

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24350115

研究課題名(和文) 高分子溶液と非溶媒との接触による異方的材料創製原理の確立

研究課題名(英文) Study on methodology for preparing anisotropic materials by means of contact of polymer solutions and nonsolvent

研究代表者

土橋 敏明 (Toshiaki, Dobashi)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号：30155626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,700,000円

研究成果の概要(和文)：材料科学においては材料の異方性の制御がしばしば重要となる。異方性のゲルを作製する方法の一つとして透析による方法がある。この方法はエントロピー的な利得とエネルギー的な利得を自動的にバランスさせて、分子配向性を持ちながら大量の溶媒を抱え込むことができる異方性ゲルを自己組織的に作製できる利点がある。その形成ダイナミクスは非平衡熱力学により解析できる。本研究では、このような液液接触系による異方性ゲルの作製条件、ゲル化のダイナミクスとゲル化メカニズムの関係を実験と理論により明らかにし、得られた作製原理を多様な実用的な系に応用することを試みた。

研究成果の概要(英文)：In materials science and technology, it is sometimes important to control the anisotropic properties of materials. Among the methods for preparing anisotropic gels, dialysis-induced gelation has the advantage that the balance between the energetic and entropic effects is automatically obtained by self-organization and the gel formation which is closely related to the appearance of anisotropy, can be analyzed by means of nonequilibrium thermodynamics. In the present study we clarified the relationship between preparation condition, gelation dynamics and gelation mechanism experimentally and theoretically and applied it to a variety of practical processes.

研究分野：高分子物理化学

キーワード：異方性ゲル 接触界面 界面移動描像

1. 研究開始当初の背景

非平衡過程における構造形成と安定性の制御は、物性物理学の最大の問題の一つであるが、特に、高分子を含む系では多様な材料の開発につながる事が期待され応用面でも興味深い。しかし、これらの研究が対象としている系は、ほとんどが系全体としては等方的な場合に限られ、異方性を持つ構造の制御という材料科学にとって不可欠な要素についての設計指針は確立されていない。系の異方性を制御するためには、これまでの理論に加えて、分子あるいは凝集体が成長する方向に対する境界条件、初期条件、熱力学的条件の影響について物理的に考察し何らかの基本原則を確立する必要がある。湿式紡糸、不溶化反応法によるマイクロカプセル化および製膜などの工程は、高分子溶液と非溶媒（何らかの方法で高分子を凝集または架橋させるクロスリンカー）との接触により生じるゲル化に尽きるが、これまでは工学的視点が主に強調され、物理化学の対象として系統的研究は行なわれてこなかった。しかし、この工程では会合界面が人為的に選択できることより凝集体の成長方向を制御可能である。ゆえに、この工程は材料設計の物理化学の原理解明の強力なツールとなり得る。

2. 研究の目的

図1のように、濃厚な高分子溶液と低分子溶液が透析膜を隔てて配置されると、化学ポテンシャル勾配によって低分子の流れが生じる。このとき高分子には流れに伴うずりがかかるとともに透析内液の溶媒の変化に伴う親和性の変化によってコンフォメーション変化や凝集状態の変化が起きる。

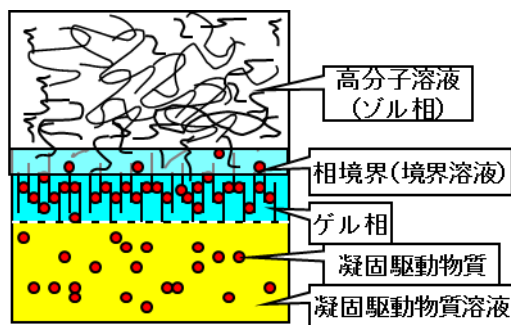


図1 2相接触架橋(ゲル化)

このプロセスを分類整理すると(i)透析外液と内液の分子拡散(不可逆)、(ii)透析内液から外液への分子拡散(不可逆)、(iii) (ii)による透析内液の変化による高分子の状態変化(可逆)、(iv)接触界面からの配向(可逆 or 不可逆)、(v)架橋(可逆 or 不可逆)の五つとなる。それぞれはかつこ内にあるように熱力学的に不可逆または可逆な現象となっている。透析膜は高分子を常に有限空間に閉じこめ高濃度に保つという働きをしている。本研究では、上記の方法により異方性を持つ構造を制御し、

その設計原理を確立するために、上記分類の(i)~(v)の条件を変化させることで、透析という選択的物質透過によるクエンチにより誘起されるゲル化過程のメカニズムを包括的に明らかにする。具体的には、(1) 高分子+溶媒+非溶媒三成分系の相図の解析、(2) ゲル化の制御因子とダイナミクスとの関係の検討、(3) 配向形成のメカニズムの検討、(4) (1)-(3)の結果をまとめ、異方性ゲル化の原理を求め、マイクロカプセル化などの実用的な系に適用する。

3. 研究の方法

(1) 三成分系(高分子+溶媒+非溶媒系)の相図測定と解析

液液接触によりゲル化を引き起こすもっとも単純な系は高分子+溶媒+非溶媒系であり、高分子+溶媒として分子量の大きい高分子と分子量の小さい同族の高分子を用いた系はとりわけ単純な系であるが、この系においても混合 Gibbs 自由エネルギー ΔG は粗い近似でしか求まっていない。異方性が生ずる原因は化学ポテンシャル勾配にあることから、まず始めに三成分系の ΔG を決定する。 ΔG は系の臨界点の分子量依存性から求める。

(2) ゲル化ダイナミクスの測定

これまでにいくつかの系で液液接触における異方性ゲルの形成が確認されているが、実験条件によって等方性ゲルが生ずる場合があったり、ゲル化のダイナミクスが異なる場合も見出されている。ゲル化のダイナミクスはゲル化のメカニズムによって異なっていると思われる。ゲル化のメカニズムの変化は制御因子の効果と言い換えられるかもしれない。ゲル化メカニズムを分類しそれぞれの場合のゲル化ダイナミクスとの連関を調べる。

(3) 配向方向に関する検討

液液接触によりゲル化によって引き起こされる高分子の配向は、界面に固定された高分子の他端がイオンの流れまたはゲルの収縮によりズリを受けるため、イオンの流入により高分子のコンフォメーションが変化するため、イオンの流入、流出により引き起こされる熱力学的環境変化に起因する界面カインेटクス、あるいは、それらが複合したメカニズムなどが考えられる。この点を明らかにするために、これまでの理論を拡張した解析計算と数値計算を行う。

(4) マイクロカプセル化などへの応用

不溶化反応法によるマイクロカプセル化、湿式紡糸、成膜などの工程だけでなく、組織形成や血液凝固などの生理現象も液液接触により起きるゲル化としてみなしうる可能性がある。(2)で得られる普遍的な描像がこれらの系にどの程度適用可能かを調べるとともに現象を制御するパラメータを抽出する。

4. 研究成果

(1) 三成分系の Gibbs 自由エネルギー

分子量の異なるポリスチレン I とポリスチレン II をメチルシクロヘキサンの溶解した系について臨界点付近の揺らぎも含む理論的考察により、 ΔG の関数形を求め、実験から得られた臨界点の分子量依存性と比較することにより熱力学的記述を完成させた。得られた ΔG の関数形は、配向形成を含むダイナミクスの理論計算において用いることができる定量性を有している。

(2) ゲル化メカニズムとゲル化ダイナミクスの連関

液液接触に用いる高分子溶液/非溶媒として以下のような多数の系を用い、制御因子とゲル化ダイナミクスの関係を調べた。DNA 水溶液/各種多価カチオン水溶液、各種多糖類水溶液/各種溶媒、各種タンパク水溶液/トランスグルタミナーゼ水溶液、DNA 水溶液/オリゴポリエチレングリコール水溶液、血液または血漿/凝固駆動物質溶液などである。

これらの研究をまとめたところ、ゲルの形成ダイナミクスはゲル化のメカニズムによって表 1 のように分類され、異なる普遍性を持つことがわかった。たとえば、ポリアニオンである DNA の水溶液を多価カチオン水溶液に接触させると、多価カチオンは界面から DNA 水溶液中に拡散していき、DNA 分子間を架橋する。すなわち、ゲル化は多価カチオンの拡散によって支配され、この場合、明瞭なゾルーゲル界面を移動させながら全体がゲル化していく(分類 I)。一方、弱酸性のキトサン酢酸溶液とアルカリ性の水酸化ナトリウム水溶液を接触させると、その 2 つの溶液の界面において、キトサン酢酸溶液からの水素イオンの流出、水酸化イオンの流入がおこる。その結果、キトサン酢酸溶液のキトサンの正味の電荷がなくなる。それによって、キトサン分子間にできる水素結合によって架橋することでゲル化する。すなわち、水酸化ナトリウム水溶液はそれ自身が架橋剤となるのではなく、pH 変化によってキトサンの状態が変化することによってゲル化する。ゲル化は界面からキトサン溶液に流入する水酸化イオンと流出する水素イオンの両者の拡散によって生じ、この場合も明瞭なゾルーゲル界面を移動させながら全体がゲル化していく(分類 II)。高分子溶液と触媒(酵素)水溶液との接触によるゲル化(分類 III)では、触媒(酵素)は拡散によって高分子溶液を架橋させていく点は分類 I, II と同じであるが、触媒は架橋点には使われず、反応後も何度も使われる点が分類 I, II と異なる。高分子溶液としてゼラチン水溶液、触媒(酵素)としてトランスグルタミナーゼを用いた実験では、ゲル形成の後、配向形成が起きることが分かった。この現象を拡散律速型とエネルギー律速型のゲル形成のカップリングによって表現できることが検討された。一方、

以上の系を用いて得られるゲルが安定なゲルであるのに対して、次の分類 IV でできるゲルは不安定なゲルである。その意味で、厳密に言えば、「ゲル」とは呼べないかもしれないが、過渡的には、分類 I-III と同様に、粘弾性を持つネットワークができる点で、広義にはこの分類に含まれると考えられる。分類 IV の例として、DNA 水溶液をポリエチレングリコール(PEG)水溶液に押し出し続ける系が挙げられる。紐状のゲルが過渡的に生じ、その後、ゲルは消失し、一樣な溶液となる。DNA 水溶液と PEG 水溶液の界面では浸透圧による水、PEG、DNA の移動と排除体積効果による DNA の凝集が起きるが、分子の大きさの違いによる易動度の違いが過渡的ゲル化をもたらすものと解釈された。時間の経過とともに浸透圧差がなくなると、最終的に、DNA、PEG、水三成分系の熱力学的な平衡状態に達する。この場合、ゲル化ダイナミクスは部分的には分類 I と共通であり、部分的には次の分類 V と共通であった。分類 V は DNA 水溶液を 2 枚のガラス板で挟んだ系であり、界面はガラス板の端の空気との気液界面である。この系は液液接触系ではないが、水の化学ポテンシャル勾配による水分子の拡散によってゲル化が生ずる点で、分類 IV と類似している。

分類 I-V のいずれも界面における流出入物質の化学ポテンシャル勾配が大きいときにはゲルは異方的となり、また、ゲル化ダイナミクスは拡散律速であり、界面移動描像で表現された(ゲル化過程は明瞭なゾルーゲル界面の移動によるゲル分率の増加によって表現された)[1]。界面移動(MB)描像によれば、ゲル化ダイナミクスはスケールされた積分方程式で表される。一方、界面における流出入物質の化学ポテンシャル勾配が小さいときにはエネルギー律速となり、通常の攪拌混合系と類似のゲル化ダイナミクスが得られる。

表 1 MB 描像によって記述される現象

分類	現象	流出入物質の役割	系: 高分子溶液/流入物質溶液(例)	応用展開例
I	架橋剤の流入によるゲル化	架橋に使われる	DNA 水溶液/ $AlCl_3$ 水溶液	傾斜機能材料、生体代替材料、環境浄化
II	溶媒の流出入によるゲル化	高分子の荷電状態を変化させる	キトサン酢酸水溶液/ $NaOH$ 水溶液	
III	触媒の流入によるゲル化	溶液内の反応を進行させ、何度も使われる	ミオシン水溶液/トランスグルタミナーゼ	食品加工、血栓モデル
IV	オリゴマーの流入による過渡的構造形成	排除体積効果や浸透圧により高分子を凝集させる	DNA 水溶液/オリゴポリエチレングリコール水溶液	ドラックデリバリー
V	溶媒の流出による乾燥	水の蒸発による高分子水溶液の乾燥	DNA 水溶液/空気	インクジェット技術
VI	ゲルによる吸着	高分子に吸着する	DNA ゲル/有害物質溶液	吸着材

(3) 配向形成

液液接触によりこれまで得られている異方性ゲルでは、いずれも、ゲル中の高分子はクロスリンカーの流入方向に垂直な面に平行に配向している。一方、一本の高分子上の異なる位置における化学ポテンシャルの勾配

による潮汐力を高分子の配向の駆動力と考えると、実験条件により配向方向が異なることが示唆された。具体的な実験パラメータを当てはめた定量的な議論のためには、理論の定量化をさらに進める必要がある。

(4) 実用的な系への応用

研究当初は、マイクロカプセル化や成膜、湿式紡糸などのみを想定していたが、実験を進めるにしたがって、医学生理学への応用や、界面移動描像のゲル化以外への応用、例えば吸着やゲルの崩壊など環境科学や薬理学への応用において、興味深いテーマが多く存在することが分かってきた。そのため、当初目的より生物寄りの応用で、研究の大きな進展があった。

不溶化反応法によるマイクロカプセル化、マイクロカプセル化の方法の一つとして不溶化反応法がある。例えば、アルギン酸ナトリウム水溶液を塩化カルシウム水溶液に垂らすと液滴の表面上でナトリウムイオンとカルシウムイオンの交換が起こり、アルギン酸カルシウム薄膜が形成される。次に、この膜を界面としてカルシウムイオンがクロスリンカーとしてアルギン酸水溶液に流入し、分類 I と同様なメカニズムにより異方性ゲルが形成される[2]。このような系についてゲル化のダイナミクスを調べるためには、一定時間ごとにゲルを割断して球殻状のゲルの体積を調べる必要があるため容易でないが、アルギン酸溶液を 2 枚のカバーガラスの間に挟み、これを塩化カルシウム水溶液に浸漬すればゲルの成長過程が観察できる(サンドウィッチ法)。幾何学的条件の違いを考慮して界面移動描像で実験データを整理したところ、分類 I と同様なダイナミクスで表現できることが確かめられた。

マイクロカプセル/スフィアの崩壊

(2)で例に挙げた DNA ゲルやキトサンゲルなどは物理的架橋によるゲルなので、良溶媒中では崩壊していく。この過程をサンドウィッチ法で観察すると崩壊のダイナミクスは界面移動描像により表現できることが分かった。したがって、ゲルの崩壊過程はゲルの形成過程と同じ描像で説明でき、ゲル体積の実験データはスケールされた一般的な関数形で表現された。DNA ゲルの崩壊は標的細胞における DNA の放出を必要とする遺伝子デリバリーへの応用が期待される。

マイクロカプセル/スフィアの吸着過程

発がん物質は DNA 二重らせんと相互作用し遺伝子の正常な複製を阻害する。逆に DNA ゲルは発がん物質を選択的に吸着する担体として有用である。サンドウィッチ法により作製された DNA 膜状ゲルの発がん物質吸着過程は界面移動描像で表された。このゲルは不溶化反応法により作製された DNA マイクロカプセルの断面とみなすことができる。このような観点から DNA マイクロカプセルの発がん物質吸着挙動を解析したところ、液液

接触によるゲル化のダイナミクスに対応するダイナミクスで表現できることが分かった。同様な吸着のダイナミクスは、DNA とコンニャクグルコマンナンの混合水溶液をエレクトロスピンニングにより紡糸してできる不織布による発がん物質の吸着においても見出された。

血液凝固過程

高分子溶液として血漿、高分子に架橋を引き起こすクロスリンカー溶液としてカルシウムイオンの溶液を用いて接触によるゲル形成過程を討した。この系は、血液の凝固能を調べるための臨床検査に用いられる系の対照系として考えられる。実験および解析の結果、分類 II と類似のダイナミクスで表現されることが分かった。このことは、現在 2 種の液体を混合することにより凝固時間のみを抽出している臨床検査を液液接触系に変えることにより、より多くの血液凝固に関する知見を得ることができる可能性を示唆している。

< 引用文献 >

T. Dobashi and T. Yamamoto, Anisotropic Gel Formation Induced by Dialysis in Encyclopedia of Biocolloid and Bionterface Science, Edited by Hiroyuki Ohshima, Wiley, in press

N. Tomita and T. Dobashi, Biorheological aspect of microcapsules in Nano/Micro Science and Technology in Biorheology, Edited by Rio Kita and Toshiaki Dobashi, Springer, 2015, 239-259

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

Y. Maki, K. Furusawa, S. Yasuraoka, H. Okamura, N. Hosoya, M. Sunaga, T. Dobashi, Y. Sugimoto and K. Wakabayashi, Universality and specificity in molecular orientation in anisotropic diffusion method, Carbohydrate Polym., 108, 118-126, (2014) 査読有

DOI:10.1016/j.carbpol.2014.03.012

N. Tomita, D. Naito, I. Rokugawa, T. Yamamoto, and T. Dobashi, Model carcinogen adsorption dynamics of DNA gel, Colloid Surf. B: Biointerfaces, 121, 122-128 (2014), 査読有

DOI:10.1016/j.colsurfb.2014.05.

I. Rokugawa, N. Tomita, T. Dobashi, T. Yamamoto, One-Dimensional Growth of Hydrogel by a Contact of Chitosan Solution with High-pH Solution, Soft Materials, 12 (2014), 36-41 (2014), 査読有

DOI:10.1080/1539445X.2012.735316039

Y. Maki, Y. Endo, M. Fukushima, N. Nishiyama, T. Dobashi, H. Sumino and M.

Murakami, Estimation of viscosity from passage time of liquids flowing through a microchannel array J. Biorheol. 26, 69-73 (2013), 査読有

DOI:10.1007/s12573-012-0048-5

M. Uehara, Y. Yoshinaga, T. Ogawa, Y. Maki, H. Takeno, T. Yamamoto, K. Ichikawa and T. Dobashi, Release Behavior of W/O/W-type Microcapsule, Key Eng. Mater., 55-60, 497 (2012), 査読有
DOI:10.4028/www.scientific.net/KEM.497.55

K. Furusawa, S. Sato, J. Masumoto, Y. Hanazaki, Y. Maki, T. Dobashi, T. Yamamoto, A. Fukui, and N. Sasaki "Studies on the Formation Mechanism and the Structure of the Anisotropic Collagen Gel Prepared by Dialysis-Induced Anisotropic Gelation", Biomacromolecules, 2012, 13(1), pp 29-39, 査読有

DOI: 10.1021/bm200869p

K. W. Yeh, C. P. Chang, T. Yamamoto, T. Dobashi, Release behavior of capsule loaded by volatile liquid in multicores, Colloid and Polymer Science, 290, (2012) 1583-1591, 査読有

DOI: 10.1007/s00396-012-2738-3
<http://doi.org/10.2115/fiber.68.248>

T. M. Quynh, M. Yoneyama, Y. Maki, T. Dobashi, Poly(N-isopropylacrylamide-co-hydroxyethyl methacrylate) graft copolymers and their application as carriers for drug delivery system, Journal of Applied Polymer Science, 123, 2368-2376, 2012, 査読有

DOI: 10.1002/app.34821

〔学会発表〕(計 27件)

志田 奈津実、外山 吉治、榎 靖幸、山本 隆夫、土橋 敏明、血漿と塩化カルシウム水溶液の接触によるゲル形成過程、日本バイオロジエ学会年会、20150606、学術総合センター(東京都・千代田区)

須江 菜、津久井 文菜、若松 正子、榎 靖幸、山本 隆夫、土橋 敏明、ゲル微粒子からの DNA 放出過程、日本バイオロジエ学会年会、20150606、学術総合センター(東京都・千代田区)

富田 奈緒子、内藤 大輔、六川 勇、榎 靖幸、山本 隆夫、土橋 敏明、モデル発がん性物質のゲルへの吸着のダイナミクス、日本バイオロジエ学会年会、20140605、大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

須江 菜、若松 正子、富田 奈緒子、山本 隆夫、土橋 敏明、DNA ゲルビーズのアクリジンオレンジ吸着過程におけるスケーリング、20140606、大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

土橋 敏明、マイクロカプセルの形成と機能発現に関わるレオロジエ、日本バイオロジエ

ジー学会 35 周年記念シンポジウム、20121130、慶応大学三田キャンパス(東京都・港区)

富田 奈緒子、岡村 英希、六川 勇、榎 靖幸、山本 隆夫、土橋 敏明、高分子溶液と非溶媒との接触界面における組織形成、田中豊一記念シンポジウム、20120629、酪農学園大学 研修館(北海道・江別市)

岡村 英希、六川 勇、滝澤 晋平、榎 靖幸、山本 隆夫、土橋 敏明、透析により誘起されるカードランゲル形成のダイナミクスと構造の不均一性、田中豊一記念シンポジウム、20120629、酪農学園大学 研修館(北海道・江別市)

〔図書〕(計 3件)

T. Dobashi and T. Yamamoto, Anisotropic Gel Formation Induced by Dialysis in Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science, Edited by Hiroyuki Ohshima, Wiley, in press

N. Tomita and T. Dobashi, Biorheological aspect of microcapsules in Nano/Micro Science and Technology in Biorheology, Edited by Rio Kita and Toshiaki Dobashi, Springer, 2015, 239-259

土橋 敏明、山本 隆夫、NTS Inc., ゲルテクノロジーハンドブック、中野義夫編、2014、194-201

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土橋 敏明 (DOBASHI Toshiaki)
群馬大学・大学院理工学府・教授
研究者番号：30155626

(2) 研究分担者

山本 隆夫 (YAMAMOTO Takao)
群馬大学・大学院理工学府・教授
研究者番号：80200814