

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685022

研究課題名(和文)自己組織化を利用した高分子『トポロジー効果』の増幅

研究課題名(英文)Amplification of topology effects of polymers by self-assembly

## 研究代表者

山本 拓矢(Yamamoto, Takuya)

東京工業大学・理工学研究科・助教

研究者番号：30525986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,800,000円

研究成果の概要(和文)：親水鎖にPEO、疎水鎖にPMAを有する直鎖状および環状ブロック共重合体を合成し、それぞれのミセルを作製した。これらのミセルの耐熱性・耐塩性を評価したところ、環状高分子から成るミセルが非常に高い安定性を示すことを見出した。

また、環状ホモポリ乳酸およびhead-to-head型、head-to-tail型の連結様式を持つ環状ステレオブロックポリ乳酸を合成し、DSCを用いた融点測定により、環と直鎖といった主鎖の「トポロジー」および「主鎖の方向」が熱的性質に与える影響を検討した。

研究成果の概要(英文)：Polymeric micelles were prepared from linear poly(methyl acrylate)-b-poly(ethylene oxide)-b-poly(methyl acrylate) and cyclic counterparts. Temperature and salt responses of these micelles were determined by turbidity measurements to disclose that the micelles formed from the cyclic copolymers have higher thermal and salt resistance in comparison with the linear counterparts.

Cyclic homo polylactides and stereoblock polylactides with head-to-head (HH) and head-to-tail (HT) linking orientations were synthesized. DSC measurements showed that the melting temperature of a cyclic PLLA/cyclic PDLA blend was decreased from that of a relevant linear PLLA/linear PDLA blend. Furthermore, the melting temperature of the HH stereoblock PLA increased whereas that of the relevant HT counterpart decreased upon cyclization.

研究分野：高分子化学

キーワード：高分子合成 自己組織化 ミセル ポリ乳酸 環状高分子

## 1. 研究開始当初の背景

環状高分子は、対応する直鎖状高分子とは『かたち』の違いから物性が異なることが知られており、学術的関心から近年様々な研究が行われている。しかし、実際のところ、『かたち』の違いによる多少の物性差は現れるものの、この程度の僅かな物性差異を材料分野の応用として展開するのは難しいと考えられていた。

ところが一方、自然界に目をやると『環状』の高分子構造に基づく様々な機能が進化の過程で培われ、プラスミド DNA をはじめ、環状タンパク質、環状アミロースなどが、その『かたち』に基づく特異的な効果を発現することが知られている。これは、生体物質が単一分子で機能するのではなく組織を形成していることに由来する。研究代表者は、好熱菌と呼ばれる一部の単細胞性の古細菌がその細胞膜に環状の脂質分子を有することで海底火山や温泉など熱水環境で生息することに着想を得、両親媒性の直鎖状ブロック共重合体を環状化し、直鎖・環それぞれの自己組織化体の特性を比較検討した。すると驚くべきことに、環状高分子ミセルは、直鎖のものとは比べて構造崩壊温度（曇点）が飛躍的に上昇することを見出した。つまり、直鎖から環へのトポロジー変換によって、高分子の組成・化学構造や分子量およびミセルの形状やサイズに一切影響を与えることなく熱安定性が大幅に向上した。それまでの報告によれば曇点の上昇は 5 °C 程度が限界であったが、前述の研究において代表者は、50 °C もの熱安定性の改善という非常に顕著な『トポロジー効果』を初めて発表した。さらに、直鎖状・環状高分子の混合比調整により、その広い範囲でのミセルの崩壊温度制御にも成功した。

## 2. 研究の目的

本研究課題は、上述の研究成果を発展させ高分子の『かたち』(高分子トポロジー科学)と自己組織化(超分子化学)の融合による新規複合分野の開拓を目指し、この着想に基づく分子システムの応用を探究するものである。

環状高分子は、主鎖末端が存在しないため、同一の組成・分子量であっても『かたち』(トポロジー)の違いから直鎖状高分子とは異なった物性を示すが、『かたち』に基づく物性差異(トポロジー効果)は微小なものであり、特定の分野の学術的興味の範疇を超えないと考えられてきた。そこで、本研究は直鎖状および環状の高分子を自己組織化することで分子集合体とし、トポロジー効果の増幅によって機能材料の開発へと展開する。また、その増幅メカニズムの解明を行い、高分子トポロジー科学と超分子化学の融合による新規複合分野の開拓を目指すものである。

## 3. 研究の方法

過去に我々が開発した環状ブロック共重合体合成法に基づき、親水鎖に PEO、疎水鎖にポリアクリル酸メチル(PMA)を有する直鎖状 ABA 型 PMA-*b*-PEO-*b*-PMA (Linear,  $M_{n(NMR)} = 1400-3200-1400$ )と、対応する環状 AB 型 PMA-*b*-PEO (Cyclic,  $M_{n(NMR)} = 2600-3200$ )を新規に合成し、それぞれのミセル(L-micelle, C-micelle)を作製した(図1)。ミセルの生成は、動的光散乱(DLS)、静的光散乱(SLS)、及び透過型電子顕微鏡(TEM)により確認した。続いて、高分子ミセルの耐熱性は UV を用いた濁度測定により評価し、耐塩性については電解質として NaCl を添加した際の溶液の透過率の変化、及び DLS を用いた流体力学的直径の変化から評価した。

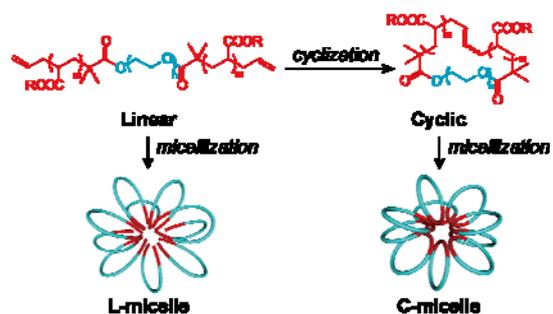


図1 両親媒性を有する直鎖状および環状ブロック共重合体の分子構造およびミセル形成の模式図。

また、光学異性体の主鎖間で特異的な相互作用を有するポリ乳酸を用い、高分子の「かたち」および「主鎖の方向」が相互作用に与える影響を調査した。すなわち、ポリ-L-乳酸(PLLA)およびポリ-D-乳酸(PDLA)がステレオコンプレックスを形成することから、環状ホモ PLLA、PDLA、および head-to-head (HH) 型、head-to-tail (HT) 型の連結様式を持つ環状ステレオブロック PLA (sbPLA) を合成し、DSC を用いた融点測定により、環と直鎖といった主鎖の「トポロジー」および HH と HT といった「主鎖の方向」が PLASc の熱的性質に与える影響を検討した。

## 4. 研究成果

まず、ミセル溶液の DLS 測定により、L-micelle 及び C-micelle はそれぞれ、十数 nm の構造体を形成していることを見出した。TEM では球状の構造体が観察されたことからミセルの形成が確認された。また、光散乱強度の濃度依存性測定により臨界ミセル濃度を評価した結果、L-micelle 及び C-micelle の CMC は 0.08 及び 0.09 mg/mL と、同程度であることが確認された。

さらに、SLS により L-micelle 及び C-micelle の会合数は 73 及び 63 と決定され、L-micelle が C-micelle に比べやや大きいサイズを DLS で示したことと一致する結果となった。一方、

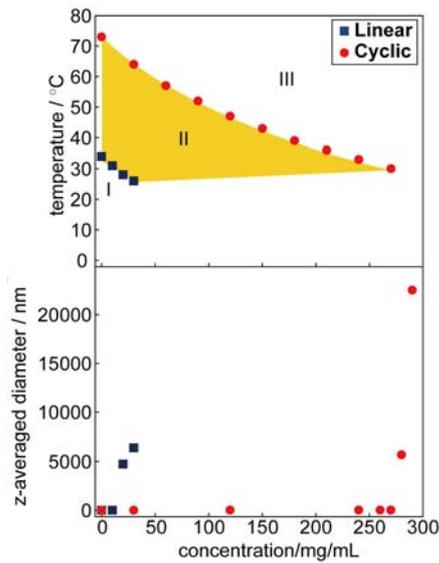


図 2 L-micelle と C-micelle の耐熱性および耐塩性 (上)。塩濃度対 z-average diameter のプロット (下)。

第二ビリアル係数は、**C-micelle** では  $2.07 \times 10^{-4}$  mL mol/g<sup>2</sup>であったのに対し、**L-micelle** では  $2.94 \times 10^{-5}$  mL mol/g<sup>2</sup>と、著しく小さいものであった。第二ビリアル係数は粒子間反発の程度を表す指標であり、**C-micelle** が **L-micelle** に比べてミセル間の反発が大きいことに対応する結果が得られた。

これらの結果を踏まえ、直鎖状・環状高分子ミセルの耐熱性を、UV を用いた濁度測定により評価した。その結果、**L-micelle** 及び **C-micelle** の曇点はそれぞれ 34 °C 及び 73 °C であり、環状構造の形成に起因する熱安定性の向上が確かめられた。**C-micelle** が **L-micelle** に比べ高い耐熱性を示したことは PEO-PBA 系の既報とも対応しており、前述した第二ビリアル係数の測定結果と合致した。これらのことから、環状化によるミセルの耐熱性向上は、疎水セグメントの種類に左右されない、トポロジー効果であることが強く示唆された。

さらに、曇点の塩濃度依存性を濁度測定により評価したところ、**C-micelle** は **L-micelle** と比較し、およそ 30 倍もの安定性を有することを見出した。また、z-average diameter の変化も一致した。このように、熱やイオンに対して **C-micelle** が **L-micelle** とは異なる応答を示すことは、環状構造の形成に伴い運動性の高い分子鎖末端が消失したことに起因していると考えられる。

また、環状ポリ乳酸の合成について、エチル基またはエチル基を有するアルコールを開始剤としたラクチドの開環重合後、得られたプレポリマーのアルコール末端にエステル化を用いて各種官能基を導入し、テレケリクスプレポリマーを得た。次に、両末端にエチル基を有する PLLA および PDLA の閉環メタセシス反応をグラブス触媒存在下、

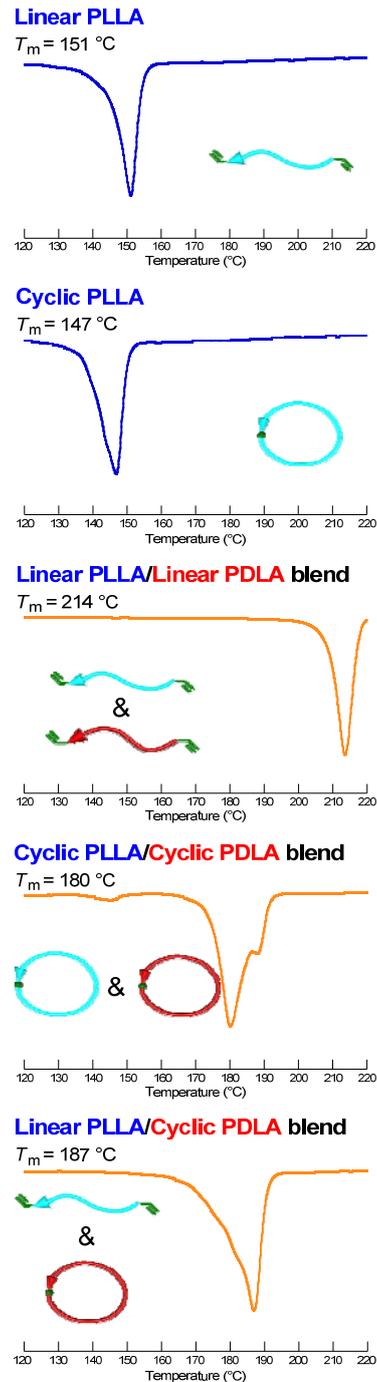


図 3 直鎖状および環状ポリ乳酸の DSC。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中希釈条件で行った。生成物の SEC、<sup>1</sup>H NMR および MALDI-TOF MS 測定結果より、数平均分子量 3000 程度の環状ホモ PLLA および PDLA の合成が確認された。また、末端にエチル基とアジ基を有する PLLA およびエチル基とエチル基を有する PDLA のクリックケミストリーによる連結反応を行い、組み合わせを変えることで HH 型および HT 型の連結様式を持つ直鎖状 sbPLA を合成した。

ポリ乳酸のトポロジーおよび連結様式が熱的性質に与える影響調査のために各ポリマーおよびブレンドの DSC 測定を行った(図

3)。ホモ PLLA の融点は、環化前後で 4 °C 低下した (151°C→147°C)。直鎖状 PLLA/PDLA ブレンドの融点は、従来知られているように sc の形成により 60°C 以上上昇した。一方、環状 PLLA/PDLA ブレンドの融点は 180°C であり、直鎖状 PLA ブレンドから得られる sc よりおよそ 30 °C も低い値を示した。さらに、直鎖状 PLLA/環状 PDLA ブレンドの融点は 187 °C を示し、直鎖状同士から得られる sc よりも低いが、環状同士から得られる sc よりも高い値を示した。ここから、環状構造の導入に伴い、高分子主鎖間の相互作用が阻害された結果、生成する sc の融点が低下したことが示された。

続いて sbPLA の DSC 測定を行った。HH 型の sbPLA では、環化前後での融点が 15 °C 上昇したが (206 °C→211 °C)、HT 型では 5 °C 低下した (213 °C→208 °C)。これは、HH 型の環状 sbPLA では PLLA 鎖と PDLA 鎖が並行に配列したエネルギー的に最安定である parallel sc が形成される一方、HT 型の環状 sbPLA では環状構造の導入により PLLA 鎖と PDLA 鎖が逆並行とならざるを得ず、antiparallel などのエネルギー的に不利な sc が形成されたことを示唆するものであり、主鎖方向の制御に伴う高分子間の相互作用の制御が期待される。

#### 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 17 件)

1. Fujiwara, S.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y.; Habuchi, S. Synthesis of Core-Fluorescent Four-Armed Star and Dicyclic 8-Shaped Poly(THF)s by Electrostatic Self-Assembly and Covalent Fixation (ESA-CF) Protocol, *React. Funct. Polym.* **2014**, *80*, 3–8. (peer reviewed)
2. Heo, K.; Kim, Y. Y.; Kitazawa, Y.; Kim, M.; Jin, K. S.; \*Yamamoto, T.; \*Ree, M. Structural Characteristics of Amphiphilic Cyclic and Linear Block Copolymer Micelles in Aqueous Solutions, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 233–239. (peer reviewed)
3. Ko, Y. S.; Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Click Construction of *Spiro-* and *Bridged-Quatrefoil* Polymer Topologies with *kyklo*-Telechelics Having an Azide Group, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 412–416. (peer reviewed)
4. Igari, M.; Heguri, H.; Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Folding Construction of Doubly-Fused Tricyclic,  $\beta$ - and  $\gamma$ -Graph Polymer Topologies with *kyklo*-Telechelic Precursors Obtained Through an Orthogonal Click/ESA-CF Protocol, *Macromolecules* **2013**, *46*, 7303–7315. (peer reviewed)
5. \*Habuchi, S.; Fujiwara, S.; Yamamoto, T.; Vacha, M.; \*Tezuka, Y. Single-Molecule Study on Polymer Diffusion in a Melt State: Effect of Chain Topology, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 7369–7376. (peer reviewed)
6. Hatakeyama, F.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Systematic Synthesis of Block Copolymers Consisting of Topological Amphiphilic Segment Pairs from *kyklo-* and *kentro*-Telechelic PEO and Poly(THF), *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 427–431. (peer reviewed)
7. Kimura, A.; Takahashi, S.; \*Kawauchi, S.; Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Regioselective Ring-Emitting Esterification on Azacyclohexane Quaternary Salts: A DFT and Synthetic Study for Covalent Fixation of Electrostatic Polymer Self-Assemblies, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3086–3094. (peer reviewed)
8. Honda, S.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Tuneable Enhancement of the Salt and Thermal Stability of Polymeric Micelles by Cyclized Amphiphiles, *Nature Commun.* **2013**, *4*, 1574. (peer reviewed)
9. Stamenović, M. M.; Espeel, P.; Baba, E.; Yamamoto, T.; Tezuka, Y.; \*Du Prez, F. E. Straightforward Synthesis of Functionalized Cyclic Polymers in High Yield via RAFT and Thiolactone/Disulfide Chemistry, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 184–193. (peer reviewed)
10. \*Yamamoto, T. Synthesis of Cyclic Polymers and *Topology Effects* on Their Diffusion and Thermal Properties, *Polym. J.* **2013**, *45*, 711–717. (peer reviewed)
11. Tada, Y.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y.; Kawamoto, T.; Mori, T. Effective Synthesis and Crystal Structure of a 24-Membered Cyclic Decanedisulfide Dimer, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1678–1680. (peer reviewed)
12. Sugai, N.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Synthesis of Orientationally Isomeric Cyclic Stereoblock Polylactides with Head-to-Head and Head-to-Tail Linkages of the Enantiomeric Segments, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 902–906. (peer reviewed)
13. Baba, E.; Honda, S.; \*Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. ATRP-RCM Polymer Cyclization: Synthesis of Amphiphilic Cyclic Polystyrene-*b*-Poly(Ethylene Oxide) Copolymers, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1903–1909. (peer reviewed)
14. Sugai, N.; Heguri, H.; Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. A Programmed Polymer Folding: *Click* and *Clip* Construction of Doubly Fused Tricyclic and Triply Fused Tetracyclic Polymer Topologies, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19694–19697. (peer reviewed)
15. \*山本拓矢, \*手塚育志 高分子トポロジ

一化学：環状高分子の新規合成プロセスおよびトポロジー効果に基づく機能創出, *高分子論文集* **2011**, 68, 782-794. (査読あり)

16. Yamamoto, T.; \*Tezuka, Y. Topological Polymer Chemistry: A Cyclic Approach Toward Novel Polymer Properties and Functions, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1930-1941. (peer reviewed)
17. \*山本拓矢 高分子の『かたち』に基づく機能発現, *高分子論文集* **2011**, 68, 550-561. (査読あり)

[学会発表] (計27件)

1. Cyclized Amphiphilic Block Copolymers toward Controlled Release  
T. Yamamoto  
BIT's 3rd Annual Symposium of Drug Delivery Systems, Nov. 13-16, 2013, Haikou (China)
2. 環状高分子を利用した機能材料の創製  
山本拓矢  
第80回高分子若手研究会[関西]、平成25年7月27, 28日、関西セミナーハウス (京都府京都市)
3. 環状トポロジーに由来する高分子機能材料の驚異的な特性  
山本拓矢  
第59回高分子研究発表会 (神戸)、ヤングサイエンティスト講演、平成25年7月12日、兵庫県民会館 (兵庫県神戸市)
4. 環状高分子の自己組織化による機能発現  
山本拓矢  
日本化学会第93春季年会「若い世代の特別講演会」、平成25年3月22-25日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀県草津市)
5. 光開裂性環状ポリ乳酸のステレオコンプレックス形成およびトポロジー変換による特性制御  
菅井直人、山本拓矢、手塚育志、浅井茂雄  
第62回高分子討論会、1X13、平成25年9月11-13日、金沢大学角間キャンパス (石川県金沢市)
6. 光開裂性環状 PLA-PEO ブロック共重合体の合成およびトポロジー変換を利用したヒドロゲルの形成  
井上航太郎、菅井直人、山本拓矢、手塚育志  
第62回高分子討論会、2Q04、平成25年9月11-13日、金沢大学角間キャンパス (石川県金沢市)
7. ゲスト分子存在下における環状両親媒性高分子ミセルの機能評価  
増田侑季、本多智、山本拓矢、手塚育志  
第62回高分子討論会、2Q05、平成25

年9月11-13日、金沢大学角間キャンパス (石川県金沢市)

8. 環状高分子を利用したヒドロゲルからの放出制御  
山本拓矢  
第23回バイオ・高分子シンポジウム、平成25年7月31日、8月1日、東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)
9. 光開裂性環状ポリ乳酸のトポロジー変換によるステレオコンプレックス形成制御  
菅井直人、山本拓矢、手塚育志  
第23回バイオ・高分子シンポジウム、平成25年7月31日、8月1日、東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)
10. 環状両親媒性ブロック共重合体によるヒドロゲルの構築とトポロジー効果に立脚したゲスト分子放出制御  
本多智、山本拓矢、手塚育志  
ナノ学会第11回大会、平成25年6月6-8日、東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)
11. NMR 緩和時間測定による環状および直鎖状両親媒性ブロック共重合体ミセルのセグメント運動性の評価  
和田はるな、北沢裕、本多智、山本拓矢、手塚育志、黒木重樹  
第62回高分子学会年次大会、1C07、平成25年5月29-31日、京都国際会館 (京都府京都市)
12. 両親媒性ブロック共重合体のトポロジーに基づくミセルのゲスト包摂能制御  
増田侑季、本多智、山本拓矢、手塚育志  
第62回高分子学会年次大会、1C09、平成25年5月29-31日、京都国際会館 (京都府京都市)
13. 光開裂性環状ポリ乳酸のトポロジー変換によるステレオコンプレックスの形成制御  
菅井直人、山本拓矢、手塚育志、浅井茂雄  
第62回高分子学会年次大会、1H18、平成25年5月29-31日、京都国際会館 (京都府京都市)
14. 直鎖状および環状 PLA-PEO ブロック共重合体の合成およびヒドロゲル形成に対するトポロジー効果の検討  
井上航太郎、菅井直人、山本拓矢、手塚育志  
第62回高分子学会年次大会、1H19、平成25年5月29-31日、京都国際会館 (京都府京都市)
15. 環状両親媒性ブロック共重合体のトポロジー効果によるヒドロゲルのゲスト分子放出制御  
本多智、山本拓矢、手塚育志  
第62回高分子学会年次大会、3Pb108、平成25年5月29-31日、京都国際会館 (京都府京都市)

16. Effective syntheses of mono- and multi-cyclic polymers by homo- and hetero-coupling reactions  
T. Yamamoto, Y. Tada, F. Hatakeyama, Y. Tezuka  
245th ACS National Meeting & Exposition "Cyclic and Multicyclic Polymers"  
Apr. 7-11, 2013, New Orleans (USA)
17. Synthesis and self-assembly of cyclized amphiphilic block copolymers toward the amplification of topology effects  
S. Honda, T. Yamamoto, Y. Tezuka  
245th ACS National Meeting & Exposition "Cyclic and Multicyclic Polymers"  
Apr. 7-11, 2013, New Orleans (USA)
18. Topology effects on the thermal properties of cyclic homo and stereoblock polylactides having head-to-head and head-to-tail linking orientations  
N. Sugai, T. Yamamoto, S. Asai, Y. Tezuka  
245th ACS National Meeting & Exposition "Cyclic and Multicyclic Polymers"  
Apr. 7-11, 2013, New Orleans (USA)
19. NMR Relaxometry Study on the Mechanism for the Thermal Stability of Self-Assembled Micelles from Cyclic AB and Linear ABA Amphiphilic Block Copolymers  
H. Wada, Y. Kitazawa, S. Honda, T. Yamamoto, Y. Tezuka, S. Kuroki  
245th ACS National Meeting & Exposition "Understanding Complex Macromolecular and Supramolecular Systems using Innovative Magnetic Resonance Strategies"  
Apr. 7-11, 2013, New Orleans (USA)
20. Self-Assembly of Cyclic Amphiphilic Block Copolymers and Development of Functions  
T. Yamamoto  
Invited Lecture, Jul. 16, 2012, Manchester (U.K.)
21. Formation of a Micelle from an Amphiphilic Cyclic Block Copolymer and Determination of the Stability  
T. Yamamoto  
MacroGroup UK International Conference on Polymer Synthesis & UKPCF International Conference on Polymer Colloids, Jul. 9-12, 2012, Warwick (U.K.)
22. Self-Assembly of Cyclic Amphiphilic Block Copolymers and Development of Functions  
T. Yamamoto  
Invited Lecture, Jul. 6, 2012, Ghent (Belgium)
23. 環状ブロック共重合体の自己組織化によるミセルの構築と機能発現  
山本拓矢  
九州地区高分子若手研究会・夏の講演会、平成24年6月29日、ホテルクラウンパレス小倉（福岡県北九州市）
24. 自己組織化によるナノ構造体の構築と機能発現  
山本拓矢  
分子ロボティクス研究会2月定例研究会、平成24年2月23日、東京工業大学田町キャンパス（東京都港区）
25. Topology-induced acid-tolerance and pH response by self-assembly of amphiphilic and double hydrophilic cyclic block copolymers  
S. Honda, H. Wada, T. Yamamoto, Y. Tezuka  
The 9th SPSJ International Polymer Conference, Dec. 11-14, 2012, Kobe, Hyogo
26. Topology-Based Functionalization of Self-Assemblies Formed from Amphiphilic Cyclic Block Copolymers  
T. Yamamoto, S. Honda, Y. Tezuka  
International Workshop on Soft Interface Sciences for Young Scientists 2012 (SISYS2012), Nov. 21-22, 2012, Tsukuba, Ibaraki
- 〔図書〕（計 1 件）
1. Baba, E.; \*Yamamoto, T. Self-Assembly and Functions of Cyclic Polymers, In *Topological Polymer Chemistry: Progress of Cyclic Polymers in Syntheses, Properties and Functions*; Tezuka, Y., Ed.; World Scientific: Singapore, 2013; 352 (329–347). (peer reviewed)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）
- 〔その他〕
- ホームページ等  
<http://www.op.titech.ac.jp/lab/tezuka/ytsite/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
山本 拓矢 (YAMAMOTO TAKUYA)  
東京工業大学・大学院理工学研究科・助教  
研究者番号：30525986
- (2) 研究分担者  
なし
- (3) 連携研究者  
手塚 育志 (TEZUKA YASUYUKI)  
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号：80155457