

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：82110

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25790087

研究課題名(和文)中性子ビームを用いた新規ナノゲル材料の開発

研究課題名(英文)Development of nanogel based materials using neutron scattering

研究代表者

関根 由莉奈(SEKINE, Yurina)

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 量子ビーム応用研究センター・研究員

研究者番号：00636912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高分子ゲル微粒子(ナノゲル)の微細構造を評価することを目的として、コントラスト変調中性子小角散乱法を用いて評価を行った。本研究により中性子線を用いた多成分系から成るナノサイズの微粒子の構造解析手法を確立し、さらにナノゲル材料の高機能化に繋がる重要な知見を得た。具体的には、コレステロール修飾プルラン(CHP)ナノゲルは直径約20 nmのプルラン鎖の骨格と約3個のコレステロールが形成する架橋点からなることを初めて明らかにした。さらに組成の異なるナノゲルについても同様の手法を用いることにより微細構造を評価することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The detailed structure of a nanogel formed by self-association of hydrophobic groups-bearing polysaccharides was determined by contrast variation small-angle neutron scattering (CV-SANS). We established a structural analysis method of nanometer-sized particulate hydrogels using CV-SANS and revealed the fine structure of the nanogels at nanoscopical level. In cholesterol-bearing pullulan nanogels, the cross-linking points are formed by aggregation of trimer cholesterol molecules, and the spatially inhomogeneous distribution of the cross-linking points in the nanogel can be represented by the mass fractal dimension of 2.6. We also successfully determined the detailed structure of several kinds of nanogels by using CV-SANS.

研究分野：中性子科学、高分子科学

キーワード：中性子小角散乱 ナノゲル 高分子

1. 研究開始当初の背景

高分子ハイドロゲルは、三次元に架橋された高分子網目と多量の水から構成される。多量の水を保持することが出来、かつ多くの場合で生体適合性を示すことから、生体材料として広く応用されてきた。ゲル材料の高機能化には、高分子鎖と架橋点が形成するナノ構造を最適化し、その成分間の相互作用をいかに制御するかが重要となる。

近年、ナノサイズのゲル微粒子(ナノゲル)をドラッグデリバリーキャリアや再生医療材料、診断材料として応用する研究が盛んに行われている。ゲル材料をナノサイズ化することによって、ゲルとナノ粒子の両方の性質を活かした応用展開が可能になる。ナノゲルは化学的または物理的に高分子鎖を架橋することにより形成する。

物理架橋ナノゲルとして、疎水化多糖ナノゲルがあげられる。多糖であるプルランやグリコーゲンに疎水基を導入した疎水化多糖を水中に分散させると疎水性相互作用により約 20-30 nm の物理架橋ナノゲルが形成される。このナノゲルは疎水性相互作用によりタンパク質等の生体高分子を内包することから、体内に薬物や物質を効率良く輸送するキャリアとして広く応用されてきた。近年では、ナノゲル内部における無機物の結晶化が見出されており、ナノ空間を利用した有機・無機ハイブリッド微粒子の作製及び応用が期待されている。このように、現在までに組成の異なる様々なナノゲル材料が開発されており、既にドラッグデリバリーキャリアや再生医療材料等として医療分野で応用されるに至っている。

ナノゲル内部の三次元編目構造及び架橋点構造は、その反応性や機能性に大きく関与する。例えば、ナノゲルが内部に疎水性物質を取り込む挙動は動的な架橋点である疎水性基と物質との相互作用に因る。ナノゲル内部のナノ空間を利用した生体高分子の取り込み・放出、無機物の結晶化、そしてサイズ制御等の種々の特性には、ナノ空間における高分子の構造が大きく関与するが、その内部微細構造は現在までにほとんど明らかになっていない。その理由として、多くの測定手法ではナノスケールの微細構造に関する知見を得ることが極めて困難な点にある。

本研究では、水素と重水素を区別して検出することが出来る中性子散乱法を用いることにより、今まで明らかとなっていなかったナノゲル内部の微細構造を初めて解明することを目的とする。申請者が所属する原子力機構では、これまで中性子散乱法を用いたソフトマテリアルの微細内部構造を測定・解析手法を構築している。これらの分析手法を駆使することで、これまで不明であったゲルの内部微細構造の知見に基づく構造物性を解き明かす。

2. 研究の目的

本研究では、中性子ビームを用いることでナノサイズのゲル(ナノゲル)材料の微細構造を明らかにすることを目的とする。ナノゲルの内部微細構造は、生体高分子等の取り込みや放出、内部における無機物の結晶成長等のナノゲルの機能や性質に大きく関係するが、詳しい構造は明らかになっていない。コントラスト変調中性子小角散乱法や中性子回折法により今まで不明であったナノスケールの構造体の詳細な構造を明らかにする。

中性子散乱法では水素と重水素を区別出来るため、水素を含む複合体の一部が重水素によって重水素に置換することにより散乱長にコントラストがつき、ナノドメインの構造を観察することが初めて可能となる。この手法により多成分から成る様々なナノゲルの高分子鎖ネットワーク構造及び架橋構造を解明する。様々な多糖から成るナノゲルの架橋構造を調べ、ナノゲル内部のナノ空間という特殊な反応場における構造と機能の関係に関する重要な知見を得、新規材料開発に重要な知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

疎水化多糖ナノゲルを構成する多糖として、分子量の異なるプルランやグリコーゲンを用い、それらに疎水基を修飾することにより種々のナノゲルを合成する。合成したナノゲル試料を溶媒の重水、軽水の比率を変えた水溶液に分散させる。これによって試料の水酸基を部分的に重水素置換する。試料における多糖と架橋点、そして溶媒の中性子散乱コントラストを利用することにより、コントラスト変調中性子小角散乱法(CV-SANS)を用い、ナノゲル内部の高分子ネットワーク構造及び架橋点のドメイン構造を解析する。この手法により、ナノ空間における構造と機能の関係を明らかにする。中性子散乱実験は、中性子小角散乱実験はJ-PARC(東海村, 日本)の中性子小中角散乱装置(大観)及びオークリッジ国立研究所(Oak Ridge, 米国)にて実施する。

4. 研究成果

疎水性基であるコレステロールを修飾したプルラン(コレステロール修飾プルラン, CHP)が水中で形成するナノゲルの内部微細構造を評価することを目的として、CV-SANSを用いて解析を行った。中性子小角散乱実験はJ-PARC(東海村, 日本)の中性子小中角散乱装置(大観)を用いて行った。ナノゲルが分散する溶媒の重水と軽水の比率を変え、散乱コントラストが異なる5種類の試料について散乱プロファイルを得た。これらのプロファイルの特異値解析することにより、ナノゲル中でプルランとコレステロール、及びプルランとコレステロールの相関の散乱関数を得た。それらのプロファイルを解析するこ

とにより、CHP ナノゲルは直径約 20 nm のプルラン鎖の骨格と約 3 個のコレステロール会合体が形成する架橋点からなることを明らかにした。また、これらの架橋点はフラクタル次元 2.6 でナノゲル中に不均一に分布し、架橋点間の距離は半径約 2 nm の広がりを持つことを明らかにした (図 1)。

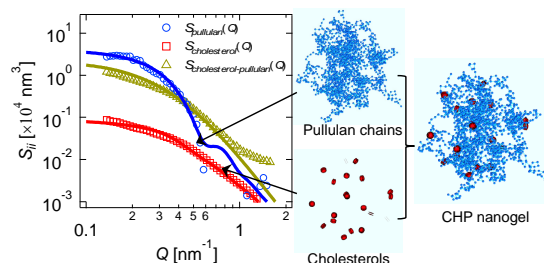


図 1 ナノゲル中でプルランとコレステロール、及びプルランとコレステロールの相関の散乱プロファイル

さらに、プルランに対してコレステロールの修飾率が異なるナノゲルの CV-SANS 測定を行い、中性子小角散乱プロファイルの解析によりコレステロールの修飾率の増加に伴いナノゲルの粒径が小さくなることを明らかにした。また、疎水性基の種類が異なる 2 種類 (疎水性基: コレステロールまたはドデカン) のナノゲルについて CV-SANS 測定を行い、疎水性基がドデカンの場合、コレステロールに比べて粒径の大きいナノゲルが形成することを明らかにした。

また、多糖の種類が異なるグルカンデンドリマー (GD) に着目し、同様の手法を用いて構造解析を進めた。GD は高度分岐構造をグリコーゲン様多糖であり、球形の粒子である。まず、濃度の異なる GD 水溶液の中性子小角散乱プロファイルを測定し、慣性半径を評価することに成功した。また、高濃度溶液においても GD はその形状を保っていることを明らかにした。コレステロール修飾 GD について CV-SANS による評価を行い、架橋点における疎水性基の会合数が CHP と比べて極めて少ないことを明らかにした。以上のように、CV-SANS による多成分系のナノ微粒子の内部構造評価方法を確立し、組成の異なるナノゲルについて微細構造を評価することに成功した。ナノゲルのタンパク質等の包摂能はナノゲルの組成により異なることが知られており、本研究結果はナノゲルの機能解明や材料開発に繋がる重要な知見である。今後は、ナノゲルの構造と物性の関係性に関する知見を更に深め、構造物性を基にした設計による材料の高機能化に繋げる予定である。

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 6 件)

— Yurina Sekine, Riki Kobayashi, Songxue Chi, Jaime A. Fernandez-baca, Kentaro Suzuya, Fumika Fujisaki, Kazutaka Ikeda, Toshiya Otomo, Tomoko Ikeda-Fukazawa, Hiroki Yamauchi, and Hiroshi Fukazawa, Neutron Diffraction of Ice and Water in Hydrogels, JPS Conference Proceedings, 査読有, 8, 2015, 033009 (6 pages)
DOI: <http://dx.doi.org/10.7566/JPSCP.8.033009>

— Yurina Sekine, Hajime Takagi, Sayoko Sudo, Yutaro Kajiwara, Hiroshi Fukazawa, Tomoko Ikeda-Fukazawa, Dependence of Structure of Polymer Side Chain on Water Structure in Hydrogels, Polymer, 査読有, 55, 2014, 6320-6324,
DOI: 10.1016/j.polymer.2014.10.011

— Yurina Sekine, Kimiko Okazaki, Tomoko Ikeda-Fukazawa, Masatoshi Ichikawa, Kenichi Yoshikawa, Sada-atsu Mukai, Kazunari Akiyoshi, Microrheology of Polysaccharide Nanogel-Integrated System, Colloid and Polymer Science, 査読有, 292, 2014, 325-331,
DOI: 10.1007/s00396-013-3069-8

[学会発表] (計 17 件)

関根 由莉奈, 中性子線を利用した天然多糖・無機物由来の機能性材料開発、平成 28 年度日本原子力学会北関東支部若手研究者発表会、2016 年 4 月 15 日、東海会館 (茨城県東海村)

関根 由莉奈, 中性子小角散乱法による高分子ナノゲルの微細構造解析、日本学術会議公開シンポジウム、2016 年 3 月 11 日、日本学術会議講堂 (東京都港区)

Yurina Sekine, Structure of Water and Polymer Network in Poly(vinyl alcohol) Hydrogels with Repeated Freezing-thawing Cycles, The 15th International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifiChem2015)、2015 年 12 月 16 日、Honolulu (USA)

Yurina Sekine, Structure of Water in Hydrogels Investigated by Neutron Diffraction, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015)、2015 年 5 月 26 日、Kyoto International Conference Center (Sakyo-ku, Japan)

Yurina Sekine, Neutron Diffraction Study of Hydrogels, The 2nd International Symposium on Science at

J-PARC、2014年7月13日、J-PARC(Tokai,
Ibaraki)
〔産業財産権〕
出願状況(計1件)

名称：フェロシアン化物粒子-多糖類複合体
発明者：関根由莉奈
権利者：同上
種類：特許
番号：特許開 2015-147860
出願年月日：2014年2月6日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関根 由莉奈 (SEKINE, Yurina)
国立研究開発法人日本原子力研究開発機
構・原子力科学研究部門 量子ビーム応用研
究センター・研究員
研究者番号：00636912