

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24225006

研究課題名(和文)「犠牲結合原理」の普遍性の証明と多様な犠牲結合による高靱性・高機能ゲルの創製

研究課題名(英文) Proof of the Universality of Sacrificial Bond Principle and Creation of Tough Functional Hydrogels with Variety of Sacrificial Bonds

研究代表者

グン 剣萍 (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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 209,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、我々が近年提唱した「壊れやすい結合を柔軟なゲルに導入することで強靱化する」という全く新しい「犠牲結合原理」の実証とそれに伴う強靱な機能性ゲル材料の創製を目的とした。壊れやすい結合として共有結合、イオン結合、疎溶媒結合などをゲルに導入した結果、化学種・犠牲結合種のバリエーションを有する一連の強靱ゲルの合成に成功し、本原理がゲルの強靱化に普遍的に適用できることを明らかにした。また導入した犠牲結合の化学種に応じて自己修復性、異方性、構造色などを強靱ゲルに付与することに成功し、犠牲結合原理が多様な機能性ゲルの強靱化に有効であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Gels have been anticipated as tissue-like functional materials, but generally they are mechanically too weak to be applied widely. On the other hand, recently our group has proposed "sacrificial bond principle", where toughness of gels can be effectively improved by introducing weak and brittle bonds into soft and stretchable networks. In this project, we have created a series of extremely tough gels using this principle, e.g., variants of double network gels featuring covalent sacrificial bonds, polyampholyte gels containing ionic sacrificial bonds, and phase-separated polyacrylamide gels exhibiting super toughness based on solvophobic sacrificial bonds. We have also succeeded in adding functions corresponding to chemical species of sacrificial bonds to the tough gels, e.g., self-healing properties to polyampholyte gels and bioactivity to double network gels containing biopolymers. Through these studies, we have confirmed generality and diversity of sacrificial bond principle.

研究分野：高分子科学

キーワード：ゲル 犠牲結合 高靱性 高強度 生体材料 階層構造 機能性 生体適合性

1. 研究開始当初の背景

ゲルは、高分子網目が大量の溶媒を含んだソフト&ウェットな物質であり、生体親和性、超低摩擦性などを示す大変魅力的な機能性材料である。しかし、一般的なゲルはゼリーのように脆くて壊れやすく、その応用先は極めて限られていた。本問題に対し、研究代表者らはこれまでに工業用ゴム並みの強靭性を有するダブルネットワーク (DN) ゲルを開発し、「ゲルは脆い」という既成概念を打ち崩した。DN ゲルは、硬くて脆い高分子電解質網目と柔らかくて伸びる中性高分子網目から構成されるゲルである。DN ゲルの破壊時には、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靭になる。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、骨の高靭性に対して提案されているメカニズムと類似している。

研究代表者らはDNゲルの強靭化メカニズム研究を通し、「一般に、ゲルに壊れやすい部分(犠牲結合)を意図的に導入すれば、ゲルの強靭性を格段に向上出来ること」を着想した。本原理(犠牲結合原理)は、従来の高強度材料設計とは全く異なる新しい原理であり、ソフト材料の強靭化における革新的指導原理となることが期待される。犠牲結合原理によるゲル強靭化の模式図を図1に示す。

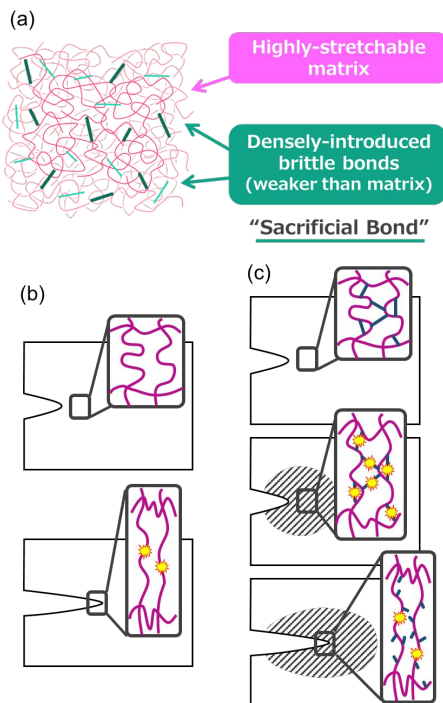


図1 : (a) 柔軟なゲルに脆い結合(犠牲結合)を導入した強靭ゲルの模式図。(b) 犠牲結合が無い場合、亀裂先端の高分子鎖に応力が集中する。(c) 犠牲結合の導入により、亀裂先端の応力分散が起こり、ゲルは強靭になる。

2. 研究の目的

以上を踏まえ、本研究課題ではDNゲルの強靭化メカニズムを拡張し、「壊れやすい結合の意図的な導入による各種強靭ゲルの創製」と、それに伴う「犠牲結合原理の確立」を主要な目的とした。具体的には、共有結合、イオン結合などの多様な「犠牲結合」をゲルに導入し、犠牲結合の破壊がその化学種によらずゲルの靭性を大きく増大させることを実証し、犠牲結合原理の普遍性、多様性を明らかにすることを目指した。

また、犠牲結合として導入した各種分子・分子集合体の化学・物理的特性を活かし、強靭性に加え、各種の創発機能をゲルに導入することを試みた。

さらに、本原理を様々な機能性高分子に適用することで、高靭性に加えて様々な高機能を有するゲルを創製し、先端医療などへの応用展開を図ることも目指した。

3. 研究の方法

(1) 多様な犠牲結合構造を用いた高靭性ゲルを創製し、犠牲結合原理の普遍性を証明

犠牲結合となる脆い結合は、DNゲルのような共有結合のほか、様々な非共有結合(イオン結合、疎水結合など)から構成された分子集合体が考えられる。本研究では、以下に挙げる各種の脆い結合をゲルに導入し、その犠牲結合としての働きを調査した。

電解質高分子ゲル以外の共有結合を犠牲結合とする強靭ゲルの開発。既存のDNゲルのような電解質高分子網目のほか、中性高分子網目や、不連続なゲル微粒子中の共有結合を犠牲結合として利用する。

イオン結合を犠牲結合とする強靭ゲルの開発。具体的には、ゲルの高分子側鎖に正・負イオンを導入してポリイオンコンプレックスを形成させ、その可逆的な犠牲結合としての効果を研究する。

疎溶媒結合を犠牲結合とするゲルの開発。具体的には、犠牲結合として二分子膜ラメラ構造や相分離構造を導入する。

水素結合を犠牲結合とするゲルの開発。具体的には、アミドとカルボン酸間に形成される水素結合を犠牲結合として用いる。

(2) ゲルに階層的な物理結合構造を導入し、創発機能を表す高靭性ゲルを開発

自己修復ゲルの開発。非共有結合は可逆的であるため、一旦破壊された犠牲結合は時間と共に自己回復すると考えられる。このことを利用し、非共有結合を架橋点および犠牲結合とするゲルを創製することで、強靭性に加え、ダメージや傷を自発的に回復できる自己修復ゲルを開発する。

ゲルと二分子膜との複合による構造色・異方性機能の実現。(1)に記載の二分子膜ラメラ構造を含有する強靭ゲルについて、異方的な二分子膜に由来する膨潤異方性や構造色などの創発機能を実現する。

液晶性高分子のパターニングによる異方的な超構造の形成。リオトロピック液晶性を有する高分子は、溶液やゲル内部で異方的な超構造を形成することが知られている。このような液晶性高分子の超構造集合体を架橋し、犠牲結合として用いることで、力学物性や機能に強い異方性を有する強靱ゲルを開発する。

(3) 犠牲結合原理に基づき、様々な高機能・高靱性ゲルを創製し、応用展開する

ゲルは、その含水性、柔軟性などが生体に類似しており、特に医療材料として注目されている。本課題で得られる強靱ゲルを医療応用するために、以下のような機能を付与する。

生体活性を有する強靱ゲルの実現。生体高分子によって強靱化された DN ゲルの創製により、ゲルの強靱化と生体活性の付与を同時に実現する。

強靱な生体接着の実現。ゲルと生体組織間の強固かつ簡便な接着法を実現し、生体との複合材料を実現する。

4. 研究成果

(1) 多様な犠牲結合構造を用いた高靱性ゲルを創製し、犠牲結合原理の普遍性を証明

各種の壊れやすい結合を柔軟なゲルに導入することにより、化学種・犠牲結合種のバリエーションを有する一連の強靱なゲルの合成に成功した。その中で、DN ゲルの約 10 倍もの破壊エネルギー (41 kJ/m²) を有する超強靱ゲルの創製にも成功した。ここから、「犠牲結合原理」の普遍性・多様性・有効性の実証に成功したと言える。

共有結合による強靱ゲル

中性ゲルに直鎖電解質高分子またはミセルを導入して膨潤を促進し、脆くする「分子ステント法」を考案した。これにより、任意の高分子種を脆い第 1 網目とした強靱な DN ゲルの合成法を確立した(図 2)。この St-DN ゲルは両網目とも中性高分子から構成されながら、通常の DN ゲルに匹敵する弾性率や靱性を示した。分子ステント法の確立によって、DN ゲルのコンセプトはより汎用的となり、あらゆる水溶性高分子の組み合わせによって高強度 DN ゲルを合成可能となった (Adv Funct Mater 2012, Macromol 2016 など)。本研究を応用して、抗血栓性双性イオン性ゲルの高強度化が達成された (J Mater Chem B 2013)。

また、不連続なゲル微粒子内の共有結合を犠牲結合とする DN ゲルの創製も行い、その構造パラメーターとゲルの靱性との相関を解明した (Macromol 2012, 2012, 2014 など)。このゲル微粒子を添加した高靱性 MR-DN ゲルは One-step で合成できるため、従来の DN ゲルに比べて加工性と自由成形性に優れ、薄膜や複雑な形状への応用に適している。

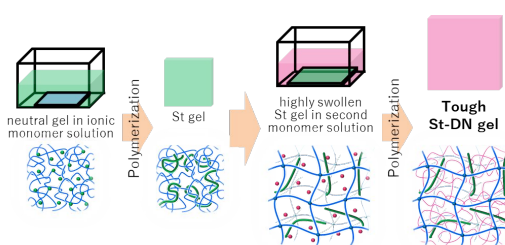


図 2：中性ゲルを第 1 網目とした強靱 DN ゲル (St-DN ゲル) を合成するための分子ステント法

イオン結合による強靱ゲル

高濃度のアニオン・カチオン両モノマーを等電量混合してランダム共重合させることで、イオン結合を有する Polyampholyte ゲル (PA ゲル) を合成した (Nat Mater 2013, J Mater Chem B 2013 など)。また、ポリカチオン溶液に等電量のアニオンモノマーを加えて重合することにより、同様に内部にイオン結合を有するポリイオンコンプレックスゲル (PIC ゲル) を得た (Adv Mater 2015, Macro Lett 2015 など)。これらのゲルは高分子間のイオン性相互作用により物理的に架橋されている (図 3)。PA ゲルは、引張破断応力 4 MPa、引裂破壊エネルギー 4 kJ/m² という、DN ゲルや充填ゴムに匹敵する力学特性を示した。本ゲルの力学物性は化学架橋剤の導入やモノマー種によって調整可能であり、例えば架橋剤を導入するとヤング率と強度が向上した。動的粘弾性やクリープ試験の解析より、PA ゲルには強い結合と弱い結合の二種類の相互作用が存在し、前者がゲルの形状を維持する半永久架橋点として、後者はゲルに靱性を持たせる犠牲結合として振る舞うことが示唆された (Soft Matter 2015, Macromol 2016 など)。さらに、細胞毒性試験やマクロファージを用いた免疫反応試験より、PA ゲルは極めて高い生体親和性を有することを解明した。

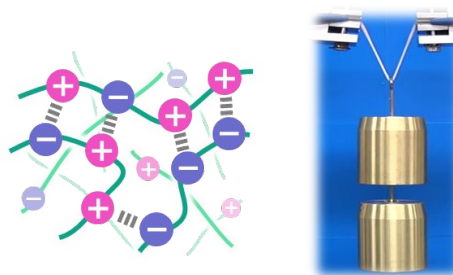


図 3：高分子側鎖間のイオン結合を犠牲結合とする PA ゲルは極めて強靱であり、ひも状のゲルに計 2 kg のおもりを吊るしても壊れない。

疎溶媒結合による強靱ゲル

ポリアクリルアミド (PAAm) ゲルの中に脂質二分子膜 PDGI のラメラ層を組み込むことで、細胞膜のようなラメラ構造が等間隔に積層した PDGI/PAAm ゲルの合成に成功

している(Adv Mater 2013 など)。本ゲルは、PDGI 間の疎水性相互作用が犠牲結合として働くために高靱性であり、その引裂破壊エネルギーは 8 kJ/m^2 にも及ぶことが分かった。

また別の系として、PAAm ゲルを適度な貧溶媒に浸漬して相分離構造を導入し、溶媒を 60% も含みながらも極めて強靱なゲルの創製に成功した(Adv Mater 2015、図 4)。本ゲルは相分離構造(高分子間の疎溶媒結合)が犠牲結合として働くために強靱であり、その破壊エネルギーは DN ゲルの 10 倍以上となる 41 kJ/m^2 にも達することが分かった。

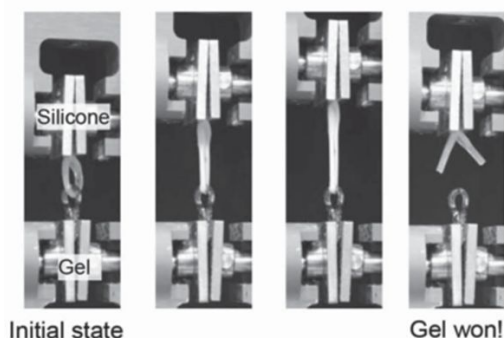


図 4 : 相分離構造の導入による極めて強靱な PAAm ゲルとシリコンゴムによる草相撲の図。相分離 PAAm ゲルの圧勝である。

水素結合による強靱ゲル

親水部としてカルボン酸を有する疎水部 - 親水部 - 疎水部という構造のトリブロックコポリマーを水中で自己組織化させ、ゲルを得た。さらに本ゲル内部に直鎖 PAAm を導入することで、強靱な B-DN ゲルを開発した(Adv Mater 2016)。また本ゲル内部において、カルボン酸と PAAm 間に弱い水素結合が存在すること、および本水素結合が犠牲結合として働いていることを見出した。

(2) ゲルに階層的な物理結合構造を導入し、創発機能を表す高靱性ゲルを開発

自己修復性・リサイクル性

(1) で開発された PA ゲル、PIC ゲルは純粋に非共有結合(イオン結合)からなるゲルであり、自己修復性が期待できる。本ゲルをカッターで切断後、切断面を接合させて静置すると、切断面が数秒で再接着し、また 24 時間経過後には元の強度を完全に回復することが分かった(図 5)。また、本修復挙動は階層的なイオン結合の再形成によって達成されていることを明らかにした。すなわち、最初に弱い(結合寿命が短い)イオン結合が界面で再形成することにより素早い再接着が達成され、次いで強い(結合寿命が長い)イオン結合が再形成することにより元の強度が回復するのである。本ゲルは、強靱性と完全な自己修復性を併せ持つ極めて稀有なゲルである。また類似の自己修復性は、(1)

で開発された、水素結合を犠牲結合とした B-DN ゲルにおいても確認された。



図 5 : PA ゲルの切断面自己修復の様子。

さらに、イオン結合が濃厚な塩環境下で分離することを利用し、PIC ゲルにリサイクル性を付与することに成功した(Macro Lett. 2015 など)。具体的には、PIC ゲルを濃厚な塩化ナトリウム水溶液に加えて加熱することで完全に溶解させること、さらに本溶液を純水中で透析することにより再び板状のゲルを得ることに成功した。本法を応用し、塩溶液に溶解させた PIC ゲルを純水に滴下することでゲルカプセルを、繊維状に押し出すことでゲル繊維を創製することなどにも成功している。

合成二分子膜による構造色・異方性機能

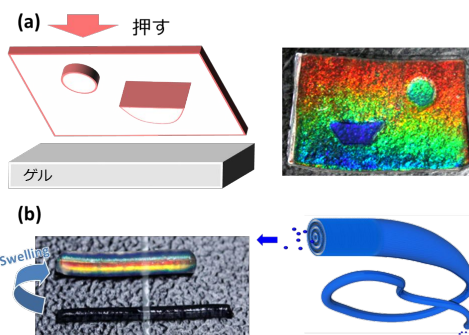


図 6 : (a) 局所的な力を色として高感度に検出するシート状 PDGI/PAAm ゲル。(b) 極めて異方的な膨潤と一次元物質拡散を示す円筒状 PDGI/PAAm ゲル。

(1) で紹介した PDGI/PAAm ゲルは、内部において等間隔かつ一方向に積層した PDGI ラメラ構造により、美しい構造色と異方性を示すことが知られている。

本ゲル内部の PAAm 側鎖を一部加水分解することによってゲルの膨潤を促進し、PDGI 二分子膜を寸断することにより、自身に加わる力を色として高感度に検出するゲルを開発した(図 6 (a))。本ゲルは、PDGI の犠牲結合効果による強靱性に加え、センサーとして応答速度 1 ミリ秒という超高速性、わずか 3 kPa ($= 30 \text{ gf/cm}^2$) の圧力に応答したフルカラーレンジの色変化を実現した。無電力ディスプレイ、応力センサーなどへの応用が期待される。(Adv Mater 2013, Nat Commun 2014 など)

さらに、また内部のラメラ層をシート状、円筒状、玉葱状に制御することにより、膨潤、拡散挙動に高い異方性を有する一連の PDGI/PAAm ゲルを創製した。例えばシート状のラメラ層を有するゲルは一軸膨潤、二軸

拡散挙動を示した。また、円筒状のラメラ層を有するゲルは、水に浸漬すると体積は増えるが長さは縮む、という極めて異方的な膨潤挙動と、内部での物質の一次元拡散を示した(図6(b))。薬物徐放システムへの応用が期待される。(Macromol 2016, Polymer 2017 など)

液晶性高分子による超構造・異方性導入
 ハイドロゲル内部にリオトロピック液晶性高分子を添加し、ゲルの異方的膨潤に伴う構造形成を研究した。ゲル内の応力場を制御するために、マスキングによって空間的に膨潤度を調整させたゲルを合成し、局所的な膨潤ミスマッチに起因する応力場を誘起させる手法を用いた。マスキング部位は架橋密度が低いために膨潤度が大きく、マスキングをしていない部位の膨潤度は小さい。ゲル膨潤時に膨潤ミスマッチに起因する内部応力場が生じ、それに応じて液晶性高分子 PBDDT が軟骨組織のコラーゲンのように互いに垂直に並ぶという超構造を形成した(図7)。そのため、膨潤時に前者はマスキング軸と平行方向に圧縮され、後者は同方向に伸長される。これに応じて PBDDT が垂直に配向されたと考えられる。上記の超構造は、アニオン性の PBDDT と Ca^{2+} またはカチオン性のゲルとのイオンコンプレックス形成により固定され、大変安定である。さらに、本ゲルを第1網目とした高強度 DN ゲルを作成したところ、導入された超構造が保たれているのみならず、その構造を反映した異方的な力学物性を有することが分かった(Soft Matter 2012&2016, Macromol 2013, Nat Commun 2014 など)。

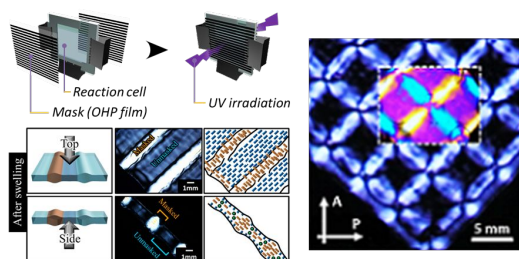


図7:(左)フォトマスクによる液晶性高分子超構造の導入手法と原理。(右)導入された超構造の例(格子状)

(3) 犠牲結合原理に基づき、様々な高機能・高靱性ゲルを創製し、応用展開する
 生体活性を有する強靱ゲル

生体適合性高分子 PDMAAm を 2 種の網目成分、ヒアルロン酸、プロテオグリカン等の高分子電解質を分子ステントとして用いた強靱かつ生体活性を有する St-DN ゲルを開発した。例えばヒアルロン酸を含有する St-DN ゲルは細胞親和性に優れ、かつ生体に導入した際に炎症を引き起こさないことが明らかとなっており、現在強靱な先端医療材

料としての応用展開を行っている(Adv Mater 2014, Acta Biomater 2016 など)

強靱な生体接着の実現

(1) で開発した PA ゲルについて、イオン結合の化学種の適切な制御により、ガラスなどの各種荷電表面への強固かつ可逆的な接着能を付与することに成功した。多くの生体表面も電荷を有しているため、本 PA ゲルは肝臓、心臓などの各種組織にも高い接着能を有している(Adv. Mater. 2015)。手術時に使用できる可逆的な生体用接着剤としての応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 88 件)

Y. Huang, D. R. King, T. L. Sun, T. Nonoyama, T. Kurokawa, T. Nakajima, J. P. Gong, "Energy-Dissipative Matrices Enable Synergistic Toughening in Fiber Reinforced Soft Composites", Adv. Funct. Mater., Vol. 27, No. 9, 2017, Art. No. 1605350. (査読有)

H. Zhang, T. L. Sun, A. Zhang, T. Nakajima, T. Nonoyama, T. Kurokawa, O. Ito, H. Ishitobi, J. P. Gong, "Tough Physical Double-Network Hydrogels Based on Amphiphilic Triblock Copolymers", Adv. Mater., Vol. 28, No. 14, 2016, pp. 4884-4890. (査読有)

C. K. Roy, H. Guo, T. L. Sun, A. B. Ihsan, T. Kurokawa, M. Takahata, T. Nonoyama, T. Nakajima, J. P. Gong, "Self-Adjustable Adhesion of Polyampholyte Hydrogels", Adv. Mater., Vol. 27, No. 45, 2015, pp. 7344-7348. (査読有)

K. Sato, T. Nakajima, T. Hisamatsu, T. Nonoyama, T. Kurokawa, J. P. Gong, "Phase Separation-Induced Anomalous Stiffening, Toughening, and Self-healing of Polyacrylamide Gels", Adv. Mater., Vol. 27, No. 43, 2015, pp. 6990-6998. (査読有)

Y. Yue, T. Kurokawa, M. A. Haque, T. Nakajima, T. Nonoyama, X. F. Li, I. Kajiwara, J. P. Gong, "Mechano-actuated ultrafast full-colour switching in layered photonic hydrogels," Nature Commun., Vol. 5, 2014, Art. No. 4659. (査読有)

R. Takahashi, Z. L. Wu, M. Arifuzzaman, T. Nonoyama, T. Nakajima, T. Kurokawa, J. P. Gong, "Control superstructure of rigid polyelectrolytes in oppositely charged hydrogels via programmed internal stress", Nature Commun., Vol. 5, 2014, Art. No. 4490. (査読有)

T. L. Sun, T. Kurokawa, S. Kuroda, A. B. Ihsan, T. Akasaki, K. Sato, M. A. Haque, T. Nakajima, J. P. Gong, "Physical hydrogels composed of polyampholytes demonstrate high toughness and viscoelasticity", Nature Mater., Vol. 12, No. 10, 2013, pp. 932-937. (査読有)

T. Nakajima, H. Sato, Y. Zhao, S. Kawahara, T. Kurokawa, K. Sugahara, J. P. Gong, "A universal molecular stent method to toughen any hydrogels based on double network concept", Adv. Funct. Mater., Vol. 22, No. 21, 2012, pp. 4426-4432. (査読有)

〔学会発表〕(計 430 件)

龔 劍萍, 「高靱性ゲルの新展開」, 第 65 回高分子討論会、神奈川大学(神奈川県横浜市) 2016 年 9 月 14 日(招待講演)
J. P. Gong, T. Nakajima, "Advanced Functional Hydrogels Based on Reversible Sacrificial Bonds," 2016 MRS Spring Meeting & Exhibit, Phoenix, Arizona, U.S.A., March 30, 2016 (招待講演)

J. P. Gong, "Build Sacrificial Bonds to Toughen Soft Materials," 2014 IUPAC World Polymer Congress (MACRO 2014), Chiangmai International Convention and Exhibition Centre, Chiang Mai, Thailand, July 8, 2014 (招待講演)

〔図書〕(計 6 件)

〔その他〕

プレスリリース 計 5 件

「金属よりも丈夫な柔軟複合材料「繊維強化ゲル」を開発」(2017 年 1 月 17 日)

http://www.hokudai.ac.jp/news/170117_pr2.pdf

「『トリブロックコポリマー』を用いた新たな高強度ハイドロゲルを開発」(2016 年 4 月 28 日)

http://www.hokudai.ac.jp/news/160428_sci_pr.pdf

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

グン 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

(2)研究分担者

黒川 孝幸 (KUROKAWA, Takayuki)

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・准教授

研究者番号： 40451439

中島 祐 (NAKAJIMA, Tasuku)

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・助教

研究者番号： 80574350

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

野々山 貴行 (NONOYAMA, Takayuki)

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・特任助教

孫 桃林 (SUN, Taolin)

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・特任助教