

京都大学	博士 (工学)	氏名	林 鍾玖
論文題目	Synthesis of Multiple Polybetaine Block Copolymers and Analysis of Their Self-Assembly in Aqueous Media (ポリベタインブロックコポリマーの合成および水中での自己組織化の挙動解析)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、両イオン性高分子であるポリベタインとそのコポリマーの特性調査を目的とし、二種類以上のポリベタインからなるブロックコポリマーの合成及び水溶液状の挙動の特性を報告したものである。ポリベタインは(+)と(-)両電荷を単位ユニットに併せ持ち、全体の電荷が0になる高分子電解質であり、その特徴から高い生体適合性と様々な刺激応答性を示す。他の非イオン性高分子とのコポリマーでその特性を活用しようとする研究が近年進んでいるが、ポリベタインのみに構成されたコポリマーについては知られた例がなかった。本博士論文では、全てがポリベタインになっている高分子鎖が様々な条件下で起こす自己組織化とその変化について報告した。</p> <p>本論文は緒論 (第 1 章) と本論 5 章から構成されている。緒論では、両イオン性高分子・刺激応答性高分子・親水性-親水性ジブロックコポリマーについて概説されている。また、本論文の研究目的と各章の概要について論じた。</p> <p>第 2 章では、カルボキシキベタインメタクリレートとスルホベタインメタクリレートからなるブロックコポリマー PGLBT-<i>b</i>-PSPE を RAFT 重合により合成する実験を行い、得られた高分子鎖が温度によってポリマーミセルを形成する挙動を観察した。重合の際、2 番目のステップにおいて殆どの PGLBT が反応に参加せず一部だけが PGLBT-<i>b</i>-PSPE になる結果を得た。メタノールで PGLBT を除いて精製した PGLBT-<i>b</i>-PSPE は PSPE の UCST 型特性により、一定温度以下で PSPE が中心になった 40-60 nm の均一な粒子を形成することが確認された。PSPE ホモポリマーの場合、臨界温度以下で親水性が弱まった chain は相分離し沈澱が現れるが、このブロックコポリマーは親水性を維持する PGLBT を有しているためポリマーミセルになった。PGLBT-<i>r</i>-PSPE ランダムコポリマーの場合は、少しだけ (10%) の PGLBT ユニットがあっても PSPE 由来の温度応答性が抑制されたことから、両モノマーの配列が PSPE の温度応答性に大きく影響することを論じた。</p> <p>第 3 章では、第 2 章の研究で得た PGLBT-<i>b</i>-PSPE を用いて、添加塩の種類および濃度による挙動の変化を評価した。高分子水溶液の中で塩イオンは高分子の水和に関与し、水和の促進 (chaotropic) や、析出 (kosmotropic) を起こす効果を示す。アニオン 4 種類 (NaCl, NaBr, NaI, NaF) の添加に対し、それぞれの塩濃度の溶液の透過率・粒径の変化を追跡して、塩濃度が増加するとミセル転移温度が下がり 20 mM 以上の濃度では本来の温度応答性がほぼ失われることを確認した。この効果はイオン種によって異なり、その強度は $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$ の順で見られた。最も chaotropic である I^- は 2 mM の濃度で 20 mM の Cl^- と同じ効果を示したが、kosmotrope である F^- は僅かな曇点の変化だけを示した。</p> <p>第 4 章では、酸性・中性・アルカリ性溶液の中で PGLBT のイオン化状態が全体の挙動に与え</p>			

る影響を評価した。PGLBT は pH3 以下でカルボキシ基が COOH になり全体の電荷が (+) になるため、酸性溶液中の PGLBT-*b*-PSPE は一方が (+) を持つカチオン性 polyelectrolyte に近い状態になり、温度応答性が弱まると予測されたが、むしろ曇点の上昇・粒径の増加が観察された。曇点以下で形成される粒子は元々のポリマーミセルと凝集体 ($R_h = \sim 500$ nm 以上) の二体で存在することが測定された。ゼータ電位測定から pH の下降によって (+) の値が増加し、また曇点以下での自己組織化につれて (+) の値はさらに増加したことから、 H^+ 添加によるカチオン化が判明された。表面の電荷が (+) になった粒子は反発するはずだが、逆に粒子間で凝集したので、静電氣的相互作用以外の力、例えば COOH 末端間の水素結合が作用されていると考えられる。一方、アルカリ性では特異的な挙動の変化がなく、純水の場合と同じミセル転移が現れたが、添加されたイオン (Na^+ , OH^-) の影響によりミセル転移温度が大幅に低下した。

第 5 章では、ベタインブロックコポリマーの連続重合を検討した。第 2 章の結果のように、複数のベタインブロックを持つコポリマー合成は連鎖移動剤 (CTA) の水に対する安定性の低さと両イオン性 macroCTA の低い反応性などの理由で反応のコントロールが困難であった。ベタインブロックコポリマーの物性を決めるブロック比・重合度を制御するために、開始剤、CTA、モノマーの割合を調節し、投入したモノマーが全てポリマーに変換されながら重合の制御性が出来る限り維持され、モノマー添加による連続的なブロックコポリマーの one-pot 合成に成功した。各ステップのモノマー転化率が 99 % に達し、モノマーの分離作業なしに次のブロック重合が可能であり、トリブロック (PSPE-PGLBT-PSPE) の合成も成功した。両ブロック比が同等で全体の重合度が違ういくつかのコポリマーは、重合度に依存せず微弱な温度応答性を示し、ミセル転移は現れなかった。トリブロックの場合も、ブロック比が 1:1:1 であるものや全体の比率の均衡が合わないもののみが UCST 型ミセル転移を示した。温度応答性がない PGLBT の量が充分なら PSPE の会合を邪魔し、自己組織化が弱化されることが示唆された。

第 6 章では、ブロック比と重合度が PGLBT-*b*-PSPE の特性をどう変化させるかを評価した。全体の重合度を一定にし、その比率が 1:1 から 1:5 までになるように複数のブロックコポリマーを合成し、その温度応答性を調べた。全体の重合度が約 300 と 600 の場合全て、1:1 は第 5 章の結果と同じく温度応答性が現れなかったが、1:2 以上になるとミセル転移が見られ、1:5 は常温付近まで転移温度が上昇した。しかし、重合度 300 の 1:5 サンプルは均一なミセルを形成せずホモポリマー PSPE のように相分離と沈澱が見られ、ミセルの外側になる PGLBT 鎖の長さが粒子の安定性に関係することが明らかになった。最後に、PSPE-PGLBT-PSPE の比率を 2.5:1:2.5 と 1:1:1 で合わせたサンプルは同じ比率と重合度を持つジブロックより温度に敏感であり、隣の PSPE と接しやすいトリブロックの構造がその自己組織化を促進すると考えられた。その場合形成される粒子の形はジブロックと違って flower 型ミセルだと予想された。

以上のように、異なるベタインからなるブロックコポリマーの合成及び水中での挙動に影響を与える要素について論じ、全体的な特性が明らかになった。この情報はポリベタイン基盤の刺激応答性材料の設計と応用、例えばデリバリーシステムやアクティブ膜の研究に役に立つと期待される。

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、両イオン性高分子であるポリベタイン二種類（カルボキシキベタインとスルホベタイン）から構成されたブロックコポリマー(PGLBT-*b*-PSPE)の合成とその水溶液の刺激応答性、それによる自己組織化について調査した結果をまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. 第2章では、RAFT重合によるPGLBT-*b*-PSPEの合成と温度変化に伴う会合挙動変化について報告を行った。ブロック中でUCST型温度応答性を示すPSPEが一定温度以下から凝集し始めコアを形成、温度に影響を受けないPGLBTがシェルになるポリマーミセルを形成することが観測された。同じ成分を持つランダムコポリマーはPSPEの温度応答性が発現しなかったことから、この自己組織化は単位ユニットの配列に強く影響を受けることが明らかになった。
2. 第3章では、添加された塩化物イオンがPGLBT-*b*-PSPEの温度応答性に与える影響について評価した。四つのイオン(NaCl、NaBr、NaI、NaF)の添加塩効果を溶液の曇点・ミセル転移温度の変化から検討し、構造破壊イオン(Cl⁻、Br⁻、I⁻)と構造形成イオン(F⁻)それぞれが及ぼす異なる挙動が論じられた。
3. 第4章では、pHの変化に伴う挙動変化について報告を行った。酸性ではPGLBTの電荷が中性からカチオン性になる特性を有しているため、pH変化により生じる転移をゼータ電位と光散乱実験により追跡し、その挙動を明らかにした。
4. 第5章では、RAFT重合によるベタインブロックコポリマーの合成方法を再検討し、ワンポットで様々な組み合わせのベタインブロックコポリマーを合成することについて調査を行った。次回のブロック重合にも使える高分子鎖の比率を最大にする条件を探し、第2章で出来なかった連続的ベタインブロック合成、またトリブロックの合成が可能になった。
5. 第6章では、第5章で検討した合成法を用い、PGLBT-*b*-PSPEのブロック割合と重合度が異なるポリマーを合成して温度応答性を制御する因子について検討した。PGLBTとPSPEの比が1:1の時は、いずれの全体重合度にも温度応答性は見られなかったが、1:2からミセル転移が現れ、1:5以上になると常温付近まで転移温度が上昇することが確認された。また、同じ重合度と割合を持つトリブロックPSPE-PGLBT-PSPEの挙動の比較が行われ、同じ成分のジブロックより敏感な温度応答性、また自己組織化による凝集体・ミセルの形成が明らかになった。

以上、本論文はポリベタインブロックコポリマーの合成と刺激応答性による挙動変化を詳細に調べ、その結果から様々な環境下でどの特性を示すかを予測でき、それに基づいた生体適合性材料への応用も見据えたものである。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行い、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規定第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和4年3月31日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。