

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月26日現在

機関番号：27101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14073

研究課題名(和文)ヤヌスミセル粒子構造の量子化

研究課題名(英文)Development and characterization of the quantized structure of Janus micelles

研究代表者

藤井 翔太(Fujii, Shota)

北九州市立大学・環境技術研究所・研究員

研究者番号：40794095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヤヌスミセルのモデル系として、様々なカリクサレン系ミセルを調製し、その会合挙動を主に小角散乱技術を用いて明らかにした。このとき放射光小角X線散乱や流動場分画法・多角度光散乱など最先端技術を用いてミセル構造を決定した。親水部のイオン性や疎水部の体積などの構造パラメータとプラトニックミセルの会合挙動との相関関係を解明し、今後ヤヌスミセルを創成していく上で重要な知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラトニックミセルは会合数に分布がなく真に単分散であるため、会合数の決まったナノ粒子の構造制御法として重要な技術となり、広範に応用され得る。例えば、ドラッグデリバリーシステムにおいて、ナノキャリアの大きさや形状の精密制御ができていないことが重大な問題となっているが、プラトニックミセルはその問題を解決し得る。また、本研究成果により明らかにしたプラトニックミセルの会合挙動は、新規プラトニックミセルの調製において重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：We prepared various calixarene-based micelles as a model system of Janus micelles. Their aggregation behavior was characterized using small angle scattering techniques including small angle X-ray scattering. We elucidated the correlation between structural parameters, such as the ionic strength of the hydrophilic part and the volume of the hydrophobic part, and the aggregation behavior of Platonic micelles, which would be helpful for designing Janus micelles in the future.

研究分野：高分子化学

キーワード：ミセル 小角散乱 超分子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

剛直構造を有するカリクサレン系両親媒性化合物は水中で会合数が完全に決まった単分散球状ミセルを形成する(図1)。その会合数は4, 6, 8, 12, 20と不連続で飛び飛びの値であり、全てプラトンの正多面体の面数と一致する。このミセルの構造的特徴に由来して、プラトニックミセルと名付けた。申請者はこれまで研究から、このプラトニック性:「不連続な会合数」&「プラトンの正多面体の面数と一致」が発現される化学構造の条件を明らかにしてきた。これまで得られた知見から、会合数が少なくなると、球面を同一の円で細密充填した場合、その効率(被覆率)に極端な差ができて量子化するという数学上のTammes問題から説明ができることを見出した。またカリクサレン系ミセル以外の従来のミセル系においてもプラトニックミセル性を発現することも見出しており、この概念が水系の自己集合体系において普遍的に適用可能であることも示唆されている。そこで本申請で提案するヤヌスミセルもこのTammes問題から予言される挙動を極めて正確に反映する系として期待できると考えた。ダイマー型両親媒性ヤヌス粒子は、一般的な低分子・高分子両親媒性化合物と同様に水溶液中で自己集合し、ミセルを形成する。ヤヌスミセル形状は、一般系ミセル同様に、親水-疎水部の界面面積( $a$ )、疎水部長( $h$ )、体積( $V$ )で決定されるパッキングパラメーター( $V/ah$ )によって制御可能であることが分かっている。ヤヌスミセルには金属ナノ粒子を導入可能であり、有機・無機ハイブリッド型のナノ構造体として、様々な分野への応用が期待されている。そのため、一般的なミセル同様にその構造制御が機能発現において非常に重要であり、近年様々な方法を用いたヤヌスミセルの構造制御への試みが行われている。このとき、ミセル会合数制御に伴う金属ナノ粒子の空間配置の精密制御が可能となれば、これまでにないナノ粒子の機能発現が期待できる。しかし、他の一般的なミセル同様に、そのミセル会合数は制御困難であり、会合数の精密制御技術の確立が急務の課題となっている。

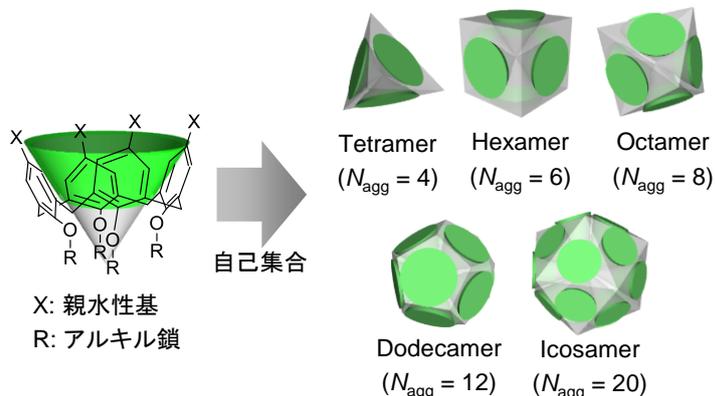


図1. カリクサレン系脂質が形成するプラトニックミセルの概略図

### 2. 研究の目的

本研究では、親水性金属ナノ粒子に疎水性ポリマー粒子を付加したダイマー型両親媒性ヤヌス粒子が形成するヤヌスミセルにおいて、その会合数とそのパッキング構造に分布や乱れがない、量子化された構造の創成を目指す。

### 3. 研究の方法

ヤヌス粒子を創製する前段階として(1)低分子系両親媒性化合物である強イオン性官能基を有するスルホナトカリクサレン系両親媒性分子の会合挙動の解明、(2)プラトニックミセルにおける疎水性アルキル鎖長の相関関係の解明、(3)外部刺激応答によるプラトニックミセルの構造制御について研究を行った。これら両親媒性分子は、ヤヌス粒子のモデル分子となる。

### 4. 研究成果

(1) 低分子系両親媒性化合物である強イオン性官能基を有するスルホナトカリクサレン系両親媒性分子の会合挙動

親水部にスルホン酸ナトリウム、疎水部に様々なペンチル(C5)、ヘキシル(C6)、ヘプチル(C7)、およびオクチル(C8)基を付加したスルホナトカリクサレン系両親媒性分子を合成した(図2a)。それぞれの両親媒性分子が水中で形成するミセルの構造は、小角X線散乱(SAXS)、流動場分画法-多角度光散乱(FFF-MALS)、および解析用超遠心法に基づいて評価した。図2bにそれぞれのミセル溶液のSAXSプロファイルを示す。アルキル鎖長がC7以下のミセルはどれも球状構造となり、コア-シェル型の球状理論式を用いて実験データを再現することが出来た。C8においては、他の系とは異なり棒状の理論式で実験値を再現できた。球状ミセルにおいてアルキル鎖長の増加に伴い、その疎水性コアのサイズが増加していることが分かった。また、フィッティングパラメーターに使用した値から算出される慣性半径( $R_g$ )とギニエ解析から求められる $R_g$ を比較すると、非常に良い一致を示していることから、使用したフィッティングパラメーターの正確性が分かる。本系で見られた球状から棒状への形状転移はパッキングパラメーター理論によって理解できる。つまり、疎水性部位の体積が大きくなることでパッキングパラメーターが増加し、それに伴ってミセル構造が球状から棒状へ変化したと考えられる。

また、それぞれのミセルの会合数およびその分散度について評価したところ、疎水性部位の体積が非常に小さいC5の系において、プラトニックミセルとしては最小の会合数4の単分散テトラマーミセルを形成することを見出した。またこのミセルは強イオン性官能基を有しているため、溶液の塩濃度によって敏感に形態変化が起き、会合数6のヘキサマーミセルへ変化することも明らかにした。

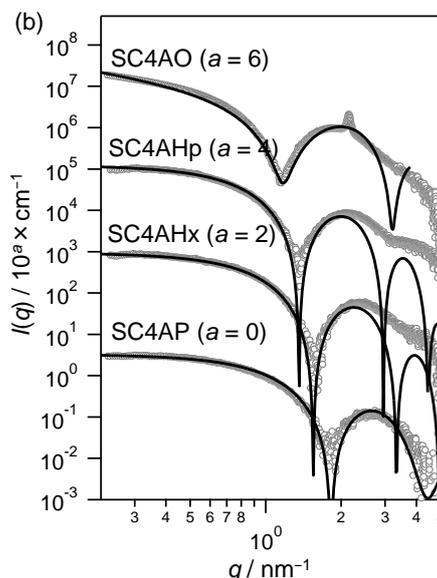
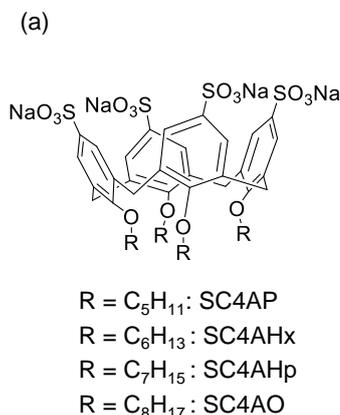


図2. (a)スルホナトカリクサレン系両親媒性分子の化学構造式、(b)スルホナトカリクサレン系ミセルのSAXSプロファイル(グレイ点)とコアシェルモデルにより計算された理論曲線(黒線)

さらに、このミセル系において疎水性部位の体積増加に伴い、非常に興味深い現象が観測された。通常のプラトニックミセルの会合数は正多面体の頂点数と一致するがこのミセル系では必ずしもその値と一致せず、疎水性部位の体積増加に伴い会合数17や24といったミセルを形成した。しかし、これら会合数もプラトニックミセル形成メカニズムで提案されている表面被覆率とミセル構造の熱力学的安定性との関係によって説明することができる。表面被覆率を考える際にクーロンポテンシャルを考慮した球面上の最密充填問題(トムソン問題)において、会合数17や24は被覆率が比較的高いことが示されている(図3)。つまり、スルホナトカリクサレン系ミセルのような強イオン性官能基をもつプラトニックミセルにおいてハードコアポテンシャルを考慮した球面最密充填問題(テマス問題)ではなく、トムソン問題を考慮する必要があることが示唆された。この発見はヤヌスミセルを調製する際に有益な情報となり得る。

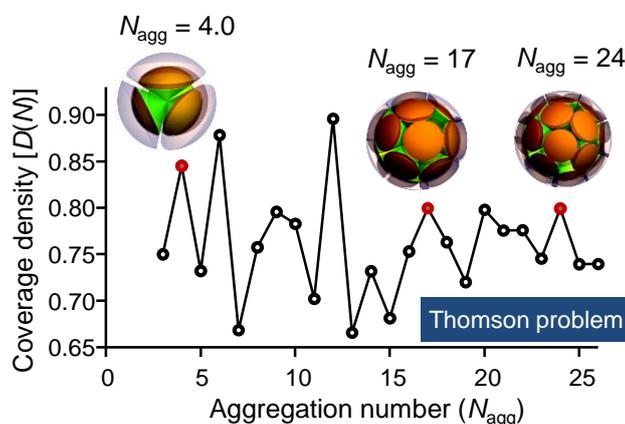


図3.トムソン問題における表面被覆率とスルホナトカリクサレン系ミセルの会合数の関係

## (2) プラトニックミセルにおける疎水性アルキル鎖長の相関関係

プラトニックミセルの会合挙動をより詳細に理解するために、疎水性部位のアルキル鎖長依存性について詳細に検討した。親水部に4級アミン基をクリックケミストリーにより導入し、疎水部のアルキル鎖長をC3からC9まで一つずつ増加した際の会合挙動を主に小角散乱技術に基づいて評価した。図4に本研究で合成したカリクサレン系両親媒性分子(QACaLn)の化学構造式とそれら分子が水溶液中で形成するミセル由来のSAXSプロファイルを示す。C3からC8までは、全て球状の理論式で実験データを再現することができ、C9では棒状分散体と球状分散体の混在モデルで再現することができた。C9に関して、棒状と球状ミセルが混在していることはFFF-MALS測定によっても明らかにしている。このアルキル鎖長依存的なミセル形状の変化は上記(1)でも示したようにパッキングパラメータ理論によって理解できる。

また球状ミセルに関して、その会合数 ( $N_{agg}$ ) をギニエ解析により求めると QACaL3, 4, 5, 6, 7, 8 においてそれぞれ  $N_{agg} = 8, 12, 12, 20, 20, 45$  であった (図 4c)。C8 以外のミセルの会合数はどれもプラトニックナンバーと一致している。また、ミセル会合数に関しては、FFF-MALS や解析用超遠心によっても評価しており、全ての独立した測定において決定された値はどれも良い一致を示していた。つまり、ミセル会合数は、連続的に変化しないことが分かった。通常、ミセル会合数はアルキル鎖長に伴って連続的に増加する。本系で発見されたように 12 量体や 20 量体がアルキル鎖長を増加したにも関わらず保持された理由は、やはり会合数と上記で示したテーマス問題との相関関係が深く関わっていると考えられる。また、解析用超遠心測定からミセル会合数およびその分布が分かると同時に、ミセル間の相互作用に関するパラメータである第二ビリアル係数 ( $A_2$ ) についても評価できる。興味深いことに、C3 のミセルのみ  $A_2$  は負の値となり、それ以上のアルキル鎖長を有するミセルにおいて  $A_2$  はどれも正の値を示した。つまり、C3 においてのみミセル間には引力相互作用があり、他の系では通常ミセル同様の斥力相互作用によりミセル間は反発していることが分かった。C3 のミセルはオクタマー構造であり、テーマス問題で見積もられる表面被覆率は、他のプラトニックミセルと比較すると極端に小さいことが分かる。つまり、ミセルの疎水部は比較的露出した構造となっており、それによりミセル間において引力相互作用が見られたと考えられる。この結果は、プラトニックミセル構造とテーマス問題が強く相関していることを裏付ける一つの証拠である。

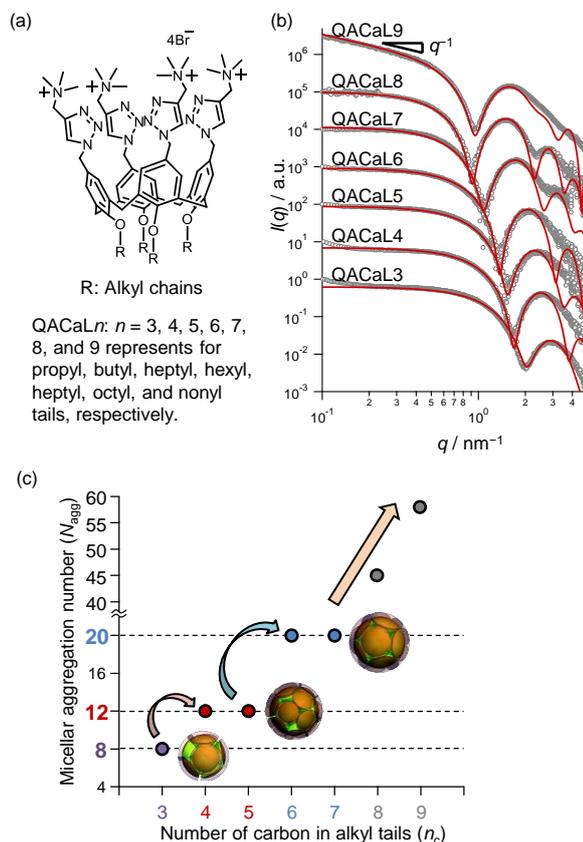


図4. (a) 四級アミンを親水部に有するカリクサレン系両親媒性分子 (QACaLn) の化学構造式、(b) QACaLnミセルの SAXS プロファイル (グレイ点) とコアシェルモデルで計算された理論曲線 (赤線)、(c) QACaLnミセルの会合数のアルキル鎖長依存性

### (3) 外部刺激応答によるプラトニックミセルの構造制御

温度や水溶液の pH などの外部刺激によってプラトニックミセルの構造が制御できれば、そのミセルの応用が見えてくる。そのような外部刺激応答を発現すると考えられる系として、親水部に二糖を付加したカリクサレン系両親媒性分子を新規に合成し、その会合挙動を小角散乱技術により明らかにした。SAXS、FFF-MALS、解析用超遠心の結果から、室温中性条件において形成されるミセル構造は棒状であることが分かり、弱アルカリ条件 (pH11) すると 20 量体、温度を 40 °C まで上昇すると 24 量体を形成することが分かった。この棒状から球状への構造転移は、温度上昇や pH 増加に伴う親水部のイオン化により、親水-疎水の界面面積が減少し、パッキングパラメータが減少したためであると考えられる。また、通常 pH11 程度のアルカリ条件では糖鎖の水酸基は脱プロトン化しないにも関わらず、本系のミセルにおいては表面電位が負になったことから、その脱プロトン化によるイオン化が示唆された。これはおそらくカリクサレン系両親媒性分子の構造に起因するものであると考えられる。すなわち、分子構造において糖鎖分子はカリクサレン分子の上部に近接する形で付加されており、このような糖鎖が局所的に密集することで

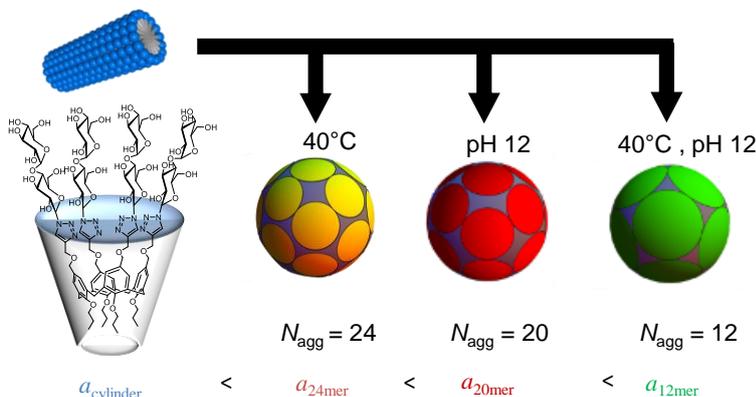


図5. 二糖 (セロビオース) を親水部に有するカリクサレン系両親媒性分子の化学構造式と温度および pH による会合数制御の概略図

その水酸基の pKa に何らかの影響があったと考えられる。さらに、アルカリ条件でかつ温度を 40℃ とすると会合数が 12 へと変化することも分かった(図 6)。このとき温度上昇に伴って、会合数が 20 から 17 を経由して、12 へと変化した。上記 (1) で示したように 17 は、プラトンの正多面体の頂点数には一致しないが、トムソン問題の観点からみてプラトニックミセルの会合数としては安定な値である。またどのミセルにおいても完全に単分散性を示し、会合数の値はどれもテーマス問題およびトムソン問題が示す極大値と一致する。すなわち、全ての条件で形成されるミセルはどれもプラトニックミセルであることが示され、プラトニックミセル構造を外部刺激応答に基づいて制御可能であることを見出した。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文] (計 7 件)

- ① Mylonas Efstratios, Yagi Naoto, Fujii Shota, Ikesue Kodai, Ueda Tomoya, Moriyama Hideaki, Sanada Yusuke, Uezu Kazuya, Sakurai Kazuo, Okobira Tadashi, Structural analysis of a calix[4]arene-based Platonic Micelle, Sci. Rep., 9, Article number: 1982, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38280-1> (査読有)
- ② Rika Miyake, Shota Fujii, Ji Ha Lee, Rintaro Takahashi, Kazuo Sakurai, Dual and multiple stimuli-responsive platonic micelles bearing disaccharides, Journal of colloid and interface science, 535, 8-15, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.09.044> (査読有)
- ③ Ji Ha Lee, Shota Fujii, Rintaro Takahashi, Kazuo Sakurai, Tuning of the aggregation number of Platonic micelles with a binary mixture of calix [4] arene surfactants, Chem. Commun., 55, 1303-1305, 2019, DOI: 10.1039/C8CC09621J (査読有)
- ④ Masataka Araki, Shota Fujii, Ji Ha Lee, Rintaro Takahashi, Kazuo Sakurai, Non-dependence of dodecamer structures on alkyl chain length in Platonic micelles, Soft Matter, 15, 3515-3519, 2019, DOI: 10.1039/C9SM00076C (査読有)
- ⑤ Shota Fujii, Shimpei Yamada, Masataka Araki, Ji Ha Lee, Rintaro Takahashi, Kazuo Sakurai, Discrete and Discontinuous Increase in the Micellar Aggregation Number: Effects of the Alkyl Chain Length on Platonic Micelles, Langmuir, 35, 3156-3161, 2019, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04204> (査読有)
- ⑥ Shota Fujii, Ji Ha Lee, Rintaro Takahashi, Kazuo Sakurai, Rediscovering the Monodispersity of Sulfonatocalix [4] arene-Based Micelles, Langmuir, 34, 5072-5078, 2018, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b00802> (査読有)
- ⑦ Shota Fujii, Rintaro Takahashi, Lee Ji Ha, Kazuo Sakurai, A tetramer micelle: the smallest aggregation number corresponding to the vertex number of regular polyhedra in platonic micelles, Soft Matter, 14, 875-878, 2018, DOI: 10.1039/C7SM02028G (査読有)

### [学会発表] (計 6 件)

- ① Shota Fujii, Kazuo Sakurai, Monodisperse Micelles in the System of Reverse Micelles, ACIS2019 (国際学会), 2019
- ② Shota Fujii, Kazuo Sakurai, Platonic Micelles Part 1: Monodisperse micelles in the system of reverse micelles, 255rd ACS National Meeting, 2018
- ③ Shota Fujii, Kazuo Sakurai, Platonic Micelles: Monodisperse Micelles with Discrete Aggregation Numbers Corresponding to Regular Polyhedra, SAS2018 (国際学会), 2018
- ④ Shota Fujii, Platonic Micelles Part 1: Monodisperse Sulfonatocalix[4]arene-based micelles with discrete aggregation numbers, 254rd ACS National Meeting (国際学会), 2018
- ⑤ Shota Fujii, Glutamic Acids Bearing Calix[4]arene Micelle: pH-Controllable Aggregation Number Corresponding to Regular Polyhedra, 253rd ACS National Meeting (国際学会), 2017
- ⑥ Shota Fujii, Amino Acid-Based Zwitterions Bearing Calixarene Micelles with pH-Controllable Aggregation Number Corresponding to Regular Polyhedra, ICBZM2017 (招待講演) (国際学会), 2017

### [図書] (計 0 件)

### [産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者  
なし