

新規バイオマシン構築のための自励振動型高分子の創製

東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 吉田亮研究室

ライオン株式会社 研究開発本部 機能素材研究所

原 雄介

生命体は、流入するエネルギーと生体内部で散逸するエネルギーが均衡して、一定の散逸構造を保つ、非平衡開放系の分子システムである。その生体内部には、神経細胞の膜電位、心臓の拍動、サーカディアンリズムなど、細胞レベルから一個体至るまでのあらゆる階層おけるリズムを包括している。それらのリズムは、外部刺激によってそのリズムが乱されたとしても、再びそれぞれの持っていた振動リズムに復帰する力強さを内包している。このような動的で周期秩序を有する分子システムを、高分子を用いてテーラーメイドで構築することができれば、外部の環境を認識しながらも自励的に駆動する、生命体のような分子システムが構築できる。

本研究では、外部刺激によらない自励振動を実現するため、自らリズムを発生し周期的なパルスや空間パターンを生み出す非線形反応として知られている Belousov-Zhabotinsky (BZ) 反応を利用した。BZ 反応は、代謝反応との類似性が多く、情報伝達や自己組織化などの種々の生命現象を理解するための化学モデルとしてその重要性が認識されている。これまでの研究において、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (poly(NIPAAm)) に BZ 反応の金属触媒 (ルテニウムビピリジン錯体: Ru(bpy)₃) を共重合させることによって、ゲルでは心臓の拍動のような自励的な膨潤収縮挙動を、またリニアポリマーでは自励的なコイル・グロブユール転移が誘起され、それに伴った溶解と不溶解の周期的変化を透過率振動として実現することに成功している。¹⁴ しかし、これまで開発してきた自励振動型高分子 poly(NIPAAm-co-Ru(bpy)₃) の分子デザインでは、駆動環境が BZ 反応場に固定されており、材料としての適用範囲が限られたものとなっている。駆動環境を生体反応場のような非常にマイルドな環境まで拡張させ、かつ外部環境の変化によってその自励振動挙動を自在に on-off スイッチングさせることができれば、より生命体に近い新規バイオマシンとして、その適用範囲を拡張させることが可能になる。

本研究では、有機酸 (マロン酸) のみが存在する生体環境下で駆動する新規バイオマシンの構築を目指し、段階的なステップを踏むことによって分子設計を行った。第一ステップとしてポリマー鎖内部に pH コントロール部位 (アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸 (AMPS)) を内包させることにより、BZ 反応に必要な不可欠な酸を添加物として直接加えることなく、高分子鎖の自励振動が実現された。⁵ AMPS を導入した高分子の自励振動挙動は、高分子濃度、高分子組成、BZ 基質濃度および外部温度の影響を大きく受けることが確認された。BZ 基質濃度を選択することにより、外部温度変化により自励振動を自在に on-off スイッチングさせることが可能であった。⁶ 高濃度領域においては、酸化状態と還元状態における高分子鎖の溶解性の差に起因した、粘度の自励振動が生じることを見出し、高分子鎖内外に働く相互作用の周期的な変化が流動抵抗のマクロな周期的変化を引き起こすことを明らかにした。⁷

第二ステップとして、酸化剤供給部位 (メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド (MAPTAC)) を内包させることによって、酸化剤を添加物として直接加えることなしに高分子鎖の自励振動が実現された。⁸ 臭素酸イオンは、MAPTAC の対イオン交換によってポリマー鎖に導入された。MAPTAC 含有高分子の自励振動挙動を分子レベルで解明するため、酸化還元電位測定を、透過率振動の測定と同時にに行った。その結果、ルテニウム錯体部位の酸化還元変化は、マクロな高分子鎖の状態変化を示す透過率変化よりも早く進行し、酸化還元比率がある閾値を越えたところで、高分子鎖のマクロな状態変化が引き起こされることが明らかとなった。また通常の高分子溶液では、高分子鎖の凝集によ

り自励振動は時間と共に減衰するが、凝集した高分子鎖が再解離する異常な現象を確認することができた。高分子鎖が動的で周期的な運動を繰り返す中で、カチオン部位同士の静電反発効果が働き、凝集の解離が引き起こされていると推察された。

最終ステップとして、第一及び第二ステップで得られた知見を基に、pHコントロール部位と酸化剤供給部位を同時に併せ持った新規自励振動型高分子を合成した (Fig.1)。ポリマー鎖を溶解させると同時に水素イオン及び臭素酸イオンが拡散し、マロン酸のみが存在する環境下で自励振動を発現させることに成功した (Fig.2)。このことは、駆動環境を生体環境下まで拡張可能なことを示しており、自励振動型高分子の新規バイオマシンとしての適用範囲を大幅に拡張するものといえる。マロン酸濃度と周期は比例的に相関し、振動周期から有機酸濃度を逆算することも可能であり、新規センサー材料としての応用も示唆された。

さらに、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて高分子鎖の自励振動挙動の直接観察にも成功した。⁹ 自励振動型高分子 poly (NIPAAm-co-Ru(bpy)₃) に N-アクリロキシスクシンイミド (NAS) を共重合し、アミノ化ガラス基板上にポリマー鎖を化学結合させた。このガラス基板を金属触媒以外の BZ 基質を含有する水溶液に浸漬し、AFM の短針を薄膜上の一ヶ所に固定して時間変化を追跡した。その結果、約 70 秒の周期で高さ方向の振幅が約 5~10nm の自励振動を確認することに成功した。この結果により、これまで水溶液中で透過率振動として確認してきた高分子鎖の自励振動挙動が、実際に高分子鎖間の周期的な形態変化に起因していることを示すことができた。

【参考文献】

1. R. Yoshida, T. Takahashi, T. Yamaguchi and H. Ichijo, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5134 (1996).
2. T. Sakai, Y. Hara and R. Yoshida, *Macromol. Rapid Commun.*, **26**, 1140 (2005).
3. R. Yoshida, K. Omata, Y. Kotaro, T. Sakai, Y. Hara, S. Maeda, S. Hashimoto, *Journal of Photopolymer Science and Technology*, **19** (4), 441 (2006).
4. S. Maeda, Y. Hara, R. Yoshida and S. Hashimoto, *Proc. The first IEEE/RAS-EMBS 2006 International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob 2006)*, 90 (2006).
5. Y. Hara and R. Yoshida : *J. Phys. Chem. B*, **109**, 9451 (2005).
6. Y. Hara and R. Yoshida : *Langmuir*, **21**, 9773 (2005).
7. 原 雄介, 前田真吾, 橋本周司, 吉田亮, 月刊 機能材料, 27(2), 5 (2007). (印刷中)
8. Y. Hara, T. Sakai, S. Maeda, S. Hashimoto and R. Yoshida : *J. Phys. Chem. B*, **109**, 23316 (2005).
9. Y. Ito, Y. Hara, H. Uetsuka, H. Hasuda, H. Onishi, H. Arakawa, A. Ikai and R. Yoshida, *J. Phys. Chem. B*, **110**(11), 5170 (2006).

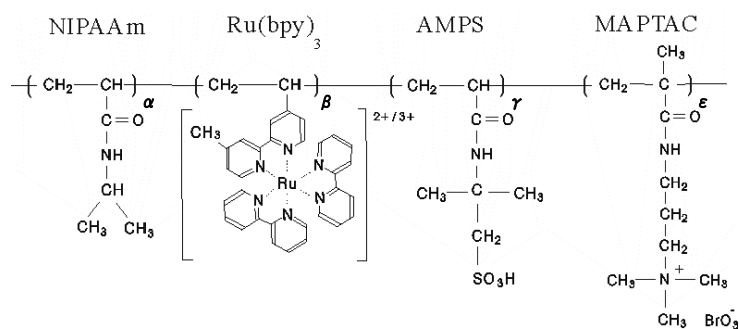


Fig.1 Chemical structure of poly(NIPAAm-co-Ru(bpy)₃-co-AMPS-co-MAPTAC).

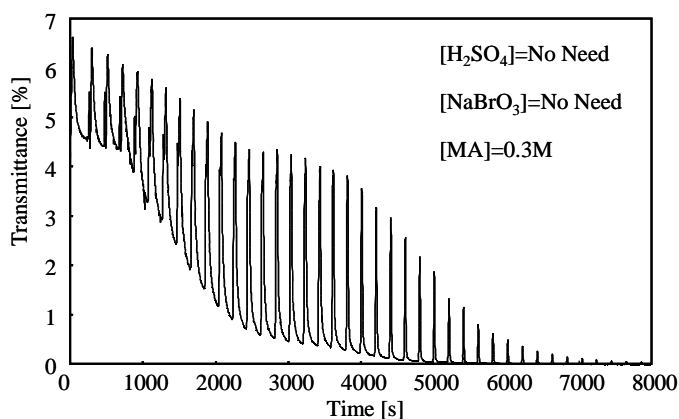


Fig.2 Oscillating profiles of optical transmittance for poly(NIPAAm-co-Ru(bpy)₃-co-AMPS-co-MAPTAC) solution at constant temperature (12°C) under existence of the BZ substrate (only MA is needed).