

京都大学	博士（工学）	氏名	菅野 陸童
論文題目	Self-Sorting Systems and Stimuli-Responsive Materials of Amphiphilic Random Copolymers (両親媒性ランダム共重合体によるセルフソーティングと刺激応答性材料)		
本論文は、両親媒性ランダム共重合体が水中で主鎖を折りたたんで形成するミセルを基盤物質として、多成分系における自己認識を伴う精密自己組織化（セルフソーティング）の制御や、塩や温度などの外部刺激に応答する高分子材料の創成に関して調べたものである。本論文は2編9章から構成される。 多数の化合物が共存する複雑系において、分子が互いの違いを認識しながら選択的に自己組織化する現象をセルフソーティングという。生体内では、DNA やタンパク質などの天然高分子が、分子構造や外部環境に応じてセルフソーティングすることで生命活動の維持に不可欠な機能を発現する。例えば、天然ポリペプチドはモノマー単位であるアミノ酸の配列に基づいて自己と他者を識別し、種々の機能を持つタンパク質へと選択的かつ動的に自己組織化する。このようなセルフソーティングを人工分子でも実現できれば、生体系に比肩する機能を持つ革新的分子システムの構築に繋がり得る。一方、合成高分子は構造に分布を有するため、生体高分子のような精密なセルフソーティングを実現した例はほとんどなかった。 本研究では、セルフソーティングを実現する合成高分子として、両親媒性ランダム共重合体に着目した。親水性ポリエチレングリコール（PEG）鎖と疎水性アルキル基を側鎖にもつ両親媒性ランダム共重合体は、水中で疎水性側鎖の会合により主鎖が折り畳まれ、10 nm 程度のミセルへと自己組織化する。このランダム共重合体では、疎水性側鎖の構造や組成比が異なる二種類の共重合体を水中で混合すると、二者が構造の違いを認識して同じ構造の共重合体同士で会合し、別々のミセルを形成（セルフソーティング）することが分かっている。一方、ミセルの会合様式を外部刺激によって自在に変換する手法は未だ確立されていない。そこで筆者は、環境に応答するイオン性官能基やアゾベンゼンなどの機能基を両親媒性ランダム共重合体に導入することで、塩や温度、光などに応答して動的かつ可逆的に会合様式を変換可能なセルフソーティングシステムや刺激応答性材料を構築できると着想した。この戦略のもと、本論文では両親媒性ランダム共重合体によるセルフソーティングや刺激応答性材料の創出を目指した。 第1編（第1-5章）では、塩に応答するイオン性官能基や光に応答するアゾベンゼンなどを有する様々な両親媒性ランダム共重合体を合成した。これらを水中で混合し、高分子ミセルの会合様式を外部環境によって可逆的に変換できるセルフソーティングシステムを構築した。また、ミセル間の動的な鎖交換挙動に対して水中の塩が与える影響も調べ、さらにはミセルを物理架橋点とした自己修復性ハイドロゲルも創出した。 第1章では親水性4級アンモニウム塩と疎水性ドデシル基を有するカチオン性ランダム共重合体を合成した。これを PEG 側鎖型ランダム共重合体と純水中で混合すると、二種の高分子が共自己組織化して融合ミセルを形成し、この融合ミセルに塩を加えると二者がセルフソーティングして別々のミセルを形成することが分かった。この共自己組織化とセルフソーティングは、透析による塩の除去や塩の再添加によって可逆的に変換できた。 第2章では親水性スルホン酸 Na 塩と疎水性ドデシル基を有するアニオン性ランダム共重合体を合成した。これを PEG 型ランダム共重合体と水中で混合すると、二種の高分子ミセルの共自己組織化とセルフソーティングを水中の塩の有無や組成比によって制御することができた。さらに、一種類のアニオン性ミセルと二種類の組成（疎水性）が異なる PEG 型ミセルを混合した三成分水溶液を調製したところ、低温ではアニオン型共重合体が疎水性の低い PEG 型共重合体と選択的に融合ミセルを形成し、温度を上げると、アニオン型共重合体と同一の疎水性基組成を有する PEG 型共重合体と融合ミセルを形成した。このように、温度に依存して会合相手の組み替えが起こり、速度論的に生成する会合体から熱力学的に安定な会合体へと変化することが明らかとなった。			

第3章では親水性 PEG 鎖と光応答性アゾベンゼンを側鎖に有する統計的共重合体を合成した。この高分子が水中で形成するミセルは、紫外光を照射するとアゾベンゼンが準安定の *cis* 型に、可視光を照射すると最安定の *trans* 型に異性化する可逆的な光応答を示した。このアゾベンゼン型ミセルをアニオン基とドデシル基を持つランダム共重合体ミセルと混合すると、*trans* 型では共自己組織化して融合ミセルを生成する一方、*cis* 型では二者がセルフソーティングして別々のミセルを形成した。この共自己組織化とセルフソーティングは、紫外/可視光照射によって可逆的に変換できることを見出した。

第4章では親水性スルホベタイン基と疎水性ドデシル基を有する両親媒性ランダム共重合体を合成した。これを PEG 型ランダム共重合体と水中で混合すると、二種のポリマーがセルフソーティングしてそれぞれ別のミセルを形成した。一方、ベタイン型ミセルをアニオン型ミセルと混合すると、両者が共自己組織化して融合ミセルを形成した。さらに、ベタイン・アニオン・PEG 型の三種類のミセルを同時に混合すると、ベタイン型とアニオン型の共重合体同士のみが選択的に共自己組織化し、両者の融合ミセルと PEG 型ミセルが同時に生成することが分かった。

第5章：カチオン型ランダム共重合体ミセルに対して時間分解小角中性子散乱測定を行い、水中での動的な鎖交換挙動を評価した。このミセルは、純水中ではポリマー鎖の交換がほとんど起こらなかったのに対し、塩を含む水中ではポリマー鎖の交換が進行することがわかった。また、カチオン型ミセルを物理架橋点としたハイドロゲルを合成すると、純水から合成したゲルは自己修復性を示さなかったが、塩を加えたゲルはミセル架橋点の動的な鎖交換により自己修復性を示した。

第2編（第6-9章）では、ランダム共重合体ミセルの温度応答性に着目し、ミセル水溶液の加熱に伴う相分離やゲル化を高分子の構造や水中の塩濃度によって制御することを目指した。また、ミセル水溶液に対してテラヘルツ分光測定や小角 X 線散乱測定を行い、ミセルの水和量や立体構造が温度応答に与える影響も調べた。

第6章：親水側鎖として温度応答性 PEG 鎖と4級アンモニウム塩、疎水側鎖としてドデシル基を有する三元ランダム共重合体を合成した。この高分子は水中で多分子会合ミセルを形成した。このミセルは純水中では温度応答性を示さなかったが、NaCl などの塩を含む水溶液では LCST 型の温度応答性を示した。この水溶液の曇点は、PEG と4級アンモニウムカチオンのモル比や水中の塩濃度、および塩の種類により制御できた。

第7章：第6章で合成した三元ランダム共重合体の濃厚水溶液を食塩水で調製すると、加熱によりその濃厚水溶液がゲル化することを見出した。ゲル化を示す温度範囲は、PEG と4級アンモニウムカチオンのモル比により制御できる。温度可変小角中性子散乱測定によってゲル化の過程を調べると、加熱に伴ってミセル同士が凝集し、ネットワーク構造が形成されて水溶液全体がゲル化することが分かった。

第8章：PEG 側鎖とドデシル側鎖を含むランダム共重合体と4級アンモニウム塩とドデシル側鎖を含むランダム共重合体を連結した両親媒性ランダムブロック共重合体を設計し、水中でのミセル化と温度応答性を調べた。同じ重合度とモノマー組成をもつ三元ランダム共重合体ミセルと比較したところ、ランダムブロック共重合体ミセルは塩を含む水溶液中でも明確な LCST 型温度応答性を示さず、濃厚条件で加熱してもゲル化はしなかった。第6章での知見も合わせると、高分子ミセルについて、モノマーユニットの組成比に加え、それらの連鎖配列が温度応答性に影響を与えることが分かった。

第9章：親水性 PEG 鎖を側鎖に有する単独重合体と、PEG 鎖とアルキル（ドデシル or ブチル）基を有する両親媒性ランダム共重合体を合成し、これらの水溶液の温度応答性を調べた。PEG やアルキル基の長さ、モノマー組成比を変えた種々の高分子に対して、テラヘルツ分光法による水和量の測定や SAXS 測定によるミセル構造の評価を行い、曇点との相関を調べたところ、親水性が高く曇点の高いポリマーほど、PEG 基の単位重量あたりの水和量が大きくなることが分かった。

以上、本論文では両親媒性ランダム共重合体を基盤として、「環境に応答する可逆的/動的セルフソーティングポリマーミセル」および「温度応答性高分子材料」の開発に成功した。本論文における高分子の自己組織化に関する知見は、将来的には生体高分子にも比肩する機能性分子集合体の開発に貢献し得る成果であるといえる。

本論文は、種々の官能基を側鎖に有する両親媒性ランダム共重合体を合成し、これが水中で主鎖を折りたたんで形成するミセルによる自己認識を伴う精密自己組織化（セルフソーティング）や、刺激応答性材料の創成に関して調べたものである。主な成果の概要は以下の通りである。

(1)親水性カチオン基と疎水性ドデシル基を側鎖に有するランダム共重合体を合成し、これが水中で形成するミセルを PEG 側鎖型ミセルと混合した。両者は純水では共自己組織化して融合ミセルを生成する一方、塩を加えた水中では互いに別々のミセルを形成（セルフソーティング）した。この共自己組織化とセルフソーティングは、水中の塩の有無によって可逆的に変換できた。

(2)アニオン型ランダム共重合体ミセルを PEG 型ミセルと混合し、両者の共自己組織化とセルフソーティングを水中の塩の有無で変換できることを見出した。また、一種類のアニオン型ミセルと二種類の PEG 型ミセルを混合した三成分系において、共自己組織化の組み合わせを温度によって速度論的かつ熱力学的に変換可能であることを明らかにした。

(3)親水性 PEG 基と光応答性アゾベンゼン基を側鎖に有する両親媒性ランダム共重合体を合成した。この共重合体が水中で形成するミセルは、紫外/可視光の照射に応答してアゾベンゼン側鎖の異性化反応を示した。この特徴を利用し、PEG/アゾベンゼン型ミセルとイオン性ランダム共重合体ミセルの二成分混合水溶液において、両者の共自己組織化とセルフソーティングを紫外/可視光照射によって可逆的に変換することに成功した。

(4)カチオン基とドデシル基を有するランダム共重合体ミセルについて、ミセル間のポリマー鎖交換挙動を時間分解小角中性子散乱法によって解析した。カチオンミセルは、純水中では鎖交換を示さなかった一方、塩を加えると動的に鎖交換を起こすことが分かった。また、このミセルを物理架橋点とするハイドロゲルを開発し、これに塩を添加するとミセルの鎖交換に由来する自己修復性を示すことを明らかにした。

(5)親水側鎖として PEG 基とカチオン基、疎水側鎖としてドデシル基を有する三元ランダム共重合体を合成し、これが水中で形成するミセルの温度応答性を調べた。このミセルは純水中では温度応答を示さなかったが、塩を含む水溶液では加熱に伴ってミセルが水と相分離する LCST 型の温度応答を示した。また、このミセルの濃厚水溶液を食塩水で調製すると、加熱に伴って水溶液がゲル化することも明らかとなった。

(6)PEG 側鎖型ミセルに対してテラヘルツ分光測定と小角 X 線散乱実験を行い、ミセルの LCST 型温度応答性に対してミセルの立体構造や水和量が与える影響を調べた。共重合体の疎水性が上がるにつれて、ミセルの PEG 側鎖の立体障害が増大し、それに伴って水和量が小さくなることで加熱に伴う相分離の温度が低くなることを明らかにした。

本論文は、従来は構造が明確な超分子化合物（ π 共役分子など）やペプチド、立体規則性オリゴマーなどでしか実現されていなかったセルフソーティングの制御を合成高分子によって達成し、さらに外部環境に応答した会合様式の可逆変換という未踏課題も達成した点で、学術上、実際に寄与するところが少なくない。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 8 年 2 月 16 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、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、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、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。