

平成 22 年 6 月 8 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間： 2008～2009  
 課題番号：20850012  
 研究課題名（和文）正四面体用構造を有するマクロモノマーからなる  
 高強度ハイドロゲルの創製  
 研究課題名（英文）Design and fabrication of high-strength hydrogel formed from tetra-arm  
 macromonomers  
 研究代表者  
 酒井 崇匡（Sakai Takamasa）  
 東京大学・大学院工学系研究科・特任助教  
 研究者番号：70456151

## 研究成果の概要（和文）：

これまでに、我々は四官能性ポリエチレングリコール(PEG)をプレポリマーとした高分子反応により、均一網目構造を有する新規なハイドロゲル(Tetra-PEGゲル)を創製した。このゲルは均一構造に由来する高い力学強度を有しており、また二液混合により on-site で作成することができる。このゲルは高い均一性、力学物性、生体適合性、操作性を有しており、医療材料への応用だけにとどまらず、学術的な意味でも興味深い研究対象であると考えられる。

## 研究成果の概要（英文）：

We have developed the Tetra-PEG gel having extremely homogeneous network structure from tetra-arm polyethyleneglycol (Tetra-PEG). Tetra-PEG gel is easily formed by mixing two Tetra-PEG solutions, and have high mechanical strength originated from its homogeneities. Because Tetra-PEG gel has highly homogeneous network structure, toughness, biocompatibility, and high operatively, it is expected to be applied to the biomedical field, and contribute to the further development of polymer physics.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,330,000	399,000	1,729,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,530,000	759,000	3,289,000

研究分野：高分子化学、高分子ゲル

科研費の分科・細目：ナノテク・材料（共通基礎研究）

キーワード：ハイドロゲル、スターポリマー、医用構造材料

## 1. 研究開始当初の背景

ハイドロゲルは初期にはその高い含水率を利用して、おむつやコンタクトレンズ、ドラッグデリバリーシステム(DDS)等、バイオメディカルな分野への応用がなされた。その後、1978年に田中らによってゲルの相転移挙

動が発見された後は、刺激応答性を有する機能性材料としてセンサやアクチュエータなどへの応用も多くなされている。しかし、そのようなユニークな特性を有するにもかかわらず、実際の応用例は多くはない。それは、ゲル化過程において形成される不均一構造

に起因するゲルの脆弱性のためである (Bull. Chem. Soc. Jpn. 2006, 79, 1799)。それに対して均一な網目構造を形成するために、マクロモノマーを用いた高分子反応やポリマーへの $\gamma$ 線照射によるゲル化など様々な試みが行われてきた。これまでに剛直なマクロモノマーと三叉の架橋点を用いた系において、均質構造を有する高強度オルガノゲルが作成されているが (J. Polym. Sci. A 2002, 40, 2501)、ハイドロゲルについては未だ作成されていない。それに対して近年、ミクロな分子設計により、有機無機ハイブリッドゲル (NC ゲル) や (Adv. Mater. 2001, 13, 485)、環動ゲル (Adv. Mater. 2002, 14, 1120)、DoubleNetwork ゲル (DN ゲル) など (Adv. Mater. 2003, 15, 1155) 次々と非常に高い力学強度を有するハイドロゲルが作成されており、バイオメディカルへの応用についても考えられている。しかしながら、実際にバイオメディカルな応用を考えると、複雑な合成スキーム、残留モノマーの存在、周囲組織への接着などの問題が残されている。理想的には、毒性のない高強度なゲルが、内視鏡下等の簡便な方法で on-site で形成されるシステムが望まれる。

## 2. 研究の目的

上記の要望を満たすために、我々は二液混合により on-site で作成可能な生体適合性の高い高強度ハイドロゲルを設計した。このゲルは相互に結合可能な末端官能基を有する二種類のテトラヘドラルな四官能性ポリエチレングリコール (4arm-PEG) 間の高分子反応によって作成される (図 1)。

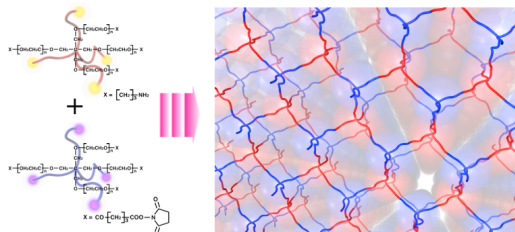


図 1 : Tetra-PEG ゲルの網目構造

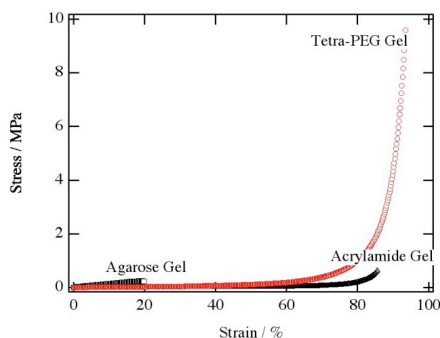


図 2 : Tetra-PEG ゲルの応力ひずみ曲線と、同様の網目密度を有するアクリルアミドゲル、アガロースゲルの応力ひずみ曲線。

プレ実験で用いた二種類の 4arm-PEG の分子量は 10,000 であり、中心の炭素原子から分子量 2,500 の腕が正四面体の頂点に向かって伸びた分子構造をしている。この正四面体構造は三次元空間を均一に占めることのできる対称性を有しており、形成された網目構造は非常に均一になることが予測される。プレ実験において、二種類の 4arm-PEG のそれぞれのリン酸バッファー水溶液を混合すると、アミド結合により相互に結合し、数分で MPa オーダーの圧縮破断強度を有するハイドロゲル (Tetra-PEG ゲル) が形成された (図 2)。また、Tetra-PEG ゲルに対する中性子散乱実験においては中性子散乱で検出可能な不均一性は存在しないことが明らかになっている。これらの結果より、この生体軟骨に匹敵する高い破断強度はゲルの均一な網目構造に由来すると考えられ、同じ形状のテトラヘドラルのマクロモノマーを用いるという新たな試みにより、これまでにない均一な構造が得られていると考えられる。また、このゲルは生体適合性の高い PEG 鎖からなるだけでなく、ゲル化の際に遊離するスクシンイミジル基はクエン酸回路によって容易に代謝されるために、生体内における使用にも耐えるシステムであると考えられる。実際にマウス皮下への埋植試験においては、炎症反応などが起こらないことも明らかになった。

TetraPEG ゲルは網目構造が均一であるために、高い力学強度を有していると考えられる。よって、本研究においてはゲルのミクロな網目構造を動的散乱法 (DLS) や、中性子散乱法 (SANS)、中性子スピンエコー法 (NSE) を用いて解析することにより、どのような構造が形成されているかを明らかにしたい。動的粘弾性、圧縮試験により得られたゲルの物性と構造の情報と比較することにより、ゲルの構造が物性にどのような影響を与えているかを明らかにしたい。そこから得られた知見をもとに、プレポリマーの分子量、濃度、プレポリマーの組み合わせの最適化を行い、その繰り返しのスキームを通じて、数十 MPa オーダーの圧縮破断強度を有するハイドロゲルを作成し、医療応用への足がかりとしたい。

## 3. 研究の方法

これまでのプレ実験により、Tetra-PEG ゲルの高い力学物性はその均一な網目構造に起因していることが予測される。よって本研究では、微細構造がどのような力学物性に寄与するかを詳細に検討したい。そこで、ゲルの微細構造の分子設計、物性測定、構造解析を同時並行的に行うことにより、総合的に研究を進めていきたい。物性評価法としては動的粘弾性試験、圧縮試験、NMR 測定等が挙げられ、それぞれ破断強度、破断歪み、弾性率、反応効率について評価を行う。また、構造解

析については DLS、SANS、NES 等の散乱技術を用いた微細構造の解析によって評価を行う。このゲルは均一な構造を有しているために散乱技術を用いた構造解析が非常に容易であると考えられ、この点は本研究の遂行に当たって非常に有利であると言える。ゲルの微細構造については、架橋点間距離を変化させた場合、網目構造に歪みを入れた場合の物性や構造に及ぼす影響について検討する。

#### 4. 研究成果

20 年度の実験結果より、最も高い強度を得ることのできるマクロマーの分子量や、組み合わせには最適値があることが明らかとなってきた。具体的には、分子量 20,000 Da のポリマーより作成されたハイドロゲルは他の分子量のポリマーから得られたものよりも高い力学強度を有していることが明らかになった。また、異なる分子量のポリマーから作成されたゲルは、同分子量のポリマーから得られたものと比較して、反応効率が低いことも明らかになった。

21 年度は、反応に用いるモジュールのサイズが力学特性に及ぼす影響について調べるために、小角中性子散乱を用いた構造解析を行った。その結果、モジュールサイズがあまりに小さい場合には、網目構造に不均一性が導入されることが明らかとなった。また、分子量 10,000 以上のモジュールを用いた場合には均一な網目構造が形成され、それらは類似の構造を有していることも明らかになった。ゲル化反応を制御するために、ゲル化の反応機構について明らかにすべく様々な条件下においてゲル化反応の解析を行った。その結果、モジュール末端の官能基の反応性を考慮することにより、ゲル化反応の予測が可能であることが明らかになった。この結果は、今後のゲル化条件の策定のための指針となると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Y. Akagi, T. Matsunaga, M. Shibayama, U. Chung, T. Sakai, "Evaluation of topological defects in Tetra-PEG gels" *Macromolecules*, 43, 488-493 (2010) 査読有
2. M. Kurakazu, T. Katashima (co-first), M. Chijiishi, K. Nishi, Y. Akagi, T. Matsunaga, M. Shibayama, U. Chung, T. Sakai, "Evaluation of gelation kinetics of Tetra-PEG gel" *Macromolecules*, in press. 査読有
3. T. Matsunaga, T. Sakai (co-first), Y. Akagi, UI. Chung, M. Shibayama, "Structure Characterization of Tetra-PEG Gel by Small-Angle Neutron Scattering"

*Macromolecules*, 42, 4, 1344 (2009) 査読有

4. T. Matsunaga, T. Sakai (co-first), Y. Akagi, UI. Chung, M. Shibayama, "SANS and SLS Studies on Tetra-Arm PEG Gels in As-Prepared and Swollen States" *Macromolecules*, 42, 6245 (2009) 査読有
5. T. Sakai, T. Matsunaga, Y. Yamamoto, C. Ito, R. Yoshida, S. Suzuki, N. Sasaki, M. Shibayama, UI. Chung, "Design and fabrication of a high-strength hydrogel with ideally homogeneous network structure from tetrahedron-like macromonomers" *Macromolecules*, 41, 14, 5379 (2008) 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. 赤木友紀, 倉員麻奈実, 松永拓郎, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルにおけるトポロジカル不均一性の評価, 第 21 回高分子ゲル研究討論会 (東京大学 山上会館), 2010 年 1 月.
2. 倉員麻奈実, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルのゲル化反応における pH, イオン強度の影響, 第 21 回高分子ゲル研究討論会 (東京大学 山上会館), 2010 年 1 月.
3. 西健吾, 千々石雅志, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルのゲル化過程と力学的特性に与える温度と濃度の効果, 第 21 回高分子ゲル研究討論会 (東京大学 山上会館), 2010 年 1 月.
4. 筒井裕亮, 李響, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲル内における物質拡散挙動解析, 第 21 回高分子ゲル研究討論会 (東京大学 山上会館), 2010 年 1 月.
5. 赤木 友紀, 松永拓郎, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルにおけるトポロジカル不均一性の評価, 第 90 回日本化学会春季年会 (近畿大学), 2010 年 3 月
6. 酒井崇匡, 松永拓郎, 赤木友紀, 倉員麻奈実, 柴山充弘, 鄭雄一, 正四面体様マクロモノマーからなる新規高強度ゲル (Tetra-PEG Gel) の力学物性に及ぼす架橋点間分子量の効果, 第 57 回高分子学会討論会 (大阪市立大学), 2008 年 9 月.
7. 酒井崇匡, 赤木友紀, 倉員麻奈実, 吉村千尋, 塚田篤, 鄭雄一, 松永拓郎, 柴山充弘, Tetra-PEG ゲルの網目構造

と力学特性, 第 20 回高分子ゲル研究  
討論会 (東京大学 山上会館), 2009  
年 1 月.

8. 酒井崇匡, 赤木友紀, 倉員麻奈実, 吉  
村千尋, 塚田篤, 鄭雄一, 松永拓郎,  
柴山充弘, Tetra-PEG ゲルの網目構造  
と力学特性, 第 57 回高分子学会討論  
会 (熊本大学), 2009 年 9 月.
9. 赤木 友紀, 倉員麻奈実, 松永拓郎,  
石井武彦, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇  
匡, 四官能性マクロマーからなる  
Tetra-PEG Gel の力学物性に及ぼす架  
橋点間分子量の効果, 第 58 回高分子  
討論会 (熊本大学), 2009 年 9 月.
10. 吉村智尋, 鄭雄一, 酒井崇匡, 異なる  
分子量を有する四分岐マクロマーから  
なる Tetra-PEG ゲルの構造と物性, 第  
58 回高分子討論会 (熊本大学), 2009  
年 9 月.
11. 塚田篤, 筒井裕亮, 鄭雄一, 酒井崇匡,  
均一網目構造を有する Tetra-PEG ゲ  
ルからの薬物放出挙動の制御, 第 58  
回高分子討論会 (熊本大学), 2009 年  
9 月.
12. 酒井崇匡, 均一網目構造を有する  
Tetra-Gel の構造と物性, バイオマテ  
リアル若手研究会, November 2009.
13. Takamasa Sakai, Design and  
Fabrication of a High-Strength  
Hydrogel with ideally Homogeneous  
Network Structure from  
Tetrahedron-like Macromers, 日本化  
学会春季年会「アジア国際シンポジウ  
ム」, March 2009.
14. 酒井崇匡, 四分岐マクロモノマーを用  
いた高強度ハイドロゲル Tetra-PEG  
ゲルの創製, 東海高分子研究会講演会,  
December 2008.

[図書] (計 1 件)

1. 酒井崇匡, 生体材料 In 「ゲルコント  
ロール」 情報機構, 東京, 2009 年,  
p 83-88
2. 酒井崇匡, 生体適合性を有するインジ  
ェクタブル高強度ゲル - Tetra-PEG  
ゲル In 「ゲルコントロール」 情報  
機構, 東京, 2009 年, p 459-465

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 特願 2008-324313

発明者: 酒井 崇匡 等

権利者: ネクスト 21 等

種類: 特許

番号: 得願 2008-324313

出願年月日: 2008 年 12 月 19 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 酒井 崇匡 (Sakai Takamasa)  
東京大学大学院工学系研究科・特任助教  
研究者番号: 70456151

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし