合化による理想的なコントロールリリースマテリアルを創製するためには、複合化技術のみならず、センサーとして的高分子の能力、内包物質と刺激の種類の選択等々非常に多くの課題がある。無機物と有機物の結合手段として有用な方法は現状ではカップリング剤を応用することであるが、この方法では、設計したような配置の構造体を得ることはかなりむずかしいと考えられる。そこで、今後は分子レベルから設計して出発し、理想的構造を創り出すことが必要となる。特にガラス・シリカ系において考えるならば、反応基を持つアルコキシシランモノマーを用いてゾル・ゲル反応を応用してシリカを合成しながら同時に有機基を配列するような方法、または、アルコキシシランモノマーと高分子との均一相溶液からの相分離を制御することによって得られる三次元的な相分離構造などの合成方法を応用するところから研究をスタートさせて、生体系が巧妙に行っているような光、温度、湿度などの刺激によって生じた変化を直接機械的な動きに変換しうる材料を創製する技術を確立することが課題である。

(3) 効率的な研究体制

無機質マイクロカプセルの製造技術は確立されており、産業界においては、これらの有用な利用方法について努力がなされている。また、大学や国の研究機関においては、それぞれの専門的な立場から刺激応答性能をもつ材料についての研究がなされている。しかし、それぞれが目的とする研究の方向が異なっているため、現状では無機と有機とを組み合わせる優れた方向が打ち出されていない。そこで、それぞれの立場の考え方を発表、討議できる場を設け、多くの意見交換を出来る体制を作ることが肝要であろうと考える。

参考文献

- 1) 中原佳子, 宮田謙一, 大工試報告 375号 (1980)
- 2) 中原佳子, 宮田謙一, 日本特許第 1184016号 (1982)

- 3) 中原佳子, 色材, 59, 543 (1986)
- 4) 中原佳子, 蔭山博之, 土井幸夫, 中原藤也, 大工試季報 40, 178 (1989)
- 5) 迫原修治, 酒井重雄, 前川芳広, 浅枝正司, 高分子論文集 51, 540 (1994)
- 6) 藤村秀俊, 浜地格, 国武豊喜, 高分子学会予稿集 42, 953 (1993)
- 7) 深谷浩安, 八島栄次, 岡本佳男, 榎本直樹, 高分子学会予稿集 42, 595 (1993)
- 8) 山本敬, 川口正美, 加藤忠哉, Polym. Preprints, Japan, 43, 3878 (1994)
- 9) 薬師寺大二, 酒井清孝, 菊池明彦, 桜井靖久, 岡野光夫, Polym. Preprints, Japan, 44, 2780 (1995)
- 10) 喜多英敏, 田中一宏, 岡本健一, 同上, 44, 1375 (1995)
- 11) 田中裕子, 中原佳子, 高压ガス, 32, No.12, 989 (1995)

2. 3 アメニティーコントロールマテリアル

(1) アメニティーコントロールマテリアルのもつ意義

人間の居住空間を快適なものに維持しようという試みは古くから続けられている。強い日光が射し込む時は窓にカーテンをおろし、眩しさと温度上昇を防いだり、伝統的な建築様式で高湿度をやわらげようとする工夫はその典型といえる。近年は、エアコンディショナーの発達により、部屋を好みの温・湿度に保つ事も容易になったが、一方で、電力消費量の激増、都市の温暖化などといった問題も生じるようになってきた。温度計で気温を測り、高ければ自動的に透光量を調節するといったシステムも作られているが、システムを動かすためのエネルギーが余分に必要になることが問題である。

以上のような問題を解消するために、材料自身が温度や湿度あるいは光量などの外部環境の変化を感知し、その材料が他のエネルギーを使わずに快適な環境を維持していくというアメニティー・コントロール・システムの開発が望まれる。このように自ら外部環境の変化に対処していく材料は自律応答材料であり、これを有効に活用しようという研究・開発が近年報告されはじめて非常に関心が高まってきている。

次節では主に特許情報の検索により引き出された研究例を記すと同時に、今後の実用化にあたり不十分な点、望まれる改良点について指摘する。

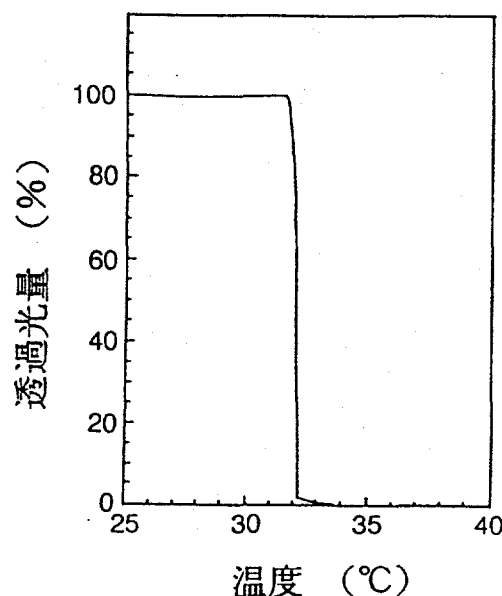


図1. PVME水溶液の透過光量の温度依存性

(2) 既存の研究例

i) 透過光量の制御

熱応答性高分子（例えばポリビニルメチルエーテルやポリ-Nイソプロピルアクリルアミド）の水溶液あるいはゲルは室温において透明であるが、これを昇温すると曇点と呼ばれる温度（30℃付近）で白濁し光を透さなくなる。¹⁻²⁾（図1参照）この現象は温度変化に応じて透明性を減じ、外部からのエネルギーを使うことなく光の透過量を制御するシステムへ応用することが期待できる。例えば日光の入射によって自動車内や住宅内の温度が上がる場合に、このシステムによって透過光量を制限し快適温度を維持することが出来れば冷房施設に要するエネルギーの低減にもつながる。熱応答性高分子に親水基を導入すれば曇点は上昇し、逆に疎水性グループを導入すれば低下することがわかっているため、化学構造を変えて遮光温度を調節する事も可能である。

実用化にあたっては水溶液あるいはゲルの繰り返し応答性や耐久性を増すこと、また曇点の設定を容易に変更できるようにするなどの改善が必要になると思われる。

ii) 調湿材、結露防止材

種々の高吸水性ポリマーの中には吸水性とともに吸湿性を併せて示すものもある。図2は高吸水性ポリマーが周囲の湿度変化にตอบสนองして調湿作用を示している様子である。³⁾ 90%RHという高湿度のときには重量が増加しポリマーが吸湿しているのに対して、60%RH程度の低湿度になると重量が減少して放湿していることがわかる。この性質を利用して一定空間を湿度調節できるものと期待される。また、高湿度時に吸湿したポリマーを強制的に乾燥させ再び吸湿剤として使用することにより、室内の除湿エアコンとしての機能を得ることも可能であろう。

高吸水性ポリマーを調湿剤として応用する際には応答性の速いことが要求され、表面積が大きく、加工しやすく、取り扱いの容易な形態が好ましい。このような観点から不織布に直接ポリマー粒子が結合した型のウェブ（織物）状ポリマーシートが適していると思われる。表1にウェブ状高吸水性ポリマーの物性をまとめておいた。⁴⁾ ウェブ状ポリマーシートは従来より用いられてきた粉体の高吸水性ポリマー紙サンドウィッチシートに比べて下記のような特性を有している。

- ① 垂直面や天井面にも使える。
- ② 粉体の脱落がない。
- ③ 膨潤してもゲルが動かない。
- ④ 作業性、加工性がよい。
- ⑤ 通液、通気性がよい。
- ⑥ 吸湿性、放湿性にすぐれている。

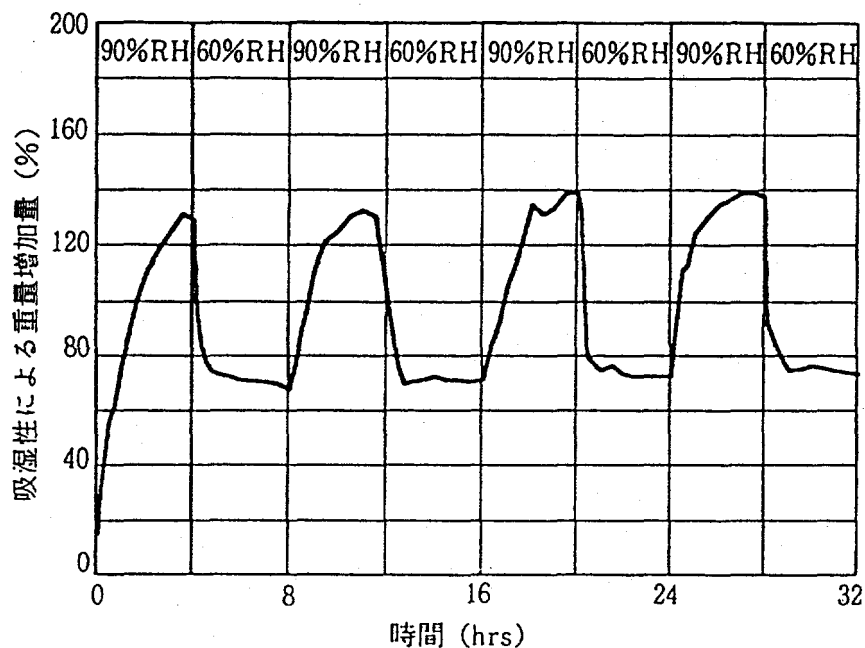


図2. 恒久水性ポリマーの吸湿・放湿作用³⁾

また、細孔中に熱応答性ハイドロゲルを保持した多孔質中空糸膜を使い、中空部分に流す水の温度を変えて透湿量を制御しようという考えがある。中空糸中にゲルの相転移温度より高い温度の、あるいは低い温度の水を流すと細孔中のゲルの相転移によりゲルの網目サイズが変化して透湿量に変化し、急速に加湿したり、加湿を抑えたりする事が可能となる。ハイドロゲル単独の場合より、機械的強度が強く、中空糸状であるため接触面積を広くする事が出来ると言われている。室温でゲルの相転移を起こさせれば、室温に応じた調湿も可能となろう。⁵⁾

近年、住宅や倉庫など多くの場所で結露の問題が起こっている。住宅では密閉状態が改善されてきていることと、冬季に石油ストーブを多用することから冷たい壁面で結露が生じやすくなってきている。エアコン周辺、金属製屋根の下、金属壁面裏など結露を防ぐ必要のある箇所は多い。

この問題について、高吸水性ポリマーを用いた種々の結露防止策が考案されており、開発にあたっては高吸水性材を結露する箇所へいかにして固定化するかが焦点になっている。ポリマーを微粒子にしたのち塗料に配合して天井や壁面へ塗布する方法や、シート状にしたポリマーを壁や天井に貼りつける方法などが考え出されているが、中でも上述したウェブ状ポリマーシートが特に使い易く効果もよく現れたという。⁶⁾ 例えば冬期間、大量に雪が積もる地域にある地下倉庫内では天井、壁面におびただしい結露が生じ貯留物がぬれてしまうという被害が起きていた。これに対しウェブ状ポリマーシートを地下倉庫の天井に貼るだけで長期間、貯留物が結露水に濡れる被害を防げたという報告がある。⁷⁾

表1 ウェブ状高吸水性ポリマーの物性⁴⁾

	A	B
吸収倍率		
脱イオン水	5000 g/m ³	800 g/m ³
	75 g/g	12 g/g
生理食塩水	1000 g/m ³	500 g/m ³
	17 g/g	8 g/g
吸湿量	45 g/m ³	50 g/m ³
(@25℃, 90%RH)		
厚さ	0.2mm	0.2mm
秤量	70 g/m ³	70 g/m ³

iii) 芳香剤揮散制御材

相転移温度を持ち、温度変化に应答して膨潤-収縮の体積変化を引き起す感熱性高分子ゲルは医薬の放出制御材として研究されているが、芳香剤の揮散を制御する材料としての応用も期待されている。香料の放出操作は次の三つのものが有力視されている。⁸⁾

①蒸散口面積の調節：感熱性ゲルの膨潤-収縮挙動を利用して低温時には開き高温時には閉まる蓋を用いて蒸散を制御する。

②香料移動速度の調節：液体性芳香剤の吸い上げ芯を感熱性ゲルによって上下動させることで、低温時は芯と蒸散部が接触して香料を移動させ高温時には離して移動を停止させる。

③蒸散面の表面積の調節：吸い上げ芯の上端を蒸散部とする場合に、芯の上下動により低温時に蒸散面を大きくし、低温時に小さくする。

このような芳香剤に使用する感熱性ゲルには、機械的に蓋を開閉する駆動性と温度変化に対する速い応答性が要求される。

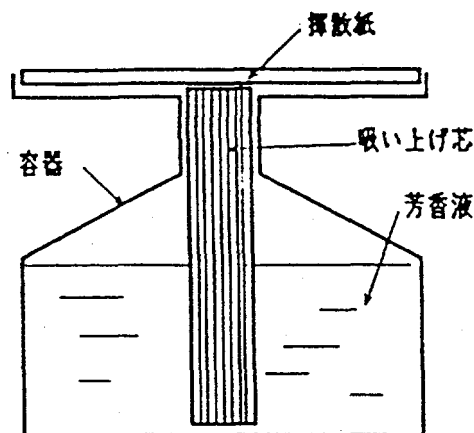


図3 芳香液揮散制御の基本原理⁹⁾

一方、常温で水に溶解し昇温すると凝集またはゲル化を起こし不溶となる感熱性ポリマーの性質を利用して芳香液の移動速度の調節への応用が検討されている。調節機構は図3に示す芳香剤において芳香液にポリマーを溶かし込んでおけば、高温時には不溶化して吸い上げ芯の目詰まりを起こし芳香液の移動速度を調節するというものである。

種々の感熱性ポリマーについて試験を重ねた結果、メチルセルロース (MC) について良好な結果が得られたという。^{9, 10)} MCは香料による相転移温度の変動をほとんど示さない。また、MC水溶液は昇温するとゲル化する性質を有しているがゲル化温度にも香料の影響はあらわれない。さらに含有させる界面活性剤にも影響されない。

MCを蒸散抑制剤として用い実際の芳香液に必要な処方・性能安定性を考慮して、夏期屋外に自動車を駐車した時の車内温度の条件で実用性能を調べてみた。芳香液の蒸散速度変化を測定した結果を図4に示す。MC無添加の芳香剤は、高温時には常温時の約10倍の液が蒸散してしまうが、MCを加えた場合には無駄な蒸散の約40%を抑制できた。芳香液が無くなるまで同様の温度変化を繰り返してみてもMCの蒸散抑制効果は同様に認められ、なおかつ常温へもどったときにも芳香液の透明性が損なわれることはなかったという。この芳香剤の高温時における蒸散抑制機構について、模式図を図5に示した。

MCによる香料の放出制御では、少量の添加により高い抑制効果が得られることからコスト的にも優れており、またMCは食品にも用いられる安全な物質であることが利点と言える。

揮散制御材による香料の放出制御について、その特徴を以下に列挙した。

- ①香料の放出は揮発性液体の空中への蒸散により行われる。
- ②用いられる揮発性液体は、数十種類の成分の混合物である。ゆえに揮発性の優劣に応じて成分の減少に偏りが生じ香調の変化を来す。
- ③温度や湿度など香料の蒸散に影響を与える環境条件が使用中に変化する。炎天下で高温になった自動車の中で使われる芳香剤はその典型である。

これらの特徴を考慮すると、揮散制御材に求められる点は、

- ①香りを長期間持続させること (徐放性)
- ②使用期間中できるだけ香りの強さや香調に変化がないこと (持続性)
- ③周囲の環境変化に影響をうけないこと (耐環境性)

に集約される。しかしながら現状では時間の経過とともに蒸散速度が低下し成分が変化することが避けられていない。これを前述の目標へ近づけるための研究が続けられている。

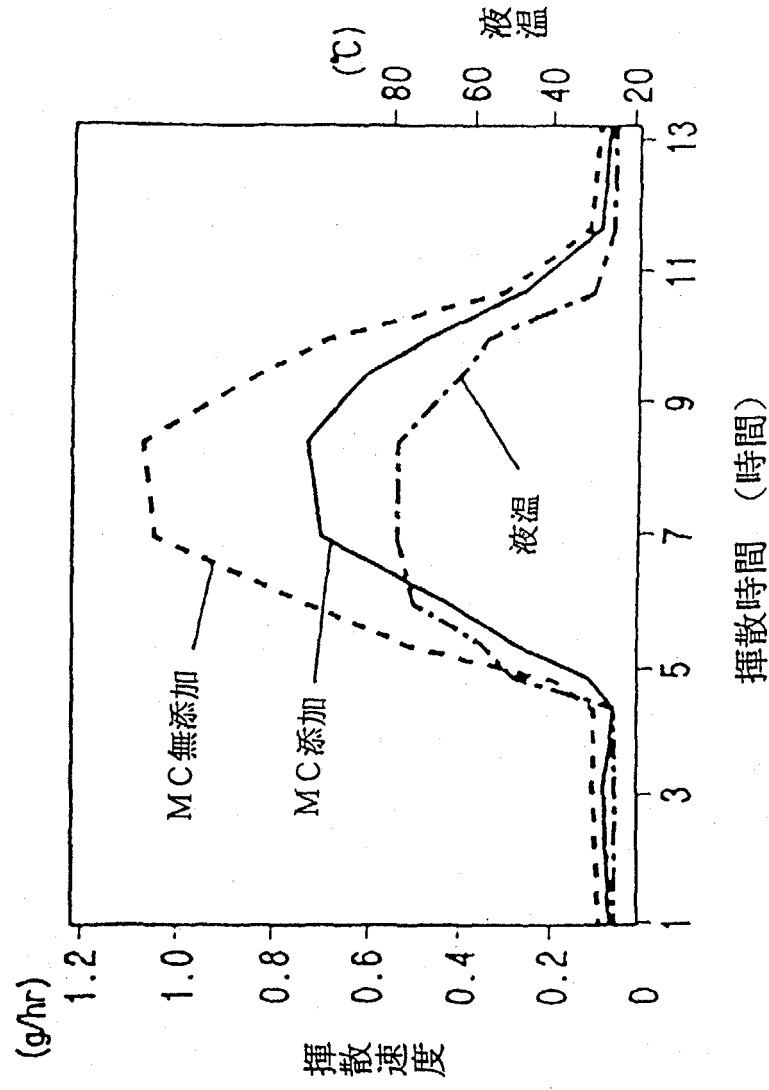


図4. MC添加による揮散抑制効果⁹⁾

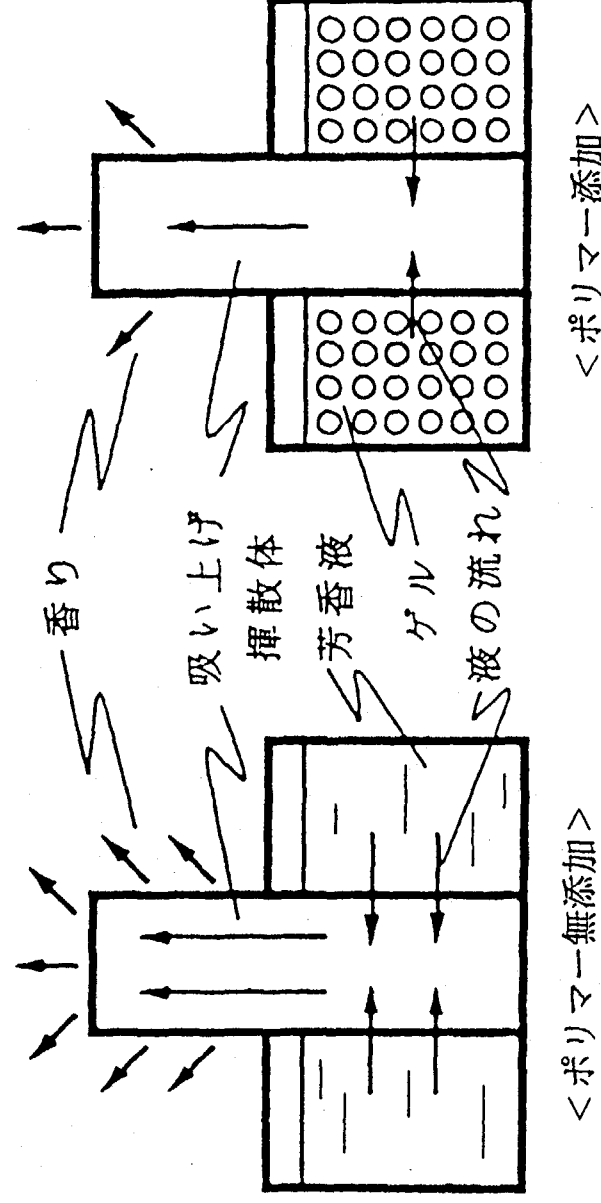


図5. MCを添加した芳香剤の揮散抑制機構⁹⁾

iv) 湿度センサー、漏水検知器

高吸水性高分子は乾燥状態において電気絶縁性であるが、吸水状態では導電性を示すので、湿度センサー／水分センサーとしての利用も考えられる。図6に示したように高吸水性高分子（リン酸エステルモノマーを加え高吸湿性にしたもの）上に、くしの歯型の電極を設置すると湿度センサーを構築できる。¹¹⁾ 湿度感知部が架橋高分子なので、高湿度下でも電解質が溶出しないといった利点がある。また図7に示したように汎用の高吸水性ポリマーを層状に加工した後、2枚の電極ではさんだ構造の素子も考案されており、感水分センサー、漏水検出器など種々の用途への応用が期待される。¹²⁾ 漏水検知器の使用例では、倉庫などの床面上に設置しておいて漏水時や浸水時に報知信号を出したりする使用例がある。複雑なスイッチング回路や増幅回路がなくてもそのままプザーやランプを作動させる電流がオン・オフできて機構が単純である点や保守・点検が楽で故障しにくい点などがすぐれている。

こういった湿度センサーや漏水検知器を構築するにあたっては、設定する湿度や水量を容易に変更できるようにすることが必要であり、さらなる改良の余地がある。

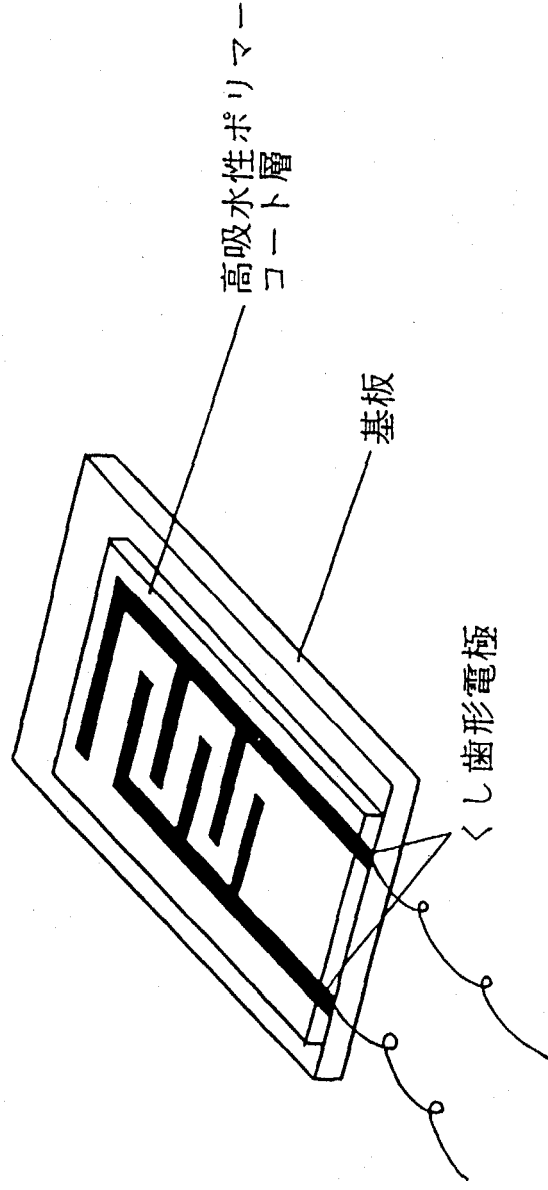


図6. 湿度センサー¹¹⁾

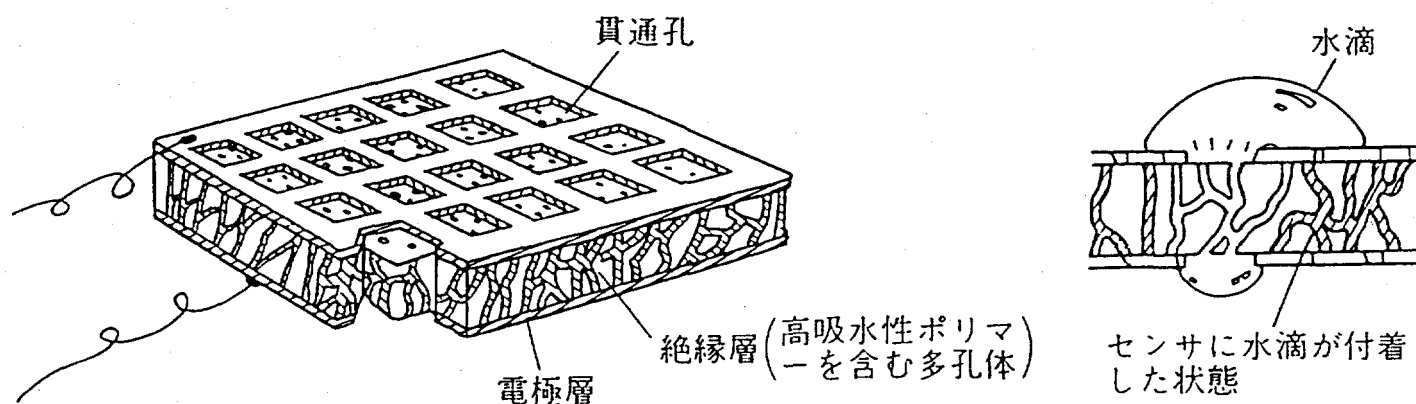


図7. 水分センサー（漏水検知器）¹²⁾

V) 振動吸収材・防音材

住宅やビルなどの壁面で音のエネルギーを反射したり吸収して、音の侵入を防ぐのも快適環境の維持には欠かせない技術である。コンクリート壁は主に反射による遮音効果に優れ、布のカーテンは音のエネルギーを繊維間に含まれる空気の振動による摩擦で熱エネルギーに変換し吸収している。しかし、布のような多孔質通気性材料の吸音・遮音では、低い音（低周波数の空気振動）は通り抜けてしまう。

シートあるいはパネル状の高吸水性高分子ゲルを用いた低周波用防音材が研究されている。¹³⁾ 既存の布製カーテンを併用すると、低周波数音の吸・遮音にも有効である。

(3) おわりに

以上みてきたように、高吸水性ゲルや感熱性ポリマーを有効に活用した研究・開発が近年になって報告されはじめアメニティ・コントロール・マテリアルの分野は非常に高まりを見せている。しかしながら現在のところ、自律応答材料による環境の制御は実用化されていない。アメニティ・コントロール・マテリアルの開発は上述したように大変有益なシステムが得られるだけに今後強く要請される課題であり自律応答材料への期待も大きい。

参考文献

- 1) H. Ichijo, O. Hirasa, R. Kishi, M. Oowada, K. Sahara, E. Kokufuta, S. Kohno, Radiat. Phys. Chem. 46(2), 185-190 (1995)
- 2) O. Hirasa, S. Ito, A. Yamauchi, S. Fujishige, H. Ichijo, "Polymer Gels" (De Rossi et.al. Ed), Plenum, New York, 247-256 (1991)
- 3) 下村忠生、機能性高分子ゲルの開発と最新技術 (長田義人他監修)、CMC、pp.248-256、(1995).
- 4) 特開平 5 - 1 0 5 7 0 5
- 5) 特開平 7 - 6 8 1 4 1
- 6) 特開平 4 - 1 4 0 1 3 5, 1 4 0 1 3 9, 特開平 5 - 7 7 3 6 6, 特開平 6 - 3 4 1 1 7 3, 1 1 6 4 0 3
- 7) 「雪の冷熱エネルギー利用システムに関する実証試験報告書」, (財) エンジニアリング振興協会 (1992)
- 8) 特開平 7 - 1 8 7 2 6 7、特開平 7 - 1 7 8 1 5 6
- 9) 特開平 7 - 1 7 8 1 5 6
- 10) 柴谷治雄、野村竜志、高須真樹、谷山秀樹、インテリジェント材料、5(1)、5(1995)
- 11) 特開昭 5 9 - 9 4 0 5 5
- 12) 実開昭 6 1 - 8 7 3 5 1、実開昭 6 1 - 1 0 4 3 5 0
- 13) 特開昭 6 0 - 5 9 3 6、実開昭 6 1 - 8 6 0 8 7、

2. 4 ライフケアマテリアル

材料技術の発展は、くらしを豊かにする上での様々な役割を担おうとしているが、医療や介護においては大きな変革をもたらす可能性がある。とりわけ刺激に応じて自律的に形態を変化させる材料は、医療や介護の技術への応用が期待されており、本節ではライフケアに用いられる自律応答材料について、その重要性、条件、種類、用途などについて調査研究した結果をまとめ、今後この分野でどのような研究課題があるかについて述べる。

(1) 医療機器用自律応答材料の重要性

健康な時の生活は自由な面が多いが、健康を損なうとたちまち様々な制約に縛られてしまうため、治療を受けている際のクォリティーオブライフは、高齢化社会を迎えることから、今後ますます重要な社会的課題と見なされている。このようなクォリティーオブライフを高めるための技術的要件は、医療技術や医療機器の開発にあると考えられ、とりわけ新しい機器による向上効果の可能性は極めて高い。治療の面だけでも、経皮的な手術など、患者への負担が少ないものや、人工臓器のような機器による医療の開発の必要性は高まっている。

(2) 医療機器用材料の条件

自律応答性の材料を医療用の機器に用いる場合には、生体に直接接触れることを考慮する必要がある。一般的に合成材料は生体にとって異物であり、様々な反応を引き起こす可能性がある。そのため医療用材料は一般に次のような条件が考慮されるべきであるといわれている。

表1 医療用材料の条件

組織適合性がある
血液適合性がある
軟質である
生体からの作用で機能が低下しない
滅菌ができる
品質管理ができる

これらの条件は、程度の差こそあれ、高分子系の材料が適したものと見ることができ、高分子を基軸とした素材で材料開発を行うことが有望である。もちろん、血液適合性など

生体材料そのものでも困難な条件もあり、それぞれに限定された用途に応じて、高分子系のみならず、生体系材料や無機質、金属などとの複合化の可能性を検討すべきである。

介護や介助といった目的に使う材料の場合は、人間の肌に直接触れる機器や道具として、やはり軟質な動力源の機能を持つものが考えられる。この点でも、ソフトな材質で力を発生する高分子系の材料が求められているといえる。

このような機能を持つ生体での組織は筋肉に代表されることから、筋肉を模倣する人工材料という範囲でとらえることも、一面であろう。

筋肉による動力発生の特徴は、筋収縮機構と熱発生を解明したA.V.Hillにより、「筋肉によるエネルギー変換には内燃機関と本質的に異なる点がある。それは内燃機関が高温熱源と低温熱源という温度差のあるシステム間においてのみ作動することに対して、筋肉は一定の温度で作動できる点である」と指摘されているが、化学エネルギーから運動への直接的なエネルギー変換は効率面でも理想的なシステムである。

また、筋肉は加重に応じて自律的にエネルギー消費が制御され、その意味で自律分散的な制御機構を内包したシステムであるともいえる。さらに個々の素子の集合体として働くため、いくつかの素子に故障が生じて、全体としては支障が生じない仕組みが得られている。このことは、化学反応が分子的レベルでの統計的な平均化を行うのに対して、ユニットの数のレベルでの統計的扱いができる機構をもつこと示しており、このような中間の階層でも統計的に扱えるだけの数から構成されることが、制御の安定性に寄与していると考えられる。逆に、このように高度に集積化された素子を個々に制御することは不可能なので、素子自体に自己制御性が要求されることになる。

(3) ライフケア用自律応答材料の種類

材料の種類としては、生体機能の模倣として、刺激信号で形状が変化したり、刺激に応じて力を発生する材料であるとともに、人間との直接のインターフェイスとなる部分を構成できるものが該当すると考えられる。その中で、数種類に分類するとすれば、刺激の種類、素材の種類、用途の種類等で分けることが考えられるが、現在知られている具体的な材料の例が少ないために、細かく分類しても該当する材料がないのが現状である。

刺激の種類として、熱、光、イオン濃度（pHなど）、特定物質濃度、電気などが挙げられ、それぞれに応答する材料も見つかっているが、まだ初歩的な段階にすぎない。

素材としては、多くが高分子ゲルの仲間であり、分子のネットワーク構造の広がりの変化により、体積変化するものが中心である。ただし、もっと別の形態での分子の集合状態変化により体積が変化（あるいは力が発生）するものも大いに可能性がある。

用途面で分類でも、現状ではその用途の要件を満たす材料が得られていないため、材料を分類すること自体は困難であるが、それぞれの用途が特徴的に必要とする材料特性は分類できる。その内容については、(4)で述べる。

(4) ライフケアへの応用

ライフケアマテリアルとして、最終的に用いられる用途のイメージとしては、次のような医療用機器が想定できる。

表2 自律応答材料のライフケアへの応用

埋め込み型人工臓器

人工脾臓

人工声帯

人工心臓

手術用機器

内視鏡

マイクロ外科機器

医療ロボット

看護機器

治療用自動装置

i) 埋め込み型人工臓器

生体の器官が機能を十分果たせなくなった場合に、その機能を補助するかまたは代行するものが人工臓器であるといわれている。とりわけ埋め込み型は、大きさや使用期間、生体との適合性の面で厳しい要件が求められる。

人工脾臓はインシュリンの放出制御を行うものであり、タンクとポンプを備えた全くの機械が現状では用いられているが、刺激応答性の材料が活用できる用途と期待されている。ただし、この用途においても、高分子ゲルによる透過制御だけではなく、人工筋肉的な能動素子によるポンプ機能やバルブ機能による実現も期待できる。

人工声帯は小さな力発生でも高度に制御できれば適用できる人工器官の例と考えられる。声帯や内臓に限らず、目や耳などでの微小な筋肉が必要な部分にはこのような人工筋肉としての応用が考えられる。

心臓は能動的な内蔵の代表であり、このような強力なポンプを刺激応答性の材料で作ってしまうことは、かなり困難と見られているが、一つの大きなポンプで代替するのではなく、小さなポンプ機構の集合で対応することは可能である。特に人工素材が直接血液に触れる構造では、血液適合性が要求され、極めて困難な状況にあるが、血管の外側から力を加えて血流を補助する機構であれば、その問題を回避できる可能性がある。このような分散型補助人工心臓は、刺激応答性の材料特性さえ飛躍的に進展すれば可能となる領域の一つである。

人工臓器にはさらに様々なものが想定されるが、一般的に筋肉の機能が適用できるものには、可能性がある。筋肉自体を代替する真の意味での人工筋肉も、この種の材料開発の延長線上に位置している。

ii) 手術用機器

ライフケアマテリアルとして応用する上で、最も単純で直接的な用途として考えられるのが、低侵襲性の外科手術用の機器である。その一例は能動機構を持った内視鏡であり、心臓の冠動脈手術や腹腔での手術にも適用できるが、特に脳内での血管内手術では画期的な効果が期待できる。

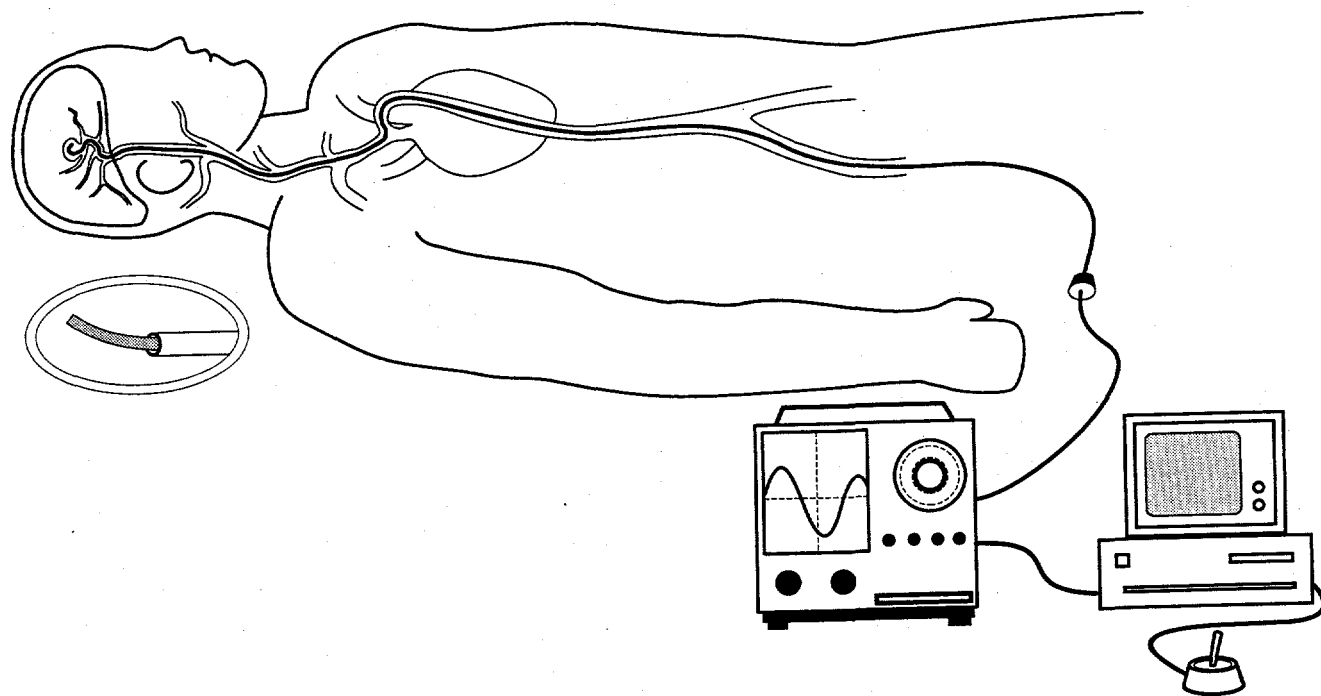


図1 脳血管内手術用能動内視鏡とその先端部の概念図

従来の極細経の内視鏡の先端には能動機構がなく、血管の枝分かれした部分での方向の選択は困難で試行錯誤的な操作に依存していたが、先端の形状を制御できるようになれば、確実に血管の正しい方向に内視鏡を導くことができ、安全で手早く患部まで到達できるようになる。そして、その径が細くなればなるほど体内のどこにでも達することができるようになり、ほとんどの内科的および外科的治療をこれで行うこともあり得るだろう。

また、マイクロ外科手術では、目や細い血管に対する手術など、従来の堅くて大きな道具では困難であったものも、刺激応答性の材料の実現により、安全で容易になると考えられる。

iii) 医療ロボット

看護用にロボットの力を借りることは、今後の高齢化社会には必要不可欠なことがらと見なされているが、人の力と調和したような柔らかいロボットは、既存の硬質な材料や機構では不可能であろう。当面はロボットというよりも、もっと単純で単機能な小型の道具のようなものから、取りかかることになるのではないだろうか。例えば、患者の洗髪をする機械を想定しても、それは食器洗い器と自動肩たたき器の折衷のようなものでは無理であり、人の体を支えたりするしなやかな動作の能動材料が求められる。すなわちこの場合も人間の筋肉と同様の機能を持つ材料が必要であろう。

あるいは、治療の面でもロボットの役割は大きくなり、とりわけ手術などで直接に患者と触れる装置は、柔らかい動作を必要とする。例えば歯科治療用のロボットで、患者の口を開けさせておくための機構には、柔軟な力のコントロールが望まれ、材料特性による自律的な力制御が期待される。

(5) ライフケアマテリアルの研究開発課題

材料に要求される特性は、(2)に医療機器用材料の条件としても述べたが、自律応答性の面から、さらに開発を必要とする課題が多くある。

i) 応答感度

刺激の種類は、(3)にも記したように多様であるが、それぞれの刺激の強さに応じて、出力すなわち応答結果の大きさが変化するわけで、この比である感度は自由に設計できるのが好ましいが、一般的にはさらに感度を高める必要がある。つまり、より微弱な刺激によって大きく動作することが望まれる。

刺激対応答の非直線性は、用途により必要となることもあるが、それはむしろ後述のイ

ンテリジェント性として考慮すべき事柄である。すなわちプロセッサ機能である。

一般論として、材料の応答感度を高める手法はないが、材料の構造の乱れをなくすとか、応答結果の拡大機構を構造的に導入することなどが、検討されるべきであろう。

ii) 応答速度

速度も用途に応じて好ましい値があるはずではあるが、やはり高速化が望まれている。その目標値としては、多くの場合、生体の筋肉の応答速度が考えられる。このことは、多くのライフケア用途において、筋肉以上の高速性は必要ないと見なしているからである。

しかしながら、この目標は決して容易ではない。高分子ゲルなどの網目構造の膨潤・収縮挙動は拡散の限界で速度が規制され、速度はゲルの大きさの自乗に反比例する。このためより小さな（あるいは細い、薄い）ユニットの集積構造を作ることが、速度向上の手段となる。さもないと、網目構造の拡散に類する機構以外の応答メカニズムによるものを検討する必要があるだろう。

iii) インテリジェント性

材料の応答特性そのものが、安定な状態を自然に維持したり、あるいは生体の要求に応じて応答性に制御が働くことが必要とされている。例えば、人工心臓の場合でも、生体の状況に応じてどのように心拍出量を制御するかが重要であるが、生体では、このような制御が中枢神経によるコンピュータ的な制御だけではなく、末端の器官が持つ自律的な制御と協調して働いている。人工的な材料においても、電子回路による制御と材料が内包する自律的で分散的な制御機能が補いあって、全体の生体模倣型の高度な機能発現が可能になるものと考えられる。

一方、材料の機能に生体を真似たものを付与するには、生体がいかにしてそのような複雑な機能を発現させているかの、機構を知る必要がある。ほとんどの場合、生体は蛋白などの巨大分子の高次構造や蛋白等の集合体の構造、膜の構造、細胞の構造、組織の構造など階層的な構造で持って機能を発現させている。この点から、人工材料も階層的な構造を形成させることなしに、高度な生体模倣機能を発現させることは困難ではないかと推察される。ただし、生物学的手法や機械的手法ではなく、あくまで化学プロセスに技術基盤をおいた化学的材料調製手法として考えると、分子の集合状態のコントロールを行うことによるアプローチが、最も有効かつ見通しの得られやすいアプローチだと見なすことができる。

2. 5 評価技術 (構造・応答機構)

刺激応答ゲルの研究は、応答速度・変換効率・強度・耐久性・生体適合性の向上を目指して、合成と変形現象の解析が主になされてきた^{1)・2)・3)}。一方、ゲルの刺激応答機構の解明は究めて重要であるにもかかわらず、まだ十分になされていない。これはゲルの構造と物性を正確に測定するための方法と手段が確立されていないことに起因する。

ゲルは従来の固体・液体・気体とは異なる物質状態であり、1) 開放系・2) 非線形応答・3) 構造不均質系・4) 構造階層性・5) 動的構造などの特異的な性質をもつことから、従来用いられてきた物質の測定・解析・評価法がそのままでは用い難い。しかしながら、ゲルの刺激応答機構を探ろうとする試みは、測定・解析手法の工夫によって徐々に進められており、新たな知見も得られている。以下に各測定法の特徴を、ゲルの評価技術の確立という側面からまとめる。

(1) 蛍光法

蛍光プローブは①マイクロ環境プローブ、②分子運動プローブ、③マイクロ構造プローブの3つに分類され、各々①環境の疎水性・粘性、②局所回転運動・コンホメーション変化・拡散速度・分子内および分子間反応速度、③官能基間および分子間距離・分子配向状態・分子凝集構造に関する情報を与える⁴⁾。これを応用して蛍光プローブを共重合によってポリアクリルアミド (PAAm) ゲルに導入し、pH変化^{5)・6)・7)}・溶媒組成変化^{8)・9)・10)}によって引き起こされたゲルの体積相転移に伴う蛍光挙動を測定したマイクロ環境や分子運動の研究が行なわれている。

堀江らの研究グループはマイクロ環境プローブの一つであるダンシル基 (図1) でラベルしたPAAmゲルを合成し、水/アセトン溶媒の組成変化によるゲルの体積相転移を蛍光測定によって解析した⁸⁾。その結果、図2 (a, b, c)⁹⁾に示したように、アセトンの割合の増加によるゲルの体積減少 (図2 a) にともなって蛍光発光ピークの波長が減少し (図2 b)、高分子主鎖の疎水性相互作用が高くなることとともに、相転移点 (アセトン60%) ではゲル中のダンシル基周りの環境の親水性が特異的に高くなるかまたは運動が激しくなったことがわかった。図2 cに示したようにPAAm鎖中のダンシル基の回転拡散係数Drはアセトン60%の点で不連続に変化し、コイル-グロビュール転移が起こっていることを示唆し、さらにゲルではこの点でマイクロ環境が著しく動的に揺らいでいることが明らかとなった。この他、蛍光プローブをポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPA) ゲルに導入して溶媒組成^{11)・12)}や温度変化¹³⁾による体積変化が研究されている。

蛍光法はプローブの合成や系からの不純物の除去などの点で試料調製が容易ではないが、ミクロな領域の構造・相互作用・運動を調べるのに有利な方法である。

(2) NMR法

NMR法はゲルの構造と運動の両方を測定可能な方法で、さらにゲルを構成する網目高分子の主鎖・側鎖、また溶媒・対イオンなどの特定の部位の観測ができる。試料を壊すことなくそのままの状態での測定でき、時間変化を追跡したり、空間における位置情報を得ることも可能である。ゲルの網目高分子の運動は対応する直鎖状高分子に比べて束縛されており、この構造や運動の観測にはパルス飽和移動/マジック角回転 (PST/MAS) 法などを用いた固体高分解能NMR法が有効である¹⁴⁾。

直流定電場下での高分子電解質ゲルの収縮は電場方向において非対称的に起こり、水の放出も一方の電極からのみ起こる。そこで収縮機構の解明のためには、ゲルの構造や運動を空間における位置情報として捉える必要が生じる。ゲルの構造や運動を空間的に測定する手法としてNMRイメージングがあり、ゲル中の溶媒の拡散¹⁵⁾・¹⁶⁾や、応力印加によって発生したゲル中のひずみと水の運動¹⁷⁾の研究がなされ、この手法がゲルの構造と運動の研究に有力であることが明らかとなった。

安藤らの研究グループは、直流定電場下でポリメタクリル酸 (PMAA) ゲルが収縮する過程を¹H NMRイメージングによって解析した¹⁸⁾。膨潤度36のPMAAゲルに3Vの直流定電圧を印加し、ゲルの内部の電場と平行な面における水の¹Hスピン密度の時間変化がスピンエコー法を用いたNMRイメージングで測定された。得られた画像データを三次元ヒストグラム化したものを図3に示す。電圧を印加していない場合には水がゲル全体にわたってほぼ均一に分布しているのに対して、電圧を印加すると水が陽極から陰極へ移動していき、収縮が進行しているのがわかる。また、水の運動性の空間分布の変化を¹H スピン-スピン緩和時間 (T_2) 測定によって求めると図4のようになる。この図よりゲルの陽極側の収縮した部分の水の運動が束縛されていくことが明らかとなった。さらに、ゲルの収縮過程においてゲル内に図5に示すような4つの領域が出現することが見い出された。このようにゲルの電場に対する応答は、不均一で空間依存性をもった構造変化過程であるので、ミクロ領域の反応とともにマクロな応答の空間分布を観測する必要があることがわかる。したがって、ゲルのミクロ環境とマクロ応答との相関を明らかにするためには、NMRイメージングを含めた画像解析法が今後ますます重要になるだろう。

(3) X線散乱法

ゲルのような無定形物質の構造解析には電磁波散乱法が有力である。電磁波としてX線を用いた小角X線散乱法では約1000Åまでの散乱体の空間相関に関する情報が得られる。

ジェランなどの多糖は温度変化によって可逆的にゾル-ゲル転移を起こし、含まれた金属イオンの種類により、転移温度やゲルの弾性率などの特性が変化する¹⁹⁾。筆者らの研究グループでは、熱可逆的なゾル-ゲル転移に伴うジェランガムの構造変化を小角X線散乱法によって解析した²⁰⁾。ジェランガムの3%水溶液は60℃では含まれるカチオンの種類にかかわらずゾル状態であるが、10℃に冷却するとNH₄⁺型・Na⁺型はゲル化しないのに対して、K⁺型・Cs⁺型はゲル化する。この試料の60℃と10℃における小角X線散乱プロフィールを図6に示す。10℃では散乱ベクトル0.05Å⁻¹付近の位置にピークが観察され、ドメインの形成とドメイン間の静電反発が示唆される。この静電反発は糖鎖周囲に凝集したカチオンによると考えられる。また、断面のギニエプロットより評価した糖鎖の断面半径は冷却によって増加することから、低温では2重螺旋構造が形成されていることが示された。ゲル化するCs⁺型では断面半径は7Åにも達することから、2重螺旋部が会合し架橋ドメインを形成すると考えられる。K⁺とCs⁺のX線散乱能の差を考慮すると、Cs⁺型からK⁺型の過剰散乱強度を差し引いて得られた散乱プロフィール(図7)はCs⁺の溶液中の集合状態を反映する。その集合状態はゾル状態では半屈曲性構造をとり、ゲル状態では中空円筒構造をとることが明らかとなった。この結果より、ジェランガムのゲル化は従来提唱されたイオンブリッジによるものではなく、2重螺旋形成により疎水化した部分の会合によると考えられる。

(4) 中性子散乱

中性子散乱法は原子の位置や運動状態に関する知見を得ることができ、ゲルの研究に用いられることが多い弾性散乱は静的構造を調べるのに適している。中性子散乱法では、試料中のHとDの置換によるラベルや、測定対象と媒体とのコントラストを自由に変えることができる。また、中性子は物質透過力が大きく塩素や硫黄などのX線の吸収が大きい原子を含む試料にも適用することができる。

ゲルの構造研究に小角中性子散乱(SANS)を用いた例としては、水/ジメチルスルホキシド(DMSO)混合溶媒系のポリビニルアルコール(PVA)の研究²¹⁾、PAAmの橋かけ度の研究^{22), 23)}、ホウ酸イオンで橋かけしたPVAゲルの研究²⁴⁾などがある。柴山らのグループがPNIPAゲルの構造解析にSANSを用いた研究では、網目高分子の体積分率が0.083のPNIPAゲル(溶媒:D₂O、29℃)は、相関長(ξ)が52.8Åの動的ゆらぎと静的不均一性による

151Åの回転半径のクラスターが共存する構造をとっていることがわかった^{25), 26)}。

ゲルの構造研究において中性子散乱法の有用性は今後ますます高まるであろうが、測定結果から誤った結論に到達しないように、解析で見ている空間スケールを十分認識することと、構造的にあらかじめ予見出来るモデルを立てて構造を推論する必要がある²⁴⁾。

(5) 動的光散乱

動的光散乱 (DLS) 法からは分子の流体力学的な大きさとその分布や相互作用を見積もれ、拡散に関する知見を得ることができる。及川らの研究グループは、物理的橋かけおよびグルタルアルデヒドを用いた化学的橋かけによって得られるゼラチンゲルの網目構造を、DLS法を用いた弾性率・協同拡散定数・slow modeの相関長等の評価から調べた。その結果、化学的橋かけの増加によって物理的橋かけサイトである微結晶相の生成が抑制され、その数が減少することが明らかとなった²⁷⁾。

一方、良溶媒中のゲルでは、高分子網目の拡散が直鎖状高分子の準希薄溶液中での協同拡散と同様に考察でき、DSL法による測定の結果から、拡散係数がゲル中の網目の体積分率の0.75乗にほぼ比例し、網目濃度の増加とともに拡散係数が増大することが見い出された²⁸⁾。その他、DLS法によってPAAmゲルの臨界現象²⁹⁾も解析されている。

DLS法は数十nmから100nm程度の領域における構造の均一性・不均一性や微結晶サイズについての情報を与えるが、動的な情報から流体力学的モデルを使って幾何学的なディメンジョンを評価するため、静的電磁波散乱 (光・X線・中性子) の方法と併用し、モデルに依存するあいまいさをなくす必要がある。

(6) 超音波法

超音波法は水和したゲルの網目や溶媒の部分モル体積・部分モル熱膨張・部分モル断熱圧縮などの体積挙動の測定に用いられ、その結果からゲル中に働く相互作用についてミクロレベルの情報が得られる。測定においては、ミリ秒オーダーの体積挙動変化を測定することが可能で、温度などの環境変化に対するゲル中の応答を動的に観測できる。

中村らのグループは、加熱・冷却によって起こるジェランガムのゾル-ゲル転移にともなうゲル中の相互作用の変化をシングアラウンド法によって解析した^{30), 31)}。ジェラン水溶液を冷却していくと、ゲル中を伝わる超音波の相対速度 ΔV ($=$ [試料溶液の音速] - [溶媒の音速]) は増大するが、30℃付近のゾル-ゲル転移点 (T_c) でいったん減少し、その後再び増大していく。この結果より、 T_c でジェラン鎖と相互作用していた水が脱水和し、高分子鎖がコンホメーション変化を起こすことがわかった。ジェランのコンホメーション

変化は円偏光2色性(CD)スペクトル測定の結果からも支持された。また、ジェラン水溶液にNaClやKClなどの塩を加えると、Tcが増大するとともに ΔV の変化も大きくなることから、塩の添加によって高分子鎖における静電反発が抑制され、ゲル化におけるランダムコイルからヘリックスへの転移が促進されると考えられている。

(7) 粘弾性

ゲルのゾル-ゲル転移・体積相転移・外力による変形に対する応答を解析したり橋かけ構造を考察するために、ゲルを粘弾性物質と捉えて変化に対する緩和が調べられている。粘弾性測定は、DSL法²⁸⁾・DSC³²⁾・光散乱法³³⁾などの他の測定法で得られたデータとあわせることによって有力なゲルの構造解析手法となっている³⁴⁾。

中村らのグループはザンサン³⁵⁾や3ジェランガム³⁶⁾・³⁷⁾のゾル-ゲル転移を粘弾性測定によって解析した。その結果、例えばジェランガムでは、温度変化に対するゲルの状態が、1) 粘性領域(60-48℃)、2) 粘弾性領域(47-42℃)、3) 臨界ゲル領域(41℃)、4) 粘弾性固体領域(40-25℃)、5) 弾性領域(<24℃)の領域に分類された。臨界ゲル領域はゾル-ゲル転移点に対応する。臨界ゲル状態を除いて、各々の領域でジェランガムの粘弾性挙動がWilliams-WattsやCole-Coleなどの特定の緩和関数で表現される³⁶⁾・³⁷⁾。この結果を用いれば、ある濃度・温度における試料の粘性率や弾性率を求めたり、ゾル-ゲル転移点・臨界濃度・臨界温度を決定することができ、構造変化にともなう試料の力学的挙動に関する知見を得ることができる。

この他、Winter³⁸⁾らや荻野³⁹⁾・⁴⁰⁾らのグループが独自の方法により、ゾル-ゲル転移点やゲル化点を評価している。

(8) 共焦点レーザー顕微鏡

試料を立体的な画像として非破壊で観測するために共焦点レーザー顕微鏡が用いられる。特にゲルのように、立体的な構造体を形成し、その応答や構造の変化を三次元空間的に解析することが重要な材料の場合には、共焦点レーザー顕微鏡を用いた観測(Laser Scanning Confocal Microscopy, LSCM)が有用である。廣川らのグループは合成温度の異なるPNIPAゲルの構造をLSCMで観測・解析した⁴¹⁾。その結果、32℃で合成したPNIPAの網目高分子鎖は、ゲル中で凝集して点在した構造をとり、他の温度で合成したものよりも高分子鎖のクラスター間の距離が大きく、溶媒の占める体積がより大きい分布をとることがLSCMによる二次元断層像からわかった。PNIPA溶液は32.6℃に曇点をもち、PNIPAゲルは33℃に体積相転移点をもつことから、32℃で合成したゲルはこの転移による凝集構造をとった網目

を形成していることが明らかとなった。系統的に観測断面を変えてゲルの LSCM 像を集積し、これを計算機によって処理すると、ゲルの三次元透視画像を再構築することができる。得られた画像から、ゲル中の網目高分子の構造解析が三次元空間的に行なえる。分解能は μm オーダーであるが、この手法を用いれば、動的なゲルの応答過程が立体的に解析できよう。

参考文献

- 1) D. DeRossi, K. Kajiwara, Y. Osada, A. Yamauchi (eds.), *Polymer Gels - Fundamentals and Biomedical Applications*, Plenum Press (1991).
- 2) S. M. Aharoni (ed.), *Synthesis, Characterization, and Theory of Polymeric Networks and Gels*, Plenum Press (1992).
- 3) T. Tanaka, Y. Osada, S. B. Ross-Murphy, R. A. Siegel (eds.), *Polymer Gels and Networks - Special Issue: Tsukuba Symposium on Polymer Gels and Networks*, 2, No.3-4 (1994).
- 4) 堀江一之, 高分子ゲルアニュアルレビュー, 4-12 (1992).
- 5) Y. Hu, K. Horie, H. Ushiki, *Macromolecules*, 25, 6040 (1992).
- 6) Y. Hu, K. Horie, T. Torii, H. Ushiki, X. Tang, *Polym. J.*, 25, 123 (1993).
- 7) Y. Hu, K. Horie, H. Ushiki, *Polym. J.*, 25, 651 (1993).
- 8) Y. Hu, K. Horie, H. Ushiki, F. Tsunomori, T. Yamashita, *Macromolecules*, 25, 7324 (1992).
- 9) Y. Hu, K. Horie, H. Ushiki, T. Yamashita, F. Tsunomori, *Macromolecules*, 26, 1761 (1993).
- 10) Y. Hu, K. Horie, H. Ushiki, F. Tsunomori, *Eur. Polym. J.*, 29, 1365 (1993).
- 11) M. Asano, K. Horie, T. Yamashita, *Polym. Gels and Networks*, 3, 281 (1995).
- 12) M. Asano, F. M. Winnik, T. Yamashita, K. Horie, *Macromolecules*, 28, 5861 (1995).
- 13) K. Horie, M. Asano, *Prep. 4th Symposium on Polym. Gels*, 73 (1995).
- 14) H. Yasunaga, I. Ando, *J. Mol. Struct.*, 301, 129 (1993).
- 15) L. A. Weisenberger, J. L. Koenig, *Macromolecules*, 23, 2445 (1990).
- 16) R. A. Griested, J. L. Koenig, *Macromolecules*, 25, 1229 (1992).
- 17) H. Yasunaga, H. Kurosu, I. Ando, *Macromolecules*, 25, 6505 (1992).
- 18) T. Shibuya, H. Yasunaga, H. Kurosu, I. Ando, *Macromolecules*, 28, 4377 (1995).
- 19) H. Grasdalen, O. Smidsrød, *Carbohydr. Polym.*, 7, 371 (1987).
- 20) Y. Yuguchi, M. Mimura, H. Urakawa, K. Kajiwara, S. Kitamura, *Polym. Prep. Jpn.*, 44, 1696 (1995).
- 21) 梶慶輔, 高分子ゲルアニュアルレビュー, 7 (1989).
- 22) A. M. Hecht, R. Duplessix, E. Geissler, *Macromolecules*, 18, 2167 (1985).

- 23) E. Geissler, A. M. Hecht, F. Horkay, M. Zrinyi, *Macromolecules*, **21**, 2594 (1988).
- 24) 柴山充弘, 第5回高分子ゲル研究会講座, **1** (1990).
- 25) M. Shibayama, T. Tanaka, C. C. Han, *J. Chem. Phys.*, **97**, 6829 (1992).
- 26) M. Shibayama, T. Tanaka, *Adv. Polym. Sci.*, **109**, 1 (1993).
- 27) 及川英俊, *Polym. Prep. Jpn.*, **41**, 3207 (1992).
- 28) T. Tanaka, L. O. Hocker, G. B. Bevedik, *J. Chem. Phys.* **59**, 5151 (1973).
- 29) T. Tanaka, S. Ishiwata, C. Ishimoto, *Phys. Rev. Lett.*, **39**, 474 (1977).
- 30) Y. Tanaka, M. Sakurai, K. Nakamura, *Food Hydrocolloids*, **7**, 407 (1993).
- 31) Y. Tanaka, M. Sakurai, K. Nakamura, *Food Hydrocolloids*, (1996) in press.
- 32) H. Moritaka, K. Nishinari, N. Nakahama, H. Fukuba, *Food Hydrocolloids Structure, Properties, and Functions*, **105**, Plenum Press (1994).
- 33) N. Lehn, G. Weill, J. Fran is, *Macromol. Symp.*, **93**, 163 (1995).
- 34) 野瀬卓平, 4 高分子ゲルの物性, 有機高分子ゲル, **28**, 学会出版センター (1990).
- 35) K. Nakamura, *POLYMER GELS Fundamentals and Biomedical Applications*, **57**, Plenum Press (1991).
- 36) 中村邦男, 田中穰, 桜井雅男, *FFI*, **167**(1), (1996).
- 37) K. Nakamura, Y. Tanaka, M. Sakurai, *Carbohydrate. Polym.*, (1996) in press.
- 38) H. H. Winter, F. Chambon, *J. Rheol.*, **30**, 411 (1986).
- 39) T. Shimazaki, Y. Baba, K. Ogino, *Polymer J.*, **24**, 411 (1992).
- 40) 高橋真一, 荻野一善, 高分子論分集, **51**, 732 (1994).
- 41) Y. Hirokawa, H. Jinnai, Y. Nishikawa, Y. Kanazawa, T. Hashimoto, *Prep. "4th Symposium on Polymer Gels"*, **67** (1995).

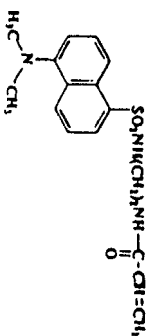


図1 ダンシル基をもつダンシルエチルアクリルアミドの構造。

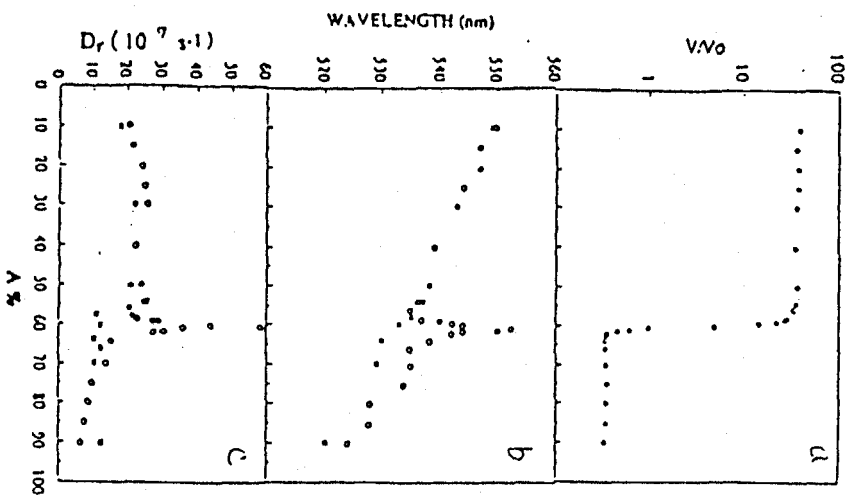


図2 アセトン分率に対するダンシルラベル化PAAmゲル (○) と直鎖状PAAm (■) の体積変化:a、蛍光発光ピーク波長:b、回転拡散係数(Dr):c。

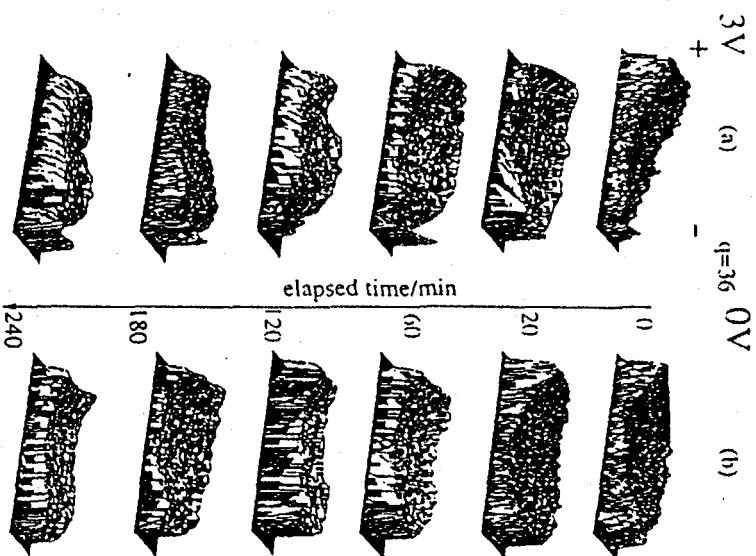


図3 PMAAゲル中の水の1Hスピン密度分布の三次元ヒストグラム。3VDC印加:(a)、電場なし:(b)。

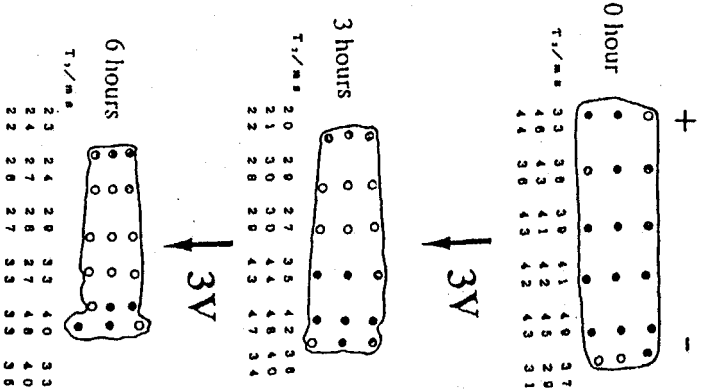


図4 PMAAゲル中の水の1H T2分布。ゲル中の○印は測定箇所を示し、その点でのT2値が下に書いてある。

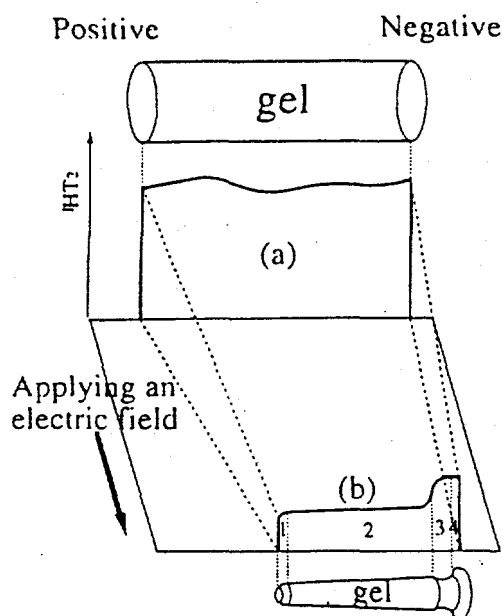


図5 PMAAゲル中の水の $1H$ T_2 分布の時間変化の模式図。電場印加前: (a)、6時間印加後: (b)。

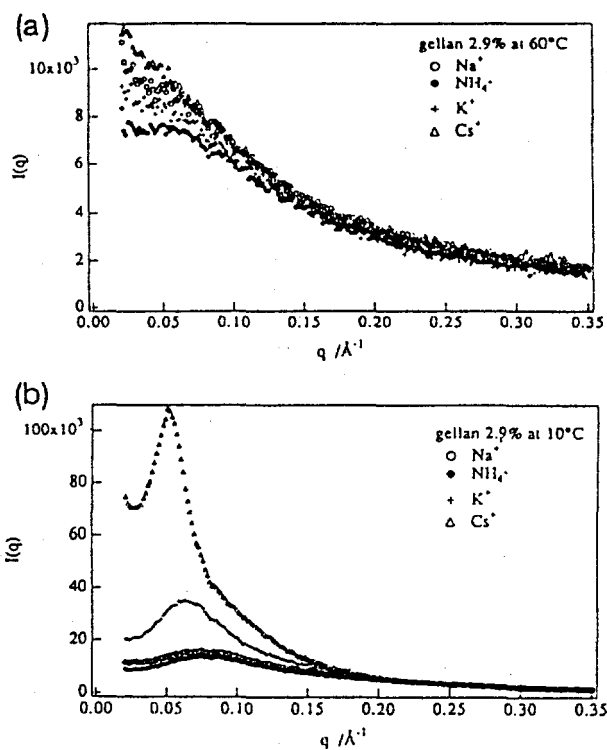


図6 ジェランガムの小角X線プロフィール。60°C: (a)、10°C: (b)。

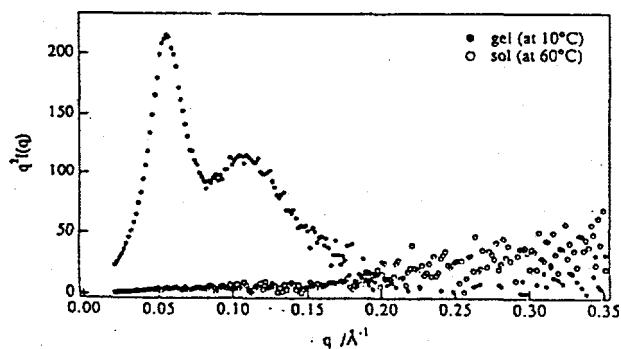


図7 Cs^+ 型ジェランガムから K^+ 型ジェランガムの過剰散乱強度を差し引いて得られたクランクプロット。

3. 基礎技術の調査研究（基礎研究）

3. 基礎技術の調査研究（基礎研究）

自律応答材料に関する基礎的研究を次の3大学への再委託により行った。

（1）生物模倣形ソフトアクチュエータ材料の開発

北海道大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 長田 義仁 教授

（2）刺激応答性高分子のミクロ構造とマクロ構造の動的相関に関する研究

京都工芸繊維大学 工芸学部 物質工学科 梶原 莞爾 教授

（3）温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用

東京女子医科大学 医用工学施設 岡野 光夫 教授

(1) はじめに

金属、セラミックス、プラスチックを三大工業材料といい、これらの材料を用いた製品が数多く上市されている。これらの物質の共通点は丈夫で硬く、扱いやすいことである。これに対しゲルは濡れていて、柔らかく、わずかな負荷ですぐ壊れてしまう。また、ゲルは化学的に不安定だし乾燥するとその性質が次第にかわっていつてしまう。それゆえこれまでのところゲルは食品、吸水剤、ソフトコンタクトレンズ、ドラッグデリバリーシステム (DDS) など限られた特殊な分野にしか使われていない¹⁾というのが現状である。

しかしながら、よく考えてみると生き物のほとんどは柔らかく、そして濡れている。何ら骨格のようなかたい構造をもたなくても立派に生きている生き物も多い。動物やヒトの筋肉はいうまでもなく、たこやクラゲなどを思い出せばすぐ分かる。高分子ゲルこそ生命活動を維持する主要な場を提供している物質といってよい。そこでは生命活動に必要な物質・エネルギー・情報の生成、伝達、変換が効率的かつベクトルの的に行われている。その秘密はゲル状態にある生体組織の秩序性と運動性にある。これらを円滑に行うために生体は柔軟性と構造規則性という相反する性質をあわせ持っており、この特性こそ生物がゲルで構成されている所以でもある。従って、ゲルには金属、セラミックス、プラスチックではできない生き物のようなアクチュエーターを作製できる可能性が秘められている。

ゲルは、外部環境と構造的に隔絶されたマイクロ環境を形成しているものの、エネルギー・物質・情報の交換可能な開放系物質なのである。ゲルを構成する高分子鎖中に固定電荷や疎水性基を導入することによって、マイクロな静電場や疎水場を自在に形成できると同時に、外界の環境変化に動的に反応し、自身の形や状態を変えるようになる。ゲルは非線形応答をする開放系物質と捉えることができるのである。

生体高分子ゲルの多くは膨潤していながらも秩序構造を持っており、外部環境に対する応答は効率的で素早い。一方、合成高分子ゲルは一般的にアモルファスであり、外部刺激による応答は非協同的であり、従って遅くて小さい。本研究は以下にアプローチで高分子ゲルの構造化とその外部刺激による特性変化を検討した。また、規則的構造を持つゲルのアクチュエーターへの応用についても検討した。

(2) ゲルの構造化

一般に合成高分子ゲルはアモルファスであるので、電場、pH、温度、光、溶媒の組成といったさまざまな外部刺激による応答は非協同的であり、従って遅くて小さい。一方、生体高分子ゲルの多くは膨潤していながらも秩序構造を持っているため、応答は効率的で素早い。

高分子に強い結晶性を有する官能基、たとえば、長鎖脂肪酸もしくは長鎖アルキルエステルを導入すると、高分子ゲルに構造規則性を持たせることができる^{2,3,4)}。このようなゲルは溶媒組成、温度変化、pH変化で可逆的な秩序—無秩序転移を起こし、構造変化に伴ってゲルの力学的特性もドラスティックに変化する²⁾。

たとえば、アクリル酸(AA)とステアリルアクリレート(SA)ゲルの場合、図1のDSC曲線から、共重合組成比 F ($F = [SA] / ([SA] + [AA])$) が0.1以下では転移のピークがないためにアモルファスであるが、 $F=0.15$ 以上では転移のピークが見られるために結晶性であることがわかった。また、 $F=0.25$ のゲルは乾燥状態ではステアリル集合体ドメインが5 nmの高次構造を示すが、膨潤すると5.88nmに増加し、水の膨潤効果が観測される³⁾。この高次構造は高分子主鎖同士が規則的に配列していることに対応すると思われる。 $F=0.25$ のゲルは温度によって融解(49.3℃)と結晶化(45.0℃)に基づく秩序—無秩序転移を可逆的にする(図1)³⁾。このことから、このゲルは温度変化によって、構造の秩序—無秩序転移を可逆的にすることが明らかとなった。このようなゲルの秩序—無秩序転移はゲルの弾性率にも著しく影響する。図2にこのゲルについて膨潤状態と乾燥状態の力学特性を示す。膨潤状態では、転移温度前後で約100倍弾性率は変化するが、乾燥状態のゲルは弾性率が温度の上昇にともない単調減少している。この現象はアクリル酸部分の水による可塑化により説明できる。アクリル酸部分は水と水和し低いガラス転移温度を示している。したがって力学特性は結晶化しているステアリル側鎖によって支配されている。一方、乾燥状態ではポリアクリル酸のガラス転移温度がステアリル側鎖の転移温度より高いため、力学強度はポリアクリル酸部分によって支配される。我々は膨潤状態のゲルを柔軟時に変形させてから冷却硬化させ、再び加熱すると、元の形に回復して形状記憶性を示す事を見いだした。図3にこのゲルの形状記憶特性を示す。まっすぐなチューブ状に合成されたゲルを転移温度以上でコイル状に変形させて転移温度以下に冷却させると、コイル状が維持されるが、再び転移温度以上に加熱されると、元のチューブ状に戻る⁵⁾。またこのゲルの形状記憶特性を定量的に測定した結果を図4に示す。転移温度以上で1.5倍に伸長した状態でゲルを25℃に冷却し、応力を除くと50℃で元の形状に回復することがわかった。このような形状記憶機能は、変形したポリマー鎖が元の状態に戻ろうとする力

をステアリング側鎖がその強い凝集力でロックしているためである²⁾。

(3) 形状記憶ゲルによる人工弁

柔軟時にゲルを変形させてから冷却硬化させた後に再び加熱すると、元の形に回復するという形状記憶ゲルによる人工弁が開発されている。図5にこのゲルを用いた人工弁のモデルを示す。この図から、転移温度以下のゲルは硬いためにビーズの重さに耐えている。しかしホースから70℃のお湯を導入するとゲルは柔らかくなりビーズの重さによってひとりでに開く。この後、弁の形状記憶機能が働き、弁は自動的に閉じる。ゲルは柔らかいので、人工臓器に使っても、人体になじみやすいという特徴がある。

(4) 秩序—無秩序転移ゲルの自発運動

側鎖に長鎖アルキル基を有するゲルを水溶性有機溶媒で膨潤させ、水に浮かべると自発的にゲルが運動を行う(図6)⁶⁾。運動の速度は並進運動の場合約5cm/s(5×5×3mmのゲル)であるが時間と共に減少し、運動継続時間はゲルのサイズに比例して長時間運動する。円形のゲルは常に力が重心を通るため並進運動をし、三角、四角形のゲルは力が重心を通らない場合が多いので回転運動を行う。

溶媒により構造転移するゲルの運動メカニズムは次の二つの過程に分かれて考えることができる。

- ① 溶媒の放出過程。ゲルは有機溶媒によって膨潤した状態ではアモルファスであり、水に浮かべるとゲルの表面から規則構造に転移しスキン層を形成しながら収縮する。ゲルは収縮するためゲル内部と外部に圧力差を生じ、中の溶媒が外に放出され、さらに水と有機溶媒との浸透圧の差によっても溶媒が外に放出される。つまり圧力差と浸透圧の差の2つによって溶媒が外に放出されると考えている。またこのゲルは不均一であるためスキン層を形成する過程でスキン層の間では隙間ができ、この隙間から溶媒が放出される(図7)。
- ② 溶媒の拡散過程。吐き出された有機溶媒は水によく混じるが、その比重が小さいため拡散と同時に素早く水面に向かって上昇していく。有機溶媒は水より表面張力が小さいため、水面上で瞬時に広がり、この広がる力によってゲルを押し。これがこのゲルの動く駆動力である(図8)。

(5) おわりに

高分子ゲルを実際にアクチュエーターに応用するには、応答速度や力学強度、再現性、

信頼性などにおいて、まだ克服すべき問題が多く残されている。これらを解決するためのアプローチとして、まず、従来アモルファスであったゲルの高次構造制御が上げられる。これにより、ゲルの変形や発生応力を集約・増幅させることができ、ゲルの仕事効率や力学強度の向上が期待できる。本研究はその一例であるが、他にも、高分子電解質ゲルに界面活性剤を吸着して規則的構造を持つゲルが電場に応答する現象を見いだしている^{7) - 11)}。

また、ゲルをセラミックスや金属、あるいはプラスチックとハイブリッド化させることにより、力学強度を高めるのも一法である。さらに、溶媒気化や気体の発生についても考慮する必要がある。不揮発性の有機溶媒に膨潤した導電性オルガノゲルの開発は、より高い再現性と信頼性をもつケモメカニカルシステムへの一つのアプローチである¹²⁾。

また、市場では数多くの機能を合わせ持つ製品が要求され、その要求も年々複雑になっているのが現状である。しかし、本研究で用いたゲルはウエットでありながら丈夫であるという相反する性質を合わせ持っているために、金属、セラミックス、プラスチックでは成し得なかった高度な機能を兼ね備えたインテリジェント材料として重要な素材になりうることは、今後十分期待できる。

引用文献

- 1) 「ゲル—ソフトマテリアルの基礎と応用」
荻野、長田、伏見、山内著、産業図書 (1991)
- 2) T. Tanaka, Y. Kagami, A. Matsuda, and Y. Osada, *Macromolecules*, 28, (1995)2574.
- 3) A. Matsuda, J. Sato, H. Yasunaga, and Y. Osada, *Macromolecules*, 27, (1994)7695.
- 4) M. Uchida, M. Kurosawa, and Y. Osada, *Macromolecules*, 28, (1995)4583.
- 5) Y. Osada and A. Matsuda, *Nature*, 376, (1995)219.
- 6) Y. Osada, J. P. Gong, M. Uchida, and N. Isogai, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 34 (1995)L511
- 7) H. Okuzaki, and Y. Osada, *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*5(5), 485(1994).
- 8) H. Okuzaki, Y. Eguchi, and Y. Osada, *Chem. Matr., Commun.* 6, 1651(1994).
- 9) Y. Osada, H. Okuzaki, and H. Hori, *Nature* 355, 242(1994).
- 10) Y. Osada, and S. B. Ross—Murphy, *Scientific American* 268(5), 82(1993).
- 11) H. Okuzaki, and Y. Osada, *Macromolecules* 27,502 (1994).
- 12) J. P. Gong, I. Kawakami, and Y. Osada, *Macromolecules* 24, 6582(1991)

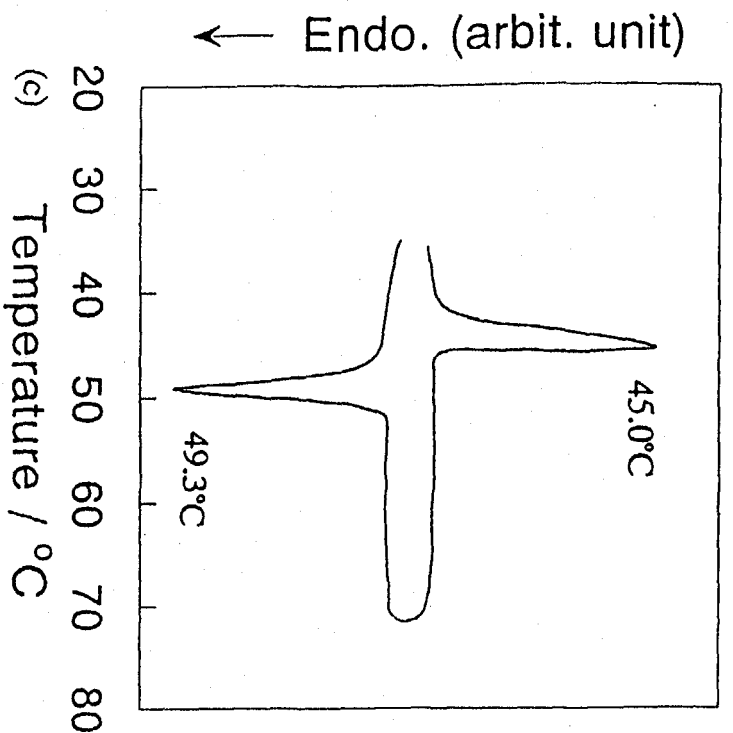
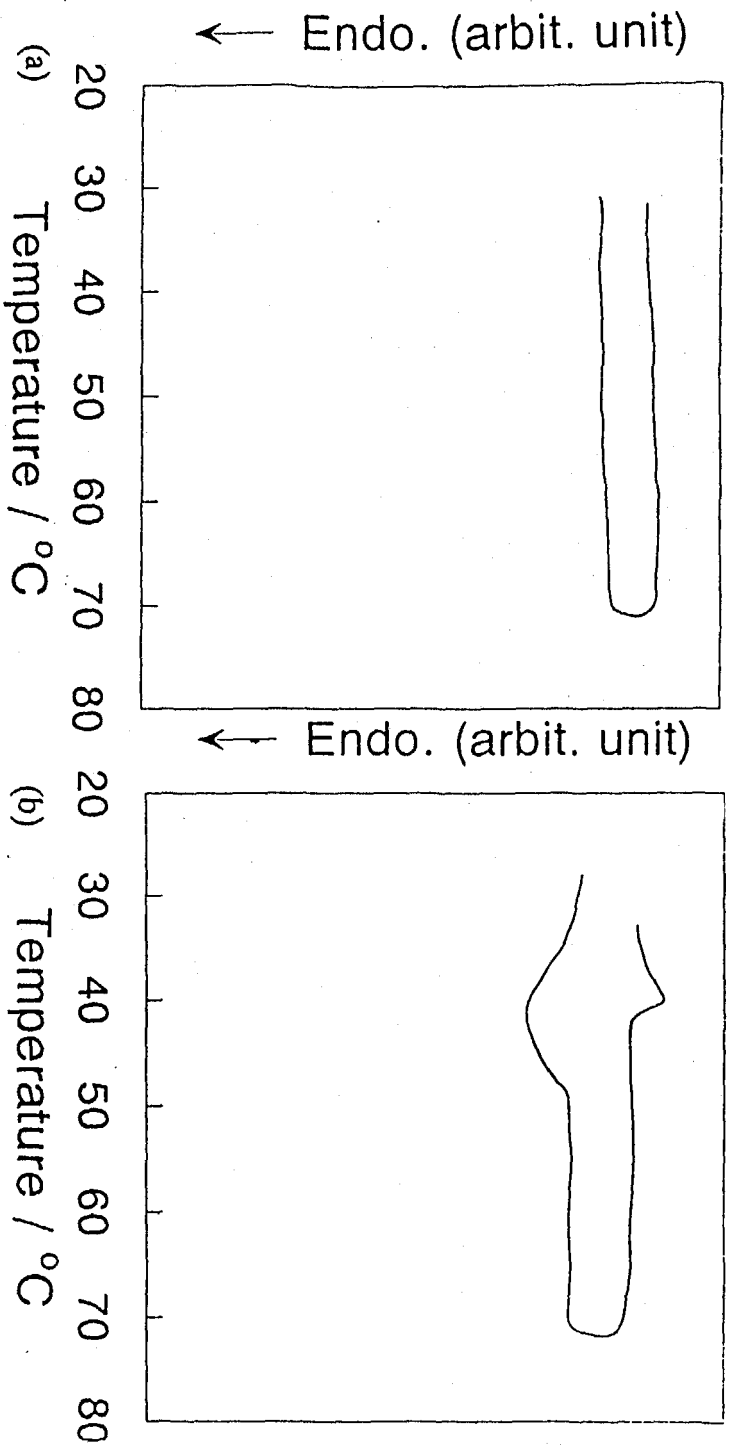


図 1 各共重合組成比 F の Poly (SA-co-AA) gel の DSC 曲線。
 (a) $F=0.1$, (b) $F=0.15$, (c) $F=0.25$.

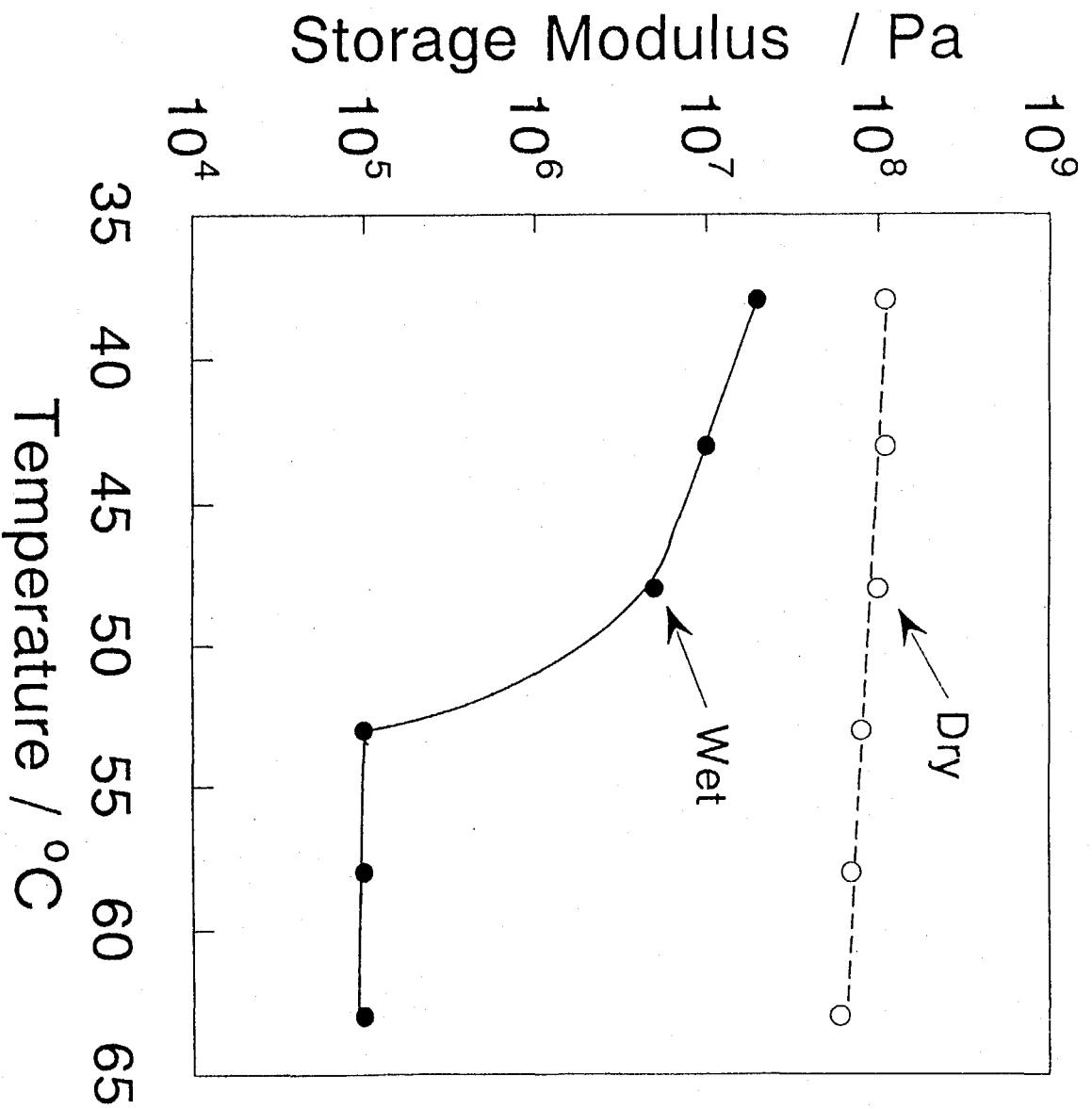


図 2 膨潤状態と乾燥状態における $F=0.25$ の Poly(SA-co-AA) gel の貯蔵弾性率の温度依存性。

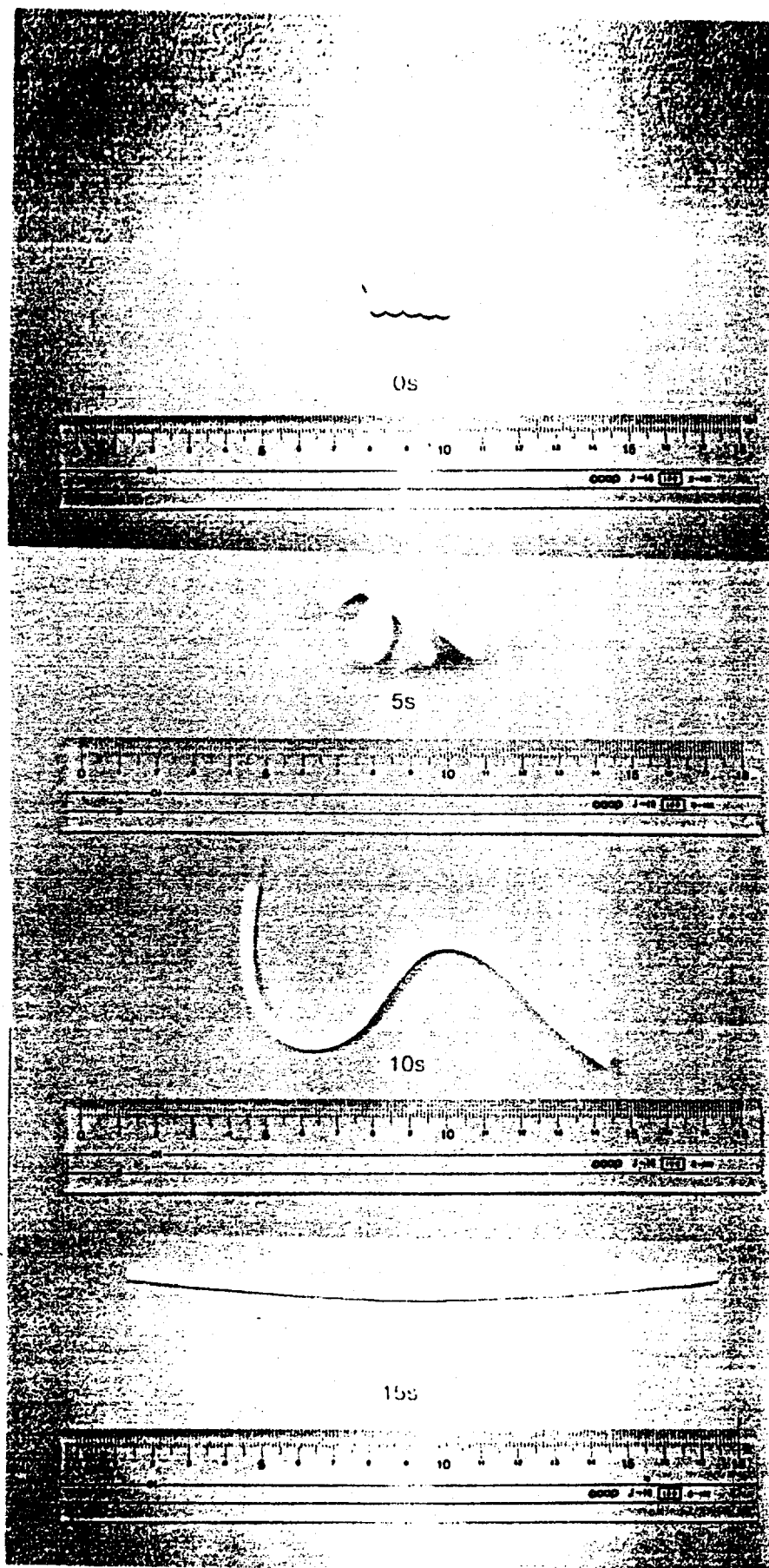


図3 $F=0.25$ のPoly(SA-co-AA)gelの形状記憶特性。
この図では、コイル状のゲルがチューブ上のゲルに戻る過程を示している。

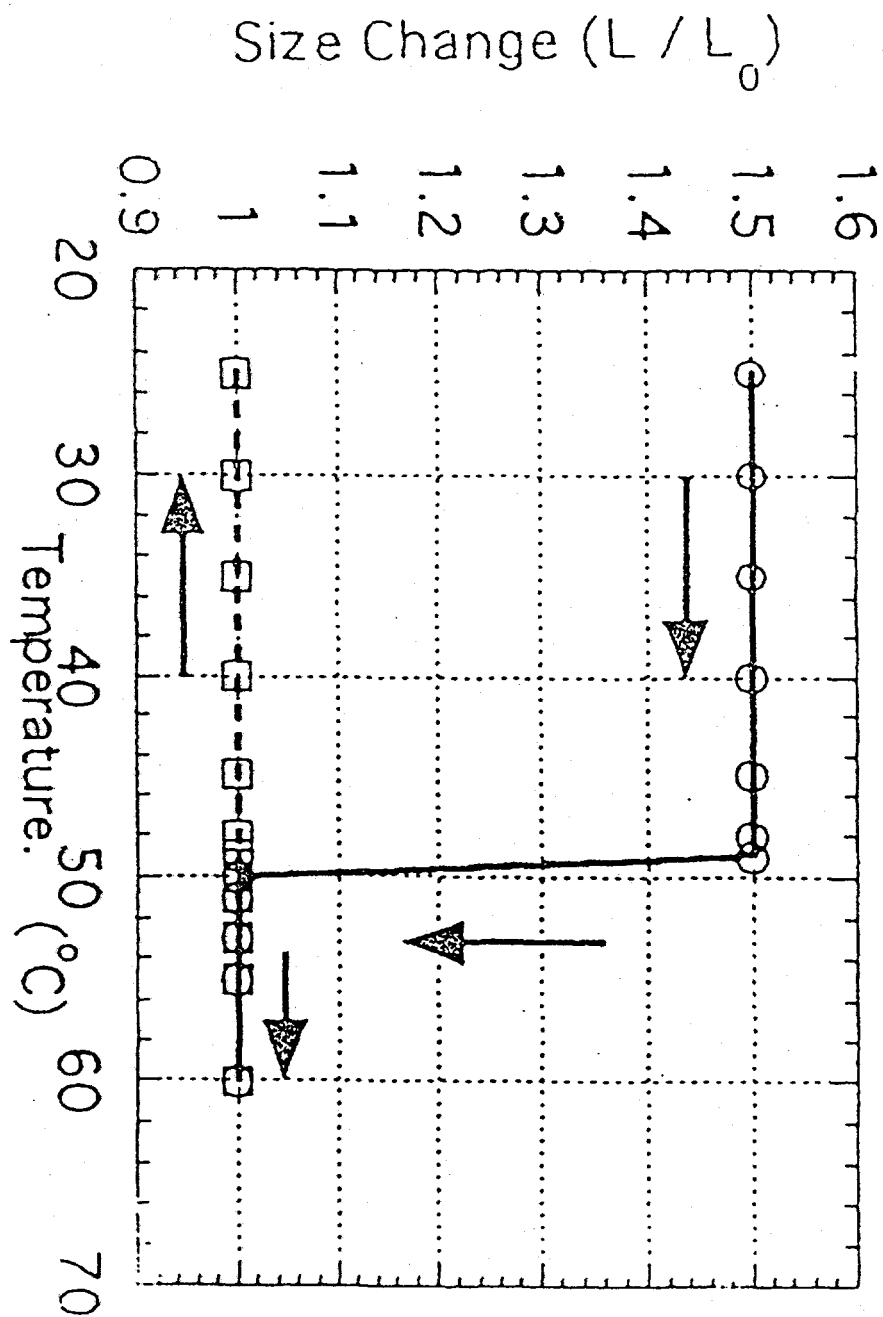


図4 TMAによる $F=0.25$ のPoly(SA-co-AA) gelの形状記憶特性の定量的評価。

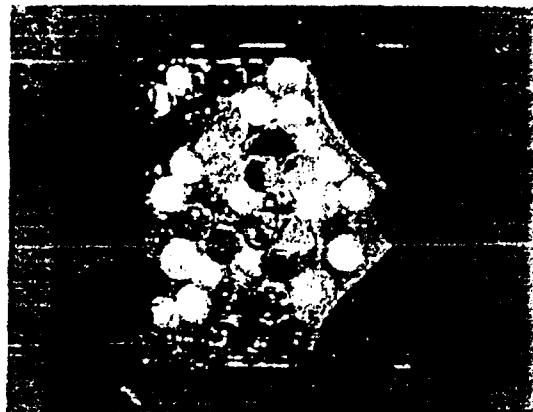
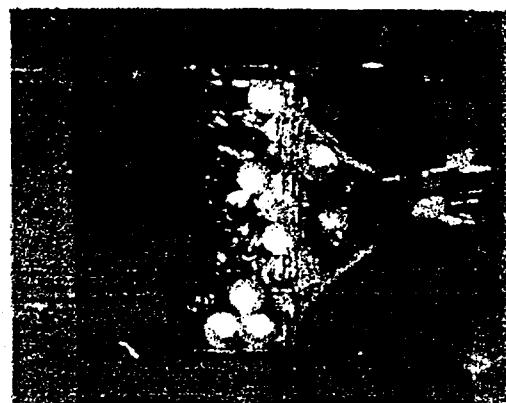
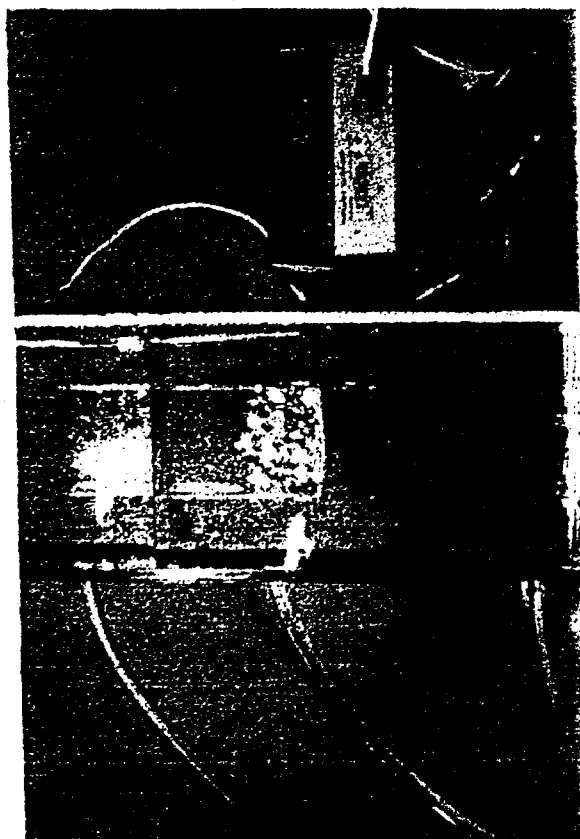
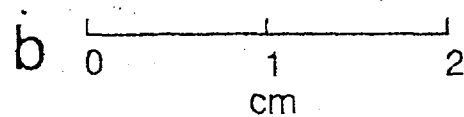
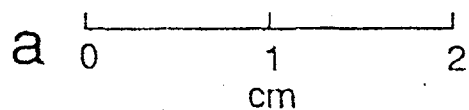


図5 形状記憶ゲルを用いた人工弁



円形ゲル



三角形ゲル

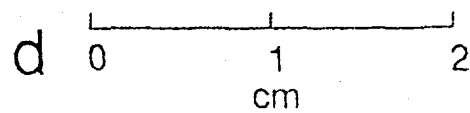
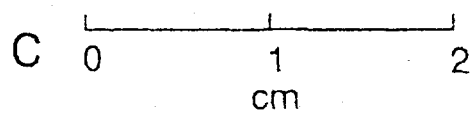
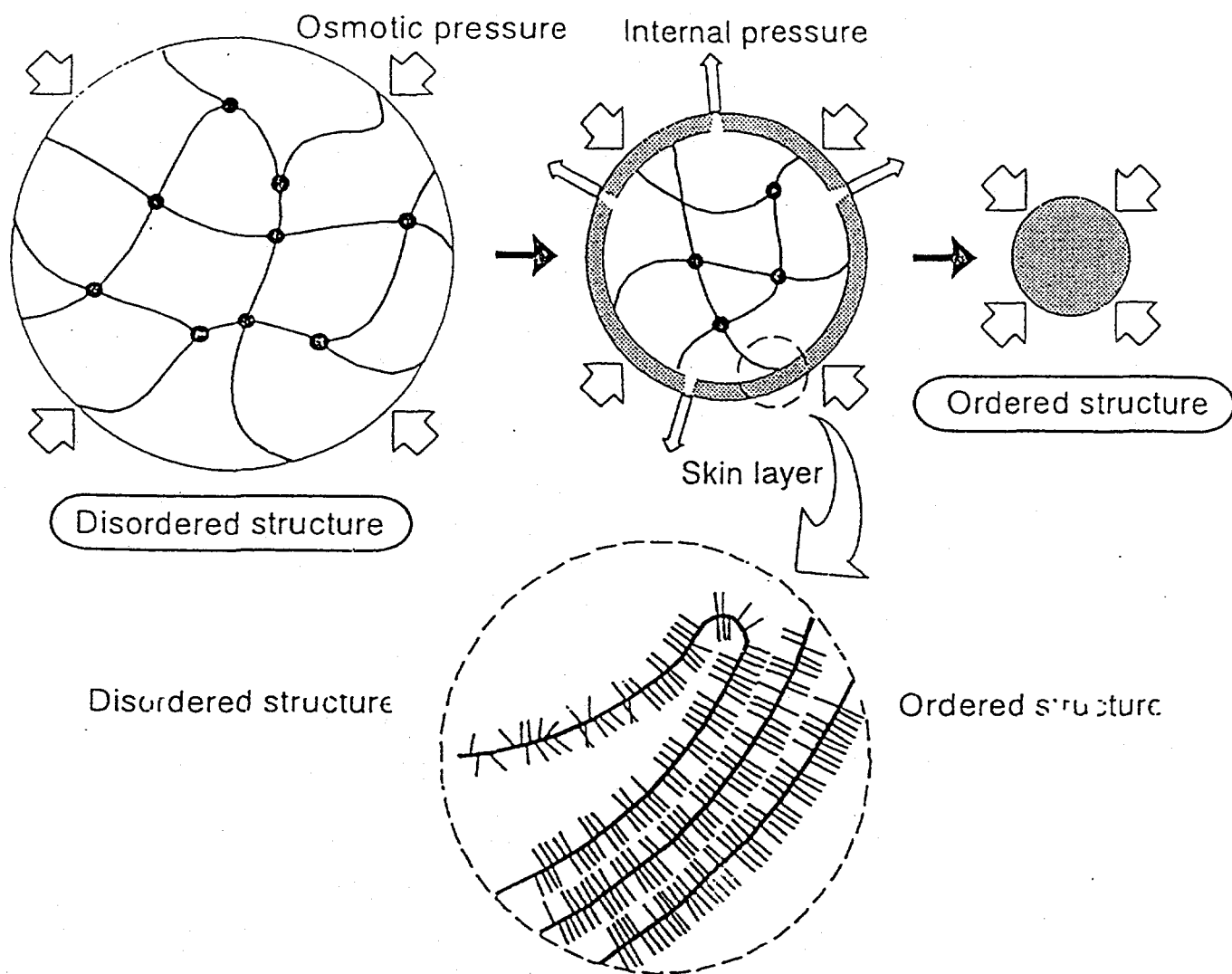


図6 規則的構造を持つゲルの秩序－無秩序を利用したゲルの自発運動。

Releasing Process of Solvent



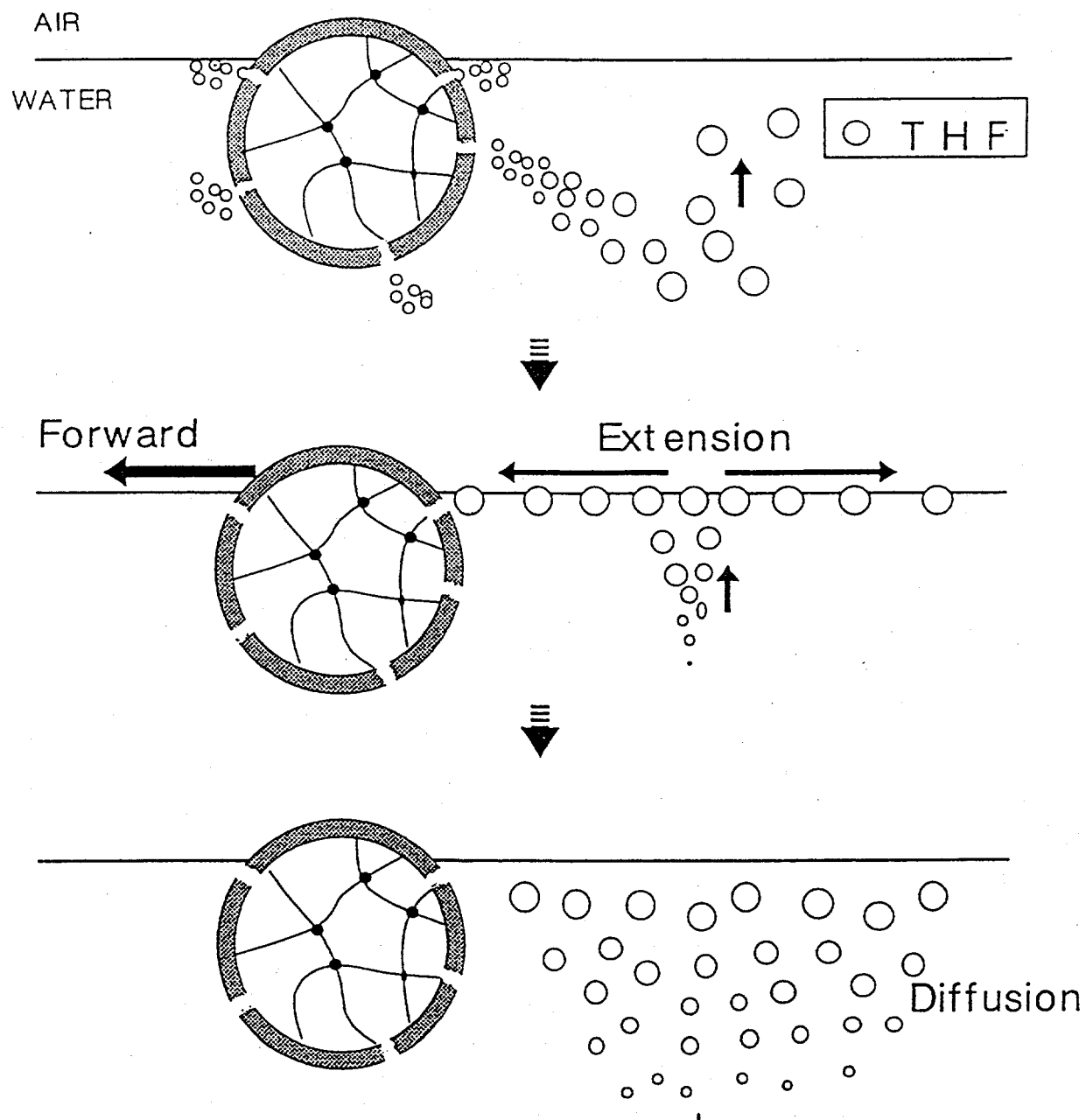
溶媒が吹き出る駆動力

浸透圧

圧力差

図7 自発運動するゲルの溶媒の放出過程。

Diffusing Process of Solvent



運動の駆動力 $\longrightarrow$ 溶媒の表面張力の差

$$F = \gamma_{\text{水}} - \gamma_{\text{THF}} - \gamma_{\text{水,THF}}$$

図 8 自発運動するゲルの溶媒の拡散過程。

(1) はじめに

ゲルは必然的に階層構造を持ち、いろいろなオーダーの構造が考えられる。「無限の構造体」であるゲルの構造を有限の枠組みの中で解析するためには、このいろいろなオーダーの構造をそれぞれ解析し、それらの構造をさらに組み立てるという作業が必要になる。これまで様々なゲルの構造解析を通して、ゲルは決して均一構造を取っているのではなく、架橋密度が異なるドメインを形成していることを示した¹⁾。例えば網目モデルを例にとると、図1に示すように架橋密度の差により、セグメント密度が密な部分と粗な部分が独立して存在する。このような構造を取るゲルからの電磁波散乱は独立した各ドメインからの散乱の和として観測されるだろう。

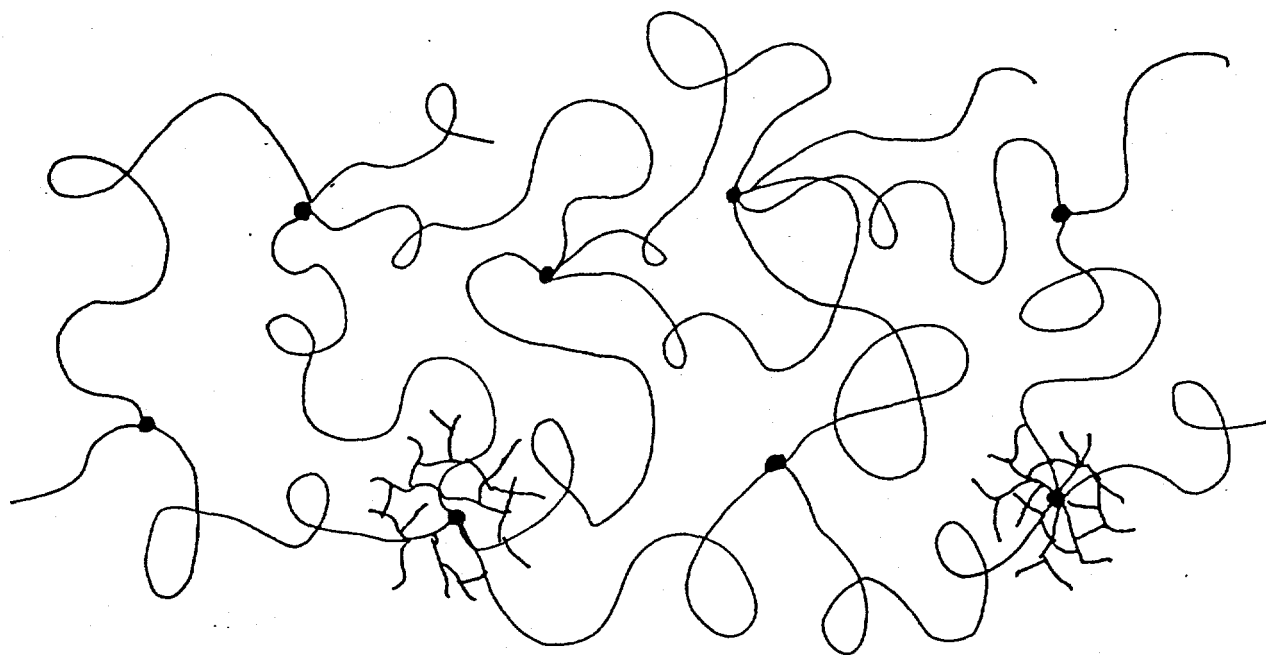


図1：不均質ゲルの網目モデル

従来ゲルの弾性挙動や膨潤挙動を記述する理論は均質な網目構造を仮定して展開されている。しかし実際のゲルは不均質構造を取り、そのために従来の均質モデルに基づく理論が現実の系に適用されるためには半経験的な修正を余儀なくされてきた。ゲルの不均質構

造を定量的に記述できれば、これまで半経験的に理解してきたゲルの構造と物性の間の相関が分子レベルで理解できることになる。本稿ではゲルの不均質構造が小角X線散乱によりどの程度定量的に理解できるか、これまでの結果をまとめることにより再考察する。

(2) 小角X線散乱

無定形物体の構造解析には光散乱法に代表される電磁波散乱法が適している。小角X線散乱を含み一般にある大きさを持った粒子（粒子径D）からの電磁波散乱では、散乱された電磁波が互いに干渉する。散乱角が大きくなると位相差が大きくなり散乱強度は減少していくが、その減少の仕方は粒子の形状に依存し、散乱角度0において最も強く、電磁波の波長を λ とすると λ/D のオーダーの散乱角で消滅する。例えば波長1.54ÅのX線を使った場合粒子径が100Åであれば0.45度、粒子径が1000Åであれば0.045度の散乱角で散乱強度が0になる。従って線源にX線を使うと、散乱角度1度以内の小角部分の散乱プロフィールから、装置上の制約もあるが約1000Å程度までの散乱体の空間相関に関する情報が得られる。

表1：X線（光）、電子、中性子散乱の特徴

Beam source	Wavelength (Å)	Wave nature	Interaction	Obtained information	Scattering amplitude* ($\times 10^{12}$ cm)	Scattering characteristics
X-ray (light)	~1 (10~10 ⁶)	electromagnetic wave	electrons	electron density distribution	H(0.14), D(0.14), C(1.01), Pd(19.30)	Increases with atomic number
Electron	~0.05	particle wave	electrostatic potential	potential distribution composed of atomic nucleus and electrons	H(-3100), D(-3100), C(-14400), Pd(-80600)	Very large
Neutron	1~10	particle wave	atomic nucleus	position and motion of atoms	H(-0.38), D(0.67), C(0.66), Pd(0.95)	Irregular, positive or negative values

* The scattering amplitude is specified at the position 1 cm from the atom scattering the incident plane wave of the absolute amplitude 1 cm.

電磁波散乱の特徴は、線源により散乱相互作用の対象が異なることである。表1にまとめたように、X線（光）、電子、中性子により波長、相互作用の仕方が異なり、そのため

得られる情報も異なってくる。従ってその特徴を組み合わせればより詳細に無定形物の構造を解析することができる。

X線散乱は電磁波であるX線と物質内の電子との電磁波相互作用により観察される散乱現象で、物質内の電子密度の空間分布に関する知見が得られる。散乱電磁波の強度は散乱された電磁波の振幅とその共やく振幅の積で与えられるから、実測された散乱強度を散乱ベクトルの大きさ $q = (4\pi/\lambda) \sin(\theta/2)$ に関して逆フーリエ変換をすれば、統計的に等方な系の場合には散乱体中の相対距離 r を隔てた2点の電子密度の空間相関を表す動径分布関数が得られる。ゲルからの散乱強度を逆フーリエ変換して得た動径分布関数はゲル中の密度の揺らぎ、すなわちゲルの構造をある程度反映している。しかし実測散乱ベクトルの範囲は限られており、またゲル自体からの散乱として見積もった過剰散乱（通常ゲルからの散乱と溶媒からの散乱の差）が本当にゲルからの散乱に対応しているのかどうかの問題もあり、まだ検討すべき点が多い。

得られた電磁波散乱データを基にしてゲルの構造を解析する場合、まず問題になるのはゲル構造モデルである。ゲルの形成が、溶液中のクラスターの形成に始まり、そのクラスターが成長し互いに境界を接し、系全体に広がった構造をとる過程であると考え、このような系からの散乱強度は個々のクラスターからの散乱の重ね合わせと、クラスターの空間分布を反映した干渉項の積により与えられる。従って結合により形成されたクラスターの存在による溶質組成の変動（具体的にはクラスターのサイズ分布とクラスターの空間分布）が分かれば散乱強度の構造因子が計算できる。ここで各クラスターはそれぞれ相関長さ ξ で定義されるドメインを形成すると考え、 ξ を越える距離ではドメインは独立で相関が無いとする。電磁波散乱プロフィールは実空間における散乱体の対密度相関関数をフーリエ変換して得られる。散乱体が独立した2つ以上の対密度相関関数で定義されるドメインから構成される場合、散乱プロフィールはそれぞれのドメインからの散乱の総和で表されるであろう。

対密度相関関数 $\gamma(r)$ は実空間における距離 r を隔てて位置する2点の電子密度の積の平均として定義される。この密度相関関数はドメイン形成機構により様々な形を取る。例えば、通常の高分子鎖の場合ガウス分布で近似できるが、密度相関関数はOrnstein-Zernicke型になり、そのフーリエ変換によりLorenz型の散乱関数が得られる。架橋が進み、架橋点近傍の高分子鎖の分子運動が束縛され局所的に凍結された不均一構造を取ると、対密度相関関数は不均質2相構造に対して提唱されたDebye-bueche型になるだろう。この場合、対応する散乱関数は、2相構造を反映して q の大きいところでPorod則（ $I(q) \sim q^{-4}$ ）に従う。更に架橋が進むとドメイン内の密度はほぼ均質になり、ドメインが剛体球

で近似できる。このように対密度相関関数はドメイン内の高分子鎖の形態、架橋度、等の因子により、表2にまとめたような形をとる。

表2：対密度相関関数と対応する散乱関数

Density correlation function and corresponding scattering function		
Specification	Density correlation function $\gamma(r)$	Scattering function $P(q)$
Sphere*	$1 - \frac{3}{4}\left(\frac{r}{R}\right) + \frac{1}{16}\left(\frac{r}{R}\right)^3$	$\left[\frac{3(\sin qR - qR \cos qR)}{(qR)^3} \right]^2$
Ornstein-Zernicke	$\frac{\xi}{r} \exp\left(-\frac{r}{\xi}\right)$	$\frac{1}{1 + \xi^2 q^2}$
Generalized Ornstein-Zernicke**	$\left(\frac{\xi}{r}\right)^{3-D} \exp\left(-\frac{r}{\xi}\right)$	$\frac{1}{[1 + (D+1)\xi^2 q^2 / 3]^{D/2}}$
Debye-Bueche	$\exp\left(-\frac{r}{\xi}\right)$	$\frac{1}{(1 + \xi^2 q^2)^2}$
Guinier	$\exp\left(-\frac{r^2}{\xi^2}\right)$	$\exp(-\xi^2 q^2 / 4)$
Combined	$\frac{1}{2}\left(1 + \frac{\xi}{r}\right) \exp\left(-\frac{r}{\xi}\right)$	$\frac{1}{(1 + \xi^2 q^2)^3}$

* R denotes the diameter of the sphere.

** D denotes the fractal dimension.

実測散乱関数は、もしドメイン間の干渉が無視できるなら各ドメインからの散乱の総和になり、具体的には表2にまとめた複数のタイプの散乱関数の線形和により与えられると仮定できる。この解析により評価される相関長が物理的にゲルの構造をどのように反映しているかを明らかにするのは今後の研究の課題である。

もしクラスター（ドメイン）間に強い相互作用があれば、その相互作用はクラスターの空間分布に影響し、散乱は個々のクラスターからの独立した散乱の重ね合わせとともに、クラスター間の干渉散乱が観察されることになる。クラスターがほぼ球形で剛体球相互作用をしているとすると、観察される散乱強度は各クラスターからの散乱関数とクラスター間の相互作用に基づく干渉項との積で与えられ

刺激応答ゲルの多くは高分子電解質で構成されている。高分子電解質はポリイオンであり、高分子鎖の屈曲性とイオン間の反発により水溶液中ではその濃度に応じて様々な形態を取る。そのため例えば粘度や粘弾性挙動は外的条件（温度、濃度、pH、添加塩、等）により複雑に変化する。高分子電解質をその構成要素とするハイドロゲルはポリイオンの溶液特性を反映して外的刺激に応じて変形することになる。従って高分子電解質の形態とイオン凝集の状態を評価し、ゲル化に伴いその状態がどのように変わるか、またその原因は何かを分子レベルで理解することが刺激応答ゲルの分子設計する場合必要となる。

(3) 反発相互作用の散乱プロファイルへの影響

加えればよい。

このような場合、(4) 式はKohlrusch-Williams-Watts関数（拡張指数関数）³⁾ をつけ一般にはある距離の範囲で吸引相互作用がある（例えばLennard-Jones型ポテンシャル）。分母の係数を決めることができる。(4) 式は反発相互作用のみしか考慮していないが、場合は、孤立ネットワーク鎖の第2ベリアル係数、相関長に対応する分子量で(4) 式の数 $(2A_2M^*; A_2$ は第2ベリアル係数、 M^* は溶質分子の分子量) を決めてある。ゲルのとなるが、 c (濃度) に関してベリアル展開した第1項が正しい表現を与えるような c の係

$$S_1(q) = \{1 + 2A_2M^*c \exp(-\epsilon^2 q^2)\}^{-1} \quad (4)$$

の相関距離」である。(2) 式はこの場合

$$\beta(q) \sim \exp(-\epsilon^2 q^2) \quad (3)$$

て

あると考え、相互ポテンシャル関数 $\beta(q)$ がガウス型であると仮定できる²⁾。従って等方的になる、クラスタースイズとその運動のモードの分布がランダムプロセスである。もし分子運動が測定時間に比べて十分に早いなら、異方的な相互作用は平均化され、作用も等方的ではない。クラスタースイズ自体も溶液あるいはゲル中では熱運動により揺動してた。しかし一般にはクラスタースイズの形状は球形ではなく、そのサイズにも分布があり、相互は剛体球反発相互作用の場合には球の散乱関数を用いて $\beta(q)$ が与えられることを示してフリーエ空間におけるクラスタースイズ間の相互ポテンシャル関数を表す。前年度の報告¹⁾ で与えられる。ここで ϵ は1程度の定数、 v はクラスタースイズの体積分率、 $\beta(q)$ は一般に

$$S_1(q) = \{1 - (2\pi)^{3/2} (\epsilon/v) \beta(q)\}^{-1} \quad (2)$$

となる。 $S_1(q)$ はクラスタースイズ間の相互作用に依る干渉項でFournetによれば

$$I(q) \sim P(q) \cdot S_1(q) \quad (1)$$

高分子電解質の溶液中の形態は、小角X線散乱、光散乱、小角中性子散乱により活発に研究されているが、その散乱プロフィールはポリイオンの静電反発による干渉のため直接その形態を反映しない。本節では反発干渉が散乱プロフィールにどのような影響を与えるかを考察する。今高分子鎖の基本的な形態として(1)棒と(2)ガウス鎖を考える。高分子電解質は希薄溶液中(孤立鎖の状態)では静電反発により棒状に伸びきった形態を取り、塩を添加あるいは濃度を上げることにより屈曲性のあるガウス鎖になる。図2に棒状分子、ガウス鎖の散乱プロフィールを示す。慣性半径はいずれも $25.82 \text{ \AA}$ で、棒状分子モデルは断面半径 $7 \text{ \AA}$ 、長さ $87.78 \text{ \AA}$ の円柱形、ガウス鎖モデルは単位長さ $2 \text{ \AA}$ のユニットが 1000 個自由連結されている。

この分子モデルに(1)式に基づき反発相互作用を考慮する。剛体球型反発の場合、図3に示すように相互作用が強くなるに従い散乱プロフィールにピークが現れる。低角部における反発相互作用の散乱プロフィールへの影響は分子が剛直なほど小さいことが分かる。ガウス型の反発ポテンシャルの場合には同様にピークは出現するが比較的ブロードで、ピーク位置も粒子散乱プロフィールの上に出ることはない(図4)。低角部における反発相互作用の散乱プロフィールに及ぼす影響は剛体球ポテンシャルの場合と同じく分子が剛直になるほど小さい。この傾向はクラトキープロット($q^2 I(q)$ vs. q)に於いてより顕著に表れる(図5、図6)。特にガウス型相互作用ポテンシャルの場合反発干渉項の影響はあまり目立たず、特に $q > 0.1$ の範囲では無視できる。

ゲル形成による構成鎖の形態変化は小角X線散乱においては比較的広角部($q > 0.1$)に現れる。この領域においては反発相互作用が剛体球ポテンシャルのようにハードでなければ、散乱プロフィールはほぼ構成鎖の形態特性を反映すると考えられる。従ってゲルからの散乱を使って、断面のギニエプロット、厚みのギニエプロット⁴⁾により構成鎖の断面径、厚みを評価することが可能である。特に架橋が進行すると架橋点周りの鎖の分子運動が妨げられるため、鎖は屈曲性を失い剛直になる。次節の応用例に示すように、このような系では構成鎖を半屈曲性としてゲルの構造解析を行うことが可能になる。

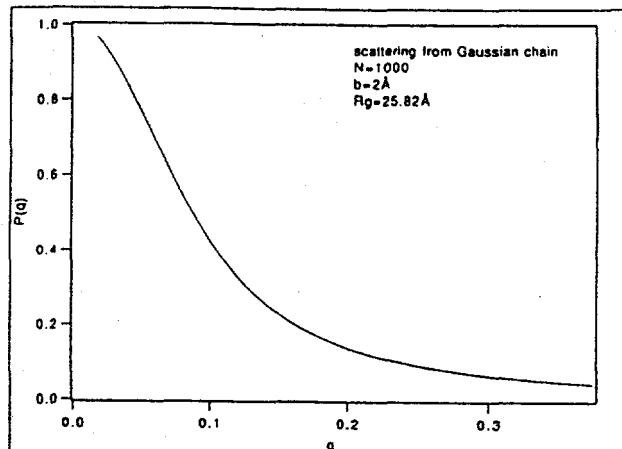
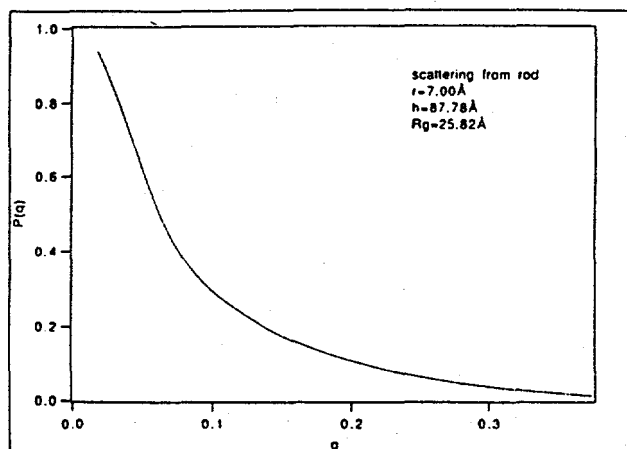


図 2：棒状分子（断面半径 $7\text{\AA}$ 、長さ $87.78\text{\AA}$ ）、ガウス鎖（結合数 1000、結合単位長 $2\text{\AA}$ ）からの散乱プロフィール。慣性半径 (R_g) はいずれも $25.82\text{\AA}$ 。

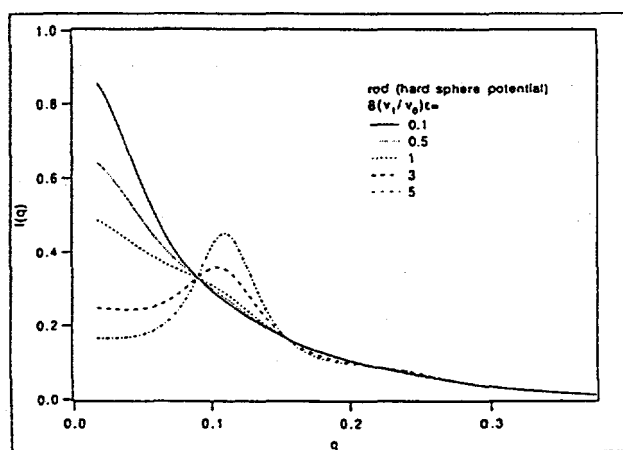
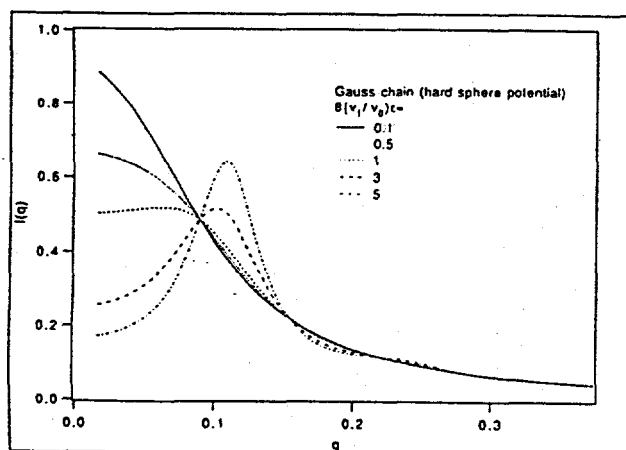


図 3：剛体球型反発相互作用による散乱プロフィールの変化。ガウス鎖（左）と棒（右）。反発相互作用パラメーターは図中に示した通り。その他の分子パラメーターは図 1 と同じ。

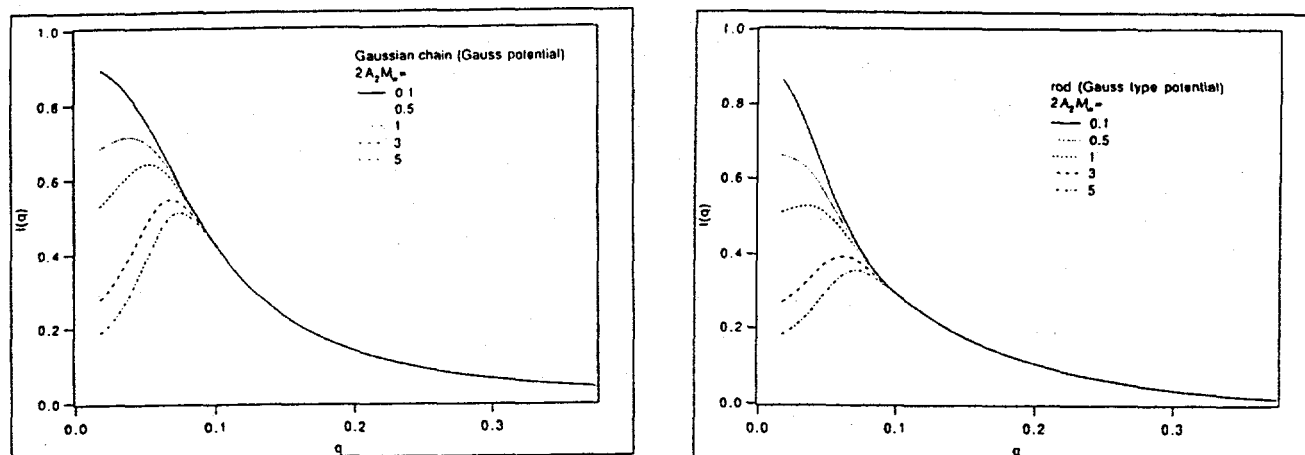


図4：ガウス型反発相互作用による散乱プロファイルの変化。ガウス鎖（左）と棒（右）。反発相互作用パラメーターは図中に示した通り。その他の分子パラメーターは図1と同じ。

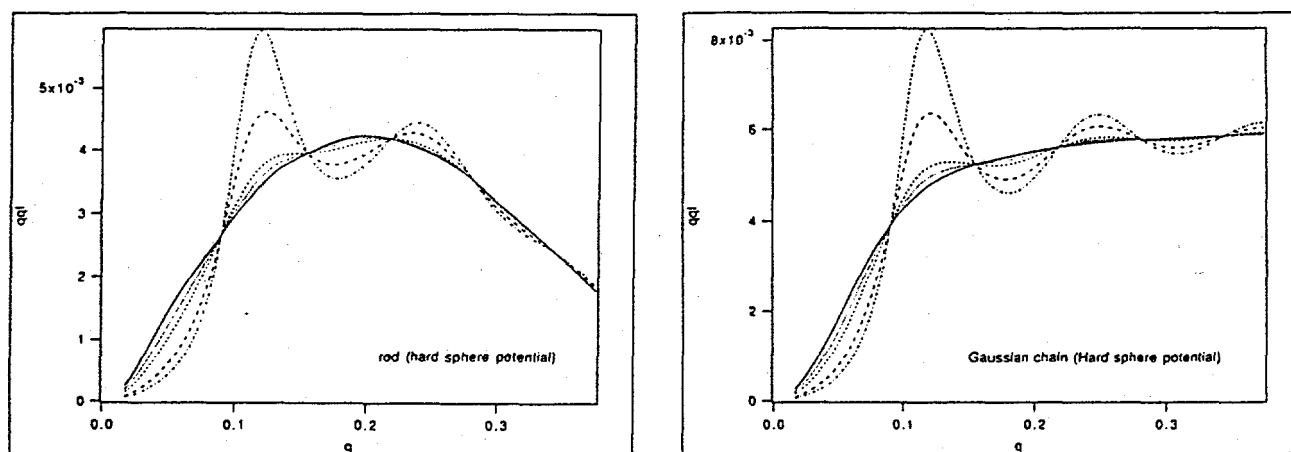


図5：剛体球型反発相互作用による散乱プロファイルの変化のクラトキープロット ($q^2 I(q)$ v s. q)。ガウス鎖（左）と棒（右）。反発相互作用パラメーターは図1準じる。その他の分子パラメーターは図1と同じ。

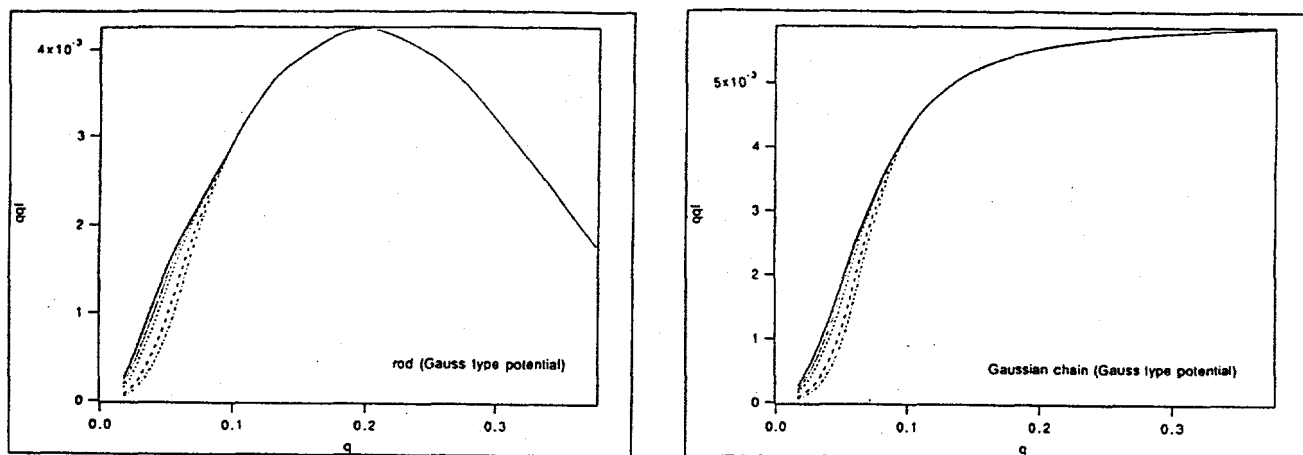


図 6：ガウス型反発相互作用による散乱プロファイルの変化のクラトキープロット

($q^2 I(q)$ vs. q)。ガウス鎖 (左) と棒 (右)。反発相互作用パラメータは図 1 準じる。その他の分子パラメータは図 1 と同じ。

(4) 刺激応答型マイクロゲルの例

アクリルアミド (AAm)、メチレンビスアクリルアミド (MBAAm)、メタクリル酸 (MAc) をエタノール中で沈殿重合することによりほぼ単分散のマイクロゲルが得られる。得られたマイクロゲルは加熱あるいは pH を下げるにより収縮する刺激応答型であり、その刺激応答機構を知る上で、外的条件の変化に伴うマイクロゲル内部の構造変化を分子レベルで理解することが必要である。

AAm、MAc、MBAAm の 3 成分系をアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を開始剤としてエタノール中で重合した (60℃、22 時間)。この場合 MBAAm (架橋剤) の量を 0 から 0.18 (モル分率) まで変化させたが、AAm/MAc のモル比は一定 (= 8) にした (表 3 参照)。

調整したマイクロゲル粒子の乾燥試料に Pd-Au を蒸着して走査型電子顕微鏡で観察し、そのサイズ、形状を評価したところ、架橋剤の量に無関係で約 700nm の球状であった。また水溶液中で流体力学的半径を動的光散乱法により評価したところ、加熱によりゲル粒子が収縮することが分かった。ただし収縮する場合に体積転移の特徴は見られず、架橋度が進

むと収縮の程度は低くなる（図7）。このマイクロゲルはpH変化にも応答し、低pHで収縮、高pHで膨潤する。

表3：マイクロゲルの試料コードと成分（AAm/MAC=8）

試料コード	MBAAmモル分率
MB00	0.00
MB08	0.08
MB12	0.12
MB18	0.18

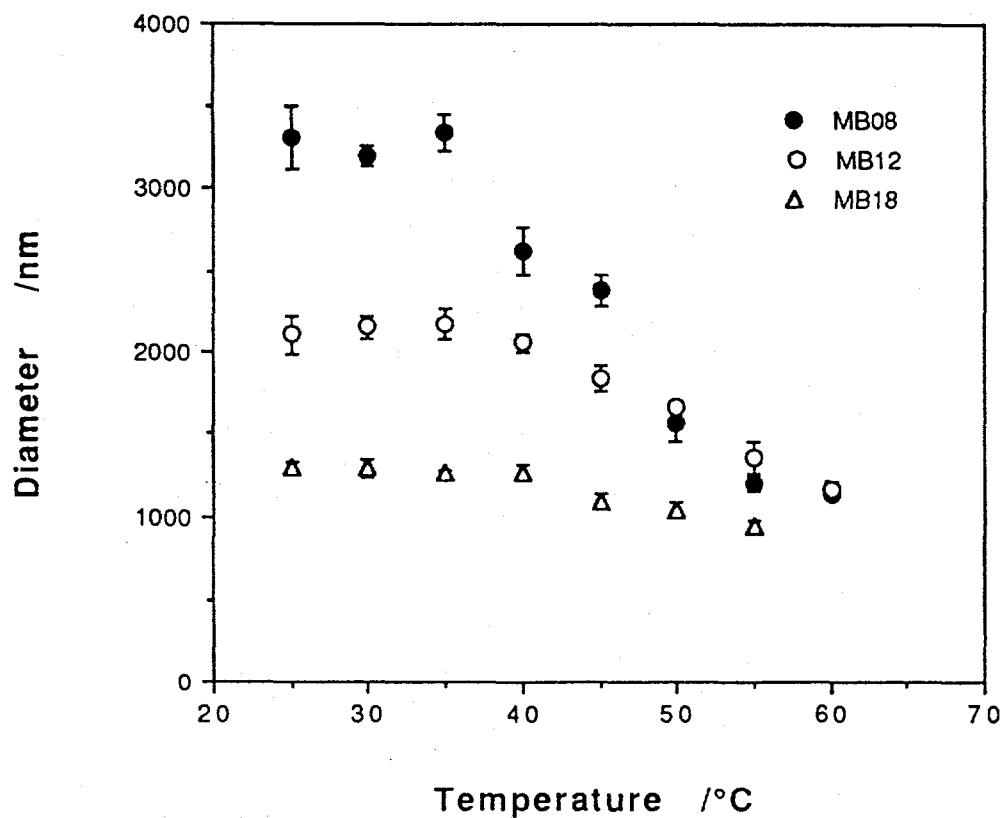


図7：水溶液中マイクロゲルの流体力学的径の温度依存性

前々回¹⁾の報告では同様な系の小角X線散乱の結果の解析を表2にまとめた対密度相関関数を用いて行った。マイクロゲルが異なる密度相関関数で定義される複数の独立したドメ

インにより構成されるとして解析し、重合時間によりどのように各ドメインが形成されるかを考察した。前節に述べたように、高角領域では小角X線散乱プロファイルはほぼネットワークを構成する高分子鎖の形態を反映する。架橋が進行すると分子運動が制限され、見かけ上構成鎖は屈曲性を失う。このような系では構成の形態は部分部分で折れ曲がった棒 (broken rod) で近似できるだろう。いま架橋点を結ぶ高分子鎖を折れ曲がった棒で近似し、その断面径に分布があると仮定すると、このような系からの散乱プロファイルは

$$q^2 I(q) \approx \sum_i \pi q w_i M_{Li} \cdot \frac{4J_1^2(qR_{ci})}{(qR_{ci})^2} + \text{const.} \quad (5)$$

で与えられる⁵⁾。ここでは棒の断面 (半径 R_c) に分布があると仮定し、その i 成分の重量分率が w_i 、単位長あたりの分子量 M_{Li} としている。 $J_1(x)$ は第1次のベッセル関数である。この式には棒の長さの効果は考慮されていないが、低角の q における散乱は (4) 式で与えられる反発相互作用の影響が支配的であると仮定すると、表3の各試料水溶液の22℃、55℃における小角X線散乱プロファイルは粒子散乱の寄与 (5) 式と反発相互作用の寄与 (4) 式に分解できる。図8～図11に示したように、合成曲線は観察された散乱プロファイルを非常によく再現している (紙面の都合上22℃の結果のみ示した)。結果を表4にまとめる。

架橋度の低いミクロゲル試料では断面の小さい成分と大きい成分の2つの成分があり、また相互作用の相関長も架橋度が進むに従い短くなる傾向にある。高温 (55℃) ではミクロゲルは収縮しているが、温度上昇により棒状モデルを仮定した場合の棒断面は小さくなる。MB00は架橋剤を含まない (従ってゲルを形成しない) 系であるが、他の試料と同様な温度応答性を示し、折れ棒モデルによる散乱プロファイルの再現性も良い。従って本誌料の刺激応答性はアクリルアミド部とアクリル酸部の相互作用が大きく関与していることが分かる。

MB18では断面半径は22℃、55℃いずれにおいても1成分しかなく、またその値も小さいのでは単一鎖によりネットワークが構成されていると考えることができるが、MB12、MB08と架橋度が低くなると断面半径に2成分あり且つその値も大きくなる。この場合ネットワークを構成する鎖は単一鎖でなく、複数鎖 (バンドル) によりネットワークが構成されているのかもしれない。温度の上昇に伴い断面半径はわずかではあるが減少する。これはアクリルアミド部は温度が上がると溶解性が増すのでより伸びきった形態を取るためと考えられる。メタクリル酸部は逆に溶解性が減少し、その部分の収縮によりミクロゲル全体が収縮する。つまり沈殿重合時にメタクリル酸部 (エタノール可溶) がミクロゲルのシェル部分を構成しアクリルアミド部 (エタノール不溶) はコア部に多く含まれるが、水溶液

表4：折れ棒モデル解析の結果。R cは棒の断面半径（括弧内の数字は重量分率）、 ξ は相互作用の相関長。

	22℃		55℃	
	R c / Å	ξ / Å	R c / Å	ξ / Å
MB00	5.3 (0.93) 21.4 (0.07)	57.2	3.2 (0.97) 15.9 (0.03)	53.1
MB08	5.6 (0.91) 19.8 (0.09)	52.0	4.8 (0.93) 17.2 (0.07)	54.9
MB12	3.7 (0.95) 13.4 (0.05)	51.4	2.9 (0.97) 12.7 (0.03)	46.0
MB18	3.7	42.6	2.2	35.8

中ではシェル部が温度に感応して膨潤・収縮を行い、コア部はほとんど体積変化しない。アクリルアミド部とメタクリル酸部は水素結合を介してコンプレックスを形成し、ネットワーク構成鎖はその結果折れ棒状形態を取ると考えられる。

参考文献

- 1) 自律応答材料に関する調査研究「平成5年度調査報告書」、「平成6年度調査報告書」
- 2) M. Shimode, et al., Senn'i Gakkaishi, to appear
- 3) C. P. Lindsey, G. D. Patterson, J. Chem. Phys., 73, 3348 (1980)
- 4) O. Glatter, O. Kratky (eds.), Small Angle X-ray Scattering, Academic, London, 1982
- 5) J.-M. Guenet, Thermoreversible Gelation of Polymers and Biopolymers, Academic, London, 1992

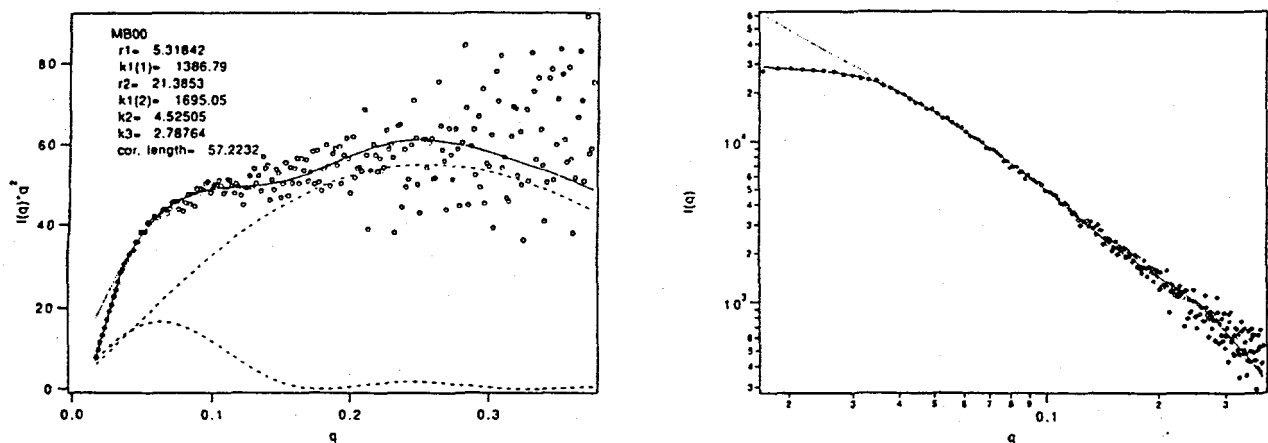


図 8 : MB00水溶液の小角 X 線散乱。クラトキープロット (左) および両対数プロット (右)。点線は (5) 式及び (4) 式、実線はその積 (1) 式、白丸は実測値。

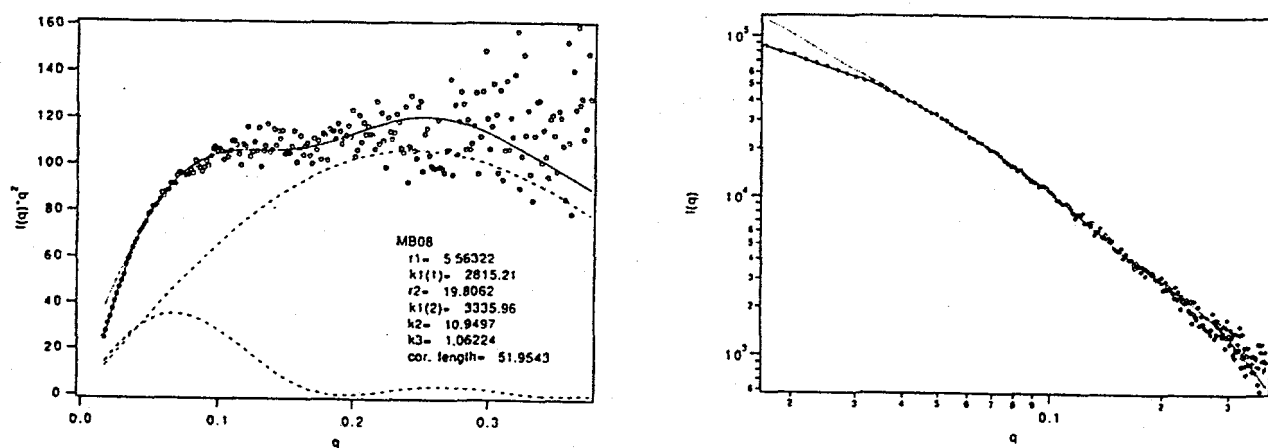


図 9 : MB08水溶液の小角 X 線散乱。クラトキープロット (左) および両対数プロット (右)。点線は (5) 式及び (4) 式、実線はその積 (1) 式、白丸は実測値。

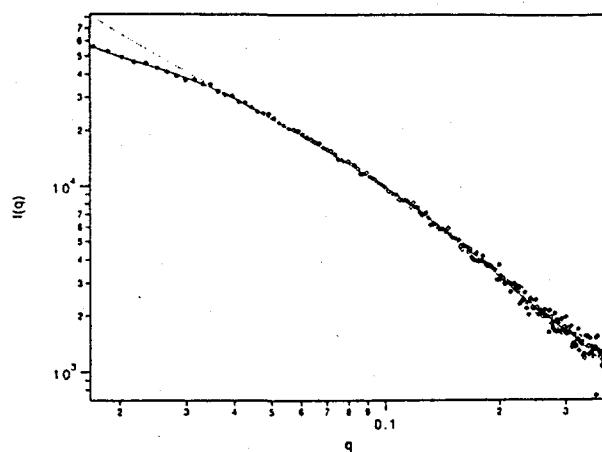
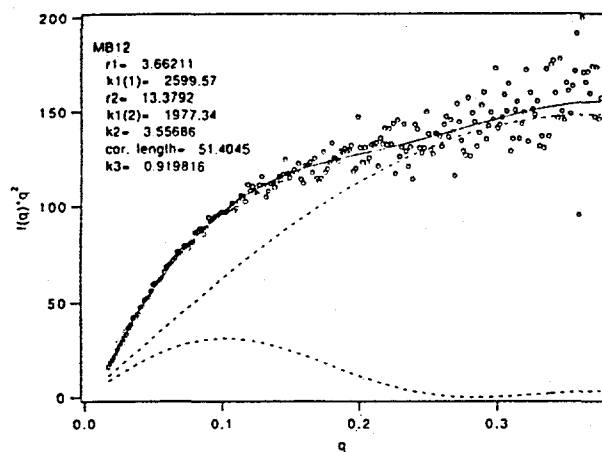


図 10 : MB12水溶液の小角 X 線散乱。クラトキープロット (左) および両対数プロット (右)。点線は (5) 式及び (4) 式、実線はその積 (1) 式、白丸は実測値。

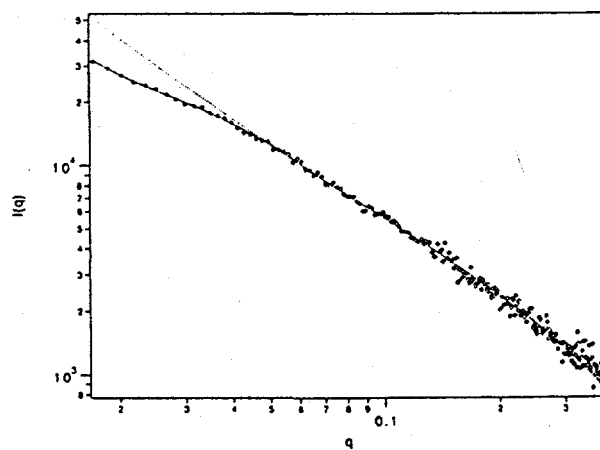
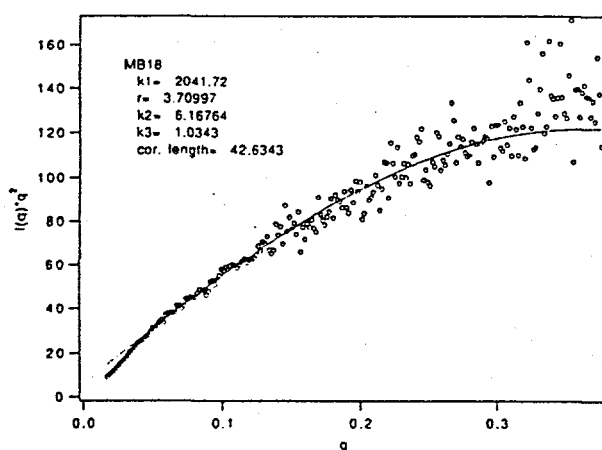


図 11 : MB18水溶液の小角 X 線散乱。クラトキープロット (左) および両対数プロット (右) 点線は (5) 式及び (4) 式、実線はその積 (1) 式、白丸は実測値。

3. 3 「温度応答性自律応答材料のバイオメディカルへの応用」

東京女子医大 岡野光夫

(1) はじめに

刺激に応答して構造と機能を変化させる高分子は外的な物理信号によって材料に望ましい機能を発現させることが可能である。このような必要なときに必要な機能を発現させることのできる材料は自律応答材料として世界的に夢の材料として注目されている。従来のただ単に多機能を材料中に導入する手法の追求に対し、材料の構造-機能相関から情報系をも包括する概念として新しい領域が開かれようとしている。

このような材料は熱刺激によって薬物放出をON-OFFすることが可能となる。体の外から特定の部位を加熱してそこで薬物放出を促進させることも可能である。また、熱によって親水性と疎水性の性質を大きく変化させる点で画期的である。培養した細胞をトリプシン処理ではなく温度低下によって細胞-細胞床間相互作用を小さくさせて培養細胞の脱着・回収が可能となる。この例のようにインテリジェント材料による新しい生医学応用と同時にバイオ領域での新しい支援技術の開拓としてその発展に注目されている。

さらに、ドラッグデリバリーシステム(DDS)はインテリジェント材料と組み合わせられ新しい手法としてその発展が期待されている。DDSとは、投与部位から作用させる部位に到達するまでの薬物動態を1つのシステムとしてとらえ、薬物作用の量、部位及び時間を制御する新しい薬物治療法である¹⁾。すなわち、DDSは投与後の薬物の生体内運命が薬物自身の活性部位の化学構造で規定されるのではなく、薬物を作用させたい部位に正確に集積、制御した速度で作用させるシステムを合目的的に設計することにより、薬物の効果を最大限に発揮させ、副作用を最小限にする薬物の新しい治療システムと見ることが出来る。さらに、DDSは単なる薬物の投与では達成できない新しい治療をも実現することが期待でき、薬物運搬体と薬物を結合あるいは複合させ、革新的な薬物治療を具体化することができる。ここでは、生体内で薬物のターゲット部位までの運搬やそこでの制御放出を行うドラッグデリバリーシステムを新しい自律応答材料を用いて如何に構築するかを、人工材料と生体との界面の制御という観点から議論したい。

(2) 標的治療システムの分子設計

i) アクティブターゲティング

病んだ部位のみを選択的に治療する技術はもともと外科治療の手法であった。最近では内視鏡やX線透視下で特定の部位を治療する新手法が急速に進展してきた。さらに体外からの物理エネルギーを利用し、尿道結石を選択的に破壊する標的治療が注目されて、急速に

進展している。当然、薬を特定部位に作用させる標的治療に大きな注目が集まり、その発展に期待が寄せられている。DDSが21世紀の薬物治療の先導になると考えられ、このことは生理活性ペプチドや遺伝子工学の発展により、ますますその重要性が認識され最先端テクノロジーとしてその確立が緊急な課題となってきた。

薬物の標的指向性の設計は図1のように薬物の空間的分布の制御と時間的分布の制御に分類することができよう。

体の特定部位に集積させようとする空間的制御(ターゲティング)は能動的制御と受動的制御に分類することができる。標的部位に選択的に薬物を作用させるターゲティングは選択的な反応を生起させる抗体やリガンド、リセプターと薬物を結合させる考え方(能動的ターゲティング)によって研究が進められてきた。特

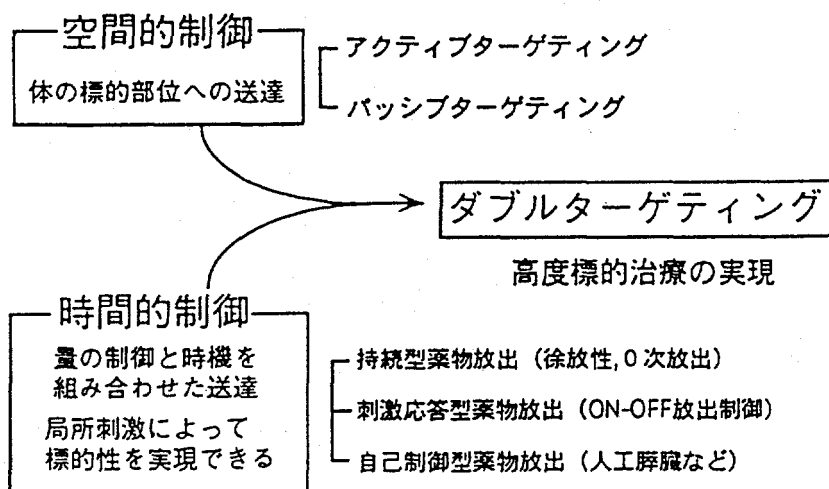


図1 ドラッグデリバリーシステムによる薬物治療の空間的、時間的制御

に、抗体を用いた場合、特異性の高い抗原-抗体反応によって、薬物が標的部位と選択的に結合することが期待でき、このような抗体を薬物に結合させた分子を“ミサイルドラッグ”という名でよび、その実現に大きな期待が寄せられてきている。事実、in vitroでガン細胞の膜抗原に対する抗体に抗ガン剤を結合させたミサイルドラッグを、ガン細胞と正常細胞の混合系に作用させると、顕著にガン細胞のみを死滅させることができる。

しかし、このようなミサイルドラッグをin vivoで作用させると、期待していたほどの効果を得ることができない。というのは、ミサイルドラッグが自分自身で推進力を持ってガン部位に飛んで行くのではなく、血液の流れに乗ってガン部位に近づき、血管から外に出て初めてガン細胞と接触する機会を持つことによる。ミサイルドラッグという異物が静脈注射されると、白血球、マクロファージ、肝Kupffer細胞など、細網内皮系の細胞と接触して貪食され、標的部位に到達する前に、非特異的に正常細胞や正常組織に移行してしまう。in vitroで効果を示したガン細胞と接触できる状況下に達する前に、生体システムによって処理される問題を解決することなく、ただ単に抗体に薬を結合することによってin vivoで効果を示す“ミサイルドラッグ”は実現しない。

ii) パッシブターゲティング

ii-1) 細胞接着を抑制する人工表面

血液中に人工材料を導入すると直ちに血栓形成反応、炎症反応などの異物反応が生起する。これらの反応はごく初期に起こる生体内のタンパク質の吸着という分子レベルの反応から、血小板の粘着・凝集、白血球による貪食作用などの細胞レベルでの反応、さらに繊維組織によるカプセル化といった組織反応へと段階的に進行する。生体はその材料を非自己として認識し、生体から排除する。この材料-生体間の界面で起こる異物認識反応を如何に回避するかが、生体適合性材料の設計に重要かつ緊急な研究課題となっている。異物反応のごく初期に起こるタンパク質の吸着の抑制は、人工臓器の構築に欠かせない血液適合性の分子設計という観点からきわめて有効である。例えば長岡らはポリエチレングリコールモノメタクリレートを用いてポリ塩化ビニル表面にポリエチレングリコール(PEG)をグラフトさせた材料をイヌの血管中に埋入すると72日間に亘ってタンパク質の吸着、血小板の粘着も抑制されることを報告している²⁾。表面へのポリエチレングリコール(PEG)鎖の導入は表面に高い水和した動的構造を実現するという点で画期的であり、細胞の粘着や活性化の抑制に効果的である。

このようなPEGの高度に水和した構造を利用した細胞接着制御の例として、R. Singhviらは、長鎖アルキル基のみの部分(島の部分)とPEGのみの部分(栈の部分)からなる、数ミクロンから数十ミクロンの格子状のパターンをシリコンエラストマーによってパターンニングした構造を金表面上に作成した³⁾。このいわば不均一の自己組織体表面に、ラミニンという接着に関与するタンパク質を吸着させた後に肝細胞を接触させると、細胞はその格子状の形を認識して島の部分だけに粘着した。すなわち、PEG層からなる部分ではタンパク質の吸着が抑制されることにより細胞は粘着せず、長鎖アルキル基の島の部分のみ吸着ラミニンを足掛かりとして粘着したものである。さらに、粘着した肝細胞の機能(アルブミン産生能と増殖能の指標となるDNA合成)を調べてみると、格子の大きさに依存してアルブミンの産生、DNA合成は変化していることが明らかとなった。これらの結果は、生体との界面の設計により細胞の粘着の有無、接着した細胞の形状を制御することが可能であり、さらに細胞の形状の制御により機能までもコントロールすることが可能になることを示唆するものであった。

この高度に水和した構造が細胞の接着を大きく阻害するという知見は生体内の血液中を安定に循環し、血球細胞など正常細胞、組織と吸着することのない表面設計に重要な基礎的知見となるであろう。

ii-2) 細網内皮系を回避する薬物キャリアー

低分子薬物は腎排泄の速度が大きく、血中半減期は小さい。このためサイズによる薬物の腎排泄を抑制することを利用し、薬物をターゲット部位に運搬する手段として微粒子あるいはリポソームなどの薬物キャリアーの研究が盛んに行われている。しかしこのキャリアーシステムの最大の問題点は、細網内皮系 (RES) によって処理されてしまうことである。すなわち、キャリアーシステムを如何に有効に機能させるかは、RES を如何に回避するかといっても過言ではない。

我々は東京理科大、片岡教授と共同で PEG とポリ-L-アスパラギン酸 (PLA) のブロック共重合体を合成し、PLA に抗ガン剤のアドリアマイシン (ADR) を結合させると、生理食塩水中あるいは血清中で、PEG 連鎖が疎水性の高分子鎖 (ADR が結合した PLA) の核を取り囲むことにより、安定な二層構造 (コア-シェル構造) を有する高分子ナノ分子集合体 (高分子ミセル) を形成させることを見出した⁴⁾ (図 2)。この ADR 担持高分子ミセルは、血液中に投与

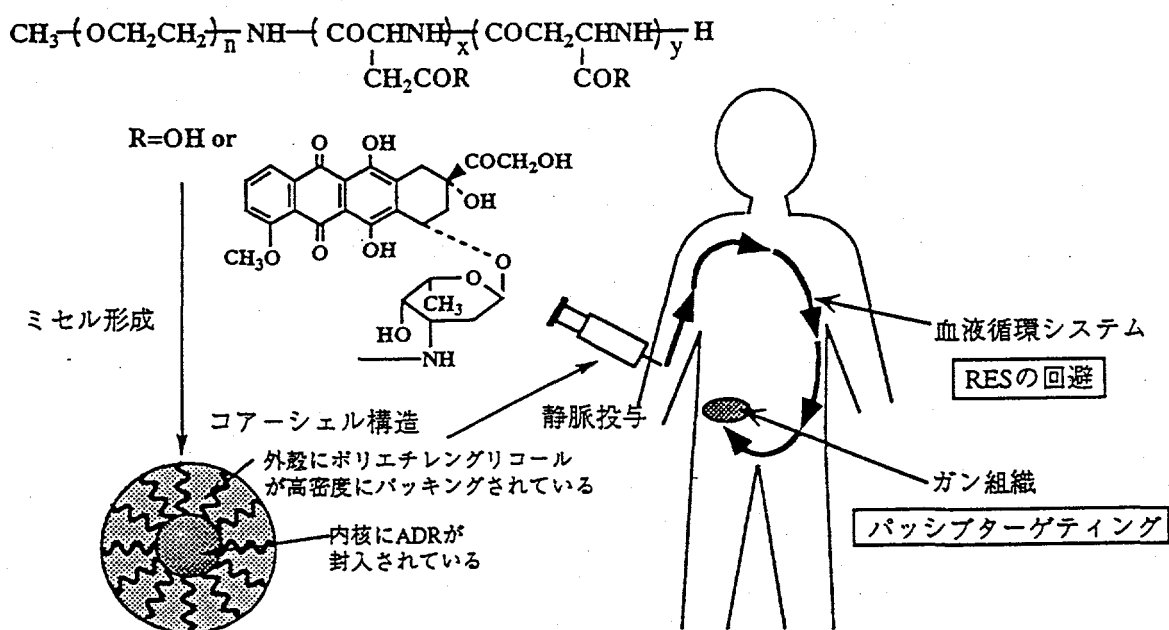


図 2 腫瘍部へのパッシブターゲティングを実現するアドリアマイシン担持高分子ミセル

された 5 分後では、投与量の 90% 以上が血液中に存在し、血中半減期が大幅に延長していることが明らかとなった⁴⁾。さらに、担ガンマウスを用いて固形腫瘍に対する集積性を検討した結果、高分子ミセルが正常組織に比べ約 50 倍程度腫瘍に集まりやすくなっているこ

とも明らかにした⁵⁾。低分子のADRでは腫瘍／正常筋肉間の選択性はほとんどなく、ミセル化により劇的に体内分布が改善された。すなわち、RESでの取り込みが回避され、物質透過性が亢進した腫瘍部の血管からナノオーダーのサイズである高分子ミセルが選択的に外へ移行したためであると考えられた。さらに、このポリマーミセル化ADRを大腸ガンC26を移植したマウスに静脈投与すると、ガンが完全に消失するという画期的な効果が確認された。

RESへの取り込みを回避し、高い腫瘍集積性を有するという理想的な体内挙動を示すPEG-ポリアスパラギン酸からなる高分子ミセルの構造的特徴は、どのような点に起因しているのだろうか。我々は、内核を構成するアドリマイシンが結合したポリアスパラギン酸の高い疎水性の高分子連鎖の凝集力によって初めて作られたポリエチレングリコールの高密度に濃縮された構造とその水和した構造にあると考えている。この二層構造によりRESにも取り込まれにくく、さらに腎からの排泄も抑制されるその20~50nmのサイズに基づく特性であると考えている。一般にポリエチレングリコールの末端の官能基を利用して、固体表面にそれを固定化しようとしてもPEGの高い運動性に基づく排除体積効果で高密度なPEGグラフト表面を作ることができない。コア-シェル構造の高分子ミセルはその特徴あるPEGの高密度化表面を実現し、しかもナノサイズに制御できることによりきわめて効果的な薬物のパッシブターゲティングを具体化させた興味ある例であろう。

(3) 自律応答材料を利用した物理信号によるターゲティング

すでに薬物の標的部位への送達を目的とした空間的制御による標的治療について議論してきた。図1に示したように薬物放出のON-OFF制御、さらに生体内の環境の変化に応答した自己制御型薬物放出制御を行うことにより薬物が必要なときにのみ放出される時間的制御が可能となる。すなわち、光、電気、熱、超音波、磁場などの局所刺激によって、特定の部位のみで薬物放出、作用を促進させる物理ターゲティングが可能となる。ここでは温度を例として物理信号に応答して薬物の放出がコントロールされる温度応答性薬物放出システムを議論する。すなわち、体の外から体の特定部位を選択的に局所刺激することにより薬物放出や作用を制御する物理信号を利用した標的治療について考える。

アルキル基を有するポリアクリルアミド誘導体は、低温側で水に溶解状態にあったものがある温度を境に高温側で、高分子鎖が凝集し沈殿を生起する。この脱水和に伴う急激な不溶化現象を引き起こす温度は、下限臨界溶液温度 (Lower Critical Solution Temperature: LCST) と呼ばれ、置換アルキル基の種類に依存して変化する⁶⁾。中でも、LCSTが32℃であるポリイソプロピルアクリルアミド(PIPAAm)はその明確な相転移現象により広く知られて

おり、PIPAAmをモジュレーション分子としたインテリジェント高分子の研究が盛んになってきている。筆者らのグループでは固体表面にPIPAAm連鎖をグラフトさせると、外部からの温度変化に応答して表面の親水性、疎水性を制御できることを明らかにした¹¹⁾。この事実、微小球の表面に高分子を導入することにより、細胞に対する接着・脱着を温度変化によって達成できることを示唆している。すなわち、薬物運搬体を特定の部位、組織や細胞に加温によって選択的に接着させることができることを示している。また、PIPAAmをグラフトすることにより生理活性物質(リパーゼおよびトリプシンの活性を保持したまま、温度変化に応答した溶解性のコントロールが可能であった^{8,9)}。また、Hofmanらは遺伝子工学的に合成したストレプトアビジンの活性部位近傍にPIPAAm連鎖を導入し、ビオチンとの結合を温度でコントロールできることを明らかにした¹⁰⁾。このようなことは、生理活性物質を体の外から操作できる新しい概念に向けた研究が進展していることを示している。

PIPAAmを用いたハイドロゲル

は、PIPAAmのLCSTである32℃付近で膨潤・収縮に伴う大きい体積変化を引き起こす。このゲルをLCST以上に昇温すると表面にスキン層と呼ばれる緻密なバリアー層を形成する。この性質を利用すれば、薬物放出のON-OFF制御が可能である。また、ゲルの転移温度はPIPAAm以外のコモノマーと共重合させることにより制御が可能であり、親水性のコモノマーとの共重合により32℃よりも高温側に、疎水性のコモノマーとの共重合により32℃以下の共重合により32℃よりも低温側にシフトさせることができるため¹¹⁾、要求される温度範囲で鋭敏に応答し膨潤・収縮変化を引き起こす温度応答性ハイドロゲルの調整が可能である。図3にモデル薬物としてインドメタシンを内包させたPIPAAm/ジメチルアクリルアミド(DMAAm)/アクリルメタクリレート(BMA)共重合体ゲルを用いた薬物の放出速度を示した¹²⁾。36℃と38℃というわずか2℃の繰り返し温度変化にも拘わらず放出速度のコントロールが可能であった。このことは局所の埋め込まれた

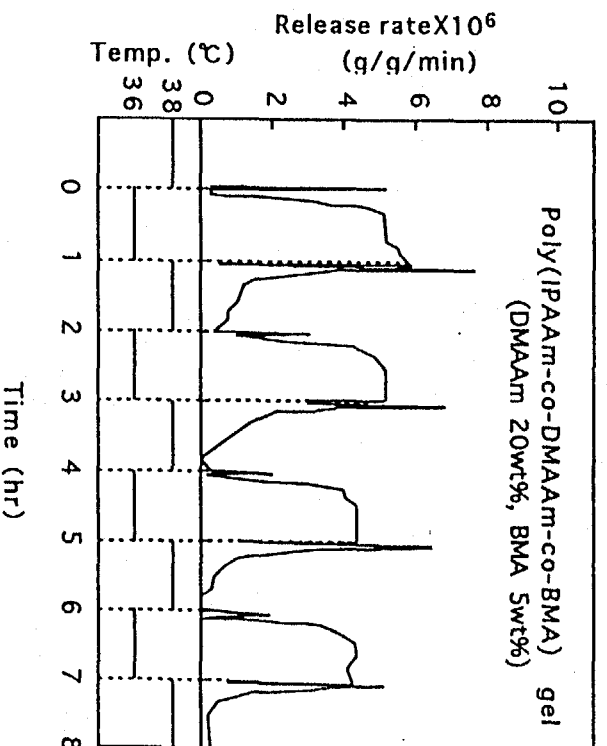


図3 36℃-38℃の段階的外部温度変化に対するIPAAM-DMAAm-BMAコポリマーゲルからのインドメタシンの放出度変化

ができるため¹¹⁾、要求される温度範囲で鋭敏に応答し膨潤・収縮変化を引き起こす温度応答性ハイドロゲルの調整が可能である。図3にモデル薬物としてインドメタシンを内包させたPIPAAm/ジメチルアクリルアミド(DMAAm)/アクリルメタクリレート(BMA)共重合体ゲルを用いた薬物の放出速度を示した¹²⁾。36℃と38℃というわずか2℃の繰り返し温度変化にも拘わらず放出速度のコントロールが可能であった。このことは局所の埋め込まれた

ゲルの局所の温度変化によって薬物放出のON-OFF制御が可能となることを示している。

PIPAAmハイドロゲルの低温側で放出、高温側で停止する薬物放出挙動はデバイスの設計によってその逆も可能である。図4にそのデバイスの模式図を、図5に温度変化に対する薬物の放出挙動を示した¹³⁾。用いたハイドロゲルは、PIPAAmとアクリルアミドからなる共重合体で構成されている。このシステムでは、ゲルが低温時に膨潤状態であるために、不透性のチューブとハイドロゲルが密着し、薬物がほとんど放出しない。高温側で、スキン層を形成せず薬物を内包したハイドロゲルが収縮するために不透性の材料からなるデバイス内に薬物が放出され、それがデバイスにけられた小孔を通じて外部に一定速度で放出されるというものである。このようにハイドロゲルの化学構造の変化およびデバイスの設計により、薬物放出挙動を制御することが可能である。

さらに、PIPAAmハイドロゲルはその分子の構築構造を制御すると収縮挙動が大きく変化させることができる。PIPAAmをグラフトした楯形のハイドロゲルは、グラフト鎖が自由に運動することが可能なためLCST以上で素早く凝集し、これが引き金となってゲル全体がスキン層を形成せずに非常に速い収縮挙動を示すことを明らかにした^{14, 15)}。ハイドロゲルを構成するモノマーの種類、組成およびその構築構造の設計により、薬物の放出挙動を自由に制御できよう。

体の外からリモートコントロールして薬物の放出をON-OFFできる可能性が一步一步進んできているということができ、この分野の今後の発展に期待したい。

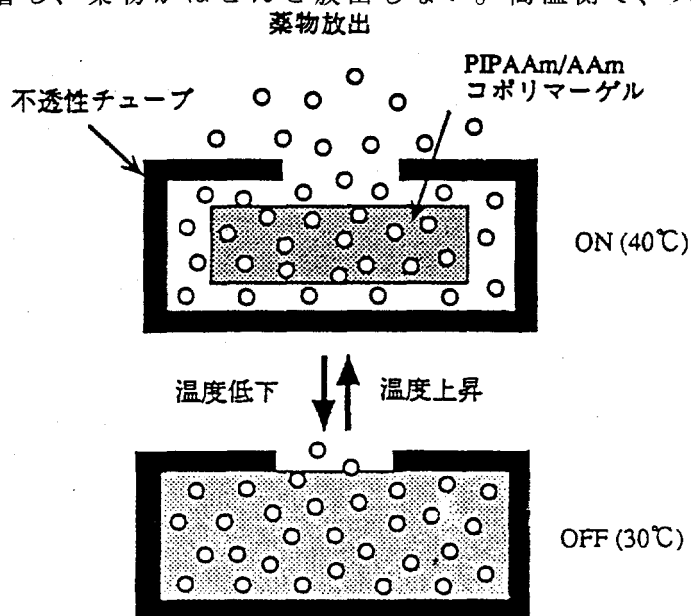


図4 高温放出-低温停止型薬物放出システムを実現するデバイスの模式図

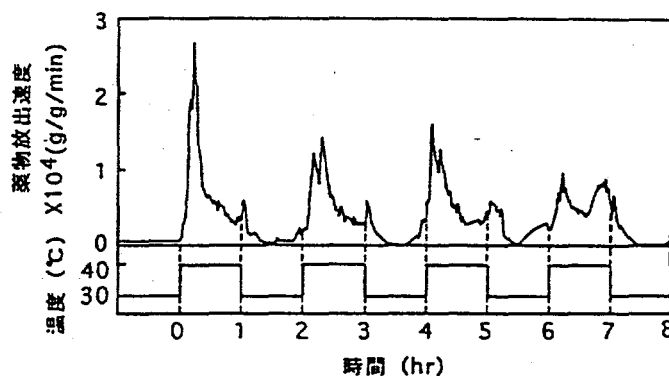


図5 図4で示されたデバイスを用いたときの外部温度変化に対するインドメタシンの放出速度変化

(4) 自律応答材料によるダブルターゲティング

図1で示したように標的部位への薬物の効果的なターゲティング(空間的制御)と放出の制御という時間的制御を組み合わせることにより必要な場所で必要な時に必要な速度で制御放出する理想的なドラッグデリバリーシステムの構築が可能となる。前述のPEGとポリアスパラギン酸からなる高分子ミセルの優れた薬物キャリアーとしての特性は、その特徴的な表面構造と適切なサイズに基づいた受動的薬物ターゲティングの例であった。外部からの信号を検知し、集積すべき場所をこの高分子ミセルが自ら認識するような機能を持たせることができれば、より高い薬物集積性を有した薬物キャリアーシステムが構築できる。現在我々のグループで開発中の温度変化という信号に応答した高分子ミセルの例を紹介したいと思う。

前述のようにPIPAAmはLCST前後で水中で溶解、凝集が可逆的に生起する。PIPAAmと疎水性連鎖からなるAB型ブロックコポリマーは水中で薬物を担持し、50nm程度の安定なミセルを形成する。この疎水性連鎖が内核となり、PIPAAmがそれを取り囲んだ二層構造はLCST以下できわめて安定である。LCST以上では、PIPAAmが疎水性になるためミセルの外側が疎水性に変化し、ミセルの凝集・沈殿の生起が予測された。すなわち、低温側でミセル形成によって溶解していたものが、高温側で連鎖全体が疎水性となるために凝集・沈殿となることが期待される。事実、PIPAAmとPStのブロックコポリマーで作ったミセルはLCSTをはさんで顕著な溶解、凝集の変化を示すことが確認された。このようなシステムを用いれば、優れた標的指向型薬物キャリアーを構築できる。例えば、治療したい腫瘍部を外部から加温しておく。この温度応答性ミセルに抗ガン剤を封入しておき、血液中に投与すると、加温された腫瘍部でミセルが凝集して集積する。ミセルが徐々に崩壊したり、ガン細胞への取り込みが促進されることにより抗ガン剤を効果的かつ選択的にガン細胞へ作用させようとする仕組みである。この例は、一段階目ではパッシブターゲティングによって高分子ミセルをガン部位に集積させ、二段階目では局所加温によって薬物作用を促進させるダブルターゲティングシステムを実現するものである。

この領域は世界的に重要な新しい治療システムを開拓するものと期待され、今後国家レベルで取り組むことが21世紀の科学技術立国を目指す日本に緊急かつ重要な課題となっている。

(5) 温度応答クロマトグラフィー

片末端に反応性のカルボキシル基を導入した PIPAAm アミノシリカビーズ表面に反応させ、温度によって親水性と疎水性を大きく変化させる表面を合成した。すなわち、32℃以下では水和した PIPAAm により固体表面が親水性となるのに対し、32℃以上では、PIPAAm が脱水和し疎水性となる。このような温度応答性のビーズ充填したカラムを作製し、疎水性度の異なる図6に示すような物質のクロマトログラムの温度変化を測定した。疎水性が大きくなればなるほど温度上昇に伴って溶離時間が大きく延長することが確認された。すなわち、移動相は水で一定であり、温度低下によって固定相の親水性が増大したことにより従来のように有機溶媒を用いることなく溶離時間の短縮を可能にする興味ある結果が得られた¹⁶⁾。

この事実は、通常移動相に有機溶媒を用いて達成した物質と固定相表面との相互作用変化を移動相を水に一定とし、固定相の親水性／疎水性変化を直接に変化させ、温度応答クロマトグラフィーともいえるべき新しい概念が提出され今後の発展が期待される。

(6) おわりに

一度生体に投与された薬物は、我々が外部からコントロールできないという従来の常識をブレイクスルーする新しい挑戦こそが DDS の重要な研究課題となっている。標的治療を総合的に実現しようとする時代の流れを考えた時、特定の部位にのみ薬を集積したり、必要なときにのみ薬を放出させる薬物治療システムの追究が、21世紀の新治療の主演となることを示唆している。体の外から物理信号で指令し、薬物が標的部位に送達され、効果的に作用させることができれば、ガンはもとより多くの難病が克服されるようになる。この新しいテクノロジーは何年か前に空想でしかなかったが、自律応答材料の発展に支えられる DDS という領域の台頭によって、今日にわかに現実味を帯びてきている。この新しい流れを強力に推進させる自律応答材料の DDS への発展は薬学、理工学、生物学、医学という異なる学問分野からの集学的なアプローチによってのみ達成することが可能となり産・官・学の関係がきわめて重要である。

“薬物の標的治療の追究という舞台は20世紀人の常識の打破によって幕が開けられようとしている”。

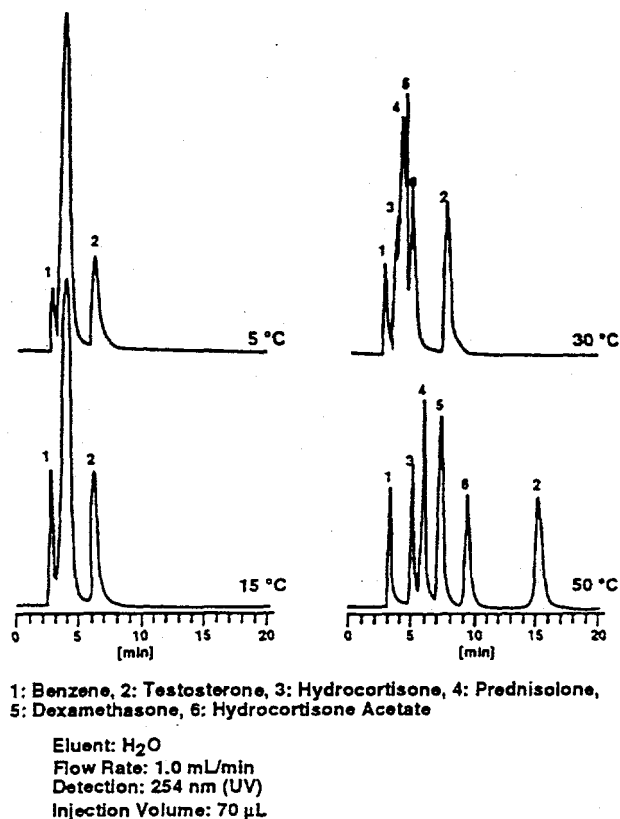
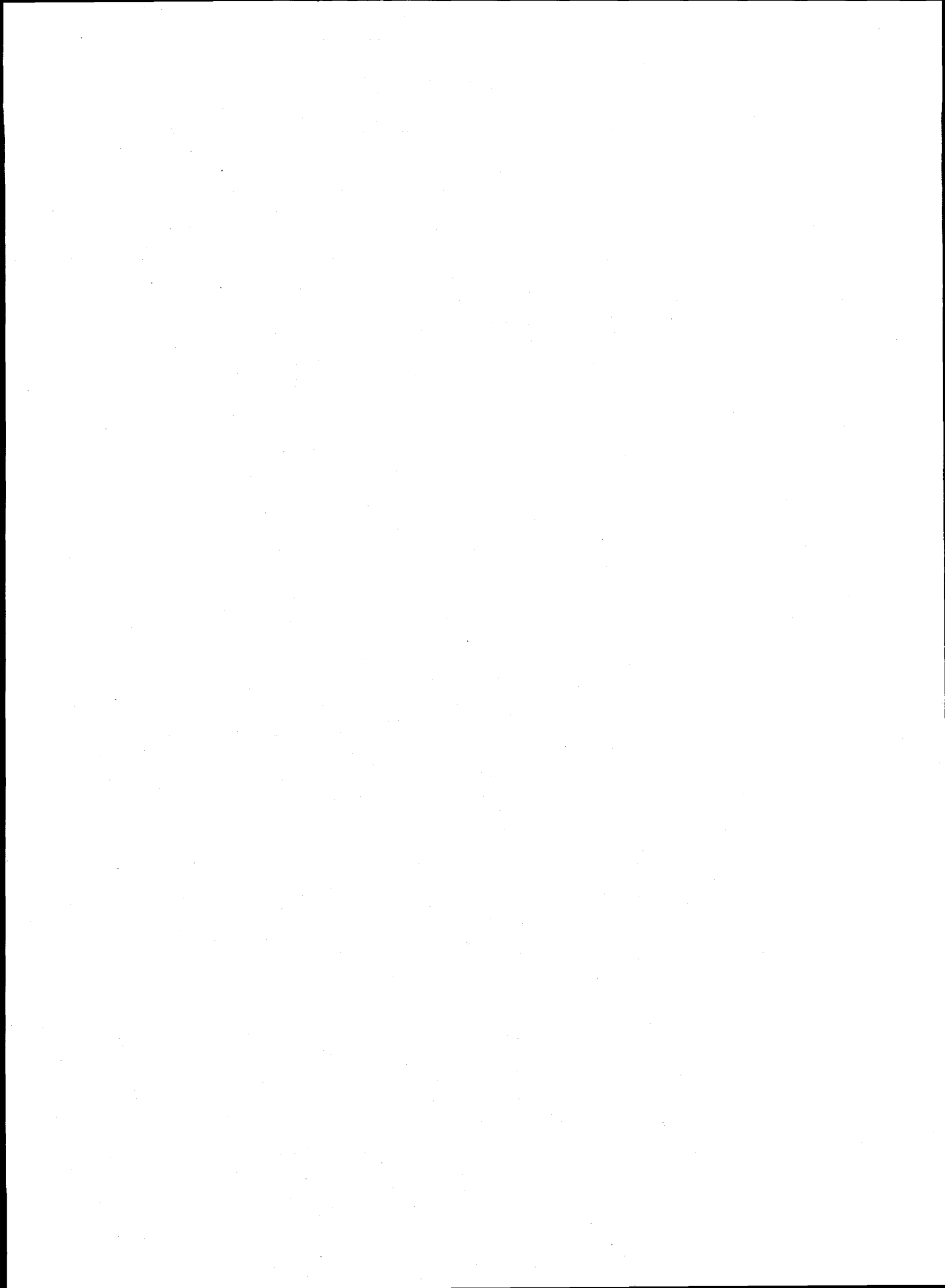


図6 Effect of temperature on resolution of steroids.

参考文献

- 1) a. T. Okano, N. Yui, M. Yokoyama, R. Yoshida, Japanese Technology Reviews: Advances of polymeric systems for drug delivery, Vol. 4, No. 1, Gordon and Breach Science Publisher, 1994
b. 橋田 充, ドラッグデリバリーシステム, 栗津莊司, 小泉 保編, 最新生物薬剤学, 南光堂, (1991)
- 2) S. Nagaoka, Y. Mori, H. Tanzawa, Y. Kikuchi, F. Inagaki, Y. Yokota, Y. Noishiki, ASAIO, 10, 76 (1987)
- 3) R. Singhvi, A. Kumar, G. P. Lopez, G. N. Stephanopoulos, D. I. C. Wang, G. M. Whitesides, D. E. Ingber, Science, 267, 696 (1994)
- 4) M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, S. Inoue, J. Controlled Release, 11, 269 (1990)
- 5) G. S. Kwon, S. Suwa, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, ibid, 29, 17 (1994)
- 6) Y. H. Bae, T. Okano, S. W. Kim, J. Polym. Sci.:Part B: Polym. Phys., 28, 923 (1990)
- 7) Y. G. Takei, T. Aoki, K. Sanui, N. Ogata, Y. Sakurai, T. Okano, Macromolecules, 27, 6163 (1994)
- 8) M. Matsukata, Y. Takei, T. Aoki, K. Sanui, N. Ogata, Y. Sakurai, T. Okano, J. Biochem., 116, 682 (1994)
- 9) M. Matsukata, T. Aoki, K. Sanui, N. Ogata, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, Bioconjugate Chem. in press
- 10) P. S. Stayton, T. Shimoboji, C. Long, A. Chilkoti, G. Chen, J. M. Harris, A. S. Hoffman, Nature, 378, 30, 472 (1995)
- 11) R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, J. Biomater. Sci, Polymer Edn., 6, 585 (1994)
- 12) 吉田 亮, 岡野光夫, 桜井靖久, 金子祐三, 酒井清孝, Drug Delivery System, 10, 31 (1995)
- 13) R. Yoshida, Y. Kaneko, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, Y. H. Bae, S. W. Kim, J. Controlled Release, 32, 97 (1994)
- 14) R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, Nature, 374, 16, 240 (1995)
- 15) Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, R. Yoshida, Y. Sakurai, T. Okano, Macromolecules, 28, 7717 (1995)
- 16) H. Kanazawa, K. Yamamoto, Y. Matsushima, N. Takai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, Anal. Chem., 68, 100-105 (1996)



4. プロジェクト基本研究計画の検討

4. プロジェクト基本研究計画の検討

昨年度検討したプロジェクトの基本構想をベースとして、前述の技術動向調査及び基礎研究での技術調査の結果を織り込んで、技術要素の摘出、研究課題の設定、波及効果のイメージ具体化など、自律応答材料のプロジェクト化へ向けたまとめの作業を行い、プロジェクト基本研究計画を作成・検討した。

「自律応答材料」基本研究計画書（案）は次のとおりである。

（１）研究テーマ名

自律応答材料

（２）研究の目的

地球環境保全に配慮した高度情報化社会・高齢化社会を支えていくため、介護用のソフトなロボット材料や高純度化学物質・医薬製造のための省エネルギー型超精密分離材料などが強く求められている。一方、生体系では、刺激に敏感に応答する素材からなり、それ自身がシステムに近い自律的機能制御（感知→判断→作用）を行っている筋肉や細胞膜などソフトな材料が多く見られる。そこで、これらを模倣した材料の開発を目指し、本研究では、刺激（光照射、温度変化、電場印加、pH変化、化学物質添加など）を感知して分子の集合状態を変え、それに基づく、形状・物性の可逆的变化により運動機能や物質分離機能などを高度に制御する自律応答材料の創製に係わる基盤技術を開発する。

（３）研究の内容

自律応答材料の創製に資するため、高速応答、高感度応答、変化量の増大、繰り返し応答性向上など素材の高性能化、及び、認識機能、確認機能、タイマー機能の付与など高機能化を目指し、下記の要素技術の検討を行う。

①刺激応答特性高性能化／高機能化のための素材合成

新規刺激応答素材の合成、及び、相分離構造／分子配向構造などを構築する分子レベルでの設計／素材合成を行う。

②刺激応答特性高性能化のための材料形成

種々の組織化／複合化手法を駆使した材料形成、刺激応答特性を利用した材料

形成を行う。

(4) 研究の特徴

生体材料の多くは、ソフトマテリアルであって、単機能でなくその機能を自律的に制御している。本研究課題は、生体系を模倣して、心臓のように一定の周期で伸縮する高分子ゲルなど、それ自身で機能を高度に制御する自律応答材料の創製に係わるものである。そのため本研究においては、刺激応答機能の高度化（高速化など）を図るとともに、高機能化（タイマー機能など）についても検討する。このような材料が創製されれば、材料自身が高度な機能を発揮するため、感知部、情報処理・判断部、作用部からなる通常のシステムを本材料で置き換える事が可能となり、システムの小型化・単純化に大きく寄与するものと期待される。

(5) 実施体制

研究開発方式は、原則分散開発方式とするが、研究開発を効率的に推進するため、全研究機関間で十分な研究討論、情報交換を行い、さらに数機関よりなる研究グループにおいて、実質的な共同研究を行う。また、研究成果については、国内外を問わず積極的に公表する事とする。

(6) 産業への波及効果

自律応答材料は、生体に近い高度な機能を発現する材料であり、概念的にはデバイス、システム機能をも発揮するものである。素材の鋭く可逆的な変化をベースに本材料が開発されれば、ロボット用アクチュエータ（マイクロアクチュエータ）や物質分離・放出制御の分野に大きなインパクトを与える他、エネルギー変換、蓄エネルギー、情報伝達などの分野に広く応用することが可能となる。

波及効果としては、多様なエネルギーの利用など環境調和型の材料・技術の創出も挙げられる。現在の社会システムの多くは電気エネルギーに依存しているが、温度、光、化学エネルギーを直接的に刺激として利用する材料システムが構築されれば、現在の化石燃料－電力のエネルギー供給消費形態に大きな変化を与えることもできる。また素材物性変化を利用して、透過光量や湿度を制御し快適な住空間を維持したり、刺激付与により分離膜を再生させる等、省エネルギーや環境保全技術の向上にも大き

く寄与するものと期待される。

(7) 従来および現在実施中の研究との位置づけ

先導研究「自律応答材料」に関する調査研究の中で、これまでは単純な刺激応答材料に関する研究が主流であり、その高性能化・高機能化に関する研究はほとんど行われておらず、早急に研究開発を開始する必要があると指摘されている。本研究においては、先導研究の中で得られた結果を基に、高度刺激応答特性を発現する自律応答材料の創製について検討を行う。

(8) 国内外の研究状況

自律応答材料に関しては、日本で先導的に研究が進められており、ベースとなる各種刺激に応答する素材の合成や実体モデルを用いた機能評価に関するポテンシャルは世界のトップレベルにある。しかし、刺激応答機構の解明に関する体系的研究では米国、ソフトマテリアルの諸物性に関しては欧州各国のレベルが高いなど、各国、各機関で先進的研究が分散している。また、材料として利用するには、応答の高性能化・高機能化が不可欠であり、素材合成、材料形成、応答機構の解明など、科学的基礎研究から技術開発にいたる広範な研究要素を包含した研究開発の早急な開始が望まれている。

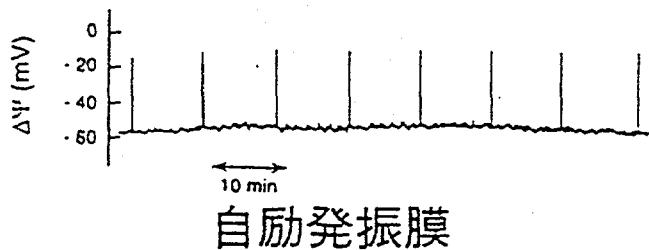
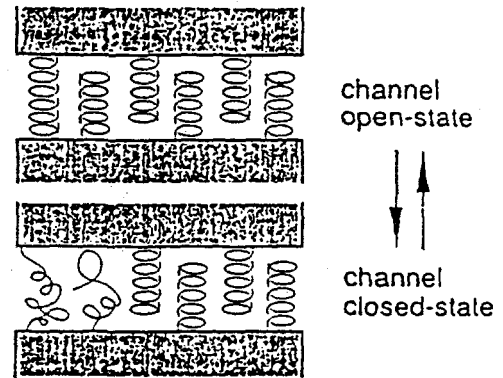
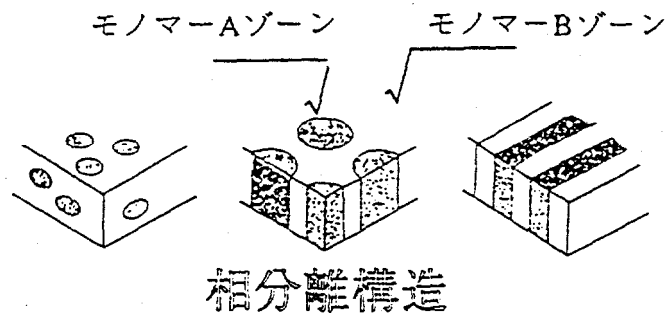
(9) 研究スケジュール

年度	平成8年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	
研究計画	←高性能化及び高機能化を実現するための分子設計／素材合成→ ←――刺激応答特性高性能化のための材料形成――→					

自律応答材料研究内容イメージ図

1) 刺激応答特性高性能化、高機能化のための素材合成

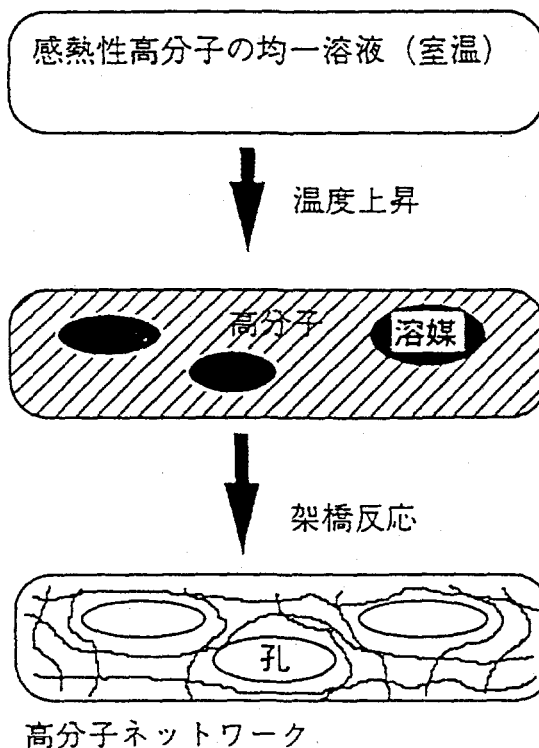
(例) AAAAAA-BBBBBBBB-AAAAAA 分子



タイマー機能を実現

2) 刺激応答特性高性能化のための材料形成

(例) 熱により高分子を凝集させ、架橋反応でその構造を固定化



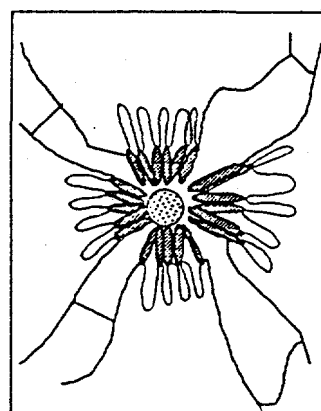
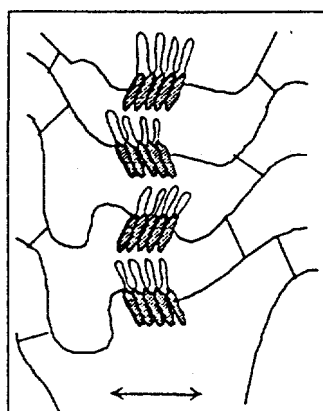
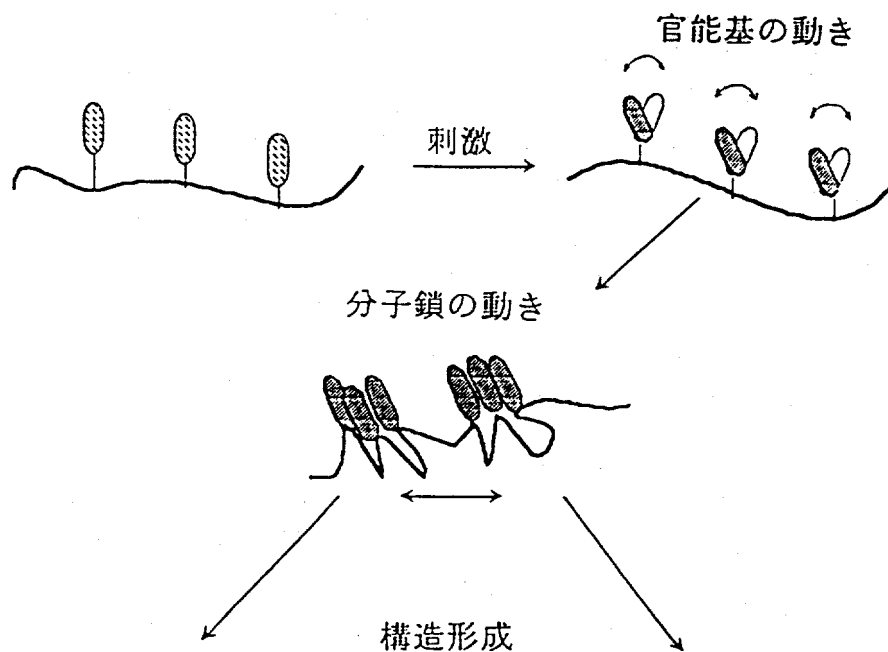
感熱性高分子と溶媒
が相分離し高分子が
凝集

多孔質でソフトな材料

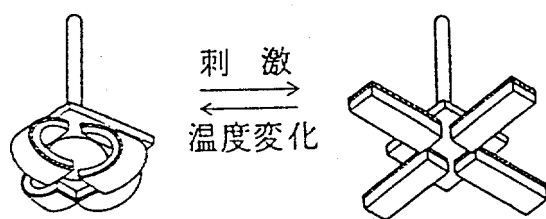
人工筋肉

応答の高速化を達成

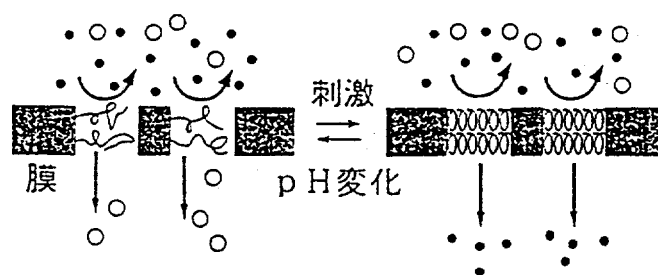
自律応答材料イメージ図



機能発現



ソフトアクチュエータ



pH応答性膜による透過性制御

V おわりに

平成5年度の文献調査により、自律応答性を発現するといえる材料に関する研究はほとんどない事や関連する研究における日本のポテンシャルは相当高い事が明かとなった。平成6年度の分科会方式による議論から、刺激応答型の分離・放出、エネルギー変換・環境制御といった分野で自律応答材料に対するニーズが高い事などが明かとなった。

本年度は、自律応答材料を国家プロジェクトとして提案するための最終的なまとめを行った。昨年度、自律応答材料に対するニーズ面からの調査・検討を行うとともに、各委員から研究課題を調査した。これらを基に、材料開発プロジェクトとしての技術開発要素を整理し、機能材料開発という観点からは刺激応答機能の高度化と新規刺激応答機能の創出を、材料開発技術・手法という観点からは新規素材を創出するための分子設計に基づく素材合成と刺激応答素材を用いた複合化・成形加工など材料化を、技術要素とする方向で議論が進められた。また、省エネルギー型の生体関連物質分離法、特定物質応答型の放出制御、対象物追従型の把持機構などの分野で、より具体的な波及効果を調査するとともに、研究課題や技術要素との関連について検討を深めた。

上記波及効果に関連し、バイオセパレーションマテリアル、コントロールリリースマテリアル、アメニティーコントロールマテリアル、ライフケアマテリアル、評価技術（構造、応答機構）に係わる研究動向の調査を行い、生体関連物質の分離、医薬や化学物質の放出、遮光・調湿といった環境制御、福祉用のソフトなロボットなどの分野で、刺激に応じて機能を発現する材料の研究が始められようとしている事、将来、材料自身が機能を制御する（自律応答材料）ことにより小型で柔軟なデバイスやシステムの構築が可能となるためこのようなシステム材料に対する期待が大きい事がわかった。

調査活動の中では、刺激応答性高分子に関する講演会も行い、温度変化に鋭敏に応答する新しい高分子の合成法・特性・分離への応用について調査した。

平成5年度から3年にわたるこのような調査をとおり、自律応答材料の必要性、研究課題、技術要素、波及効果などが明らかになってきた。この結果を生かし、産官学の連携を密にしたプロジェクトの早期開始が望まれるところである。

VI 添付資料

1. はじめに

固体表面に外的コマンド（指令）で構造変化・特性変化する分子を密度、分布状態や立体配置を制御して導入することができれば、熱、光や電気などの刺激を指令とし、固体表面の特性を可逆的に変化させることが可能となる。すなわち、親水性／疎水性、荷電／非荷電、正電荷／負電荷などの固体表面の特性変化を実現し、必要な時に必要な特性をコマンドによって引き出すことが可能となる。この特性変化は低分子物質、タンパク質、核酸や細胞などを吸着・脱着させる駆動力として利用することができる。すなわち、特定物質を吸着させてキャッチし、指令によって脱着させてリリースさせる新しい固体表面と物質の界面を創ることができる。キャッチする大きさ、リリースする大きさを外的指令によって制御するシステムを系統的に追求し、新領域の基礎・基盤技術を確立することにより物質の分離・精製に新しい革新的手法を開発させていくことができる。このことはコマンド応答型クロマトグラフィーで移動相を水に固定し、固定相表面の特性を変化させ高度な分離・精製能を実現できることを示している。従来の有機溶媒を用いていたクロマトグラフィーを水系のみで行うことができ、タンパク質など生理活性物質や細胞など機能保持あるいは従来不可能であった分離・精製を実現すると同時に有機溶媒を用いることなく環境汚染を回避する革新的な分離・精製システムを開発することが期待できる。（表1）

このためには、材料科学、生化学、細胞工学、タンパク質工学、遺伝子工学などからの集学的アプローチが是非とも必要であり、この最先端分野の開拓のための研究組織化が国家レベルで行われることが必須である。これにより新概念、理論に基づく新しい分離・精製システムが確立され、従来のクロマトグラフィーはもとより、分離・精製が不可能であった系でもこれを可能にする革新的手法として世界的産業を創出できるものと考えられる。

表1 コマンド応答型クロマトグラフィー・膜分離の特性

- | |
|-------------------------------|
| ・水系での高度な分離・精製 |
| ・生理活性物質の構造と機能の保持 |
| ・細胞膜表面のタンパク質の構造・機能の保持 |
| ・細胞の機能保持 |
| ・従来の有機溶媒を用いたシステムの代替による環境汚染の回避 |

2. 高機能表面

近年、熱、電場、磁場などの物理変化あるいはpH、グルコースなど、濃度の化学変化といった外的信号をセンス（センサ機能）し、その信号の大きさを判断（プロセス機能）し、機能を変化（ニフエクタ機能）させる高分子の開発が活発になってきている。これらの刺激応答性高分子は、外的な物理信号にตอบสนองして水和構造から、脱水和した構造に可逆的に変化する（図1）特性を利用したシステムである。このような刺激応答性高分子を材料表面に導入することによって、表面に刺激応答性機能（図2）を担持させることができる。このような刺激応答機能を持つ表面は、親水性-疎水性、荷電構造-中性構造などの可逆的变化を達成する。この手法では、材料は有機材料だけでなく、無機材料、金属材料にも適用することができ、バルク材料の変化を利用した際に問題となる材料自体の寸法の変化はまったく問題とならない。すなわち、表面のみが外的環境変化にตอบสนองしてその性質を変化させることができる。よって、疎水性表面から親水性表面への可逆変化、電荷を持つ表面から中性表面への可逆変化など材料表面の特性のみを変化させることができるので、これを他の物質との相互作用変化に応用することが可能である。

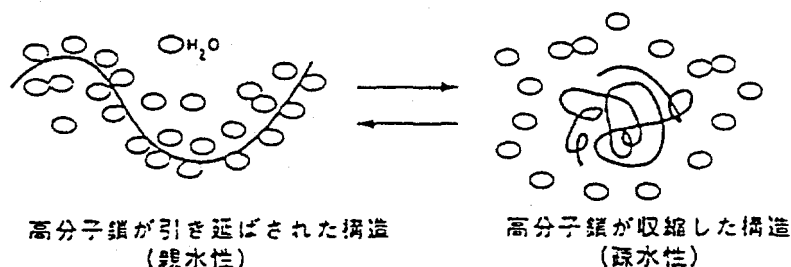


図1 温度による分子構造変化

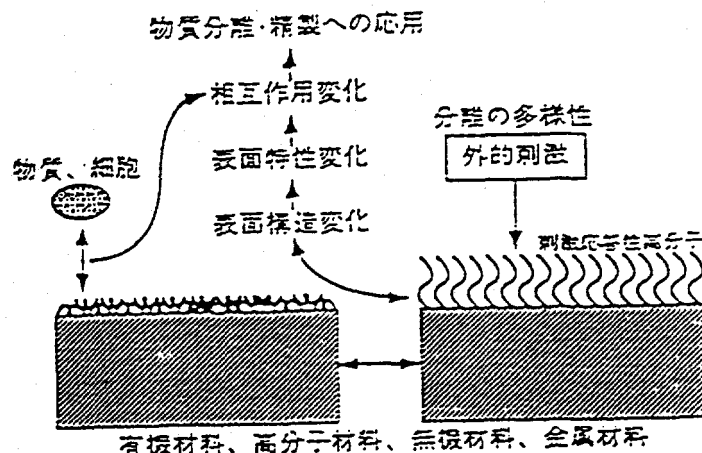


図2 表面構造変化を利用した物質分離・精製システム

3. コマンド応答型クロマトグラフィーの展開

固体表面構造は変化しないという仮定の下では、溶解物質と固体との相互作用は溶媒を変化（水-有機溶媒系）させることによって達成でき、これによりクロマトグラフィーは近年、急速に進展してきている。このことは遺伝子工学、タンパク質工学あるいは細胞工学の発展と相俟って、その重要性はますます大きなものとなってきている。しかし、生理活性ペプチド、タンパク質、DNAなど生理活性物質は勿論のこと細胞など水系のみで分離・精製したいケースが増大しているにもかかわらず、その技術開発は遅れている現状にありその解決が広範な領域で緊急な議題となっている。すなわち、生理活性物質や細胞をその構造あるいは機能を損なうことなく分離・精製することができれば、分析手法としてきわめて有用であるのみならず、ペプチド製剤、血しょう製剤、細胞診断・治療などまったく新しい領域を開拓する最先端テクノロジーとして革命的手法となることは間違いない。

一方、外的信号を指令として固体の表面構造を変化させることが研究レベルで次第に制御可能となってきた¹⁾。すなわち、水溶液を変化させることなく、外的信号によって固体表面を変化させることにより溶解物質と固体表面との相互作用を変化させるシステムが提案された¹⁾。固体相を変化させ、移動相は水として一定とするクロマトグラフィーが誕生することが詳細に議論された。

温度、光、電気など外的物理変化を信号（指令）として構造を大きく変化させる高分子を固体表面に固定することにより、指令によってその特性を大きく変化させることが実現できる（図3）。親水性/疎水性、荷電/非荷電、正電荷/負電荷などの可逆的変化を指令によって制御できる革新的表面が実現される。

従来、水-有機溶媒系によるグラジエントシステムは、例えば温度応答性表面を持つビーズを充填したカラム中に37℃の水に4℃の水を徐々に加えて温度勾配を作って達成することができる（図4）。また光応答性表面あるいは電気応答性表面を用いれば、移動相の水は変化させることなく光の強度や電流値を徐々に変化させることによって達成することができる。

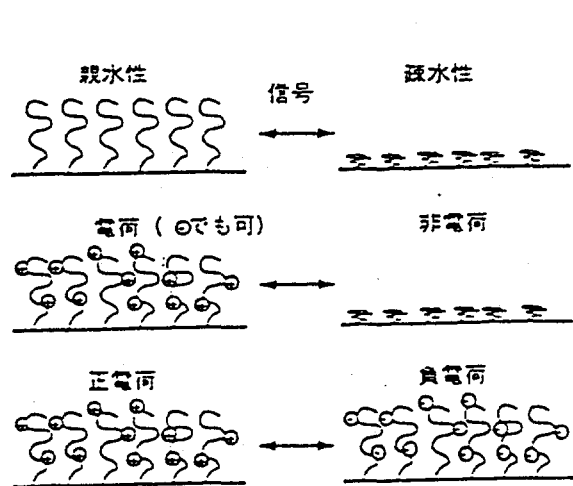


図3 コマンド応答型界面

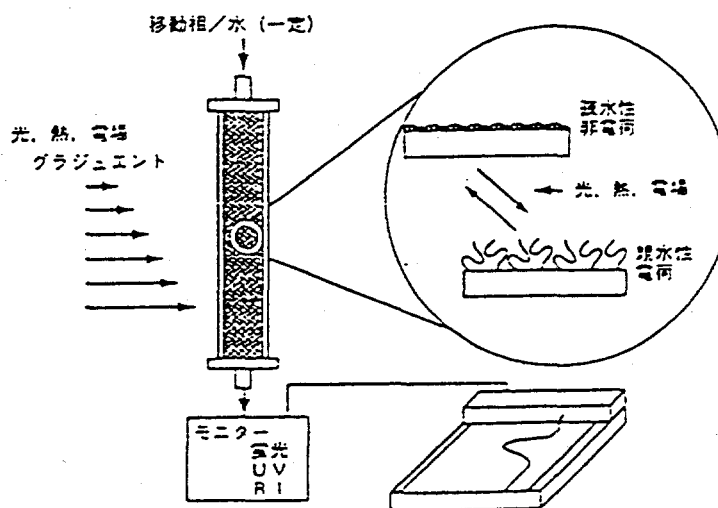


図4 コマンド応答型水系クロマトグラフィー

同時に、Catch and Releaseメカニズム（図5）によるクロマトシステムも可能である。

さらに、アフィニティー物質と刺激応答高分子を共固定する事によって新しいタイプのアフィニティークロマトグラフィーの実現が期待できる。すなわち、抗体やレセプターの近傍に刺激応答高分子を共固定することにより（図6、7）、立体障害によって特定物質の吸着を阻害している状態と阻害しない状態に信号（指令）によって制御可能であると考えられる。

また、ゲル中に固定した抗体あるいはレセプターとの反応をゲル中の核酸性を制御することによって達成する手法も期待できる。ゲル透過とアフィニティーとが同時に作動する新しいクロマトグラフィーの可能性を考える系統的な研究が今後重要であろう。

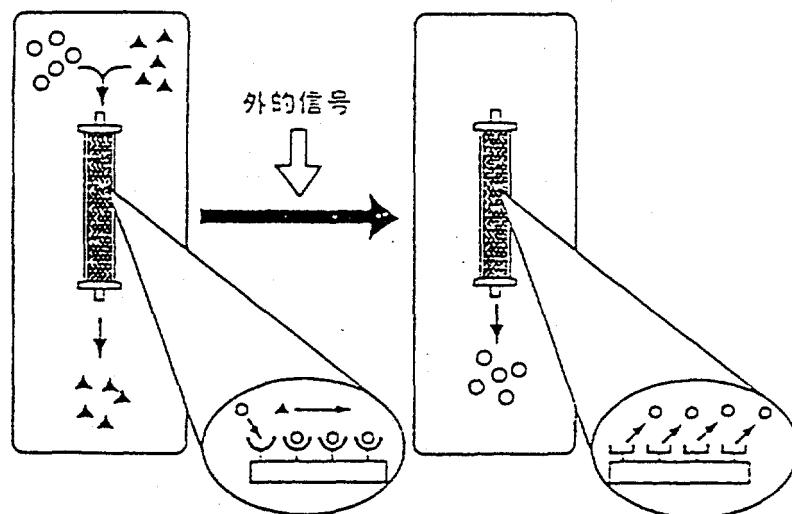


図5 コマンド応答型水系 Catch and Release クロマトグラフィー

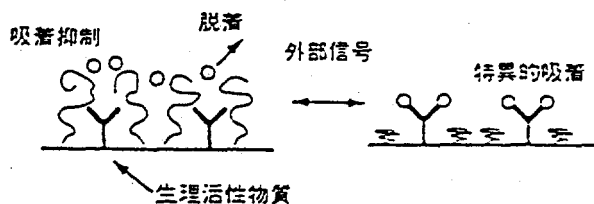


図6 抗体（あるいはレセプター）と刺激応答型高分子の共固定表面を用いたクロマトシステム

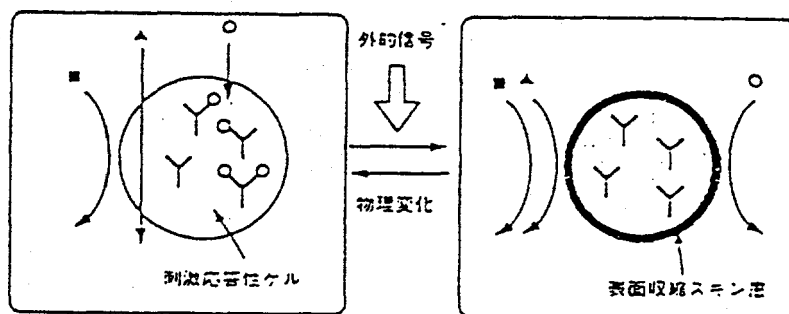


図7 抗体（あるいはレセプター）を内部に固定したゲルビーズを用いたクロマトシステム

〔参考文献〕

- 1) 平成4年度NEDO調査報告書、「高機能表面の創製と新展開の研究動向調査報告書」、平成5年3月；平成5年度NEDO調査報告書、「高機能表面の創製と新展開の研究動向調査報告書」、平成6年3月
- 2) 岡野光夫・吉田 亮・桜井靖久、「時間的および空間的制御による新しいDDS」、人工臓器1992、284-224 (1993)。
- 3) 岡野光夫、「温度に应答するインテリジェント高分子ゲルの分子設計とその生医学的応用」、生体材料、11(3)、39-47 (1993)。
- 4) T.Okano and R.Yoshida, "Intelligent Polymeric Materials for Drug Delivery", Biomedical Applications of Polymeric Materials (T.Tsuruta and Y.Kimura, Eds.), CRC Press, pp408-426 (1993)。
- 5) T.Okano, "Molecular Design of Temperature-responsive Polymers as Intelligent Materials", in Advances in Polymer Science Responsive Gels; Volume Transition II. Edited by K.Dusek, Springer Verlag, 110, pp179-197 (1993)。
- 6) R.Yoshida, K.Sakai and T.Okano, "Advances in Polymeric Hydrogels for Control of Drug Release", Trends in Chemical Engineering, (in press)。

はじめに

多くの機能性高分子が設計・合成され、工業化に至ることも珍しいことではなくなっている。天然の高分子のほとんどが水環境で機能していることを考えると必然的に、生活環境でもある水環境で用いる高分子を機能化することが我々の課題となる。他方、合成高分子の多くは有機溶媒系で取り扱われ開発されてきた歴史的経緯があり、水溶性及び親水性合成高分子の種類に限りがあるのが現状である。ここでは水環境での機能発現を目的に合成された高分子を紹介し、新規な感熱応答性高分子の創成について述べる。

N-ビニルアセトアミド(NVA)は1965年にはじめて合成された。¹⁾ノニオン性の水溶性合成高分子としてはアクリルアミドとその誘導体、あるいは、N-ビニルピロリドンなどの重合体が知られている。NVA重合体の加水分解後の構造はポリビニルアミンであり、ポリビニルアルコールと酢酸ビニルの関係と類似している。多くの研究者がNVAモノマーの合成から追試し基礎研究を行ったようであるが報告例は見られない。我々は、Scheme1で示される方法で純度の高いNVAおよび誘導体を得られるようになったことを受けて、基本的なラジカル重合性から再検討を行った。²⁾その結果、アゾ系の開始剤を用いるとほぼ定量的に重合し、特に水溶液中では高分子量の重合体を得られ、NMRで観測する限りは枝分かれもなく、実験室では容易な95℃、0.2N-HClの条件で2昼夜攪拌することにより定量的に加水分解できることなどが明らかとなった。従来の方法と比較して極めて容易にポリビニルアミンが得られる。NVAは経口毒性が低く、重合体であるPolyNVAはアルコールなどの有機溶媒に易溶であり、耐加水分解性に優れ通常の条件では安定であることも応用研究を考えると重要であろう。また、構造から類推されるように、典型的な非共役型のビニルモノマーの性質を示すことを共重合の際には念頭に入れておく必要がある。

適度な疎水性基を持つ水溶性高分子は水溶液中で曇点を持ち、温度上昇により水和構造が崩れ疎水性相互作用が支配的となり不溶化する現象が知られている。ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(polyNIPAAm)に曇点があることは1968年に報告されている。³⁾PolyNVAは水溶液中で曇点は示さない。しかし、飽和水溶液中では95℃付近に曇点を示し、硫酸ナトリウム水溶液中では図1に示すように室温近くで曇点を示す系も見いだされている。⁴⁾PolyNVAの親水基は側鎖のアミド基でありシンプルな蛋白質モデルと見なされることから、水溶液中の挙動に興味を持たれ九州大学理学部の前田らによる基礎研究が進められている。また、誘導体を含めて、感熱応答性に及ぼす圧力効果については京都工芸繊維大繊維学部の功刀らにより検討が開始されている。

NVAのメチル基をイソプロピル基に変換したN-ビニルイソブチルアミド(NVIB)

の重合体は予想されるように、水溶液中で、温度に鋭敏に応答し、38-39℃に曇点を示した(図2)。⁵⁾ ポリマーの精製は低温で水に溶解させ、暖めることにより生成する沈澱を濾別することにより可能である。図3にはNVAとNVIBの共重合体の曇点を示した。⁶⁾ NIPAAmなどアクリルアミド誘導体の場合、共重合体により32℃から58℃までの曇点の制御が報告されているが、これほど鋭敏ではない。⁷⁾ NVAとNVIBはモノマー反応性比がほぼ等しく、共重合体は理想的なランダム共重合体であることが分かった。このシステムを用いると35℃以上沸点まで如何なる温度でも鋭敏に感熱応答させることができる。また、水溶液中で安定なポリマーを用いていることからこの現象を繰り返すことに何の問題もない。

PolyNVAは無機塩水溶液中で二相系とすることが可能である。⁸⁾ また、他の水溶性ポリマーとの組合せでも二相系となる。デキストラン-ポリエチレングリコール系では良く知られている現象である。図4(a)-(b)には典型的なpolyNVA-デキストラン二相系をPEG-デキストラン二相系と比較し示した。⁹⁾ 分子量も影響するが低濃度で明確な二相系が形成されている。この系にモデルタンパク質としてミオグロビンを加えた結果、デキストランが濃縮された下層へミオグロビンは高濃度で分配され、PEG系よりも高濃縮化されることが認められた。二相系形成には親水性-疎水性のバランスが重要であり、今後様々な水溶性高分子を用いて調べる必要がある。PolyNVAは部分的な加水分解によりアミノ基を導入できることから、タンパクにアフィニティー二相分配を試みることも興味を持たれる。この二相系に感熱応答高分子を用いると、濃縮分離後のポリマー分離が容易となり、感熱高分子の応用分野のひとつである。

NVAから得られるヒドロゲルは両親媒性を示し、容易に自重の40倍程度の水を吸収し膨潤する。¹⁰⁾ また、ノニオン性ヒドロゲルであることから、食塩水中や広いpH領域で機能する。このゲルを部分的に加水分解するとアミノ基を有するポリカチオン性ヒドロゲルに誘導することができ、膨潤度はpHに依存し、最大400倍の水を吸収し、超吸水性ヒドロゲルとして機能する。

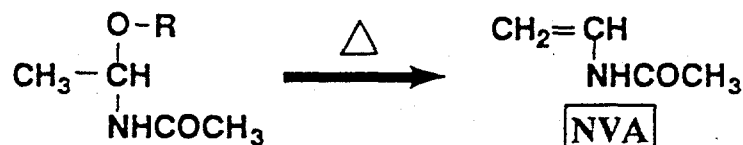
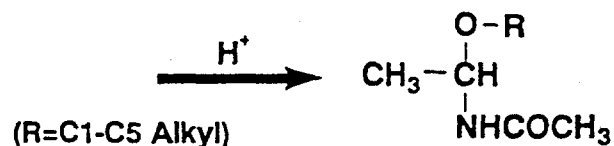
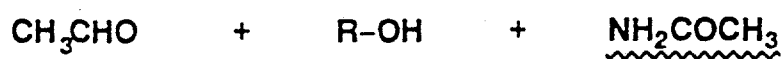
NIPAAmから得られる感熱応答ヒドロゲルが良く知られており、例えば岡野らによりDDSの分野での研究が展開されている。¹¹⁾ NVIBから得られるヒドロゲルは両親媒性を示し、PolyNVIBが曇点を持つことから類推されるように感熱応答する。図5に示すように、室温では60倍の水を吸収するが、40℃ではほとんどの水を放出する。例えば、このゲルに水溶性薬物を内包させると、温度上昇により薬物放出できることになる。NIPAAmから得られるヒドロゲルと同等の機能を持つであろう。

この他に、機能集積材料へ感熱応答材料を組み合わせるシステムが考えられる。これまでに、親水性マクロモノマーと疎水性マクロモノマーのラジカル重合により、マクロモノマー鎖が表面集積したミクロスフェアが得られることを見出し、¹²⁾ 様々な水分散性機能性ミクロスフェアを合成してきた。^{13, 14)} 親水性マクロモノマとして、PolyNIPAAmマクロモノマ、PolyNVIBマクロモノマを合成し感熱応答性ミクロスフェアを得¹⁵⁾、応用研究に着手している。

文献

- 1) D. Ben-Ishai, R. Giger: *Tetrahedron Lett.*, 4525 (1965)
- 2) M. Akashi, E. Yashima, T. Yamashita, N. Miyauchi, S. Sugita, K. Marumo: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. Ed.*, 28, 3487 (1990)
- 3) M. Heskins, J.E. Guillet: *J. Macromol. Sci. Chem.*, A2, 1441 (1968)
- 4) 洪 鐘順、中原辰夫、前田 悠、岸田晶夫、明石 満: 日本化学会九州中国四国支部合同支部大会 (1994)
- 5) a) 和田好広、中野史郎、岸田晶夫、明石 満: *Polym. Prep. Japan*, 43, 2742 (1993)
b) M. Akashi, S. Nakano, A. Kishida, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. Ed.*, in press
- 6) 諏訪一勇、森下啓太郎、中野史郎、岸田晶夫、明石 満: 日本化学会第69回春季年会講演予稿集II, 651 (1995)
- 7) J. H. P. Priest, S. A. Murray, R. J. Nelson: *Polym. Prep.*, 27(1), 239 (1986)
- 8) 洪 鐘順、中原辰夫、前田 悠、中野史郎、岸田晶夫、明石 満: 日本化学会第67回春季年会講演予稿集II, 1212 (1994)
- 9) 中野史郎、岸田晶夫、明石 満: *Polym. Prep. Japan*, 43, 2283 (1994)
- 10) M. Akashi, S. Saihata, E. Yashima, S. Sugita, K. Marumo: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. Ed.*, 31, 1153 (1993)
- 11) T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs, S. W. Kim: *J. Controlled Release*, 11, 255 (1990)
- 12) M. Akashi, I. Kirikihira, N. Miyauchi: *Angew. Makromol. Chem.*, 132, 81 (1985)
- 13) 明石 満: 高分子加工, 37, 120 (1988)
- 14) 明石 満: ケミカルエンジニアリング, 39(6) 73 (1994)
- 15) M.Q. Chen, A. Kishida, M. Akashi, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. Ed.*, in press

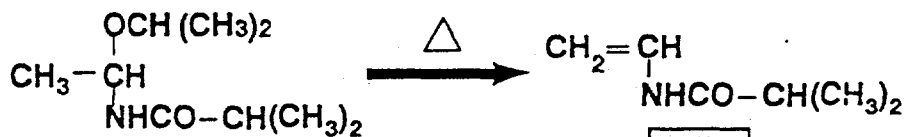
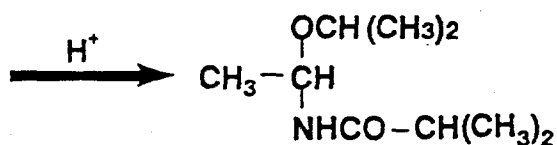
NVA



NVA

M.Akashi, et al., J.Polym.Sci.Part A:Polym.Chem.,
28, 3847 (1990)

NVIB



NVIB

Yield 20%, m.p. 58-59°C

スキーム1 NVA誘導体の合成

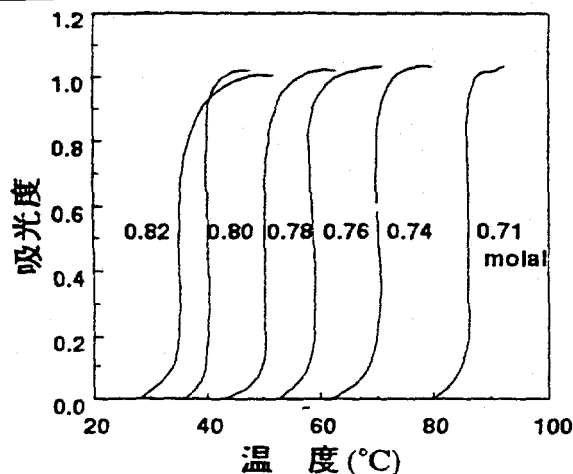


図1 1%poly(NVA)の曇点に対する Na_2SO_4 の添加効果

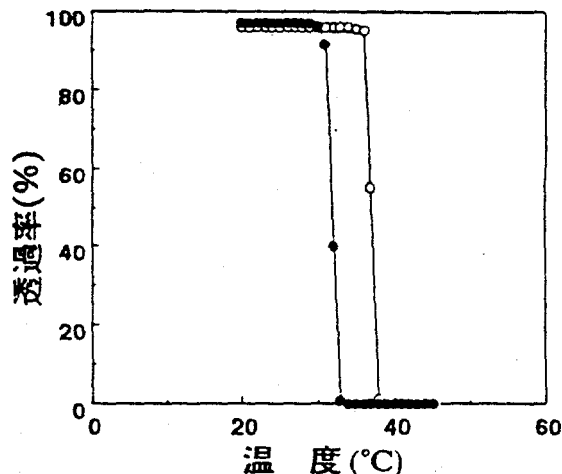


図2 ポリ(N-ビニルイソブチルアミド)の温度による透過率変化(波長500nm)
○昇温, ●冷却

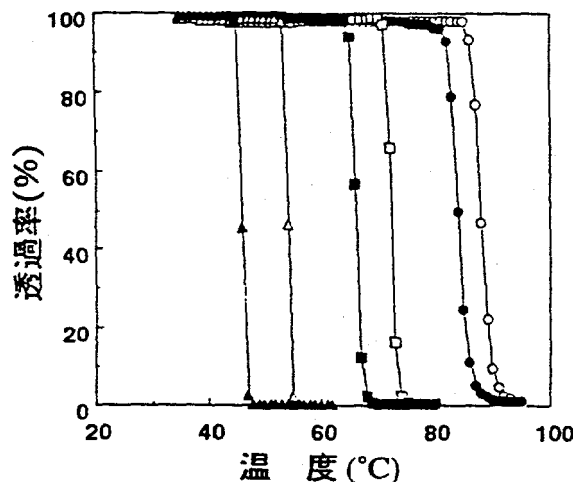


図3 N-ビニルイソブチルアミド(NVIB)とN-ビニルアセトアミド(NVA)の共重合体による透過度の温度依存性

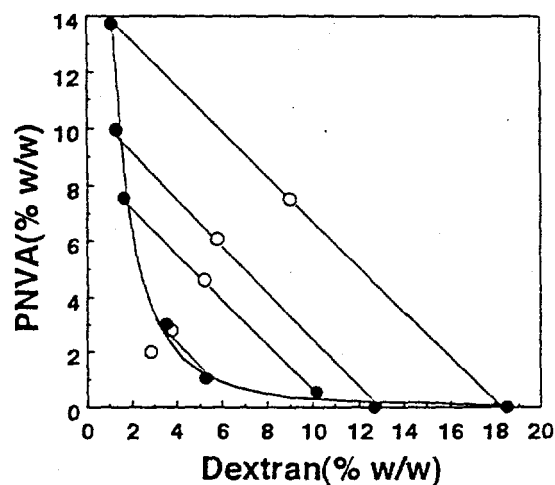


図4(a) ポリ(N-ビニルアセトアミド)-デキストラン系のバイノーダル曲線

分子量 (PNVA;17000($n=200$), Dextran;190000)

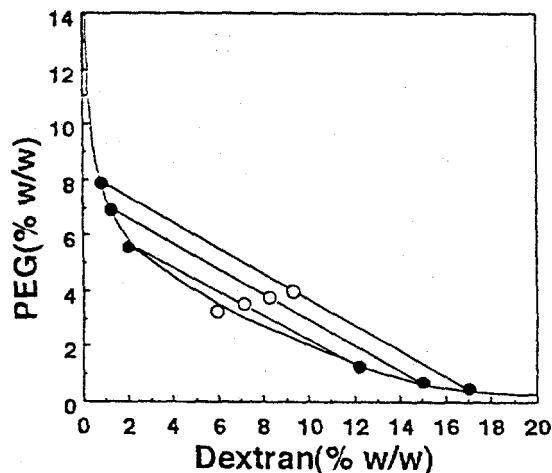
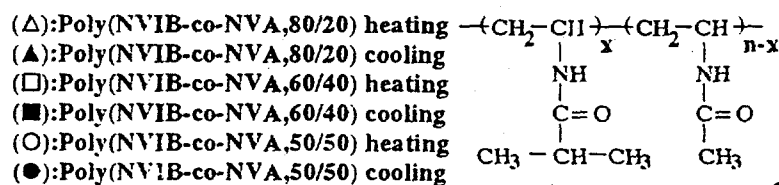


図4(b) ポリエチレングリコール-デキストラン系のバイノーダル曲線
分子量 (PEG;9000($n=200$), Dextran;190000)

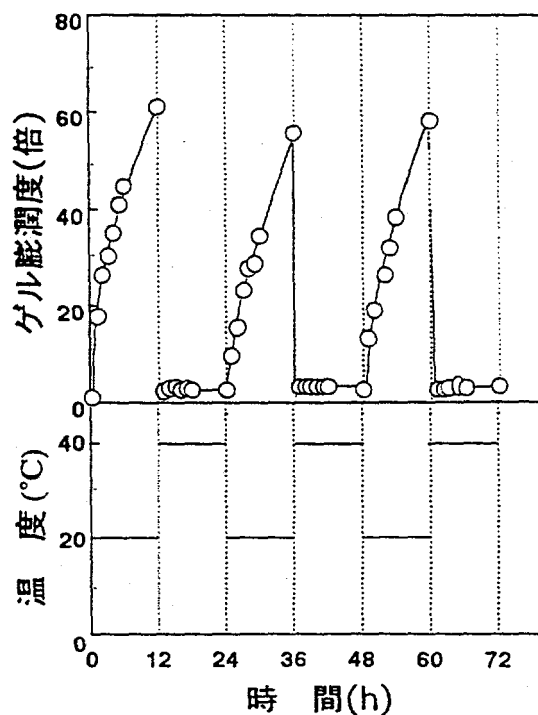


図5 N-ビニルイソブチルアミド(NVIB)ゲルの感熱応答性

資料3 特許から見た自律応答材料の研究開発動向

特許庁 伏見 隆夫

平成6、7年発行の特許公開公報約50万件から、高分子系の自律応答材料に関するもの数百件をピックアップ、研究開発動向、応用可能性を概括すべく、以下の数十件を紹介する。

公開番号	出願者	発明の名称	分類	
			刺激	用途
特開平6-255061	アフィニティ(株)	自律応答積層体と製法及びそれを使用した窓	熱	遮光
特開平6-330681	積水化学工業(株)	遮光窓材	熱	遮光
特開平6-88957	大日本印刷(株)	液晶／高分子複合膜及びその製造方法	電気	表示素子
特開平6-34954	大日本印刷(株)	光変調素子及びその製造方法	電気	表示素子
特開平6-324312	工業技術院長	電界効果型液晶組成物	電気	表示素子
特開平6-151262	キャノン(株)	電気化学素子	電気	電気化学素子
特開平6-222006	ヘキストジ・パソ(株)	化学物質検知用光学センサ	ガス	センサー
特開平6-174544	富士写真フィルム	受光素子	光	受光素子
特開平6-18326	スタンレー電気(株)	生体高分子複合体を用いた光電変換装置	光	受光素子
特開平7-43660	(株)リコー	画像投影装置	光	像記録スクリーン
特開平1-277839	ミノルタカメラ(株)	画像形成体	光	像記録材料
特開平6-171215	カシオ計算機(株)	色変化マイクロカプセル分散体を被着した光記録シートおよびそれを用いた光記録方法	光	像記録材料
特開平6-148793	カシオ計算機(株)	色応答性マイクロカプセル含有物およびその物質拡散光制御方法	光	光・物質拡散制御材
特開平6-341900	松下電器産業(株)	紫外光応答性薄膜素子	光	発色素子
特開平6-106847	富士通(株)	熱可逆性記録材料とその製造方法及び感熱記録媒体	熱	記録材料
特開平6-3631	東レ(株)	光学素子およびそれからなる表示板	電磁気	記録材料
特開平7-80811	三菱マテリアル(株)	加圧振動成形即時脱型用コンクリート又はモルタルの製造方法	振動	コンクリート配合保水剤
特開平6-212018	古屋泰文 他	高分子基複合機能性材料	熱、電気	複合構造材料
特開平6-293830	倉本憲幸	重合・解重合可逆性共重合体	熱	蓄熱、感熱記録材
特開平7-166094	(株)アサヒコーポレーション 他	水性エマルジョン系塗料	熱	高速乾燥水系ペイント
特開平7-138490	山本窯業化工(株)	感熱ゲル化型合成樹脂エマルジョン組成物、感熱ゲル化型塗料組成物及び感熱ゲル化型塗工物の製造方法	熱	ペイント
特開平6-247841	日本化薬(株)	温度応答型ハイドロゲル	熱	DDS

特開平5-140579	ブリジストン(株)	電気粘性流体及び電気粘性流体封入装置	電気	ER素子
特開平5-120913	ブリジストン(株)	電気応答性軟塑性体又は電気応答性ゲル	電気	ER素子
特開平6-80980	日本石油(株)	磁性と電気粘性効果とを同時に有する流体	電磁気	ER素子
特開平7-97526	東海ゴム工業(株)	弾性率可変材料	熱	弾性率可変材
特開平6-85338	平井利博 他	高速応答型リラクサントル・アクチュエータ	電気	アクチュエータ
特開平6-74212	平井利博 他	高速応答ゲル・アクチュエータ	電気	アクチュエータ
特開平7-47265	(株)まるよし	高分子ゲルによる力学的素子及び該素子の制御方法	電気	アクチュエータ
特開平1-164804	キャノン(株)	アクチュエータ	電気	アクチュエータ
特開平2-41685	(株)豊田中央研究所	メカノケミカルアクチュエータ	電気	アクチュエータ
特開平6-288606	(株)東芝	高分子ゲル・アクチュエータを用いた流体制御装置	電気	アクチュエータ
特開平7-51093	日東電工(株)	細菌検査用粘着性シート及び細菌検査方法	特定細菌	検査試薬
特開平2-114552	工業技術院長	濃度制御用能動高分子素子	pH応答	流体バルブ
特開平5-294849	ユニチカ(株)	非ゲル状フィブリルおよびその製造方法	pH応答	DDS
特開平3-127621	清水建設(株)	電気刺激応答型マイクロカプセル及びその製造方法	電気	DDS
特開平6-322275	工業技術院長 他	高吸湿感熱性高分子ゲルを用いた土壌改良材及びそれを用いた土壌の改良法	熱	土壌改良材
特開平3-218303	麒麟麦酒(株) 他	改良アルギン酸塩ゲルビーズ	水分	人工種子
特開平1-282179	麒麟麦酒(株)	糖類の徐放性粒子、その製造法および利用	水分	人工胚乳
特開平6-322798	工業技術院長 他	閉鎖系空間における水循環利用方法及び装置	熱	特殊保水剤
特開平3-132512	大成建設(株)	地盤改良工法	イオン	土木用ゲル
特開平3-185063	清水建設(株)	水架橋型リラクサント組成物及びその硬化調整方法	電気	シーリング材
特開平6-320679	西武パルマ化成(株)	吸湿性壁装材	温度	調湿材
特開平6-287827	(株)川島織物	吸湿性布帛	温度	調湿材
特開平6-298577	東レ(株)	インシュレーション材料およびその製造方法	温度	調湿材
特開平7-68141	三菱レイヨン(株)	中空糸膜及び該膜による加湿方法	熱	調湿機器
特開昭63-140281	新日本製鉄(株)	水切り方法	熱	脱水材

本報告書の内容を公表する際はあらかじめ

新エネルギー・産業技術総合開発機構

産業技術研究開発部の許可を受けて下さい。

電話 03-3987-9355