



ハイドロゲルの動的構造の設計とその応用

動的構造が引き出すハイドロゲルの多彩な機能

宮田 隆志 **Takashi MIYATA**

ハイドロゲルは、高分子科学の誕生以前から食品などで生活に密着した材料として使用されてきた。一方、医療・環境・エネルギーなど多岐にわたる分野の最先端技術にも利用されており、まさに古くて新しい材料といえる。世界中でユニークなハイドロゲルが設計され、驚くような応用も報告されている。本稿では、ハイドロゲルの動的構造を活用した筆者らの研究からいくつかのトピックスを取り上げ、ハイドロゲルの多彩な機能と応用を紹介する。

はじめに

ハイドロゲル（以下ゲル）は、物理的あるいは化学的な架橋により形成された3次元網目に多量の水を保持したソフトマテリアルである¹⁾。このようなゲルは、高分子科学の誕生以前から生活に密着した材料として身の回りにあったが、その学術研究は高分子科学の誕生とともにP. J. FloryやW. H. Stockmayerらによりゲル化が取り扱われ、高分子科学の重要な研究対象となった。ゲルが脚光を浴びる転機は、田中豊一によるゲルの体積相転移現象の発見である。これ以降、多くの研究者がゲルの学術研究に参入し、刺激応答性ゲルとして医療・環境・エネルギー分野への応用研究も活発となった²⁾。筆者らは、長年にわたって生体分子複合体や超分子複合体を動的架橋として利用することにより、標的分子に応答して膨潤収縮する分子応答性ゲルを合成してきた。最近では、分子複合体架橋だけではなく、光二量化基や高分子鎖絡み合い、液晶構造など様々な動的構造を導入することにより、ユニークな機能を示すゲルや薄膜、微粒子などの多彩な高分子材料を設計してきた。さらに、ゲルネットワークに様々な機能部位を導入すると、その動的構造により機能の制御や連携が可能に

みやた・たかし

関西大学化学生命工学部化学・物質工学科 教授
〔経歴〕1989年神戸大学大学院工学研究科博士前期課程修了、94年博士（工学）。関西大学助手、専任講師、助教授、准教授を経て、2008年より現職。02~10年JSTさきがけ研究員兼任。2020年高分子学会賞、繊維学会賞、2022年日本接着学会賞などを受賞。〔専門〕機能性高分子、界面化学など。
〔趣味〕テニス、映画鑑賞、読書。

E-mail: tmiyata@kansai-u.ac.jp

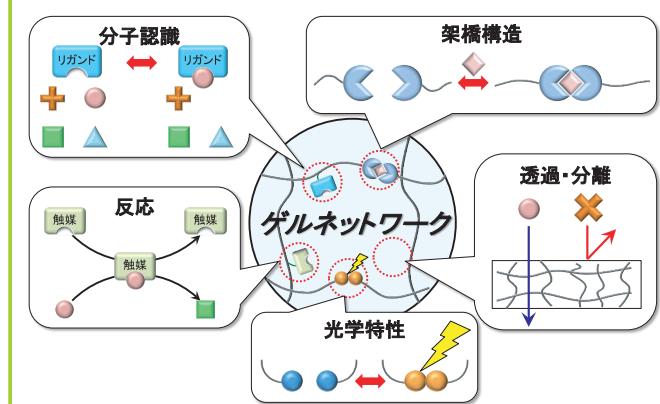


図1 ゲルネットワークへの機能部位の集積と機能連携

なることを示してきた（図1）。本稿では、動的構造を利用したゲルの設計戦略と多様な応用を紹介する。

分子複合体架橋を導入したハイドロゲル

外部環境の変化に応答して膨潤収縮する刺激応答性ゲルがスマート材料やインテリジェント材料として世界中で研究してきた^{1,2)}。従来の刺激応答性ゲルのほとんどはpHや温度に応答するゲルであり、特定の分子を認識して体積変化する分子応答性ゲルはグルコース応答性ゲルなどわずかである³⁾。通常の刺激応答性ゲルの応答挙動は、外部刺激による高分子鎖と溶媒との親和性の変化や荷電基の変化などにより生じる浸透圧変化に基づいている。一方、筆者らは、ゲルの膨潤挙動が架橋密度にも影響されることに着目し、動的架橋として分子複合体を利用することにより分子応答性ゲルが設計できることを世界で初めて示した（図2）^{4~6)}。例えば、動的架橋として抗原抗体複合体を導入

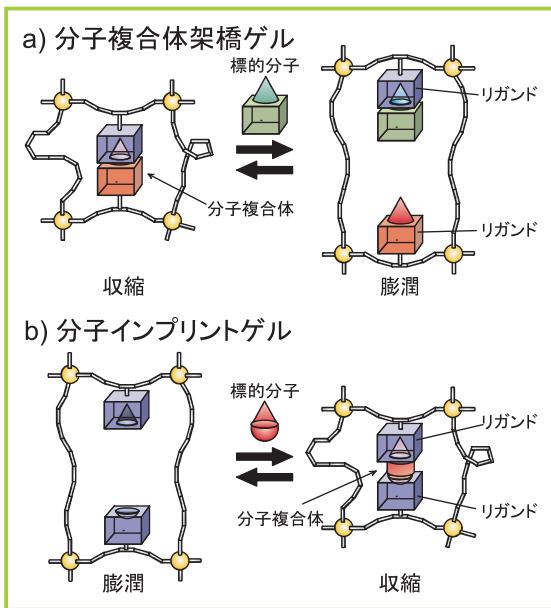


図2 応答膨潤型および応答収縮型の分子応答性ゲル

したポリアクリルアミド (PAAm) ゲルは、標的抗原が存在すると抗原抗体複合体架橋が解離することにより膨潤し、抗原濃度が減少すると再び収縮する抗原応答性を示す (図 2a)⁴⁾。さらに、この抗原応答性ゲルを用いると、抗原濃度の変化に応答してモデル薬物の透過も可逆的に ON-OFF 制御できる。一方、腫瘍マーカーの糖タンパク質に対するリガンドとしてレクチンと抗体を用いた生体分子インプリント法により PAAm ゲルに腫瘍マーカーの結合サイトを形成させると、厳密に腫瘍マーカーを検出して収縮するゲルも設計できる (図 2b)⁵⁾。標的分子として生体分子だけではなく、ビスフェノール A などの有機化合物に応答して収縮する分子応答性ゲルも、リガンドとしてシクロデキストリン (CD) を用いた分子インプリント法により合成できる⁷⁾。これらの分子複合体架橋を利用するコンセプトは、ゲル微粒子やゲル薄膜などにも適用でき、分子応答性材料を設計するための基本戦略として活用できる。現在では、分子複合体を利用した自己修復材料や高強度材料など多彩な応用が報告されている。

分子吸着を制御するハイドロゲル

応答収縮型の分子応答性ゲル (図 2b) は、標的分子を結合すると分子複合体架橋を形成して収縮する。これを pH 応答性ゲルや温度応答性ゲルに活用すると、pH や温度に応答したコンフォメーション変化で、標的分子の結合能を変化できる。例えば、pH に応答し

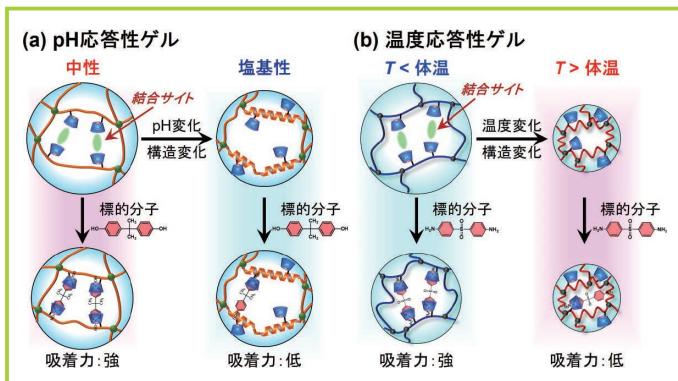


図3 動的結合サイトを有する pH 応答性ゲル (a) と温度応答性ゲル (b)

てランダムコイルから α -ヘリックスへと変化するポリペプチドゲルや温度に応答してコイル-グロビュール転移するポリ (N-イソプロピルアクリラミド) (PNIPAAm) ゲルに、リガンドとして CD を用いた分子インプリント法により分子結合サイトを形成させると、pH や温度に応答して標的分子の吸着挙動を制御できる (図 3)^{8,9)}。さらに、体温付近のわずかな温度変化でコンフォメーション変化する分子インプリント PNIPAAm ゲルの動的結合サイトに薬物を結合させておくと、体温の上昇に応答して瞬時に薬物を放出する薬物リザーバーとして利用できる。最近では、タンパク質のアロステリック制御のような分子結合能を変化させる分子インプリントゲルを設計できる可能性も見いだしている。

反応を制御するハイドロゲル

金ナノ粒子 (AuNP) は、色彩変化や触媒活性などのユニークな特性を示す。刺激応答性高分子と AuNP のハイブリッドにより、AuNP の光学特性や触媒活性を制御する研究が多数報告されている。一般的なハイブリッド方法として、チオール末端をもつ高分子を AuNP に結合させる “Grafting-to” 法、重合開始剤を導入した AuNP 表面からモノマーを重合する “Grafting-from” 法、さらに自己集合体やゲルなどの内部で金イオンの還元により AuNP を形成させる方法が利用されている。筆者らは、これらの方法とは異なり、重合性官能基を導入した AuNP モノマーを用いた新たなハイブリッド合成方法を提案した¹⁰⁾。まず重合性官能基を導入した AuNP モノマーを調製し、これと N-イソプロピルアクリラミド (NIPAAm) との共重合により、

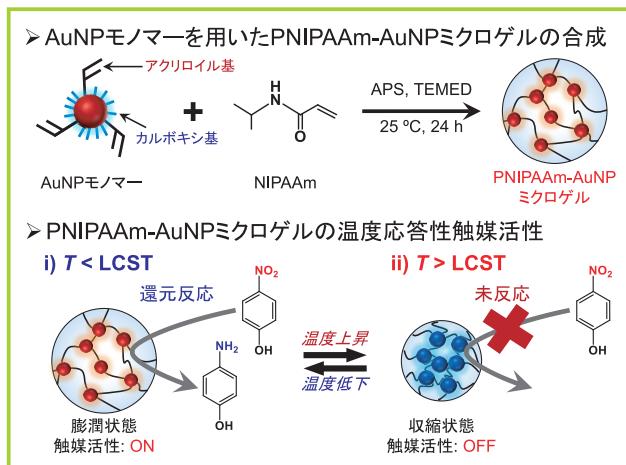


図4 AuNPモノマーを用いたハイブリッドミクロゲルの合成とその触媒活性

AuNPが架橋点として分散した数百nmのPNIPAAm-AuNPミクロゲルを合成した(図4)。このミクロゲルを用いて4-ニトロフェノールから4-アミノフェノールへの還元反応を行った結果、PNIPAAmの下限臨界溶液温度(LCST)以下では温度上昇に伴って見かけの反応速度定数も増加し、ミクロゲルは触媒活性を示した。しかし、LCST以上の温度になると反応速度定数はゼロになり、触媒活性を示さなくなつた。PNIPAAm-AuNPミクロゲルは、網目の動的構造変化で反応物の拡散を制御でき、触媒活性を可逆的にON-OFFスイッチできるスマート触媒として期待できる。

細胞を制御するハイドロゲル

最近、動的架橋戦略を分子複合体以外にも拡張し、光二量化反応の利用により光応答性ゲルを設計している。例えば、光二量化基としてクマリンを有するモノマーと温度応答性を示すオリゴエチレングリコールメタクリレートとの共重合により、光・温度応答性高分子を設計した¹¹⁾。この高分子の水溶液に紫外光(UV)を照射するとゲル化し、その照射時間でゲルの弾性率は変化した。UV照射によりクマリンの光二量化に基づく架橋点が形成されるため、照射時間が増加するとゲルの弾性率も高くなつた。また、共重合組成により光・温度応答性高分子のLCSTを調節でき、わずかな温度変化でこの光架橋ゲルの親水・疎水性は大きく変化した。このゲル表面で細胞培養すると、光照射時間で調節した弾性率の低い表面よりも弾性率の高い表面に細胞は接着した。また、LCSTを最適化したゲル表面では、細胞は37°Cで接着して伸展し、25°Cへと低

下させると剥離されることもわかつた。このように光・温度応答性ゲルは、光刺激により弾性率などの物理的性質を、温度刺激で親水・疎水性などの化学的性質を変化でき、細胞の接着挙動を多面的に制御できる。このような光二量化基導入ゲルの設計コンセプトを自由体積の大きな高分子に適用すると、溶媒を含まないフィルムでもフォトマスクを通した光照射によりパターン形成でき、その表面を利用すると細胞パターンが得られることも見いだしている^{12, 13)}。

高分子鎖絡み合い架橋を導入したハイドロゲル

ゲルはユニークな物性や機能を有しているが、低い力学強度が弱点である。しかし、最近では様々な強いゲルが報告され、ゲル研究の新たな潮流となっている。代表的な強いゲルは、環動ゲルやナノコンポジットゲル、ダブルネットワークゲルであり、世界中の研究者がこれらの設計戦略で強いゲルを合成している¹⁴⁾。また、四分岐のポリエチレングリコールから均一な網目を形成できることが報告され、網目の均一化による力学物性の向上も検討されている¹⁵⁾。筆者らは制御ラジカル重合により比較的均一な網目構造を有する温度応答性ゲルの合成に成功したが、その力学物性の向上は限定的であった^{16, 17)}。そこで戦略を変え、動的架橋として高分子鎖の絡み合いによる物理架橋を利用することにより、エネルギー散逸を可能にする網目構造の設計を試みた。その結果、通常のフリーラジカル重合でも高モノマー濃度かつ低架橋剂量で重合すると、大変形に耐え、ナイフでも切断できない強いゲルが合成できることを見いだした(図5)¹⁸⁾。この簡単な方法で合成されたゲルは、共有結合架橋(化学架橋)と絡み合い架橋(物理架橋)のバランスが最適となり、

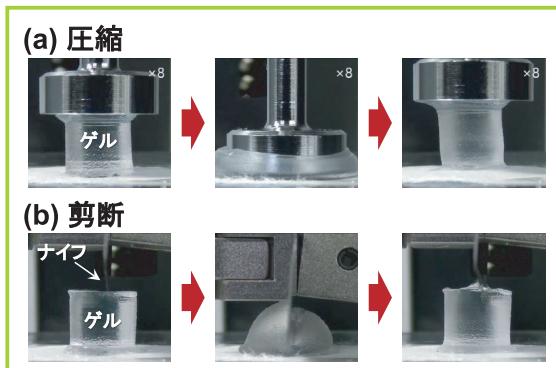


図5 高分子鎖絡み合い架橋を導入したゲルの力学物性

絡み合い架橋によるエネルギー散逸に基づいて約 1.6 MJ/m³ の高靱性を示した。最近、靱性約 6 MJ/m³、破断ひずみ約 27 倍の強いゲルも調製できた。筆者らの論文が掲載された半年後にハーバード大学のグループにより同様の論文¹⁹⁾が発表され、筆者らの論文とともに簡単に強いゲルを作る汎用的な方法として多くの研究者から注目されている。

空気から水を集める動的高分子網目

通常の刺激応答性高分子の応答挙動は水中で発現し、乾燥状態での刺激応答性高分子の応用はほとんど報告されていない。しかし、筆者らは、温度応答性ゲルを凍結乾燥したネットワークを用いて、空気から水を集めることを提案した²⁰⁾。まず、温度応答性の PNIPAAm と親水性のアルギン酸からなるセミ相互浸入高分子網目 (semi-IPN) ゲルを調製した後、凍結乾燥により乾燥 semi-IPN を得た。様々な温度と湿度で乾燥 semi-IPN の吸湿挙動を調べた結果、PNIPAAm の LCST 以下の温度での吸湿挙動は BET 型の多分子層吸着を示したが、LCST 以上になると Langmuir 型の単分子層吸着に変化することがわかった。そこで、LCST 以下の温度でこの semi-IPN に吸湿させた後、LCST 以上に昇温すると液体状態の水を放出した。吸湿後の semi-IPN からの水の放出速度に対してアレニ

ウスプロットすると、LCST 以下に比較して LCST 以上で活性化エネルギーが著しく低下した。さらに、温度のサイクル変化により、semi-IPN の親水・疎水性変化で空気から水を回収することに成功した (図 6a)。通常の乾燥剤の場合には、吸湿した水を脱着させるために大きなエネルギーを必要とし、さらに水の相転移を経るためにシステム全体としてもエネルギーロスが大きい (図 6b)。これに対して温度応答性 semi-IPN を用いた吸湿システムは省エネルギーで、新しい水製造システムとして期待できる。

おわりに

ハイドロゲルの研究分野はホットであり、化学分野以外の研究者も基礎研究と応用研究で参入している。日々、新規なゲルとそのユニークな物性や機能、新しい応用が報告されている。これほどバラエティーに富んだ研究分野も珍しいのではないだろうか。長年、この分野で研究してきたが、いまだに新鮮でユニークな現象に出会えてワクワクしている。日本発祥の独創的なゲルも多く、この分野での日本の研究者の貢献は大きい。分野にかかわらず、興味を持たれた研究者には積極的に参入して、新しいゲル研究を切り開いていただきたい。筆者自身も多くの研究者およびその研究から常に刺激されている。ゲル研究分野には未開拓な世界が広がっていることを、本特集号の読者には感じてもらえるであろう。興味を持たれた読者には、扉の向こうに踏み出してこの世界を探索してほしい。Welcome to "Gel World" !

- 1) 宮田隆志, 高分子基礎科学 One Point 高分子ゲル, 共立出版, 2017.
- 2) 宮田隆志監修, 刺激応答性高分子ハンドブック, NTS, 2018.
- 3) T. Miyata et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 79.
- 4) T. Miyata et al., *Nature* **1999**, 399, 766.
- 5) T. Miyata et al., *PNAS* **2006**, 103, 1190.
- 6) T. Miyata, *Polym. J.* **2010**, 42, 277.
- 7) A. Kawamura et al., *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11101.
- 8) K. Matsumoto et al., *Macromolecules* **2017**, 50, 2136.
- 9) Y. Toyoshima et al., *J. Mater. Chem. B* **2022**, 10, 6644.
- 10) P. Pongsanoh et al., *Macromolecules* **2023**, 56, 9853.
- 11) M. Okihara et al., *Polym. J.* **2024**, 56, 193.
- 12) T. Noguchi et al., *Adv. Mater. Interfaces* **2022**, 9, 2101965.
- 13) T. Noguchi et al., *Responsive Mater.* **2023**, 1, e20230007.
- 14) X. Li et al., *Nat. Rev. Mater.* **2024**, 9, 380.
- 15) T. Sakai et al., *Macromolecules* **2008**, 41, 5379.
- 16) C. Norioka et al., *Polym. Chem.* **2017**, 8, 6378.
- 17) C. Norioka et al., *Soft Matter* **2023**, 19, 2505.
- 18) C. Norioka et al., *NPG Asia Mater.* **2021**, 13, 34.
- 19) J. Kim et al., *Science* **2021**, 374, 212.
- 20) K. Matsumoto et al., *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2315.

© 2024 The Chemical Society of Japan

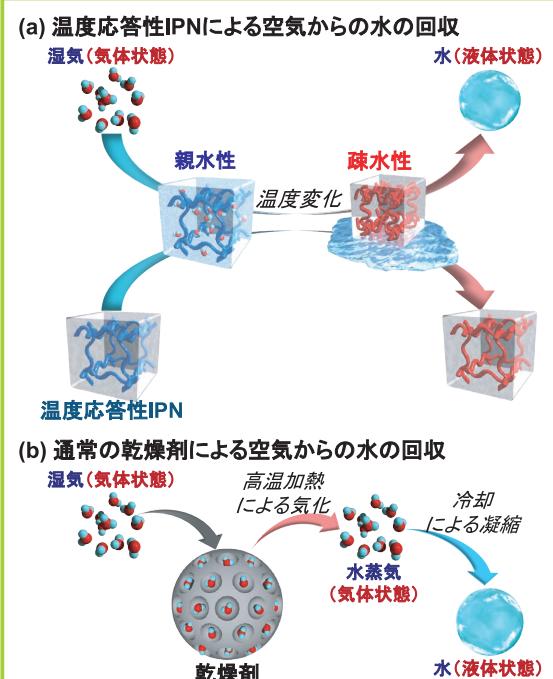


図 6 温度応答性 IPN を用いた空気からの水回収