

(様式第5号)

ポリオキサゾリン鎖を含む生体適合性ブロック共重合体の 秩序構造転移

Ordered Structure Transition of Biocompatible Block Copolymers with a Polyoxazoline Chain

檜垣勇次・高橋将也・清水茜・中村まい・倉岡直輝
Yuji Higaki, Masaya Takahashi, Akane Shimizu, Mai Nakamura, Naoki Kuraoka

大分大学 理工学部
Faculty of Science and Technology, Oita University

- ※1 先端創生利用（長期タイプ）課題は、実施課題名の末尾に期を表す（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）を追記してください。
- ※2 利用情報の公開が必要な課題は、本利用報告書とは別に利用年度終了後2年以内に研究成果公開〔論文（査読付）の発表又は研究センターの研究成果公報で公表〕が必要です（トライアル利用を除く）。
- ※3 実験に参加された機関を全てご記載ください。
- ※4 共著者には実験参加者をご記載ください（各実験参加機関より1人以上）。

1. 概要（注：結論を含めて下さい）

ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン) (PEtOx) と双性イオンであるポリカルボキシベタイン (PCB) で構成されるブロック共重合体が濃厚溶液状態で形成する秩序構造を小角X線散乱測定により解析した。溶媒に水、水/エタノール混合溶液、エタノールを用いることで、溶媒組成に応じた秩序構造変化を研究した。水溶液では秩序構造を形成せず、エタノール溶液ではラメラ構造を形成した。PCBの貧溶媒であるため、溶媒がPEtOx相へ選択的に分配されることで相分離したと考えられる。水/エタノール混合溶液では、エタノール体積分率が60%の混合溶液でのみ秩序化し、ラメラ構造とシリンダードメインの六方最密充填格子構造が共存する構造を形成した。PCB鎖への溶媒和が競合し、特異的に相分離することで秩序化したと考えられる。エタノール体積分率が70~90%ではシリンダー構造は消失しており、ラメラ構造の乱れが増大した。すなわち、溶媒組成に応じてPCB鎖の溶媒和状態が変化して誘導される秩序構造転移が示された。

(English)

The ordered structure produced by block copolymers composed of poly (2-ethyl-2-oxazoline) (PEtOx) and zwitterion polycarboxybetaine (PCB) in a concentrated solution was investigated through small angle X-ray scattering. We studied the ordered structural changes depending on the solvent composition. Water, water / ethanol mixed solution, and ethanol were used as solvents. The aqueous solution did not form an ordered structure, while the ethanol solution formed lamellar structure. Ethanol was a poor solvent for the PCB, so the solvent was selectively distributed to the PEtOx phase and phase separation was produced in the ethanol solution. In the water / ethanol mixed solution, the solution with an ethanol volume fraction of 60% ordered and produced lamellar structure and hexagonally close-packed lattice structure of the cylinder domain coexist. The ordering was produced due to competition of solvation near the PCB chains at specific solvent composition. At the solution of the ethanol volume fraction was 70 to 90%, the cylinder structure disappeared and the lamellar structure was disturbed. Thus, the ordered structure transition was induced depending on solvation state of the PCB chains that is modulated by the composition of solvents.

2. 背景と目的

非相溶高分子鎖が連結されたブロック共重合体は、濃厚溶液中で分子間相互作用や形態エントロピーに応じて秩序構造を形成する[1]。秩序構造は、分子鎖と溶媒の協奏的相互作用による界面曲率の変調に応じて転移する[2]。生体適合性ブロック共重合体のナノ秩序構造転移を厳密に制御することで、化合物選択的内包/徐放機能や、異方性物質輸送/遮蔽機能など多様な特性が期待されるため、薬物送達キャリアを始めとする次世代医用分子システム構築のために重要な要素技術となりうる。医用分野で多く用いられているポリエチレングリコール (PEG) は多くの人が抗 PEG 抗体を保持していることや易分解性といった限界を持ち、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン) (PEtOx) はこれらを補完することができる代替材料として注目されている。また、ポリカルボキシベタイン (PCB) は PEG と同様に生体適合性の高い双性イオン高分子であるが、分子鎖に電荷を含むため水との相互作用には静電相互作用も関与し、溶媒やイオンとの相互作用は複雑で、その実態は解明されていない。本課題では、ポリエチルオキサゾリンとポリカルボキシベタインからなるブロック共重合体 (PEtOx-*b*-PCB) の水/エタノール混合溶液中で形成する秩序構造を系統的に解析することで、溶媒組成に応じたライオトロピック秩序構造転移発現機構の解明を目指した。

3. 実験内容 (試料、実験方法、解析方法の説明)

円型穴をあけたカプトン製両面テープ (厚み: 160 μm) を貼付したステンレス製ワッシャー (外径 12 mm, 内径 5 mm, 厚み 1 mm) の孔に PEtOx₇₁-*b*-PCB₇₀ の 429 mg/mL 水/エタノール混合溶液を満し、カプトンフィルム (厚み: 10 μm) で封止して測定試料とした。X線エネルギー 8000 eV (波長 1.55 Å) の X線を試料に照射し、検出器として PILATUS 300K (DECTRIS Co. Ltd., pixel size: 172 \times 172 μm^2 , total number of pixels: 487 \times 619, frame rate: 200 Hz) を用い、散乱 X線の 2次元強度データを得た。カメラ長は 1669 mm で実験した。解析ソフト Fit2D を用い、1次元散乱 X線強度プロファイルを得た。

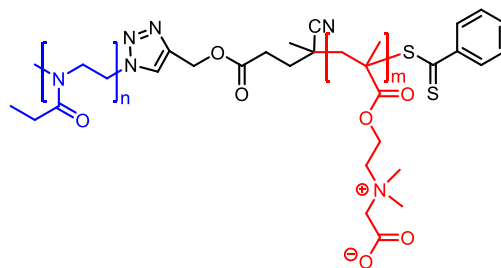


Figure 1. Chemical structure of the PEtOx-*b*-PCB diblock copolymer.

4. 実験結果と考察

PEtOx₇₁-*b*-PCB₇₀ 水/エタノール混合溶液の円環平均した一次元散乱強度プロファイルを Figure 2 に示す。 $f_{\text{EtOH}} = 0 \sim 40$ では、いずれも散漫なピークのみが観測され、秩序性の高い周期構造は確認されなかった。PEtOx 鎖と PCB 鎖は相溶状態にある、もしくは相分離しているが不均質なドメイン構造を形成しており、密度揺らぎによる散漫なピークが観測されていると考えられる。 $f_{\text{EtOH}} = 60$ において、構造因子由来の散乱ピークが観測された。一次ピークと高次ピークの散乱ベクトル比 (q/q^*) よりシリンダー状ドメイン六方最密充填構造とラメラ構造が共存していると推測し、2つの散乱関数の合成関数でフィッティングした (Figure 3 (a))。その結果、シリンダー半径 22.5 nm, シリンダー間距離 59.3 nm, 体積比 PEtOx : PCB = 10 : 11 のシリンダー状ドメイン六方最密充填構造と長周期 41.3 nm, 高密度層 19.0 nm, 体積比 6 : 7 のラメラ構造であることを確認した。 $f_{\text{EtOH}} = 70$ では、一次ピークのピーク幅が広幅化し、高次ピークも散漫となった。格子構造の乱れによると考えられる。 $f_{\text{EtOH}} = 80, 90$ では、一次ピーク、構造因子由来の高次ピークはさらに散漫となった。すなわち、 $f_{\text{EtOH}} = 70 \sim 90$ では、 f_{EtOH} の増大に伴い、秩序構造が乱れ、不安定化していると考えられる。しかしながら、 $f_{\text{EtOH}} = 100$ では、再び構造因子由来の鋭い散乱ピークが観測され、散乱ベクトル比 (q/q^*) より秩序性の高いラメラ構造を形成した。その形態は、長周期 40.5 nm, 高密度層 16.2 nm, 体積比 2 : 3 であることを確認した (Figure 3 (b))。

PEtOx は水, エタノールの両方に溶解 (分散) するのに対し, PCB は水に溶解 (分散) するがエタノールには溶解しない。このため, 溶媒の水の割合が多いと相溶し秩序構造を形成せず, エタノール溶液では相分離して秩序構造を形成したと考える。溶媒組成 $f_{\text{EtOH}} = 60$ では PCB 鎖付近で水分子とエタノール分子の溶媒和が競合したために PCB 鎖への溶媒の吸着量が極小となり, PCB 鎖が凝集して秩序構造を形成したと考えた。 $f_{\text{EtOH}} = 80 \sim 90$ においては徐々に溶媒和の競合が緩和され, PEtOx と PCB の高い相溶性により PEtOx 鎖と PCB 鎖が混和したため秩序構造が乱れたと推測した。

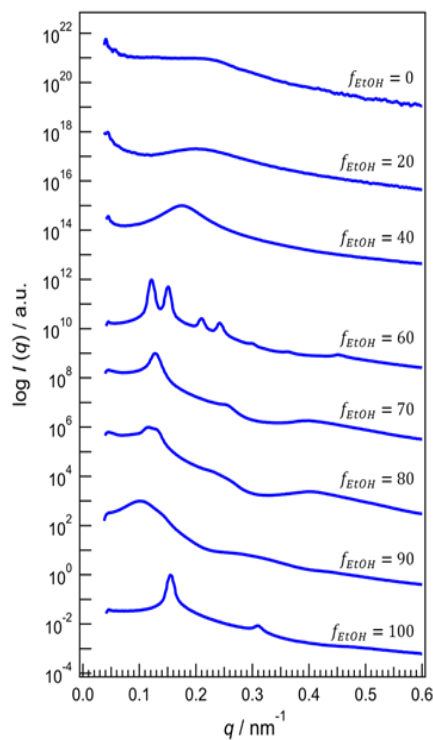


Figure 2. SAXS profiles of the PEtOx₇₁-b-PCB₇₀ 429 mg/mL water/ethanol mixed solutions.

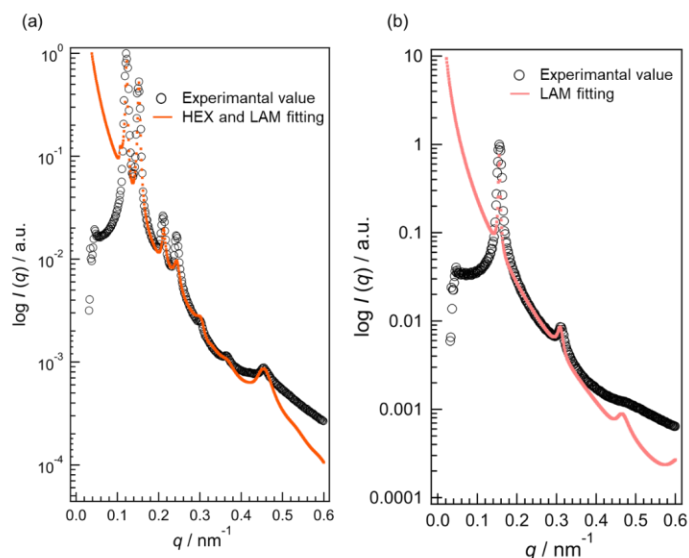


Figure 3. SAXS profiles of the PEtOx₇₁-b-PCB₇₀ 429 mg/mL aqueous ethanol and fitting curves for lamellae and hexagonal cylinder models. (a) $f_{EtOH} = 60$, (b) $f_{EtOH} = 100$

5. 今後の課題

PEtOx と PCB で構成されるブロック共重合体 (PEtOx-*b*-PCB) が水溶液中では PEtOx 鎖と PCB 鎖の相溶のためマイクロ相分離構造を形成しないのに対して、水/エタノール混合溶液中では秩序構造を形成する特異的な溶媒組成が存在することが確認された。PCB 鎖のイオンや他の溶媒分子との相互作用、PEtOx 鎖の温度応答性により秩序構造転移が誘起されると予想されるため、引き続き SAXS 測定によりこれらの仮説を検証する。

6. 参考文献

- [1] M. W. Matsen, F. S. B., *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 2436-2448.
- [2] S. Choi, F. S. Bates, T. P. Lodge, *Macromolecules* **2014**, *47*, 7978-7986.

7. 論文発表・特許 (注: 本課題に関連するこれまでの代表的な成果)

1. Takahashi, M.; Shimizu, A.; Yusa, S.; Higaki, Y., Lyotropic Morphology Transition of Double Zwitterionic Diblock Copolymer Aqueous Solutions. *Macromol. Chem. Phys.*, **2021**, in press (DOI: 10.1002/macp.202000377)

2. Higaki, Y.; Kobayashi, M.; Takahara, A., Hydration State Variation of Polyzwitterion Brushes through Interplay with Ions. *Langmuir* **2020**, *36*, 9015-9024.
3. Sakamaki, T.; Inutsuka, Y.; Igata, K.; Higaki, K.; Yamada, N. L.; Higaki, Y.; Takahara, A., Ion-Specific Hydration States of Zwitterionic Poly(sulfobetaine methacrylate) Brushes in Aqueous Solutions. *Langmuir* **2018**, *35*, 1583-1589.
4. Higaki, Y.; Inutsuka, Y.; Sakamaki, T.; Terayama, Y.; Takenaka, A.; Higaki, K.; Yamada, N. L.; Moriwaki, T.; Ikemoto, Y.; Takahara, A., Effect of Charged Group Spacer Length on Hydration State in Zwitterionic Poly(sulfobetaine) Brushes. *Langmuir* **2017**, *33*, 8404-8412.

8. キーワード (注：試料及び実験方法を特定する用語を2～3)

小角 X 線散乱, ポリオキサゾリン, ミクロ相分離

9. 研究成果公開について (注：※2に記載した研究成果の公開について①と②のうち該当しない方を消してください。また、論文(査読付)発表と研究センターへの報告、または研究成果公報への原稿提出時期を記入してください。提出期限は利用年度終了後2年以内です。例えば2018年度実施課題であれば、2020年度末(2021年3月31日)となります。)

長期タイプ課題は、ご利用の最終期の利用報告書にご記入ください。

① 論文(査読付)発表の報告 (報告時期： 2022年 3月)