

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25390003

研究課題名(和文) “不可逆的光反応”を自己組織化の推進力とする新規な機能性球状ミセルの創製

研究課題名(英文) Synthesis of spherical micelles using irreversible photoreactions as a driving force of molecular self-assembly

研究代表者

吉田 絵里 (Yoshida, Eri)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60263175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：自己組織化の推進力としてこれまであまり認識されてこなかった“不可逆的な光反応”を用いた新奇なミセル形成法を見出した。自己組織化能を持たないブロック共重合体に対して、その構造の1部を光分解、光転位、もしくは光塩形成させることによって自己組織化を誘発し、ナノサイズの球状ミセルを形成させることに成功した。また、光重合を自己組織化の推進力に用いて、両親媒性ブロック共重合体の生成と同時に自己組織化を起こさせることにより、マイクロサイズのジャイアントベシクルを合成し、新しい生体膜モデルになり得ることを実証した。

研究成果の概要(英文)：A novel micelle formation was established using “irreversible” photoreactions as a driving force of molecular self-assembly. The photolysis, photorearrangement, coupled with photo salt formation served as a driving force of the self-assembly of diblock copolymers to produce nanosized micelles through a change in situ from the nonamphiphilic copolymers into the amphiphilic ones. The photopolymerization also induced the self-assembly of an amphiphilic diblock copolymer to provide microsized giant vesicles. The vesicles had some morphologies of spherical micelles, spherical vesicles, worm-like vesicles, and a bilayer sheet, depending on the composition of the monomer units. The giant vesicles had several similarities to biomembrane not only in their size and structure but also in the stimuli-responsive behavior and membrane permeability, suggesting that the vesicles consisting of the diblock copolymer could be a possible artificial model of the biomembrane.

研究分野：ラジカル重合化学

キーワード：自己組織化 ミセル形成 不可逆的光反応 光分解 光転位 光オニウム塩形成 光重合 ブロック共重合体

1. 研究開始当初の背景

自然界に見られる多くの生体組織は、分子の自己組織化により形成されており、その機能発現は、自己組織化の構造形成と密接に結びついている。自己組織化による分子集合体の最も単純な構造体である球状ミセルは、癌をはじめ疾病治療の薬物運搬体であるナノカプセルとしての応用展開により、近年、その重要性が高まっている。

著者はこれまで、両親媒性高分子の直接的な自己組織化に対して、化学反応により自己組織化を誘発し、球状ミセルを形成させる“間接的自己組織化”について研究を行ってきた。この間接的自己組織化では、自己組織化能を持たない高分子を化学反応により系中で両親媒性高分子に変換し、球状ミセルを形成させる。この方法では、化学反応が自己組織化の推進力となり、1種類の高分子から目的に合わせて幾通りもの両親媒性高分子への変換が可能で、かつこの化学反応によって生じた機能性官能基により、新たな機能を球状ミセルに付与できるといった分子設計上のメリットがある。

2. 研究の目的

自己組織化の推進力としてこれまであまり認識されてこなかった“不可逆的な光反応”をその推進力とすることで、自己組織化により形成される球状ミセルにその光反応特有の機能を付与することを通して、新規なナノ材料設計法を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

ミセル形成に供する分子量の制御されたジブロック共重合体を、4-メトキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (MTEMPO) を触媒とするリビングラジカル重合により合成した。その共重合体の一部に、不可逆的光反応を引き起こす官能基を導入した。この官能基の光反応によりセグメントの溶解性を変化させることで、共重合体の自己組織化を誘発し、球状ミセルを形成させた。光反応は、共重合体の溶液に高圧水銀ランプを室温で光照射することにより行った。ミセルの形成は、光散乱測定、核磁気共鳴測定 ($^1\text{H NMR}$)、透過型および走査型電子顕微鏡観察を併用して確認した。

4. 研究成果

(1) 光分解を自己組織化の推進力とするミセル形成

ポリ(4-*tert*-ブトキシスチレン) (PBSt) とポリスチレン (PSt) からなるジブロック共重合体 (PBSt-*b*-PSt、分子量(Mn)=15000-*b*-97000) について、光分解によって自己組織化が進行するミセル形成を見出した。この共重合体は、塩化メチレン中ではいずれのセグメントに対しても良溶媒となるため、自己組織化を示さない。そこで、この塩化メチレン溶液に、光酸発生剤存在下で光照射を行った結果、直径

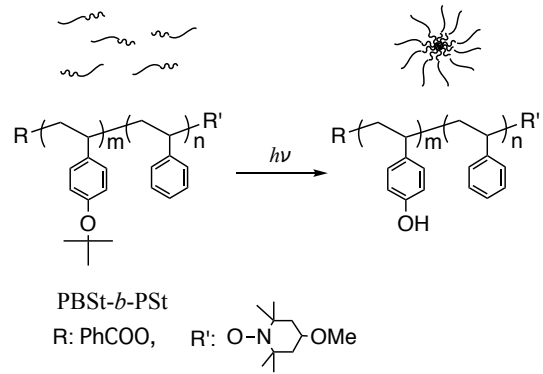


図1. *tert*-ブトキシ基の光分解によるミセル形成

63.0nmの球状ミセルの形成が確認された。 $^1\text{H NMR}$ 解析の結果、このミセル形成は、*tert*-ブトキシ基の光分解により生成した水酸基の水素結合により起こったことが明らかになった(図1)。光酸発生剤の種類によるミセル形成の違いや、共重合体の分子量によるミセルの大きさの制御についても明らかにした。

(2) 光転位を自己組織化の推進力とするミセル形成

光転位反応に、無触媒で進行する光クライゼン転位を選択し、これを駆動力とするミセル形成を見出した。ポリ(4-アリロキシスチレン) (PAST) とPStからなるジブロック共重合体、PAST-*b*-PSt (Mn=14000-*b*-96600) のシクロヘキサン溶液に光照射を行った結果、直径98.1nmのミセルが形成された。 $^1\text{H NMR}$ 解析により、アリロキシ基の光クライゼン転位により、4-アリロキシスチレンユニットが3-アリル-4-ヒドロキシスチレンに変換されたことがわかった。このミセル形成では、アリル基の脱離が競争的に起こり、それにより生じたビニルフェノールユニットもミセル形成に関与していることが明らかになった(図2)。

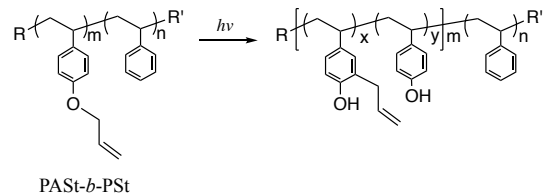


図2. 光クライゼン転位によるミセル形成.

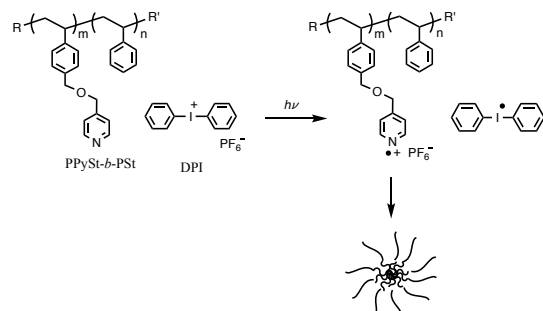


図3. 光オニウム塩形成によるミセル形成

(3) 光オニウム塩形成を自己組織化の推進力とするミセル形成

ポリ(4-ピリジンメトキシメチルスチレン) (PPySt) とPStからなるジブロック共重合体 PPySt-*b*-PSt (Mn=17700-*b*-48700) について、1,4-ジオキサン中、ジフェニルヨードニウム塩 (DPI) 存在下で光照射を行った結果、直径が 68.9nm のミセルが形成された。このミセル形成は、共重合体の側鎖官能基であるピリジン環から、光励起された DPI への 1 電子移動が起こり、それにより形成されたピリジニウム塩が分子間力により凝集することにより起こったことが明らかになった (図 3)。

以上の(1)~(3)までの研究成果は、国際的な学術書である *Encyclopedia of Biocolloid and Bointerface Science* の 1 部に収録され、John Wiley & Sons, Inc. から出版された。

(4) 光重合を自己組織化の推進力とするミセル形成

光重合として、MTEMPO による光リビングラジカル重合を用いた。上述の(1)~(3)の自己組織化と異なり、この自己組織化では、重合により両親媒性ジブロック共重合体が生成と同時に自己組織化し、かつ凝集体形成後も疎水セグメント鎖が生長し続け、その生長にともなって凝集体の形態が変化するという特徴を持つ。両親媒性ジブロック共重合体として、ポリメタクリル酸 (PMAA) を親水セグメントに、メタクリル酸メチル (MMA) とメタクリル酸 (MAA) のランダム共重合体を疎水セグメントにもつ共重合体、PMAA-*b*-P(MMA-*r*-MAA)を用いた。PMAA をプレポリマーとして、MMA と MAA のランダムブロック共重合をアルコール水溶液中で行った結果、重合が分散重合で進行とともに、重合で生成する疎水セグメントである P(MMA-*r*-MAA) が自己組織化し、球状ベシクルを生成した (図 4)。P(MMA-*r*-MAA)セグメント中の MMA/MAA 組成比により、凝集体の形態を球状ミセル、球状ベシクル、虫状ベシクル、分子二重層のシート状と、自在に制御できることがわかった。これらの形態は、自己組織化の推進力である光重合の条件 (共重合体濃度、溶媒のアルコール濃度、攪拌の回転速度等) によっても制御された。これらの各形態について、共重合体の疎水エネルギーを算出することにより、それぞれの形態が形成される要因を明らかにすることができた。一方で、ベシクル中の共重合体の臨界充填形を推定し、その分子設計を通して、生体内の消化器官に見られる微細な絨毛構造を人工的に創製することにも成功した (図 5)。また、ベシクルの刺激応答挙動についても検討を行い、その結果、ベシクルが刺激による崩壊後、再形成される際に、生体膜と同様な出芽分離や細管ネットワーク構造を経由することを見出した。ベシクル膜のイオンに対する透過性の向上を目的として、疎水セグメ

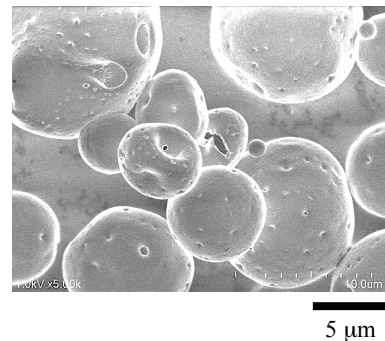
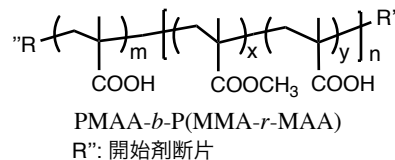


図 4. 光重合誘発型自己組織化により得られたジャイアントベシクル。

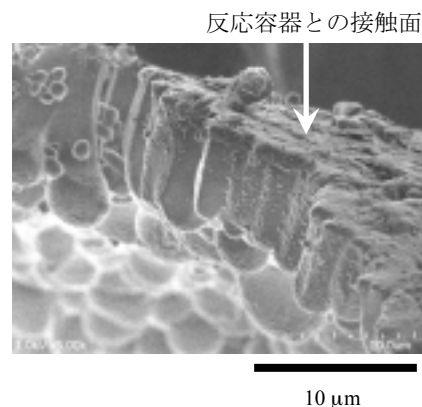


図 5. ジブロック共重合体の自己組織化により形成された絨毛構造。

ントにイオン性モノマーユニットを導入した結果、ベシクルの膜中にイオン性モノマーユニットが自己組織化して細孔が形成され、イオン透過性が向上したことがわかった。さらに、このイオン性モノマーユニットと高分子電解質との相互作用を利用して、膜動輸送の際の発芽分離をベシクル膜上で発現させることにも成功した。このように、ジブロック共重合体からなるジャイアントベシクルが、生体膜と多くの類似性を持つことを実験的に示し、このジャイアントベシクルが新奇な生体膜モデルになり得ることを実証した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Eri Yoshida, Preparation of giant vesicles containing quaternary ammonium salt of 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate through photo nitroxide-mediated controlled/living radical polymerization- induced self-assembly. *J. Polym. Res.*, 査読有, 2018, 25(2), 109, 1-12
doi: 10.1007/s10965-018-1509-3
- ② Eri Yoshida, Morphology transformation of

- giant vesicles by a polyelectrolyte for an artificial model of a membrane protein for endocytosis, *Colloid Surf. Sci.*, 査読有, 2018, 3(1), 6-11
doi: 10.11648/j.css.20180301.12
- ③ Eri Yoshida, Fabrication of anastomosed tubular networks developed out of fenestrated sheets through thermo responsiveness of polymer giant vesicles, *ChemXpress*, 査読有, 2017, 10(1), 2017, 118, 1-11
<http://www.tsijournals.com/articles/fabrication-of-anastomosed-tubular-networks-developed-out-of-fenestrated-sheets-through-thermo-responsiveness-of-polymer.pdf>
- ④ Eri Yoshida, Worm-like vesicle formation by photo-controlled/living radical polymerization-induced self-assembly of amphiphilic poly(methacrylic acid)-*block*-poly(methyl methacrylate-*random*-methacrylic acid), *Colloid Polym. Sci.* 査読有, 2016, 294, 1857-1863
doi: 10.1007/s00396-016-3935-2
- ⑤ Eri Yoshida, Morphological changes in giant vesicles comprised of amphiphilic block copolymers by incorporation of ionic segments into the hydrophilic block chain, *Cogent Chemistry*, 査読有, 2016, 2, 1212319, 1-16
doi.org/10.1080/23312009.2016.1212319
- ⑥ Eri Yoshida, Giant vesicles comprised of mixed amphiphilic poly(methacrylic acid)-*block*-poly(methyl methacrylate-*random*-methacrylic acid) diblock copolymers, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 3641-3648
doi: 10.1007/s00396-015-3763-9
- ⑦ Eri Yoshida, Enhanced permeability of Rhodamine B into bilayers comprised of amphiphilic random block copolymers by incorporation of ionic segments in the hydrophobic chains, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 2437-2443
doi: 10.1007/s00396-015-3679-4
- ⑧ Eri Yoshida, Fabrication of microvillus-like structure by photopolymerization-induced self-assembly of an amphiphilic random block copolymer, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 1841-1845
doi: 10.1007/s00396-015-3600-1
- ⑨ Eri Yoshida, Morphological changes in polymer giant vesicles by intercalation of a segment copolymer as a sterol model in plasma membrane, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 1835-1840
doi: 10.1007/s00396-015-3577-9
- ⑩ Eri Yoshida, Crosslinking effect of hydrophobic cores on morphology of giant vesicles formed by amphiphilic random block copolymers, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 1275-1280
doi: 10.1007/s00396-015-3519-6
- ⑪ Eri Yoshida, PH response behavior of giant vesicles comprised of amphiphilic poly(methacrylic acid)-*block*-poly(methyl methacrylate-*random*-methacrylic acid), *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 649-653
doi: 10.1007/s00396-014-3482-7
- ⑫ Eri Yoshida, Morphology control of giant vesicles by composition of mixed amphiphilic random block copolymers of poly(methacrylic acid)-*block*-poly(methyl methacrylate-*random*-methacrylic acid), *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2015, 293, 249-256
doi: 10.1007/s00396-014-3403-9
- ⑬ Eri Yoshida, Morphology transformation of micrometer-sized giant vesicles based on physical conditions for photopolymerization-induced self-assembly, *Supramol. Chem.*, 査読有, 2015, 27, 274-280
doi: 10.1080/10610278.2014.959014
- ⑭ Eri Yoshida, Elucidation of acceleration mechanisms by a photosensitive onium salt for nitroxide-mediated photocontrolled/ living radical polymerization, *Open J. Polym. Chem.*, 査読有, 2014, 4, 47-55
doi: 10.4236/ojpcem.2014.43006
- ⑮ Eri Yoshida, Hydrophobic energy estimation for giant vesicle formation by amphiphilic poly(methacrylic acid)-*block*-poly(alkyl methacrylate-*random*-methacrylic acid) random block copolymers, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2014, 292, 2555-2561
doi: 10.1007/s00396-014-3297-6
- ⑯ Eri Yoshida, Fission of giant vesicles accompanied by hydrophobic chain growth through polymerization-induced self-assembly, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2014, 292, 1463-1468
doi: 10.1007/s00396-014-3216-x
- ⑰ Eri Yoshida, Morphology control of giant vesicles by manipulating hydrophobic-hydrophilic balance of amphiphilic random block copolymers through polymerization-induced self-assembly, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2014, 292, 763-769
doi: 10.1007/s00396-013-3154-z
- ⑱ Eri Yoshida, Giant vesicles prepared by nitroxide-mediated photo-controlled/living radical polymerization-induced self-assembly, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2013, 291, 2733-2739
doi: 10.1007/s00396-013-3056-0
- ⑲ Eri Yoshida, Nitroxide-mediated photo-controlled/living radical polymerization of methacrylic acid, *Open J. Polym. Chem.*, 査読有, 2013, 3, 16-22
doi: 10.4236/ojpcem.2013.31004.
- ⑳ Eri Yoshida, Electrostatic cross-linking-induced self-assembly of poly(allylamine)

hydrochloride) using Allura Red AC, *Colloid Polym. Sci.*, 査読有, 2013, 291, 993-1000
doi: 10.1007/s00396-012-2821-9

[学会発表] (計 18 件中、招待講演 9 件)

- ① Eri Yoshida, Giant vesicles supporting amino groups on hydrophilic shells prepared by photo-controlled/living radical polymerization-induced self-assembly of amphiphilic block copolymers (招待講演), *3rd Edition of International Conference and Exhibition on Polymer Chemistry (Polymer Chemistry 2018)* (EuroSciCon), 2018 年 3 月, Vienna, Austria
- ② 吉田絵里, 両親媒性ブロック共重合体を構成単位とする新規人工生体膜モデル—ジャイアントベシクルの刺激応答挙動, 生命科学系学会合同年次大会 (*ConBio2017*), 2017 年 12 月, 神戸
- ③ Eri Yoshida, Artificial biomembrane models using polymer giant vesicles: Morphological changes and enhanced permeability of the vesicles by incorporation of ionic segments into the polymer amphiphiles (招待講演), *3rd International Conference on Chemical Engineering* (Conference Series-America and Conference Series-UK), 2017 年 10 月, Chicago, USA
- ④ Eri Yoshida, Stimulus-responsive behavior of giant vesicles consisting of amphiphilic diblock copolymers, *253rd Am. Chem. Soc. National Meeting*, 2017 年 4 月, San Francisco, USA
- ⑤ Eri Yoshida, Artificial biomembrane models using giant vesicles formed by self-assembly of amphiphilic block copolymers (招待講演), *Energy Materials on Nanotechnology Meeting on Polymer 2017* (OAHOST (Open-Access Publication and Conference Management by Scientists and for Scientists)), 2017 年 3 月, Auckland, New Zealand
- ⑥ 吉田絵里, 両親媒性高分子の自己組織化を用いる新奇な生体膜モデルの構築 (招待講演), 化学工学会第 81 年会, 女性技術者フォーラム, 2016 年 3 月, 九州
- ⑦ Eri Yoshida, Giant vesicles prepared by photopolymerization-induced self-assembly of amphiphilic random block copolymers (招待講演), *6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS 2015)*, (Asian Society for Colloid and Surface Science), 2015 年 11 月, 佐世保
- ⑧ 吉田絵里, 光リビングラジカル重合系の構築 (招待講演), 第 144 回ラドテック研究会講演会, 一般社団法人ラドテック研究会, 2015 年 11 月, 東京
- ⑨ 吉田絵里, 疎水セグメントの架橋による両親媒性高分子ベシクルの形態変化, 第 66 回コロイドおよび界面化学討論会, 2015 年 9 月, 鹿児島
- ⑩ 吉田絵里, 両親媒性ジブロック共重合体の臨界充填形に基づいたジャイアントベシクルの形態制御, 第 66 回コロイドおよび界面化学討論会, 2015 年 9 月, 鹿児島
- ⑪ Eri Yoshida, Artificial biomembrane models using giant vesicles comprised of amphiphilic random block copolymers, *250th Am. Chem. Soc. National Meeting* 2015 年 8 月, Boston, USA
- ⑫ Eri Yoshida, Polymer Giant Vesicles as Artificial Models for Biomembranes, *Irago Conference 2014*, 2014 年 11 月, 筑波
- ⑬ Eri Yoshida, Micrometer-sized giant vesicles composed of amphiphilic random block copolymers prepared by photopolymerization-induced self-assembly (招待講演), *5th World Congress on Bioavailability and Bioequivalence, Pharmaceutical R & D Summit* (OMICS Group Conferences), 2014 年 9 月, Baltimore, USA
- ⑭ 吉田絵里, 両親媒性ランダムブロック共重合体からなるジャイアントベシクルの形態制御, 第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 2014 年 9 月, 東京
- ⑮ 吉田絵里, 光リビングラジカル重合に誘発される自己組織化による高分子ジャイアントベシクルの合成と形成メカニズム, 第 65 回コロイドおよび界面化学討論会, 2014 年 9 月, 東京
- ⑯ Eri Yoshida, Giant vesicles prepared by nitroxide-mediated photo-controlled/ living radical polymerization-induced self-assembly (招待講演), *2nd International Conference and Exhibition on Materials Science & Engineering* (OMICS Conference), 2013 年 10 月, Las Vegas, USA
- ⑰ 吉田絵里, 自己組織化球状ナノ粒子による超撥水表面処理技術 (招待講演), 「親水・撥水」セミナー (表面凹凸形成による超親水・超撥水化技術) 技術情報協会, 2013 年 9 月, 五反田
- ⑱ 吉田絵里, ニトロキシラジカルを触媒とする光リビングラジカル重合のメカニズムの検討と応用, 吉田絵里, 2013 年光化学討論会, 2013 年 9 月, 松山

[図書] (計 1 件)

- ① Eri Yoshida, Biomimetic polymer aggregates: self-assembly induced by chemical reactions, Chapter 13, in *Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science*, Edited by Hiroyuki Ohshima, 2016, pp.181-194, John Wiley & Sons, Inc.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 絵里 (YOSHIDA, Eri)
豊橋技術科学大学・工学研究科・准教授
研究者番号: 60263175