

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：34416

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655107

研究課題名（和文）室温で液晶性を示す両親媒性高分子の合成と水中での自己集合体形成

研究課題名（英文）Synthesis of amphiphilic polymers exhibiting liquid crystallinity at room temperature and their self-assembling in water

## 研究代表者

宮田 隆志（MIYATA TAKASHI）

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：50239414

## 研究成果の概要（和文）：

両親媒性高分子は水中でミセルなどの自己集合体を形成することが知られており、DDS 等の薬物キャリアとして期待されている。本研究では、疎水性メソゲン基と親水性ポリエチレングリコール鎖とをポリメチルシロキサン側の鎖に導入することにより、室温付近で液晶性を示す新規な両親媒性液晶高分子を合成し、水中における高分子ミセル形成を検討した。その結果、合成した両親媒性高分子はメソゲン基含有率に依存して室温付近で液晶状態となることがわかった。さらに水中でサイズが 200nm 程度の高分子ミセルを形成し、その臨界ミセル濃度 (CMC) が液晶-等方相転移に大きく影響されることが明らかとなった。このような液晶高分子ミセルに薬物を含有させ、温度変化による相転移を利用した薬物放出制御も試みた。

## 研究成果の概要（英文）：

Novel amphiphilic liquid crystalline polymers (LCP-g-PEGs) exhibiting phase transition at body temperature were synthesized by introducing both hydrophobic mesogenic groups and hydrophilic PEG chains onto a polysiloxane main chain using hydrosilylation reaction. Self-assembly of LCP-g-PEG in an aqueous solution resulted in the micelle formation by hydrophobic interaction. Hydrophobic model drugs such as pyrene and fluorescein were loaded into the LCP-g-PEG micelles and their temperature-responsive drug release was investigated. The drug release from LCP-g-PEG micelles was enhanced above the phase transition temperature of LCP-g-PEG. The LCP-g-PEG micelles have potential applications as smart drug carriers for drug delivery systems.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：液晶高分子, 両親媒性高分子, 自己集合, 高分子ミセル, メソゲン基, 臨界ミセル濃度, DDS, 相転移

## 1. 研究開始当初の背景

疎水鎖と親水鎖を併せ持つ両親媒性高分子は、水中でミセルやベシクルといった様々な自己集合体を形成する。これらの自己集合体は学術的に界面化学的研究が進められているだけでなく、ドラッグデリバリーシステム (DDS) に利用するための薬物キャリアとしての応用研究も精

力的に行われている。最近では、刺激に応答する高分子ミセルも報告されており、自律応答型 DDS などへの利用が期待されている。一方、表示素子等への応用を目的として様々な液晶が合成されているが、液晶状態を利用した医用材料は全く報告されていない。以前、研究代表者は側鎖にメソゲン基を有するポリシロキサンを合

成し、その液晶状態により分離機能を制御できる液晶高分子膜を報告した。そこで、室温付近で液晶性を示す高分子に親水鎖を導入した両親媒性高分子は水中で自己集合体(液晶高分子ミセル)を形成し、液晶構造の温度依存性を利用した刺激応答性薬物キャリアとして液晶の医療応用が可能になると考えた。さらに、従来の液晶高分子とは異なり、液晶状態の高分子ミセルが水に分散した水分散型液晶として学術的にも新奇な界面化学現象を見出せる可能性があると考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では、疎水性メソゲン基と親水性ポリエチレングリコール(PEG)鎖とをポリメチルシロキサン(PPMS)の側鎖に導入することにより、室温付近で液晶性を示す新規な両親媒性液晶高分子を合成し、水中において液晶高分子ミセルの調製を目指した。さらに、その液晶状態と高分子ミセル形成との関係を調べ、界面化学的観点から学術研究および応用研究を進めた。具体的には、以下のような内容を検討した。

- (i) 疎水性メソゲン基と親水性 PEG 鎖を有する新規な両親媒性液晶高分子の合成
- (ii) 両親媒性液晶高分子の相転移温度や液晶構造に及ぼす分子構造の検討
- (iii) 水中における両親媒性液晶高分子のミセル形成とその温度依存性の検討
- (iv) 液晶高分子ミセル内への薬物の含有と刺激応答型 DDS への応用

## 3. 研究の方法

室温付近で液晶性を示す両親媒性液晶高分子(PEG-g-LCP)を合成し、水中におけるPEG-g-LCPの自己集合体(高分子ミセル)形成を調べた。

### (i) 両親媒性液晶高分子の合成

これまでに報告してきたメソゲン基導入ポリシロキサンなどの合成方法を参考にし、柔軟な主鎖としてのポリメチルシロキサン(PMS)に疎水性メソゲン基と親水性 PEG 鎖を導入することにより、室温付近で液晶性を示す PEG-g-LCP を合成した。さらに、メソゲン基や PEG 鎖の導入量が異なる PEG-g-LCP を合成し、その組成を<sup>1</sup>H-NMR や FT-IR によって決定した。

### (ii) 両親媒性液晶高分子の構造評価

PEG-g-LCP の液晶構造を評価するため、示差走査熱量計(DSC)を用いてガラス転移温度(T<sub>g</sub>)および液晶-等方相転移温度(T<sub>NI</sub>)を調べた。また、偏光顕微鏡を用いて各温度におけるPEG-g-LCPの液晶構造を観察した。

### (iii) 水中における両親媒性液晶高分子のミセル形成

所定の溶媒にPEG-g-LCPを溶解させた後、溶媒交換を利用した透析法によって、水中でPEG-g-LCPの自己集合体(高分子ミセル)を形成させた。次に、動的光散乱法(DLS)を用いて高分子ミセルのサイズを決定し、原子間力顕微鏡(AFM)や透過型電子顕微鏡(TEM)のクライオ法を用いてその形状観察を行った。また、蛍光プローブであるピレンの高分子ミセルへの取り込み状態を蛍光強度変化から調べ、PEG-g-LCPの臨界ミセル濃度(CMC)を決定した。

### (iv) 両親媒性液晶高分子ミセルの温度応答性

DLSを用いて様々な温度でPEG-g-LCP高分子ミセルの粒径を測定し、その温度依存性を明らかにした。また、ピレンの蛍光強度変化からPEG-g-LCP高分子ミセルのCMCを異なる温度で測定し、CMCに及ぼす温度の影響を検討した。このような液晶高分子ミセルのコア部分に疎水性モデル薬物を含有させ、温度変化による液晶相転移を利用した薬物放出の制御も試みた。

## 4. 研究成果

### (i) 両親媒性液晶高分子の合成

これまでに報告してきたメソゲン基導入ポリシロキサンなどの合成方法を参考にし、柔軟な主鎖としてのポリメチルシロキサン(PMS)に疎水性メソゲン基と親水性 PEG 鎖を導入することにより、室温付近で液晶性を示す両親媒性液晶高分子(PEG-g-LCP)の合成を試みた。まず、所定の方法で疎水性のメソゲン基モノマーを合成した。次に、合成したメソゲン基モノマーおよび末端にメタクリレート基を有する PEG(PEGMA)を、白金触媒を用いてPMSの側鎖に付加反応させることにより、メソゲン基と PEG 鎖を導入したPEG-g-LCPを合成した(図1)。さらに、メソゲン基や PEG 鎖の導入量が異なるPEG-g-LCPを合成し、その組成を<sup>1</sup>H-NMR や FT-IR によって決定した。また、ii)の結果と連携して最適な両親媒性構造を有するPEG-g-LCPを合成するための反応条件を明らかにした。

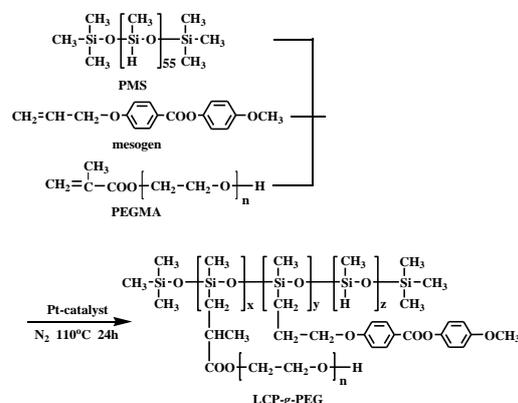


図1 PEG-g-LCPの合成

(ii) 両親媒性液晶高分子の構造評価

合成した PEG-g-LCP の液晶構造を評価するため、DSC を用いて  $T_g$  および  $T_{NI}$  を調べた。その結果、表 1 に示すように特定の組成の PEG-g-LCP が室温付近で液晶状態を示すことが明らかとなった。また、偏光顕微鏡を用いて各温度における PEG-g-LCP の液晶構造を観察し、液晶領域の確認とそのモルフォロジーを明らかにした。このようにして調べた液晶構造に及ぼす PEG-g-LCP のメソゲン基導入量や PEG 鎖導入量の影響を調べ、室温付近で液晶状態となる PEG-g-LCP の合成条件を明らかにした。

表 1 メソゲン基および PEG 鎖の導入量の異なるポリシロキサンの  $T_g$  と  $T_{NI}$

	mesogen content (mol%)	PEG content (mol%)	$T_g$ (°C)	$T_{NI}$ (°C)
PMS	0	0	-135	—
LCP	68	0	-4	29
	88	0	-3	43
	90	0	10	60
PEG-g-LCP	78	13	-15	—
	82	10	-1	43

(iii) 水中における両親媒性液晶高分子のミセル形成

PEG-g-LCP を所定の溶媒に溶解させた後、溶媒交換を利用した透析法によって水中で PEG-g-LCP の自己集合体を形成させた。図 2 に PEG-g-LCP からなる自己集合体の TEM 写真と AFM 写真を示した。図より、水中で PEG-g-LCP が球状の集合体を形成していることがわかる。

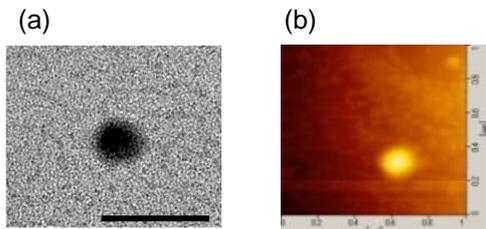


図 2 PEG-g-LCP からなる自己集合体の(a)TEM 写真と(b)AFM 写真。スケールバーは 200 nm.



図 3 PEG-g-LCP の自己集合による液晶高分子ミセルの形成

さらに、溶媒の種類や濃度などの条件を変化させ、PEG-g-LCP 高分子ミセルを形成させるための最適条件を見出した。次に、DLS を用いて高分子ミセルのサイズを決定し、AFM などを用いてその形状観察を行った。また、ピレンなどの

蛍光プローブの高分子ミセル中への取り込み状態を蛍光強度変化から調べ、PEG-g-LCP の CMC を決定した。以上の結果より、PEG-g-LCP は水中で自己集合し、液晶高分子ミセルを形成することが明らかとなった(図 3)。

(iv) 両親媒性液晶高分子ミセルの温度応答性

DLS を用いて様々な温度で PEG-g-LCP 高分子ミセルの粒径を測定し、液晶一等方相転移温度付近で粒径が大きく変化することがわかった。また、ピレンの蛍光強度変化から PEG-g-LCP からなる高分子ミセルの CMC を測定し、温度によって CMC が大きく変化することが明らかとなった(図 4)。

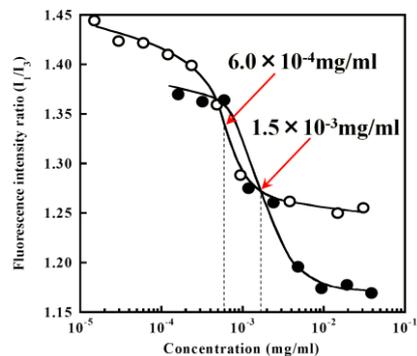


図 4 25°C(○)および 50°C(●)の水中における PEG-g-LCP の濃度とピレンの蛍光強度との関係。図中に示した濃度は各温度での CMC。

このような液晶高分子ミセルのコア部分に疎水性薬物含有させ、温度変化による相転移を利用した薬物放出制御も試みた。その結果、両親媒性液晶高分子ミセルを用いると、その液晶一等方相転移温度で薬物放出が大きく変化した(図 5)。したがって、両親媒性液晶高分子ミセルは温度変化により薬物放出制御できる DDS キャリアとしての応用が期待できる。

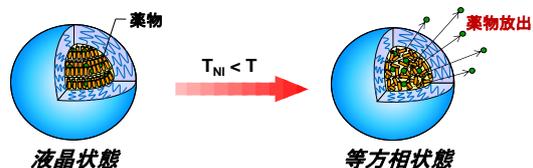


図 5 PEG-g-LCP 高分子ミセルからの薬物の温度応答性放出挙動

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

1. T. Miyata, A. Kawamura, T. Meotoiwa, M. Matsumoto, T. Uragami, Synthesis of Novel Nucleobase-Terminated Organosilane and Its Self-Assembly on a Substrate, *Polym. J.*, **44**, 625-631 (2012). 査読有

2. A. Kawamura, Y. Hata, T. Miyata, T. Uragami, Synthesis of Glucose-Responsive Bioconjugated Gel Particles Using Surfactant-Free Emulsion Polymerization, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **99**, 74-81 (2012). 査読有
3. 河村暁文, 宮田隆志, 生体分子応答性ゲルの創製, *機能材料*, **32**, 50-56 (2012). 査読無
4. 宮田隆志, 刺激に応答する革新的スマートゲル, *高分子*, **60**, 821-825 (2011). 査読無
5. 宮田隆志, 標的分子に応答するスマートゲル, *科学と工業*, **85**, 249-257 (2011). 査読無

[学会発表] (計 14 件)

1. T. Miyata, Biologically Stimuli-Responsive Hydrogels with Dynamic Crosslinks, Innovations in Polymers And (bio)Materials A Symposium on the Future of Biomaterials to Celebrate Allan Hoffman's 80th Birthday, Maui, Hawaii, USA (2012, 12, 17). 【招待講演】
2. Y. Atsumi, A. Kawamura, T. Miyata, T. Uragami, Temperature-Responsive Permeation of Drugs through Liquid Crystalline Polymer Membranes That Undergo Phase Transition around Body Temperature, The 9th SPSJ International Polymer Conference, Kobe (2012.12.12)
3. 渥美侑弥, 河村暁文, 宮田隆志, 浦上 忠, 側鎖型液晶性高分子膜の相転移を使用した温度応答性薬物透過制御, 膜シンポジウム, 神戸 (2012.11.6)
4. 高田一弘, 小手川弘樹, 河村暁文, 宮田隆志, 浦上 忠, 体温付近で相転移する両親媒性液晶高分子の集合体形成と自律応答型薬物放出システムへの応用, 膜シンポジウム, 神戸 (2012.11.6)
5. 宮田隆志, 分子特異点として動的架橋点を有するスマートソフトマテリアルの設計, 第 61 回高分子討論会, 名古屋 (2012. 9. 20). 【招待講演】
6. 渥美侑弥, 河村暁文, 宮田隆志, 浦上 忠, 室温付近で液晶性を示す組織化高分子膜による薬物透過制御, 第 61 回高分子討論会, 名古屋 (2012.9.20)
7. 高田一仁, 小手川弘樹, 河村暁文, 宮田隆志, 浦上 忠, 体温付近で相転移する両親媒性側鎖型液晶高分子の合成と薬物キャリアとしての医療応用, 第 61 回高分子討論会, 名古屋 (2012.9.20)
8. 宮田隆志, 刺激に応答する革新的スマートゲル, 粘着研究会第 128 回例会, 東京 (2012. 9. 7). 【招待講演】
9. 高田一仁, 小手川弘樹, 宮田隆志, 浦上 忠, 体温付近で相転移挙動を示す両親媒性液晶高分子ミセルの調製と薬物放出挙動, 第 58 回高分子研究発表会, 神戸 (2012.7.13)
10. Y. Atsumi, T. Uragami, T. Miyata, Controlled Drug Permeation through Liquid Crystalline Polymers that Undergo Phase Transition around Body Temperature, The 7th Conference of Aseanian Membrane Society, Korea (2012.7.5)
11. T. Miyata, Biologically Stimuli-Responsive Hydrogels That Recognize Target Biomolecules, The 4th International Conference "Smart Materials, Structures and Systems" (CIMTEC 2012), Montecatini Terme, Italy (2012. 6. 13). 【招待講演】
12. 渥美侑弥, 宮田隆志, 浦上 忠, 室温付近で液晶性を示す側鎖型液晶性ポリシロキサン相転移を利用した薬物透過制御, 第 61 回高分子学会年次大会, 横浜 (2012.5.30)
13. 宮田隆志, 小手川弘樹, 浦上 忠, 室温で相転移する液晶高分子の合成とスマートバイオマテリアルとしての応用, 第 60 回高分子討論会, 岡山, (2011.9.29)
14. 渥美侑弥, 小手川弘樹, 宮田隆志, 浦上 忠, 体温付近で液晶性を示す高分子を用いた薬物放出制御, 第 40 回医用高分子シンポジウム, 吹田 (2011.7.25)

[図書] (計 1 件)

1. 宮田隆志, 生体分子応答性ゲルの創製, 先端バイオマテリアルハンドブック (秋吉一成、石原一彦、山岡哲二 監修), NTS, 497-502 (2012).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮田 隆志 (MIYATA TAKASHI)  
 関西大学・化学生命工学部・教授  
 研究者番号：5 0 2 3 9 4 1 4