

博士学位論文審査要旨

氏名	竹 淵 は る か
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	博甲第 288 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文の題目	両親媒性多元高分子と多重刺激応答性材料
論文審査委員	主査 神奈川大学 教授 金 仁 華 副査 神奈川大学 教授 横 澤 勉 副査 神奈川大学 教授 亀 山 敦 副査 神奈川大学 教授 岡 本 専太郎 副査 神奈川大学 教授 小 野 晶

【論文内容の要旨】

この 20 年で高分子化学は従来の構造制御がされていなかった汎用性高分子材料のイメージを根底から覆し、精密重合の開発を皮切りにナノメートルレベルで制御された素材を生み出すようになった。このナノテクノロジーの波に乗ると、時代の潮流は先端的な電子材料、光学材料、生体材料、ソフトマテリアルへと舵を取り、多くの新しい可能性が日進月歩で発見されている。生体材料またはソフトマテリアルへの展開において両親媒性高分子は欠かせない一つの分子素材である。一般に、界面活性剤は極性が高く水に溶解する親水性部と溶解しない疎水部で構成されている。両親媒性高分子は臨界ミセル濃度を超えると疎水的な会合力によって互いに配列し自己組織化する。自己組織化は非共有結合性相互作用（ファンデルワールス力、疎水性、 π - π 、静電的相互作用、水素結合）が駆動力となり球状、シリンダー状、ベシクル（中空）状などの様々な形状の凝集体を形成する。ナノスケールで構造を制御できる両親媒性高分子は新たな機能性材料の開発のために長らく探求されてきた。多くの研究では直鎖状高分子が選択されているが、複雑な構造組成やトポロジーを検討することによる性質の変化は未知の領域が多い。

また組成によらず自己組織化の”ON”、”OFF”を制御する手段として刺激応答性高分子が注目されている。特に環境刺激により親水性から疎水性（あるいはその逆）へと変化する高分子は潜在的に両親媒性高分子だと言える。刺激応答性高分子は物理的（熱、光、磁場）あるいは化学的（pH、酸化還元、イオン強度）な環境刺激により化学的性質が変化する。合成された高分子は基板、ナノ粒子表面あるいは組織体そのものとして薬物送達、低濃度分析に用いられるセンサー、触媒としての用途に利用されている。特にサンプルへ他分子添加が必要ない熱刺激は好まれる傾向にある。もっとも一般的な熱応答性高分子である Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) は低温で水に溶解するが 30 °C 付近で脱水和して疎水性へと変化する性質をもつ。この熱挙動は下限臨界溶液温度 (Lower critical solution temperature; LCST) と呼ばれ、加熱することで溶媒への溶解度が増す上限臨界溶液温度 (Upper critical solution temperature; UCST) と対をなす性質である。特に 20 °C から 40 °C の範囲で熱応答する高分子は薬物送達や組織工学材料など生物学的用途への展開が期待されている。PNIPAM の場合、重合度あるいは直鎖状、環状、くし型と高分子構造を変えることで

LCST が変化する。PNIPAM の応用において他の高分子と組み合わせた多元高分子における物性についてはいまだ謎に満ちている。またくし構造など複雑な構造を導入した場合、それぞれの高分子が互いにどのような相互作用を起こすのかは解明されていない。刺激応答性高分子の機能を拡張するための手段としては多元的な構造設計が有効である。

直鎖状 Polyethyleneimine (LPEI) は第 2 級アミンを持つカチオン性高分子である。PEI は 2-oxazoline のカチオン開環重合によって得られる Poly(2-oxazoline) (POZ) を酸あるいは塩基加水分解することによって得られ、室温下の水中で結晶性を示しファイバー状の結晶を形成する。この結晶体は分散液を 60 °C 以上に加熱すると溶解するため PEI は UCST 型熱応答性高分子のひとつである。Jin らは PEI 結晶構造が濃度によりバンドル状、フィルム状と変化し、これらがシリカ複合化のための塩基性触媒となることを報告している。また高密度のアミンが示す pH 応答や高い金属吸着能を利用して遺伝子送達やナノデバイスに向けた応用が盛んに研究されている。さらに反応性に富むアミンを構造中に有する PEI はエポキシやアクリルアミド、酸性物質と効率的に反応するので、多様な後修飾が可能となる。しかしこれらの多くはハイパーブランチ型 PEI を用いており、精密重合が可能な LPEI の応用は少ない。当研究室では Poly(2-methyl-2-oxazoline) (PMOZ) を加水分解して得られる LPEI のポリアミン構造に起因する結晶性や反応基質としての機能に注目し、PEI 骨格を持つ様々な多次元高分子を報告してきた。

本論文では PNIPAM を有する多元高分子設計を中心に、構造組成とトポロジーに起因する両親媒性高分子の基礎物性、自己組織化、環境応答性について詳細に検討し、種々のマルチ刺激応答性共重合体に関する新しい体系確立を試みた。基本骨格となるのは Poly(4-vinylbenzyl chloride) (PVBC) と PNIPAM からなるジブロック共重合体である。このジブロック共重合体にくし構造 PMOZ や PEI を有する歯ブラシ型ポリマーの合成や発光性側鎖導入反応を行い、新規の多元高分子が生み出すマルチな刺激応答性材料を探求した。

はじめに PNIPAM 主鎖とくし構造の Poly(2-methyl-2-oxazoline) (PMOZ) あるいは Polyethyleneimine (PEI) を組み合わせた二重親水性かつ熱応答性の歯ブラシ型共重合体を合成した。PNIPAM と PMOZ の組み合わせでは水中で LCST 以上に加熱するとミセルを形成するが、室温下でもくし構造 PMOZ ブロックと PNIPAM の間で生じる競争的水素結合により特異的なミセル形成能を示す現象を明らかにした。また PEI と組み合わせることで共重合体は二重熱応答性と pH 応答性を獲得し、刺激応答によりファイバー状あるいは球状に自己組織化する。

さらに PEI 系歯ブラシ型共重合体の熱応答によって形成するミセルをもとに、架橋反応を介して構造固定されたナノカプセルを合成した。ナノカプセルは親水性架橋剤 *N,N'*-Methylenebis(acrylamide) (MA) あるいは疎水性架橋剤 Resorcinol Diglycidyl Ether (RCGE) を用いて構造固定され、いずれも内層に残る PNIPAM が広い温度範囲で傾斜的に熱応答する挙動が見られた。またこれらは有機色素 Nile Red (NR) の閉じ込め効果を発揮し、カプセル内でナノ結晶を形成したことから分子担体としてのポテンシャルを秘めている。

最後に共役系を必要としない新たな非共役系発光材料としてテオフィリン側鎖を含むジブロック共重合体を合成した。PVBC-*b*-PNIPAM マクロ開始剤の側鎖にテオフィリン (T) とイミダゾール (I) の比率を変えて導入すると顕著な青色発光が見られた。テオフィリンとイミダゾールが分子内で電荷移動錯体を形成し発光特性を見せることを明らかにした。またこれらは金属イオンセンサーとして、特にパラジウムイオンを選択的に検出することを明らかにした。

本研究では熱応答性 PNIPAM を有する多元両親媒性高分子を合成し、マルチ刺激応答性材料への新たな分子設計アプローチと知見を提案した。合成された新規のナノ構造材料はいずれも薬物送

達、金属センサーや触媒への応用が期待できる。

【論文審査の結果の要旨】

本論文では PNIPAM を有する多元高分子設計を中心に、構造組成とトポロジーに起因する両親媒性高分子の自己組織化、環境応答性について詳細に検討し、種々のマルチ刺激応答性共重合体に関する新しい体系確立を試みた。基本骨格となるのは Poly(4-vinylbenzyl chloride) (PVBC) と PNIPAM からなるジブロック共重合体である。このジブロック共重合体にくし構造 PMOZ や PEI を有する歯ブラシ型ポリマーの合成や発光性側鎖導入反応を行い、新規の多元高分子が生み出すマルチな刺激応答性材料を探求した。①PNIPAM 主鎖とくし構造のポリメチルオキサゾリン (PMOZ) を組み合わせた二重親水性かつ熱応答性の歯ブラシ型共重合体を合成した。PNIPAM と PMOZ の組み合わせでは水中で LCST 以上だけでなく、室温下でも各ブロックの間で生じる競争的水素結合により特異的なミセル形成能を示す現象を明らかにした。またポリエチレンイミンと組み合わせることで共重合体は二重熱応答性と pH 応答性を獲得する。②歯ブラシ型共重合体の熱応答によって形成するミセルをもとに、架橋反応を介して構造固定されたナノカプセルを合成した。ナノカプセルはいずれも内層に残る PNIPAM が広い温度範囲で傾斜的に熱応答する挙動が見られた。またこれらはカプセル内で有機色素がナノ結晶を形成したことから分子担体としてのポテンシャルを秘めている。③新たな非共役系発光材料としてテオフィリン側鎖を含むジブロック共重合体を合成した。疎水部側鎖にテオフィリンとイミダゾールを導入すると分子内で電荷移動錯体を形成し、発光特性を見せた。またこれらは金属イオンセンサーとして、特にパラジウムイオンを選択的に検出することを明らかにした。本研究はマルチ刺激応答性材料への新たな分子設計アプローチと知見であることから、博士(工学)の学位論文として十分価値あるものと認める。