



Title	Effect of swelling on network elasticity of hydrogel [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	星野, 顕一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13607号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74476
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kenichi_Hoshino_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) or (薬科学) or (臨床薬学) 氏 名 星野 顕一

学 位 論 文 題 名

Effect of swelling on network elasticity of hydrogel
(ゲル網目の弾性に及ぼす膨潤の効果)

ゲルは架橋された高分子が溶媒を取り込んで膨潤した物質であり、高い含水率を保ちながらも固体のように一定の形状を保つ、ユニークな材料である。ゲルは柔軟性・高含水率など生体組織に類似した物性を持っており、更にある種のゲルは生体適合性や刺激応答性に優れるため、特に医療材料として期待されている。またゲルは良溶媒中で大きく膨潤し、その力学特性は膨潤度によって幅広く変化する。様々な物性を持つゲルを自由自在に設計し、スムーズな応用・実用化を実現させるためには、組成(構造)と力学物性との関係が既知であることが望ましい。しかし、ゲルの構造と物性との関係は、特に高膨潤域において実験的に明らかではなく、経験則頼りなのが現状である。

ゲルは通常、モノマーと架橋剤とのランダム共重合によって合成されるため、その構造は極めて不均一・不明瞭である。ゲルの構造と力学物性の相関についての研究が進んでいないのは、ひとえにこの構造の不明瞭さによる。近年、酒井らのグループでは構造が極めて精緻に制御されたゲルである Tetra-PEG ゲルを創製し、ゲル網目鎖の構造が平衡膨潤度と弾性率に与える影響について報告している。この研究は、構造が既知のゲルを用いているという点で本問題解決に極めて有効である。しかし、Tetra-PEG ゲルは中性で浸透圧が低く、膨潤度が小さいため、高膨潤度における網目構造とゲルの弾性との関係については実験的検証が不可能であった。ここで私は、酒井らの用いた構造既知の Tetra-PEG ゲルの膨潤度を高めることが出来れば、ゲルの構造と物性との関係を高膨潤度域についても実験的に検証できると考えた。そこで本研究では、強電解質高分子(分子ステント)をゲル中に導入して浸透圧およびゲルの膨潤度を高める(分子ステント法)ことで、制御された網目構造を有する高膨潤度ゲルの構造と弾性との相関を調べることを試みた。

私はまた、「ゲルの膨潤度はどのような因子によって決まるか?」にも注目した。これを理解することによってゲルの膨潤度の制御が可能となり、任意の膨潤度・弾性率を有するゲルを自由に設計可能になるからである。歴史的にゲルの浸透圧は、Flory-Huggins 理論で記述される高分子と溶媒の混合に起因する項と、ゲルが電荷を持つ場合はイオン浸透圧の項を加えた理論で記述されてきた。前者については高分子溶液を用いて、既に多くの論文で検証されている。また大きく膨潤した電解質ゲルの場合、後者の寄与は極めて大きい一方、前者の寄与は無視できるほど小さい。従って、本課題の解決に対しては、後者のイオン浸透圧の効果について正確に理解することが重要である。しかし一般的な電解質ゲルの場合、電荷は高分子鎖そのものに存在しているので、イオン浸透圧の効果を変えようとして組成を変化させると、網目の構造も同時に変化してしまう。また、主鎖に電荷があることによって、その静電相互作用のために網目構造も変化してしまう。そのため、浸透圧項と弾性項とを完全に独立させて制御・議論することが極めて困難であった。これに対し、私は先の研究と同じく、Tetra-PEG ゲルと分子ステント法を併用することを提案する。本系では網目の弾性は Tetra-PEG 網目が、イオン浸透圧は直鎖高分子電解質が独立して担っているために、網目の構造を一定に保ったままイオン浸透圧を変化させることが可能となる。これによって、初めてイオン浸透圧の効果を正確に検証することが可能になると期待される。

本学位論文では、Tetra-PEG ゲル・分子ステント法・微小電極法によるドナン電位測定法の併用により、ゲルの膨潤におけるイオン浸透圧の効果を実験的に検証した結果を議論する。本論文は全5章で構成されている。

第2章では高分子鎖および高分子ゲルの物理的特性について、これまでの研究を概説している。ゲルの膨潤度は、網目の変形に対する抵抗力(弾性、膨潤抑制の効果)とゲル内外の浸透圧差(膨

潤促進の効果) との釣り合いで記述されるとされるため、本研究の目的を達成するには、ゲルの弾性と浸透圧との関係を実験的に検証する必要がある。前者の弾性の効果については、第3章で主に触れる。これに加えて、浸透圧の項を決定する因子を実験的に検証することが出来れば、ゲルの組成・膨潤度・物性の関係が解明され、自由なゲル材料設計が可能となることが期待出来る。ゲルの浸透圧は、ゲル中の高分子プロブによる項とカウンターイオンによる項によって記述され、特に高膨潤度域では後者が支配的である。従って、上記課題の実現のためにはゲル中のカウンターイオン濃度を制御・決定し、本データと膨潤度・弾性との関係を系統的に検証すればよい。これについては第4章で主に触れる。

第3章では、Tetra-PEG ゲルと分子ステント法の併用により、ゲルの膨潤度(網目構造)と弾性率(物性)の関係を、非常に幅広い膨潤度の範囲で実験的に構築した。分子ステントをゲル中に導入することにより、ゲル網目のトポロジカル的な構造を変化させずに浸透圧およびゲルの膨潤度を高めることが可能となる。これにより、構造が既知のゲルの組成・膨潤度・物性の関係、およびその理論的背景を実験的に解明することができると考えられる。具体的な実験手法としては、Tetra-PEG ゲル中に様々な濃度の強電解質高分子を導入し(St-TPEG ゲル)、これらを純水または様々な濃度のPEG水溶液に浸漬させることで、様々な膨潤率 Q まで膨潤させた。ここで、PEGには外部溶媒の浸透圧を上昇させることで膨潤を抑制する効果がある。次に、これらのゲルの代表的な力学物性であるヤング率 E を回転楕円体の押込試験によって求め、 Q と E の比較検討を行ったところ、先行研究では $0.2 < Q < 2$ までしか到達できなかったところ、分子ステント法を用いることにより $0.2 < Q < 300$ という極めて幅広い領域のデータを得ることが出来た。また、各ステント濃度・各PEG溶媒濃度におけるSt-TPEGゲルの膨潤率と弾性率をプロットしたところ、全ての結果は1つのマスターカーブ上に載ることが分かり、このことからゲルの弾性には、ステント分子の存在が影響を与えることは無いことが示唆された。次に、Tetra-PEGゲルの膨潤率と弾性率の関係を定量的に検証したところ、 $Q < 20$ の低膨潤域では古典ゴム弾性モデルに一致した一方、高膨潤域では古典モデルを逸脱した、非線型的な歪硬化が見られた。これは古典ゴム弾性モデルでは説明できない現象であり、鎖の伸び切り効果を示している。つまり本結果は、大きく引き伸ばされた網目には、伸び切りを考慮しない古典的なモデルはもはや適用できないことを示唆している。そこで、本結果に対して伸び切りを考慮した1本鎖の弾性理論を適用したところ、Tetra-PEGゲルの弾性は一般的に用いられる逆ランジュバン関数を用いた自由連結鎖(FJC)モデルではなく、より複雑なみみず鎖(WLC)モデルで記述できることが分かった。

第4章では微小電極法によるドナン電位測定によりゲル内部のイオン浸透圧を測定し、イオン浸透圧が膨潤度に与える効果を実験的に検証した。具体的には、様々な濃度の分子ステントを含有したTetra-PEGゲルを作製し、ゲル中のドナン電位測定からゲル中の遊離イオン濃度を決定し、van't Hoffの式によりイオン浸透圧を計算した。この結果を、先の方法で測定したゲルの膨潤度と弾性率の関係と比較することで、構造が既知なゲルにおける膨潤度・弾性率・イオン浸透圧の三者の関係を実験的に得た。これにより、膨潤圧と網目の弾性のつり合いを調べ、既存の電解質ゲルの膨潤理論の正当性を評価することが可能となる。本実験により、分子ステントを用いることでTetra-PEGの網目の構造を一定に保ったままイオン浸透圧を大きく変化させることに初めて成功した。また、混合の浸透圧を考慮に入れた高分子鎖1本あたりの弾性エネルギー変化率と、有効網目鎖密度で規格化したイオン濃度をプロットしたところ、両者はほぼ同等の値となった。本データは、イオン性ゲルの平衡膨潤度はカウンターイオンによる浸透圧とゲル網目の弾性圧との釣り合いによって決まることを定量的に示唆するものである。

第5章では全体の結論をまとめる。ゲルの弾性率と膨潤度・イオン浸透圧の関係を議論する研究は、これまでも国内外において数多く行われてきた。しかし、そのいずれの場合でも選択したゲルの網目構造の不均一性、網目構造とイオン濃度のカップリング、および対イオン凝集効果に起因する制約が大きいと、精緻な実験に基づく議論ができなかった。本研究では、Tetra-PEGゲル、分子ステント法を用いることによって、構造既知のゲルの膨潤度を幅広くコントロールすることを可能にし、電解質高分子の問題であったイオン浸透圧の効果を網目の構造と分離することにも初めて可能になった。また、ゲルのドナン電位を測定することによって、これまで困難であった対イオンの凝縮による影響を正確に見積もることにも可能になった。本研究は、ゲルの基礎物性の理解において非常に大きな意味を持つものである。