

機関番号：10101

研究種目：特別推進研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18002002

研究課題名（和文） 生命科学の時代が求める新材料—ソフト&ウェットマテリアルの創製

研究課題名（英文） Material Innovation for the Age of Life Science—Creation of Soft and Wet Materials

研究代表者

ぐん ちえんびん
 龔 劍萍 (GONG JIAN PING)

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・教授

研究者番号：20250417

研究成果の概要（和文）：生体は硬い骨格を除き、殆どが 50–85wt% が水分で構成されている軟組織からできている。豊かな福祉社会の実現には生体軟組織と同等の機能を持ったソフト&ウェットマテリアルの創製が不可欠である。本研究は、含水高分子ゲルの構造を制御することによって、生体軟組織に匹敵する高靱性と高機能を有する様々なソフト&ウェットマテリアルの創製に成功した。これらの材料は、軟骨・腱、血管などの生体軟組織の代替材料として応用できる。

研究成果の概要（英文）：Biological tissues, except for the hard skeleton, mainly consist of *soft tissues* that contain 50-85wt% of water. Creation of soft and wet materials with a high performance as biological soft tissues is essential to the realization of future welfare society. In this study, by controlling the structure of the polymer hydrogels, we have successfully developed various kinds of soft and wet materials having a high toughness and high performance comparable to soft biological tissue. These materials can be applied as alternative materials for soft biological tissues, such as cartilages, tendons, and blood vessels.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	81,400,000	24,420,000	105,820,000
2007年度	90,800,000	27,240,000	118,040,000
2008年度	91,700,000	27,510,000	119,210,000
2009年度	43,900,000	13,170,000	57,070,000
2010年度	43,900,000	13,170,000	57,070,000
総計	351,700,000	105,510,000	457,210,000

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：ソフト&ウェットマテリアル、ゲル、高強度、高靱性、低摩擦、生体材料、バイオトライボロジー、人工軟骨、細胞外マトリックス、組織再生誘導基材

1. 研究開始当初の背景

人類はこれまで様々な生体代替システムを開発したが、多くは金属、セラミックスといったハード&ドライの材料で作られている。そのために生物を構成する軟組織と比較して、しなやかさ、衝撃吸収性、物質輸送能、

生体適合性などが決定的に欠けており、真に生体軟組織に代わる物質・材料には成り得なかった。ここから、生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルを創製するという豊かな医療・福祉社会を目指す上で不可避の重要課題が生まれる。

生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルとして、ゲル状物質のみがそれらを実現しうる。しかしながら、従来のゲルの弾性率と破壊強度は軟骨の百分の一〜千分の一しかなく、力学的に極めて弱いものである。ゲルを生体軟組織に応用するためには、ソフト&ウェットマテリアルのイノベーションが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、合成高分子ゲルに生体軟組織に匹敵する高強度・高靱性と高機能を付与し、軟骨・腱、血管などの生体軟組織を代替する人工含水軟材料を創製する。

この研究を通して、最終的には、ソフト&ウェットマテリアルの科学という新分野の創成を目指す。

3. 研究の方法

生体軟組織の秩序/複合/階層構造をヒントに、高い力学強度・靱性としなやかさ、それに高機能を同時に実現するようなゲルをデザインし、合成化学と生合成の手法を縦横に活用して創製する。これらのゲルが持つ力学特性（弾性・強度・靱性・動的粘弾性）、界面特性（表面摩擦・接着性）、物質透過性を解析し、その秩序/複合/階層構造との関連を解明する。さらに、生体軟組織と比較することによって、生物の優れた機能発現の原理を物質科学的な視点から解明する。「生物をヒントに新たなゲルの創製」⇔「そうしたゲルの構造と物性の相関を解明」というサイクルによって、生体適合性と優れた機能を併せ持つゲルを開発し、ソフト&ウェットな人工血管、人工関節軟骨、人工腱などの真の生体代替軟組織を実現する。

4. 研究成果

(1) 機能性高強度・高靱性ゲルの創製:

- ① 硬くて脆い電解質網目と柔らかくて伸びる中性網目を組み合わせて、ゲルに対照的なダブルネットワーク（DN）構造を導入することで、従来のゲルより数千倍の靱性を示すゲルの創製に成功した。このDNゲルは90wt%の水を含みながら、軟骨や腱を凌駕する高弾性・高靱性を併せ持つ。
- ② DNゲルの構造因子を化学的に制御し、生体軟組織の幅広い力学物性（弾性率）にマッチングするゲルの創製にも成功した。
- ③ 剛直な主鎖を有する高分子電解質水溶性ポリアラミド(PBDT)をDNゲルの第一網目として用い、配向構造を持つ高強度DNゲルを創製した。
- ④ 血管・軟骨などの応用に不可欠な高強度DNゲル自由成型法を見出した。
- ⑤ 脆いゲル微粒子の添加によって、ゲルが高靱性になることを見出した（図1）。

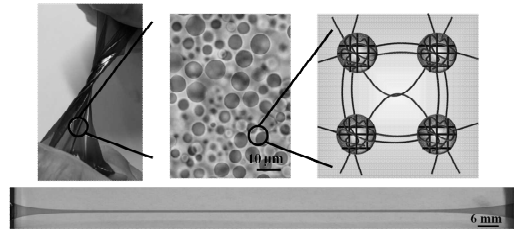


図1 ゲル微粒子を含有する高靱性 PAAmゲル。Saito et al., Polymer Chemistry, 2010. Hu et al. Macromolecules, 2011.

⑥ 血管・軟骨・腱などはその物理的な秩序構造により、一度破壊されても自己修復機能をもつ。本研究はそれをヒントに分子設計し、物理結合構造（イオン結合構造・疎水結合構造）をゲルに導入し、生体軟組織と同じ自己修復機能をもつ高強度・高靱性ゲルを創製する設計指針を確立した。

⑦ 自己組織化能を有する脂質分子をゲルに導入し、巨視的に配向した軟（アモルファスの高分子網目）・硬（一次元配向した脂質二分子層）積層構造を有する異方性ゲルの創製に成功した。

(2) 機能性高強度・高靱性ゲルの特性解析

- ① 高強度・高靱性ゲルの破壊エネルギーを評価する試験方法を確立した。その結果、DNゲルの大きな特徴はそのゴムにも匹敵する異常に高い靱性（破壊エネルギー=4500J/m²）であることを解明した。これは、Lake-Thomas理論に基づく概算値（約30J/m²）よりも遥かに大きく、さらにこれまで提唱されてきたソフトマテリアルにおけるいかなる破壊エネルギー増大理論とも符合しないことを解明した。
- ② DNゲルの含水率を変化させ、その力学物性と含水率との相関を検討した。60~80wt%の含水率の時に、ゲルは最も高い力学強度を示すことを見出した。
- ③ 高弾性・高靱性DNゲルの人膝並みの高荷重下（40~60MPa）での保水力を評価し、その保水機構を解明した。
- ④ 擬似関節液（ヒアルロン酸）中でのDNゲルの摩擦を測定し、ゲルの低摩擦挙動におけるゲルの柔らかさの効果、荷重の効果、および関節液の効果解明した。
- ⑤ 巨視的に配向した軟（PAAm 網目）・硬（二分子膜）積層構造を有するゲルは、PAAm成分に対して僅か5 mol%の異方性分子を導入しただけで優れた異方的な物性・機能を示すことを解明した。例えば、一軸膨潤、数十倍も異なる弾性率の異方性、美しい構造色など、いずれも従来の等方性構造のゲルには無い優れた機能である。さらに、亀裂の伝播に対して高い抵抗を示し、単独のPAAmゲルより千倍も高い靱性を示す。本結果は、ゲルの高次構造が優れた創発機能を生み出すことを示

唆している (図2)。

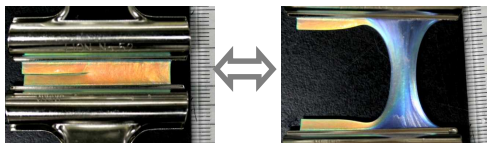


図2 二分子膜を含むPAAmゲルの亀裂先端は大きく鈍化し、引き裂くことができない。Haque et al., Macromolecules, 2011.

⑥自己修復機能をもつ高強度ゲルの弾性率の回復度、回復時間、衝撃吸収を評価した。

以上により得られた知見は生体組織 (含水率 60~80wt%) の高靱性、低摩擦原理を物質科学的な視点から解明するヒントを与え、ソフト&ウェットマテリアルの科学という新たな研究領域の開拓につながる。特に、DNゲルの犠牲結合による高靱性機構の発見は、従来の高強度ゲル設計とは全く異なる新しい戦略を与えるものであり、高い学術的価値を持っている。

(3)「犠牲結合による高靱性化原理」の発見

DNゲルの異常に高い破壊エネルギーはその脆い成分によってもたらされることを解明した。硬くて脆い電解質網目と柔らかくて伸びる中性網目で構成されているDNゲルは、破壊時に亀裂周辺に存在する脆い電解質網目が広範囲に渡って先に壊れる (降伏する) ため、亀裂周辺の応力は常に分散される。この仕組みによって、亀裂が生じてもその伝播が起こらず、ゲル全体が壊れずに強靱になる。この時、電解質網目の脆さは、ゲル全体を破壊しないための犠牲結合と呼ぶことができる。この「犠牲結合による効果」は、骨の高靱性に対して提案されているメカニズムと類似している (Thompson et al., Nature, 2001) ことから、「犠牲結合による高靱性化原理」が生体物質を含む高靱性物質に潜む共通原理であることを世界で初めて提唱した (図3)。この原理が新規高靱性ゲル材料の設計指針となるため、高い学術価値がある。

「犠牲結合による高靱性化原理」によると、図1のゲル微粒子を含有する高靱性ゲルは、脆いゲル微粒子が犠牲結合として機能していること、図2の二分子膜を含有する高靱性ゲルは、二分子膜の構造が力学変形で壊れ、可逆的な犠牲結合として機能していることを示唆している。

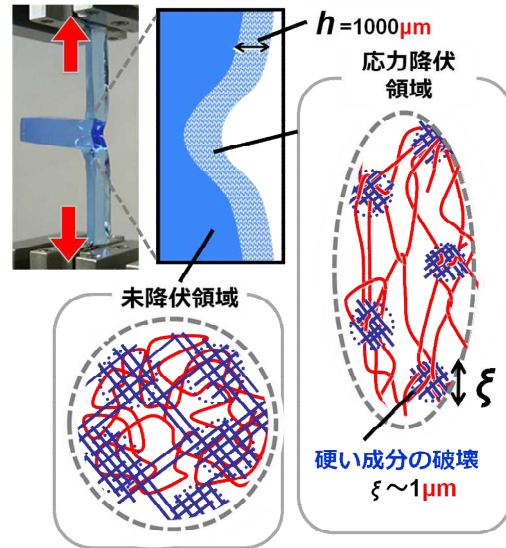


図3 DNゲルは剛直な電解質網目と柔軟な中性網目が分子レベルで絡み合って構成されている。電解質網目が亀裂先端で広範囲に壊れる (降伏する) ことで、応力集中が抑えられ、ゲルが強靱になる。

Gong, Soft Matter, 2010.

(4) 生体適合性高機能ゲルの創製

- ①DNゲルの高靱性化原理に基づき、生体適応性の高分子 PDMAAm (ポリ (N, N-ジメチルアクリルアミド))、HEMA (ポリヒドロキシメタクリレート) と天然高分子を組み合わせ、生体適合性高機能ゲルを創製した。
- ②ゲル上で血管内皮細胞を培養し、内皮細胞の表面機能 (血小板吸着、表面摩擦) を評価し、固体基板の結果より優れていることを見出した。
- ③ゲルを細胞外マトリックス (擬似足場) として応用し、軟骨細胞の増殖や胚性幹細胞 (ES細胞) の分化誘導を行い、ゲルの表面性としなやかさがES細胞の自己増殖、分化に及ぼす効果を解明した。

さらに、連携研究者安田和則教授との共同研究で以下の成果を得ている。

- ①様々なDNゲルを家兎の体内に埋め込み、その生体適応性と安定性を評価した。PDMAAm/PAMPS (ポリ (N, N-ジメチルアクリルアミド)/ポリ 2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸) DNゲルが生体適合性と安定性に優れていることを見出した。
- ②PDMAAm/PAMPS DNゲルを家兎の膝関節軟骨欠損部 (空隙) の基底に埋植することにより、明確な軟骨再生が誘導されることを発見した。
- ③人工半月板としてDNゲルを羊などの大型動物の膝関節に埋め込み、評価した。

上述のソフト&ウェットマテリアルの研究は、高い独創性と学術価値を持ち、国際的に高い評価と注目を集めている。特に本研究で創製した様々なゲルは人類が初めて手に入れた高弾性・高靱性人工含水材料であり、医療や材料分野において、世界中で大きな反響を引き起こしている。DNゲル関連の論文の被引用総数が、2012年2月現在で既に1300回を越えていることからその一端が窺える。米国、中国、欧州、豪州などの二十数グループによって数多くのDNゲルの追従論文が発表されている。米国においては複数のグループがNIHおよびNSFの潤沢な助成を受け、高強度・高機能ゲルの追従研究が精力的に進められている。今後一層激しい国際競争が予想される。

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 137 件)

- ①MA Haque, T Kurokawa, G Kamita, JP Gong. Lamellar Bilayers as Reversible Sacrificial Bonds To Toughen Hydrogel: Hysteresis, Self-Recovery, Fatigue Resistance, and Crack Blunting. *Macromolecules*. 44, 8916-8924(2011) 査読有
- ②Y Nakano, T Kurokawa, M Du, J Liu, T Tominaga, Y Osada, JP Gong. Effect of Hyaluronan Solution on Dynamic Friction of PVA Gel Sliding on Weakly Adhesive Glass Substrate. *Macromolecules*. 44, 8908-8915 (2011) 査読有
- ③J Hu, K Hiwatashi, T Kurokawa, SM Liang, ZL Wu, JP Gong. Microgel-Reinforced Hydrogel Films with High Mechanical Strength and Their Visible Meso-Scale Fracture Structure. *Macromolecules*. 44, 7775-7781(2011) 査読有
- ④J Saito, H Furukawa, T Kurokawa, R Kuwabara, S Kuroda, J Hu, Y Tanaka, JP Gong, N Kitamura, K Yasuda. Robust Bonding and One-step Facile Synthesis of Tough Hydrogels with Desirable Shape by Virtue of the Double Network Structure. *Polymer Chemistry*. 2, 575-580(2011) 査読有
- ⑤ZL Wu, D Sawada, T Kurokawa, A Kakugo, W Yang, H Furukawa, JP Gong. Strain-Induced Molecular Reorientation and Birefringence Reversion of A Robust, Anisotropic Double-Network Hydrogel. *Macromolecules*. 44, 3542-3547 (2011) 査読有
- ⑥S Liang, ZL Wu, J Hu, T Kurokawa, QM Yu, JP Gong. Direct Observation on the Surface Fracture of Ultrathin Film Double-Network Hydrogels. *Macromolecules*. 44, 3016-3020(2011) 査読有
- ⑦MA Haque, G Kamita, T Kurokawa, K Tsujii, and JP Gong. Unidirectional alignment of lamellar bilayer in hydrogel: one-dimensional swelling, anisotropic modulus, and stress/strain tunable structural color. *Advanced Materials*. 22, 5110-5114(2010) 査読有
- ⑧ZL Wu, T Kurokawa, S Liang, JP Gong. Dual Network Formation in Polyelectrolyte Hydrogel via Viscoelastic Phase Separation: Role of Ionic Strength and Polymerization Kinetics. *Macromolecules*. 43, 8203-8208(2010) 査読有
- ⑨ZL Wu, T Kurokawa, S Liang, H Furukawa, and JP Gong. Hydrogels with cylindrically symmetric structure at macroscopic scale by self-assembly of semi-rigid polyion complex. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 10064-10069(2010) 査読有
- ⑩JP Gong. Why are double network hydrogels so tough?" *Soft Matter*. 6, 2583-2590(2010) 査読有
- ⑪A Kakugo, Y Tamura, K Shikinaka, M Yoshida, R Kawamura, H Furukawa, Y Osada, JP Gong. Formation of well-oriented microtubules with preferential polarity in a confined space under a temperature gradient. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 18089-18095(2009) 査読有
- ⑫ZL Wu, H Furukawa, W Yang, JP Gong. Mesoscopic Network Structure of a Semi-Rigid Polyion Complex Nested in a Polycationic Hydrogel. *Advanced Materials*. 21, 4696-4700(2009) 査読有
- ⑬Y Tanaka, H Abe, T Kurokawa, H Furukawa, JP Gong. First Observation of Stick-Slip Instability in Tearing of Poly(vinyl alcohol) Gel Sheets. *Macromolecules*. 42, 5425-5426(2009) 査読有
- ⑭QM Yu, Y Tanaka, H Furukawa, T Kurokawa, JP Gong. Direct Observation of Damage Zone around Crack Tips in Double-Network Gels. *Macromolecules*. 42, 3852-3855(2009) 査読有
- ⑮K Yasuda, N Kitamura, JP Gong, K Arakaki, HJ Kwon, S Onodera, YM Chen, T Kurokawa, F Kanaya, Y Ohmiya, and Y Osada. A novel double-network hydrogel induces spontaneous articular cartilage regeneration *in vivo* in a large osteochondral defect. *Macromolecular Biosci.* 9, 307-316(2009) 査読有
- ⑯T Nakajima, H Furukawa, Y Tanaka, T Kurokawa, Y Osada, JP Gong. True Chemical Structure of Double Network Hydrogels. *Macromolecules*. 42, 2184-2189(2009) 査読有
- ⑰W Yang, H Furukawa, and JP Gong. Highly extensible double-network gels with self-assembling anisotropic structure. *Advanced Materials*. 20, 4499-4503(2008) 査読有
- ⑱H Furukawa, R Kuwabara, Y Tanaka, T

Kurokawa, YH Na, Y Osada, JP Gong. Tear Velocity Dependence of High-Strength Double Network Gels in Comparison with Fast and Slow Relaxation Modes Observed by Scanning Microscopic Light Scattering. *Macromolecules*. 41, 7173-7178(2008) 査読有

⑱ Y Tanabe, K Yasuda, C Azuma, H Taniguro, S Onodera, A Suzuki, YM Chen, JP Gong, Y Osada. Biological Responses of Novel High-toughness Double Network Hydrogels in Muscle and the Subcutaneous Tissues. *J Materials Science: Materials in Medicine*, 19, 1379-1387(2008) 査読有

⑳ M Huang, H Furukawa, Y Tanaka, T Nakajima, Y Osada, JP Gong. Importance of Entanglement between First and Second Components in High-Strength Double Network Gels. *Macromolecules*. 40, 6658-6664 (2007) 査読有

〔学会発表〕(計 569 件)

① JP Gong, "Fracture of tough double network hydrogel," Gordon Research Conference on Adhesion Science 2011, Bates College, Lewiston, Maine, USA, July 24 - 29, 2011

② JP Gong, "Play with the Tough Double Network Hydrogels," Macro2010: 43rd IUPAC World Polymer Congress, Scottish Exhibition & Congress Centre, Glasgow, UK, 11-16 July 2010

③ JP Gong, "Tough hydrogels with a double network structure," 2010 March Meeting of the American Physical Society, March 15-19, 2010, Oregon Convention Center, Portland, OR, USA

④ JP Gong, "Tough DN gel," 14th International Conference on Deformation, Yield and Fracture of Polymers, April, 6-9, 2009, Kerkrade, The Netherlands

⑤ JP Gong, "Friction & Lubrication of Gels -Towards its Relevance to Biolubrication," Gordon Conference on Tribology, July 7, 2008, Colby College, Waterville, ME, USA

〔図書〕(計 26 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 10 件)

名称：高分子ゲル及びその製造方法

発明者：龔 劍萍、黒川 孝幸、中島 祐、佐藤 ひとみ

権利者：北海道大学

種類：特許

番号：特願 2010-175795

出願年月日：2010 年 8 月 4 日

国内外の別：国内

名称：軟骨細胞再分化誘導用基材およびこれを用いた軟骨細胞の製造方法

発明者：龔 劍萍、楊 晶晶

権利者：北海道大学

種類：特許

番号：特願 2009-226157

出願年月日：2009 年 9 月 30 日

国内外の別：国内

名称：骨充填型軟骨組織再生誘導材

発明者：安田 和則、長田 義仁、龔 劍萍、北村 信人

権利者：北海道大学

種類：特許

番号：特願 2008-217253

出願年月日：2008 年 8 月 26 日

国内外の別：国際

○取得状況(計 1 件)

名称：相互侵入網目構造ゲルと所定の被着材料及び相互侵入網目構造ゲルを所定の被着材料に接着する方法

発明者：王 蔚、黒川 孝幸、古川 英光、龔 劍萍

権利者：北海道大学

種類：特許

番号：特許第 4915867 号

取得年月日：2012 年 2 月 3 日

国内外の別：国内

〔その他〕

(1) 報道関連

①NHK教育2012年1月18日

②NHK総合2011年8月19日

③北海道医療新聞 2008年12月5日

④共同通信2008年11月27日

⑤Baltimore Sun (USA) 2008年3月22日

⑥Discovery News (USA) 2008年3月21日

⑦In-Pharma (USA) 2008年3月19日

⑧Medical News TODAY(USA) 2008年3月12日

⑨日経産業新聞 2007年10月9日

⑩北海道新聞 2006年5月24日

(2) 公開行事

①LSW研究会シンポジウム2006年3月2日、2007年1月12日、2008年1月11日、2009年1月9日、2010年1月8日、2011年1月7日、2012年1月6日

②高分子基礎講座 2006 年6月17日、2007年6月16日、2008 年6月21日、2009年6月20日、2010年6月26日、2011年6月11日

③女子中高生理系進路選択支援「理系応援キャラバン隊」 2006 年度～2011 年度 (17回)

④ひらめき☆ときめきサイエンス2007年8月7日、2008年9月23日、2009年9月27日

⑤第7回化学イノベーションシンポジウム 2009年8月8日

- ⑥未来高分子教室 2008年10月18日
- ⑦イノベーション・ジャパン2007—大学見本市 2007年9月12日～14日
- ⑧北大 de Night Café 2007年4月6日

(3)受賞

龔 劍萍

高分子学会 高分子学会賞 2006年5月

日本化学会 第28回学術賞 2011年3月

角五彰

文部科学大臣表彰 若手科学者賞 2012年4月

黒川孝幸

高分子学会 高分子研究奨励賞 2010年5月

(4)ホームページ

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g2/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

龔 劍萍 (GONG JIAN PING)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：20250417

(2)研究分担者

角五 彰 (KAKUGO AKIRA)

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：10374224

黒川 孝幸 (KUROKAWA TAKAYUKI)

北海道大学・創成研究機構・特任助教

研究者番号：40451439

(H21→H22)

古川 英光 (FURUKAWA HIDEMITSU)

山形大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：50282827

(H20→H22：連携研究者)

田中 良巳 (TANAKA YOSHIMI)

横浜国立大学・環境情報研究院・准教授

研究者番号：10315830

(H20→H22：連携研究者)

(3)連携研究者

安田 和則 (YASUDA KAZUNORI)

北海道大学・医学研究科・教授

研究者番号：20166507

(H20→H22)