

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 元年 8 月 8 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00640

研究課題名（和文）水誘起型易分解性ポリ乳酸ブレンドの創製と分解挙動

研究課題名（英文）Water-induced Disintegrative Poly(L-lactic acid)(PLLA) Blends and Their Degradation Behavior

研究代表者

大山 秀子 (OYAMA, Hideko)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：60356673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000 円

研究成果の概要（和文）：生分解性/生体吸収性・適合性を有するポリ乳酸であるが、その分解速度は著しく遅く、分解速度の自在制御法の確立が求められている。本研究ではポリ(アスパラギン酸-co-L-乳酸)(PAL)とポリ(リンゴ酸-co-L-乳酸)(PML)を用いてポリ(L-乳酸)(PLLA)とのブレンドを作成し、それらの分解促進効果、分解速度に影響を与える因子らを検討した。その結果、PALとPMLは大気中ではPLLAの分解を促進しないが、どのpHの緩衝液中でもポリ乳酸の分解を促進し、緩衝液にさらに塩を添加した溶液中でもその効果が維持されることが明らかになった。一方高延伸処理は結晶部だけでなく非晶部の分解をも阻害することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、植物由来のポリ乳酸の用途が広がり化石資源由来の従来の高分子材料に取って代われれば、二酸化炭素の排出量削減に貢献できる。さらに注目すべきは、ポリ乳酸は海水中(塩濃度3.4%)では生来の生分解性をほぼ喪失すると報告されているが、分解促進剤を含んだ本研究のポリ乳酸ブレンドは「大気中ではポリ乳酸の分解促進の効果はないが、海水の塩濃度中ではpHに関わらずポリ乳酸の分解を促進する」という点である。これはマイクロプラスチックに代表される環境問題の解決の一助になる可能性を示唆している。また用いた分解促進剤は分解促進能が高いだけでなく環境や生体にも安全であることの意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：Poly(L-lactic acid)(PLLA) with biodegradability, bioabsorptivity, and biocompatibility is known to exhibit slow hydrolytic degradation rate so that it has been expected to establish a method to control the degradation rate with ease. In the present study, PLLA blends with either poly(aspartic acid-co-L-lactide) (PAL) or poly(malic acid-co-L-lactide) (PML) were prepared and their degradation behaviors, such as efficiency of these copolymers as degradation accelerators and other factors affecting the degradation rate, were investigated in detail. It was found that both PAL and PML do not promote the hydrolysis of PLLA in air, however, they significantly accelerate it in buffer solutions at any pHs. This effect did not disappear even in buffer solutions containing additional NaCl salts. Moreover, it was shown that high stretching treatment inhibits hydrolysis of both crystalline and amorphous regions.

研究分野：高分子材料

キーワード：ポリ乳酸 ブレンド ポリ(アスパラギン酸-co-L-乳酸) ポリ(リンゴ酸-co-L-乳酸) 加水分解 分解速度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ポリ乳酸は植物由来の高分子であり、さらに主鎖にあるエステル結合が非酵素状態で加水分解するだけでなく、微生物の介助によっても水と二酸化炭素に分解されるので、環境に低負荷な材料である。これまでポリ乳酸はその生分解性・生体吸収性・生体適合性を生かして医療材料(例: 外科用縫合糸、骨接合材)などに使用されてきたが、近年、シェールガス・シェールオイルの採掘にポリ乳酸繊維を用いる方法が開発された<sup>[引用文献 1]</sup>。それは頁岩層を水圧粉砕する際に注入液と共に Proppant という砂にポリ乳酸繊維を加えて頁岩層に生じた亀裂をしっかりと固定させると、ポリ乳酸繊維の分解によりオイルやガスの通路が貫通し、採掘効率が飛躍的に上がるという技術である。

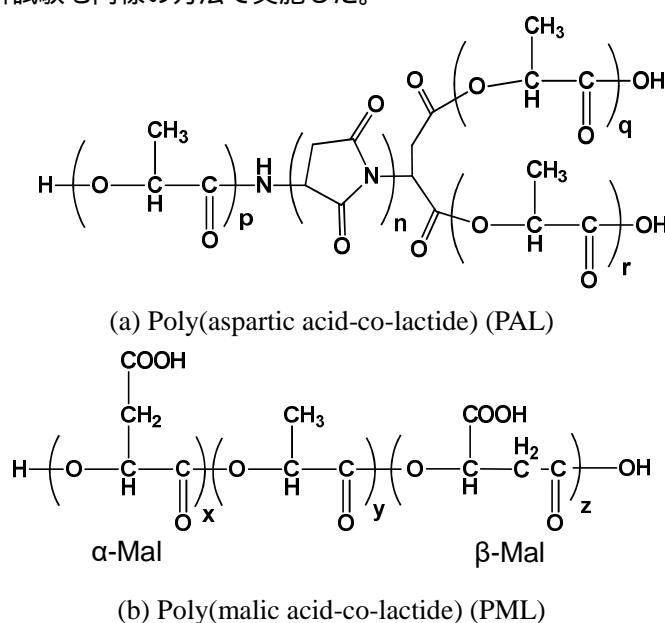
これまで当研究者はポリ乳酸の加水分解挙動や高機能化の研究を行ってきた<sup>[引用文献 2-7]</sup>。本研究ではさらにその知見を生かして、水に浸漬すると加水分解反応のスイッチが入り、かつ分解速度を制御できる「水誘起型易分解性ポリ乳酸ブレンド」の創出を検討することにした。

### 2. 研究の目的

ポリ乳酸は「生分解性」というユニークな特性を有しているが、非酵素分解過程は非常に遅く、常温の水中での分解には1年以上要すると言われている。本研究ではポリ乳酸と分解促進剤とのポリマーブレンドを創出し、緩衝液中に浸漬したときのポリ乳酸の分解挙動を検討して、分解速度を加速、制御できる条件を見出す。その際、ブレンドの構造-分解条件-分解挙動の関連性について詳細な知見を得る。

### 3. 研究の方法

分解促進剤として Figure 1 に示した2種類のポリ乳酸共重合体 [ポリ(アスパラギン酸-co-L 乳酸) (PAL)、ポリ(リンゴ酸-co-L 乳酸) (PML)] を用いてポリ(L 乳酸) (PLLA) (D ラクチド含量 = 1.4 %,  $M_n=1.3 \times 10^5$  g/mol,  $M_w=2.2 \times 10^5$  g/mol) と溶融混練し、ホットプレスを用いて厚み 500  $\mu$ m のブレンドフィルムを得た。両 PAL と PML とともに  $M_n=1.6 \times 10^3$  g/mol,  $M_w=3.5 \times 10^3$  g/mol の低分子量の非晶性オリゴマーであり、アスパラギン酸ユニットやリンゴ酸ユニット(Mal)のモル濃度は L 乳酸ユニットの 1/10 となる共重合体を用いた。そして 40 の緩衝液中に試料を浸漬した際の加水分解挙動や分解速度に影響を及ぼす因子(緩衝液の pH や緩衝液中の塩濃度などの分解条件、一軸延伸処理や熱処理などによるブレンドの高次構造の違い)について検討した。加水分解の進行状況は分子量変化をゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)にて追跡し、質量減少、水分率変化も調べた。さらに、ブレンドのモルフォロジーや形状、結晶化度、配向などの構造については示差走査熱量計(DSC)、透過型電子顕微鏡(TEM)、走査型電子顕微鏡(SEM)、広角 X 線散乱(WAXD)、複屈折測定、元素分析らにて検討した。一軸延伸は延伸倍率(DR)=2.5 ~ 6 の範囲で各試料のガラス転移温度( $T_g$ )より 10 高い温度で実施した。さらにフィルム試料だけでなく、再生医療の足場材料としての用途を見据えて、熱誘起相分離法を用いて多孔質体を創出し、それを用いた加水分解試験も同様の方法で実施した。



**Figure 1.** Chemical structures of (a) poly(aspartic acid-co-lactide) (PAL) and (b) poly(malic acid-co-lactide) (PML).

### 4. 研究成果

#### (1) PLLA/PAL と PLLA/PML ブレンド

生成した PLLA/PAL のブレンドは相分離構造をとる非相溶系であったが、PLLA/PML はほぼ相溶性に近いブレンドであった。Group Theory を用いて算出した乳酸ユニットの溶解度パラ

メータは  $10.1 \text{ (J/cm}^3)^{1/2}$  であったのに対して、PAL 中のスクシンイミドユニットと PML 中のリンゴ酸ユニットの溶解度パラメータはそれぞれ  $19.4 \text{ (J/cm}^3)^{1/2}$  と  $13.0 \text{ (J/cm}^3)^{1/2}$  となり、これらの値の違いからも 2 つのブレンドの相溶性に違いが現れたことが分かった。

#### (2) PAL と PML が PLLA の加水分解に及ぼす影響

PLLA の分解反応は主鎖にあるエステル結合が加水分解して PLLA の分子量が低下する第 1 段階と、加水分解により生成した分解物の末端基 (COOH 基、OH 基) 濃度が上昇し、遂には分解物が水溶性となって水に溶出し質量減少を生じる第 2 段階とに分けられる。PLLA は疎水性の性質を有するので第 1 段階での分解の進行は非常に遅く(律速段階)、PLLA の分解反応を促進するにはこの分解初期の反応を促進することが求められる。

Figure 2 に PAL と PML をそれぞれ 20wt% 含む PLLA ブレンドを pH=7.4, 40°C の緩衝液に浸漬したときの加水分解に伴う形状変化を示す。PLLA 単体は 100 日間浸漬してもほとんど分解も分子量低下も生じなかったが、PAL と PML は PLLA の分解を著しく促進することが分かった。さらに分子量変化より算出した初期の加水分解速度定数と PAL または PML の添加量の関係を Figure 3 に示す。この図より PAL と PML の添加とともに加水分解の速度は上昇し、PAL と PML をそれぞれ 20wt% 含む PLLA ブレンドは PLLA 単体の加水分解速度定数と比較して、15 倍と 34 倍にも達することが明らかになった。PAL より PML の方が分解促進能が高くなったのは PLLA との相溶性が PLLA 中での PML の分散性を高めた効果と考えられた。一方、大気中(25°C, 60% RH)では PAL や PML を加えても PLLA の加水分解反応は加速しなかった。

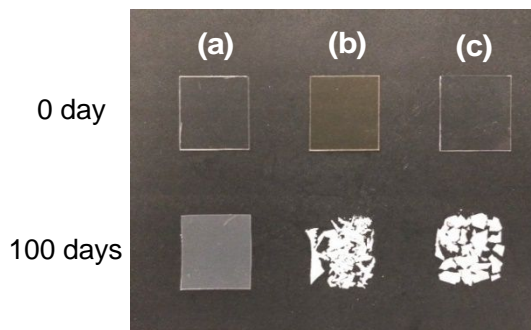
また PLLA/PAL ブレンドの元素分析により、PAL は最初の 60 日ぐらいでブレンドから完全に溶出してしまいが、それまでに生成した分解生成物が引き続き、加水分解反応の促進に貢献することも分かった。また分解生成物の  $M_n$  が約 30,000 g/mol まで低下すると、結晶化が急劇に進行することも明らかになった。(Figure 2 でブレンドが白化しているのはその影響)

#### (3) 一軸延伸や熱処理の影響

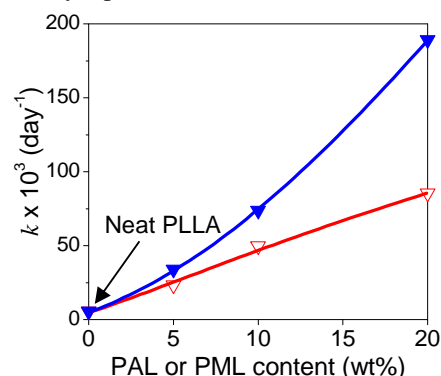
Figure 4 に延伸倍率(DR)=2.5 と 4.5 に延伸した PLLA/PML フィルムの加水分解に伴う質量減少の様子を示した(黒線)。DR が上がると質量減少は抑制され、60 日以降では結晶部だけでなく非晶部の分解をも阻害されることが示された。一方、熱処理したブレンドでは初期段階の加水分解が促進することが明らかになった。これは PLLA の高結晶化により分解促進剤が非晶部に局在化するようになり、その結果加水分解が非晶部から効率的に進んだためであろうと考えられた。

#### (4) pH と塩の影響

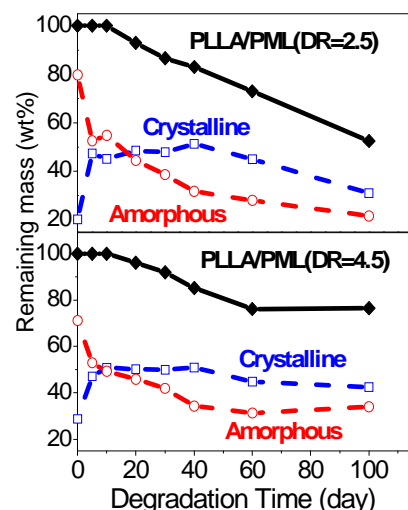
(80/20)PLLA/PAL フィルムを 100 日間、緩衝液に浸漬した場合、酸性・中性液中より塩基性液中の方が加水分解が促進し、pH10.4 ではほぼ 30 ~ 40 日でフィルムが完全に消失することが分かった。(Figure 5) また、酸性・中性液中では、塩濃度が上がると加水分解が促進したが、塩基性液では逆の効果が観察された。一方、100 日間 PLLA 単体フィルムをどの pH の緩衝液に浸漬しても、塩濃度を変えても、ほとんど質量減少を生じなかった。ここで注目すべきは、海水の塩濃度(3.4wt%)は本実験で観察した塩濃度領



**Figure 2.** Appearances of (a) neat PLLA, (b) (80/20)PLLA/PAL, and (c) (80/20)PLLA/PML before and after hydrolytic degradation for 100 days (pH=7.4, 40°C).



**Figure 3.** Initial hydrolysis rate constants ( $k$ ) of the PLLA blends with different amounts of PAL or PML in a phosphate buffer solution (pH=7.4, 40°C). [▼: PAL, ▲: PML]

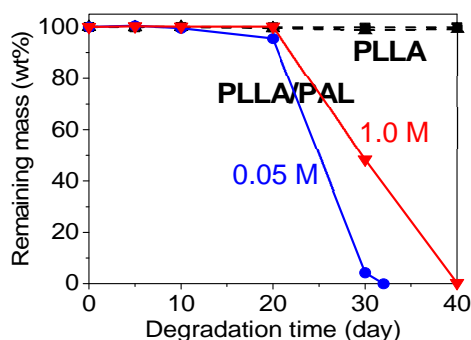


**Figure 4.** Change in the remaining mass of the crystalline phase and the amorphous phase in (80/20) uniaxially drawn PLLA/PML blends upon immersion in a phosphate buffer solution (pH7.4, 40°C). [upper: DR=2.5 and lower: DR=4.5]

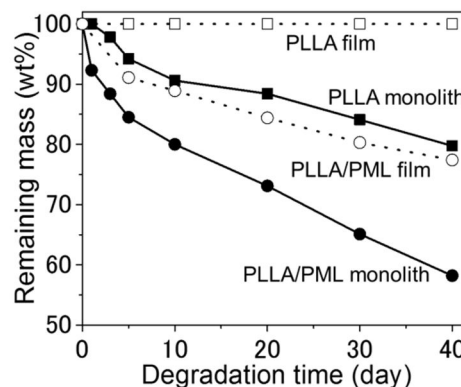
域なので、海水中ではどの pH 領域においても PAL と PML による PLLA の分解促進効果は有効であることが確認された。

#### (5) 形状の影響 (フィルム vs. 多孔質体)

次に熱誘起相分離法を利用して作成した多孔質体の加水分解挙動をフィルムと同様の方法にて検討を行った。多孔質体の内部構造はマイクロスケールのハチの巣のような構造 (honeycomb 構造) をしており、さらにその壁面はナノスケールの細孔がある階層構造を有していた。Figure 6 にフィルムと比較した多孔質体の pH7.4 における加水分解実験の結果を示す。フィルム状の PLLA 単体では 40 日後でも質量減少を全く確認できなかったが、多孔質体では 3 日後から質量減少が観察され、大幅な加水分解の促進がみられた。一方、(80/20)PLLA/PML においてもフィルムよりも多孔質体のほうが格段に高い加水分解速度を示すことが確認された。



**Figure 5.** Change in the remaining mass of neat PLLA and (80/20)PLLA/PAL upon immersion in a buffer solution (pH10.4, 40°C) containing different salt concentrations.



**Figure 6.** Change in the remaining mass of neat PLLA and (80/20)PLLA/PML blend monoliths and films upon immersion in a buffer solution (pH7.4, 40°C).

#### (6) 最後に

以上の結果より、PAL と PML は大気中では PLLA の分解を促進しないが、水に浸漬するとどの pH 領域でも、さらには海水中でも、PLLA の分解を著しく促進することが確認された。これまで海水中では PLLA の分解はほとんど進まないと報告されているので、本研究の結果はマイクロプラスチックに代表される環境問題の解決の一助になる可能性を示唆している。PLLA の分解速度は分解促進剤の添加量などにより容易に調整可能である。PAL と PML は分解促進能が高いだけでなく環境や生体にも安全であり、環境を汚染する心配もほとんどないことも大きな利点である。

#### < 引用文献 >

- Schlumberger:  
[http://www.slb.com/services/completions/stimulation/tight\\_gas\\_stimulation/proppant\\_distribution.aspx](http://www.slb.com/services/completions/stimulation/tight_gas_stimulation/proppant_distribution.aspx)
- Oyama, H. T.\* “Super-tough poly(lactic acid) materials: Reactive blending with ethylene copolymer” *Polymer*, 50, 747-751 (2009). (DOI: 10.1016/j.polymer.2008.12.025)
- Oyama, H. T.\*; Tanaka, Y.; Kadosaka, A. “Rapid controlled hydrolytic degradation of poly(L-lactic acid) by blending with poly(aspartic acid-co-L-lactide)” *Polym. Degrad. Stab.*, 94, 1419-26 (2009). (DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2009.05.008)
- Oyama, H. T.\*; Tanaka, Y.; Hirai, S.; Shida, S.; Kadosaka, A. “Water-Disintegrative and Biodegradable Blends Containing Poly(L-lactic acid) and Poly(butylene adipate-co-terephthalate)” *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 49, 342-354 (2011). (DOI: 10.1002/polb.22193)
- Yoda, S.; Sato, K.; Oyama, H. T.\* “Impregnation of paclitaxel into poly (DL-lactic acid) using high pressure mixture of ethanol and carbon dioxide” *RSC Adv.*, 1, 156-162 (2011). (DOI: 10.1039/c1ra00070e)
- Kanno, T.; Oyama, H. T.\*; Usugi, S. “Effects of molecular weight and catalyst on stereoblock formation via solid state polycondensation of poly(lactic acid)” *Eur Polym. J.*, 54, 62-70 (2014). (DOI:10.1016/j.eurpolymj.2014.02.006)
- Oyama, H. T.\*; Abe, S. “Stereocomplex poly(lactic acid) alloys with superb heat resistance and toughness” *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 3, 3245-3252 (2015). (DOI: 10.1021/acssuschemeng.5b00832)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- Oyama, H. T.\*; Tanishima, D.; Ogawa, R. "Biologically safe poly(L-lactic acid) blends with tunable degradation rate: Microstructure, degradation mechanism, and mechanical properties" *Biomacromolecules*, **18**, 1281-1292 (2017). (DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00016) [査読あり]
- Oyama, H. T.\*; Tanishima, D., Maekawa, S. "Change in thermal transitions and water uptakes of poly(L-lactic acid) blends upon hydrolytic degradation" *Polym. Degrad. Stabil.*, Data-in-Brief, **10**, 377-380 (2017). (DOI: 10.1016/j.dib.2016.11.088) [査読あり]
- Oyama, H. T.\*; Tanishima, D., Maekawa, S. "Poly(malic acid-co-L-lactide) as a superb degradation accelerator for poly(L-lactic acid) at physiological conditions" *Polym. Degrad. Stabil.*, **134**, 265-271 (2016). (DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2016.10.016) [査読あり]

〔学会発表〕(計 14 件)

- 「光散乱法によるポリ乳酸モノリス形成過程の追跡」(Investigation on a formation process of poly(lactic acid) monoliths by light scattering method) 齋藤志麻、大山秀子、宇梶友乃、齋藤拓、プラスチック成形加工学会 第29回年次大会 (2018年6月21日) タワーホール船堀(東京) (ポスター発表)
- 「光散乱法によるポリ乳酸モノリス形成過程の追跡」(Investigation on a formation process of poly(lactic acid) monoliths by light scattering method) 齋藤志麻、大山秀子、宇梶友乃、齋藤拓、第67回高分子学会年次大会 (2018年5月23日) 名古屋国際会議場(愛知) (ポスター発表)
- "Effects of salts and pH on hydrolytic degradation of poly(L-lactic acid) blends" Oyama, H. T.; Kimura, M.; Nakamura, Y.; Ogawa, R. The 255th America Chemical Society National Meeting & Exposition, (March, 20, 2018) New Orleans (USA) (ポスター発表)
- "Effects of high-order structure of poly(L-lactic acid) blend monoliths on their hydrolytic degradation" Oyama H.T.; Nakamura, Y.; Ogawa, R. The 254th America Chemical Society National Meeting & Exposition, (August, 22, 2017) Washington DC (USA) (ポスター発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸モノリスの高次構造と加水分解速度に与える影響」 中村裕介、大山秀子、第25回ポリマー材料フォーラム (2016年11月10日) 名古屋国際会議場(名古屋) (ポスター発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドモノリスの構造と加水分解速度」 中村裕介、大山秀子、プラスチック成形加工学会第24回秋季大会 成形加工シンポジウム'16 (2016年10月26日) 仙台国際センター(仙台) (口頭発表、ポスター発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸モノリスの構造と加水分解速度」 中村裕介、谷島大介、大山秀子、小川亮平、プラスチック成形加工学会第27回年次大会 (2016年6月14日、15日) タワーホール船堀(東京) (ポスター発表)
- "In vitro hydrolytic degradation of biodegradable poly (L-lactic acid) blend monoliths" Nakamura, Y.; Uetani, K.; Oyama, H. T., Pacificchem 2015 (Dec. 16, 2015) Honolulu, Hawaii (USA) (Poster)
- 「ポリ乳酸ブレンドモノリスの in vitro での加水分解挙動」(In vitro hydrolytic degradation of poly(L-lactic acid) blend) 中村裕介、大山秀子、第24回ポリマー材料フォーラム、高分子学会主催 (2015年11月27日) タワーホール船堀(東京) (ポスター発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドモノリスの加水分解挙動」(Hydrolysis of water-disintegrative monolith composed of poly (L-lactic acid) blends) 中村裕介、大山秀子、成形加工シンポジウム'15 (2015年11月3日) 福岡大学(福岡) (口頭発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドの加水分解挙動：ブレンドの高次構造および pH 条件の影響」(Hydrolytic degradation of water-disintegrative poly(L-lactic acid) (PLLA) blends: Effects of higher-order structure and pH conditions) 谷島大介、山下明希子、大山秀子、小川亮平、成形加工シンポジウム'15 (2015年11月3日) 福岡大学(福岡) (口頭発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドモノリスの加水分解挙動」(Hydrolysis of water-disintegrative monolith composed of poly (L-lactic acid) blends) 中村裕介、大山秀子、成形加工シンポジウム'15 (2015年11月2日) 福岡大学(福岡) (ポスター発表)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドの加水分解挙動：ブレンドの高次構造および pH 条件の影響」(Hydrolytic degradation of water-disintegrative poly(L-lactic acid) (PLLA) blends: Effects of higher-order structure and pH conditions) 谷島大介、山下明希子、大山秀子、小川亮平、成形加工シンポジウム'15 (2015年11月2日) 福岡大学(福岡) (ポスター発表) (優秀ポスター受賞)
- 「水崩壊性ポリ乳酸ブレンドモノリスの加水分解挙動」 中村裕介、大山秀子、第64回高分子年次大会、(2015年5月28日)札幌コンベンションセンター(札幌) (ポスター発表)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 5 件)

名称：「樹脂組成物及びその加水分解方法」  
発明者：大山秀子・小川亮平・浦上達宣  
権利者：立教学院・三井化学



種類：特許  
番号：特許願 2018-011880 号  
出願年：平成 30 年  
国内外の別：国内  
名称：”Resin composition and hydrolysis method therefor”  
発明者：Hideko Oyama, Daisuke Tanishima, Ryohei Ogawa, Tatsuhiko Urakami  
権利者：Rikkyo Educational Corporation, Mitsui Chemicals Inc.  
種類：特許  
番号：PCT/JP2017/038728  
出願年：平成 29 年  
国内外の別：国外  
名称：「生分解性樹脂多孔質体」  
発明者：大山秀子・中村裕介・小川亮平・加賀山陽史  
権利者：立教学院・三井化学  
種類：特許  
番号：特許願 2016-089165 号  
出願年：平成 28 年  
国内外の別：国内  
名称：「樹脂組成物及びその加水分解方法」  
発明者：大山秀子・谷島大介・小川亮平・浦上達宣  
権利者：立教学院・三井化学  
種類：特許  
番号：特許願 2016-211778 号  
出願年：平成 28 年  
国内外の別：国内  
名称：「生分解性樹脂多孔質体」  
発明者：大山秀子・中村裕介・小川亮平・加賀山陽史  
権利者：立教学院・三井化学  
種類：特許  
番号：特許願 2015-095601 号  
出願年：平成 27 年  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<https://www2.rikkyo.ac.jp/~z3000410/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者 なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：谷島 大介  
ローマ字氏名：TANISHIMA, daisuke  
研究協力者氏名：中村 裕介  
ローマ字氏名：NAKAMURA, yusuke  
研究協力者氏名：齋藤志麻  
ローマ字氏名：SAITO, shima  
研究協力者氏名：小川 亮平  
ローマ字氏名：OGAWA, ryohei  
研究協力者氏名：前川 真太郎  
ローマ字氏名：MAEKAWA, shintaro  
研究協力者氏名：浦上 達宣  
ローマ字氏名：URAKAMI, tatsuhiko  
研究協力者氏名：加賀山 陽史  
ローマ字氏名：KAGAYAMA, akifumi

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、研究者個人に帰属されます。