

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22107006

研究課題名(和文) 界面機能設計による融合マテリアルの構築

研究課題名(英文) Creative Development of Fusion Materials by Design of Interfacial Functions

研究代表者

青島 貞人(Aoshima, Sadahito)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50183728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 68,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、有機高分子/無機材料からなる特異的な機能や優れた性能を有する構造の制御された融合マテリアルの創製を目指して、まず刺激応答性ポリマーの精密合成法を検討し、その結果、高感度な温度応答性ポリマー・フィルム、選択的な抗菌活性ポリマー、精密分解するリビング交互ポリマー等を創製した。さらに共同研究により、磁性細菌由来等の酸化鉄を触媒としたリビングカチオン・ラジカル重合、磁場応答性リポソームの創製、ツボ型中空シリカナノ微粒子の創製やシリカナノ微粒子の配列制御を達成した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop structurally controlled fusion materials that are constructed from organic polymers and abundant natural inorganic constituents, we have investigated various controlled polymerization methods for creation of new stimuli-responsive polymers and films, selective antibacterial block copolymers, alternating copolymer with highly selective acid-degradability. Furthermore, biologically synthesized or bioinspired process-derived iron oxides as catalysts for living cationic and radical polymerization, magneto-responsive on-demand release of hybrid liposomes, formation of well-defined uniquely shaped silica nanoparticles and ring assembly of silica nanospheres mediated by amphiphilic block copolymers was demonstrated.

研究分野：化学

キーワード：機能性高分子 融合マテリアル ハイブリッド材料 界面機能設計 リビング重合

1. 研究開始当初の背景

自然界には、特異的な機能や優れた性能を有する有機高分子／無機材料の複合体が非常に多く存在する。その様に構造が制御された理想的な「融合マテリアル」を得るためには、有機高分子側から、(1)新しい刺激応答性高分子の創製およびその合成手法の開拓、(2)セグメント配列およびモルホロジーの精密制御、(3)動的な界面や刺激応答性界面による無機材料との融合の検討が必要である。そこで我々は、有機高分子材料側からの設計を行い、まず刺激応答性ポリマーの精密合成と新規酸化鉄触媒などの検討を始めた。

刺激応答性ポリマーは、温度/pH の変化、光照射などの外部刺激に反応して性質・形態を変化させるポリマーで、本研究の鍵となる。このポリマーは学術面での興味だけでなく、その応用も生医学分野をはじめとする多分野で、最も注目を集めているテーマの一つである。しかし、問題はほとんどの系において精密重合が困難で、ポリマーの特定位置への官能基導入、高感度な刺激応答性、特異的な機能を有するブロックコポリマーの合成に限られていることである。一方我々は、オキシエチレン含有ビニルエーテルのリビングカチオン重合を用いて、刺激応答性リビングポリマーの高感度や有用性を指摘し (JPS, 1992)、その後さまざまな刺激に反応する系やブロック・星型ポリマーを設計、合成した (JPS, Highlight, 2008)。そこで我々は、従来無かった界面機能設計による融合マテリアルの構築が可能な刺激応答性ポリマーの合成とそのセグメント・形態制御、動的・刺激応答性界面の制御を行うことにした。

一方我々は、このような構造や分子量の制御された刺激応答性ポリマーを合成するために、新しいオリジナルなリビングカチオン重合触媒系を見いだしてきた (Chem. Rev., 2009)。その中で、環境への低負荷型新規触媒として、酸化鉄による不均一リビングカチオン重合を検討し、触媒除去・再利用が容易にできるようになった (JACS, 2007)。イオン重合初の不均一リビング重合の例である。本課題ではさらに、従来の酸化鉄ではなく、磁性細菌や人工機能化タンパク質中または融合プロセスで特殊成長した新しい結晶構造の酸化鉄を作成し、カチオン重合だけでなくラジカル重合の新規重合触媒の可能性も検討する。また、シリカなどを用いた新規有機／

無機複合体の創製にもチャレンジする。

2. 研究の目的

まず、制御された界面の設計・機能化を目指して、新規な刺激応答性ポリマーの開発を行う (図 1)。具体的には、様々な刺激応答性、撥水性セグメントとともに自立フィルム形成のためのシークエンスを組み込んだブロック型ビニルエーテルポリマーを合成し、従来困難であった界面でのセグメント配列やモルホロジー制御を検討する。またその無機材料との融合用新規テンプレートとして、自然界に存在するアルデヒドとビニルエーテルの交互精密ポリマーを合成し、有機/無機融合材料創製後に温和な条件で環境低負荷な低分子に定量的加水分解する系を検討する。

一方、最近見いだした低環境負荷型の酸化鉄触媒によるリビング重合系の進化も、本研究の融合マテリアルを用いた展開として新たに検討する。例えば、有機高分子や人工機能化タンパク質中で成長させた特殊結晶構造の酸化鉄を選択的に作製し、カチオン重合およびより社会的に影響の大きなラジカル重合によりリビング重合の可能性を調べる。また、酸化鉄と刺激応答性ポリマーを融合した省エネルギー型磁場応答性ポリマーも合成する。さらに、シリカを用いた有機/無機複合材料の合成として、特殊な性質を有するブロックコポリマーを設計してシリカナノ微粒子の創製および配列制御も検討する。



図 1. 本研究の目的と共同研究

3. 研究の方法

まず、新しい刺激応答性高分子の合成手法を開拓するとともに、界面でのセグメント配列やモルホロジー等の精密制御を行うことにより無機材料との融合の検討を始めた。すなわち、(1)刺激応答性/自己修復・分解性を有する融合マテリアルの創製、および (2)酸化鉄やシリカを用いた新しい融合マテリ

アル創製の検討を行った。(1)では、例えば UCST 型相分離挙動を示す新しい刺激応答性ポリマーなどが設計・合成され、それらのブロックコポリマーから得られるスマートフィルムを用いた高感度な動的な界面制御を検討した。さらに、ポリマーのシークエンス制御により選択的な分解性を有する交互型ポリマーも得る。一方、自然界に豊富に存在する鉄を用いた共同研究として、(2)では疎水化ナノ酸化鉄粒子を導入した刺激応答性リポソームにより磁場応答で薬物を送達するシステムの構築を検討した。さらに、環境への低負荷型のリビングカチオン重合系に加え、新規リビングラジカル重合系を見いだした。また、「生体系を超える」進化型バイオミネラル化の一例として、有機高分子材料を精密に設計して新しいシリカナノ微粒子などを創製した。

4. 研究成果

(1) 刺激応答性／自己修復・分解性を有する融合マテリアルの創製

① 種々の側鎖構造を有する刺激応答性ポリマーの精密合成

イオン性、刺激応答性、撥水性側鎖を有するモノマー及び動的界面に利用可能なモノマーのリビングカチオン重合を検討し、水中ないし有機溶媒中で高感度に相分離やゾルゲル転移する種々の刺激応答性ポリマーを得た。まず、UCST 型相分離を示すポリマーや含フッ素リビングポリマーを合成し、そのブロックコポリマーの特異的なミセル化・ゲル化挙動を見いだした。また、アミノ基を有する抗菌性ポリマーでは、シークエンス制御がポリマーの性質に顕著な影響を与えることがわかり(図2)、ブロック型のポリマーが生体に毒性を示さず選択的な抗菌性を発現することを明らかにした。

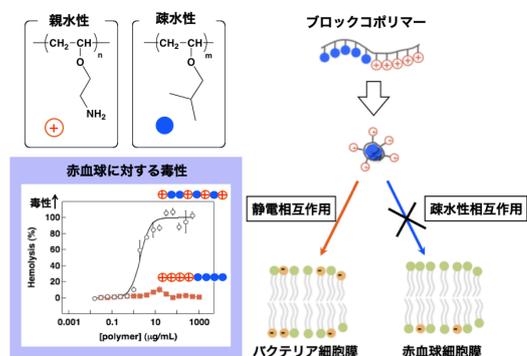


図2. 選択的抗菌性ブロックコポリマー

② シークエンスや形態の制御された刺激応答性ポリマー：選択的なポリマーの

切断や分解が可能な交互ポリマーの合成

まず界面でのセグメント配列に有効なポリマーのシークエンス制御方法を検討した。たとえば、交互、ブロック、星型などのシークエンスで連結するポリマーが精密に合成できるようになった。交互型ポリマーとしては、アルデヒドとビニルエーテルのカチオン共重合系を見出した。例えば、植物由来の共役アルデヒドから得られたポリマーは、分子量分布が狭く副生成物がない交互型リビングポリマーで、比較的温和な酸加水分解により低分子化合物まで完全に分解された。

さらに、刺激応答性／分解性を有する融合マテリアルを創製するために、平成24年度までに見いだした交互型制御カチオン共重合の展開を検討した。これまでは、分子量分布が狭い交互型リビングポリマーの合成、およびその選択的酸加水分解を検討してきたが、平成25~26年度はまず、温度・pH 応答性基やイオン性基を有するVE類を用いた交互共重合系を検討した。その結果、図3に概念図を示すように、様々な刺激応答性を有する分子量分布の狭いポリマーが合成でき、さらに比較的穏和な酸性条件下で減圧除去可能な低分子にまで分解できた。

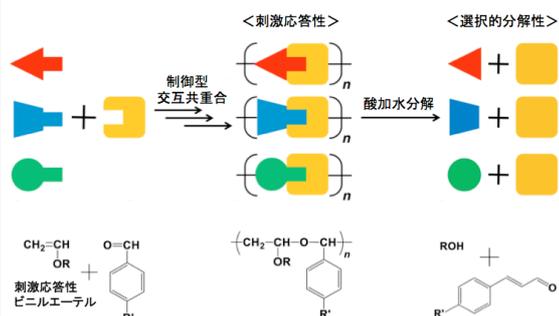


図3. 選択的分解性を持つ刺激応答性ポリマー

また、この重合系が副反応無くリビング的に進行しアセタール構造を形成することを利用して、ポリマーの特定位置に分解性ユニットを選択的に導入し、設計通りにポリマーを切断する新手法も見いだした。例えば、ポリマーの中心部にこのユニットを導入すると、分解後に正確に分子量が半分には切断された。また、ブロックコポリマーや星型ポリマーに導入した場合には、酸加水分解によりポリマーの一部が選択的に分解され、それぞれゲルゾル変化、内包物放出が可能になった。

③ 高感度刺激応答性フィルムの創製

温度応答性及びフィルム形成が可能なセグメントを組み込んだブロックコポリマーを精密合成し、生成フィルムの温度応答挙動を検討した。まず、マイクロ相分離構造(電子顕微鏡により観察)と表面刺激応答性との関

連性を調べたところ、ポリマーの分子設計やフィルム作成条件の選択により生成したラメラ型マイクロ相分離構造が温度応答性に有効なことがわかった。

また、セグメントの種類を変えると4種類の異なるパターンで応答性を示すスマートフィルム、従来に無い複雑な応答パターンを示す新しい温度応答性フィルムが創製された(図4)。一方、フィルム形成可能なスチレン誘導体ポリマーを温度応答性ポリマーと組み合わせたブロックコポリマーを新たに精密合成し、わずか3℃の温度変化で高感度に表面の親水/疎水状態を繰り返す温度応答性フィルムを創製した。また、界面機能設計において重要と考えられる、ポリマー表面構造の検討も行った。

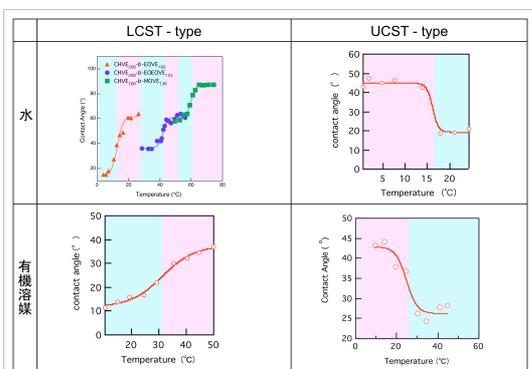


図4. 温度刺激に応答する種々のフィルム

④ 新しいベースポリマー合成法の開拓および制御重合用開始剤系の探索

新しい融合マテリアル創製へ向けたベースポリマー合成法の開拓を行った。その結果、オキシランとの共重合系、環境への負荷の小さなメタルフリー型開始剤系・イオン液体溶媒系、ブロックや星型ポリマーの新規合成法、生分解性を有する新規ブロックコポリマーなどが見いだされた。例えば、オキシラン類のカチオン開環重合開始剤系の開拓では、適切なルイス酸触媒を用いた開始剤系により、ビニルエーテルとオキシラン化合物のビニル付加・開環同時カチオン共重合が交差生長反応を伴って進行することを初めて見いだした。さらに種々の置換基のオキシランを用い、生成し得る生長炭素カチオン種と交差生長の関係についても明らかにした。また、環境への負荷が小さい系として、ハロゲン化金属を用いないメタルフリー型開始剤系やイオン液体中のリビング重合の検討も行った。一方、ブロックや星型ポリマーの新規合成法として、モノマー選択重合を利用した“ドミノ合成法”や含フッ素溶媒を用いた二層系によるワンショット重合、アセタール、エー

テル、ヒドロキシ基を有する安定なマクロ開始剤からのブロック共重合法が見いだされた。また、後者の系を用いて生分解性を有する温度応答性ポリ乳酸ブロックコポリマーも新たに合成された。

(2) 酸化鉄やシリカを用いた新しい融合マテリアル創製

① 酸化鉄を用いた磁場応答性リポソームの創製

これまで、温度応答性ブロックコポリマーとリポソームを組み合わせ、昇温により薬物(抗ガン剤)を患部に送達するシステム(DDS)を見いだしてきた。本研究では、A03片桐と疎水化ナノ酸化鉄粒子を導入した刺激応答性リポソームを設計し、人体への透過性が高く侵襲性が低い臨床応用されている交流磁場を用いて、内包薬物の選択的送達・放出が可能なDDS系を構築した。

② 磁性細菌由来の酸化鉄を用いたリビング重合

平成22~24年度に、A02新垣、A03今井との共同研究により、世界で初めて天然の磁性細菌由来等の酸化鉄を触媒として用いてビニルエーテル類のカチオン重合を検討し、構造や分子量の制御されたリビングポリマーが生成できることを見いだした。

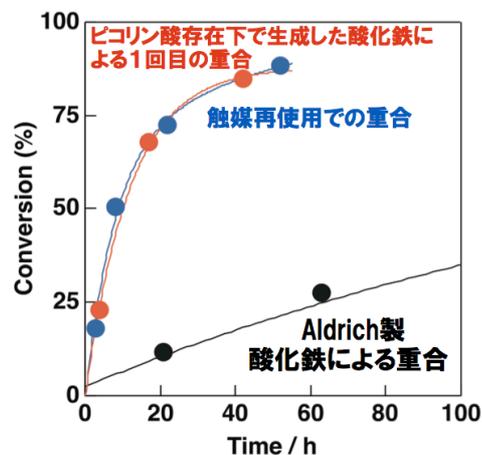


図5. 融合プロセスで生成した酸化鉄によるスチレンのリビングラジカル重合

さらに平成25~26年度では、より汎用な重合系であるラジカル重合の検討を行った。すなわち、融合プロセスで作成した酸化鉄(Fe_3O_4)によるスチレンのリビングラジカル重合の可能性を検討した。具体的には、まずA02佐藤とともにリビングラジカル重合の条件を検討し、A01垣花(異なる結晶状態の酸化鉄)、A02新垣(磁性細菌由来の酸化鉄)、A03今井(生体模倣条件下で特殊成長した酸

化鉄)、A03 片桐 (オレイン酸被覆酸化鉄) が作成した様々な構造 (結晶)・形態を有する酸化鉄を用いて重合を検討した。その結果、酸化鉄構造の違いにより重合挙動が異なり、重合がほとんど進行しない系、比較的制御された重合が進行し分子量分布の狭いポリスチレンが得られる系、活性が高く再使用可能なリビング重合系が見いだされた (図5)。

③ ブロックコポリマーを用いたツボ型中空シリカナノ微粒子の創製とシリカナノ微粒子の配列制御

有機/無機複合材料を創製する際に、これまでテンプレートにすぎなかった有機材料を、本研究では精密に設計して合成することにより新しい材料創製への展開を検討した (A01 下嶋、A01 鳴瀧との共同研究)。まず、アミノ基を有するシークエンスと疎水性シークエンスからなる両親媒性ブロックコポリマーを合成し、それらを用いて中性、室温でテトラエトキシシランの重縮合 (有機/無機融合) を行うことにより、大きさ (数十 nm) の揃ったツボ型中空ナノ微粒子が選択的に創製できることを見いだした。さらに、疎水性セグメントの側鎖置換基の構造を変えることにより、ツボ口径の制御が可能になった。

一方、オキシエチレン基を側鎖に有する両親媒性ブロックポリマーを使用することにより、シリカナノ微粒子の配列制御が可能になった。例えば、15nm 程度のシリカナノ微粒子を用いると、最適 pH 条件下、自然界では見られない微粒子のリング状配列 (6~7 員環) 挙動が見いだされた。

総括: 平成 26 年度には本課題最終年度として、界面機能設計による融合マテリアル構築に関してこれまでの検討結果を総括した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者及び連携研究者に下線)

[雑誌論文] (計 51 件)

- ① Y. Ishido, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Naturally Occurring Aldehydes for Selectively Degradable Alternating Copolymers: Controlled Cationic Copolymerization and Effects of Cyclic Side Chains”, *Macromolecules*, **45**, 4060-4068 (2012). (査読有, DOI: 10.1021/ma3004828)
- ② Y. Oda, S. Kanaoka, T. Sato, S. Aoshima, and K. Kuroda, “Block versus Random Amphiphilic Copolymers as Antibacterial Agents”, *Biomacromolecules*, **12**, 3581-3591 (2011). (査読有, DOI: 10.1021/bm200780r)
- ③ K. Katagiri, Y. Imai, K. Koumoto, T. Kaiden, K. Kono, and S. Aoshima, “Magneto-responsive On-Demand Release of Hybrid Liposomes Formed with Fe₃O₄ Nanoparticles and Thermosensitive Block Copolymers”, *Small*, **7**, 1683-1689 (2011). (査読有, DOI: 10.1002/sml.201002180)
- ④ H. Yoshimitsu, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Well-Defined Polymeric Ionic Liquids with an Upper Critical Solution Temperature in Water”, *Macromolecules*, **45**, 9427-9434 (2012). (査読有, DOI: 10.1021/ma301746u)
- ⑤ A. Kanazawa, S. Kanaoka, N. Yagita, Y. Oaki, H. Imai, M. Oda, A. Arakaki, T. Matsunaga, and S. Aoshima, “Biologically Synthesized or Bioinspired Process-Derived Iron Oxides as Catalysts for Living Cationic Polymerization of Vinyl Ether”, *Chem. Commun.*, **48**, 10904-10906 (2012). (査読有, DOI: 10.1039/C2CC36218J)
- ⑥ A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Concurrent Cationic Vinyl-Addition and Ring-Opening Copolymerization Using B(C₆F₅)₃ as a Catalyst: Copolymerization of Vinyl Ethers and Isobutylene Oxide via Crossover Propagation Reactions”, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 9330-9333 (2013). (査読有, DOI: 10.1021/ja404616c)
- ⑦ S. Aoshima, Y. Oda, S. Matsumoto, Y. Shinke, A. Kanazawa, and S. Kanaoka, “Efficient Design for Stimuli-Responsive Polymers with Quantitative Acid-Degradability: Specifically Designed Alternating Controlled Cationic Copolymerization and Facile Complete Degradation”, *ACS Macro Lett.*, **3**, 80-85 (2014). (査読有, DOI: 10.1021/mz400563v)
- ⑧ S. Zhou, Y. Oda, A. Shimojima, T. Okubo, S. Aoshima, and A. S.-Narutaki, “Ring Assembly of Silica Nanospheres Mediated by Amphiphilic Block Copolymers with Oxyethylene Moieties”, *Polym. J.*, **47**, 128-135 (2015). (査読有, DOI: 10.1038/pj.2014.115)
- ⑨ M. Kawamura, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Sequence-Controlled Degradable Polymers by Controlled Cationic Copolymerization of Vinyl Ethers and Aldehydes: Precise Placement of Cleavable Units at Predetermined Positions”, *Polym. Chem.*, (2015) in press. (査読有, DOI: 10.1039/C5PY00493D)
- ⑩ A. Kanazawa, K. Satoh, S. Kanaoka, M. Kakihana, M. Kobayashi, J. Sato, H. Imai, Y. Oaki, A. Arakaki, K. Katagiri, M. Kamigaito, and S. Aoshima, “Controlled Radical Polymerization of Styrene with Magnetic Iron Oxides Prepared through Hydrothermal,

Bioinspired, and Bacterial Processes”, *RSC Adv.*, (2015) in press. (査読有, DOI: 10.1039/c5ra09149g)

[学会発表] (計 333 件)

- ① 織田ゆかり, L. M. Thoma, 黒田賢一, 金岡鐘局, 青島貞人, “リビングカチオン重合による種々の両親媒性ポリマーの合成: 抗菌活性制御のための分子設計”, 第59回高分子討論会, 北海道大学, 札幌, 2010年9月15日.
- ② S. Aoshima and S. Kanaoka, “New Series of Stimuli-Responsive Polymers with Various Shapes and Different Sequence Distributions”, Pacificchem 2010, Honolulu, USA, 2010年12月7日.
- ③ 青島貞人, “新規リビングカチオン重合系の開拓および刺激応答性ポリマーの精密合成”, 第60回高分子学会年次大会, 大阪, 2011年5月25日.
- ④ S. Aoshima and S. Kanaoka, “Development of Initiating Systems for Living Cationic Polymerization and Synthesis of Various Stimuli-Responsive Polymers”, International Symposium on Ionic Polymerization (IP’11), Akron, USA, 2011年7月11日.
- ⑤ 瀧下大貴, 辻本浩行, 金岡鐘局, 青島貞人, “一次構造の設計による様々な新規刺激応答性フィルムへの創製—多段階の刺激応答性を示すフィルム—”, 第60回高分子学会年次大会, 大阪, 2011年5月25日.
- ⑥ 松本涼香, 石堂泰志, 金澤有紘, 金岡鐘局, 青島貞人, “酸分解型結合を交互に配列した温度応答性ポリマーの精密合成及びその選択的分解”, 第61回高分子学会年次大会, 横浜, 2012年5月29日.
- ⑦ K. Landenberger, Y. Shinke, Y. Oda, A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, S. Tsuboike, S. Zhou, A. S.-Narutaki, T. Okubo, and A. Shimojima, “Precision Synthesis of Well-Defined Block Copolymers with Various Functionality Towards the Fine-Tuned, Controlled Formation of Inorganic-Organic Nanomaterials”, *IUPAC International Symposium on Ionic Polymerization 2013 (IP 2013)*, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Hyogo, Japan, September 23-28, 2013.
- ⑧ A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Concurrent Cationic Vinyl-Addition and Ring-Opening Copolymerization of Alkyl Vinyl Ethers and Oxiranes”, *The 13th Pacific Polymer Conference*, Grand Hi-Lai Arena, Kaohsiung, Taiwan, November 17-22, 2013.
- ⑨ T. Yoshizaki, A. Kanazawa, S. Kanaoka, and S. Aoshima, “Fast and Quantitative

Synthesis of Core Cross-Linked Star Poly-(alkoxystyrene)s with Low Polydispersity via Living Cationic Polymerization”, *The 10th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2014)*, Tsukuba, Japan, December 4, 2014.

- ⑩ 川村茉莉絵, 金澤有紘, 金岡鐘局, 青島貞人, “切断/分解ユニットが精密に組み込まれた反応性共重合体”, 第63回高分子討論会, 長崎, 2014年9月25日.

[図書] (計 5 件)

- ① S. Kanaoka and S. Aoshima, “Cationic Polymerization of Polar Monomers”, *Polymer Science: A Comprehensive Reference, Vol 3*, K. Matyjaszewski and M. Moeller, Eds., Elsevier BV, 527-558 (2012). (査読有、総ページ数: 7750)
- ② 青島貞人, 金岡鐘局, “カチオン重合”, 精密重合 II: イオン・配位・開環・逐次重合, pp. 31-53, 共立出版 (2012). (査読無、総ページ数: 138)

[その他]

受賞

- ・ 青島貞人, 高分子学会賞 (科学部門), “新規リビングカチオン重合系の開拓および刺激応答性ポリマーの精密合成”, 高分子学会, 2011年5月26日.
- ・ 所属特任研究員、大学院生の学会等での講演賞・ポスター賞受賞: 14件

ホームページ等

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/aoshima/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青島 貞人 (AOSHIMA SADAHITO)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号: 50183728

(3) 連携研究者

金岡 鐘局 (KANAOKA SYOKYOKU)
大阪大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号: 10275167

金澤 有紘 (KANAZAWA ARIHIRO)
大阪大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号: 50621322