

令和 5 年 4 月 13 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02815

研究課題名(和文) 加圧エネルギーの貯蔵・放出制御が可能なヒドロゲルの創成

研究課題名(英文) Development of Supramolecular Hydrogel toward a Novel Pressure-Energy Storage System

研究代表者

中嶋 琢也 (Nakashima, Takuya)

大阪公立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：70379543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：糖誘導体を基本骨格とした両親媒性化合物によるヒドロゲル形成と圧力効果について評価した。ラクトビオン酸を親水部、疎水部として種々の芳香族化合物を有する両親媒性化合物が安定なヒドロゲルを形成することを見出した。ヒドロゲルへの加圧実験により、ファイバー間のバンドル化が不可逆的に促進され、ゲルの機械強度向上に寄与していることが示唆された。さらに、疎水性芳香族間に電荷移動(CT)相互作用を導入し、更なる加圧効果の向上を試みたところ、加圧に伴うCT相互作用の増大が確認された。加圧による、ファイバー内での分子間力の向上に加え、ファイバー間の水素結合の発達により超分子ゲルの強度向上が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療用インジェクタブルゲルなどの応用の観点から、架橋性高分子によらない、超分子ヒドロゲルの開発への期待は大きい。特に、細胞親和性を有する糖誘導体からなるヒドロゲルは有望な材料であるが、分子設計以外でその機械強度を制御する手法はほとんどなかった。今回、高圧印加によりゲルファイバーのバンドル化が促進され、さらに、除圧後も保たれることを見出した。本成果は、水素結合性ヒドロゲルへの圧力処理がゲルの機械特性制御への有力なアプローチとなることを支持するものである。今後、よりシンプルな糖誘導体の分子設計と加圧処理を組み合わせることで、汎用性の高い医療用ヒドロゲルの開発が進められることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Small molecular weight amphiphilic compounds were designed and synthesized based on the lactobionic acid derivatives for the formation of supramolecular hydrogels. The lactobionic acid moiety was expected to give a hydrogen-bonding network via multiple hydroxy groups, which should be affected by the application of hydrostatic pressure. Stable hydrogels could be obtained. The application of hydrostatic pressure (400 MPa) on the hydrogels resulted in the bundling of amphiphilic nanofibers. Charge transfer (CT) interactions between aromatic groups including pyrene and naphthalenediimide were also introduced in the nanofiber. The CT interaction was also reinforced by applying hydrostatic pressure. The application of hydrostatic pressure on supramolecular hydrogels was expected to have an impact on the strengthening of intra- and inter-nanofiber interactions such as CT- and hydrogen-bonding interactions, leading to the increase of mechanical properties of hydrogels.

研究分野：機能物性化学

キーワード：自己組織化 ヒドロゲル 光化学 圧力応答

1. 研究開始当初の背景

生体の生理機能や細胞・組織成長に対する物理刺激の作用はメカノバイオロジー機構としてその重要性が議論されている。メカノバイオロジーの機構解明や医療応用には工学分野からの貢献が不可欠であり、有機・高分子化学における主要目標は細胞培養や組織再生の足場となる細胞外マトリクスの開発である。これまで、コラーゲン様ペプチドや合成高分子を中心にヒドロゲルの開発が進んでいるが、ゲルの硬さ、流動性の制御法は、ゲル化剤の濃度や高分子の架橋密度の調節、またはダブルネットワーク化などに限定される。一方、光照射によるゲルの密度制御についても報告されているが、その応答性は光照射に対して線形的なものに留まる。

構造材料としての植物組織はこの階層性の観点において示唆に富む。例えば、植物の成長や寒天の伝統的製造工程に着目すると、膨潤-乾燥、凍結-融解-乾燥などの過程が構造体の機械的強度向上に寄与する。すなわち、これらは構成分子の水和状態の変化を記憶し、より上位階層の組織構造形成に摂動を与え機械特性を不可逆的に変化させる。一方、本研究では、膨潤、凍結、乾燥などの状態変化に代わる、再現性の高い外部刺激として加圧ストレスに着目した。分子集合体水溶液への静水圧印加は集合体中の分子間距離を近接させ、分子間力を強化するだけでなく、水分子の組織構造を変化させ、水和・脱水和状態を制御することが期待される。応募者は、秩序性分子集合体への加圧効果にいち早く取り組み、有機溶媒中における色素分子集合体の集合構造強化を見出した。しかし、その応答性は加圧-除圧に対し可逆的であり、ヒステリシス性の獲得、高圧下会合状態の固定化と自在解放機能の付与が発展性の高いヒドロゲルの機械特性制御の課題と捉え、本課題の提案に至った。

2. 研究の目的

本研究では、圧カストレスに応答し、準不可逆的に機械的強度を変化させ、さらに、圧力エネルギーを貯蔵・放出可能なヒドロゲルの創成を目的とした。硬さや流動性が制御でき、任意の時間・空間において物理刺激を発生できる培養基質の開発は、メカノバイオロジーの発展に大きく貢献することが期待される。

分子集合体は水素結合や疎水効果、静電相互作用など種々の分子間力により安定化されるが、それぞれの分子間力は圧力に対して異なる応答を示し、また個々の応答は可逆的である。植物組織形成に倣い、圧力エネルギーを分子間力強化として貯蔵し、時間発展共に放出するヒドロゲルの創出を目指した。さらに、光照射に伴う、可逆的な分子間共有結合形成反応を組み合わせることで、ヒドロゲルの機械強度の光照射による自在制御システムへと発展させることを目的とした。

3. 研究の方法

これまで、複数のヒドロキシ基を有するポリビニルアルコール(PVA)水溶液への加圧効果が検討されているが、10 GPa 加圧下の加熱、冷却操作により、除圧下もヒドロゲル状態を不可逆に形成することが報告されている。一方、超分子ヒドロゲルにおいては、ファイバー構造内、ファイバー間架橋において階層的な水素結合ネットワークを形成し、それぞれ異なる加圧効果を与えることが期待される。そこで、複数の水酸基を有する糖部位を親水基として有する両親媒性糖誘導体の自己組織化に注目した。つまり、単純な水素結合でも種々の強度・エネルギーのものが複数組み合わせることで、加圧刺激に対してヒステリシス性(圧力エネルギー貯蔵能)を獲得することを期待した(図1)。

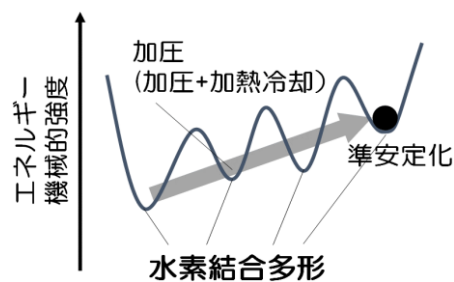


図1. 加圧刺激に対する履歴の発現

4. 研究成果

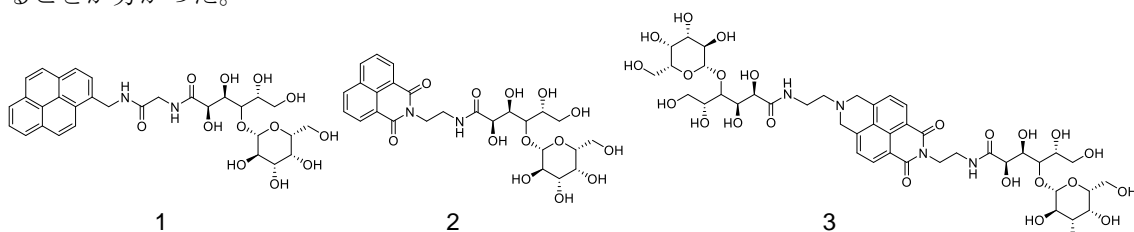
①糖-ピレン結合両親媒性化合物によるヒドロゲル形成と圧力効果

種々の両親媒性糖誘導体がヒドロゲルを与えることが報告されている^{2,3)}。そこで、グルコンアミドやグルコサミン誘導体など10種以上の両親媒性糖誘導体を合成して検討した結果、二糖のラクトビオン酸誘導体(1~3)において良好なヒドロゲル化特性が得られた。化合物1は5 mMの濃度で水に分散させ、3日間静置したところ透明なヒドロゲルを与えることを見出した(図2)。ヒドロゲルの蛍光スペクトル測定からは、400 nmを中心とするピレンのモノマー状態からの発光に加え、500 nm付近に、会合体に由来する発光が観察され、ピレンを疎水性部位、ラクトビオン酸部位を親水性とする二分子膜様の会合形態を形成していることが示唆された。また、ヒドロゲルの透過型電子顕微鏡観察から、発達したファイバー状会合体の形成が確認され、ファイバー状会合体の絡まり合いにより水を保持してゲル化する



図2. 1のヒドロゲル(5 mM)

ることが分かった。



得られたヒドロゲルを加圧セルに封入し、400 MPaの静水圧を印加して12時間静置したところ、ヒドロゲル状態を保ったままであった。全体の発光強度は印加圧力により減少するが、モノマーと会合体由来の発光帯の強度比は変化せず(図3)、最小ファイバー単位内におけるピレンユニット間の会合状態が高圧下でも保持されていることが分かった。さらに、加圧-除圧後の電子顕微鏡観察からは、ファイバー単位のパンドル化がより促進されていることが分かった(図4)。図3、4の結果から、ファイバー単位における分子間パッキングは変化させず、加圧により糖親水部間の水素結合を介したファイバー間のパンドル化が促進されることが示唆された。IRスペクトルより、D₂O溶媒ゲルにおける水酸基間の水素結合状態の変化の評価を試みたが、H-D交換やブロードなピークのため、明確な加圧効果を見出すことは困難であった。一方、同濃度(5 mM)で調製直後の溶液はゲルを形成しておらず、その溶液状態における加圧実験では、沈殿を生じることから、ゲル状態において、より集合構造の秩序を乱すことなく、会合状態を強固にすることが示唆された。

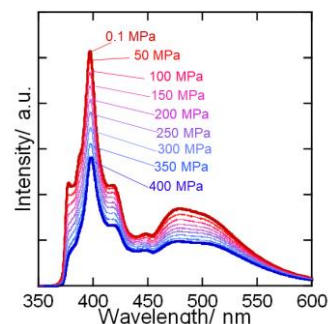


図3. **1** のヒドロゲル(5 mM)の発光スペクトルの圧力依存性

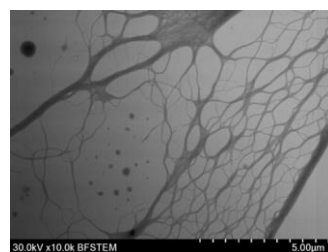


図4. 加圧-除圧後のヒドロゲルの電子顕微鏡像

②電荷移動相互作用による両親媒性化合物の会合促進

ピレンに対して、電子欠乏のナフタレンモノイミドやナフタレンジイミドが相互作用することで、電荷移動(CT)性の会合体を形成する。CT相互作用を利用したラクトビオン酸誘導体(**1**~**3**)の会合促進に伴うヒドロゲル化とその加圧効果を評価した。

1の水溶液に濃度を変化させて**2**、**3**を添加したところ、いずれの吸収帯がない可視域、それぞれ450 nmならびに550 nmに共集合由来の吸収が現れた(図5)。それぞれ、CT相互作用由来の吸収帯に帰属でき、両親媒性会合体の中でCT相互作用による共集合を形成したものと思われる。**1**単独では、ヒドロゲル化に3日ほどの時間を要するが、**3**を5 mol%添加することで、迅速にヒドロゲルを与えることを見出した。CT相互作用を主な駆動力とするオルガノゲル形成については数多く報告されている^{4,5)}。今回のケースでも、CT相互作用が加わることで、ファイバー状会合体が強化され、ネットワーク形成とヒドロゲル化が促進されたものと思われ、電子顕微鏡観察からもファイバー構造の発達を確認された。

続いて、**1-3**共集合に対する加圧効果を評価した。400 MPaまでの加圧により、吸収スペクトル全体が連続的にレッドシフトすることが観測された(図6)。**1**のS₀→S₂に帰属される280 nmの吸光度と**3**の分子内CTバンドに帰属される385 nmの吸光度とピレン-ナフタレンジイミドCT錯体に帰属される550 nmの吸光度を圧力に対してプロットした(図6)。それぞれの吸収帯において、異

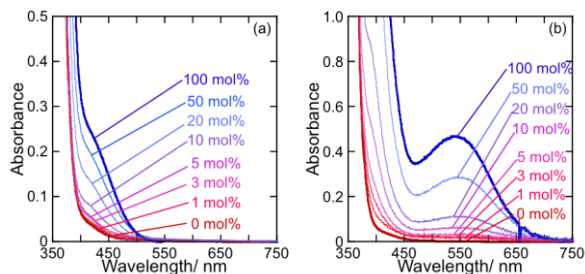


図5. **1** の5 mM溶液に(a)**2** および(b)**3** を1~100 mol%添加した際の吸収スペクトル変化

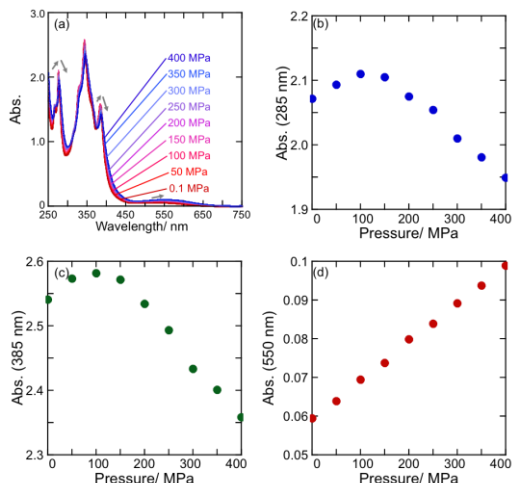


図6. (a)**1-3** 共集合水溶液の吸収スペクトルの圧力依存性と(b-d)各波長の吸光度変化

なる圧力応答を示すことが見出された。CT相互作用は加圧によって強化されることが知られているが⁶⁾、常圧状態と比較して 400 MPa において、その強度が 2 倍近くまで増強している効果は分子集合体特有の現象であると考えられる。加圧に伴うファイバー内における分子間パッキングの増強に加え、水素結合の強化によるファイバー間ネットワーク構造の強化により、ヒドロゲルの機械特性の増強が期待される。

<引用文献>

- 1) S. Mutsuo, K. Yamamoto, T. Furuzono, T. Kimura, T. Ono, A. Kishida, *J. Polym. Sci. Part. B: Polym. Phys.*, 2008, **46**, 743.
- 2) Y. Ogawa, C. Yoshiyama, T. Kitaoka, *Langmuir*, 2012, **28**, 4404.
- 3) H. Shigemitsu, I. Hamachi, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 740.
- 4) M. R. Molla, S. Ghosh, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 9860.
- 5) P. Mukhopadhyay, N. Fujita, A. Takada, T. Kishida, M. Shirakawa, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 6338.
- 6) R. K. Williams, *J. Phys. Chem.*, 1981, **85**, 1795.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Panis Joy Ann, Louis Marine, Brosseau Arnaud, Katao Shouhei, de los Reyes Florencio, Nakashima Takuya, Metivier Remi, Allain Clemence, Kawai Tsuyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Circularly Polarized Luminescence and Circular Dichroism of Bichromophoric Difluoroboron diketonates: Inversion and Enhanced Chirality Based on Spatial Arrangements and Self Assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202201012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202201012	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Kuno Jumpei, Ledos Nicolas, Bouit Pierre-Antoine, Kawai Tsuyoshi, Hissler Muriel, Nakashima Takuya	4. 巻 34
2. 論文標題 Chirality Induction at the Helically Twisted Surface of Nanoparticles Generating Circularly Polarized Luminescence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry of Materials	6. 最初と最後の頁 9111 ~ 9118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.2c01994	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Nakashima Takuya, Tanibe Riku, Yoshida Hiroto, Ehara Masahiro, Kuzuhara Miwa, Kawai Tsuyoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Self Regulated Pathway Dependent Chirality Control of Silver Nanoclusters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202208273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202208273	査読の有無 有
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 Sakai Hayato, Suzuki Yudai, Tsurui Makoto, Kitagawa Yuichi, Nakashima Takuya, Kawai Tsuyoshi, Kondo Yuta, Matsuba Go, Hasegawa Yasuchika, Hasobe Taku	4. 巻 11
2. 論文標題 Controlled molecular assemblies of chiral boron dipyrromethene derivatives for circularly polarized luminescence in the red and near-infrared regions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry C	6. 最初と最後の頁 2889 ~ 2896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2TC05006D	査読の有無 有
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 Yugo Tsuji, Natsuko Kanno, Chigusa Goto, Shohei Katao, Yasuo Okajima, Pablo Reine, Paulius Imbrasas, Sebastian Reineke, Katsuyuki Shizu, Takuya Nakashima, Hironori Kaji, Tsuyoshi Kawai, Marine Louis	4. 巻 11
2. 論文標題 A binaphthalimide motif as a chiral scaffold for thermally activated delayed fluorescence with circularly polarized luminescence activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry C	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3TC00316G	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 R. Asato, C. J. Martin, T. Nakashima, J. P. Calupitan, G. Rapenne, T. Kawai	4. 巻 46
2. 論文標題 NEXT Energy Storage upon Photochromic 6- Photocyclization and Efficient On-Demand Heat Release with Oxidation Stimuli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 11391-11398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c03052	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 T. Tanase, K. Nakamae, Y. Okawa, M. Hamada, A. Matsumoto, T. Nakajima, T. Nakashima, T. Kawai	4. 巻 28
2. 論文標題 Chiral Dinuclear Eu(III), Tb(III), and Y(III) Complexes Supported by P-Stereogenic Linear Tetrakisphosphine Tetraoxide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 e202104060-1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104060	査読の有無 有
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 S. Yonezawa, T. Kawai, T. Nakashima	4. 巻 9
2. 論文標題 Supramolecular Copolymerization of Bichromophoric Chiral and Achiral Perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic diimide Dyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Chem.	6. 最初と最後の頁 652703-1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2021.652703	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shumpei Yonezawa, Tsuyoshi Kawai, Takuya Nakashima
2. 発表標題 Supramolecular Coassembly of Chiral and Achiral Perylenediimides
3. 学会等名 28th IUPAC Symposium on Photochemistry (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大田哲滉・米澤俊平・河合壯・中嶋琢也
2. 発表標題 自己組織化特性を有するアントラセン誘導体の合成と評価
3. 学会等名 第70回高分子年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤俊平、河合壯、中嶋琢也
2. 発表標題 キラルおよびアキラル構造を有するPDI誘導体の超分子共集合の構築と構造制御
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋琢也
2. 発表標題 ねじれ分子の構造認識に基づく自己組織化制御
3. 学会等名 14回有機 電子系シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤俊平、河合壯、中嶋琢也
2. 発表標題 キラル超分子集合体をホストとするペリレンジイミド誘導体の結合挙動と圧力応答性
3. 学会等名 MRM Forum 2020
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------