

博士論文 (要約)

Design and Characterization of Polymer Gels with Reliable Deformation Region in Aqueous Environments

(水環境において力学的信頼性を有する高分子ゲルの開発と特性評価)

近藤 真司

博士論文(要約)

論文題目 Design and Characterization of Polymer Gels with Reliable Deformation Region in Aqueous Environments

(水環境において力学的信頼性を有する高分子ゲルの開発と特性評価)

氏名 近藤 真司

概要: 高分子ゲルを構造材料として用いるには、使用する環境下で力学特性を長期間一定に保持し続ける性能、即ち力学的信頼性が求められる。近年、高強度ゲルに関する様々な研究が行われてきたが、力学的信頼性に向けてゲルの高強度化を試みた例は無かった。本研究では、水環境において力学的信頼性を実現するための、新しい高分子ゲルの作製手法の確立、及び新しい手法で開発した高分子ゲルの力学特性評価を目的とした。私は、親水性/疎水性高分子で構成された、均一網目構造を有する高分子ゲルを作製した。水環境では、凝集構造の効果により延性破壊を引き起こし、弾性変形域での突発的な破壊を防ぐことが確認された。水中での 100 回繰返し 3 倍伸長試験では、ゲルは元の力学特性を保ち、材料疲労は見られなかった。このレベルの力学的信頼性を獲得したゲルは今回が初である。

1. はじめに

高分子ゲルとは、高分子が架橋されて三次元の網目を作り、それが溶媒を吸収して膨潤したものと広く定義される。高分子ゲルは、高含水率・伸縮性・生体適合性といった特徴を有していることから医療用材料に幅広く利用され、更に近年では、軟骨や椎間板といった生体軟組織の再生医療への応用が期待されている¹。しかし、従来の高分子ゲルは力学強度が低く、生体内での長期使用に堪えるものではなかった。材料力学の観点から考えると、医療用の構造材料は、使用する環境下で力学特性を長期間一定に保持し続ける性能、即ち「力学的信頼性²」を備えていることが重要である。一方、従来の高分子ゲルは、脆性破壊を起こすため、いつ壊れるか予測ができない(図 1a)、水中で更に力学特性が低下する(図 1b)という課題があり、医療用構造材料への応用を妨げていた。これまでゲルの高強度化を目指す様々な研究がなされてきたが、上記 2 つの問題点を解決し、力学的信頼性を獲得した例は報告されていない。従来の高分子ゲルの課題を解決する手法として、

親疎水性高分子ゲル (APCN ゲル) に注目した。APCN ゲルとは、親水性/疎水性の網目鎖を有する高分子ゲルと定義される³。この作製手法を用いることで、(i) 水中では疎水性網目同士が凝集し、膨潤による影響を相殺すること、(ii) 疎水部の凝集構造が網目を補強し、突発的な破壊を防ぐこと、が期待される。本研究では、水環境において十分な力学的信頼性を実現するための、新しい高分子ゲルの作製手法の確立、及び新しい手法で開発した高分子ゲルの力学特性評価を目的とした。

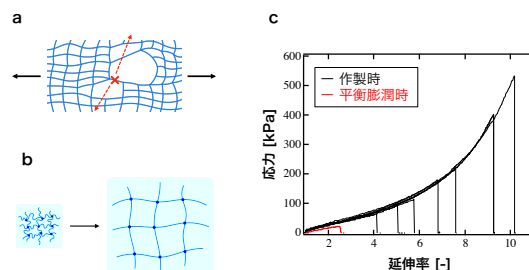


図 1. 医療用構造材料への応用に向けた、従来のゲルの課題。(a) 脆性破壊による破断点のばらつき。(b) 水中での力学特性低下。(c) 典型的な高分子ゲル (Tetra-PEG ゲル⁴) の応力-延伸曲線。作製時はサンプルによって破断点に大きなばらつきが見られ、膨潤後は伸縮性の低下が見られる。

2. APCN ゲルの作製

分子量 10 kg/mol の Linear-amine-terminated PEG (Linear-PEG-NH₂) と分子量 10 kg/mol の Tetra-NHS-terminated PEG (Tetra-PEG-OSu) は日油から、分子量 2.5 kg/mol の Poly(dimethylsiloxane), bis(3-aminopropyl) terminated (Linear-PDMS-NH₂) は Aldrich から購入し、そのまま使用した。所定の量の Linear-PEG-NH₂ と Linear-PDMS-NH₂ を両者が可溶性トルエンに溶解させ、溶液 A を調製した。所定の量の Tetra-PEG-OSu をトルエンに溶解させ、溶液 B を調製した。溶液 A と溶液 B を室温で混合し、1 日静置することで APCN ゲルを作製した (図 2; 写真上部)。スクシンイミジル基は活性エステル的一种であり、室温でアミノ基と反応しアミド結合を形成するため、この作製方法を用いれば室温でポリマー溶液を混合するだけでゲルの作製が可能である。また、直鎖の PEG/PDMS の割合を変えるだけで、網目構造を形成する親水性/疎水性部位の組成を任意に変化させることができる。本研究では、末端のアミノ基とスクシンイミジル基の量が一致するように、直鎖高分子の濃度を 8 mM、四分岐高分子の濃度を 4 mM に固定し、直鎖高分子における Linear-PDMS-NH₂ のモル分率 (r) を 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1 と変化した 5 種類のゲルを作製した。

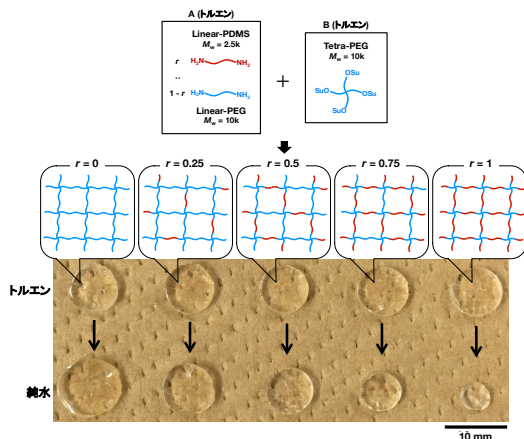


図 2. APCN ゲルの作製方法。本研究では、直鎖高分子中の PDMS のモル分率 (r) の異なる 5 種類の APCN ゲルを作製した。-NH₂ はアミノ基、-OSu はスクシンイミジル基。網目構造中の水色が親水性部位 (PEG)、赤が疎水性部位 (PDMS)。写真上部は、異なる PDMS モル分率で作製した APCN ゲル、

1

3. 作製時における網目構造の解析

作製した APCN ゲルの網目構造を評価するため、作製時の APCN ゲルの光透過率測定、中性子散乱実験、及びヤング率測定を行った。まず可視/紫外光における光透過率を評価した。作製時の APCN ゲルは、PDMS 導入量 (r) に関わらず可視光域において 90% 以上の透過率を示した (図 3a)。これは、ゲル化反応中の PEG と PDMS の相分離が抑制されたことを示唆している。また、中性子散乱実験では、散乱プロファイルの小角側に過剰散乱が見られず、空間不均一性が抑制されていることが確認された (図 3b)。次に、伸長試験を行い作製時のヤング率を測定した (図 3c)。これまでの研究から、均一網目構造を有する高分子ゲルのヤング率 (E) は phantom network model に従い、有効網目密度 (ν) と架橋点密度 (μ) を用いて $E = 3(\nu - \mu)RT$ (R は気体定数、 T は絶対温度) と表せることがわかっている⁵。図 3c より、APCN ゲルのヤング率は phantom network model の予測値の範囲内に収まり、反応率換算で 0.8 ~ 0.9 程度であった。以上の結果から、本研究で考案した新しい作製方法では、末端の反応が相分離によって阻害されず、従来の APCN ゲルに比べ均一な網目構造を形成することが確かめられた。

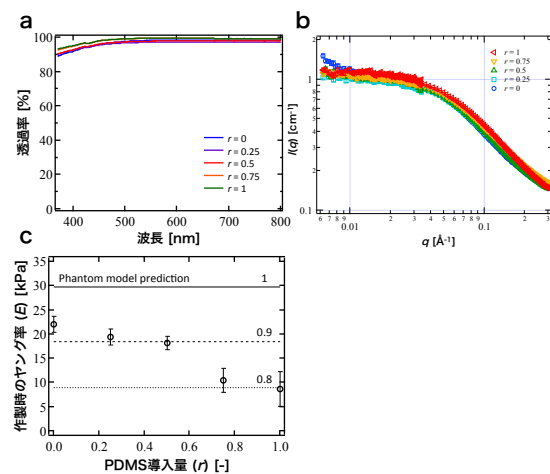


図 3. 作製時における APCN ゲルの網目構造評価。(a) 可視/紫外光透過率。(b) 中性子散乱の散乱プロファイル。(c) ヤング率。図中の実線・破線・点線は、反応率がそれぞれ 1, 0.9, 0.8 の場合の phantom network model の予測値。

4. 純水溶媒における網目構造の解析

続いて、APCN ゲルの溶媒を純水に置換した。作製した APCN ゲルをトルエン/メタノールの混合溶媒に浸し、メタノールの比率を徐々に上げることで溶媒をメタノールに置換した。更に、今度はメタノール/純水の混合溶媒に浸し、純水の比率を徐々に上げることで溶媒を純水に置換した。純水溶媒置換後の APCN ゲルの体積は、PDMS 導入量の増加と共に減少した (図 2; 写真下部)。これは、PDMS が相分離構造を形成し、網目構造全体を収縮させたためだと考えられる。この相分離構造の解析を行うため、透過率測定、中性子散乱実験、及びヤング率測定を行った。純水溶媒での APCN ゲルの可視光透過率は、PDMS 導入量によらずほぼ 90% であり、相分離構造を持つにも関わらず高い透明性を示した (図 4a)。また、近紫外領域での透過率の低下から、相分離構造のサイズがおおよそ紫外光の波長程度 (数百 nm) 以下に制御されていることが示唆された。このサイズは PDMS 鎖一本 (5 nm) よりも遥かに大きいことから、相分離構造は PDMS 鎖だけでなく、周囲の PEG 鎖も巻き込まれていると考えられる。一方、中性子散乱実験によって得られた散乱プロファイルには、大きくブロードなピークが数十 nm 付近に観測された (図 4b)。これは、PDMS の凝集体が数十 nm 程度の周期構造を形成していることを示唆している。次に、伸長試験によりヤング率の測定を行った。相分離した網目構造の力学特性を記述するモデルとしては、2つの相分離した網目構造が等歪変形を行うと仮定した Voigt モデルと、等応力変形を行うと仮定した Reuss モデルの2つが主に挙げられる⁶。APCN ゲルのヤング率は、この2つのモデルの予測値の中間の値を取った (図 4c)。その他のモデルについても検討を行ったが、APCN ゲルのヤング率を正確に記述することはできなかった。今後、相分離構造の体積分率、各相のヤング率を精密に測定することで、各モデルの妥当性について更に検討することが求められる。

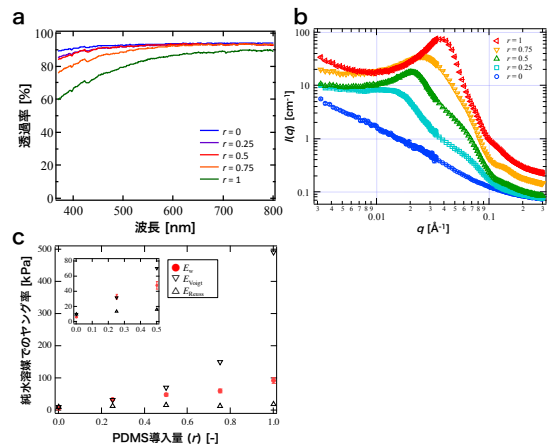


図 4. 純水溶媒における APCN ゲルの網目構造評価。(a) 可視/紫外光透過率。(b) 中性子散乱実験の散乱プロファイル。(c) 純水溶媒でのヤング率。●が実測値、▽が Voigt モデルの予測値、△が Reuss モデルの予測値⁶。

5. 純水溶媒での力学特性評価

水中で平衡膨潤状態に達したゲルについて、繰返し伸長試験を行った。PDMS 導入量の少ないゲル ($r=0, 0.25$) は、破断までヒステリシスが見られず、全ての变形域で弾性変形を行うことが示唆された (図 5a, b)。一方、PDMS 導入量が多いゲル ($r=0.5 - 1$) は、低延伸側ではヒステリシスが見られなかったが、高延伸側でヒステリシスが観測された (図 5c-e)。これは、低延伸側では弾性変形を行うが、高延伸側では凝集構造の効果により塑性変形を行うことを示唆している。次に、引張破断試験を行い応力-延伸曲線を得た (図 5f)。図 5f から破断時の延伸率を求め、 r に対してプロットした (図 5g)。 $r=0, 0.25$ のゲルは破断延伸率にばらつきが見られたのに対し、 $r=0.5 - 1$ のゲルは破断点のばらつきが少なく、更に全てのサンプルで弾性変形域での破断が見られなかった。我々は、両者の破断延伸率のばらつきの違いが、ゲルの破壊挙動の違いによるものではないかと推測した。 $r=0, 0.25$ のゲルは、全ての变形域で弾性変形を行う。この場合、どの延伸段階でも破壊する可能性がある (脆性破壊) ため、破断延伸率にばらつきが生じる。一方、 $r=0.5 - 1$ のゲルは、低延伸側では弾性変形、高延伸側では塑性変形を行う。この場合、ゲルは必ず塑性変形を経てから

破断する（延性破壊）ため、弾性変形域での破壊が抑制されたのではないかと考えられる。この予測を検証するため、水中での耐久性試験を行った。 $r=0.5$ のゲルについて、水中で100回繰り返し3倍伸長試験を行ったところ、ゲルは破断せずに元の力学特性を保った（図5h）。この結果は、延性破壊によって弾性変形域でのゲルのマクロな破壊が抑制されるという推測の妥当性を示唆している。水中でこのレベルの力学的信頼性を有する高分子ゲルはこれまで報告されたことがない。

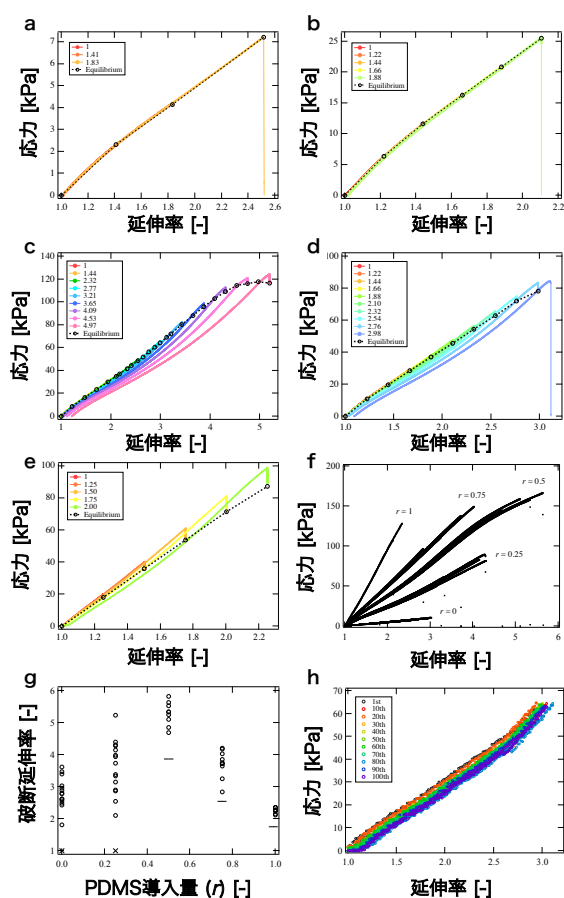


図5. 純水溶媒におけるAPCNゲルの力学特性評価。(a)～(e) 繰り返し伸長試験で得られた応力-延伸曲線 (a; $r=0$, b; $r=0.25$, c; $r=0.5$, d; $r=0.75$, e; $r=1$)。黒点線で繋がれた白丸は、平衡状態の応力-延伸曲線。凡例の数値は、一つ前のサイクルでの延伸率。(f) 破断試験で得られた応力-延伸曲線。(g) PDMS導入量に対する破断時の延伸率。赤線はヒステリシス開始点。 $r=0, 0.25$ のサンプルではヒステリシスが見られなかったため、定義することができなかった。(h) 水中での100回繰り返し3倍伸長耐久性試験の結果。1回目から10サイクル毎の応力-延伸曲線を示した。

6. 結論

本研究では、均一網目構造を有するAPCNゲルの作製に成功した。水環境下では、網目構造中の疎水性部が凝集することで、膨潤による効果を相殺することが確認された。また、疎水性部位の導入量が多いサンプルは延性破壊を起こし、弾性変形域でのマクロな破壊が抑制されることがわかった。以上の効果により、本研究で開発されたゲルは、水中での3倍繰返し100回伸長に堪えうる力学的信頼性を獲得した。水中でこのレベルの力学的信頼性を有する高分子ゲルはこれまで報告されたことがない。

更に特筆すべき点は、作製手法の汎用性である。直鎖高分子は修飾が容易なため、主鎖や分子量、側鎖等を制御することで、力学的信頼性に加え、目的に応じた機能を更に付与すること可能である。本成果は、高強度ゲルの作製指針に新たな視点をもたらすものであり、このゲル作製手法を新しい基盤として、高分子ゲルの応用分野が生体などの更に高負荷な環境へと拡張することが期待される。

参考文献

- Drury, J. L.; Mooney, D. J. *Biomaterials* **2003**, 24, (24), 4337-4351.
- Enoki, M., *Mechanical reliability for materials: elastic dynamics for safety design*. Uchidaroukakuho: Tokyo, Japan, 2006.
- Erdodi, G.; Kennedy, J. P. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, (1), 1-18.
- Sakai, T.; Matsunaga, T.; Yamamoto, Y.; Ito, C.; Yoshida, R.; Suzuki, S.; Sasaki, N.; Shibayama, M.; Chung, U. I. *Macromolecules* **2008**, 41, (14), 5379-5384.
- Akagi, Y.; Gong, J. P.; Chung, U.; Sakai, T. *Macromolecules* **2013**, 46, (3), 1035-1040.
- Young, R. J.; Lovell, P. A., *Introduction to polymers*. Chapman and Hall: 1991.