

刺激応答性高分子

ハンドブック

Stimuli-Responsive Polymers Handbook

監修 宮田 隆志

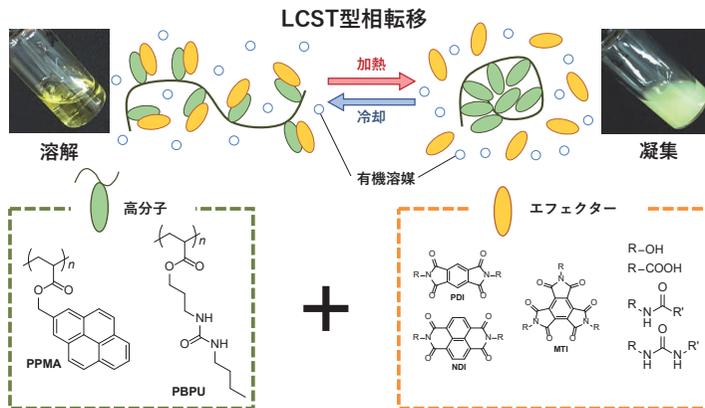


図3 有機溶媒中にて LCST 型相転移を示す 3 成分系高分子溶液の概念図および分子設計 (p.22)

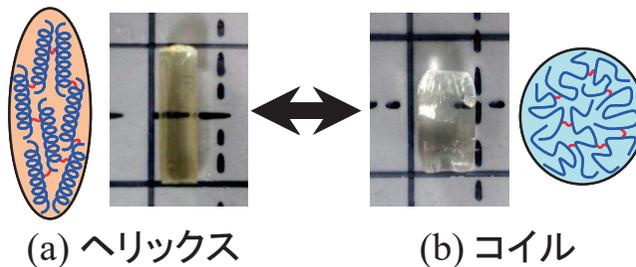


図9 PHEG ゲルのヘリックス-コイル転移とマクロスコピックな形状変化 (p.40)

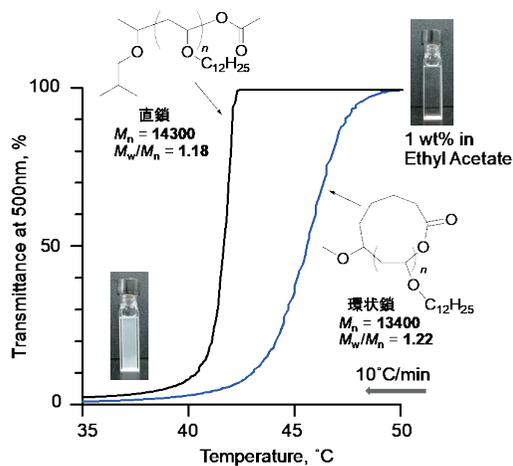


図6 環状開始剤 2 から得られた環状 poly (DDVE) と直鎖 poly (DDVE) の酢酸エチル溶液 (1 wt%) の温度可変透過度測定 (降温速度: 10°C/分) (p.54)

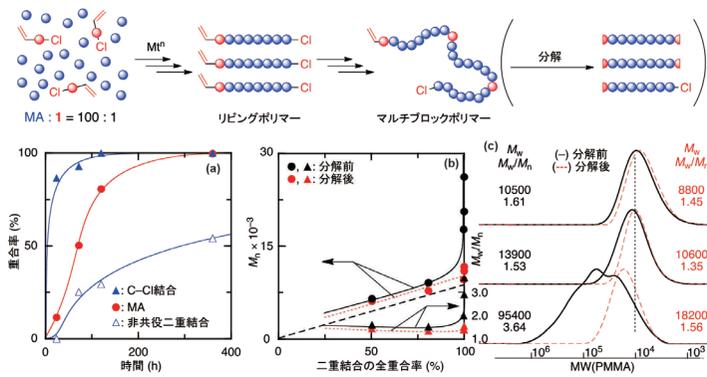


図5 アクリル酸メチルと重付加型モノマー1の連鎖・逐次同時ラジカル重合および得られるマルチブロックポリマーと主鎖エステル結合の分解により生成したポリマーの分子量変化(p.73)

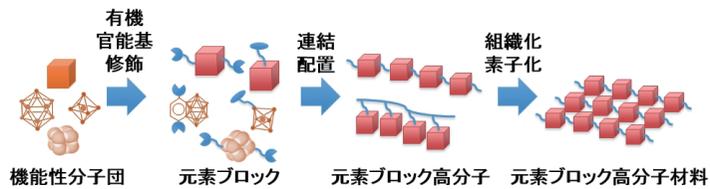


図1 元素ブロック高分子材料創出の模式図 (p.79)



図6 AIE 性高分子を用いた過酸化水素検出のためのプラスチックセンサーの作動機構の模式図 (p.85)
Reproduced from Ref. 24 with permission from The Royal Society of Chemistry.

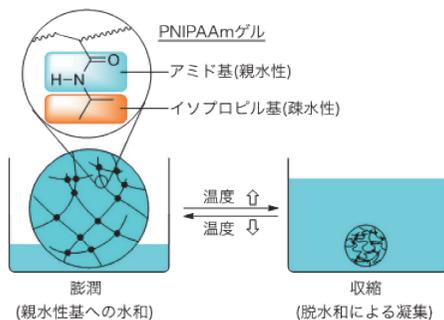


図1 PNIPAAm ゲルの化学構造と温度応答性 (p.96)

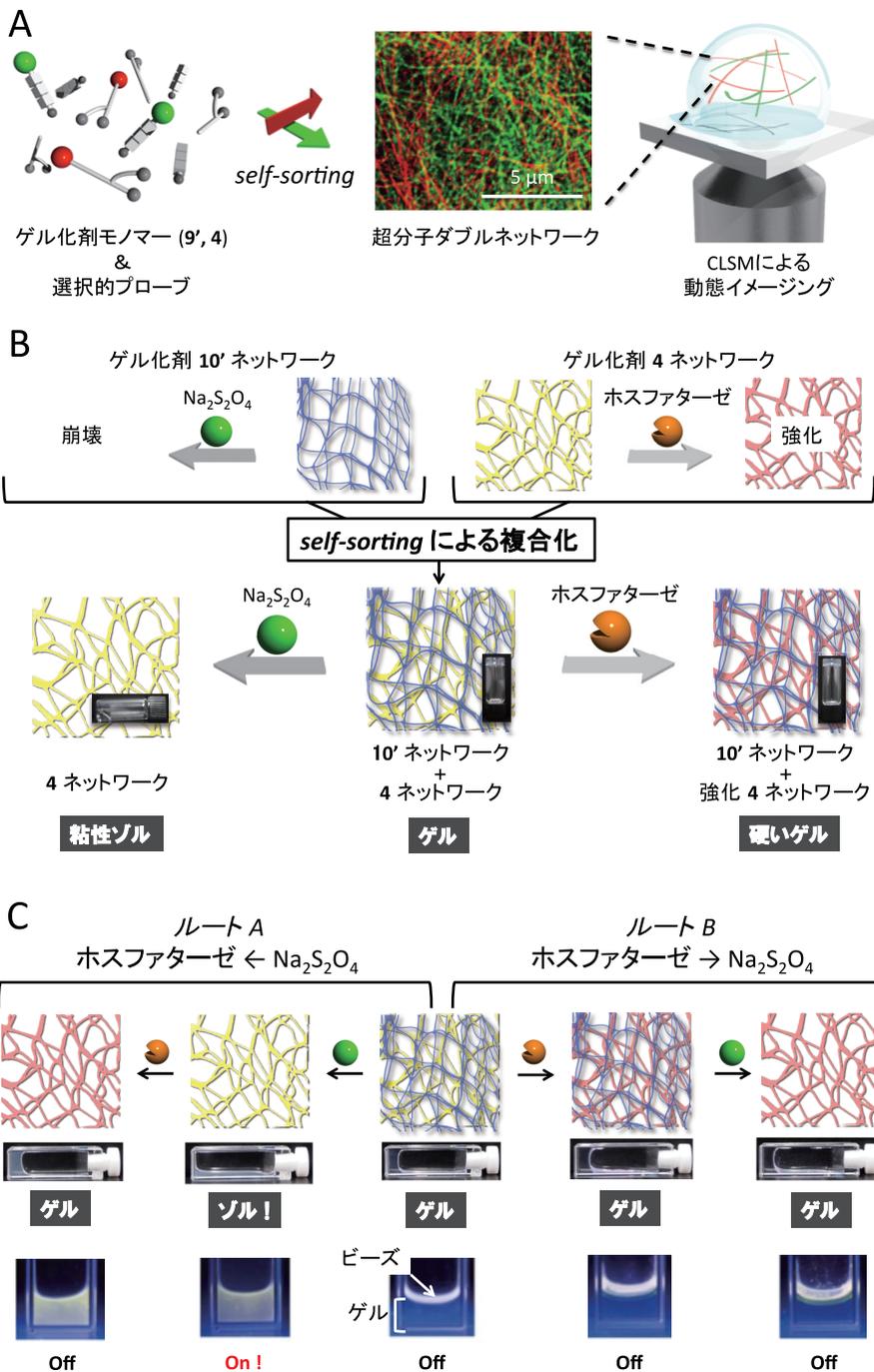


図 6(p.130)

A : 9' と 4 による self-sorting の CLSM 動態イメージング

B : 10' と 4 から形成されるダブルネットワーク超分子ヒドロゲルの刺激応答挙動

C : 10' と 4 から形成されるダブルネットワーク超分子ヒドロゲルの刺激順序認識とナノビーズ取り込み

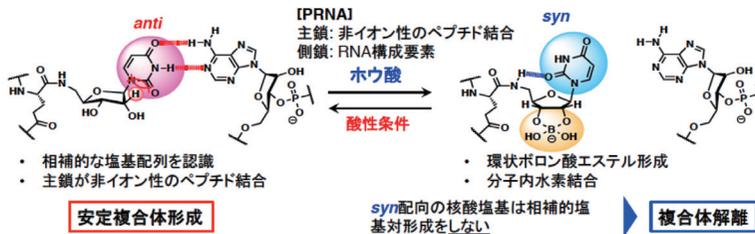


図2 核酸認識の on-off 制御法の概要 (p.148)

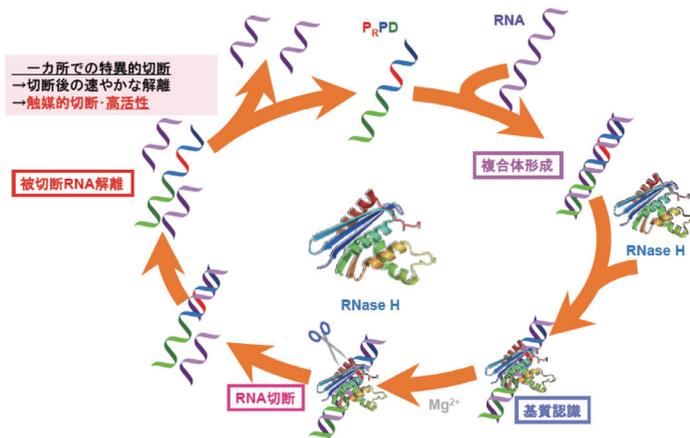


図4 RNaseH を活用した触媒的核酸医薬の概念図 (p.150)

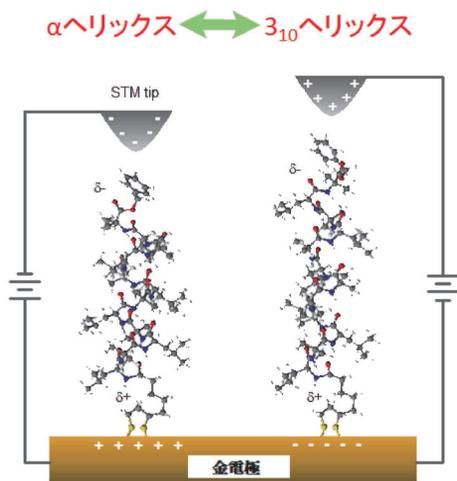


図7 N端で金基板に固定化したヘリックスペプチドを、マイナスのバイアス電圧でSTMチップを掃引すると α ヘリックス構造が観察される。プラスのSTMチップで掃引すると 3_{10} ヘリックス構造が観察され、ヘリックスペプチドは逆ピエゾ効果を示す²⁰⁾。(p.165)

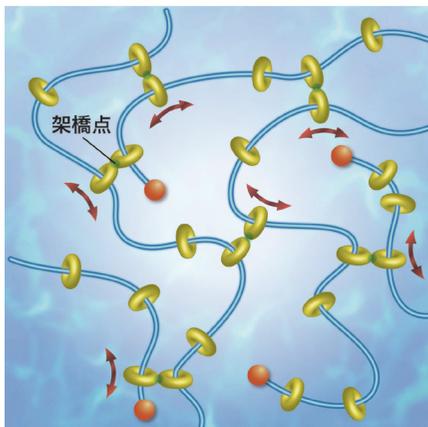


図 1 環動高分子材料の模式図 (p.176)

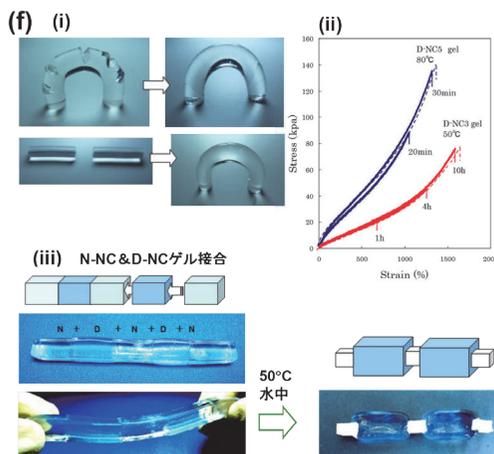


図 9 (f) (i) NC ゲルの自己修復性。(ii) NC3 ゲルおよび NC5 ゲルの 50°C および 80°C での密着保持による自己修復 (応力-歪曲線の回復)。(iii) 温度応答性の異なる NC ゲルの接合後の 50°C 水中での膨潤 / 収縮挙動 (p.191)

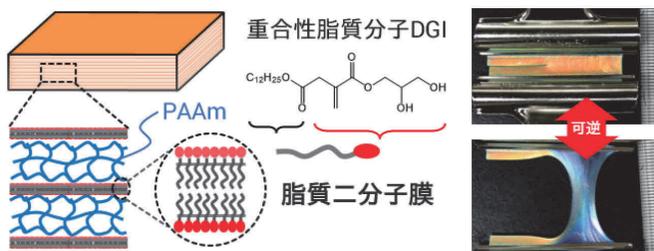


図 6 1次元配向している2分子膜を導入したPAAmゲル。写真はゲル内の2分子膜が亀裂進展を妨げ、引裂くことができない様子を示す。写真の色は規則的な2分子膜由来の構造色²⁵⁾ (p.200)
Adapted with permission from [25]. Copyright (2011) American Chemical Society.

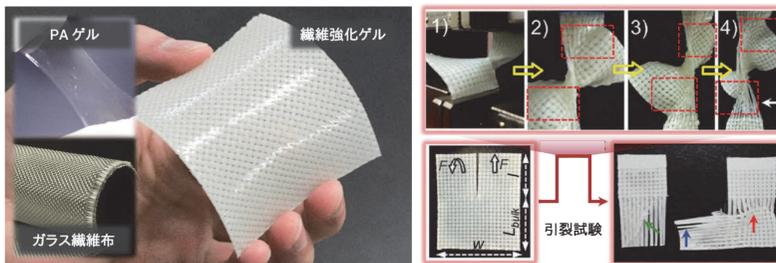


図7 PAゲルとガラス繊維布からなる纖維強化ゲル(左)と引裂試験時の様子(右)¹⁷⁾(p.201)
[17]-Reproduced by permission of The Wiley.

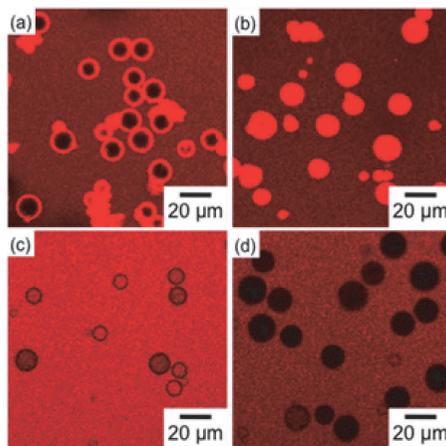


図12 ポリ([MTMA][TFSA]-EGDM)/PBMA (a)、(c)およびポリ([MTMA] Br-EGDM)/PBMA (b)、(d)中空粒子のRhodamine B分散(a)、(b)およびNile red/DMSO(c)、(d)分散状態の共焦点顕微鏡写真 (p.225)

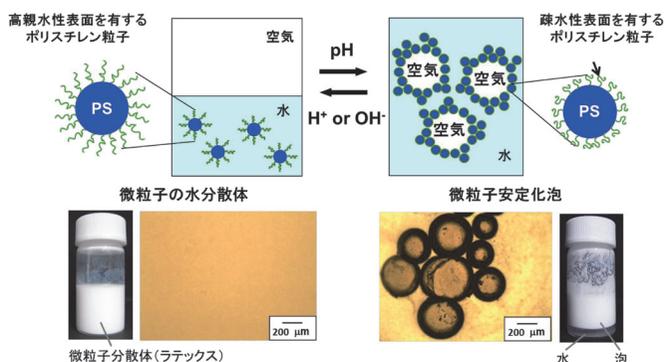


図2 pH 応答性微粒子安定化泡。pH 変化により表面の親水性疎水性バランスがコントロール可能な高分子微粒子を泡安定化剤として利用することで、起泡・消泡の制御が可能な泡が創り出される。(p.247)
Reproduced with permission.^{10(a)} Copyright 2011, American Chemical Society.

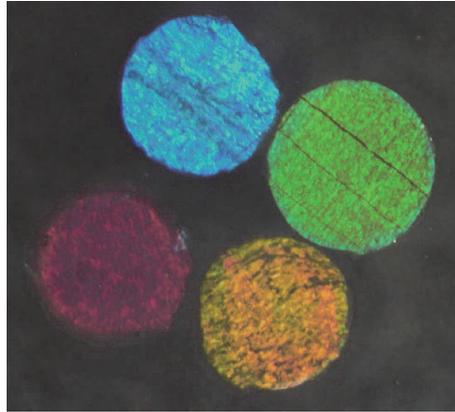


図2 コロイド結晶を鋳型にして調製した構造色を示すポラスゲル(p.256)

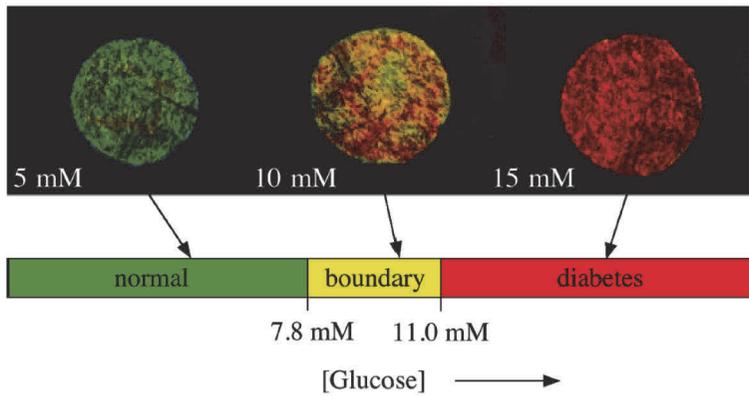


図4 グルコースの濃度に応じて信号の様に色を変える構造発色性ゲル(p.257)

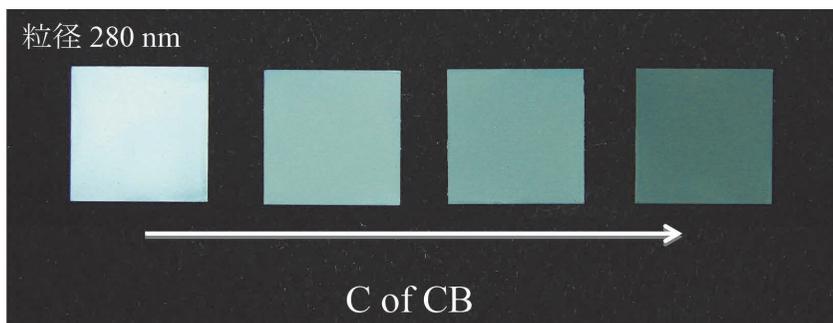


図6 コロイドアモルファス集合体にカーボンブラック (CB) を添加することによる構造発色性の変化(p.258)

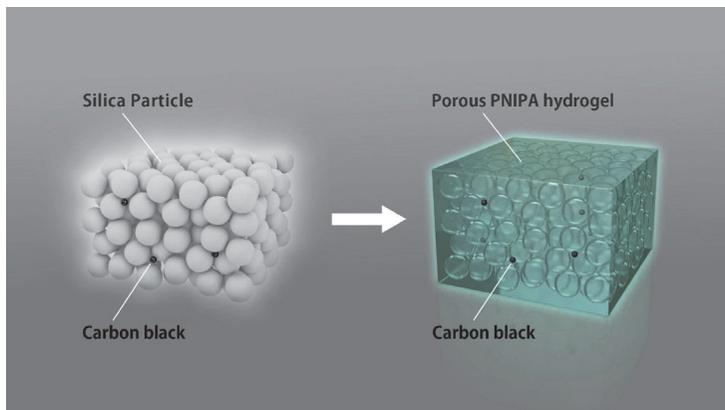


図7 少量のCBを入れたコロイドアモルファス集合体を鋳型にして合成するポーラスなゲル(p.258)

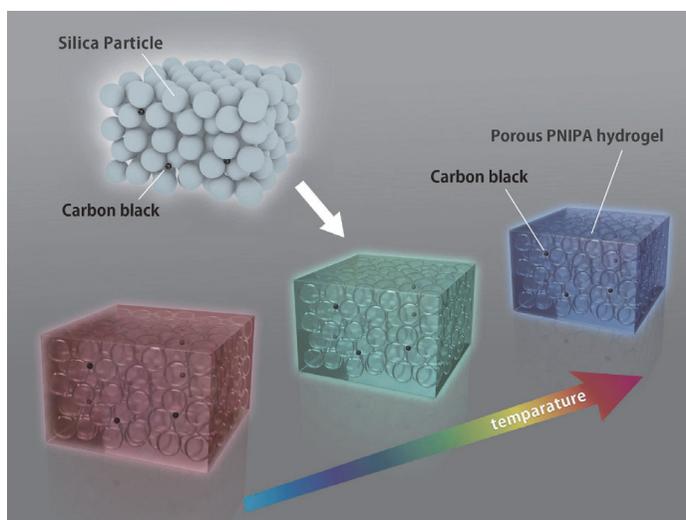


図8 少量のCBを入れたコロイドアモルファス集合体を鋳型にして合成するポーラスなゲルの体積変化に伴う色の変化：このゲルは、温度に応じて色が変わる (p.259)

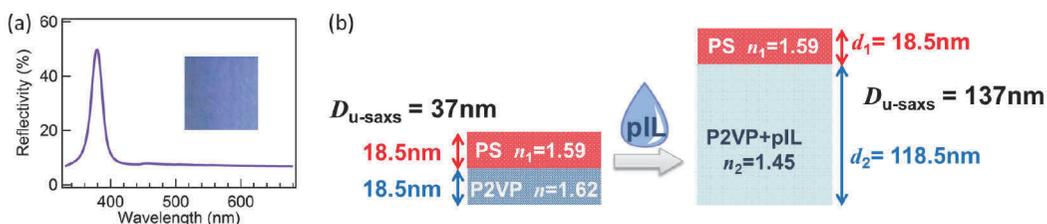


図4 (a) PS-P2VP/pIL フォトニック膜の反射率スペクトル。挿入図は PS-P2VP/pIL フォトニック膜の外観写真。(b) pIL 添加前後のナノ構造の模式図 (p.262)

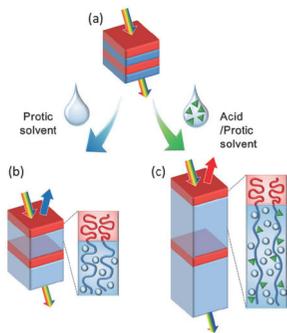


図5 (a) 膨潤させる前のブロック共重合体膜のナノ構造模式図 (b) 不揮発性プロトン性溶媒で膨潤させたブロック共重合体ソフトフォトリック膜、および (c) 不揮発性酸を含有した不揮発性プロトン性液体で膨潤させたソフトフォトリック膜の分子模式図・ナノ構造模式図。(p.263)

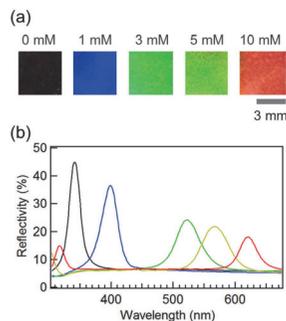


図7 PS-P2VP/TEG、PS-P2VP/(SA/TEG) フォトリック膜の (a) 外観写真と (b) 反射率スペクトル。左から順に PS-P2VP/TEG (0 mM)、PS-P2VP/(SA/TEG) 1 mM、3 mM、5 mM、10 mM。(p.264)

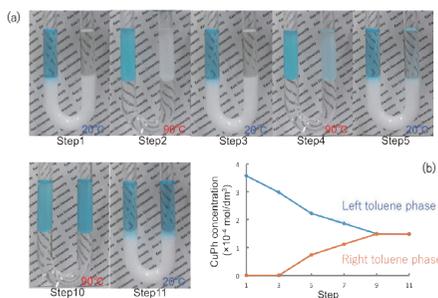


図6 トルエン-水-トルエン三相の U 字管における温度スイングにともなう CuPh の移送現象。(a) 左のトルエン相中の CuPh が温度スイングを繰り返すと右のトルエン相に水相を経由して移動している (b) スイングの繰り返しにともなう左右のトルエン相の CuPh 濃度の変化³²⁾(p.270)

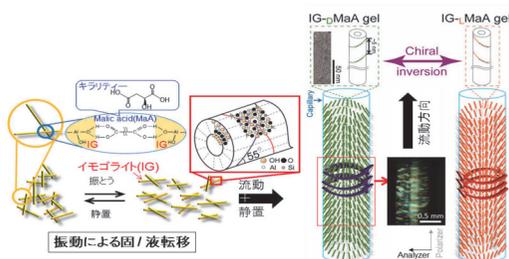


図10 キラルなジカルボン酸とイモゴライトによる巨視的らせん秩序を持つゲル。イモゴライトの架橋点としてキラリティーをもつジカルボン酸(図ではリンゴ酸)を用いると、超分子キラリティーが発現する。このゲルを図8同様に振とう刺激による液化後のずりにより配向させ静置することでイモゴライト表面のらせん秩序に従った巨視的分子秩序が生まれる。これらの構造を証明する詳細な実験データは原著論文²⁴⁾を参照のこと。(p.279)

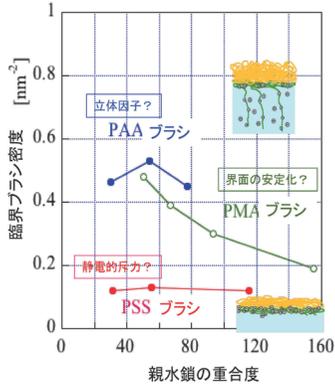


図6 各種水面単分子膜ブラシの臨界ブラシ密度の親水鎖長依存性⁷⁾(p.310)

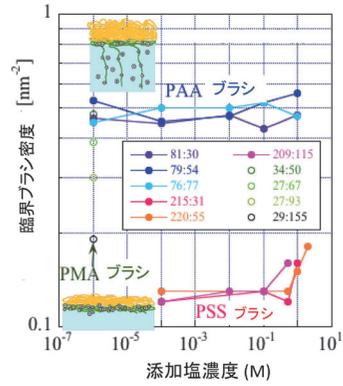


図7 各種水面単分子膜ブラシの臨界ブラシ密度の添加塩濃度依存性⁷⁾(p.310)

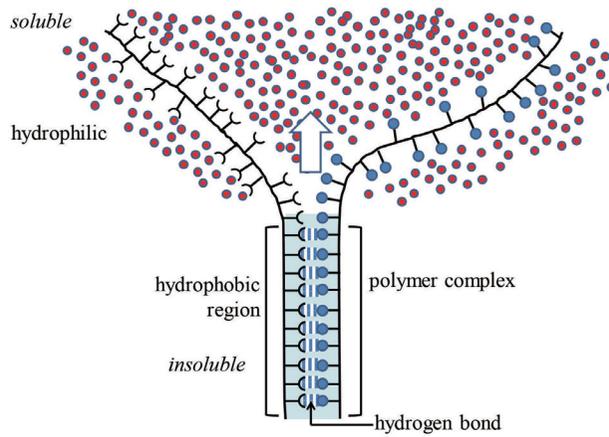


図3 Zipper effect in a polymer complex. (p.360)

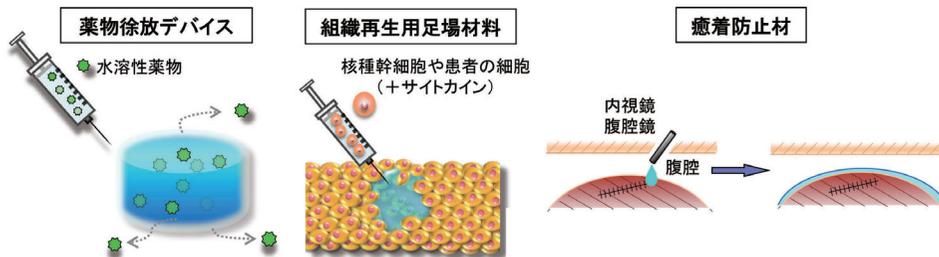


図1 期待される生分解性インジェクタブルポリマーの用途(p.384)

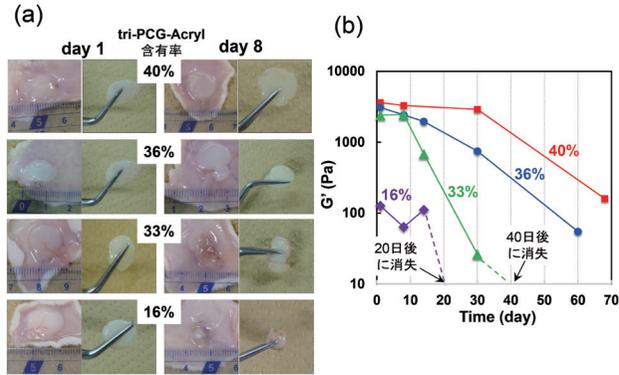


図6 tri-PCG-Acrylの含有率の異なる [tri-PCG/DPMP + tri-PCG-Acryl] ゲルをラット皮下に埋入した後の経過。(a) 1日および8日のゲルの写真 (b) ゲルの弾性率変化²⁹⁾ (p.391)

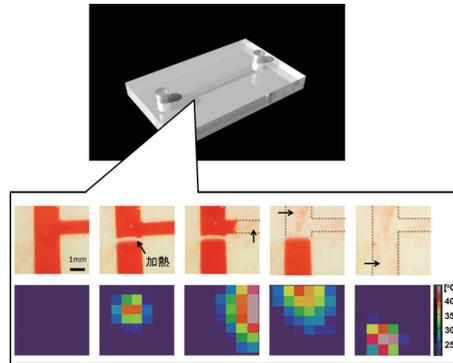


図5 (a) 形状記憶マイクロ流路。局所加熱により流路構造の open-close を制御することができる。(p.398)

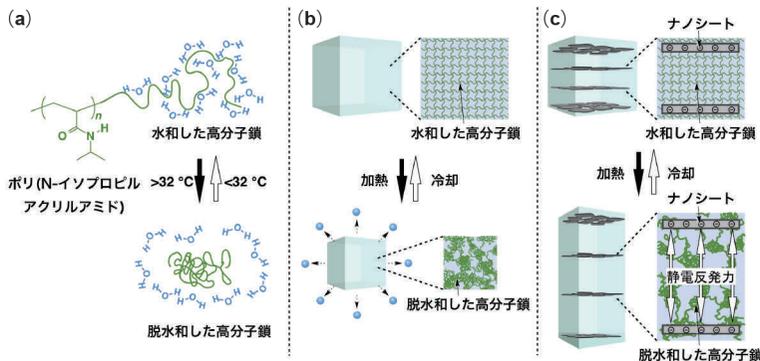


図1 刺激応答性高分子に基づくヒドロゲルアクチュエータ

(a) 典型的な感温性高分子であるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (b) 収縮・膨潤に伴う体積変化を利用した従来のヒドロゲルアクチュエータ (c) 内在する静電反発力の増減を利用した今回のヒドロゲルアクチュエータ (p.400)

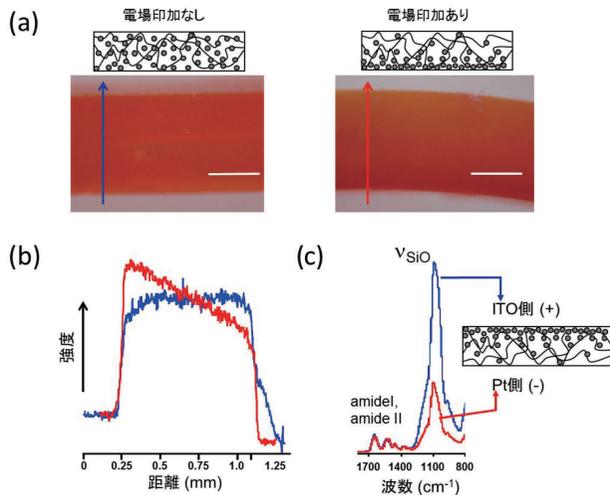


図2 (a) シリカ微粒子内包ゲルの染色試験。(左) 電場印加なし、(右) 電場印加あり。(b) (a,b) の染色強度。(c) ITO側、Pt側からのFT-IR/ATRスペクトル。スケールバーは500 μm。文献8)から一部改編して転載。(p.409)

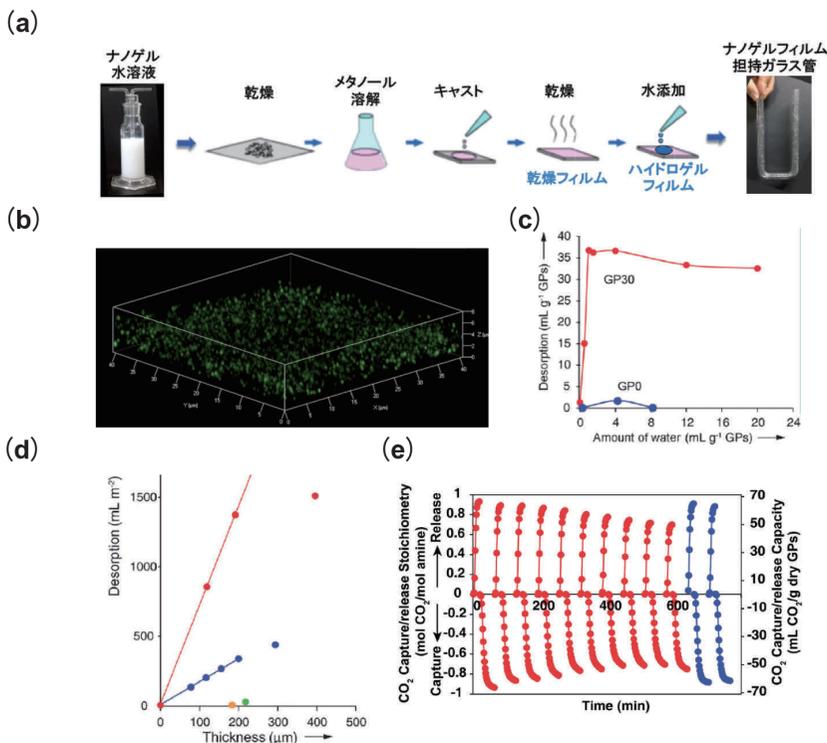


図4 (a) キャスト法によるナノゲルフィルムの作成スキーム (b) 鏡焦点顕微鏡により観察したナノゲルフィルムの内部構造 (c) ナノゲルフィルムのCO₂吸収量に与える水含量の影響 (d) ナノゲルフィルムのCO₂吸収量に及ぼす膜厚の効果 (e) 60°Cの水蒸気飽和とガス中からの可逆的CO₂吸収挙動⁴⁾⁵⁾ (p.424)

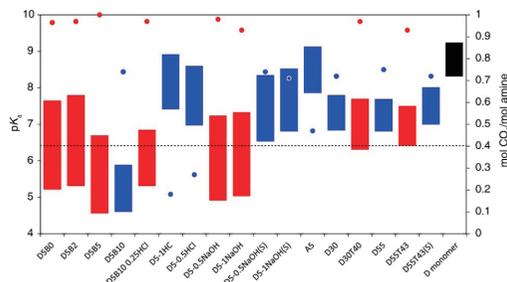


図5 ナノゲル粒子の pK_a 変化幅と可逆的な二酸化炭素吸収効率。棒グラフの上端、下端がそれぞれ 30°C 、 75°C におけるナノゲル内のアミンの pK_a 値(左軸)。プロットは化学量論的な可逆吸収効率を示す(右軸)。ナノゲルの組成および重合条件を下の軸に示す。赤は可逆吸収量のアミンあたりの量論効率が90%以上、青は90%以下。DはDMAPM、TはTBAmの共重合比を示す。重合時にNaOHやHClによりpHを制御したものはSで示す。(p.425)

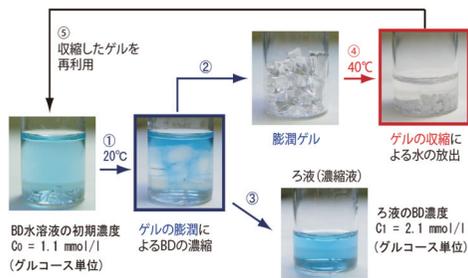


図3 PNIPAゲルを用いたブルーデキストラン(BD)水溶液の濃縮(BD濃度が約2倍になる量のPNIPAゲルを投入)(p.433)



図7 PTEGA-金網複合ゲルによる味噌の脱水(p.436)

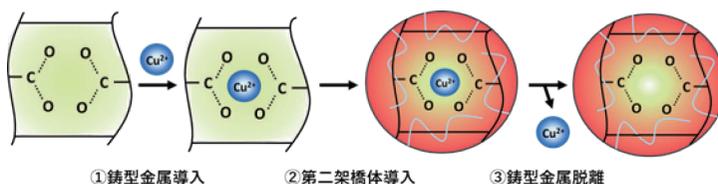


図6 IPN型温度応答性インプリントゲル(p.448)

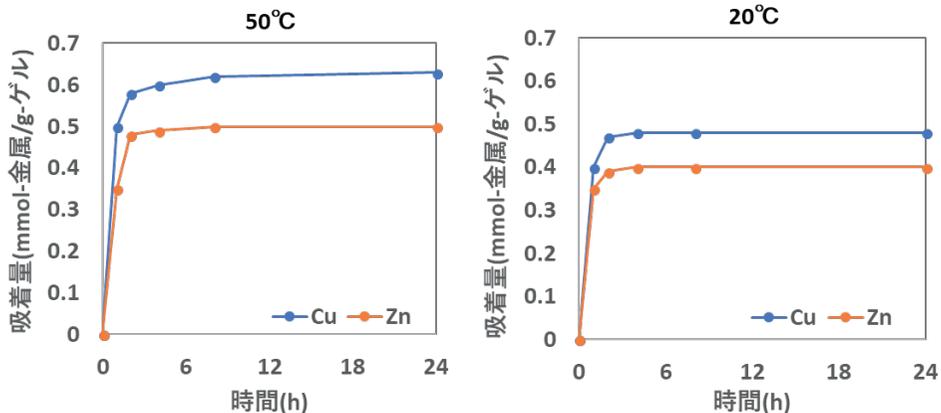


図7 Cu インプリントゲルの Cu²⁺、Zn²⁺吸着量、(左)50°C、(右)20°C (p.448)

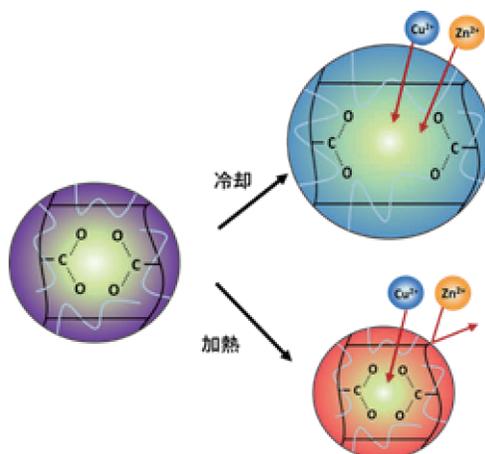


図8 温度変化による鑄型金属選択性(p.449)

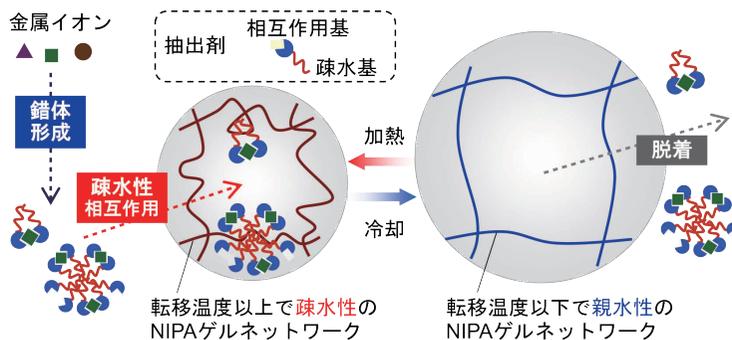


図5 温度応答性ゲルおよび抽出剤を併用する金属イオンの温度スイング固相抽出法の概念図(p.455)

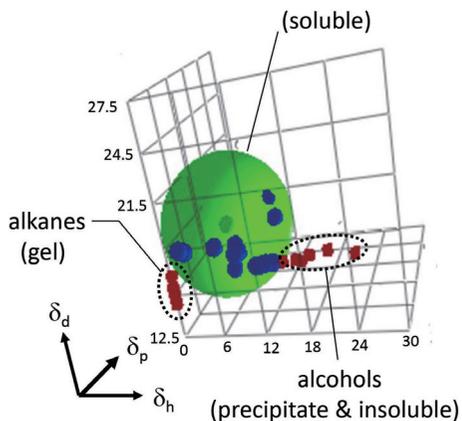


図2 低分子ゲル化剤(1)の Hansen 球 (p.459)

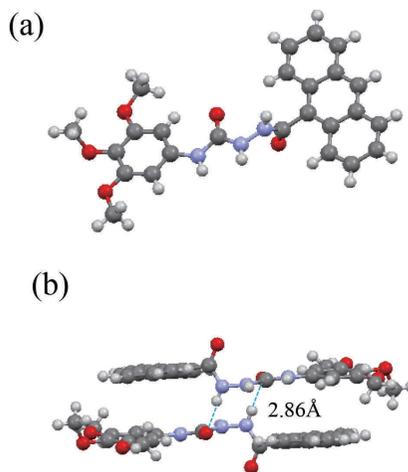


図13 参照化合物の単結晶 X線解析 ((a) アントラセン面とアミド基の直交 (b) 分子間水素結合) (p.463)

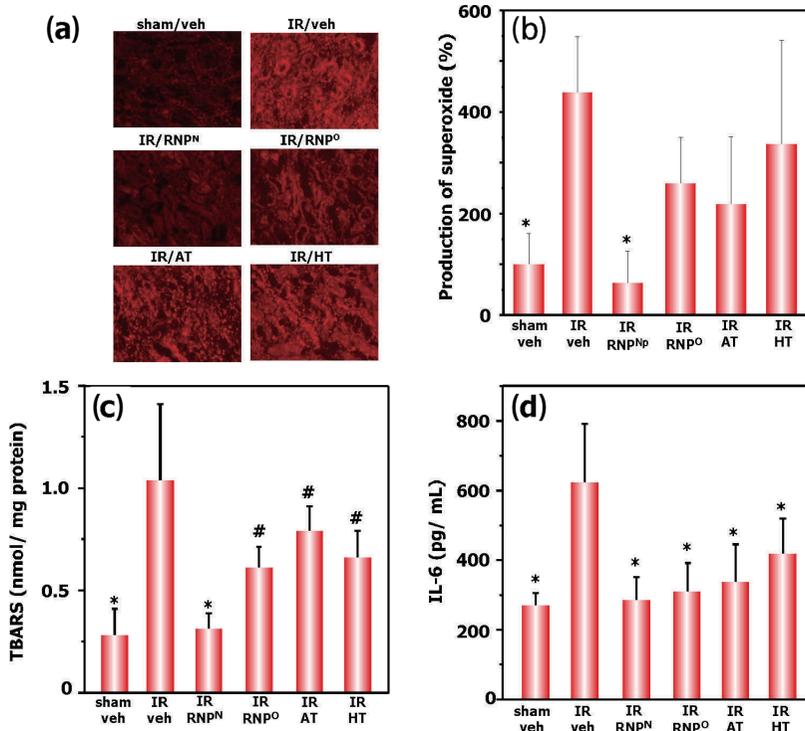


図7 マウス腎臓梗塞再灌流モデルに対する RNP の効果。(a) 腎臓切片のハイドロエチジン染色、(b) スーパーオキシド産生量、(c) 脂質過酸化量、(d) IL-6 産生量。(IR : 脳動脈虚血再灌流 ; AT : アミノ TEMPO ; HT : ヒドロキシ TEMPO)。(p.470)
Elsevier より許可を得て、2) より改変して転載

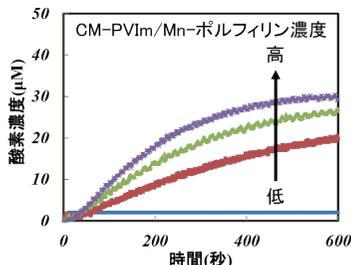


図8 CM-PVIm/Mn-ポルフィリン複合体に H₂O₂ を添加した後の酸素発生量 (p.487)

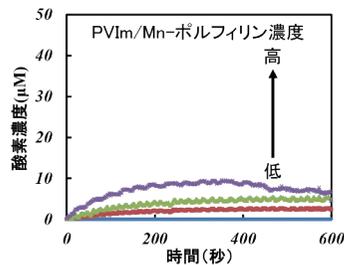


図9 PVIm/Mn-ポルフィリン複合体に H₂O₂ を添加した後の酸素発生量 (p.487)

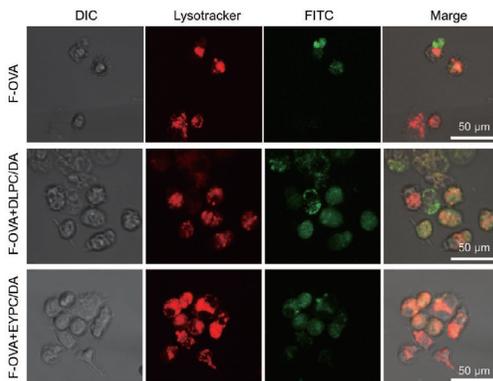


図5 共焦点レーザー顕微鏡によるたんぱくの細胞質デリバリー観察、FITC 修飾オボアルブミン (F-OVA) (緑色)、ライソラッカー (赤色) (p.494)

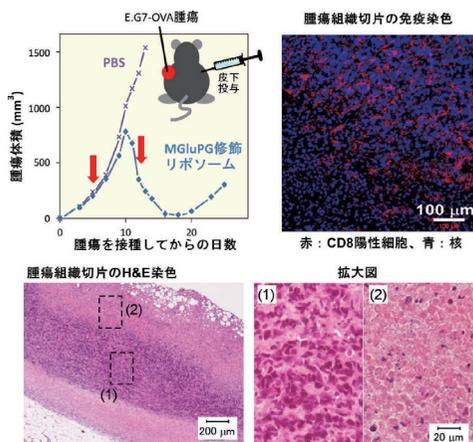


図4 pH 応答性高分子修飾リポソームによる抗腫瘍免疫の誘導。E.G7-OVA 細胞を接種して腫瘍を形成させたマウスに、OVA を封入した MGLuPG 修飾リポソームを 2 回 (5, 12 日目) 皮下投与した。13 日目に腫瘍組織を回収し、切片の免疫染色と H&E 染色を行った。腫瘍組織への CD8 陽性細胞の浸潤が確認され、核が損傷を受けた細胞 (1) ・アポトーシスして核を失った細胞 (2) が確認された。(p.503)

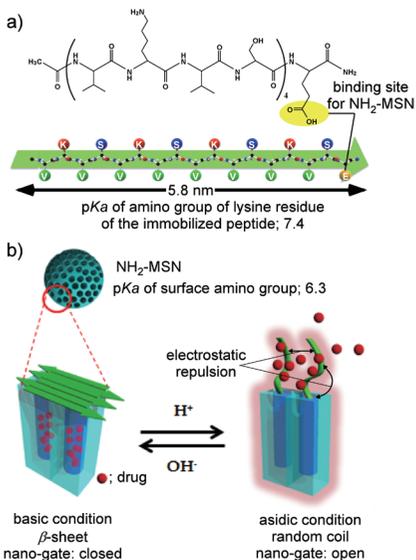


図 8 a) ナノゲートペプチド, Ac-(VKVS)₄E-NH₂ (V ; バリン, K- リジン, S- セリン, E- グルタミン酸) の分子構造と、b) NH₂-MSN 表面での pH に伴う二次構造変化を利用した、メソ細孔開閉機構の模式図。NH₂-MSN 表面へのペプチドの固定化は、ペプチドの C 末端グルタミン酸側鎖カルボキシル基と NH₂-MSN 表面アミノ基の縮合反応により行った。塩基性条件で β-シート構造をとることで、メソ細孔を塞ぎ、酸性条件下で、ランダムコイル構造をとることで、メソ細孔を開放する。表面固定化 Ac-(VKVS)₄E-NH₂ のリジン側鎖アミノ基、および MSN 表面固定化アミノ基の pKa はそれぞれ、Pep-MSN 及び NH₂-MSN 分散液の pH 滴定より求めた。水溶液中での Ac-(VKVS)₄E-NH₂ のリジン側鎖アミノ基の pKa は同様に、8.3 と求めた。(p.515)

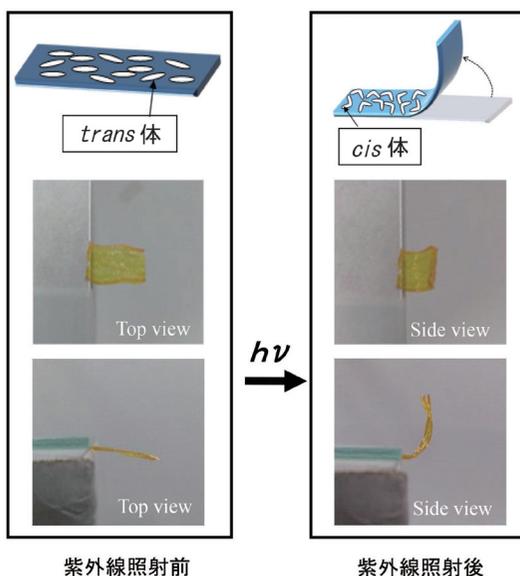


図 7 試料の上方から光照射。光源方向にフィルム試料は湾曲。(p.545)

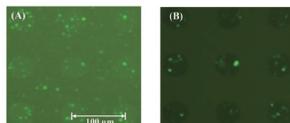


図5 未処理 μAy と $\text{Poly}(\text{macPEG}_{1100})\text{-g-}\mu\text{Ay}$ 上での MC および U937 播種 1 day 後の蛍光顕微鏡像； (A)未処理 μAy , (B) $\text{Poly}(\text{macPEG}_{1100})\text{-g-}\mu\text{Ay}$: MC ; 1.0×10^5 cells/well(ハム F-12 培地, 500 μL) ; U937 細胞 2.0×10^5 cells/well(RPMI1640 培地, 500 μL) (p.569)

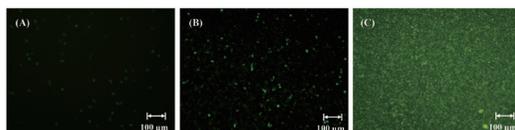


図6 $\text{Poly}(\text{macPEG})\text{-g-}\mu\text{Ay}$ 上 MC および U937 融合後、BS 添加 RPMI1640 培地中選択培養後の蛍光顕微鏡像； (A)レーザー未照射 (B)パルスレーザー出力 (1.5 A、5 pulses、500 Hz) (C)パルスレーザー出力 (1.8 A、5 pulses、500 Hz) U937 細胞； : MC ; 1.5×10^5 cells/well(ハム F-12 培地、500 μL) ; U937 細胞 4.0×10^5 cells/well(RPMI1640 培地、500 μL) 18days.(p.571)

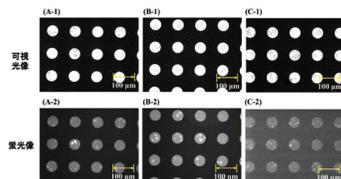


図7 $\text{Poly}(\text{macPEG})\text{-g-}\mu\text{Ay}$ 上 U937 細胞への siRNA 導入後の可視光 (A-1、A-2、A-3) および蛍光顕微鏡像 (B-1、B-2、B-3) : [siRNA] = 100 nM ; (A), U937 細胞 ; 5.0×10^5 cells/well (RPMI1640 培地) (1 mL/well) ; (A) [Lipofectamine2000] = 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (B) パルスレーザー照射 (1.5 A、5 pulses、500 Hz) (C) [Lipofectamine2000] = 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、パルスレーザー照射 (1.5 A、5 pulses、500 Hz) (p.572)

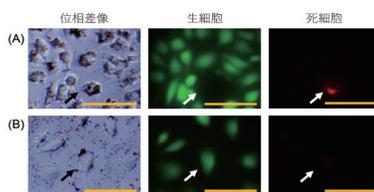


図4 金ナノ粒子を担持したエラスチンデンドリマー (37°C (A)と 25°C (B))の細胞への取り込みと光細胞毒性。矢印は光照射した細胞を示しており、カルセイン-AM とヨウ化プロピジウムを用いて、生細胞を緑色に、死細胞を赤色に染色した。(p.576)

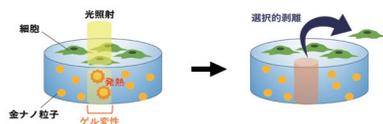


図5 可視光応答性細胞基材における選択的細胞剥離 (p.577)

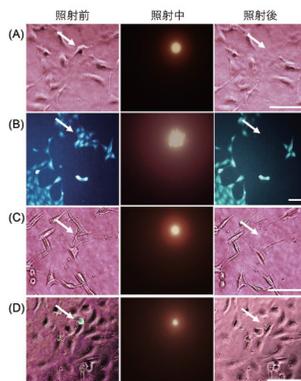


図6 (A) HeLa 細胞、(B) MDCK 細胞 (CellTracker で染色)、(C) SH-SY5Y 細胞、(D) colon26-GFP 細胞 (緑に光っている細胞) と HeLa 細胞の共培養からの光照射による選択的細胞剥離。スケールバーは 100 μm 。矢印は光照射した細胞を示している。(p.578)

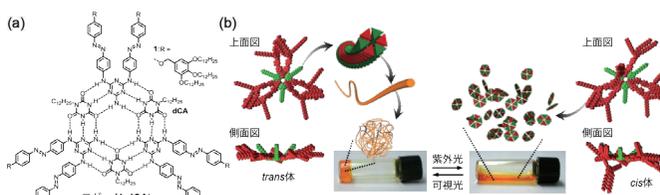


図1 アゾベンゼンロゼットによる光応答性超分子ポリマー。(a) アゾベンゼンを有するメラミンとアルキルシアヌル酸によるロゼット (1-dCA)₃ の分子構造。(b) 光照射による (1-dCA)₃ の超分子ポリマーの可逆的光脱重合・再重合。(p.589)

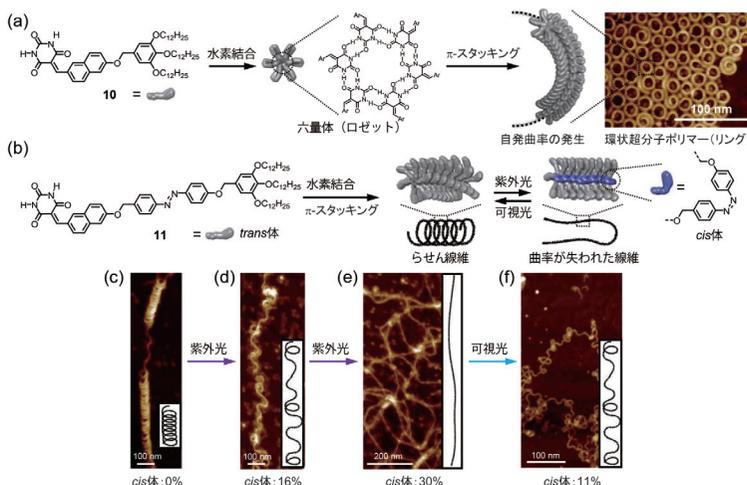


図6 光によりトポロジーの制御が可能な超分子ポリマー。(a) バルビツール酸を置換したナフタレン誘導体 10 の集合体形成。(b) アゾベンゼン部位を導入した分子 11 の集合体の光応答性。(c-f) 紫外光照射によりらせん構造がほどける様子と可視光照射によりランダムに曲率が回復する様子を示した AFM 像。(p.593)

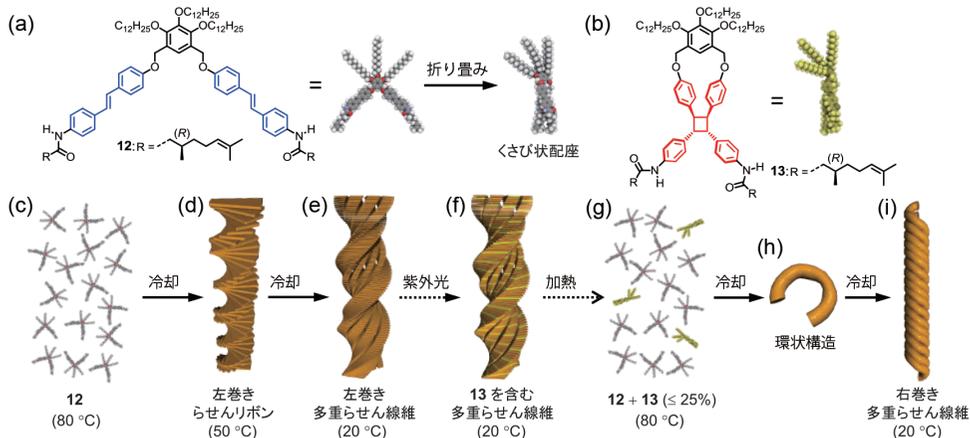


図7 光により超分子キラリティが反転する集合体。(a), (b) 12と12の分子内光二量化により生成する13の分子構造。(c)~(i) 光と熱によるらせん状集合体の超分子キラリティの反転の模式図。(p.595)

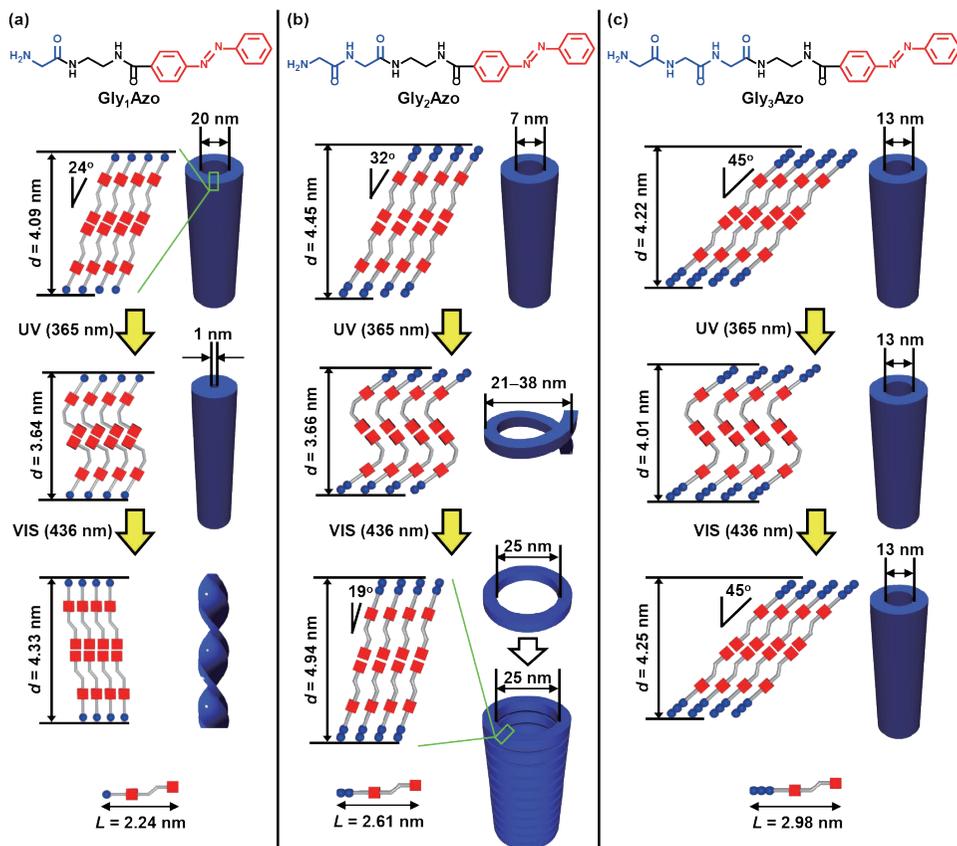


図1 Gly_nAzoの化学構造式。Gly_nAzoの二分子膜から成るナノチューブと光照射によるアゾベンゼン部位の構造異性化によって誘起された形態変化。(p.598)

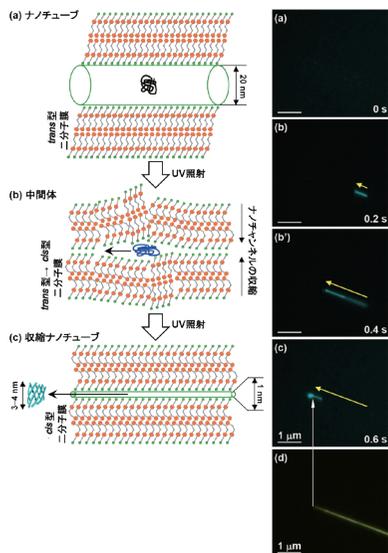


図4 (a), (b), (b'), (c) 紫外光照射による Gly₁Azo から成るナノチューブの収縮に伴う変性 BFP のナノチャンネル内輸送→リフォールディング及び蛍光回復→ナノチャンネルからの放出を捉えた時間分解蛍光顕微鏡像とそれを表した模式図 (d) 蛍光ラベル化したナノチューブの片末端付近を捉えた蛍光顕微鏡像 (p.602)

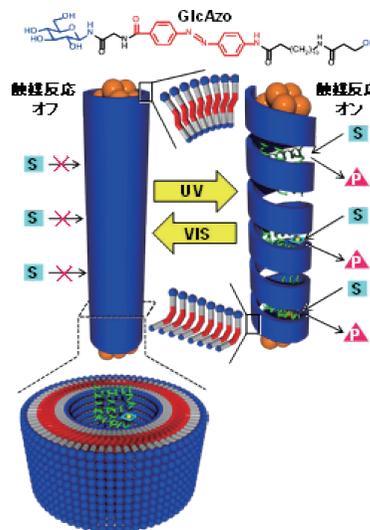


図5 GlcAzo の化学構造式と GlcAzo の単層単分子膜から成るナノチューブの模式図。磁性ナノ粒子でエンドキャッピングした酵素包接化ナノチューブ-ナノコイルをベースにしたバイオリクターと光刺激による触媒反応のオン・オフ制御を表した模式図。(p.603)

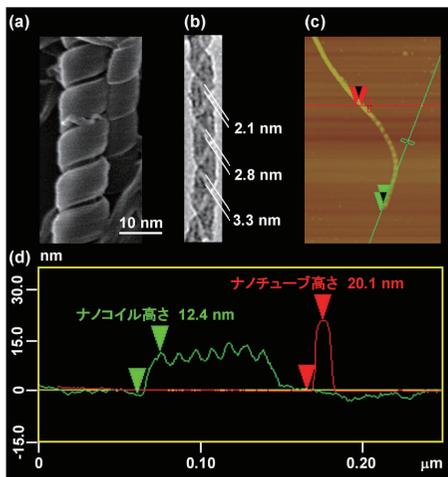


図6 (a), (b) GlcAzo から成るナノチューブの紫外光照射により得られたナノコイルの電子顕微鏡像 (c), (d) 紫外光照射によりナノチューブの末端がナノコイルとなった中間体の原子間力顕微鏡像とその高さプロファイル (p.604)



図7 GlcC₁₈ の化学構造式。GlcC₁₈ の二分子膜から成るナノチューブへの金ナノ粒子の複合化と光温熱機能を利用したナノチューブの崩壊及び包接化フラレンの放出を表した模式図。(a) 金ナノ粒子複合化ナノチューブの電子顕微鏡像。(b) 光照射により崩壊したナノチューブの電子顕微鏡像。(写真左) フラレンを包接したナノチューブの水分散溶液。(写真右) フラレンが沈殿した水溶液。(p.605)

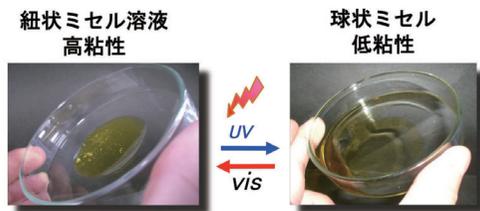


図 8 光応答性界面活性剤 AZTMA を添加した紐状ミセルへの光照射に伴う粘弾性変化 (p.611)



図 13 シリカ粒子の分散状態に及ぼす光開裂性界面活性剤 C8-C-Gly の影響 (p.614)

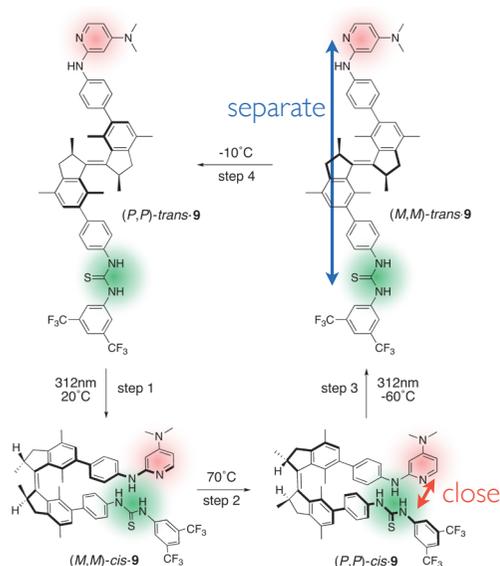


図 5 触媒活性と立体選択性を切り替える光応答性動的酸-塩基複合触媒 (p.621)

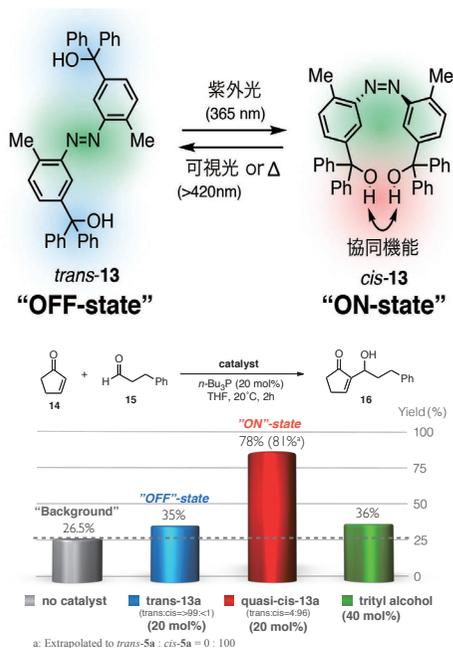


図 6 光応答性ビストリチルアルコール触媒による Morita-Baylis-Hillman 反応の触媒活性制御 (p.622)

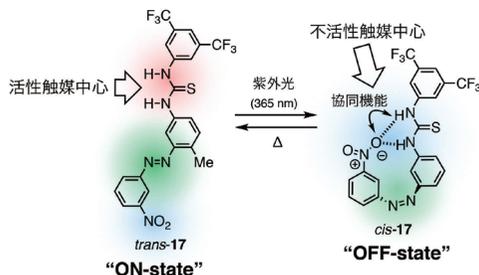


図7 協同機能によって不活性化する光応答性触媒 (p.623)

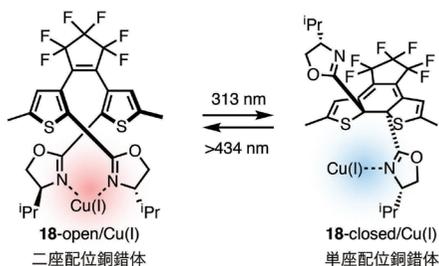


図8 立体選択性を切り替える光応答性動的協同機能触媒 (p.624)

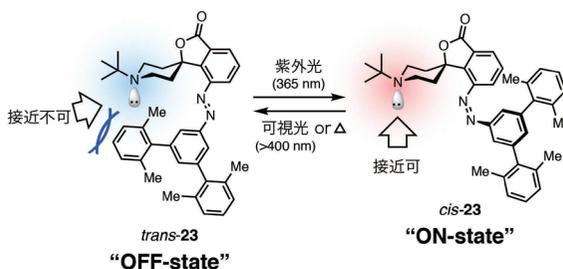


図10 遮蔽環境制御による光応答性動的アミン触媒 (p.625)

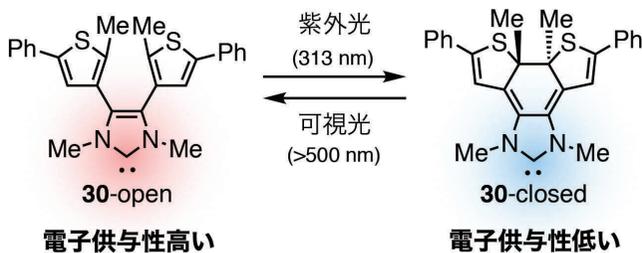


図12 触媒活性中心の電子状態制御による光応答性触媒 cis体の異性か比率は考慮されている？ (p.627)

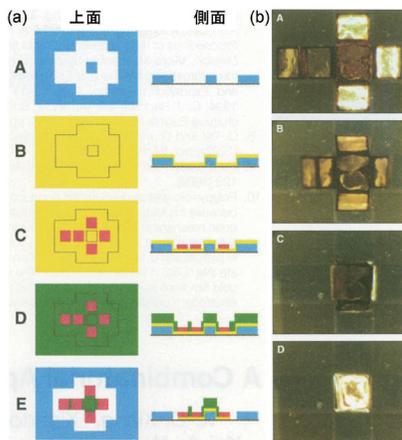


図4 (a) MEMS 技術による PPy マイクロアクチュエータの作製プロセス(A~E)と(b)立方体が閉じる様子(A~D) (p.641)

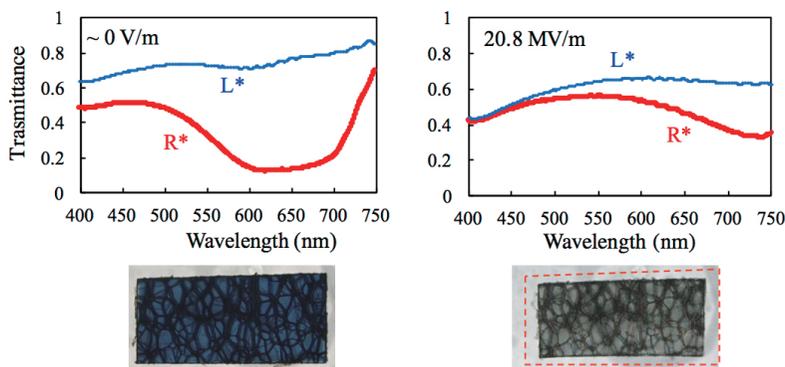


図10 電場印加前後のコレスティックゲルの外観と右および左円偏光の入射光に対する透過スペクトル (p.653)

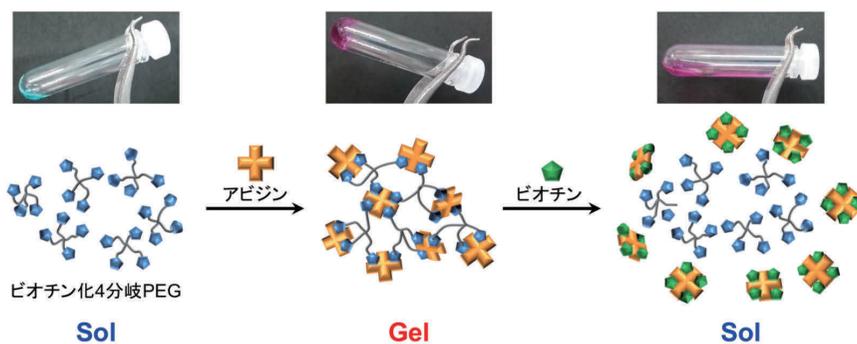


図7 ビオチン化4分岐PEGのアビジンに応答したゾル-ゲル相転移 (p.672)

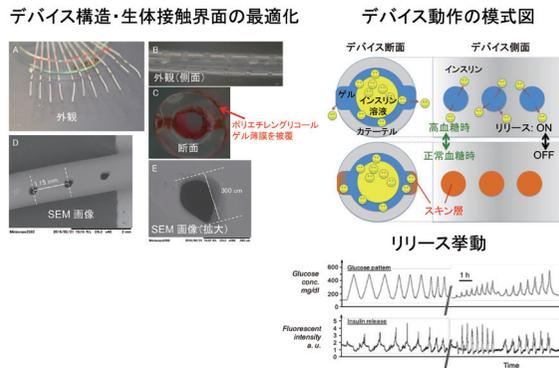


図4 カテーテル融合型「人工膵臓デバイス」の概略 (p.681)

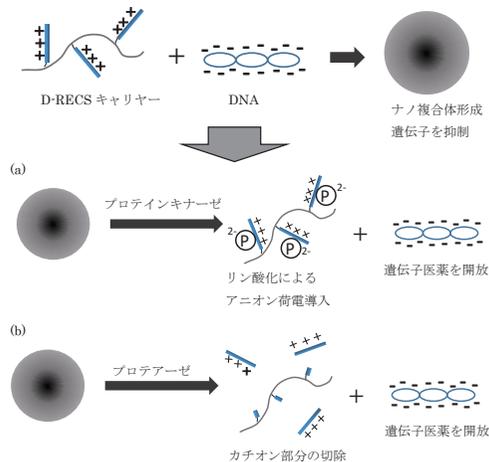


図1 細胞内プロテインキナーゼおよびプロテアーゼにตอบสนองする DDS 概念 (p.707)

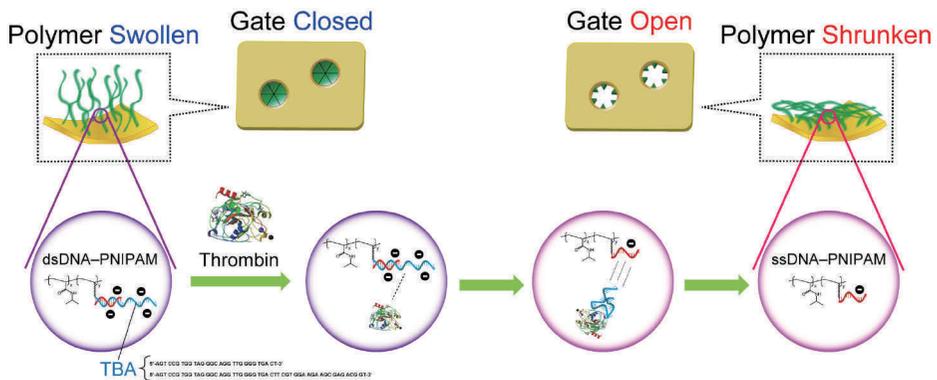


図7 DNA アプタマー機能化ゲート膜の概念図 ³⁸⁾ Reproduced with permission from Y. Sugawara, T. Tamaki and T. Yamaguchi, *Polymer*, 2015, 62, 86–93. Copyright 2015, Elsevier. (p.720)

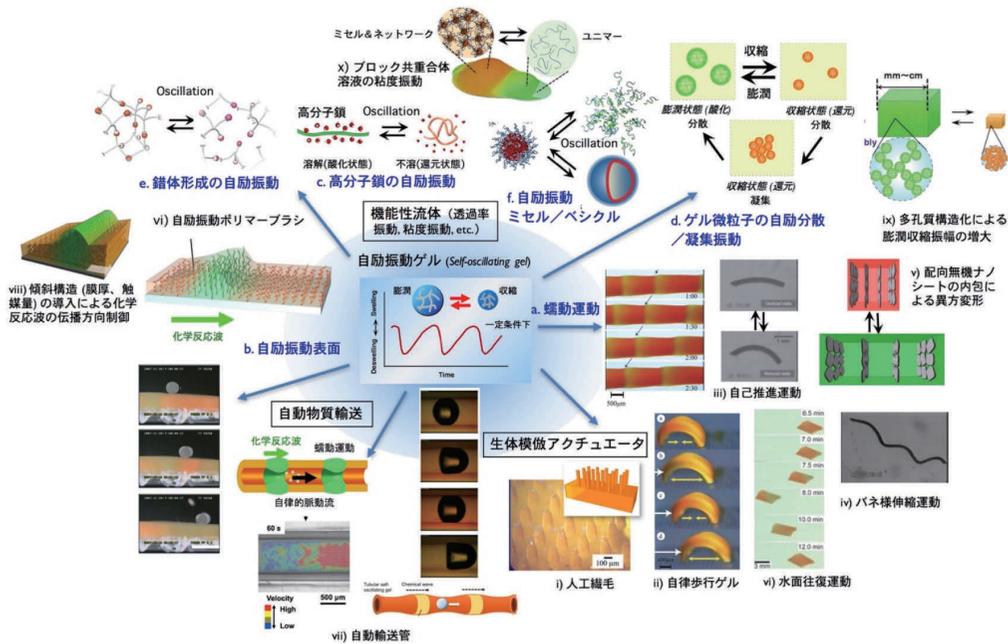


図2 自動振動高分子ゲルの自律機能材料への展開 (p.725)

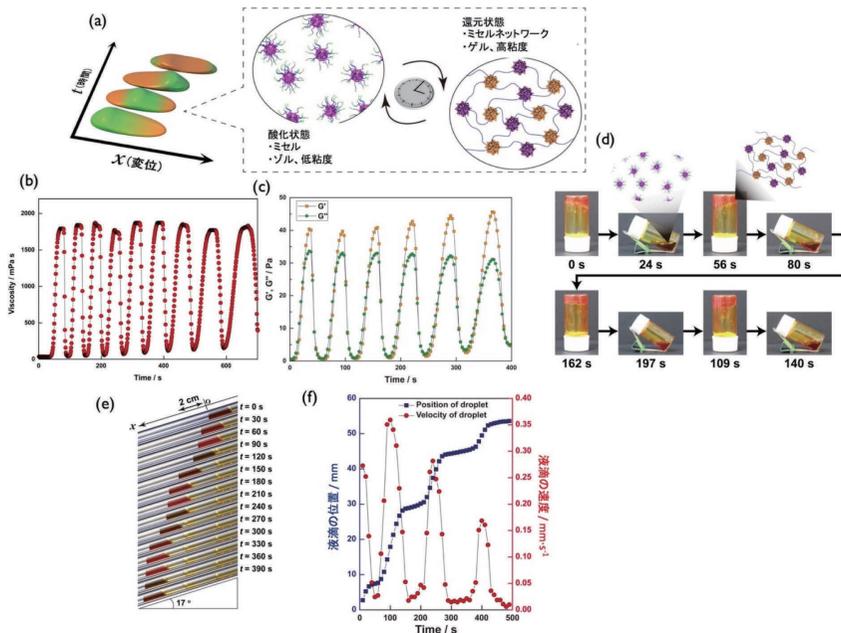


図4 自動的にゾル-ゲル転移する自動振動高分子溶液 (ABC 型 BCP) : (a) 巨視的運動および微視的構造変化の概念図 (b) 溶液の粘度振動挙動 (c) 貯蔵弾性率 (G') と損失弾性率 (G'') の周期的変化 (d) 周期的なゾル-ゲル変化の観察 (e) 傾斜したガラスキャピラリー中における高分子液滴の間歇的な前進運動の様子 (f) (e) における液滴の位置および速度変化 (p.729)

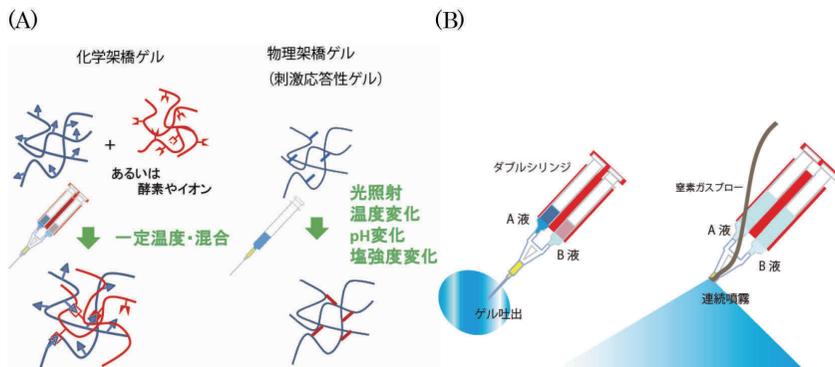


図3 Injectableゲル：(A)化学架橋ゲルと物理架橋ゲル (B)ゲルの利用法 文献13)を改変引用。(p.740)

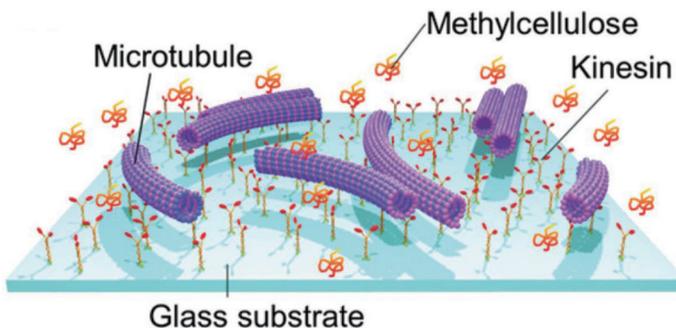


図6 メチルセルロース(MC)存在下での *In vitro* Motility Assay の模式図(p.749)

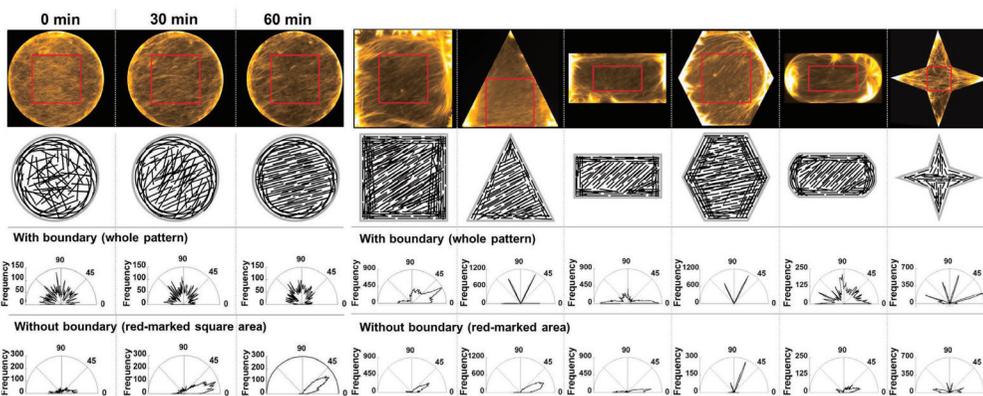


図11 7種類のパターニング基板内における微小管の配向性および自己組織化の観察結果(p.751)

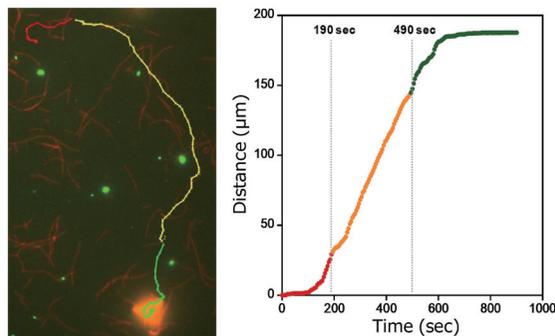


図 12 微小管の並進運動に伴う MOF の並進運動の軌跡と運動速度の推移 (p.752)

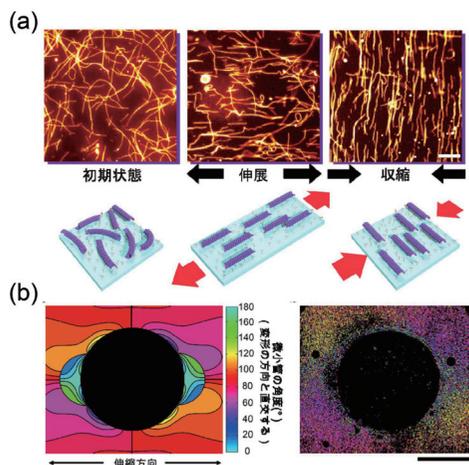


図 13 (a) シリコンゴム基板の変形方向を示す微小管の顕微鏡写真とその模式図 (scale bar : 10 μm)
 (b) 中心に穴の空いた基板を伸縮させた条件における微小管の向きをシミュレーションした結果と実際に行った実験の結果 (scale bar : 500 μm) (p.752)

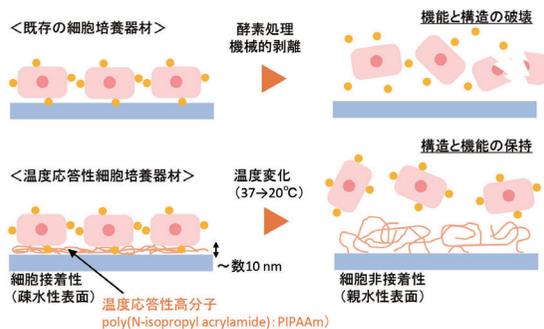


図 2 温度応答性表面による細胞剥離の概念図 (p.766)

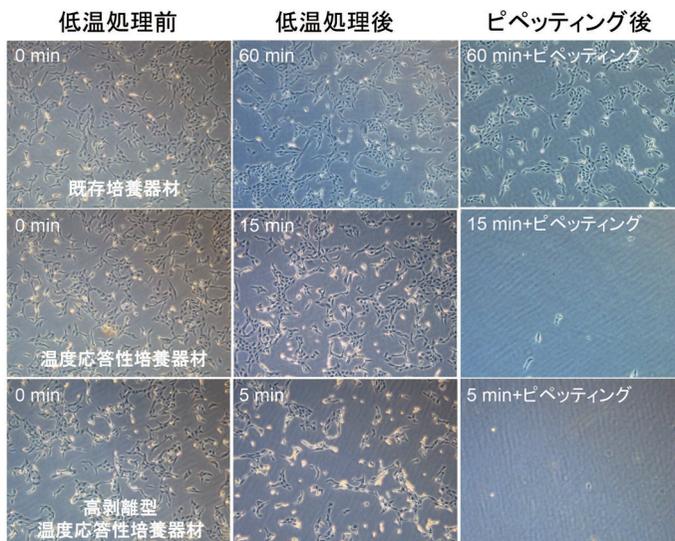


図 4 温度応答性培養器材を用いた Vero 細胞の剥離 (p.767)

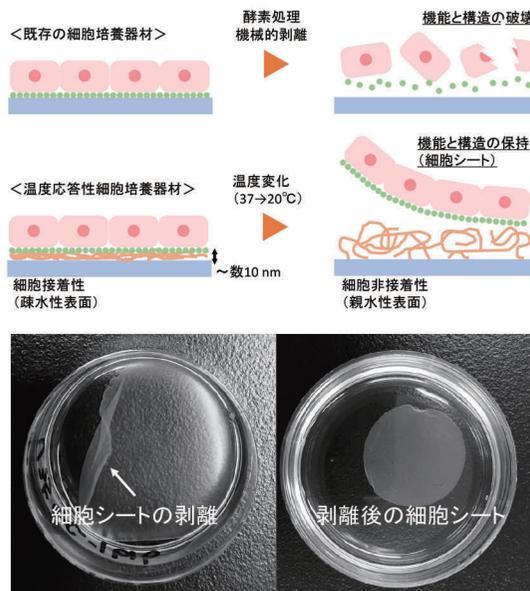


図 9 温度応答性表面による細胞シートの回収 (p.769)

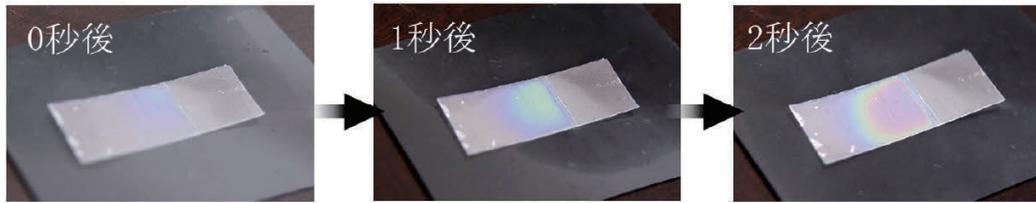


図3 ゲル導入多層フィルムへの呼気吹きつけによる発色変化(p.786)

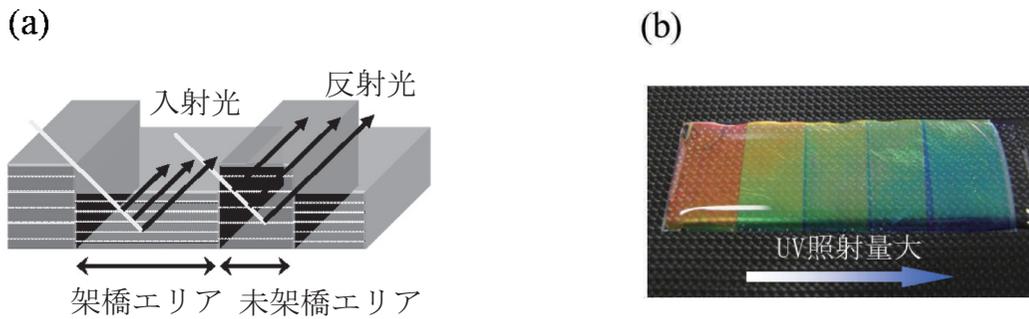


図6 (a)光架橋による膨潤率制御の模式図 (b)紫外線照射量違いにおける発色変化(p.788)

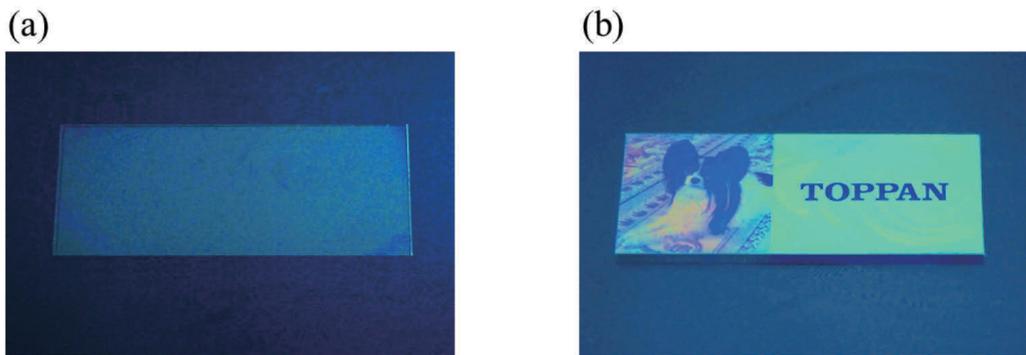


図7 パターニングした湿度応答性カラーフィルム(a)25%RH 雰囲気下(b)90%RH 雰囲気下(p.788)

発刊のことば

刺激応答性高分子に魅せられて約 30 年が過ぎた。筆者が研究というものに少し足を踏み入れた学生時代には、ゲルの体積相転移の発見から約 10 年が経ち、その普遍性が一般的に知られるようになっていた。学術的な研究は少し落ち着いていたが、刺激応答性ゲルとしてドラッグデリバリーシステムやセンサーなどへの応用の可能性が示され、医療分野を中心として応用研究も始められた時期であった。刺激応答性高分子というキーワードがトレンドとなり、研究を始めたばかりの筆者にはとても魅力的な研究対象であった。一方で、刺激応答性高分子の代表である温度応答性高分子としてはポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)が中心であり、当時は刺激応答性高分子の種類もまだ限られていた。そこで、PNIPAAm 以外で温度応答性高分子を設計したいと考え、親水性の異なるモノマーから共重合体ゲルを合成し、その組み合わせによって温度応答性が示されることを報告した。残念ながら、その論文の引用数は多くはないが、刺激応答性高分子に関する筆者の研究の始まりであった。

それから約 30 年が経過し、当時では予想もできなかったような多彩な刺激応答性高分子が報告されている。温度刺激 1 つをとっても、今では分子設計によってさまざまな温度応答性高分子を合成することができる。さらに刺激応答性高分子の応用研究も急激に広がり、医療、環境、エネルギー、ナノテクなど枚挙に暇がない。刺激応答性高分子を利用した細胞制御や高分子ミセルなどは、その特徴を活かしたもっとも成功した例であろう。このような刺激応答性高分子の発展には、精密重合や分析機器の進歩も大きく貢献してきた。最近のトレンドとして自己修復材料に関する研究が世界中で活発化しているが、自ら傷を修復する人工材料の出現は誰も想像できなかったであろう。刺激応答性高分子を利用した分子ロボティクスやマイクロデバイスなど、化学とはまったく異なる他分野の研究者も刺激応答性高分子に魅せられて参入している。刺激応答性を示す低分子や材料システムも多数報告されており、これらも刺激応答性高分子として広く解釈して、本書では可能な限り網羅するように努めた。刺激応答性高分子は、身近な材料やシステムへの応用はもちろん、医療や環境、エネルギー、ナノテク、情報などの幅広い領域での最先端技術材料としても力を発揮し、新しい科学と技術の誕生に大きな役割を果たすはずである。

本書では、刺激応答性高分子の研究において第一線で活躍されている研究者に関連分野の背景から最新の研究動向まで執筆して頂いている。執筆項目は 12 章(序論含)、95 項目に及び、執筆者は 158 名に達している。刺激応答性高分子に関する書籍では最大規模となっている。本書に目を通して頂ければ、刺激応答性高分子の魅力や魅力を堪能でき、そのポテンシャルの高さに今後の発展を期待して頂けると確信している。日本には刺激応答性高分子研究のパイオニアである研究者が揃っており、今なおこの分野を牽引している。本書は、そのような研究者が一斉に顔を揃えているハンドブックであり、この分野の研究者一覧としての重要な役割も果たしている。すでに刺激応答性高分子の研究に携わっている研究者だけではなく、他分野から新たに参入しようとする研究者にもお役に立つはずである。本書が、刺激応答性高分子の科学と技術の発展に貢献することを期待したい。

本書は、多数の著者のご協力によって完成に至ることができた。各執筆者はきわめて多忙であったにもかかわらず、快く執筆していただいたことに対して、監修者として心から御礼申し上げたい。また、本書の企画提案から出版に至るまで終始、熱意を持ってご協力下さった(株)エヌ・ティー・エスの吉田隆代表取締役と関博実氏、そして企画グループの方々に深謝したい。

2018 年 12 月

宮田 隆志

監修・執筆者一覧(敬称略)

【監修者】

宮田 隆志 関西大学化学生命工学部 教授

【執筆者】(掲載順)

納谷 昌実 北海道大学大学院総合化学院
 小門 憲太 北海道大学大学院理学研究院 助教
 佐田 和己 北海道大学大学院理学研究院 教授
 清水 秀信 神奈川工科大学応用バイオ科学部 教授
 岡部 勝 神奈川工科大学応用バイオ科学部 教授 / 学部長
 猪股 克弘 名古屋工業大学大学院工学研究科 教授
 則包 恭央 国立研究開発法人産業技術総合研究所電子光技術研究部門 研究グループ長
 大内 誠 京都大学大学院工学研究科 教授
 遊佐 真一 兵庫県立大学大学院工学研究科 准教授
 青島 貞人 大阪大学大学院理学研究科 教授
 金澤 有紘 大阪大学大学院理学研究科 講師
 上垣外正己 名古屋大学大学院工学研究科 教授
 佐藤浩太郎 名古屋大学大学院工学研究科 准教授
 田中 一生 京都大学大学院工学研究科 教授
 権 正行 京都大学大学院工学研究科 助教
 中條 善樹 京都大学名誉教授
 網代 広治 奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構 特任准教授
 川谷 諒 奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科
 伊田 翔平 滋賀県立大学工学部 助教
 廣川 能嗣 滋賀県立大学 理事長 / 学長
 大塚 英幸 東京工業大学物質理工学院応用化学系 教授
 青木 大輔 東京工業大学物質理工学院応用化学系 助教
 高島 義徳 大阪大学高等共創研究院 / 大阪大学大学院理学研究科 教授
 大崎 基史 大阪大学大学院理学研究科 特任助教
 原田 明 大阪大学大学院理学研究科 特任教授 / JST-ImPACT
 田中 航 京都大学大学院工学研究科
 浜地 格 京都大学大学院工学研究科 教授
 山中 正道 静岡大学理学部 准教授

向井 貞篤	京都大学大学院工学研究科 特定准教授
秋吉 一成	京都大学大学院工学研究科 教授
和田 健彦	東北大学多元物質科学研究所 教授
西村慎之介	同志社大学大学院理工学研究科
古賀 智之	同志社大学理工学部 教授
東 信行	同志社大学理工学部 教授
木村 俊作	京都大学大学院工学研究科 教授
有賀 克彦	国立研究開発法人物質・材料研究機構 WPI-MANA 主任研究者 / 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授
伊藤 耕三	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授
原口 和敏	日本大学生産工学部 教授(研究所)
高橋 陸	北海道大学大学院生命科学院
龔 劍萍	北海道大学大学院先端生命科学研究院 / 国際連携研究教育局 (GI-CoRE) 教授
酒井 崇匡	東京大学大学院工学系研究科 准教授
Li Xiang	東京大学物性研究所 助教
榊原 圭太	京都大学化学研究所 助教
辻井 敬巨	京都大学化学研究所 教授
南 秀人	神戸大学大学院工学研究科 准教授
森 秀晴	山形大学大学院有機材料システム研究科 教授
西澤佑一朗	信州大学繊維学部
鈴木 大介	信州大学繊維学部 准教授
呉羽 拓真	信州大学繊維学部
松井 秀介	信州大学繊維学部
渡邊 拓巳	信州大学繊維学部
藤井 秀司	大阪工業大学工学部 教授
中村 吉伸	大阪工業大学工学部 教授
竹岡 敬和	名古屋大学大学院工学研究科 准教授
野呂 篤史	名古屋大学大学院工学研究科 講師
松下 裕秀	名古屋大学 理事 / 名古屋大学大学院工学科 教授
今井 宏明	慶應義塾大学理工学部 教授
敷中 一洋	国立研究開発法人産業技術総合研究所化学プロセス研究部門 主任研究員
高松久一郎	山形大学大学院理工学研究科 研究支援者
川上 勝	山形大学大学院理工学研究科 准教授
古川 英光	山形大学大学院理工学研究科 教授

佐藤 尚弘	大阪大学大学院理学研究科 教授
柴山 充弘	東京大学物性研究所 教授
松岡 秀樹	京都大学大学院工学研究科 准教授
岩井 薫	奈良女子大学名誉教授
春藤 淳臣	九州大学大学院統合新領域学府 准教授
田中 敬二	九州大学大学院工学研究院 教授
青柳 隆夫	日本大学理工学部 教授
橋本 慧	横浜国立大学大学院工学研究院 特任教員(助教)
玉手 亮多	横浜国立大学大学院工学研究院 日本学術振興会特別研究員
渡邊 正義	横浜国立大学大学院工学研究院 教授
藤田 雅弘	国立研究開発法人理化学研究所開拓研究本部 専任研究員
前田 瑞夫	国立研究開発法人理化学研究所開拓研究本部 主任研究員
青木 隆史	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科 准教授
岩崎 泰彦	関西大学化学生命工学部 教授
嶋田 直彦	東京工業大学生命理工学院 助教
丸山 厚	東京工業大学生命理工学院 教授
大矢 裕一	関西大学化学生命工学部 教授
荏原 充宏	国立研究開発法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 MANA 准主任研究者
石田 康博	国立研究開発法人理化学研究所創発物性科学研究センター チームリーダー
麻生 隆彬	大阪大学大学院工学研究科 准教授
菊池 明彦	東京理科大学基礎工学部 教授
星野 友	九州大学大学院工学研究院 准教授
三浦 佳子	九州大学大学院工学研究院 教授
長瀬 健一	慶應義塾大学薬学部 准教授
金澤 秀子	慶應義塾大学薬学部 教授 / 薬学部長
飯澤 孝司	広島大学大学院工学研究科 准教授
後藤 健彦	広島大学大学院工学研究科 助教

Eva Oktavia Ningrum

国立スラバヤ工科大学化学工学科 (Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Departmen Teknik Kimia Industri) 講師

山下 啓司	名古屋工業大学大学院工学研究科 教授
徳山 英昭	東京農工大学大学院工学研究院 准教授
田島 瑛	山形大学大学院理工学研究科
安藤 倫朗	山形大学大学院理工学研究科

伊藤 和明	山形大学大学院理工学研究科 教授
長崎 幸夫	筑波大学数理物質系 教授
田村 篤志	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授
由井 伸彦	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
朝山章一郎	首都大学東京大学院都市環境科学研究科 准教授
川上 浩良	首都大学東京大学院都市環境科学研究科 教授
宮本 寛子	愛知工業大学工学部 助教
藤井 翔太	北九州市立大学国際環境工学部 博士研究員
望月 慎一	北九州市立大学国際環境工学部 准教授
櫻井 和朗	北九州市立大学国際環境工学部 教授
坂口奈央樹	テルモ株式会社
小岩井一倫	テルモ株式会社
弓場 英司	大阪府立大学大学院工学研究科 准教授
樋口 真弘	名古屋工業大学大学院工学研究科 教授
関 隆広	名古屋大学大学院工学研究科 教授
生方 俊	横浜国立大学大学院工学研究院 准教授
氏家 誠司	大分大学理工学部 教授
嶋田源一郎	大分大学理工学部 助教
吉見 剛司	大分大学理工学部 助教
大山 俊幸	横浜国立大学大学院工学研究院 教授
須丸 公雄	国立研究開発法人産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 上級主任研究員
高木 俊之	国立研究開発法人産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 主任研究員
金森 敏幸	国立研究開発法人産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 研究グループ長
白石 浩平	近畿大学工学部 教授
児島 千恵	大阪府立大学大学院工学研究科 准教授
浅沼 浩之	名古屋大学大学院工学研究科 教授
神谷由紀子	名古屋大学大学院工学研究科 准教授
北本 雄一	千葉大学グローバルプロミネント研究基幹(IGPR) 博士研究員
矢貝 史樹	千葉大学グローバルプロミネント研究基幹(IGPR) 教授
亀田 直弘	国立研究開発法人産業技術総合研究所ナノ材料研究部門 主任研究員
酒井 秀樹	東京理科大学理工学部 / 東京理科大学総合研究院界面化学研究部門 教授
赤松 允顕	東京理科大学理工学部 助教
酒井 健一	東京理科大学理工学部 / 東京理科大学総合研究院界面化学研究部門 講師
今堀 龍志	東京理科大学工学部 准教授

安積 欣志	国立研究開発法人産業技術総合研究所無機機能材料研究部門ハイブリッドアクチュエータグループ 研究グループ長
奥崎 秀典	山梨大学大学院総合研究部 教授
浦山 健治	京都工芸繊維大学材料化学系 教授
三俣 哲	新潟大学工学部 准教授 / 研究教授
河村 暁文	関西大学化学生命工学部 准教授
宮田 隆志	関西大学化学生命工学部 教授
松元 亮	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授
菅波 孝祥	名古屋大学環境医学研究所 教授
宮原 裕二	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授 / 所長
石原 一彦	東京大学大学院工学系研究科 教授
小田 悠加	東京大学生産技術研究所 博士研究員
金野 智浩	東京大学大学院工学系研究科 特任准教授
内藤 瑞	東京大学大学院医学系研究科 特任研究員
吉永 直人	東京大学大学院工学系研究科
宮田完二郎	東京大学大学院工学系研究科 准教授
片岡 一則	東京大学大学院工学系研究科 特任教授 / 公益財団法人川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター センター長
片山 佳樹	九州大学大学院工学研究院応用化学部門 教授
菅原 勇貴	東京工業大学科学技術創成研究院 助教
山口 猛央	東京工業大学科学技術創成研究院 教授
吉田 亮	東京大学大学院工学系研究科 教授
直田 健	大阪大学大学院基礎工学研究科 教授
川守田創一郎	大阪大学大学院基礎工学研究科 助教
池下 雅広	大阪大学大学院基礎工学研究科
伊藤 大知	東京大学大学院医学系研究科疾患生命センター 准教授
西川 聖二	北海道大学大学院総合化学院
角五 彰	北海道大学大学院理学研究院 准教授
野村 M. 慎一郎	東北大学大学院工学系研究科 准教授
粕谷 有造	株式会社セルシード開発部門器材開発部
吉岡 浩	メビオール株式会社 代表取締役
大澤 友	株式会社資生堂グローバルイノベーションセンター
合田 文範	凸版印刷株式会社総合研究所 リーダー研究員

目次

序論 刺激応答性高分子の魅力と可能性

1. 刺激応答性高分子とは	3
2. 刺激応答性高分子の設計	5
3. 刺激応答性高分子の構造	7
4. 刺激応答性高分子の物性・機能と応用	9
5. 刺激応答性高分子の展望	10

第1編 基礎編

第1章 相転移	15
第1節 高分子水溶液中での LCST 型相転移	15
1. はじめに	15
2. LCST 型相転移とは	15
3. 高分子溶液中における LCST 型相転移	16
4. 水中にて LCST 型相転移を示す高分子の分子構造および相転移温度	17
5. 有機触媒中における LCST 型相転移	21
6. おわりに	23
第2節 温度応答性高分子の相転移挙動制御	25
1. はじめに	25
2. 温度応答性が発現する機構	26
3. 相転移温度を調整する方法	26
4. pH 応答性を利用した相転移温度の調節	28
5. 食品添加物による相転移温度の調節	30
6. おわりに	31
第3節 ポリペプチドのヘリックス-コイル転移と刺激応答挙動	33
1. はじめに	33
2. ポリペプチド鎖の二次構造	33
3. 各種ポリペプチドのヘリックス-コイル転移	36
4. PHEG 鎖含有高分子のヘリックス-コイル転移と会合挙動	37
5. PHEG 架橋ゲルの形状変化	40
6. おわりに	40
第4節 光による固体・液体相変化材料	42
1. はじめに	42
2. 低分子化合物	43
3. 高分子化合物	47
4. 結論と今後の展開	48

第2章	分子設計	49
第1節	配列制御ポリマーと環状ポリマーの精密合成：配列とトポロジーが温度応答性に与える影響	49
1.	緒言	49
2.	環化重合による交互配列制御と配列制御による温度応答	51
3.	環拡大カチオン重合による分子量・分子量分布の制御された環状ポリマーの精密合成とその感温性挙動	52
第2節	RAFT重合による刺激応答性高分子の精密設計	55
1.	序	55
2.	可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)型制御ラジカル重合法	55
3.	pH応答性ポリマー	55
4.	pH応答性シゾフレニックミセル	56
5.	ベシクル形成	59
6.	まとめと展望	59
第3節	リビングカチオン重合による刺激応答性高分子の精密設計	61
1.	はじめに	61
2.	さまざまなリビングカチオン重合系の開拓	61
3.	刺激応答性ポリマー	63
4.	ビニルモノマーと環状モノマーの異種カチオン共重合	66
第4節	連鎖・逐次同時ラジカル重合による刺激応答性高分子の設計	69
1.	はじめに	69
2.	連鎖・逐次同時ラジカル重合による高分子設計	69
3.	ビニルポリマーの連結点への分解可能な刺激応答性基の導入	72
4.	温度応答性ポリマーの連結点への官能基および刺激応答性基の導入	74
5.	ビニルポリマーへの異なる2つの官能基の周期的な導入	76
6.	おわりに	77
第5節	刺激応答性元素ブロック高分子の設計と機能発現	79
1.	はじめに	79
2.	POSS元素ブロックを基盤とした刺激応答材料	79
3.	ホウ素元素ブロックを基盤とした刺激応答材料	82
4.	カルボラン元素ブロックを基盤とした刺激応答材料	86
5.	おわりに	87
第6節	N-ビニルアミド誘導体ポリマーの刺激応答材料設計	89
1.	緒言	89
2.	実験	89
3.	ポリ(N-ビニルアミド)誘導体の刺激応答性	91
4.	結言	94
第7節	化学構造制御による温度応答性高分子ゲルの設計	96
1.	はじめに	96
2.	親水性モノマーと疎水性モノマーを組み合わせた温度応答性ゲル	97

3. 親水性架橋剤を用いて得られる両親媒性構造を持つ温度応答性ゲル	99
4. おわりに	101
第8節 動的共有結合化学に基づく自己修復性高分子材料の設計	103
1. はじめに	103
2. 自己修復性高分子材料の分類	103
3. 動的共有結合化学	104
4. 室内で組み換わる動的共有結合ユニットを利用する自己修復性高分子	104
5. 加熱により組み換わる動的共有結合ユニットを利用する自己修復性高分子	106
6. おわりに	107
第9節 ホストゲスト相互作用を利用した刺激応答性超分子材料	110
1. 分子モーターの回転を利用した光刺激応答性ゲル	111
2. 刺激に应答して集合・分散するホストゲストゲル	111
3. ホストポリマーとゲストポリマーの光刺激によるゾル-ゲル転移	114
4. ホストゲスト修飾ポリマーゲルによる光刺激応答性超分子アクチュエーター	115
5. CD-フェロセン修飾ポリマーゲルを用いた酸化還元応答性超分子アクチュエーター	116
6. 分子マシンのスライドにより伸縮するアクチュエーター	117
7. [2] Rotaxane からなる超分子アクチュエーター	119
第10節 バイオ応用を指向した刺激応答性超分子ヒドロゲルの設計	122
1. はじめに	122
2. 脂質型超分子ヒドロゲル	123
3. ペプチド型超分子ヒドロゲル	127
4. ダブルネットワーク超分子ヒドロゲル	128
5. おわりに	129
第11節 刺激応答性を示すトリスウレア超分子ゲル	132
1. はじめに	132
2. 化学刺激応答性を示す低分子オルガノゲル化剤の開発	132
3. 糖親水基を有する低分子ヒドロゲル化剤の開発	134
4. カルボキシ基を親水基とする低分子ヒドロゲル化剤の開発	136
5. おわりに	137
第12節 自己組織化を利用した刺激応答性ナノゲルの設計	139
1. はじめに	139
2. 自己組織化によるナノゲル形成	139
3. 刺激に应答する自己組織化ナノゲル	140
4. 外部刺激による物理架橋の制御	141
5. 外部刺激によるゲルネットワークの化学的な切断	142
6. 外部刺激による化学架橋点の解消	143
7. まとめ	144

第13節	刺激応答性人工核酸の設計と機能	146
1.	はじめに	146
2.	刺激応答性人工核酸	146
3.	おわりに	151
第14節	アミノ酸を基盤とする刺激応答性ポリマーの設計	153
1.	はじめに	153
2.	機能性モノマーとしてのアミノ酸の魅力	153
3.	温度応答性を示すアミノ酸由来ビニルポリマーの精密設計：応答温度・挙動の自在制御	154
4.	アミノ酸由来ビニルポリマーのブロック化とその特異な温度応答性	156
5.	アミノ酸由来ビニルポリマーブラシによる細胞培養スキャフォールドの創成	157
6.	おわりに	159
第15節	ペプチドを利用した電気特性の関与する刺激応答性システムの設計	160
1.	ペプチドのダイポールモーメント	160
2.	光照射に応答する表面電位	161
3.	光照射に応答する電流発生(光電変換)	162
4.	圧電効果	164
第16節	刺激応答機能を有する自己集合体：分子から大きな動きへ、大きな動きから分子の機能へ	167
1.	はじめに	167
2.	分子の力をマクロな動きに	167
3.	マクロな力を分子の機能に	170
4.	まとめ	173
第3章	材料設計	175
第1節	架橋点が自由に動ける刺激応答性高分子の合成	175
1.	はじめに	175
2.	環動ゲルの合成法	176
3.	滑車効果	176
4.	環動ゲルの力学物性	177
5.	環動ゲルの構造	178
6.	刺激応答性環動高分子	179
7.	環動ゲルの応用	180
第2節	温度応答性ナノコンポジットゲルの合成および構造と特性	181
1.	はじめに	181
2.	ナノコンポジットゲルの合成	182
3.	有機-無機ネットワーク構造と力学特性	184
4.	NCゲルの温度応答性と新機能	185
5.	新しい刺激応答性NCゲル	191

6. おわりに	194
第3節 犠牲結合が拓く高強度・高靱性ゲルの新設計	195
1. 犠牲結合による高靱性化原理	195
2. 種々の犠牲結合による高靱性ゲルの創製	195
3. 高強度・高靱性ゲルが拓くソフトマテリアルの未来	201
第4節 制御された網目構造を有する温度応答性ハイドロゲル	203
1. はじめに	203
2. 生体環境における膨潤度の精密制御	203
3. 小角中性子散乱による構造解析	206
4. 温度ジャンプに対する応答速度	208
5. 小 括	210
第5節 刺激応答性ポリマーブラシの設計	211
1. はじめに	211
2. ポリマーブラシの種別と特性：濃厚系と準希薄系の比較	212
3. 濃厚ポリマーブラシ効果の発現メカニズムと刺激応答	214
4. 刺激応答性ポリマーブラシの例	215
5. おわりに	217
第6節 不均一重合による刺激応答性高分子微粒子の設計	218
1. はじめに	218
2. 刺激に応答して形状を変化させる粒子	218
3. ポリイオン液体を利用した刺激応答性粒子	223
4. 水素結合を利用した(pH 応答性)粒子構造体	226
5. おわりに	227
第7節 刺激応答性コア-シェル型高分子ナノ粒子の設計	229
1. はじめに	229
2. 刺激応答性セグメントを有するブロック共重合体の自己組織化による高分子ナノ粒子の形成	230
3. ブロック共重合体の選択的コア架橋反応による刺激応答性高分子ナノ粒子の創製	234
4. おわりに	237
第8節 刺激応答性ハイドロゲル微粒子の機能化	239
1. はじめに	239
2. ハイドロゲル微粒子の合成	240
3. ゲル微粒子の外部刺激応答性制御	241
4. 外部刺激を活用した分子分離機能	242
5. おわりに	243
第9節 刺激応答性微粒子安定化泡	245
1. はじめに	245
2. 微粒子の気液界面における接触角と吸着エネルギー	245
3. 刺激応答性微粒子安定化泡	247

4. まとめ	253
第10節 刺激応答性ソフトコロイド結晶	255
1. はじめに	255
2. 刺激応答性ソフトコロイド結晶の作り方と性質	255
3. 構造物の角度依存性を軽減するには	257
第11節 ブロック共重合体フォトリソ膜のナノ構造設計と光学特性	260
1. はじめに	260
2. ソフトフォトリソ膜	261
3. おわりに	265
第12節 温度および pH 応答性無機-有機複合材料の合成と応用	266
1. はじめに	266
2. 温度応答性複合マイクロビーズの合成	267
3. 温度応答性複合マイクロビーズの機能	268
4. おわりに	272
第13節 ナノチューブ状粘土鉱物による刺激応答性ゲルの創製	274
1. 機能素材としての粘土鉱物	274
2. ナノチューブ状アルミノシリケート粘土鉱物「イモゴライト」	274
3. イモゴライトによる刺激応答性ゲル	275
4. イモゴライトチキソトロピー性ゲルの擬固体高分子電解質への展開	276
5. イモゴライトチキソトロピー性ゲルの異方性材料への展開	278
6. 総括	280
第14節 3D プリンタによる刺激応答性ゲル造形とデバイス応用への可能性	282
1. はじめに	282
2. ゲルとは	282
3. 3D ゲルプリンタ	283
4. 期待される応用例と社会への波及効果	285
第4章 構造・物性解析	289
第1節 温度応答性高分子の溶液物性解析	289
1. はじめに	289
2. 理論的考察	289
3. 熱容量の温度依存性	292
4. 相図	292
5. まとめ	294
第2節 散乱法を用いた高分子ゲルの構造解析	296
1. はじめに	296
2. 高分子ゲルの散乱理論	297
3. 温度応答性ゲル	299
4. pH 応答性ゲル	303
5. 圧力応答性ゲル	304

6. おわりに	305
第3節 刺激応答性高分子の気液界面挙動	306
1. 両親媒性ジブロックコポリマーの水面単分子膜のナノ構造とその転移	306
2. イオン性水面単分子膜ブラシ	307
3. 両イオン性水面単分子膜ブラシ	311
4. 温度応答性水面単分子膜ブラシ	312
第4節 蛍光プローブを用いた温度応答性高分子のマイクロ環境評価とその応用	315
1. はじめに	315
2. 温度応答性高分子の水溶液系	316
3. 温度応答性高分子水溶液の混合系	318
4. 温度応答性高分子(共重合体)の水溶液系	318
5. 温度応答性高分子のハイドロゲル系	320
6. 蛍光性温度センサーへの応用	321
7. おわりに	324
第5節 局所レオロジー解析から観た超分子ヒドロゲルの力学応答性	325
1. はじめに	325
2. 粒子追跡法	325
3. 不均一性	326
4. 凝集構造	328
5. 不均一性と凝集構造との関係	329
6. おわりに	330

第2編 応用編

第1章 温度応答性	335
第1節 刺激応答性高分子への官能基導入と新材料への展開	335
1. はじめに	335
2. 官能基を導入した水和-脱水和型温度応答性高分子の設計と合成	335
3. 温度応答性高分子の相転移と相分離現象	337
4. 温度応答性脂肪族ポリエステルへのカチオン基の導入	338
5. 直接メチレン化した脂肪族ポリエステルへの官能基の導入	340
6. おわりに	341
第2節 イオン液体を溶媒とする温度/光応答性高分子材料	342
1. イオン液体中での温度誘起相転移	342
2. イオン液体中での光誘起相転移	345
第3節 温度応答性高分子とDNAとの複合化と認識挙動	349
1. はじめに	349
2. PNIPAA m と DNA との複合化とアフィニティー沈殿	349
3. DNA担持ナノ粒子と配列特異的界面現象	351

4. おわりに	356
第4節 キラル構造を有する刺激応答性ゲル	358
1. はじめに	358
2. 自然界の天然高分子をミメティックする(1)	359
3. 自然界の天然高分子をミメティックする(2)	362
4. おわりに	366
第5節 温度応答性ポリリン酸エステル	369
1. ポリリン酸エステル(PPE)	369
2. ポリリン酸エステルの精密合成	370
3. ポリリン酸エステルの温度応答性	371
4. 酵素応答性ポリマー	373
5. 温度応答性ナノ粒子	374
6. まとめ	376
第6節 UCST型温度応答性ポリマーの設計とバイオマテリアル応用	378
1. はじめに	378
2. ウレイド高分子の調製と感温性	378
3. ウレイド高分子による簡便かつ迅速なタンパク質分離	380
4. ウレイド高分子によるスフェロイド-単層培養の切り替え	381
5. おわりに	383
第7節 温度応答性を示す生分解性ゾルゲル転移ポリマー	384
1. はじめに	384
2. 生分解性インジェクタブルポリマー、その応用と課題	384
3. 力学的強度の向上と温度応答性制御	385
4. 薬物放出速度の抑制	387
5. 即時溶解による用時調製への対応	387
6. 温度とpHに応答するIP:ゲル化pH領域の制御	388
7. 温度に応答して共有結合を形成するIP	389
8. おわりに	392
第8節 温度応答性形状記憶ポリマーの設計と医療応用	394
1. 形状記憶ポリマーとは?	394
2. 形状記憶ポリマーの作製法	395
3. 形状記憶ポリマーの医療応用	396
4. おわりに	399
第9節 水の出入りを伴わずに異方的に高速大変形するヒドロゲルアクチュエータ	400
1. はじめに	400
2. 着想の元となった研究:磁場配向した酸化チタンを内包するヒドロゲルの力学特性	401
3. アクチュエータへの応用展開:磁場配向した酸化チタンを内包するヒドロゲルの変形特性	404

4. おわりに	406
第10節 ナノ構造勾配をもつ温度応答性ゲルの作製	408
1. はじめに	408
2. シリカ濃度勾配ゲル	409
3. 空孔密度勾配ゲル	411
4. 勾配型 semi-IPNs	412
5. まとめ	413
第11節 生体機能を模倣するコア-コロナ型感温性微粒子の創製	414
1. はじめに	414
2. 刺激に応答して物性変化する微粒子	414
3. 分解性と温度応答性をあわせもつ微粒子	418
4. おわりに	418
第12節 ヘモグロビンを模倣した刺激応答性の二酸化炭素可逆吸収材料	420
1. はじめに	420
2. 工業的な CO ₂ の分離回収方法	420
3. 生体内における CO ₂ 分離とヘモグロビン	421
4. ヘモグロビンを模倣した CO ₂ 可逆吸収材「アミン含有ゲル粒子」	422
5. アミン含有ゲル粒子から成る CO ₂ 可逆吸収フィルム	423
6. おわりに	424
第13節 温度応答性クロマトグラフィー	426
1. はじめに	426
2. 温度応答性高分子修飾クロマトグラフィー担体の作製方法	427
3. 疎水性を強くした温度応答性クロマトグラフィー	428
4. 温度応答性イオン交換クロマトグラフィー	428
5. 温度応答性タンパク質吸着クロマトグラフィー	429
6. 温度応答性高分子ブラシ修飾モノリスシリカによる高速分析	430
7. 結 言	431
第14節 温度応答性ゲルを用いた物質分離システム：脱水操作について	432
1. はじめに	432
2. 感温性ゲルを用いた脱水濃縮操作	433
3. 多孔質感温性 PNIPA ゲルの開発	434
4. 新規の第三世代多孔質感温性ゲルの開発	435
5. まとめ	436
第15節 UCST 型温度応答性高分子ゲルを用いた金属イオン分離	438
1. はじめに	438
2. 感温性高分子を用いた物質分離	438
3. まとめ	443
第16節 温度応答性インプリントゲル	445
1. 温度応答性インプリントゲル	445
2. IPN 型温度応答性インプリントゲルの分子設計	447

3. 吸着サイトが温度依存しない刺激応答性吸着樹脂の分子設計	449
第 17 節 温度応答性ゲルを用いた金属イオンの温度スイング吸着	452
1. はじめに	452
2. 温度応答性ゲルの金属イオン吸着特性	452
3. 温度応答性共重合ゲルの金属イオン吸着特性	454
4. 温度応答性ゲルと抽出剤を併用する温度スイング固相抽出法	455
5. おわりに	456
第 18 節 熱応答性発光性ゲル	457
1. 低分子ゲル化剤の分子設計	457
2. 低分子ゲル化剤のゲル化挙動と溶媒効果	458
3. ゲルの構造	460
4. ゲル化剤(1)の蛍光特性	463
第 2 章 pH 応答性	467
第 1 節 刺激応答性抗酸化ポリマー	467
1. はじめに	467
2. ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子の pH 応答能	468
3. ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子のナノメディシンとしての展開	468
4. 将来像	471
5. おわりに	472
第 2 節 pH 応答性ポリロタキサンをを用いた医薬システム	474
1. ポリロタキサンの材料応用	474
2. pH 分解性ポリロタキサンの設計	475
3. pH 分解性ポリロタキサンの医薬応用	477
4. pH 分解性ポリロタキサン会合体の調整と機能	480
5. おわりに	481
第 3 節 pH 応答性カルボキシメチル化ポリビニルイミダゾールの分子設計： 遺伝子送達および人工酵素への展開	483
1. はじめに	483
2. CM-PVIm の遺伝子送達システムへの展開	483
3. CM-PVIm の人工酵素への展開	486
4. おわりに	488
第 4 節 デオキシコール酸とリン脂質の二成分からなる pH 応答ミセルの開発 と細胞質へのタンパク質デリバリー	489
1. はじめに	489
2. DLPC と DA の混合溶液の物性	491
3. pH 応答による脂質膜崩壊	492
4. DLPC/DA ミセルによる細胞質へのデリバリー	493
5. X 線小角散乱法(SAXS)によるミセルの構造変化の観察	494

6. pH 応答性 DLPC/DA ミセルのメカニズムと細胞質へのタンパク質デリバリー	495
7. おわりに	496
第5節 pH 応答性リポソームの設計と DDS 応用	497
1. はじめに	497
2. 脂質相転移を利用した pH 応答性リポソームの設計	497
3. 機能性高分子を利用した pH 応答性リポソームの設計	499
4. pH 応答性高分子修飾リポソームを基盤とした遺伝子デリバリーシステム	500
5. pH 応答性高分子修飾リポソームを基盤とした抗原デリバリーシステム	502
6. おわりに	504
第6節 pH 応答性ペプチド集合体の構築とナノゲートへの応用	507
1. はじめに	507
2. β -シートペプチドより成る分子膜の pH による構造転移とその膜透過特性制御	508
3. DDS 担体のナノゲートとしての微小 pH 変化に応答する β -シートペプチド	513
4. おわりに	518
第3章 光応答性	521
第1節 光異性化を利用した光応答性表面と薄膜	521
1. はじめに	521
2. 単分子膜の伸縮応答	521
3. 液晶の光配向制御	523
4. 光応答高分子ブラシ	524
5. ブロック共重合薄膜の光配向	526
6. おわりに	527
第2節 光誘起表面レリーフ形成材料の設計	528
1. はじめに	528
2. アゾベンゼン化合物	528
3. 非アゾベンゼン化合物	532
4. おわりに	538
第3節 高分子液晶における光刺激による応答と特性	540
1. 緒言	540
2. 液晶における光刺激の効果	541
3. 液晶性アゾ高分子を利用した多層膜構築と光記録	542
4. 高分子液晶の薄膜状態における光応答と構造制御	543
5. 主鎖型高分子液晶の光応答	544
6. 今後の展開	546

第4節	反応現像型感光性ポリマーを利用した微細パターン形成	548
1.	はじめに	548
2.	反応現像画像形成によるポジ型微細パターン形成	550
3.	反応現像画像形成によるネガ型微細パターン形成	553
4.	エンブラー無機ハイブリッドポリマーの反応現像画像形成の適用	556
5.	おわりに	557
第5節	水系で光制御されるフォトクロミックポリマー材料	559
1.	はじめに	559
2.	水溶液中で顕著な光応答を示すスピロピランポリマー	559
3.	スピロピランポリマーの光応答集積に基づくマイクロ構造体構築の動的制御	560
4.	スピロピランポリマーゲルからなる光駆動ソフトアクチュエータ	562
5.	光駆動ソフトアクチュエータ表面のマイクロ形状制御	563
6.	おわりに	564
第6節	ポリエチレングリコール(PEG)修飾マイクロアレイ基板を用いるパルスレーザー照射による遺伝子導入	566
1.	PEG修飾マイクロアレイ基板を用いるレーザー光刺激による遺伝子導入系の開発	566
2.	PEG固相化スポットと周囲を細胞非接着層とした μA y基板による血球系細胞への巨大遺伝子導入	567
3.	$\text{g-}\mu\text{A}$ yへのナノ秒パルスレーザー照射による遺伝子導入の効率化	570
第7節	光・温度二重刺激応答性高分子材料の設計と細胞制御	574
1.	はじめに	574
2.	金ナノ粒子を搭載した dendrimer の光温熱療法への応用	574
3.	金ナノ粒子を包埋したコラーゲンゲルを可視光応答性細胞培養基材として用いたピンポイント細胞分離技術	576
4.	おわりに	579
第8節	ナノマテリアルとしての光応答性 DNA	581
1.	マテリアルとしての DNA	581
2.	核酸アナログ化アゾベンゼンの導入による光応答性 DNA の設計	582
3.	光応答性 DNA による二重鎖形成と解離の可逆的光制御	584
4.	光応答性マイクロカプセルによる抗がん剤放出の光制御	585
5.	まとめ	586
第9節	光応答性超分子ポリマー	588
1.	まえがき	588
2.	光による重合・脱重合が可能な超分子ポリマー	588
3.	光で形態が変化する超分子ポリマー	592
4.	むすび	595
第10節	光刺激応答性ソフトナノチューブ	597
1.	はじめに	597

2. 光刺激による形態可変	597
3. 人工分子シャペロンの構築	600
4. バイオリクターの構築	601
5. 金ナノ粒子の光温熱特性の利用	604
6. おわりに	605
第 11 節 光応答性界面活性剤による分子集合体の形成制御	607
1. はじめに	607
2. 界面活性剤の分子構造と形成する分子集合体の関係	607
3. 光応答性界面活性剤を用いたミセル形成および可溶性の制御	608
4. 紐状ミセルの形成 / 崩壊を利用した溶液粘性の光制御	610
5. 光分解性界面活性剤を用いた粒子分散の光制御	613
6. おわりに	614
第 12 節 光応答性動的分子触媒	616
1. 刺激応答性分子触媒	616
2. 光応答性動的分子触媒	617
3. 光応答性動的協同機能触媒	618
4. 遮蔽環境制御を基盤とする光応答性動的分子触媒	624
5. 電子状態制御を基盤とする光応答性動的分子触媒	625
6. 光応答性動的分子触媒の活用	626
7. まとめ	628
第 4 章 電場・磁場応答性	631
第 1 節 電気刺激ゲルアクチュエータの設計と応用	631
1. はじめに	631
2. アクチュエータ基本構成	631
3. 材料と作製法	632
4. 駆動モデル	635
5. 応 用	636
6. まとめと今後の展開	637
第 2 節 導電性高分子を用いた電場駆動型ソフトアクチュエータ	639
1. 導電性高分子アクチュエータ	639
2. マイクロアクチュエータ	640
3. アクチュエータの高性能化	641
4. 湿度応答型アクチュエータ	642
5. おわりに	644
第 3 節 液晶エラストマーの配向制御と刺激応答特性	647
1. はじめに	647
2. 配向制御されたネマチックエラストマーの多様な熱変形挙動	647
3. ポリドメインネマチックエラストマーの電場駆動	650
4. コレスティックエラストマーの温度、ひずみ、電場に対する応答特性	651

5. おわりに	654
第4節 磁場応答性ソフトマテリアル	656
1. はじめに	656
2. 磁性ソフトマテリアルのアクチュエータ	657
3. 磁性ソフトマテリアルの可変粘弾性	657
4. おわりに	662
第5章 分子応答性	665
第1節 分子認識応答性ゲルの設計と応用	665
1. 分子認識応答性ゲルの設計戦略	665
2. 分子架橋ゲル	666
3. 分子インプリントゲル	669
4. 分子応答性ゾル-ゲル相転移ポリマー	672
5. 分子認識応答性ゲルの応用	673
6. まとめ	676
第2節 グルコース応答性ポリマーの設計と医療応用	678
1. はじめに	678
2. 糖尿病とインスリン療法の現状	678
3. 糖尿病治療を目的としたグルコース応答システム	679
4. ボロン酸ゲルを応用した人工臓器のアプローチ	680
5. モデルマウスでの機能実証	681
6. 今後の展望	683
第3節 細胞親和型可逆形成ポリマーゲルシステムによる内包細胞の機能制御	685
1. 緒言	685
2. 糖誘導体により可逆的にゲル / ゾル転移するポリマー系の設計	686
3. PMBV/PVA ハイドロゲルの粘弾性特性	687
4. PMBV/PVA ハイドロゲル内に固定化した細胞の挙動	689
5. 細胞周期制御による分化誘導効率の向上	691
6. 結論	692
第4節 細胞内 ATP 濃度に応答する遺伝子治療用核酸キャリア	694
1. はじめに	694
2. 高分子ミセル型核酸キャリアと刺激応答性	694
3. PBA を用いた ATP 応答性 siRNA キャリア	695
4. ATP 応答性キャリアの pDNA 送達への展開	701
5. 他の ATP 応答性薬物キャリア	703
6. まとめ	703
第5節 細胞内シグナルに応答する刺激応答性 DDS の開発	705
1. はじめに	705
2. 細胞内シグナル応答型 DDS(D-RECS システム)	705

3. D-RECS システムの課題	712
4. おわりに	712
第6節 分子認識ゲート膜とその展開	714
1. はじめに	714
2. 分子認識イオンゲート膜	714
3. 分子認識ポリアンフォライト膜	717
4. 生体分子架橋ゲート膜	718
5. DNA アプタマー機能化ゲート膜	719
6. おわりに	721
第6章 その他の応答	723
第1節 自励振動ゲル	723
1. はじめに	723
2. 自励振動ゲルの設計とその化学・物理構造設計による振動挙動制御	723
3. 生体模倣アクチュエータへの応用	725
4. 自動物質輸送システムの構築	726
5. 自律性を有する高分子溶液・機能流体への展開	726
6. おわりに	729
第2節 洗濯バサミ型2核遷移金属錯体の超音波応答性分子集合	731
1. 低分子の刺激応答性分子集合	731
2. 超音波応答性分子集合	732
3. 集合キラリティーと金属配列制御への応用	732
4. 分子集合機構	735
第3節 癒着防止用インジェクタブルゲル	737
1. 腹膜癒着とは	737
2. 術後癒着の病理	738
3. Injectable ゲルと温度応答性高分子ゲル	740
4. まとめ	742
第4節 モータータンパクと用いた分子ロボットの創製	744
1. はじめに	744
2. 生体分子モーターの能動的自己組織化	745
3. 生体分子モーターを用いた集団運動	748
4. 生体分子モーターがもたらすその他の特性	751
5. おわりに	753
第5節 マイクロサイズの分子ロボット	754
1. はじめに	754
2. DNA 分子ロボット	754
3. 磁気ガイド型分子ロボット	756
4. 化学反応駆動型分子ロボット	758
5. 人工細胞型分子ロボット	758

6. 合成生物型分子ロボット	760
7. おわりに	761
第7章 製品化	765
第1節 非侵襲的細胞回収のための温度応答性細胞培養器材	765
1. はじめに	765
2. 温度応答性細胞培養器材 UpCell [®] 、RepCell [™]	765
3. 温度応答性細胞培養器材を用いた非侵襲的な細胞の回収	767
4. 温度応答性細胞培養器材を用いた細胞シート研究と再生医療製品の開発 ..	769
5. おわりに	771
第2節 温度に応答する熱可逆性ハイドロゲル(Mebiol Gel[®])	773
1. はじめに	773
2. Mebiol Gel [®] の熱可逆ゾル-ゲル転移	773
3. 細胞3次元培養担体としての応用	775
第3節 pH 応答性高分子を用いた高耐水性・高洗浄性粉末の開発と化粧品へ の応用	778
1. 緒言	778
2. 背景	778
3. 実験結果と考察	779
4. まとめ	782
第4節 自己組織化を利用した湿度応答性カラーフィルムの開発	784
1. 自己組織化現象を利用した微細構造形成	784
2. 湿度応答性を示す構造発色体の形成	784
3. パターニング	787
4. まとめ	788
索引	791

序論

刺激応答性高分子の魅力と可能性

関西大学 宮田隆志

1 刺激応答性高分子とは

刺激とは生体に作用して特有の働きを誘発する外的原因であり、その刺激によって誘発された働きを応答とよぶ。一般に、生体は外部の刺激に対して応答することにより、生命活動を維持している。このような生体と同様に、外界の変化を刺激として受け取り、その情報に基づいて構造や物性を変化させることができる高分子は、刺激応答性高分子や環境応答性高分子、インテリジェントポリマー、スマートポリマーとよばれている。刺激応答性高分子は、センサー機能・プロセッサー機能・エフェクター機能を併せ持ったユニークな分子あるいは材料であり、学術的および実用的に幅広く研究展開されている。刺激応答性高分子が注目される転機は、1978年に田中豊一らによって発見されたゲルの体積相転移である¹⁾。高分子ゲルが、pHや温度、溶媒組成などの変化によって不連続に体積を変化させることが見出され、低分子と同様に高分子も体積相転移することが観測された。この発見以降、高分子ゲルの体積相転移は、高分子科学の基礎として学術的研究が精力的に進められた。さらに、pHや温度、電場などの外部刺激により膨潤収縮する刺激応答性ゲルが薬物放出やセンサー、アクチュエータなどへの幅広い応用の可能性を有することが示され、その後の刺激応答性高分子としての応用研究へと広がった。最近では、水素結合や疎水性相互作用などの分子間相互作用によってさまざまな超分子が設計されるようになり、低分子化合物が相互作用によって集合体を形成し、高分子的な挙動を示すことも報告されている。このような超分子も刺激によって分子間相互作用が変化するため、広義の刺激応答性高分子として捉えることができる。

図1には、「刺激応答性」をキーワードとし

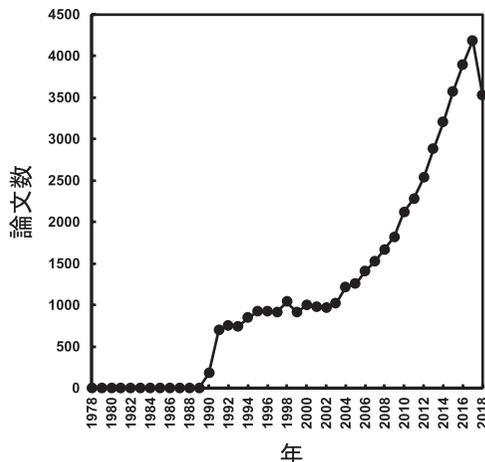


図1 刺激応答性高分子に関する年度別論文数

て検索した論文数を年代別に示している。高分子ゲルの体積相転移の発見後、10年間は体積相転移に関する学術研究が活発であったため、「刺激応答性」のキーワードでヒットする論文はほとんど見当たらない。しかし、体積相転移に関する研究が一段落した約10年後に上記のような応用への可能性が見出され、「刺激応答性」をキーワードとした基礎研究と応用研究が活発になった結果、1990年に急激な論文数の増加が認められる。さらに、2005年頃から再び刺激応答性高分子に関する論文数が急激に増加しており、刺激応答性高分子の応用範囲が飛躍的に広がったことを示していると推察できる。

刺激応答性高分子は、ソフトマテリアルの分野においてこの数十年間でもっとも発展した材料の1つである。このソフトマテリアルとは、高分子やコロイド、エラストマー、ゲル、膜、ミセル、液晶、超分子、生体分子などの“やわらかい物質”の総称で、金属やセラミックスなどのハードマテリアルに対する呼び名である²⁾。1991年にノーベル物理学賞を受賞したPierre-Gilles de Gennesは、受賞講演でソフト

マテリアルについて「What do we mean by soft matter? Americans prefer to call it “complex fluids,” and this does indeed bring in two of the major features : 」と述べている³⁾。この2つの主な特徴(Major Feature)とは“Complexity”と“Flexibility”であり、この特徴によって従来の材料では想像もつかないような物性や機能を示すことができる。刺激応答性高分子はこの好適な例であり、材料の究極的な目標である生体のように動的な構造や物性、機能を示す刺激応答性高分子が設計されてきた。

刺激応答性高分子のようなソフトマテリアルでは、その構成成分の内部自由度が大きいため「やわらかい」という特徴を示す。この「やわらかい」という表現は感覚的であるが、科学的には構成成分の運動エネルギーが $k_B T$ (k_B : ボルツマン定数、 T : 温度) に近い材料がやわらかく、 $k_B T$ よりもかなり小さい材料がかたいと捉えることができる。したがって、ソフトマテリアルは、その構成成分の運動性が高いために、

応力などの外部刺激に対して大きな内部自由度に基づいてさまざまな応答性を示す。このように内部自由度の大きなソフトマテリアルではエントロピーがその挙動を左右する重要な因子となり、分子間相互作用などのエネルギーとのバランスによってその構造や物性、機能が決まる。これらの結果として、一部のソフトマテリアルは pH や温度などの外部刺激に応答して構造や物性、機能を変化させることができ、刺激応答性高分子としてユニークな振る舞いを示す。

刺激応答性高分子における刺激としては、pH や温度、光、電場、磁場、力場、分子などを挙げることができる。これらの刺激に対する応答挙動として分子構造や集合構造などの物理的・化学的構造が変化し、それに伴って力学的性質や熱的性質、光的性質、電気的性質、透過機能、分離機能などの物性や機能などが変化する。図2には、センサー機能・プロセッサー機能・エフェクター機能の観点から、温度刺激

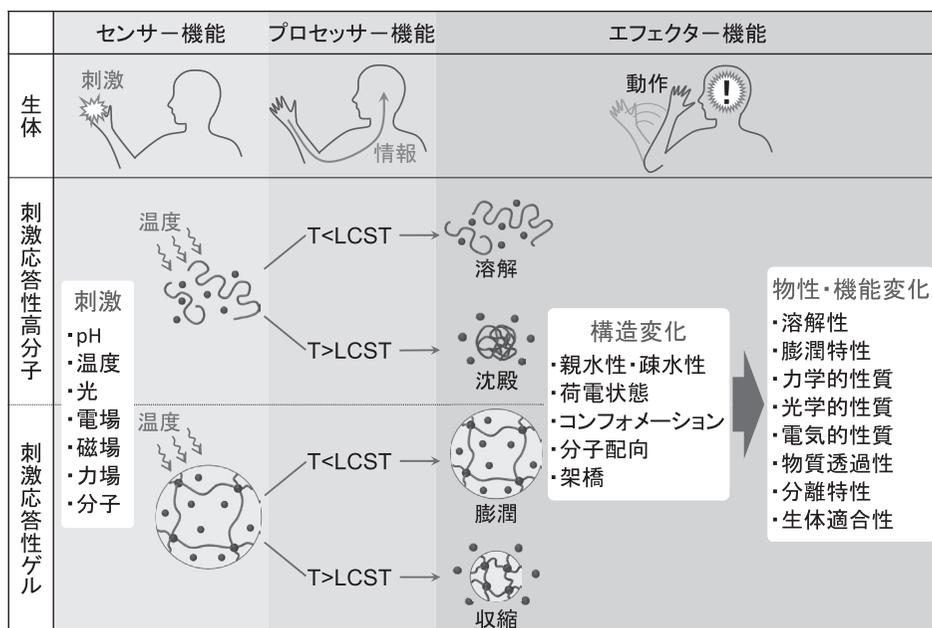


図2 生体と刺激応答性高分子のセンサー機能・プロセッサー機能・エフェクター機能

を例として刺激に対する応答挙動を示している。刺激応答性高分子は生体のような自律性を有するため、バイオミメティック材料やバイオインスパイアード材料としての展開も期待されている。本序論では、刺激応答性高分子の設計から構造、物性、機能に関して簡単にまとめる。各論については次章以降を参照していただきたい。

2 刺激応答性高分子の設計

刺激応答性高分子の設計には、分子あるいは材料内にセンサー機能・プロセッサ機能・エフェクター機能を同時に組み込む必要があり、さまざまな設計戦略に基づいて刺激応答性高分子が合成されてきた。その設計戦略を、高分子科学の基礎に基づいて整理してみた。一般に高分子の状態は、高分子同士や高分子と溶媒との相互作用(因子①)、高分子鎖の荷電状態(因子②)、そして架橋点の数(因子③)によって決定される。図3には、刺激応答性ゲルを例として、その刺激応答挙動に及ぼす因子①～③を示

している。因子①の例としては、代表的な温度応答性高分子であるポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAm)の温度応答挙動を挙げることができる。PNIPAAmは32℃付近に下限臨界溶液温度(LCST)をもち、LCST以下では水に溶解するが、LCST以上になるとPNIPAAm鎖が疎水性となって水に不溶となる。このような温度応答挙動は、LCST以上でPNIPAAm鎖同士が疎水性相互作用によって凝集することに基づいている。因子②の例としては、カルボキシ基やアミノ基などの解離基を有する高分子ゲルのpH応答性を挙げることができる。解離基を有する高分子ゲルの場合には、pHに依存して高分子鎖が電荷をもつようになり、ゲルネットワーク内外の浸透圧が変化するためにpHに応答して膨潤する。因子③の例としては、アルギン酸ナトリウム水溶液をCaCl₂水溶液に滴下すると、ゲル化する現象を挙げることができる。このゲル化は、アルギン酸の-COO⁻とCa²⁺とのイオン結合によりEgg Box型の架橋構造が形成されることに起因している。このように、外部刺激によって構造や性質

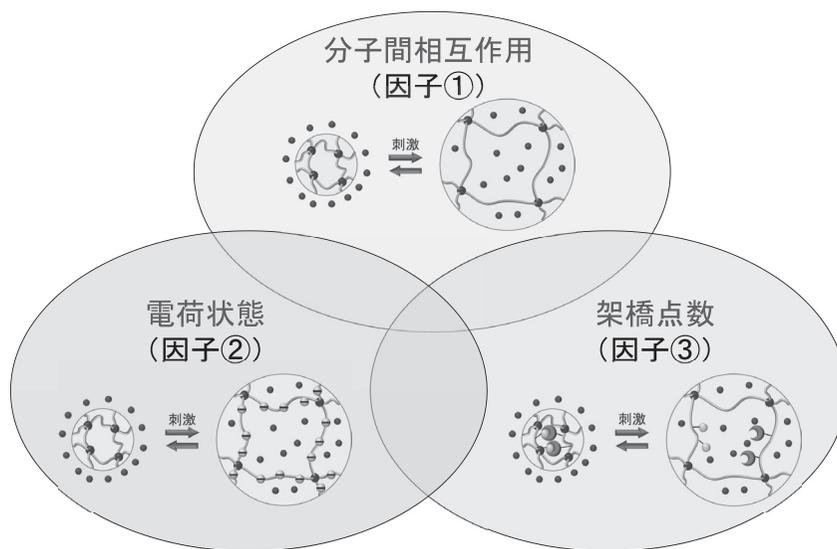


図3 高分子の状態を決定する因子

を変化させる因子①～③のなかで、1つ以上を高分子鎖に導入することによって刺激応答性高分子を合成することができる。

同様に、低分子化合物でも刺激に反応して因子①～③が変化するように分子設計すると、集合体形成して刺激応答性高分子のように振る舞うことができる。たとえば、因子①に基づいて、低分子化合物同士が分子間相互作用するように複数の相互作用部位を導入すると、特定の条件下で自己集合体が形成される。しかし、外部刺激によって相互作用が阻害されると、この自己集合体は解離して独立した低分子化合物として振る舞うようになる。さらに、自己集合体形成により3次元網目構造を形成するように分子構造を最適に設計すると、ゾル-ゲル相転移現象などのマクロな状態変化も観測される。以上のように、3種類の因子を利用した分子設計によって刺激応答性高分子を合成することができる。

次に、さまざまな刺激応答性高分子の具体的な合成方法について簡単にまとめる。刺激応答性高分子は、フリーラジカル重合のような一般的な重合によって合成することができる。たとえば、pH応答性高分子や温度応答性高分子は、それぞれアクリル酸やN-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm)などをモノマーとして用い、単独の重合あるいは他モノマーとの共重合によって簡便に合成することができる。最近では、原子移動ラジカル重合(ATRP)や可逆的付加開裂型連鎖移動(RAFT)重合、リビングカチオン重合などの精密重合によって構造制御された刺激応答性高分子を簡便に合成できるようになり、分子設計によって物性や機能を制御しやすくなってきた。さらに、多官能性モノマーを使用した重合や高分子同士の架橋により、溶媒に不溶となる高分子のネットワークを形成させて刺激応答性高分子ゲルを合成することも可

能である。

上記のような均一系での重合だけではなく、不均一系の乳化重合や懸濁重合、分散重合などを利用すると、ナノスケールからマイクロスケールの刺激応答性高分子微粒子を合成することができる。たとえば、PNIPAAmのLCST以上の温度で架橋剤とともにNIPAAmを沈殿重合することにより、簡便に温度応答性高分子粒子を合成できる。また、基板やフィルム、粒子などの材料表面に刺激応答性高分子を導入し、刺激応答性の表面を形成させることも可能である。材料表面からの重合による薄膜形成は「grafting from」法、末端官能基含有高分子と基材表面との高分子反応に基づく薄膜形成は「grafting to」法とよばれており、材料表面の改質や薄膜形成に利用されている。前者では、基板やフィルム、粒子の表面に重合開始基を導入し、そこから重合を開始させることによって均一な膜厚を有する刺激応答性高分子ブラシを形成させることが可能である。後者では、末端官能基を有する刺激応答性高分子を合成し、それと材料表面とを反応させることにより材料表面に刺激応答性高分子層を形成させることができる。このように重合技術の進歩に伴って、多様な分子構造や材料構造を有する刺激応答性高分子が設計されるようになってきた。最近では、さまざまな有機化学的手法も活用され、簡便に共有結合を形成できるクリック反応は頻繁に用いられている。

一方、重合や高分子反応などの合成技術だけではなく、分子同士の可逆的な相互作用に基づく自己集合によって刺激応答性自己集合体を形成させることも可能である。ミセルや液晶、超分子などの自己集合体は、疎水性相互作用や水素結合、イオン結合、ホスト-ゲスト相互作用などの分子間相互作用によって動的構造を形成している。可逆的な分子間相互作用に基づいて

形成される自己集合体は、pH や温度などの外部環境変化に対して鋭敏であり、可逆的に構造を変化させるために、明確な刺激応答性を示す。たとえば、pH 応答性ブロックや温度応答性ブロックと疎水性ブロックとからなる両親媒性ブロック共重合体は、疎水性相互作用によって水中で刺激応答性高分子ミセルを形成し、ドラッグデリバリーシステム(DDS)などの薬物キャリアとして精力的に研究されている。また、低分子化合物の分子設計により、特定の条件下で分子間相互作用が働いて自己集合体を形成し、超分子構造を有するファイバーやネットワークを形成させることも可能である。このようなボトムアップ型ナノテクノロジーに基づく刺激応答性自己集合体の形成は、さらにマクロスケールのゲル化を引き起こす超分子ゲル化剤などにも利用されている。

刺激応答性高分子の弱点を克服するために無機材料との複合化も古くから行われてきた。たとえば、刺激応答性高分子ゲルに無機材料を分散させた刺激応答性有機-無機ナノコンポジットゲルは優れた力学特性を示すことが報告されている。このような刺激応答性高分子と無機材料とからなる有機-無機ハイブリッドは、刺激応答性高分子の応答機能を示し、その弱点である力学強度や耐久性などをハードマテリアルで補完している。逆に、金属ナノ粒子などの表面を刺激応答性高分子で修飾することにより、外部環境変化によって光学特性などを変化させる刺激応答性ナノ材料も設計され、センサーやイメージングへの応用が検討されている。さらに、生体分子の優れた機能を活用するために、タンパク質や DNA などの生体分子と刺激応答性高分子との複合化も試みられており、刺激応答性バイオコンジュゲートの設計や医療応用も報告されている。

上述のように刺激応答性高分子の設計は、有

機化学的手法だけではなく、分子間相互作用による自己集合も利用され、その形成場も均一系だけではなく、固液や液液の不均一系など多様な環境で行われている。幅広い刺激応答性高分子の設計には、分子合成技術などの有機化学、分子間相互作用に基づく自己集合では物理化学、さらに有機-無機ハイブリッドやバイオコンジュゲートでは無機化学や生化学などに基づく多様な基礎科学の知識と技術が利用されている。

3 刺激応答性高分子の構造

刺激応答性高分子の構造としては、その分子構造とともにナノスケールからマイクロスケール、マクロスケールでの材料構造が重要である。分子構造は刺激応答性高分子の構成要素であり、その分子構造によって基本的な刺激応答挙動が決定される。たとえば、温度応答性高分子を設計する際に、NIPAAm と親水性モノマーとを共重合すると、その共重合組成や配列に依存して LCST が高温側にシフトし、一般的に温度応答挙動の鋭敏さは低下する。また、NIPAAm と pH 応答性成分のアクリル酸との共重合体の場合には、温度と pH に応答する二重刺激応答性を示し、さらに温度応答性を pH で、pH 応答性を温度で制御することも可能になる。刺激応答性の自己集合体の場合には、分子形態や相互作用部位などの分子構造によって自己集合挙動が強く影響され、形成されるナノスケールからマイクロスケール、マクロスケールの構造が決まる。たとえば、ナノスケールの球状構造を有する高分子ミセルや異方構造を有する棒状ミセル、さらには自己集合体からなるファイバー構造がマクロなネットワーク構造を形成した超分子ゲルなど、さまざまなスケールでの自己集合体構造が形成されている。

刺激応答性を示すナノ粒子やナノ薄膜、自己集合体、超分子などはナノスケールの構造をもち、そのナノ構造に基づく物性や機能を発現する。たとえば、金ナノ粒子表面に温度応答性高分子を導入すると、温度によって金ナノ粒子の分散状態が変化し、金ナノ粒子のナノ構造に基づく表面プラズモン共鳴が変化することによってその分散液の色彩が変化する。また、液晶高分子は剛直なメソゲンが配向した構造を有するが、電場印加などによってその配向構造を変化させることが可能である。さらに、マクロな刺激応答性高分子ゲル内にサブマイクロスケールの粒径が揃った高分子微粒子を配列させると構造色が観測される。このゲルが刺激によって膨潤収縮すると、粒子間距離が変化し、構造色の波長がシフトする。また、多孔構造を有する分離膜の表面を刺激応答性高分子で修飾すると、刺激により多孔構造を変化させることができ、その透過分離特性を制御することが可能にな

る。このように刺激応答性高分子のナノスケールからマイクロスケールの構造は、その物性や機能を大きく左右する。そのため、刺激応答性高分子の設計では、その用途や目的に応じた物性や機能を発現するための分子設計やナノ・マイクロ・マクロスケールでの構造設計が不可欠である。

さらに、刺激応答性高分子の形態を次元で表現し、そのサイズとの関係の例を図4に示す。ここでの形態の次元としては、0次元が球状、1次元がファイバー状、2次元がフィルム状、3次元がネットワーク状やバルク状として定義した。球状の刺激応答性高分子としては、ナノスケールの構造をもつ高分子ミセルやマイクロスケールのマイクロカプセルなどを挙げるができる。また、1次元のファイバーとしてはナノスケールのDNAからサブマイクロスケールの棒状ミセルなどを挙げるができる。また、2次元のフィルム状としてはマイクロス

サイズ 形態次元	10 ⁻¹⁰ m	10 ⁻⁹ m	10 ⁻⁸ m	10 ⁻⁷ m	10 ⁻⁶ m	10 ⁻⁵ m	10 ⁻⁴ m	10 ⁻³ m	10 ⁻² m
	分子スケール		ナノスケール		マイクロスケール			マクロスケール	
0次元	金ナノ粒子	界面活性剤, ミセル	高分子ミセル	ベシクル	高分子微粒子	マイクロカプセル			
1次元	DNA	ナノチューブ		棒状ミセル			繊維		
2次元			生体膜		両親媒性分子 水	Langmuir-Blodgett (LB) 膜	フォトリソグラフィ	液晶	
3次元	ペプチド	タンパク質		MOF	複合材料	膨潤	ゲル	エラストマー	収縮

図4 広義の刺激応答性高分子の形態次元とサイズ

ケールの生体膜やマイクロ・マクロスケールの Langmuir-Blodgett(LB)膜、フォトレジストなどを挙げるができる。さらに、3次元構造としては、ナノスケールのタンパク質の高次構造からマクロスケールの3次元網目構造からなる高分子ゲルなどが典型例である。若干強引ではあるが、このように材料の形態を次元で表すことができる。刺激応答性高分子は特定のタイミングで刺激を与えると構造変化するので、さらに時間軸の次元をもつ動的構造を有すると考えることができる。すなわち、刺激応答性高分子は上記のような形態次元にプラスアルファとして時間次元をもつ材料であり、4次元材料として機能させることも可能である。このように刺激応答性高分子は、生体と類似した自律性を示すためにバイオミメティクス材料やバイオインスパイアード材料としての展開も期待されており、生体のように分子スケールからナノ、マイクロ、マクロスケールに至るまでの階層構造の導入により、新規な刺激応答性高分子および材料システムの開発や機能発現につながると期待できる。

4 刺激応答性高分子の物性・機能と応用

外界の変化を自ら感知して応答する刺激応答性高分子は、生体のように自律的に応答できるために、想像もできないような物性や機能を発現する可能性を秘めている。刺激応答性高分子は、外部刺激によってその分子構造や材料構造が変化する結果として、物性や機能が動的に変化する(図2)。

まず、刺激に対する構造変化としては、親水性・疎水性や荷電状態、高分子鎖のコンフォメーション、分子配向、架橋構造の変化などを挙げるができる。このような刺激に対する化学的・物理的構造の変化により、さらに溶解

性や膨潤特性、力学的性質や光学的性質、電気的性質、物質透過性、分離特性、生体適合性などの物性や機能に変化する。その結果として、刺激応答性高分子の物性や機能を刺激によって制御できるため、その応用が医療や環境、エネルギー、光学、電気、機械、マイクロデバイスなどの幅広い分野で検討されている。

医療分野としては、ドラッグデリバリーシステム(DDS)や診断センサー、細胞培養、再生医療などへの応用を目指して、さまざまな刺激応答性高分子が設計されてきた。たとえば、刺激応答性高分子ゲルは刺激に応答した膨潤収縮によって物質の透過性が著しく変化するので、刺激応答性ナノゲルなどのように自律応答型の薬物放出への応用が検討されている。刺激応答性部位を導入した両親媒性ブロック共重合体からなる高分子ミセルも、刺激応答性薬物キャリアとしての応用が期待されている。温度応答性のPNIPAAm修飾表面上で細胞培養すると、温度変化によって細胞の接着・脱着をコントロールでき、細胞シートの作製技術として再生医療への応用が進められている。温度変化によってゾル状態からゲル状態へと変化するゾル-ゲル相転移高分子は、インジェクタブルゲルとして薬物リザーバーや細胞足場材料などへの応用研究が進んでいる。形状記憶高分子は、結晶形成を利用することによって一時的な形状を維持させ、温度変化で結晶を融解させると元の形状へと変化するため、アクチュエータや温度応答性縫合糸などの医療分野への応用が検討されている。

環境・エネルギー分野での応用としては、温度応答性ゲルの親水性・疎水性変化を利用した物質分離システムなどが報告されている。たとえば、温度変化に応答したPNIPAAmの親水・疎水性変化によって温度応答性ゲルへの疎水性物質の吸着・脱着を温度制御することが可能で

あり、高効率な物質分離システムが提案されている。さらに、分離膜の細孔に刺激応答性高分子をグラフト重合すると、外部刺激によって分離膜の透過分離特性を制御できることも報告されている。

光機能分野では、光応答性高分子がフォトレジストとしてすでに実用化されており、ネガ型フォトレジストの場合には光照射によって架橋構造が形成され、現像液に対する溶解性が変化するため、フォトマスクを通した光照射によって微細加工が可能になる。また、光照射により電荷状態が変化するスピロピランなどのフォトクロミック分子を有する光応答性高分子は、PNIPAAmの温度応答性と組み合わせると、光によって親水性・疎水性が変化する光応答性システムを構築することができる。刺激応答性高分子微粒子の配列によって構造色を示す材料は、刺激に応答した粒径変化によって構造色の波長や強度などの光学的性質を変化させる。サーモトロピック液晶高分子などでは、温度変化によって液晶相から等方相へと分子の配向状態が変化し、光学的性質が顕著に変化する。

機械分野では、刺激応答性ゲルの膨潤収縮や高分子鎖のコンフォメーション変化を利用することにより、人工筋肉やマイクロデバイス制御などの機械システムへの応用も広がってきた。たとえば、微小電気機械システム(MEMS)やマイクロ流路などの自律制御型デバイスとして、さまざまな刺激応答性高分子が利用されるようになってきた。さらに、刺激応答性高分子を利用した分子ロボティクスなどが提案され、システムの設計にも大きく貢献することが期待できる。

一方、刺激応答性高分子の実用化においては、繰り返し使用などに耐える優れた力学強度が要求される。とくに代表的な刺激応答性ゲルでは弱い力学強度が実用化の障壁となっている

が、最近では環動ゲルやナノコンポジットゲル、ダブルネットワークゲルなどタフな材料も報告されている。また、破断された部分を接触させるだけで力学物性が元の状態へと回復する自己修復材料が注目され、光刺激などによってクラックが消える自己修復材料なども報告されている。このように刺激応答性高分子の機能は多様であり、その応用範囲も医療・環境・エネルギー・機械・ナノテクなど急激に広がっている。

5 刺激応答性高分子の展望

刺激応答性高分子は、生体のようにセンサー機能・プロセッサー機能・エフェクター機能を併せ持ったバイオインスパイアード材料である。刺激応答性高分子の構造と機能との相関は、生体や生命現象の仕組みの解明につながる可能性があり、刺激応答性高分子は学術的に重要な研究対象である。さらに、さまざまな設計戦略に基づいて多彩な刺激応答性高分子が合成され、その応用は医療から環境、エネルギー、ナノテクなどの幅広い分野に広がっている。本書では刺激応答性高分子を広義に捉え、高分子だけではなく、コロイドや液晶、超分子、生体分子などの幅広いソフトマテリアルを中心として、最先端の研究成果を紹介している。一方で、刺激応答性高分子の研究分野の裾野は広く、また最近の進歩もめざましいため、そのすべての研究を取り上げることは不可能である。重要な著書や総説などを参考文献として挙げたので、詳しくはそれらを参照されたい⁴⁻²⁹⁾。

従来の刺激応答性高分子の多くは、液体中やウェットな条件下での使用に限られていたが、最近では温度応答性高分子の使用において水中だけではなく、空気中での刺激応答性を利用した応用研究も報告されている³⁰⁾。このように刺

刺激応答性高分子の使用環境も広がり、応用分野も多岐にわたるようになってきた。今後、多彩な刺激応答性高分子が設計されるようになり、想像もできないような物性や機能を発現し、次世代の材料システムの開発に利用されると期待できる。生体のように自律性をもった刺激応答性高分子は夢のような材料であり、その高いポテンシャルに魅了されてさまざまな研究分野の専門家がこの分野に参入している。刺激応答性高分子研究では日本の研究者がパイオニアとして揃っており、今なおこの分野を牽引している。次編以降では、日本を代表とする刺激応答性高分子の研究者が、それぞれの研究について基礎となる背景から設計指針、研究成果やその応用などをまとめている。刺激応答性高分子の魅力と可能性に触れることができ、新しい刺激応答性高分子のアイデアがちりばめられている。

文 献

- 1) T. Tanaka : *Phys. Rev. Lett.*, **40**, 820-823(1978).
- 2) 高原淳, 栗原和枝, 前田瑞夫 : ソフトマター, 丸善(2009).
- 3) P-G. de Gennes and Soft Matter(Nobel Lecture) : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **31**, 842-845(1992).
- 4) 吉田 亮 : 高分子先端材料 One Point 第2巻 高分子ゲル, 共立出版(2004).
- 5) 高田十志和, 吉田亮, 宮田隆志 : CSJ カレントレビュー01 驚異のソフトマテリアルー最新の機能性ゲル研究(日本化学会編), 化学同人(2010).
- 6) 中野義夫 : ゲルテクノロジーハンドブック, エヌ・ティー・エス(2014).
- 7) 宮田隆志 : 高分子基礎科学 One Point 第6巻 高分子ゲル, 共立出版(2017).
- 8) K. Dusek(ed) : *Responsive Gels : Volume Transition I & II*, *Adv. Polym. Sci.*, Springer-Verlag, (1993).
- 9) N. Yui(ed) : *Supramolecular Design for Biological Applications*, CRC Press(2002).
R. M. Ottenbrite, K. Park, T. Okano(eds) : *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, Springer(2010).
- 10) Q. Li(ed) : *Intelligent Stimuli-Responsive Materials : From Well-Defined Nanostructures to Applications*, Wiley(2013).
- 11) C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro(eds) : *Smart Materials for Drug Delivery*, RSC Publishing(2013).
- 12) H.-J. Schneider(ed) : *Chemoresponsive Materials : Stimulation by Chemical and Biological Signals*, RSC Publishing(2015).
- 13) A. S. Hoffman : *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, 3-12(2002).
- 14) A. Kikuchi and T. Okano : *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, 53-77(2002).
- 15) T. Miyata, T. Uragami and K. Nakamae : *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, 79-98(2002).
- 16) E. S. Gil and S. M. Hudson : *Prog. Polym. Sci.*, **29**, 1173-1222(2004).
- 17) N. A. Peppas and J. Z. Hilt : A. Khademhosseini, R. Langer, *Adv. Mater.*, **18**, 1345-1360(2006).
- 18) A. Kumar, A. Srivastava, I. Y. Galaev and B. Mattiasson : *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 1205-1237(2007).
- 19) C. He, S. W. Kim and D. S. Lee : *J. Controlled Rel.*, **127**, 189-207(2008).
- 20) F. Meng, Z and Zhong and J. Feijen : *Biomacromolecules*, **10**, 197-209(2009).
- 21) D. Roy, J. N. Cambre and B. S. Sumerlin : *Prog. Polym. Sci.*, **35**, 278-301(2010).
- 22) A. Lendlein and V. P. Shastri : *Adv. Mater.*, **22**, 3344-3347(2010).
- 23) M. A. C. Stuart, W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Muller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk, M. Urban, F. Winnik, S. Zauscher, I. Luzinov and S. Minko : *Nature Mater.*, **9**, 101-113(2010).
- 24) R. J. Wojtecki, M. A. Meador and S. J. Rowan : *Nature Mater.*, **10**, 14-27(2011).
- 25) X. Yan, F. Wang, B. Zheng and F. Huang : *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 6042-6065(2012).
- 26) A. S. Hoffman : *Adv. Drug Delivery Rev.*, **65**, 10(2013).
- 27) V. R. de la Rosa, P. Woisel and R. Hoogenboom : *Materials Today*, **19**, 44-55(2016)
- 28) A. J. R. Amaral and G. Pasparakis : *Polym. Chem.*, **8**, 6464-6484(2017).
- 29) H. Cabral, K. Miyata, K. Osada and K. Kataoka : *Chem. Rev.*, **118**, 6844-6892(2018).
- 30) K. Matsumoto, N. Sakikawa and T. Miyata : *Nature Commun.*, **9**, 2315(2018).

この先をご覧いただくには、パスワードが必要です。

制限つきPDFで全ページをご覧いただけます。
(制限内容：閲覧期間の設定、コピーやプリントの禁止など)

- ・ PDFの閲覧

「パスワード」と「専用のビューア」（無料）が必要です。
費用は一切かかりません。

※WindowsのPCでのみご覧いただけます。予めご了承ください。

- ・ パスワード ※電子試読ページよりお申込みください

<https://www.nts-book.com/ntsの電子試読>

ページ下部にお申込みフォームがあります。

右のQRコードからも
電子試読ページにアクセス
いただけます。



- ・ ビューアのダウンロード

PDFは、株式会社スカイコムの SkyPDF Viewer（無償のPDFビューア）をダウンロードしてご覧いただけます。

※Adobe Acrobat Readerなど他のPDF閲覧アプリケーションではご覧になれません。

SkyPDF Viewer 無償ダウンロード：

<https://www.skycom.jp/free/>