

複合ゲルの網目構造を制御する因子を特定

—次世代スマートマテリアル設計の新機軸へ—

概要

京都大学大学院工学研究科 浜地格 教授・窪田亮 同講師・中村圭佑 同博士研究員らの研究グループは、超分子ゲルと高分子ゲルを混ぜ合わせた複合ヒドロゲルのネットワーク構造が少なくとも四つに分類できることを発見し、網目構造を制御する因子を特定しました。

ヒドロゲルは、繊維状分子の三次元網目からなる水を含んだゼリー状材料であり、薬物徐放や組織工学等の先端医療への応用が期待されています。ゲル物性を制御する方法として、複数の異なる網目を組み合わせた複合ヒドロゲルが最近注目されています。しかし、複数種の網目を区別しながら観察することは現在でも困難であり、網目構造の詳細や網目が物性に及ぼす影響はほとんど知られていませんでした。本研究では、共焦点顕微鏡によって異種の網目構造の観察に成功し、 μm スケールの網目構造が少なくとも四つに分類できることを発見しました。ゲルの形成過程を動画撮影することで、四種の構造が網目の形成する順番と網目間の相互作用によって決定することを見出しました。さらにある複合ヒドロゲルに対して数十 μm サイズの傷をつけると、その傷を埋めるように網目構造が回復することを発見し、ゲルの三次元パターン化を達成しました。本研究の知見は、複合ゲルの網目構造を様々に作り分けることでゲル物性を制御する新戦略につながると期待されます。

本成果は、2023年3月27日に英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。

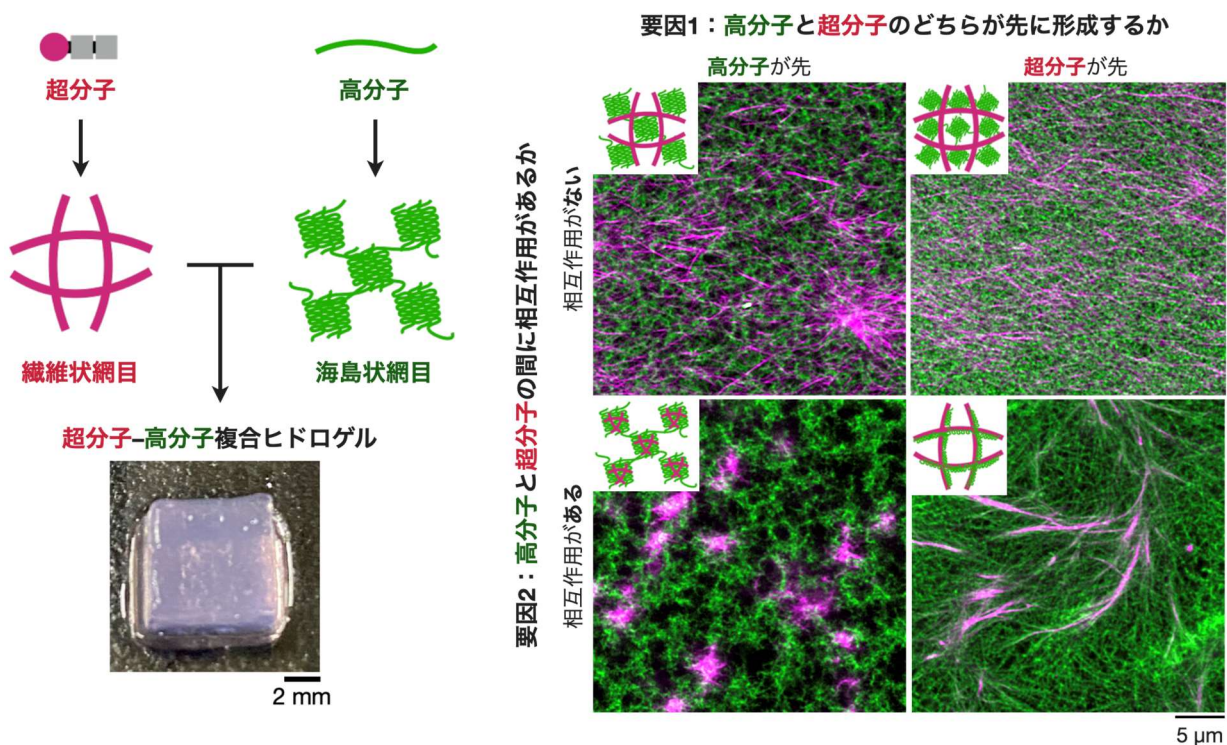


図. 超分子-高分子複合ヒドロゲル形成の模式図と四種類の網目構造の共焦点顕微鏡画像。

1. 背景

ヒドロゲルは、繊維状物質の三次元網目からなる水を含んだ柔らかい材料です。ヒドロゲルはゼリー等の食品、ソフトコンタクトレンズ等の医療用品として日常的に使用されています。また近年、生体適合性が高い性質を利用して、薬物徐放材料・組織工学/再生医療材料として先端医療への応用が期待されています。

我々の体内組織は、コラーゲンやヒアルロン酸といった繊維状タンパク質や多糖からなる細胞外マトリックスに支えられています。細胞外マトリックスは複数の異なる繊維状物質を組み合わせることで、高靱性や低摩擦性を発揮します。このような生体内の優れた例から着想することで、複数の異なる網目構造を導入した人工複合ヒドロゲルが盛んに開発されています。例えば、北海道大学 龔（ぐん）教授らは硬くて脆い第一網目と柔らかくて伸びる第二網目を混合したダブルネットワークゲルが靱帯に近い強靱さを示すことを報告しています。一方、我々の研究グループでは、有機小分子(ゲル化剤)が自己組織化して形成した繊維状網目からなる超分子^{注1}ヒドロゲルを長年研究してきました。超分子ヒドロゲルは、ゲル化剤の分子構造を精密に設計することで、光や化合物といった刺激に応じてゲルが形成したり崩壊したりする刺激応答性を導入できることが特徴です。我々は最近、超分子ゲルと物理架橋高分子ゲル^{注2}を組み合わせた超分子-高分子複合ヒドロゲルが、超分子由来の刺激応答性と高分子由来の硬さを兼ね揃えたユニークな材料となることを報告しています。ゲル物性は網目構造によって決定されることから、網目構造を明らかにすることはゲル物性の理解と制御に直結します。ゲルの網目構造は一般に電子顕微鏡によって観察されます。複合ヒドロゲルについては異なる網目を区別しながら観察することが必須ですが、電子顕微鏡では識別が困難であり、複合ヒドロゲル内部において複数の網目がどのような位置関係にあるかは今までわかっていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、当研究グループがこれまで活用してきた共焦点レーザー顕微鏡^{注3}によって超分子-高分子複合ヒドロゲルの観察を行いました(図1)。この観察手法では、超分子および高分子の網目を異なる蛍光色素によって染め分けることで、蛍光色の違いによって二種類の網目構造を識別できます。この技術を利用して様々なゲル化剤からなる超分子-高分子複合ヒドロゲルを観察した結果、網目構造は(1)超分子・高分子単独の網目と変化がない独立型と(2)単独網目とは構造が変化する相互作用型の二種類に分類できることがわかりました。また画像解析を詳細に行うことで相互作用型の中でも、(2-1)超分子の網目は変化がないが、高分子の網目サイズが小さくなる、(2-2)超分子の網目は変化がないが、高分子の網目が超分子と重なり合う、(2-3)高分子網目は変化がないが、超分子が高分子網目に沿って成長する、三パターンに細分化できることを明らかとしました(図2)。

続いて、なぜ網目パターンが変化するかを明らかとするために、複合ヒドロゲルの形成過程を動画撮影しました。その結果、(A) 超分子と高分子の網目がどちらが先に形成するか、(B) 超分子と高分子網目間に相互作用があるか、によって複合ヒドロゲルの網目パターンが決定されていることが明らかとなりました(図3)。得られた結果は以下のように整理できます。

- | | |
|---------------|---------------------------|
| (1) 独立型： | (A) 高分子が先に形成し、(B) 相互作用がない |
| (2-1) 相互作用1型： | (A) 超分子が先に形成し、(B) 相互作用がない |
| (2-2) 相互作用2型： | (A) 超分子が先に形成し、(B) 相互作用がある |
| (2-3) 相互作用3型： | (A) 高分子が先に形成し、(B) 相互作用がある |

また工学研究科 材料化学専攻 浦山健治 教授らの研究グループと共同研究を行い、得られた複合ヒドロゲルのレオロジー測定^{注4}を予備的に行ったところ、相互作用2型のヒドロゲルが一番硬く脆いゲルであることを発見しました。

さらに本研究を進める中で、時間経過とともに超分子網目と高分子網目が相分離^{注5}する複合ヒドロゲルを発見しました。興味深いことに相分離前に複合ヒドロゲルに穴を開けると、超分子網目が穴を埋めるように再形成する傷修復能を示すことを見出しました。この現象を利用して、3D プリンターで作成した数十 μm サイズの構造体で複合ヒドロゲルに穴を開けることで、複合ヒドロゲルの網目構造を三次元的にパターン化することに成功しました(図4)。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、複合ヒドロゲルの網目パターンが四つに分類できることを発見し、その制御因子を特定することに成功しました。また予備的に行なったレオロジー測定によって、観測された網目構造が硬さや脆さといったゲル物性に関与していること示唆されました。さらにゲルに傷をつけることでゲル網目を μm - mm サイズでの三次元的な制御に成功しました。今後は、得られた知見を複合ヒドロゲルの網目パターンを人為的に作り分ける分子技術に展開することで、複合ヒドロゲルの硬さ・強靭さを精密に制御することを目指します。複合ヒドロゲルの構造や物性を三次元的に自在制御できれば、薬物徐放材料・組織工学/再生医療材料の開発を加速できると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B)

研究課題名：階層的自己組織化を鍵とする生き物のような超分子マテリアル創発

課題番号：JP22H02195

研究代表者：窪田 亮

研究機関：2022年4月1日—2026年3月31日

日本学術振興会 科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)

研究領域：分子夾雑の生命化学 (領域代表者：浜地格 京都大学 大学院工学研究科 教授)

研究課題名：分子夾雑下での生命分子の直接修飾/機能解析を実現する有機化学

課題番号：JP17H06348

研究代表者：浜地 格

研究機関：2017年6月30日—2022年3月31日

<用語解説>

注1 超分子：構成要素である分子が非共有結合性の相互作用を介して自己集合(自己組織化)することで形成する高次構造体。個々の分子単独では発揮されない性質や機能を示す。

注2 物理架橋高分子ゲル：アガロース等の高分子が非共有結合を介して架橋点を作り網目構造を形成したゲル。他には共有結合によって網目構造を形成した化学架橋ゲルがある。

注3 共焦点レーザー顕微鏡：試料からの蛍光を画像化する蛍光顕微鏡の一種。光源にレーザーを使用し、検出器手前にピンホールを配置することで、高感度かつボケの少ない画像を得ることができる。

注4 レオロジー：物質に対して変形や流動を加えた際の力学的な応答を測定する。ヒドロゲルを繰り返し微小変形させた場合の応力を測定することでゲルの硬さ(ヤング率)等を測定することができる。

注5 相分離：均一な混合物から、二つ(以上)の区別できる相に分離する現象。身近な現象として水と油が分離する例が挙げられる。

<研究者のコメント>

超分子-高分子複合ヒドロゲルの四種類の網目パターンが、形成の順番と相互作用で簡潔かつ合理的に説明できることに気づいた際は非常に驚きました。今後、複合ヒドロゲルの複数の網目構造を制御する分子技術をさらに磨くことで、組織工学や再生医療に資するスマートゲルの開発を目指します(窪田)。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Four distinct network patterns of supramolecular/polymer composite hydrogels controlled by formation kinetics and interfiber interactions (形成速度とファイバー間相互作用によって制御される超分子/高分子複合ヒドロゲルの四つのネットワークパターンの発見と分類)

著者：中村圭佑、窪田亮、青山拓磨、浦山健治、浜地格

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-023-37412-0

<参考図表>

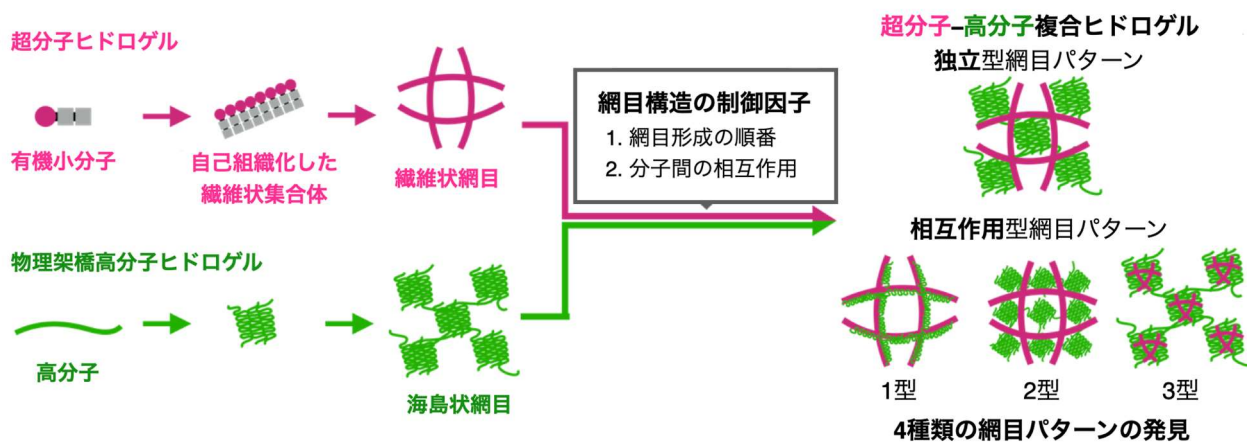


図1. 本研究の模式図：超分子-高分子複合ヒドロゲルに4種類の網目パターンが生じる

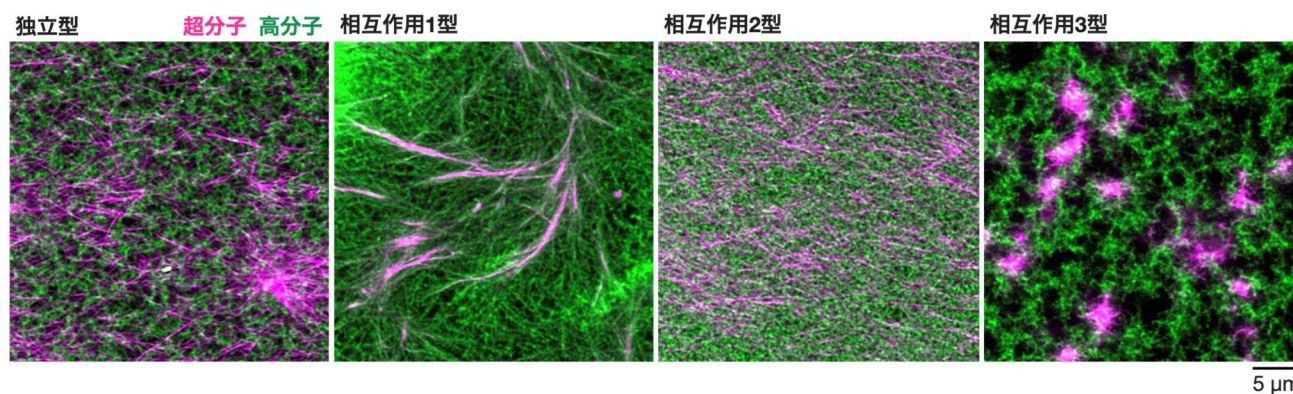


図2. 共焦点顕微鏡によって得られた四種類の網目パターンの画像。

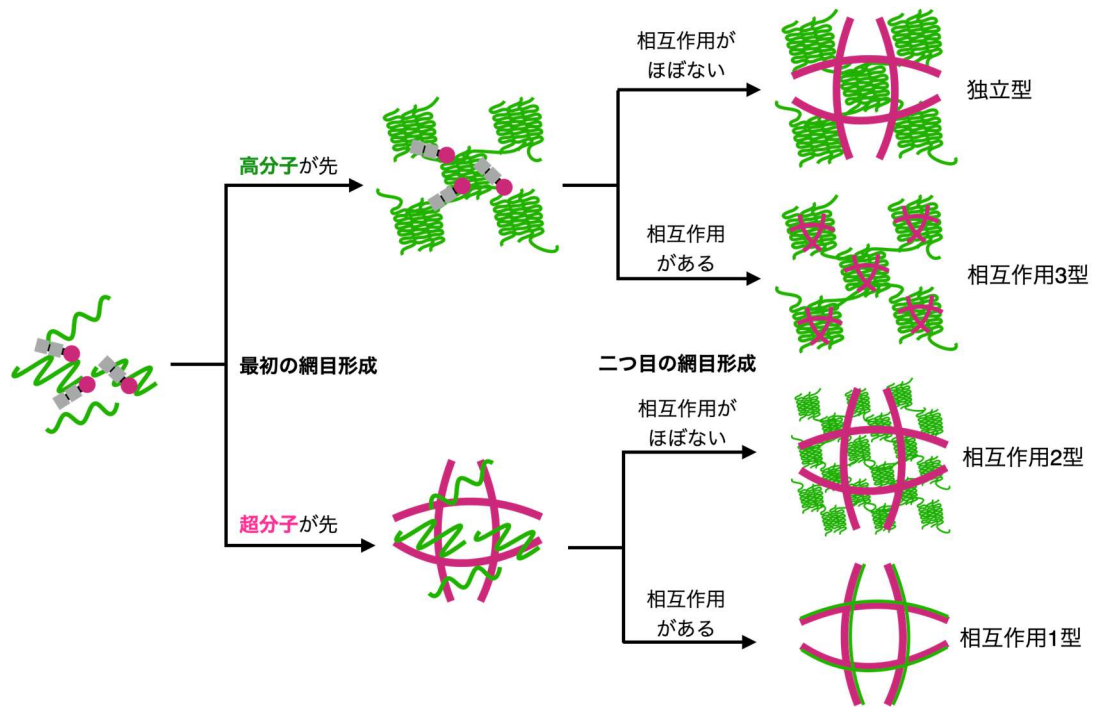


図 3. 四種類の網目パターン形成のフローチャート。網目形成の順番と超分子と高分子の相互作用が網目パターンを決定する。

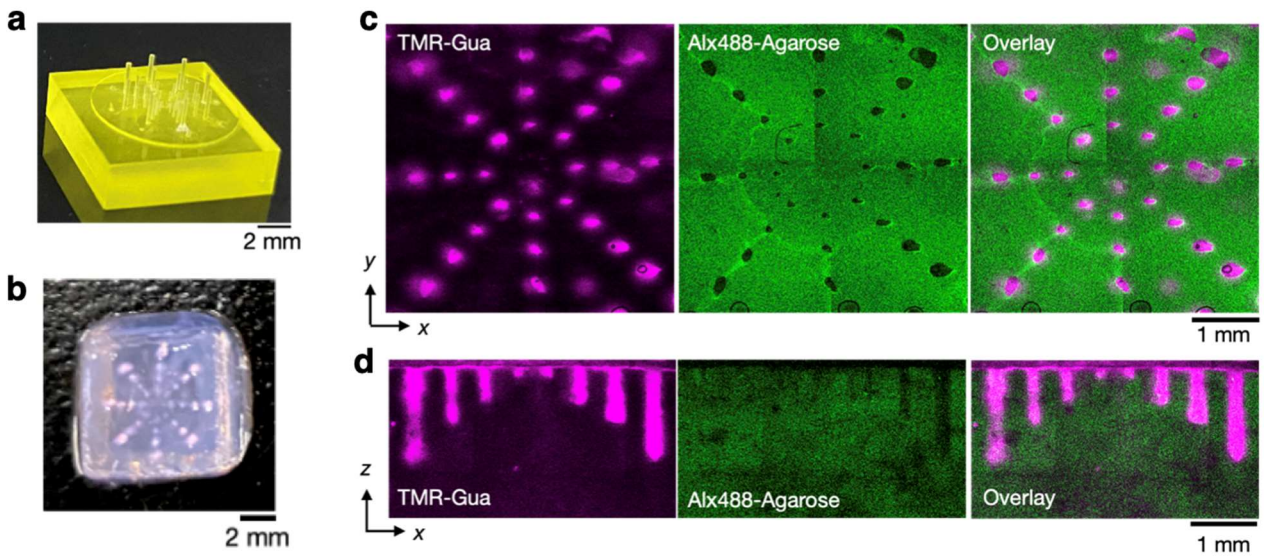


図 4. (a)実験に使用した 3D プリンターで作成したマイクロニードル、(b)マイクロニードルで穴を開けた後 24 時間後の複合ヒドロゲルの写真、(c)複合ヒドロゲルの共焦点顕微鏡画像、(d)断面図