

研究報告書

「ナノ分子材料を目指した自己組織化高分子の精密直接水系重合」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成24年10月～平成28年3月

研究者: 杉原 伸治

1. 研究のねらい

様々な生体分子は、水環境あるいは疎水環境で特異的な立体構造を有し、高度な高次構造を形成し、機能を発現している。合成高分子においても高度に機能化された構造を構築するためには、その根本の合成方法を再度検討し、その一次構造を制御し、さらに得られる高分子集合体レベルでの高次な集積系を制御していく分子技術が必要となる。

そこで本研究では、種々の高分子を反応性立体安定化剤として用いる精密水系分散重合により、高選択的に様々な自己組織体(ナノ組織体)を直接得て、最終的にそれをテンプレート等に用い、ナノデバイスへと応用展開することを目的とし、その基盤的な重合と自己組織に関する「分子技術」の構築をねらう。特に、従来の高分子自己組織化法と異なり、重合後に得られた重合体を精製せず、直接重合中に重合と同時にナノ組織体を得る可逆的付加開裂連鎖移動型水系分散重合法を本課題にて開発し、ミセル、ベシクルなどのよく知られた組織体だけでなく、サイズが制御可能なワームやトロイド等の新しい構造体の選択的合成方法を検討する。

具体的には、天然脂質にみられる低分子の自然的自己組織化理論をそのまま重合と高分子自己組織化の両方に当てはめ、モノマー段階から高分子へと移行する際の溶媒を含めた高分子の体積分率を変化(低分子状態での濃度や添加物による変化)させるという高分子合成上の工夫によって、本研究課題を解決する。すなわち、「分子の形状・構造制御技術として、高分子の一次構造を制御する精密重合技術と、高次構造を制御する技術を一度に融合する合成方法の分子技術」が本研究である。

得られるナノ組織は凍結構造であるため、それをを用い、最終的なアウトプットであるナノ分子材料としての新機能創出を行う。例えば、ベシクルやトロイド、サイズの異なるワームは、ナノ領域における新しい“場”として提供可能である。このような組織の「新機能」化・複合化による他研究との横断的検討も見据え、本研究において立体安定化剤としての一次構造制御から、自己組織化高分子構築のための高次な構造制御に関する分子技術を構築する。

2. 研究成果

(1) 概要

可逆的付加開裂型連鎖移動(RAFT)水系分散重合は、重合誘起型自己組織化法(Polymerization Induced Self-Assembly: PISA)の一つに分類できる。PISAは、ブロックコポリマー合成の進行とともに組織が形成する方法であり、組織の構造を制御するパラメータとして、ポリマー鎖長および重合系の固体濃度等を組み込むことができる。また、ブロックコポリマーのアーキテクチャをそのまま利用できるため、これまでに得られなかった準安定な組織の取り出しが可能となり、機能を見据えた種々の自己組織体を選択的に得ることができる。本研究

では、ナノ分子材料を目指した PISA として、テーマ A. 「反応性立体安定化剤の機能性部位の分子設計」ならびにテーマ B～D. 「PISA における重合パラメータによる組織制御」を中心

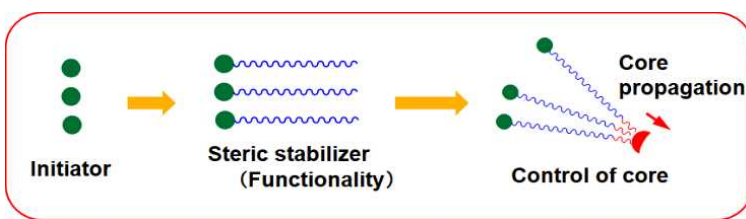


図 1. PISA の概略モデル

に検討した。テーマAでは、RAFT ラジカル重合に適用できないモノマーであるビニルエーテル類に、直接 RAFT 重合基を導入できることを示し(文献 3, 4), 新しいメタルフリーRAFT カチオン重合(MRCP)の提案に至った(文献 2)。この MRCP により、反応性立体安定化剤として使用可能な機能性部位を構築することが可能になった。テーマB～D では、生体適合性でイオン輸送能を有するポリエチレンオキドやアミノ基を側鎖に含む親水性マクロ連鎖移動剤を反応性立体安定化剤として用い、2-メトキシエチルアクリレート(MEA)や 2-ヒドロキシプロピルメタクリレート(HPMA)の RAFT 水系分散重合を可能にした(文献 1)。特に、重合時パラメータとして、固体濃度や NaCl 添加を行うことで、全く同じ組成・構造のブロックコポリマーであっても、異なる組織形態(球, ワーム, トロイド, ジェリーフィッシュ, ベシクル)を選択的に合成することが可能になった。また水溶液系から有機溶媒系へ拡張した PISA により、油中でのワームゲルやトロイドの合成に成功し、境界潤滑剤としての可能性も見出した(文献 5)。

(2) 詳細

研究テーマA 「反応性立体安定化剤の機能性部位の分子設計」

反応性立体安定化剤としてポリマーを利用可能にするためには、従来法で合成できるポリマーの末端に反応性部位を導入する必要がある。しかし、ラジカル重合系で合成されるポリマーには RAFT 官能基を容易に導入できるが、ラジカル重合性のないモノマー(ビニルエーテル: VE)に RAFT 官能基を入れる方法は、ポスト反応もしくは新しい RAFT イオン重合を構築しなければ実現できない。そこで、カチオン重合性VEを用いたリビングカチオン重合をベースに、新規重合系の開発を進めたところ、開始剤の修飾だけでなく、新しい RAFT カチオン重合(MRCP)を見出すことができた(図2)。これは、従来の RAFT 平衡をイオン重合平衡系に置き換えることで実現しただけでなく、メタルフリー系であるため、テーマBの組織合成に即座に使用可能な分子技術となった。

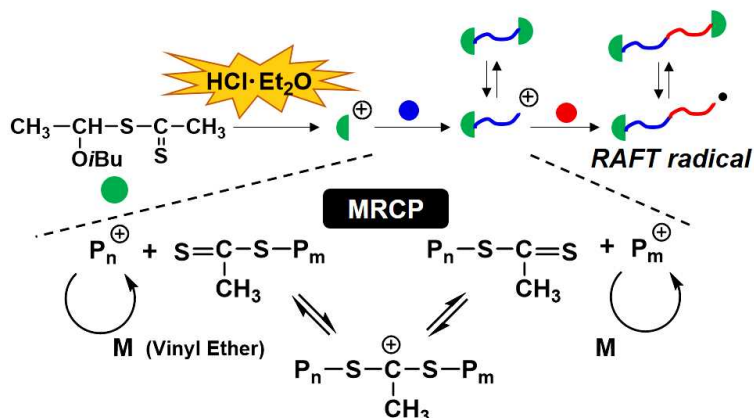


図 2. MRCP によるブロックコポリマー合成方法²

研究テーマ B 「PISA における重合パラメータによる組織制御- PEO 水系」

2-ヒドロキシプロピルメタクリレート (HPMA) は、ポリビニルピロリドンを立体安定化剤とし、高濃度 (~20 wt%) で 0.1~1.0 μm の安定粒子が得られる。これは、HPMA が水に溶解するが、重合後に水に溶解しない性質に基づく。また、高い水溶性のポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) (PMPC) を RAFT

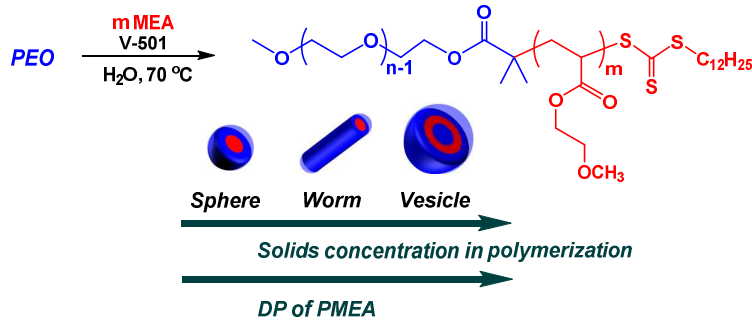


図 3. PEO-PMEAブロックコポリマーと組織化¹

重合にて合成し、得られたPMPCを反応性立体安定化剤に用いた場合、水中でブロックコポリマーを形成すると同時に組織化できる。そこで、生体適合性としてしられる PEO からエステル化反応によってマクロ連鎖移動剤を合成し、HPMA と同じ性質を有し、血液適合性の 2-メトキシエチルアクリレート (MEA) を PEO から水系 RAFT 分散重合することで、新しい生体適合性自己組織化高分子の合成を行い、これまで得られていないナノ組織の構築を目指した。その結果、PEO ($n=113$) 連鎖移動剤から、MEA を種々の濃度、100%重合率にて合成したところ、MEA 鎖長変化ではなく、重合時固体濃度変化により、全く同じ組成の高分子から異なる自己組織が形成した。これは、モノマー段階から高分子へと移行する際の溶媒を含めた高分子の体積分率調整 (低分子状態での濃度変化) により、ブロックコポリマーのパッキングパラメータが変化したためである。このように、本水系重合方法を用いることで、分子量を変化させずに形状の異なる生体適合性ナノ組織が形成させ、医用材料としての合成基盤を確立した。

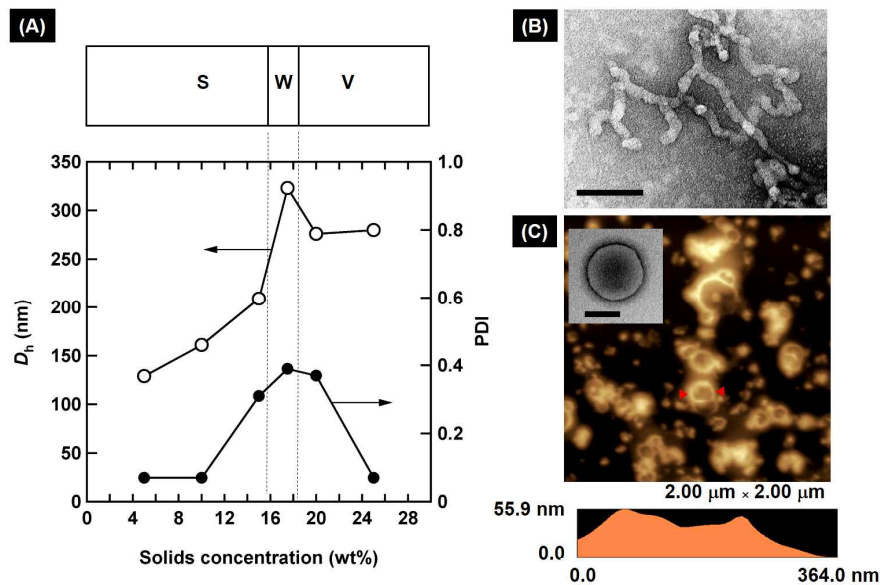


図 4 PEO を用いた MEA の RAFT 水系分散重合。いずれも得られた高分子は $\text{PEO}_{113}\text{-MEA}_{300}$: (A)重合時固体濃度と粒径 D_h および自己組織体 (S:球, W:ワーム, V:ベシクル) の関係。(B)固体濃度 17.5wt% の TEM 像, (C)固体濃度 20.0wt% の AFM 像と TEM 像 (bar 100 nm)

研究テーマ C 「PISA における重合パラメータによる組織制御- NaCl パラメータ」

テーマ B の PEO の代わりに、イオン系（プロトン化）PDMAEMA を用いた重合系を構築した。その結果、球・ワーム・トロイド・ベシクルを重合時の NaCl 濃度で制御することに成功した。これは、NaCl による DMAEMA 間の静電反発抑制と見掛けの固体濃度変化によるものと示唆された。

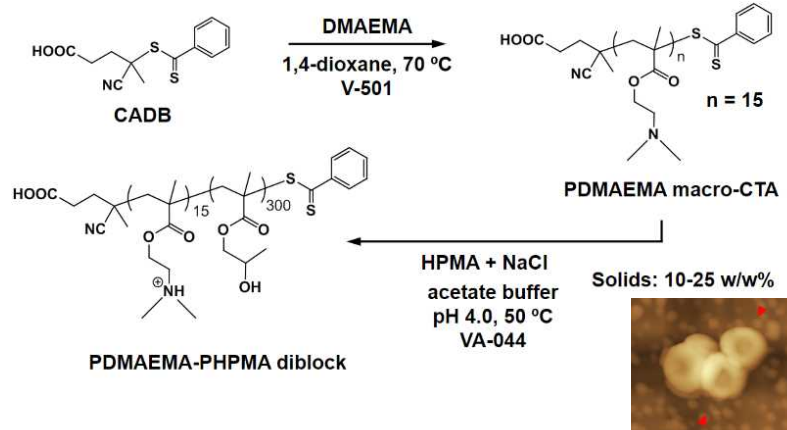


図5. PDMAEMA を用いた HPMA の分散重合と組織化
(挿入図はNaCl を添加して得たベシクルの AFM 像)

具体的には、DMAEMA₁₅ から HPMA を重合する際、固体濃度を 25wt% に固定した状態で NaCl 量を変化させて重合したところ、HPMA の組成比が同じにも関わらず、各組織を選択的に作り分けることができた。これに対し、NaCl 非存在下にて同じブロックコポリマーを合成した後、重合時と同量の NaCl を加えても、ポリマーの沈殿を引き起こすのみであることもわかった。また、NaCl 量により、球状組織サイズやベシクルの膜厚を制御可能とし、ナノ組織の微細構造を調整できることがわかった。

研究テーマ D 「PISA における重合パラメータによる組織制御- 水系から油系へ」

ベンジルメタクリレートは、*n*-アルカンに溶解するが、ポリマー化すると溶解しない。この性質は、水中における HPMA や MEA と同じ挙動である。そこで、ポリラウリルメタクリレートを反応性立体安定化剤として合成することで、従来アルカン中で球状組織しか得られなかったブロックコポリマーに対し、ワームや油中ベシクルなどの選択的組織合成へと拡張することに成功した(図6)。

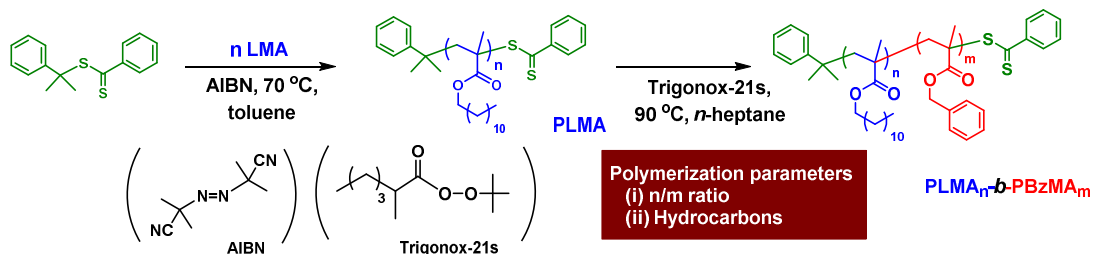


図 6. *n*-アルカン中での PISA: PLMA から PBzMA を油系 RAFT 分散重合で実現⁵

3. 今後の展開

本研究において、一次構造制御である重合技術から組織を構築していく分子技術により、

安定に得られなかった準安定組織を選択的に取り出せることが確立された。しかし、使用可能なモノマーが限られていたため、重合可能なモノマーをテーマAのような新重合法の開拓によりもっと拡大していく必要があった。

今後の最重要課題として、もう一步進んだ組織の集積方法技術と、新機能創出があげられる。本研究にて自己組織体を自在に合成し操ることができ、これまでに見られないトロイドやオクトピーなどが合成できたが、生体組織はさらに多様である。よって、高次組織構築への合成手法の改善を再度行い、組織形状に依存した新機能創出ができれば、酵素のような特異的反応場などの構築も可能になるだろう。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

ナノ分子材料として、生体適合性、イオン輸送、無機ハイブリッドといった機能化を見据え、分子の一次構造を制御する精密重合技術と高次構造(ナノ分子材料)を制御する技術を一度に融合する「精密直接水系重合法」を構築することが、本研究の目標であった。結果、PISA技術の発展に直結し、新しい一次構造構築手法 MRCP など提案し、それらを実証ができたため、研究目的を十分達成できたと自己評価する。ただし、「分子技術と新機能創出」という観点において、「新機能創出」部分はまだ道半ばである。この点は、引き続き検討する事柄であるため、今後を期待していただきたいと思う。例えば本研究報告では公開されないが、これまで直接合成できなかった高分子も合成できるようになり、それをを用いた機能性自己組織化も実現しつつあるなど、十分に期待できる指針が生まれている。

客観的には、本領域が求めた合成と組織構築を両立して研究を進めることができ、論文報告もできたこと、新聞(全国紙)にて本新技術が掲載されたことなどから、本課題の社会的波及効果が評価できるだろう。さらに、領域会議、SciFoS 活動、さきがけ交流会を等して、多くの研究者・技術者交流を支援していただいたことから、本研究の発展に大きく寄与したため、今後も本領域の方法を模倣して、実りあるものにしたいと考えている。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

杉原研究者は、本研究の目的であるナノ分子材料を目指した自己組織化高分子の精密直接水系重合法の構築を概ね達成した。具体的には、反応性立体安定化剤の機能性部位の分子設計を行い、RAFTラジカル重合に適用できないモノマーに直接RAFT重合基を導入できることを示し、新しいメタルフリーRAFTカチオン重合(MRCP)の提案に至った。このMRCPにより、反応性立体安定化剤として使用可能な機能性部位を構築することが可能になった。また、PISAにおける重合パラメータによる組織制御も成功した。生体適合性でイオン輸送能を有する親水性マクロ連鎖移動剤を反応性立体安定化剤として用い、RAFT水系分散重合を可能にした。特に、重合時パラメータとして、固体濃度やNaCl添加を行うことで全く同じ組成・構造のブロックコポリマーであっても、異なる組織形態を選択的に合成することが可能になった。また水溶液系から有機溶媒系へ拡張したPISAにより、境界潤滑剤としての可能性も見出した。

今後は、この分子技術を新機能創出に結び付けていくことを期待する。また、本さきがけ研究の成果が認められ、論文報告のみでなく、招待講演も4件受け、さらに、全国紙の新聞にも本新技術が掲載され、社会への波及効果も評価できる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Shinji Sugihara, Akmal Hadi Ma'Radzi, Shota Ida, Satoshi Irie, Takamaru Kikukawa, Yasushi Maeda, "In situ nano-objects via RAFT aqueous dispersion polymerization of 2-methoxyethyl acrylate using poly(ethylene oxide) macromolecular chain transfer agent as steric stabilizer", *Polymer*, **2015**, 76, 17-24.
2. Shinji Sugihara, Naoto Konegawa, Yasushi Maeda, "HCl·Et₂O-catalyzed metal-free RAFT cationic polymerization: one-pot transformation from metal-free living cationic polymerization to RAFT radical polymerization", *Macromolecules*, **2015**, 48, 5120-5131.
3. Akmal Hadi Ma'Radzi, Shinji Sugihara, Takumi Toida, Yasushi Maeda, "Synthesis of polyvinyl alcohol stereoblock copolymer via the combination of living cationic polymerization and RAFT/MADIX polymerization using xanthate with vinyl ether moiety", *Polymer*, **2014**, 55, 5332-5345
4. Akmal Hadi Ma'Radzi, Shinji Sugihara, Soichiro Miura, Naoto Konegawa, Yasushi Maeda "Synthesis of thermoresponsive block and graft copolymers via the combination of living cationic polymerization and RAFT polymerization using a vinyl ether-type RAFT agent", *Polymer*, **2014**, 55, 17-24
5. Lee A. Fielding, Matthew J. Derry, Vincent Ladmiral, Julien Rosselgong, Aurélie M. Rodrigues, Liam P. D. Ratcliffe, Shinji Sugihara, Steven. P. Armes, "RAFT dispersion polymerization in non-polar solvents: facile production of block copolymer spheres, worms and vesicles in *n*-Alkanes", *Chemical Science*, **2013**, 4, 2081-2087.

(2) 特許出願

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. (招待講演) Shinji Sugihara, "メタルフリーリビング重合を基軸とした重合誘起自己組織化", 第62回高分子討論会, 2013年9月11日
2. (招待講演) 杉原伸治, "精密重合を基軸とした in situ 自己組織化", 第82回高分子若手研究会(関西), 2014年7月27日
3. (招待講演) Shinji Sugihara, "Polymerization Induced Self-Assembly in Solution via Precision Polymerization", 平成27年度化学系学協会東北大会, 2015年9月12日
4. (招待講演) Shinji Sugihara, "A precision polymerization technology for self-assembly: RAFT cationic polymerization", Armes Fest 500, 2015年7月31日
5. (報道)「高分子の形状食塩加え制御」2013年12月17日 日本経済新聞朝刊16ページ Science & Tech. フラッシュにて報道

6. (著作物) Shinji Sugihara, "Petroleum resin" in Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials, 1546-1550, 2015. 5.