

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19760534
 研究課題名（和文） 新規なエマルションゲル化法による機能性ソフトマテリアルの創製
 研究課題名（英文） Preparation of functional polymer gels by a novel emulsion-gelation method
 研究代表者
 徳山 英昭（TOKUYAMA HIDEAKI）
 東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・准教授
 研究者番号：10363029

研究成果の概要：高分子ゲルの新規な構造制御技術であるエマルションゲル化法を開発した。モノマーを含む水相に不活性な微小油滴を分散させたエマルションの水相を重合反応でゲル化させる方法で、微小油滴を内包するエマルションゲルおよび油滴を洗浄除去した数十 μm の球状の孔を有する多孔質ゲルを開発した。これらの新規な形態のゲルは、油滴または孔を分離・反応・貯蔵の場を用いる新規な機能性材料の開発が期待でき、本研究では薬物徐放材料を開発した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	0	2,300,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	210,000	3,210,000

研究分野：高分子工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・反応工学・プロセスシステム

キーワード：高分子ゲル、刺激応答性ゲル、感温性ゲル、多孔質構造、エマルション、薬物徐放材料

1. 研究開始当初の背景

近年、温度、電場、光などの外部環境のわずかな変化に反応して、膨潤度や親・疎水性などの物理化学的特性が劇的に変化する刺激応答性高分子に関する研究が幅広く展開されており、これを用いたセンサ、アクチュエータ、薬物徐放材料などの開発によるナノテクノロジーやバイオメディカル分野への寄与が大いに期待されている。

研究代表者は、これまでに、刺激応答性高分子の中で外部環境の制御が容易である感温性ゲルに着目し、温度変化に反応した親・

疎水性の変化（水和 - 脱水和変化）により膨潤・収縮の体積相転移を行う感温性 N-イソプロピルアクリルアミド（NIPA）ゲルをベースに用いた機能性材料として、温度変化に反応して重金属を吸・脱着する新規な吸着材を開発してきた。

通常の均質構造の感温性ゲルは、高温で収縮する際にゲル表面にポリマーが密な層（スキン層）を形成するため収縮速度が非常に遅いことと、吸着材等へ応用した場合、ゲル内の溶質の拡散が遅いことが実用上の問題である。これらの点を改善するために感温性ゲル

ルの多孔質化について検討した。感温性多孔質ゲルの既存の作製法の転移温度以上の水中でラジカル重合を行う方法では、相分離現象によって生じるサブミクロンオーダーの微粒子ゲルが疎水性相互作用により集塊した感温性多孔質ゲルが合成される。この多孔質ゲルは、均質ゲルと比べて収縮速度が格段に速いが、親水性モノマーと共重合しにくい欠点があった。従って、均質ゲルの高分子の組成や網目構造を維持したまま、その多孔体を作製できる合成方法が望まれている。さらに、孔径や多孔度を制御した感温性多孔質ゲルが作製できれば、この種のゲルの機能性材料への応用展開が加速するといえる。

2. 研究の目的

本研究は、刺激応答性ゲルを用いた機能性ソフトマテリアルの創製を目指した新規な構造制御技術を確認することを目的とする。具体的には、モノマーを含む水相に微小な油滴(例えば数 μm)を分散させた oil-in-water (O/W) エマルションの水相をラジカル重合反応でゲル化させる方法(エマルションゲル化法)を提案する。最終的に油滴を洗浄除去したゲルの構造は、通常の均質構造のゲルと同様の高分子網目構造を維持しつつ孔を有する構造となると予想される。油相に用いる物質、水相と油相の体積比、界面活性剤の量、攪拌条件などの合成条件が、多孔質ゲルの孔径と多孔度に及ぼす影響を明らかにし、多孔質ゲルの合成技術を確認する。また、新規なエマルションゲル化法を駆使して、研究代表者がこれまでに検討してきた吸着材等の機能性ソフトマテリアルを創製することも目的である。

3. 研究の方法

(1)感温性多孔質ゲルの合成：感温性成分には、水中で約 33 の下部臨界溶液温度を持ち親・疎水転移する NIPA を用いた。均質 NIPA ゲルの合成は、NIPA と架橋剤の N,N -メチレンビスアクリルアミド (MBAA) のモノマー水溶液と開始剤水溶液の混合により反応が開始するラジカル重合により行った。この方法をベースとして、多孔質 NIPA ゲルの合成は、ラジカル重合の開始直後に油相を添加し、試験管ミキサーを用いた数十秒程度の攪拌により O/W エマルションを作製した後、静置した状態で行った(図 1)。油相には、オレイルアルコールと界面活性剤(ソルビタンエステルなど)を用いた。合成したゲルに含まれる油と未反応物をメタノール洗浄で除去した後、水に溶媒置換した。水相と油相の体積比、界面活性剤の種類と量、モノマー濃度など種々の条件で O/W エマルションおよびゲルを作製し、多孔質ゲルの孔径と多孔度の制御を試みた。

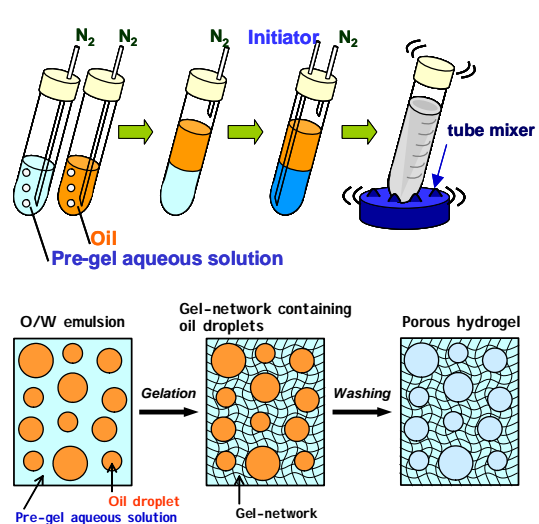


図 1 エマルションゲル化法による感温性多孔質ゲルの作製手順の概略図

(2)感温性多孔質ゲルの特性評価：多孔質ゲル内の孔の大きさや形状を調べるため、ゲル内部(膨潤ゲルを凍結乾燥させたもの)の微細構造を走査電子顕微鏡(SEM)で観察した。エマルションの油滴の大きさを実体顕微鏡で測定し、合成条件が多孔質構造に及ぼす影響を調べた。ゲルの膨潤特性を調べるため、円柱状ゲルを温度制御した水中に浸し、直径(膨潤径)を顕微鏡で測定した。ゲルを 10 から 50 の水中に移し替えた時の収縮速度を、膨潤径の測定により評価した(逆の温度変化での膨潤速度も測定)。多孔質構造と膨潤・収縮速度の関係について検討した。
 (3)新規な薬物徐放材料の開発と性能評価：微小油滴を内包した感温性エマルションゲルを薬物徐放材料に用いた、温度スイングによる薬物放出制御について検討した。エマルションゲルは、基本的には(1)に記した方法で合成したが、合成する際の油滴にあらかじめ脂溶性薬物(インドメタシン)を溶解させておくことで、ゲルの合成と薬物の充填を同時に行った。エマルションゲルは、転移温度以上ではゲル相が収縮するために薬物の放出が抑制され、転移温度以下で薬物を拡散放出することを期待した。薬物放出実験は、薬物充填したエマルションゲルと外部溶液(リン酸緩衝水溶液)の回分操作で行い、例えば 1 時間毎に 25 および 40 に温度スイングして、紫外可視分光光度計を用いて薬物放出量の経時変化を測定した。

4. 研究成果

(1)エマルションゲル化法による感温性多孔質ゲルの創製：感温性 NIPA ゲルを例に、提案するエマルションゲル化法による感温性多孔質ゲルの創製を試み、独立した球状の孔を有する多孔質ゲルの作製に成功した。ある代表的な条件で作製したゲルは、直径が 1~

40 μm の分散した球状の孔を有することが SEM 像で観察された(図 2)。この孔の形状および大きさは、同じ条件で作製したエマルションの油滴のそれらとほぼ一致していることから、油滴が孔のテンプレートとなっていることを明らかとした(図 2)。ゲルの作製条件により孔径とその分布を制御でき得るが、最も重要な因子は、界面活性剤の添加量であることを明らかとした。膨潤特性の評価を行い、多孔質ゲルでは、ゲル相が均質網目構造であること、孔の体積分率が仕込みの油相体積に相当していることが窺われた。多孔質ゲルの膨潤・収縮速度は、均質ゲルのそれと比較して格段に速い(図 3、ある大きさのゲルで、前者は数分、後者は約 1 日)。多孔質ゲルの応答速度の高速化は、ゲル相が局所的に微小体積であることに起因している。また、繰り返し温度変化を与えた場合も、図 3 に示す速度で膨潤・収縮変形した。本研究で開発したエマルションゲル化法により作製される多孔質ゲル(μm オーダーの孔を持つ)およびエマルションゲル(μm オーダーの油滴を内包)は、これまでに類を見ない独特な構造であり、刺激応答性ゲルの分離・反応・貯蔵の場への応用展開を加速するといえ学術的意義は大きい。

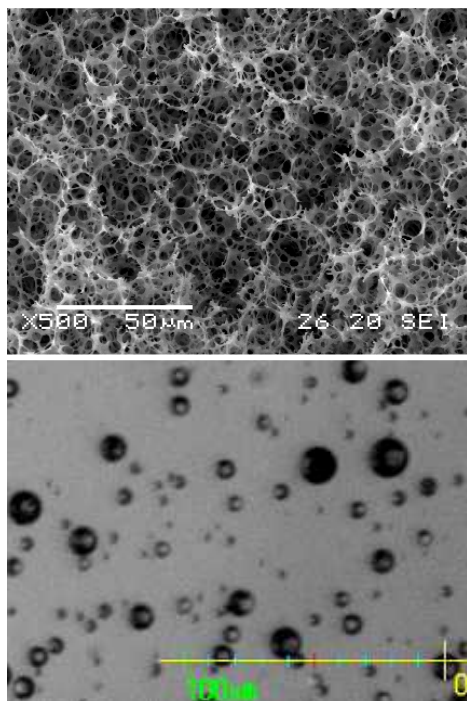


図 2 多孔質ゲルの SEM 像(上)およびゲル化する前の O/W エマルションの油滴の写真(下) 作製条件: 油相の体積分率 = 50 vol%, 0.05 g-surfactant/cm³-oil、NIPA:MBA = 1000:50 mol/m³-water、油滴の写真撮影は試料を水で希釈した)

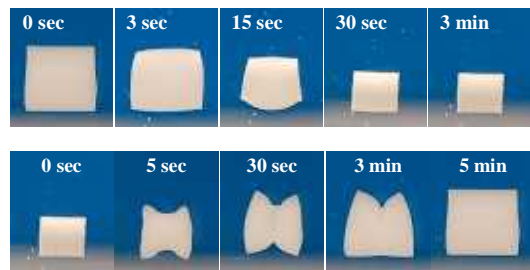


図 3 温度ジャンプを与えた時の多孔質ゲルの収縮速度(10 から 50)と膨潤速度(50 から 10)(円柱状ゲルの直径は、10 の膨潤状態で 6.9 mm)

(2)エマルションゲル化法による高度な構造制御に関する検討: エマルションゲル化法により作製される多孔質ゲルおよびエマルションゲルを応用する場合には、孔径および多孔度の制御が重要となる。そこで、界面活性剤の種類および添加量と水相と油相の体積比が、O/W エマルションの油滴の大きさおよびゲルの内部構造に及ぼす影響について調査した。エマルションゲル化法でゲルを合成するためには、エマルション状態を数時間保つ必要がある。この点について 15 種類のポリオキシエチレン系界面活性剤を試験したところ 6 種類が安定であった。これらの界面活性剤は、調査した 15 種類の中でも HLB (Hydrophile- Lipophile Balance) および分子量が比較的大きかった。一方、構造中にベンゼン環を持つものはこの傾向に当てはまらなかった。従って、界面活性剤の HLB、分子量、構造を考慮することにより、エマルションの安定性をおおよそ判断できるといえる。また、界面活性剤の種類により油滴の大きさは異なっていた。多孔質ゲルの作製において、界面活性剤の選択によりある程度の孔径の制御が可能である。代表的な界面活性剤の Tween20 を用いて、その添加量および水相と油相の体積比がエマルションの油滴径に及ぼす影響について詳細に調べた(図 4)。界面活性剤の添加量および油相の体積分率の増大に伴い、油滴径が減少する傾向が見られる。これらの過度の増大は、エマルションの粘度の急上昇を引き起こし安定なエマルションは形成しなかった。エマルションゲル化法により作製される多孔質ゲルは、界面活性剤の添加量および油相体積によって、数百 μm から数 nm という非常に幅広い孔径を有し得る。本研究では、使用目的に応じた多孔度および孔径を得るための設計指針を構築した。この成果は、この種の多孔質ゲルを用いた応用展開のさらなる加速に寄与するといえる。

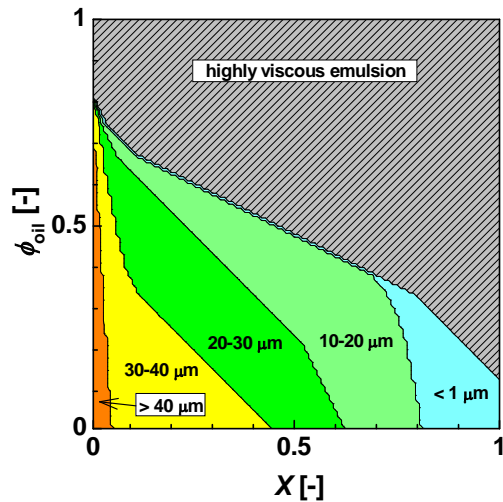


図4 種々の条件（油相中の界面活性剤の重量分率 X [-]、系の全体積に対する油相の体積分率 ϕ_{oil} [-]）で作製したエマルションの最大油滴径の等高線図

(3)感温性エマルションゲルの薬物徐放材料としての応用：本研究で開発したエマルションゲル化法を駆使した機能性材料の創製の具体例として、感温性エマルションゲルを薬物徐放材料に用いた温度スイングによる薬物放出制御について検討した。エマルションゲルの代表的な作製条件は水相と油相の体積比を2:1としたが、この場合、ゲル内には仕込み量の90%以上の脂溶性薬物（インドメタシン）が充填されていた。図5に、感温性エマルションゲルの温度スイングによる薬物放出特性としてのインドメタシン濃度の経時変化を示す。インドメタシン濃度の傾き、すなわち薬物放出速度は、25 °C のときよりも40 °C のときの方が大きい。6時間経過後、インドメタシン濃度は、40 °C で経時的に増大し、25 °C でほぼ一定となっており、温度スイングによる薬物放出のオン・オフ制御に成功した。外部溶液にはリン酸緩衝水溶液を用いたが、薬物放出、すなわち物質移動の推進力は、油相から水相へのインドメタシンの分配比に基づいている。エマルションゲルの合成条件（ゲルの組成および水相と油相の体積比）を変えることにより、薬物放出速度を制御できる。温度スイングによる薬物放出挙動は、それぞれの温度での放出速度に基づくものであることを明らかとした。感温性エマルションゲルの温度スイングによる薬物放出メカニズムは次の通りである（図6）。エマルションゲルを40 °C に置くと、疎水性のpoly(NIPA)とゲル内に分散されたオレイルアルコールが相互作用して溶媒置換が起こる。このとき、インドメタシンはオレイルアルコールに伴伴される。この状態から温度を25 °C に変化させても、ゲルはオレイルアルコールで膨潤したままである。25 °C および40 °C

ともにインドメタシンはオレイルアルコール相を拡散し、ゲルの表面から外部溶液へ放出されるが、各温度で拡散速度が異なるために薬物放出のオン・オフ制御が可能となっている。拡散係数の温度依存性については、Wilke-Chang 式からも確認された。本研究で提案・開発したエマルションゲルは、薬物の貯蔵場所とその放出の制御場所を明確に区分できる特長があり、刺激応答性のドラッグデリバリーシステムの媒体として有望な新規な形態のゲルであるといえる。

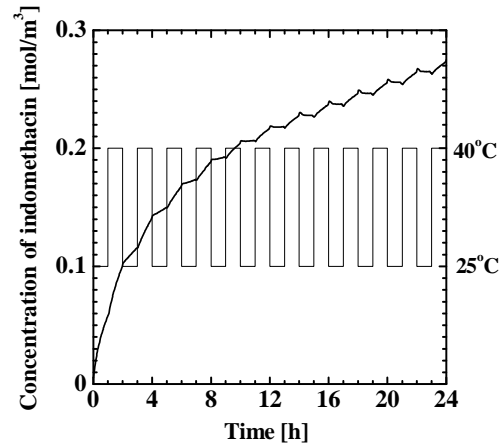


図5 感温性エマルションゲルからリン酸緩衝水溶液へのインドメタシンの放出（1時間毎に25 °C および40 °C に温度スイング）

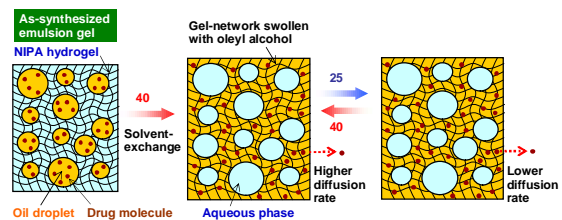


図6 合成直後の感温性エマルションゲルおよびその温度スイングによる薬物放出メカニズムの概略図

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3件)

Hideaki Tokuyama, Hiroshi Sumida, Akifumi Kanehara, Susumu Nii, Effect of surfactants on the porous structure of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels prepared by an emulsion templating method, Colloid and Polymer Science, 287, 115 - 121 (2009) 査読有

Hideaki Tokuyama, Yuya Kato, Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) emulsion gels and their drug release

behaviors, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 67, 92-98 (2008) 査読有

Hideaki Tokuyama, Akifumi Kanehara, Novel synthesis of macroporous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels using oil-in-water emulsions, Langmuir, 23(22), 11246-11251 (2007) 査読有

〔学会発表〕(計5件)

加藤裕也、徳山英昭、N-イソプロピルアクリルアミドエマルションゲルの薬物放出特性、化学工学会第40回秋季大会、2008年9月25日、東北大学

徳山英昭、住田弘志、金原明史、二井晋、エマルションテンプレート法で作製したゲルの多孔質構造に及ぼす界面活性剤の影響、化学工学会第40回秋季大会、2008年9月24日、東北大学

徳山英昭、金原明史、エマルションテンプレート法による感温性多孔質ゲルの開発と構造制御に関する研究、田中豊一記念シンポジウム2008年9月11日、アルカディア市ヶ谷

徳山英昭、金原明史、エマルションテンプレート法による新規な感温性多孔質ゲルの開発、第57回高分子学会年次大会、2008年5月28日、パシフィコ横浜

金原明史、徳山英昭、エマルションテンプレート法による感温性多孔質ゲルの創製、化学工学会第39回秋季大会、2007年9月13日、北海道大学

〔その他〕

研究代表者のホームページ

<http://www.tuat.ac.jp/tokuyama/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳山 英昭 (TOKUYAMA HIDEAKI)

東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・准教授

研究者番号：10363029

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし