

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23685026

研究課題名(和文) ストレス応答性超分子マテリアルの創成と機能開拓

研究課題名(英文) Creation and functional development of stress-responsive supramolecular materials

研究代表者

高島 義徳 (TAKASHIMA, Yoshinori)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40379277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,700,000円、(間接経費) 6,810,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は環状ホスト分子であるシクロデキストリン(CD)を用いて可逆的な超分子の錯形成に注目し、刺激応答性超分子材料の研究テーマにおいては、CDとアゾベンゼンを組み込んだ超分子ヒドロゲルの作製と光刺激応答性ゾル-ゲルスイッチングの実現および超分子アクチュエータを実現した。この可逆的なホスト-ゲスト相互作用は自己修復性超分子材料の研究テーマにおいても有効であり、CDの可逆的な錯体形成を利用した超分子ヒドロゲルの作成と、外部刺激に応じた超分子ヒドロゲルの接着挙動、および破断面選択的な接着性を示す自己修復挙動の観察した。(Nat. Chem. 2011, Nat. Commun. 2011)。

研究成果の概要(英文)：Cyclodextrins (CDs) have a lot of attractive functions, molecular recognition, hydrolysis catalytic activity, polymerization activity, etc. The author focus on the construction of innovative stimuli responsive supramolecular materials using the interaction between polymer side chains. First, stimuli-responsive sol-gel switching materials were successfully prepared through host-guest interactions. Azobenzene and ferrocene derivatives were chosen as photo and redox-responsive molecules, respectively. The author obtained supramolecular materials with redox-responsive and self-healing properties caused by host-guest interaction. Furthermore, another self-healing material with CD inclusion complexes showed selective self-healing properties for cut-surfaces. The chemical crosslinked hydrogel with stimuli-responsive groups showed the bending behavior by external stimuli, which controlled the ratio of inclusion complexes as a function of crosslinkers.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：超分子材料 刺激応答性材料 ソル-ゲル材料 分子認識 ホスト-ゲスト相互作用 自己修復材料 アクチュエータ シクロデキストリン

1. 研究開始当初の背景

生体物質は軟組織体(ヒドロゲル)であるにも関わらず、特異的な分子間相互作用によって規則的な構造を形成し、筋繊維に代表されるようなマクロスケールの運動機能を発現している。特に分子認識はこれら組織体を形成する上で重要な構成要素である。生体系に見られるような高機能マテリアルの構築に分子認識の科学を取り入れて研究を行うことは学術的にも興味深い。一方、21世紀に入ってからヒドロゲルに関する研究はますます活発に展開され、刺激応答性、分離機能性、医用材料、細胞培養、人工関節など様々な再生医療応用へ展開で熾烈な競争となっている。

今後、さらに分子認識を用いた超分子材料が大いに注目を集め、飛躍的な機能向上と多機能化を図るにはホスト-ゲスト相互作用の導入は欠かすことができないと考えられる。

申請者はホスト分子の特異的な分子認識能を利用して、様々な超分子錯体の合成に成功してきた。特にホスト分子としてはシクロデキストリン(CD, 図1)に注目した。CDは毒性および局所刺激性は極めて低く、生体内においてグルコースに代謝され蓄積性はない。従って、医薬品製剤の添加物としては極めて好都合なホスト分子であり、その疎水空洞内への薬物分子の取り込み、薬物送達など、将来的な応用範囲は広いと考えた。申請者はCDを用いた超分子ポリマーの合成や溶媒極性変化(*Org. Lett.* 2007)、pH、光(*J. Am. Chem. Soc.* 2007, 2008)、酸化還元によって超分子錯体の構造制御に成功している。さらにCDを用いた超分子触媒重合においても、光異性化による重合活性の制御に成功している。(*Acc. Chem. Res.* 2008)

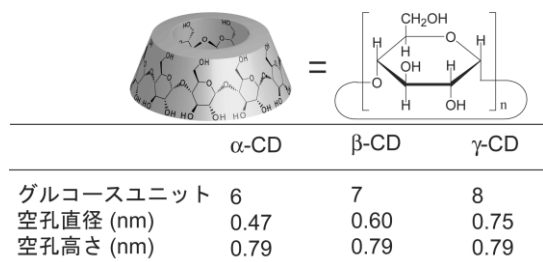


図1. Cyclodextrins (CDs)の化学構造。

2. 研究の目的

日本の科学技術発展において高分子科学が果たせる役割に人工筋肉や自己修復性などの再生医療への創発機能を持った材料が期待されている。その中で高分子ゲルが果たせる役割は広く、重要な領域である。本申請課題ではホスト分子とゲスト分子の組み合わせに応じた多機能な超分子ヒドロゲルの構築を試み、ストレスとして光や酸化還元を用いて、ゾル-ゲル相転移、人工アクチュエータを目指した膨潤-収縮の制御を試みる。またホスト-ゲスト相互作用からなる超分子ゲルの特徴として、ゲルの自己修復性について検証

する。

3. 研究の方法

ストレスとして選択性・応答性が高い、光や酸化還元を用い、超分子ヒドロゲルのゾル-ゲル形成制御を試み、可能な限り応答速度の迅速化を図る(図2)。光応答性分子として、スチルベンやアゾベンゼンを使用する。これらのゲスト分子はこれまでの超分子錯体形成の経験から *cis-trans* 光異性化に応じて、シクロデキストリン(CD)との会合解離が明確に進行することを確認した。また酸化還元応答性ゲスト分子としてフェロセンの使用においても低分子モデル実験にてフェロセンが酸化還元に応じて、CDとの会合解離が明確に進行することが知られている。これらのゲストポリマーを合成した後、CDホストポリマーと混合し、超分子ヒドロゲル形成を確認した。

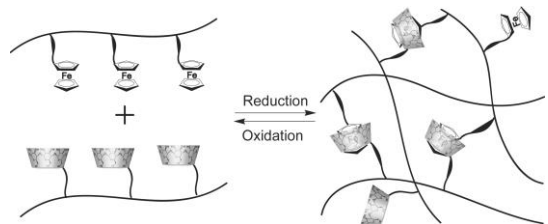


図2. フェロセンを側鎖に有するゲストポリマーとCDホストポリマーによる超分子ヒドロゲル形成。

4. 研究成果

CDポリマーとアゾベンゼンポリマーとの部分架橋による光応答性人工筋肉の構築

1-2で述べたように α CDを含むポリマーの水溶液とアゾベンゼン(Azo)を含むポリマーの水溶液を混合すると、ゲルが形成された。このゲルに紫外光を照射すると、ゲルはゾルに変化した。そこで、ホストポリマーとゲストポリマーとの間に部分的に化学結合(共有結合)で結合したところ、ゲルに紫外光を照射しても、ゾルにはならずゲルが膨潤した状態になった。すなわち、紫外光照射によりAzoはトランス型からシス型に異性化し、 α CDから離れるが、共有結合があるためにゾルにならずにゲルのままで膨潤した状態になったものと考えられる。

このように α CDを有するポリマーとAzoを有するポリマーを部分的に共有結合で結合してできたゲルを短冊状に成型し、その片方から紫外光を照射すると、ゲルは照射した方向とは反対側に屈曲した。これは紫外光を照射したゲル表面のAzoがシス型に異性化し、ゲルが膨潤したが、ゲルの反対側ではAzoはトランス型のままなので変化しない。そのためゲルは光の照射側とは反対側に屈曲する。その後、可視光を照射することによりゲルはもとの形態に戻る。この変化は可逆的であり、何度も繰り返すことができた。この現象は植物が光の方向に屈曲したり(正の走光性)、反対方向に屈曲したりする(負の走光性)。

性)の現象と似ている(図3)。(Nature Commun. 2012, 3, 1270.)

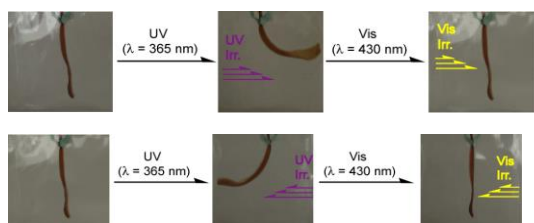
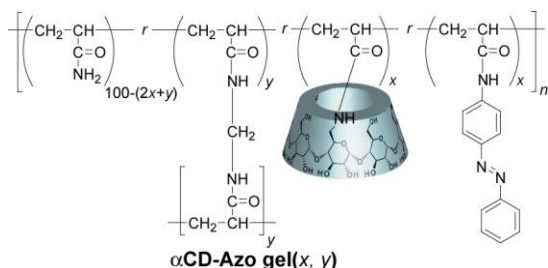


図3. 部分架橋ホスト-ゲストポリマーによる光刺激応答性伸縮ゲル

βCD ポリマーとフェロセンポリマーとの部分架橋による酸化還元応答ゲルの構築

本研究では、β-シクロデキストリン(βCD)とフェロセン(Fc)との包接錯体による超分子的な架橋を導入した高分子ヒドロゲルを作製し、Fc部位の酸化還元に応答した包接錯体の会合-解離を制御することで筋肉のように可逆的に伸縮するヒドロゲルの開発を試みた。さらに、酸化還元エネルギーを外部に対する力学的仕事に変換する駆動素子(アクチュエータ)として評価した。ポリアクリルアミド(pAAm)を主鎖とし、N,N'-メチレンビスアクリルアミド(MBAAm)による化学架橋に加えてβCD-Fc包接錯体による超分子的な架橋を導入したヒドロゲル(図4)をラジカル共重合により合成した。

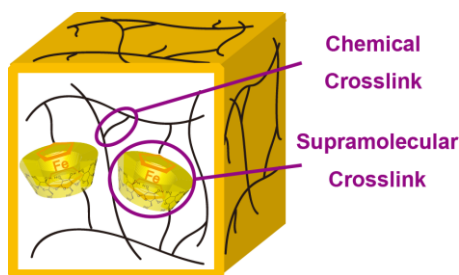


図4. 可逆的な包接錯体の架橋を利用した酸化還元刺激応答性伸縮ゲル

βCD-Fc間の包接錯体形成を阻害する競争分子の水溶液にゲルを浸漬することによるゲルのサイズ変化を調査した。βCDに対してFcよりも高い会合定数を有する競争ゲスト分子(アダマンタン誘導体)の水溶液へとβCD-Fc gelを浸漬するとゲルは大幅に膨潤した。また、競争ホスト分子として空孔径の異なるαCD、βCD、γCDそれぞれの水溶液へ浸漬させたところ、βCDに選択的なゲルの

膨潤が観測された。これにより、βCD-Fc包接錯体による架橋の一部を解離させ架橋点数を変化させることでゲルの膨潤-収縮を自在に制御することができた。更に、Fc部位の酸化状態を変化させることでゲルの膨潤-収縮を制御した。還元状態のFcはβCDと包接錯体を形成するが、Fcを酸化してフェロセニウムカチオン(Fc⁺)とするとβCDに包接されなくなることが知られている。βCD-Fc gelを、酸化剤(硝酸セリウム(IV)アンモニウム)の水溶液へ浸漬させたところ、ゲルはFc由来する橙色からFc⁺由来する緑色へと変化し、膨潤した。ゲル内部の酸化剤を取り除いたところ、ゲルは元の橙色へと戻りサイズも元へと戻った。このような傾向は少なくとも3サイクルに渡る酸化-還元に応じて観察され、ほぼ可逆的であった。この膨潤-収縮を私たちの目で見えるマクロスケールでアクチュエータとして応用した。板状に加工したβCD-Fc gelにおもりを取り付けたところ、酸化-還元サイクルに応じておもりを持ち上げることができた。すなわち、ゲルは酸化還元エネルギーを力学的エネルギーに変換し、おもりに対して力学的仕事をこなせるアクチュエータとして機能していることが明らかとなった(図5)。(Angew. Chem., Int. Ed. 2013, 52, 5731-5735.)

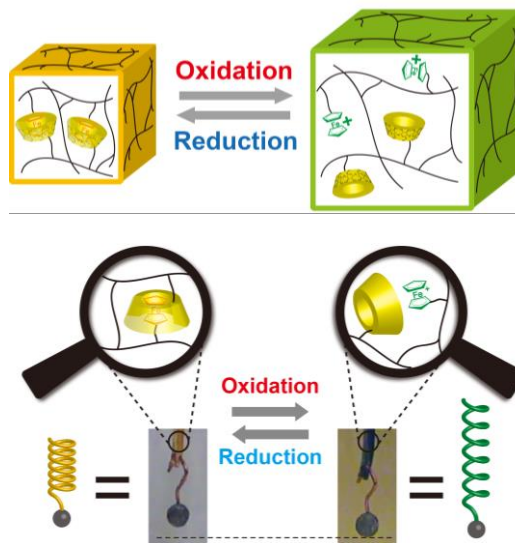


図5. βCDとフェロセン(Fc)を導入した超分子ヒドロゲルの酸化還元刺激に応じた膨潤収縮挙動の概略図と刺激に応じた仕事の挙動。

センシングフィルムを目指したペリレンジイミド修飾シクロデキストリン化合物の発光制御

近年、ジアルキル置換ペリレンジイミド化合物は有機電界効果トランジスタ(OFETs)などに代表される光電子材料や蛍光センサーとして期待されている。一方でペリレンジイミド化合物(PDIs)は一部の有機溶媒には溶解するものの、多くの有機溶媒に不溶であり、水

や極性溶媒に対する溶解度は極めて低い。私たちはPDIの発光特性とシクロデキストリン(CD)の分子認識能を生かした効率の良い発光フィルムを合成し、その発光特性について調べた。

図6に各種PDI-CDダイマーの化学構造を示した。DMF溶液と水溶液について蛍光スペクトルと絶対量子収率を測定した結果、DMF溶液中ではCDの種類に応じた発光特性の違いは見られなかったが、PDIC7-3CD₂sは水溶液中にてCDの種類に応じた特異的な発光特性が見られた。その発光強度はPDIC7-3βCD₂ > PDIC7-3γCD₂ > PDIC7-3αCD₂の順番であった。これらの発光強度の差について、二次元NMRにて解析した結果、PDIC7-3βCD₂やPDIC7-3γCD₂のCDは水溶液中においてCDのタンブリングを経てPDIユニットを包接していた(図7)。一方、PDIC7-3αCD₂のPDIユニットはαCDに包接されていなかった。

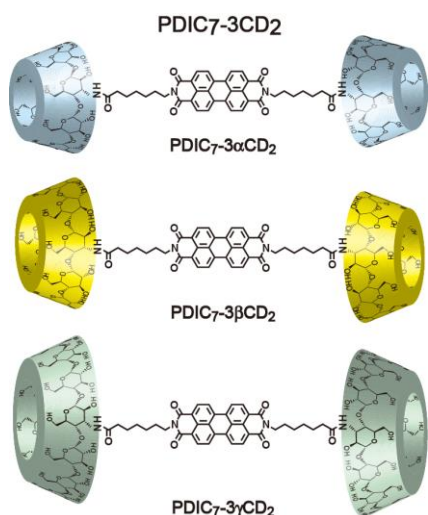


図6. ジアルキル置換ペリレンジイミド修飾CDの化学構造.

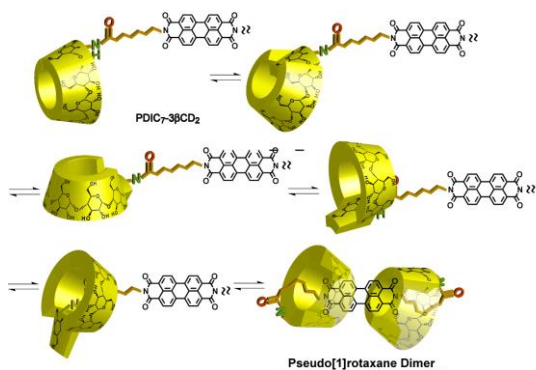


図7. アルトロピラノースユニットの回転運動を通じたPDIC7-3βCD₂の超分子構造の変化

各種 PDI-CD ダイマーとポリビニルアルコール (PVA) 水溶液を混合、乾燥させたところ、CD の空孔サイズに応じた**特異的発光特性を示すフィルム**が得られ、特に PDIC7-3βCD₂ が強い発光性を示した(図8)。このフィルム作製は水溶液から行うことが重要で有機溶媒からは発光フィルムは得られず、CD の分

子認識能とタンブリングが関係していると考えられる。今後、これらの**発光性フィルムは化学物質を検出するフィルム**として応用が可能と考えられ、ある物質については、蛍光が消光されたり、ある化学物質についてはエネルギー移動を経て、**発光色が変化するようなセンシングフィルム**として機能することが期待できる。(Polym. J. 2012, 44, 278-285.)

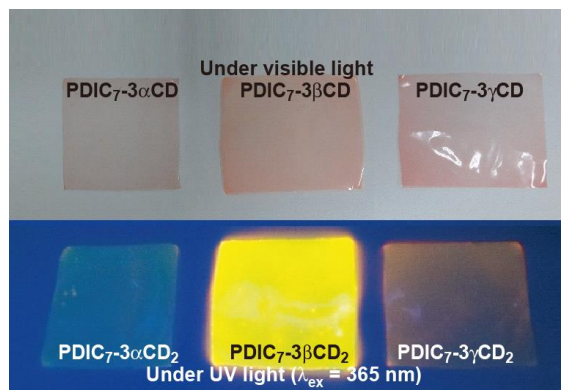


図8. PVA フィルムに溶かし込んだPDIC7-3CD₂の発光挙動. (上部) 可視光下、(下部) UV 照射下 (λ_{ex} = 365 nm)

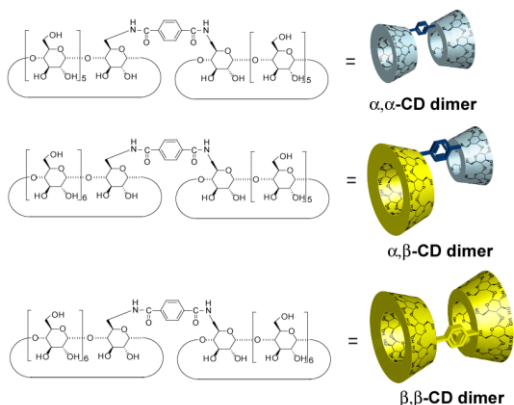
バイオゲンポリマーとシクロデキストリンダイマーを用いた超分子ゲルの構築

有機環状分子のシクロデキストリン(CD)を構成単位とするポリロタキサンを利用した超分子ヒドロゲルの形成した。バイオゲンオリゴマーを軸分子として用い、CD ダイマーとの包接挙動と超分子ヒドロゲルの構築を試みた。

軸分子と CD との包接挙動について検討した(図9)。重水中で ¹H NMR 測定を行った結果、軸分子は αCD と遅い平衡で、βCD と速い平衡で包接錯体を形成した。また、α,α-CD ダイマーを用いた場合、軸分子間で CD ダイマーの包接により架橋されることが示唆された。

VP (n=17) と 3 種類の CD ダイマーを用いて、ゲルの構築を試みた (Figure 2)。VP と α,α-CD タイマーの混合系では、ゲルの形成が確認された(図10)。一方、βCD ユニットの有する α,β-CD ダイマーと β,β-CD ダイマーを用いた場合、ゲル化は観測されなかった。CD ダイマーの αCD 環の VP 上での遅い運動がゲルの形成に寄与していると考えられる。また、VP と αCD の混合系ではゲル化しなかったことから、**CD ダイマーの軸分子間での架橋作用がゲル化の必要条件**であると考えられた。(Beilstein J. Org. Chem. 2012, 8, 1594-1600.)

CD dimers



Guest derivatives

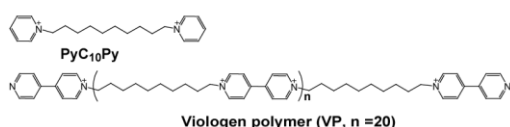


図 9. CD ダイマーとゲストポリマー.

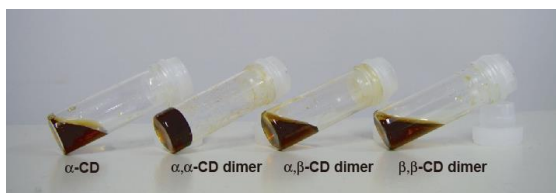


図 10. CD ダイマーを用いたヒドロゲル.

β CD とアダマンタンを含むポリマーによる完全自己修復ゲルの生成

さらにすぐれた自己修復材料を得るためにゲストとして β CD に強く取り込まれるアダマンタンを用いた。ところがアダマンタンを含むモノマーは、疎水性が強く水には溶けない。ところが、 β CD のモノマーと水中で混合することにより、アダマンタンのモノマーは β CD 環に取り込まれ、水に可溶化される。この β CD モノマーとアダマンタンモノマーを複合体として水中で重合したところ、ゲルが得られた。このゲルは白濁しているが、しっかりしたゲルである。このゲルはナイフで切断しても切断面を接触させるだけで強く結合した。**ゲル強度は 24 時間後には 100 %回復し、完全な自己修復を達成することができた。**さらにこのゲルは切断してから 20 時間放置しても、切断面を接触させることにより、接合し、修復させることができた (図 11)。(Adv. Mater. 2013, 25, 2849-2853.)

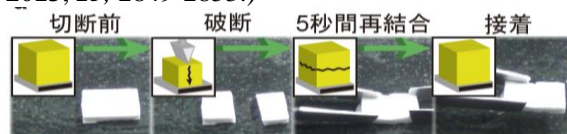


図 11. β CD とアダマンタンからなる完全自己修復ゲルの修復挙動.

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 16 件)

- ① 原田明・高島義徳, シクロデキストリンを触媒とする高分子合成, 高分子, 査読有, 63, 2014, pp.174-175, <http://main.spsj.or.jp/c5/kobunshi/kobu2014/1403.html#174>
- ② 高島義徳, 非共有結合を利用した超分子材料の作製—自己修復性材料及びアクチュエータ材料への展開, 化学と工業, 査読有, 67, 2014, pp.248-249
- ③ Kakuta, T; Takashima, Y; Harada, A, Highly Elastic Supramolecular Hydrogels using Host-Guest Inclusion Complexes with Cyclodextrins, Macromolecules, 査読有, 46, 2013, pp.4575-4579, DOI:10.1021/ma400695p
- ④ Nakahata, M; Takashima, Y; Hashidzume, A.; Harada, A, Redox-Generated Mechanical Motion of a Supramolecular Polymeric Actuator Based on Host-Guest Interactions, Angew. Chem. Int. Ed., 査読有, 52, 2013, pp.5731-5735, DOI:10.1002/anie.201300862
- ⑤ 高島義徳・角田貴洋・中畑雅樹・原田明, ホスト-ゲスト相互作用を利用した自己修復性超分子材料の作製とその刺激応答性, 工業材料, 査読なし, 61, 2013, pp.47-52, <http://pub.nikkan.co.jp/magazines/detail/0000378>
- ⑥ Takashima, Y; Hatanaka, S.; Otsubo, M.; Nakahata, M.; Kakuta, T.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A, Expansion-contraction of photoresponsive artificial muscle regulated by host-guest interactions, Nature Communications, 査読有, 3, 2012, 1270, DOI: 10.1038/ncomms2280
- ⑦ Takashima, Y; Yang, Y.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A, Supramolecular Hydrogels Formed from Poly(viologen) Crosslinked with Cyclodextrin Dimers and Their Physical Properties, Beilstein J. Org. Chem., 査読有, 8, 2012, pp.1594-1600, DOI:10.3762/bjoc.8.182
- ⑧ Takashima, Y; Fukui, Y.; Otsubo, M.; Hamada, N.; Yamaguchi, H.; Yamamoto, H.; Harada, A., Emission Properties of Cyclodextrin Dimers Linked with Perylenediimide - Effect of Cyclodextrin Tumbling, Polymer Journal, 査読有, 44, 2012, pp.278-285, DOI:10.1038/pj.2011.128
- ⑨ 高島義徳・中畑雅樹・原田明, 酸化還元反応に応答するゾル-ゲル変換材料の分

子設計とその自己修復性, 月刊ファインケミカル, 査読有, 9, 2012

- ⑩ 高島義徳・角田貴洋・中畑雅樹・原田明, ホスト-ゲスト相互作用を利用した自己修復性超分子材料の構築とその刺激応答性, 日本ゴム協会誌, 査読なし, 63, 2012, pp.260-264, <http://www.srij.or.jp/newsite/magazines/mokuji/mokujilist/85/?page=08>
- ⑪ 高島義徳・角田貴洋・中畑雅樹・原田明, ホスト-ゲスト相互作用により機能化された自己修復性超分子マテリアルの構築, 化学工業, 査読有, 63, 2012, pp.415-420
- ⑫ Nakahata, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi H.; Harada, A., Redox-responsive self-healing materials formed from host-guest polymers, Nature Communications, 査読有, 2, 2011, pp.511-517, DOI: 10.1038/ncomms1521
- ⑬ Takashima, Y.; Osaki, M.; Ishimaru, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A., Artificial Molecular Clamp: A Novel Device for Synthetic Polymerases, Angew. Chem. Int. Ed., 査読有, 33, 2011, pp.7524-7528, DOI: 10.1002/anie.201102834
- ⑭ Wang, Z.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A., Photoresponsive Formation of Pseudo[2]rotaxane with Cyclodextrin derivatives, Org. Lett., 査読有, 13, 2011, pp.43356-43359, DOI: 10.1021/o1201575x

[学会発表] (計 58 件)

- ① 高島義徳・角田貴洋・中畑雅樹・山口浩靖・原田明, 包接錯体形成を利用した超分子材料の自己修復挙動, 第 30 回シクロデキストリンシンポジウム, 2013 年 9 月 13 日, くまもと県民交流館パレア, 熊本県熊本市
- ② 高島義徳・中畑雅樹・畠中 省伍・山口浩靖・原田明, 可逆的な包接錯体形成を利用した刺激応答性伸縮材料の作製とその応答挙動, 第 62 回高分子討論会, 2013 年 9 月 11 日, 金沢大学角間キャンパス, 石川県金沢市
- ③ 高島義徳, ホスト-ゲスト相互作用を利用した超分子ヒドロゲルの作製とその自己修復性, 第 61 回高分子討論会, 2012 年 9 月 20 日, 名古屋工業大学, 愛知県名古屋市
- ④ 高島義徳, 超分子錯体による重合触媒の開拓と自己修復性超分子マテリアルの創製, 第 58 回高分子研究発表会, 2012 年 7 月 13 日, 兵庫県民会館, 兵庫県神戸市
- ⑤ Takashima, Y. Stimuli Responsive Supermolecular Materials Formed from Host and Guest Polymers, CC3DMR 2012, 2012.06.26th, Seoul Palace, Seoul, Korea
- ⑥ 高島義徳・大崎基史・石丸 雄大・山口浩靖・原田 明, 人工分子クランプを導入

した超分子重合触媒の重合挙動, 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 2011 年 9 月 12 日, つくば国際会議場, 茨城県つくば市

- ⑦ 高島義徳, 修飾シクロデキストリンを用いた超分子錯体の構造制御と機能創製, 第 28 回シクロデキストリンシンポジウム, 2011 年 9 月 8 日, 秋田ビューホテル, 秋田県秋田市
- ⑧ 高島義徳, Molecular Hula-Hoop: Observations of Rotary Movement of Rotor, 国際研究集会第 7 回「化学的にプログラムされた合成色素類の超分子ナノ科学」, 2011 年 6 月 11 日, 立命館大学琵琶湖草津キャンパス, 滋賀県草津市

[図書] (計 2 件)

- ① 原田明・高島義徳, シクロデキストリンの科学と技術, 第 4 章, 監修: 寺尾啓二・池田宰, 修飾シクロデキストリンを用いた超分子錯体の構造制御と機能創製, 2013, 314

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 自己修復性及び形状記憶性を有するゲル, 及びその製造方法

発明者: 原田明, 高島義徳, 角田貴洋

権利者: 大阪大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-103460 号

出願年月日: 2012/4/27

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高島 義徳 (TAKASHIMA Yoshinori)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 40379277

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし