

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14071

研究課題名（和文）解重合誘起自己非組織化法の開発

研究課題名（英文）Development of a methodology enabling depolymerization-induced self-disassembly

研究代表者

本多 智（Honda, Satoshi）

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号：10711715

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、「意図したタイミングで分解可能な高分子を有効利用し、構造の明確な小分子を生成するとともにナノ構造が崩壊する系を構築すること」を目的として掲げた。その結果、高分子量の物質を分子鎖中の特定の箇所を選択的に切断し、低分子量化合物を得る方法論の開発に至った。また、両親媒性ブロック共重合体の疎水鎖をアンジッピングによって短鎖化するとともに分子集合体を崩壊させる前例のない分子集合体操作技術「解重合誘起自己非（脱）組織化（DISD）」の実証に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来材料は一般に主鎖中のあらゆる箇所でランダムに分解されるため、分解生成物の構造を制御することは困難であった。また、意図したタイミングかつ温和な条件で積極的に分解するような仕掛けを施す有効な方法論もなかった。本研究成果は、物質の構造をナノスケールおよび分子レベルで自在に制御する技術の一翼を担うと期待でき、環境・エネルギー・ライフサイエンス分野における材料開発に有用な指針を与えられる。

研究成果の概要（英文）：This research was conducted with the intent to realize a methodology for collapsing nanostructures at a desired timing with generating well-defined side products by utilizing degradable polymers. Firstly, we have achieved to develop high-molecular-weight silicone-based materials with cleavable motifs in the molecular chains. These materials converted to low-molecular-weight components upon photoirradiation. Secondly, we have realized the concept of depolymerization-induced self-disassembly of nanostructures formed by amphiphilic block copolymers in water, relying on the unzipping depolymerization of hydrophobic polymer segments into water-soluble small molecules.

研究分野：高分子化学

キーワード：両親媒性ブロック共重合体 自己組織化 解重合 高分子ゲル 光反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

物質の構造をナノスケールの領域において自在に配置・配列する方法論の開発は、環境・エネルギー・ライフサイエンス分野において共通して求められている課題である。なかでも両親媒性ブロック共重合体や網目状物質は、ドラッグデリバリーシステム (DDS) における薬物キャリアや化粧品をはじめとするライフサイエンス用途において重要な高分子材料となっている。

こうした高分子材料には、生体適合性、生分解性、および金属フリーな合成設計が求められ、ポリエステルなどの生分解性高分子はこれらの要請を無理なく満たす物質として用いられてきた。制御可能かつ積極的な分解性を併せ持ち、分解生成物が全て構造の明確な生体適合性分子や天然分子となる材料を創出できればその意義は計り知れない。ところが、従来材料は一般に主鎖中のあらゆる箇所ランダムに分解されるため、分解生成物の構造を制御することは困難であった。また、意図したタイミングかつ温和な条件で積極的に分解するような仕掛けを施す有効な方法論もなかった。

2. 研究の目的

上記のような背景から申請者は、「意図したタイミングで積極的に分解可能な高分子に立脚して、ナノ構造の崩壊を制御するとともに、構造の明確な小分子に変換される系」を構築することを本研究の目的として掲げた。そこで、

- ① 外部刺激によって切断可能な官能基を高分子鎖中に導入し、高分子を切断するとともに構造の明確な低分子量体を生成するような系の構築
 - ② 高分子鎖の末端から小分子を放出するとともに徐々に短鎖化するような系の構築
- の両面から本研究目的の達成を目指した。

①においては、2,4,5-トリフェニルイミダゾール (ロフィン) 二量体 (HABI) を分子鎖中に持つポリジメチルシロキサン (PDMS) を合成し、とりわけ光刺激を及ぼすことによる低分子量体の生成を狙った。

それに対して②については、重合反応の進行に伴って分子集合体が形成する現象である重合誘起自己組織化 (PISA) と呼ばれる比較的新しい現象がヒントを与えた。例えば水中での PISA は、重合後に疎水的な性質に変化する水溶性のモノマーと親水性高分子開始剤との組合せによって実現される。すなわち、反応前には親水性高分子開始剤は水に溶解しているが、重合反応の進行に伴って疎水性高分子の連鎖が徐々に長くなる。すると親水/疎水バランスが変化し、あるときに水中でミセルを形成する。さらに疎水性高分子の連鎖が長くなると、分子集合体の形状は臨界充填パラメータの変化に伴ってミセルから棒状ミセル、さらにはベシクルへと変化する。概念上では、PISA と正反対のプロセスも考えることができるが、高分子鎖の末端からモノマー単位が一分子ずつ脱離するような反応をうまく利用して PISA と正反対のプロセスを実現した例は申請者が知る限りなかった。一方、高分子がモノマーの混合物に分解する解重合反応において、高分子鎖に沿って進みモノマーを連続的に与える反応はアンジッピングと呼ばれる。両親媒性ブロック共重合体の疎水鎖をアンジッピングによって短鎖化できれば課題の解決に迫れる可能性がある。そこで本研究では、このような現象を「解重合誘起自己非 (脱) 組織化 (DISD)」と名付け、前例のない分子集合体操作技術として確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 高分子鎖中の HABI の選択的切断による低分子量化合物の合成

両末端にロフィンを持つ直鎖状 PDMS を合成し、末端ロフィンの二量化反応によって HABI を分子鎖中に持つ高分子量 PDMS を合成した。HABI に光を照射すると二量体間の結合が開裂してトリフェニルイミダゾリルラジカル (TPIR) 対を生成することから、高分子鎖が一定間隔で切断されるとともに低分子量体を生成すると期待した。

(2) DISD の実現に向けた両親媒性ブロック共重合体の合成とその機能

本研究課題では、親水性高分子であり医用高分子としての実績もあるポリエチレンオキシド (PEO) と、水中での解重合性を期待できる疎水性ポリエステルであるポリ (γ -ブチロラクトン, BL) (PBL) とのブロック共重合体の合成を計画した。PEO および PBA はいずれも FDA における承認実績のある高分子であり、BL の単独重合体の合成については、いくつかの報告例がある。それに対して、PBL を含むブロック共重合体の合成例はなく、PEO と PBA からなるブロック共重合体もまた極めて単純な構造であるにもかかわらず合成された前例のない高分子である。本研究では、有機触媒を有効利用することで金属フリーな系において PEO-*b*-PBL を合成し、その分解特性を調べた。

4. 研究成果

(1) 高分子鎖中の HABI の選択的切断による低分子量化合物の合成

本研究で合成した高分子鎖中に HABI を持つ高分子量 PDMS のサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) には二つの高分子成分が現れ、主成分は両末端にロフィンを持つ直鎖状 PDMS に比べて分子量が大きく分子量分布が広い成分であった。一方、低分子量の副成分に着目すると、分子内反応生成物であることがわかった。このことは、分子間および分子内で HABI 形成の二量化反応が進行した結果、様々な分子量の PDMS を生成したことを示唆する。そこで、様々な濃度の高分子量 PDMS の THF 溶液を作製し光を照射した。すると、濃度の低下に伴って高分子量成分が

減少し、希釈下では低分子量成分のみを得られることが分かった。MALDI-TOF mass による分析の結果、この成分は前駆体である両末端にロフィンを持つ直鎖状 PDMS の両末端が分子内で二量化して HABI を形成した環状 PDMS であることが分かった。すなわち、高分子量 PDMS を分子鎖中の HABI において選択的に切断し、低分子量化合物を得る方法論の開発に至った。

(2) DISD の実現に向けた両親媒性ブロック共重合体の合成とその機能

まず、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (TBD) を触媒に両末端水酸基型 PEO を親水性高分子開始剤とする BL の開環重合 (ROP) を実施した。仕込比、溶媒、および重合温度の最適化を経て新規なブロック共重合体である PEO-*b*-PBL を合成することに成功した。続いて、PEO-*b*-PBL の水中での自己組織化により、直径 20 nm 程度のミセルを構築した。さらに、得られたミセルの分散液に塩基を添加して解重合反応の条件に付すと、ミセルは崩壊し PBL 成分も分解した。分解生成物を調べたところ、モノマーである BL のみを与えたことが分かり、アンジッピングの機構による解重合反応が進行していたことが分かった。すなわち、新概念として考案した DISD を実証するに至った。

そこで更なる展開として、外部刺激誘起型 DISD 法を開発するために、PEO-*b*-PBL、水、および光塩基発生剤からなる混合物からヒドロゲルを作製した。放射光小角 X 線散乱分析の結果、このヒドロゲルの内部は規則的なナノ構造を形成していることが分かった。また *in-situ* SAXS 測定下で光を照射したところ、このナノ構造は速やかに消失した。このことから、光塩基発生剤を有効利用することによって、意図したタイミングで速やかにナノ構造を崩壊させ、小分子を生成させる系の構築にも至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Konno Shota, Banno Taisuke, Takagi Hideaki, Honda Satoshi, Toyota Taro	4. 巻 13
2. 論文標題 Irreversible aggregation of alternating tetra-block-like amphiphile in water	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0202816
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0202816	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Honda Satoshi, Oka Minami, Takagi Hideaki, Toyota Taro	4. 巻 58
2. 論文標題 Topology-Reset Execution: Repeatable Postcyclization Recyclization of Cyclic Polymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 144 ~ 148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.201809621	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Oka minami, Takagi Hideaki, Toyota Taro, Honda Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Photo-Triggered Topology-Reset Execution of Cyclic Polymers for the Tuning of Viscoelasticity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photon Factory Highlights 2018	6. 最初と最後の頁 40-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 岡美奈実、本多智	4. 巻 97
2. 論文標題 SF映画に魅せられた変幻自在な材料の探究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 298-299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本多智
2. 発表標題 光で粘弾性を制御可能な高分子物質：ナマコに学ぶ網目の可逆的切断・再生
3. 学会等名 バイオインダストリー協会～バイオ素材百花繚乱13～（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多智
2. 発表標題 溶媒不要の光粘弾性制御：ナマコに学ぶ動的な高分子機能創出
3. 学会等名 超分子研究会・精密ネットワークポリマー研究会 第2回合同講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Honda
2. 発表標題 Photocleavable regenerative polymers for solvent-free repeatable switching of material properties
3. 学会等名 Stanford Polymer Collective（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多智、岡美奈実、高木秀彰、豊田太郎
2. 発表標題 高分子形状初期化法の開発：光刺激による環状-直鎖状トポロジーの組換えを活かしたポリジメチルシロキサンの流動性制御
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多智
2. 発表標題 高分子形状初期化(T・レックス)法に基づくフォトメタモルフィック物質の開発
3. 学会等名 粘着研究会第167回例会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Honda
2. 発表標題 Development of stimuli-responsive polymeric materials based on topology-reset execution
3. 学会等名 Polymers and networks via topology and entanglement(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多智
2. 発表標題 高分子形状初期化法に基づく高分子物質の光粘弾性制御
3. 学会等名 第164回ラドテック研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----