

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14676

研究課題名（和文）Bioinspired underwater adhesives based on sequence-controlled polymer hydrogels

研究課題名（英文）Bioinspired underwater adhesives based on sequence-controlled polymer hydrogels

研究代表者

范海竜（Fan, Hailong）

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授

研究者番号：20897277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：同じモノマーのペアからポリマーを合成する簡単な方法を確立しましたが、平均配列は異なり、ポリマーおよび関連するヒドロゲル材料の特性に対するモノマー配列の影響を研究しました。隣接するカチオン-芳香族配列を持つヒドロゲルが、生理食塩水で強い接着性を示すことを発見しました。医療用途では、隣接するカチオン性/芳香族配列を持つポリマーが血液成分を接着し、生理学的環境での静電相互作用によって血液ゲルを形成し、液体塞栓剤として機能することを発見しました。6つのSCI論文を发表し、1つの特許を提出しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

We revealed that the monomer sequence plays a crucial role in determining the network structures and properties of hydrogels. We developed a revolutionary waterborne embolic agent for endovascular embolization treatment, based on a novel concept.

研究成果の概要（英文）：We established a facile method to synthesize polymers from the same pair of monomers but the different average sequences and studied the effect of the monomer sequence on the properties of polymers and related hydrogel materials. We discovered that the hydrogels with adjacent cationic-aromatic sequences exhibited strong adhesion in saline water. In medical applications, we discovered that polymer bearing adjacent cationic/aromatic sequences could glue the blood components together, forming a blood gel through electrostatic interactions in the physiological environment, which can work as a liquid embolic agent. We published 6 SCI papers and submitted 1 patent.

研究分野：chemistry of materials

キーワード：hydrogel underwater adhesion sequence-control

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(Background at the beginning of the research)

Underwater adhesives are required in many applications, including underwater repair, implantable devices, wound dressing, and water-based energy devices. However, the current underwater adhesives are generally weak. In the technology of adhesive bonding, water has traditionally been treated as a surface contaminant or weak boundary layer. This hydration layer prevents close contact between adhesive and substrate. Moreover, the water would lead to the plasticization, swelling, erosion, and hydrolysis of polymers in adhesives. As a result, the adhesion strength is greatly deteriorated or even eliminated in water either by adhesion failure or cohesion failure. Therefore, achieving strong underwater adhesion is challenging.

A robust underwater adhesive requires to have the ability to break the hydration layer to form strong interfacial bonding (strong adhesion) and high toughness of the bulk material to dissipate energy during the debonding process (strong cohesion). The molecular design principle for tough materials is incorporating reversible dynamic bonds that can dissipate energy during deformation. Such design principles have been proven effective for many non-covalent bonds. In contrast, the molecular design principle for attaining strong non-covalent interfacial bonding in water is much less understood. The adhesive proteins in nature provide a rich source for the molecular design of functional polymer materials. However, there is a wide knowledge gap between the molecular design and development of materials as sequence-controlled radical polymerization is still a central challenge.

2. 研究の目的

(Purpose of the research)

To design underwater adhesive hydrogels with controlled sequence, we aim to 1) study the copolymerization behavior of diverse monomer pairs that having non-covalent interactions, and synthesize the sequence-controlled polymers by using complex-aided free-radical polymerization; 2) study the sequence effect on the underwater adhesive properties of polymers and related materials.

3. 研究の方法

(Research methods)

We established a facile method to synthesize hydrogels from the same pair of monomers but the different average sequences and to study the effect of the monomer sequence on the properties of bulk hydrogels. We studied the binding constant and polymerization kinetics of monomer pairs in different conditions using ¹H nuclear magnetic resonance (NMR). The gels were synthesized using the one-step free radical copolymerization of monomer pairs with the presence of chemical crosslinker. The mechanical properties of gels were studied by tensile test and rheological test. The underwater adhesion was measured by tack test. We also studied the medical application of our polymers working as a liquid embolic agent. We measured the viscosity and injection force of polymer solutions of different concentrations. The toxicity and embolic ability of polymer was tested in vivo.

4. 研究成果

(Research results)

First, we discovered that solvent show strong influence on cationic/aromatic monomer copolymerization kinetics. In dimethyl sulfoxide (DMSO), polymer with adjacent-rich sequence can be synthesized, while, in dimethyl sulfate (DMS), polymers have a one-component-rich sequence. Based on this, we fabricated hydrogels in DMSO and DMS solvents and studied the effect of monomer sequences on their network structures as well as various properties, including swelling degrees, rheological properties, mechanical strength, and adhesiveness in water and saline solutions. This work provides a new approach for controlling the polymer sequence in hydrogels by tuning the reactivity ratios of the monomers. Moreover, this work indicates that the monomer sequence has a strong impact on the network structures and properties of related hydrogels, which has rarely been discussed in earlier studies.

For medical application, we discovered that a polymer-bearing adjacent cationic/aromatic sequence can glue the blood components together, forming a blood gel through electrostatic interactions in the physiological environment, which common polycation cannot. The blood

gel is soft, viscoelastic, stable, and shows nonadhesion to the microcatheter. In vivo experiments showed that the blood gel can fully occlude murine vasculature without fragmentation or nontarget embolization. This work provides a new idea for the realization of vascular embolization.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fan Hailong, Gong Jian Ping	4. 巻 33
2. 論文標題 Bioinspired Underwater Adhesives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 2102983 ~ 2102983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.202102983	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 -
1. 著者名 Fan Hailong, Cai Yirong, Gong Jian Ping	4. 巻 64
2. 論文標題 Facile tuning of hydrogel properties by manipulating cationic-aromatic monomer sequences	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science China Chemistry	6. 最初と最後の頁 1560 ~ 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11426-021-1010-3	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 -
1. 著者名 Fan Hailong, Guo Honglei, Kurokawa Takayuki, Gong Jian Ping	4. 巻 24
2. 論文標題 Quantitative determination of cation- interactions between metal ions and aromatic groups in aqueous media by a hydrogel Donnan potential method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 6126 ~ 6132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CP05622K	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 -
1. 著者名 Jin Zhiping, Fan Hailong, Osanai Toshiya, Nonoyama Takayuki, Kurokawa Takayuki, Hyodoh Hideki, Matoba Kotaro, Takeuchi Akiko, Gong Jian Ping, Fujimura Miki	4. 巻 119
2. 論文標題 Gluing blood into gel by electrostatic interaction using a water-soluble polymer as an embolic agent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2206685119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2206685119	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 -

1. 著者名 Fan Hailong	4. 巻 55
2. 論文標題 Getting glued in the sea	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 653 ~ 664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-023-00769-6	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hailong Fan
2. 発表標題 Bio-inspired Hydrogels as Superglue in Seawater
3. 学会等名 2021 MRS Fall Meeting & Exhibit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hailong Fan
2. 発表標題 Adjacent cationic-aromatic sequences yield strong electrostatic adhesion of hydrogels in seawater
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hailong Fan
2. 発表標題 Adhesive Hydrogels in Seawater
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2022年夏季研究発表会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hailong Fan
2. 発表標題 Adhesive Hydrogels in Seawater
3. 学会等名 北海道支部2022年高分子若手研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hailong Fan, Jian Ping Gong
2. 発表標題 Underwater Adhesive Hydrogels
3. 学会等名 第34回 高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 塞栓剤及び血管塞栓用キット	発明者 范 海竜；長内 俊也；金 芝萍；黒川 孝幸；野々山 貴行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-030098	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------