

マテリアルズインフォマティクスによる感温性ポリマーの相転移温度と熱履歴挙動の同時制御への挑戦

群馬大学大学院理工学府

覚知 亮平

1. はじめに

溶液中で温度に依存し可逆的にその溶解性が変化する高分子は温度応答性高分子として知られ、その特異的な相転移挙動から様々な場面で活用が進んでいる機能性高分子である。¹⁻³ 温度応答性ポリマーには、下限臨界溶解温度 (Lower Critical Solution Temperature, LCST) ポリマーと上限臨界溶解温度 (Upper Critical Solution Temperature, UCST) ポリマーの二種類がある。LCST ポリマーは、LCST 以下では溶解するものの、その温度を超えると相分離し不溶性となる特性を示す。一方、UCST ポリマーは、UCST 以下では相分離し不溶性となるものの、UCST を超えると溶解する特性を示す。両者の違いは、温度変化に対する溶解性の応答方向にあるが、いずれも温度変化によって物性を大きく変化させる特性を持っているため、多様な分野での応用が期待されている。特に LCST ポリマーは、医療やバイオテクノロジー、材料科学などの分野で幅広く応用されている。まず、ドラッグデリバリーシステムにおいては、LCST ポリマーは温度に応じて薬物の放出を制御するために用いられている。例えば、体温の上昇に応じてポリマーが凝集し、薬物が徐々に放出されるように設計することが可能となる。この機能により、薬物の効果を最適化し、副作用を最小限に抑えることを目指した研究が行われている。また、LCST ポリマーはバイオセンサーの分野でも重要な役割を果たしている。LCST ポリマーは、温度変化に応じてポリマーの性質が変わるため、特定の生体分子や化学物質の検出に用いることが可能である。この特性を利用して、環境モニタリングや医療診断における高感度な検出システムが開発されている。さらに、LCST ポリマーは組織工学においても応用が盛んに行われている。例えば、温度応答性の足場材料として使用され、細胞の培養や組織再生における細胞の増殖や分化を制御するために役立つ。とりわけ、温度変化により足場の形状や硬さを調整することができるため、細胞の挙動を最適化することが可能となる。最後に、LCST ポリマーはスマートコーティング材料としても利用されている。これらのコーティングは、温度変化に応じて表面の特性が変わるため、抗菌性や防汚性の向上に寄与する。このように、LCST ポリマーはその独特な温度応答性により、様々な分野での応用が進められている。

これまでに述べたように、温度応答性ポリマーの精密分子設計は様々な分野への波及効果が期待される。ここで、温度応答性ポリマーの適用範囲を拡張する際に重要な因子として、その相転移挙動の制御が重要である。高分子の構造が相転移温度に大きな影響を与えることは知られているが、化学構造と相転移温度を理論的に結びつけることは現状不可能である。これは、ポリマーには分子量に揺らぎがあり、かつその名の通り大きな分子であるため、ポリマー構造の評価そのものが困難なことに由来する。この事実は、高分子化合物の物性を演繹的に設計・最適化できないことを示している。以上を本研究の背景とし、本研究では、望みの相転移温度と熱履歴を有する温度応答性ポリマーの設計を目指す。

2. 温度応答性ポリマーの相転移挙動とその課題

ここでは、温度応答性ポリマーの精密分子設計に対する課題を紹介するが、はじめに高分子化合物の物性に関する課題に関して概説する。繰り返しとなるが、高分子には分子量に揺らぎがあり、かつその名の通り大きな分子である。このため、高分子構造の評価そのものが困難である。例えば、高分子構造に対する化学計算では二つの因子から、計算そのものが困難である。一つは、計算対象の大きさに起因した計算コストの莫大な増加が挙げられる。さらに、分子が大きくなるにつれて、分子構造の揺らぎが必然的に大きくなり、このため化学計算的に収束しなくなる。上記の二つから、高分子化合物に対する計算は多大な困難がある。次に、そのデータ可用性である。有機化合物や無機化合物の場合には、合成物質であっても基本的には分子構造に揺らぎはない。このため、既報データの再利用や比較が意味を持つ。一方、高分子化合物には分子量に揺らぎがあり、厳密に同じサンプルは存在しえない。さらに、高分子化合物の測定は測定手法や機器に依存するため、同じ化学構造の高分子化合物であっても、既報データとの比較には注意を要する。

上記の高分子化合物特有の一般的な困難さに加えて、さらに温度応答性ポリマーの相転移挙動評価にも問題点がある。感温性ポリマーの温度応答性を制御するにあたり、帰納的な手法である機械学習による制御法が重要なブレークスルーとなり得るが、現状ではその進展にも課題が残っている。通常、LCSTは温度可変紫外可視分光測定により決定する(図1)。この際、LCSTポリマー溶液の透過度を温度に対して評価する。ここで、透過度が特定値(例、50%)になる点をLCSTとして定義する。このため、連続的なLCST現象が一点の固有値に収束してしまう。前述のように、LCSTポリマーの性質としてその応答俊敏性などもLCSTと共に重要であるが、このような連続的な情報は消えてしまっている(図1)。

したがって、LCSTのマテリアルズインフォマティクスを実現するためには、LCST現象を点ではなく連続現象として解析する必要がある。

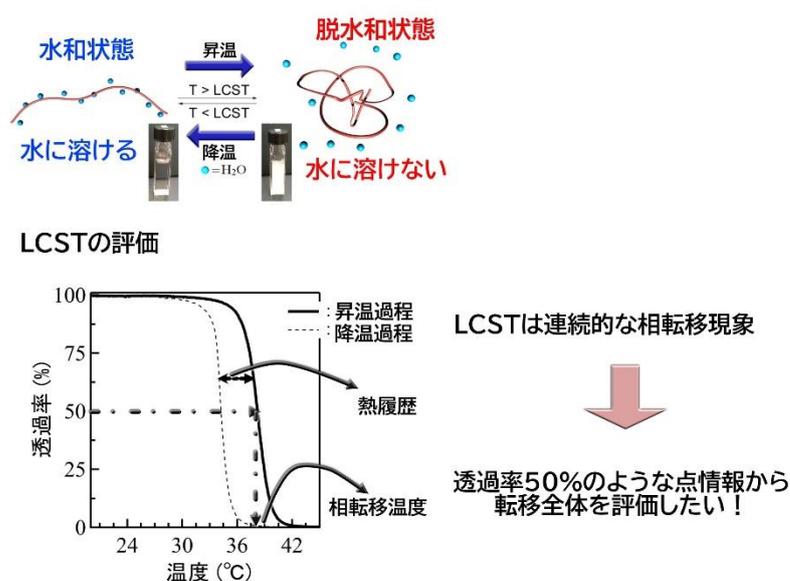


図1. LCST 評価の概念図

3. 温度応答性ポリマーの数学的解析

本研究では、新しい LCST 解析法を実践した。このために、我々は実測データのポアソン解析を行った。はじめに我々の既報に従い^{4,5}、本解析用のポリマーの合成を行った。具体的には、水溶液中で LCST を示す共重合体である P(mPEGA_{0.2}-co-DEGA_{0.8}) を合成した。ナスフラスコに、ABCN (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.)、CTA-CHO (145 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.)、Polyethylene Glycol Monomethyl Ether Acrylate (PEGA) (2.41 g, 5.0 mmol, 10 eq.)、2-(2-Ethoxyethoxy) Ethyl Acrylate (DEGA) (3.69 mL, 20 mmol, 40 eq.) を加え、75 分アルゴン置換した後、100°C で 21 時間反応させた (図 2)。反応後、メタノールで透析を行うことで、高収率で目的の P(mPEGA_{0.2}-co-DEGA_{0.8}) を得た。なお、P(mPEGA_{0.2}-co-DEGA_{0.8}) の数平均分子量 M_n は $8.77 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、分子量分散度 D は 1.39 と見積もられた。得られた P(mPEGA_{0.2}-co-DEGA_{0.8}) を純水に溶解し、その熱応答性を評価した (図 3)。図 3 からわかるように、本合成で得られた共重合体の透過率 50% での LCST は 35.4 度と評価しうる。しかしながら、透過率 50% での LCST 評価法では、前述のように LCST 挙動の連続的な情報は失われた。

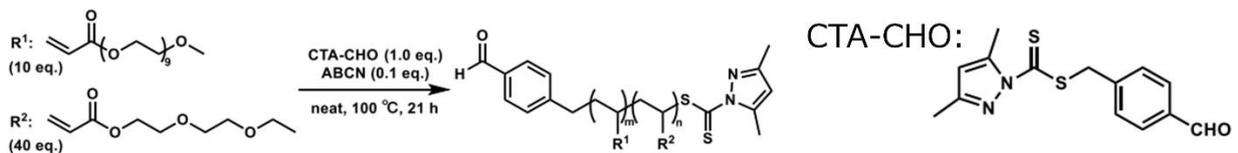


図 2. LCST 測定用の高分子合成スキーム

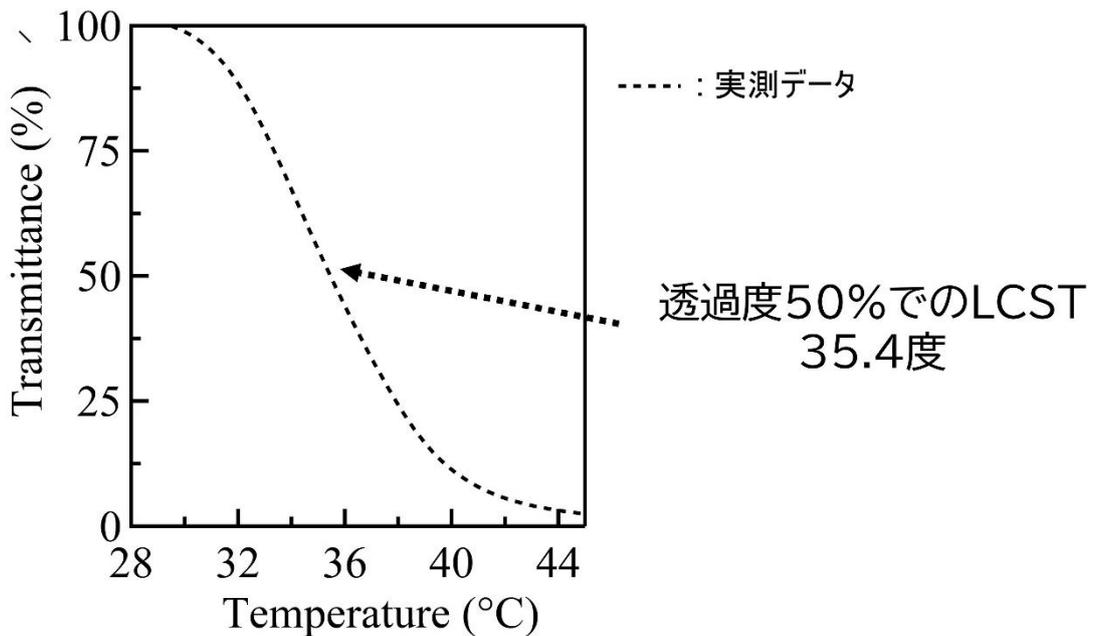


図 3. 実測の LCST データ

上記を前提として、本研究の本題に軸足を移す。つまり、LCST 現象を曲線として評価する。前述のように本研究では LCST 現象をポアソン分布で評価する。このため、解析の実行環境として Python を選択した。さらに、数学的処理・表記のための Python モジュールとして pandas, numpy, matplotlib を使用した。ポアソン分布の数学的特徴を考慮し、はじめにデータの温度項から 25 度減算処理した。温度データとその一次微分データを用いてポアソン分布の最尤推定により、LCST 現象を評価した (図 4)。この結果、ポアソン分布のパラメータ (λ) が 10.4 と計算され、このため LCST が 35.4 度と一義的に求められた。ここで、ポアソン分布のパラメータ (λ) が決定されたことから、LCST が一義的に決定されるのみならず、その曲線としての性質も同時に抽出することに成功した。このような情報は、今までほとんど得られていなかったことから、今後のマテリアルズインフォマティクスへの適用に重要な結果であると判断している。

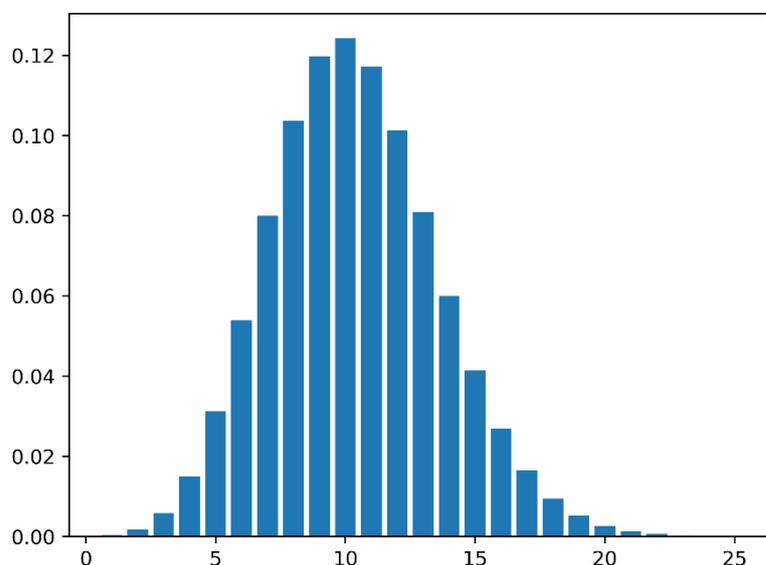


図 4. 実測 LCST データに対するポアソン分布解析

4. まとめ

本研究では、マテリアルズインフォマティクスへの適用を目的として、LCST データのデジタル化を行った。実験と計算を通じて、LCST 曲線の一義的評価が可能となった。このことは、LCST 曲線を連続現象として数学的に一義的に評価できることを示しており、研究者間の評価のばらつきなどを排除できると考えている。さらに、LCST 曲線を単純なポアソン分布のパラメータ (λ) として評価できることから、LCST ポリマーのマテリアルズインフォマティクスへの展開を促進することが容易に想像される。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、共同研究者の福岡工業大学 高橋啓先生ならびに阪南大学 松田健先生から多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

1. Frazar, E. M.; Shah, R. A.; Dziubla, T. D.; Hilt, J. Z., Multifunctional temperature-responsive polymers as advanced biomaterials and beyond. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137* (25), 48770, doi:<https://doi.org/10.1002/app.48770>.
2. Doberenz, F.; Zeng, K.; Willems, C.; Zhang, K.; Groth, T., Thermoresponsive polymers and their biomedical application in tissue engineering – a review. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8* (4), 607-628, doi:[10.1039/C9TB02052G](https://doi.org/10.1039/C9TB02052G).
3. Xu, X.; Bizmark, N.; Christie, K. S. S.; Datta, S. S.; Ren, Z. J.; Priestley, R. D., Thermoresponsive Polymers for Water Treatment and Collection. *Macromolecules* **2022**, *55* (6), 1894-1909, doi:[10.1021/acs.macromol.1c01502](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c01502).
4. Hirama, A.; Chou, L.-C.; Kakuchi, R., Streamlined access to end-functionalized thermoresponsive polymers via a combination of bulk RAFT polymerization and quasi solvent-free Passerini three-component reaction. *Polym. J.* **2021**, *53* (11), 1175-1185, doi:[10.1038/s41428-021-00504-z](https://doi.org/10.1038/s41428-021-00504-z).
5. Kakuchi, R.; Okura, Y., The Passerini three-component reaction of aldehyde end-functionalized polymers via RAFT polymerization using chain transfer agents featuring aldehyde. *Polym. J.* **2020**, *52* (9), 1057-1066, doi:[10.1038/s41428-020-0368-z](https://doi.org/10.1038/s41428-020-0368-z).