

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04885

研究課題名（和文）オルソゴナル自己集合系ソフトマターの構築

研究課題名（英文）Creation of orthogonal self-assembled soft matter

研究代表者

荒牧 賢治（Aramaki, Kenji）

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・教授

研究者番号：80313469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：細胞が有する優れた機能性と形態安定性に学び、本研究では薬物送達システムやナノ材料開発に有用な界面活性剤・脂質などの両親媒性分子集合体のソフト性を保持したまま、超分子繊維状集合体により機械的特性強化を行ったソフトマターをワンステップで異なる集合構造を同時に形成・共存させるオルソゴナル自己集合系ゲルについて研究を行い、得られたゲルの形成条件、構造、特性について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物送達システムやナノ材料開発に有用な界面活性剤・脂質などの両親媒性分子集合体は構造や形態が外部刺激により壊れやすいことが難点である。それらの両親媒性分子集合体の構造に影響を与えることなく超分子繊維状集合体の3次元ネットワーク構造に取り込んだゲルを構築できる本研究成果により従来にない多彩な応用展開が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Learned from the excellent functionality and morphological stability of cells, in this study, we studied orthogonal molecular assembled gels that contain both surfactant and supramolecular assemblies. Surfactant assemblies are soft nanocolloids which are useful for drug delivery systems or nanomaterial productions while supramolecular fibers support mechanical strength of the systems. Gelation conditions, microstructures and physical properties were elucidated.

研究分野：コロイド・界面化学

キーワード：低分子ゲル化剤 界面活性剤 分子集合体 ハイドロゲル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞膜はリン脂質などの脂質二重膜に膜タンパク質などの機能性高分子が共存した構造を持つ。また、細胞はその形態を維持し、細胞内外の運動に必要な物理的力を発生させるために繊維状タンパク質である細胞骨格が脂質二重膜を支える構造となっている。このように細胞は分子集合構造や超分子が互いの構造に影響せずに共存した高次構造を形成することで高い機能性を発揮する。超分子は様々な構造体を形成し、再生医療、エレクトロニクス材料、触媒などに応用可能な魅力的な素材である。また界面活性剤や脂質などの両親媒性分子集合体はドラッグデリバリーシステムや微細な有機・無機・酵素反応場、イオンチャンネルなどの利用がされている。細胞の構造に学べば、超分子、両親媒性分子集合体の機能性を組み合わせることで、機能性ソフトマターとしてさらなる高みに達することが期待できる。

ワンステップで異なる集合構造を同時に形成・共存させるオルソゴナル自己集合 (orthogonal self-assembly) が新しいボトムアップナノテクノロジー技術として近年注目を集めている[1, 2]。これまでに我々は両親媒性分子のリオトロピック液晶 (ラメラ液晶) と超分子繊維状集合体のオルソゴナル自己集合系の形成に成功した[3]。ラメラ液晶は難溶性薬物などの安定保持や放出制御を通じたドラッグデリバリーシステムなどの機能性を与え、繊維状集合体は機械的特性向上や前者のソフトな構造を固定化する役割を果たすため、形態安定性に優れた機能性ソフトマターとしての展開が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究においてはオルソゴナル自己集合系における最適な形成条件および形成機構の解明と多様な系への展開を目的とした。

### 3. 研究の方法

低分子ゲル化剤である 12-ヒドロキシオクタデカン酸 (12-HOA) を試験管中で界面活性剤水溶液へ高温で可溶化させた後に、冷却する界面活性剤媒介ゲル化 (SMG) 法によりハイドロゲルを形成させた。(図 1) ゲルの粘弾性測定を行い、ゲル中の超分子ファイバーの構造および界面活性剤ミセルの共存確認を光学顕微鏡観察、透過型電子顕微鏡観察、紫外可視分光測定、小角広角 X 線散乱測定、小角中性子散乱測定により行った。

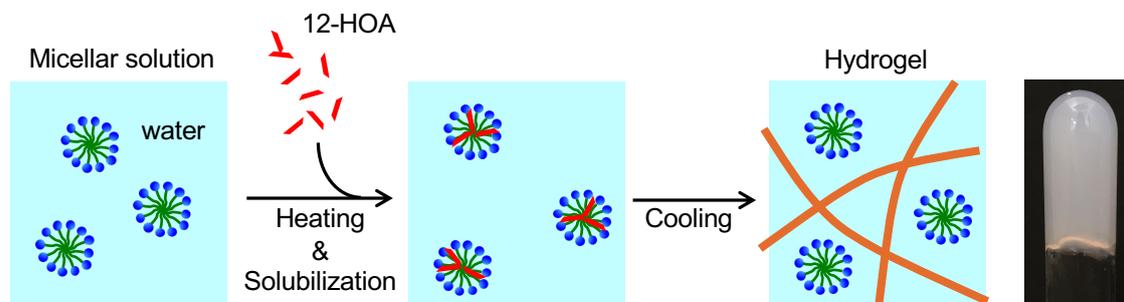


図 1 界面活性剤媒介ゲル化法によるハイドロゲル形成手順

### 4. 研究成果

図 2 はドデシルトリメチルアンモニウムブロミド (CTAB) 水溶液に 12-HOA を様々な濃度で添加したときのゲル化試験結果である。[4]12-HOA が 1.5%以上でサンプルを逆さまにしても流動しないゲルが得られた。また、サリチル酸ナトリウム (NaSal) を CTAB 水溶液に添加することで

ひも状ミセルが形成されるが、その水溶液に 12-HOA を添加したときには最低ゲル化濃度が 1.0% に低下した。12-HOA が 4.0%以上で相分離のためゲル化しなかった。また、NaSal 添加系の方がゾル-ゲル転移温度が高かった。ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド (CTAC) を用いても同様にゲル化できるが、最低ゲル可濃度、ゾル-ゲル転移温度ともに CTAB 系より低かった。[5]

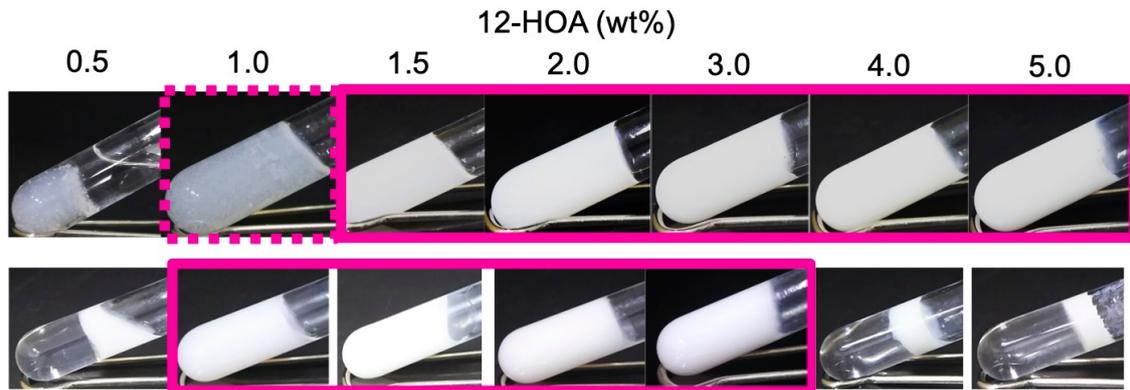


図2 0.15M CTAB 水溶液系 (上段) および 0.15M CTAB + 0.15M NaSal 水溶液系 (下段) におけるゲル化

得られたゲルの動的粘弾性測定結果を図3に示す。ひも状ミセル系 (NaSal あり) のゲルの方が球状ミセル系 (NaSal なし) のゲルよりも高い粘弾性を示すことがわかる。しかし、12-HOA とデカンで得られるオルガノゲルと比較するとハイドロゲルの粘弾性は低く、SMG のプロセス中で一部の 12-HOA 分子はゲルファイバーを形成せず、ミセル中に可溶化されたままである可能性を示唆している。またゲル化剤を含まないひも状ミセル水溶液の結果を見ると、 $G'$  と  $G''$  に明確なクロスオーバーが見られる粘弾性挙動が特徴である。一方、ゲルファイバーの共存によって固体的な挙動に変化し、クロスオーバーは測定範囲の最も低い $\omega$ に大きくシフトしている。しかし、他の二つの系ではより固体的な挙動 (クロスオーバーなし) のため、ゲルファイバーによる強すぎる弾性挙動をひも状ミセルによりやわらげていることがわかる。

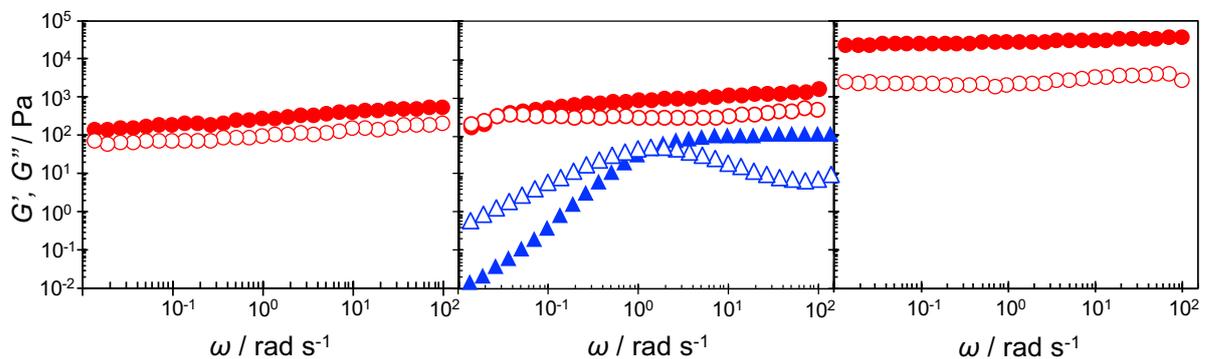


図3 ゲル化させたミセル水溶液 (左), ゲル化させたひも状ミセル水溶液 (中), およびオルガノゲル (右) の 25°Cにおける動的粘弾性測定結果 (● :  $G'$ , ○ :  $G''$ ) およびゲル化剤を含まないひも状ミセル水溶液の動的粘弾性測定結果 (▲ :  $G'$ , △ :  $G''$ )

ゲルファイバーを透過型電子顕微鏡により観察した結果を図4に示す。幅が約数十ナノメートルのゲルファイバーが観察され、さらに、規則的な陰影を示した。12-HOA によるオルガノゲル中では規則的なピッチをもつヘリカルなファイバーがゲルネットワークを形成していることが知られており、SMG 法によって 12-HOA を用いて形成されたハイドロゲルも同様のゲルファイバーがネットワークを形成していることを示している。NaSal を添加した系の方がより細かいファイ

バーが形成されていることもわかり、ゲル化前の 12-HOA を可溶化したミセル形状の違いがゲルファイバーの形成過程に影響を与えていることを示唆している。

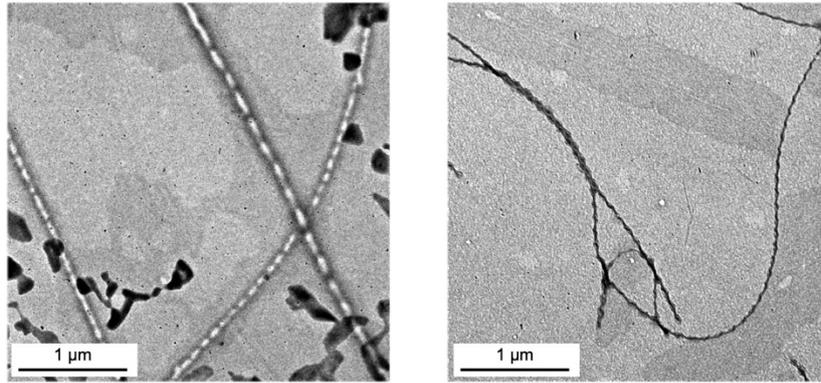


図 4 ゲル化させたミセル水溶液 (左), ゲル化させたひも状ミセル水溶液 (右) の透過型電子顕微鏡観察結果

小角広角 X 線散乱測定によりゲルファイバーのマイクロ構造の解析をおこなった結果を図 5 に示す。12-HOA によるオルガノゲル中でのゲルファイバーは 12-HOA のカルボキシ基同士が向き合った二分子膜が積層したものとなっており、その長周期面間隔に対応する小角部のブラッグピークと膜内の結晶副格子構造に対応する広角部のブラッグピークが観察された。さらに小角部にはミセル間の干渉ピークも見られるため、12-HOA のゲルファイバーのネットワーク構造に界面活性剤ミセルが共存していることが確認できた。

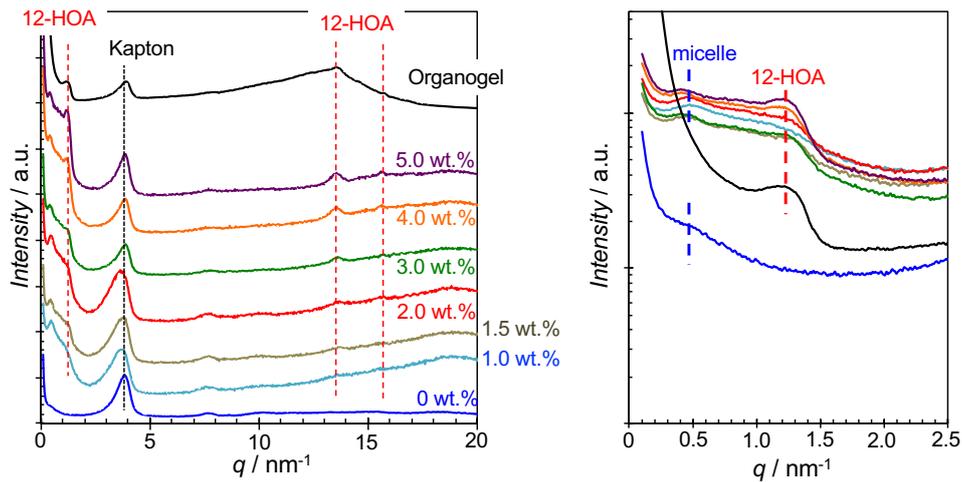


図 5 小角広角 X 線散乱測定結果 (25°C, 図中の濃度値は 12-HOA 濃度)

ゲルファイバーの成長機構を調べるために、光学顕微鏡により観察できるゲルファイバーについて、画像から長さおよび太さを読み取り、それらの時間変化を求めた。測定時間ごとにファイバー長さの平均値を求めた。ファイバー太さについても同様にして平均値を求め、結果を図 6 に示した。静置時間の増加に伴い、ファイバー長の平均値は大きくなり、分布は広がった。一方、ファイバー太さの平均値には変化がなく、分布の広がりも大きくは変わらなかった。すなわち、ファイバーが一次元的に成長していく様子が観察された。

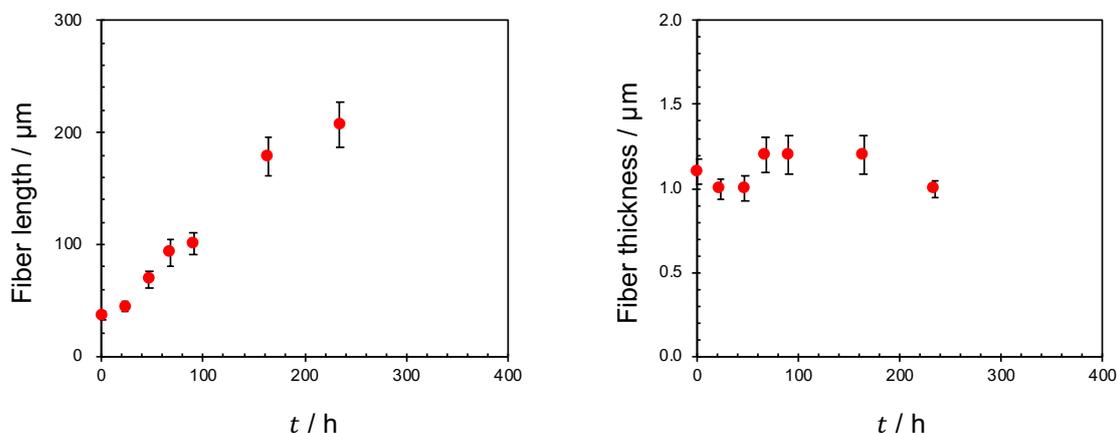


図6 ゲルファイバーの長さとおさの時間変化 (CTAB系,  $C_{12\text{-HOA}} = 0.5 \text{ wt.}\%$ )

Avrami 式による実験結果へ最適近似により CTAB 系のファイバー成長の見かけの速度定数はおよそ 1.5 倍大きくなった。しかし、オルガノゲルにおける速度定数は数十倍[6]であり、SMG 法によるゲル化過程ではミセルに可溶化された 12-HOA 分子がファイバー成長末端へ供給される速度が律速になっていると考えられる。また、非イオン性界面活性剤  $C_{16}EO_{20}$  が形成する高粘度のキュービック相中で SMG 法により調製したヒドロゲルではゲル化速度が非常に遅いことから、12-HOA 分子の拡散速度が SMG 法のゲル形成過程に重要な役割を演じていることが示唆された。

- [1] Stubenrauch, C.; Gießelmann, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3268–3275.
- [2] Boekhoven, J.; Brizard, A. M.; Stuart, M. C. A.; Florusse, L.; Raffy, G.; Del Guerzo, A.; van Esch, J. H. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6021–6031.
- [3] Koitani, S.; Dieterich, S.; Preisig, N.; Aramaki, K.; Stubenrauch, C. *Langmuir* **2017**, *33*, 12171–12179.
- [4] Aramaki, K.; Koitani, S.; Takimoto, E.; Kondo, M.; Stubenrauch, C. *Soft Matter* **2019**, *15*, 8896–8904.
- [5] Aramaki, K.; Takimoto, E.; Yamaguchi, T. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, 8046–8058.
- [6] Rogers, M. A.; Marangoni, A. G. *Langmuir* **2009**, *25*, 8556–8566.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Aramaki Kenji, Koitani Sachi, Takimoto Eriko, Kondo Masashi, Stubenrauch Cosima	4. 巻 15
2. 論文標題 Hydrogelation with a water-insoluble organogelator - surfactant mediated gelation (SMG)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 8896 ~ 8904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9SM01700C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kenji Aramaki, Eriko Takimoto, Takumi Yamaguchi	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of the Cationic Head Group on Cationic Surfactant-Based Surfactant Mediated Gelation (SMG)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8046 ~ 8058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Kenji Aramaki
2. 発表標題 Hydrogel Formed by Organogelator through Surfactant-Mediated Gelation (SMG) Method
3. 学会等名 Colloidal Macromolecular & Biological Gels: Formulation Properties & Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Aramaki, Eriko Takimoto, Miho Maeda
2. 発表標題 Effect of surfactant head structures on hydrogels formed by surfactant-mediated gelation (SMG)
3. 学会等名 33th European Colloid and Interface Society (ECIS) Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Aramaki
2. 発表標題 Hydrogel Formed by Organogelator through Surfactant-Mediated Gelation (SMG)
3. 学会等名 The 8th Asian Conference on Colloid & Interface Science International Conference (ACCIS2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Aramaki, Eriko Takimoto, Miho Maeda
2. 発表標題 Hydrogels Formed by Surfactant Mediated Gelation (SMG) - Effect of Surfactant Type
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Aramaki, Sachi Koitani, Sonja Dieterich, Natalie Preisig, Cosima Stubenrauch
2. 発表標題 Gellation of Aqueous Cationic Surfactant Systems by a Low-Molecular-Weight Organogelator
3. 学会等名 16th Conference of the International Association of Colloid and Interface Scientists (IACIS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Aramaki, Sachi Koitani, Sonja Dieterich, Natalie Preisig, Cosima Stubenrauch
2. 発表標題 Hydrogel Formed by Organogelator - Surfactant-Mediated Gelation
3. 学会等名 32th European Colloid and Interface Society (ECIS) Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣岡優美, 鯉谷紗智, 荒牧賢治, 鈴木陽二, 前原徹也
2. 発表標題 オイルゲル化剤によるハイドロゲル形成
3. 学会等名 第69回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒牧賢治, 鯉谷紗智, Sonja Dieterich, Natalie Preisig, Cosima Stubenrauch
2. 発表標題 界面活性剤ラメラ相と超分子ナノファイバーが共存したオルソゴナル分子集合系の構築
3. 学会等名 第69回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Aramaki, Eriko Takimoto, Sachi Koitani, Cosima Stubenrauch
2. 発表標題 Hydrogel Formed by a Low-Molecular Weight Organogelator
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 室笠有香, 前田美帆, Carlous Rodriguez-Abreu, Jitendra Mata, 荒牧賢治
2. 発表標題 界面活性剤媒介ゲル化 (SMG法) による非イオン界面活性剤と低分子オルガノゲル化剤を用いたヒドロゲルの形成
3. 学会等名 第71回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒牧賢治
2. 発表標題 界面活性剤媒介ゲル化法によるオルガノゲル化剤を用いたハイドロゲル形成
3. 学会等名 第71回コロナおよび界面化学討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------