信州大学繊維学部 **湊 遥 香**

In this present study, nanocomposite hydrogel particles with multiple layered structures have been created. To do this, first, hydrogel particles with thermo-responsive property were prepared by aqueous free radical precipitation polymerization. Using the obtained hydrogel particles as cores, seeded precipitation polymerization with various chemical species was investigated to obtain hydrogel particles with multiple layers. It is found that one-pot synthesis of multiple layered hydrogel particles was possible by modifying conventional precipitation polymerization for forming nanocomposite hydrogel particles with nano-scale shutters. The obtained particles were evaluated by dynamic light scattering, various microscopy including optical microscopy, scanning electron microscopy, and transmission electron microscopy.

1. 緒 言

ハイドロゲル微粒子は、高分子鎖の三次元ネットワークを 有し、水で高膨潤した柔らかいコロイド粒子である¹⁻⁴⁾。そ のため、ポリスチレンやシリカなどの従来の硬い高分子微粒 子と比較し、柔らかいゲル微粒子は、温度やpHなどの様々 な環境変化に対する刺激応答性や、機能性分子の取込み・ 放出、生体適合性などの魅力的な特徴を有している^{3.4)}。さ らに、優れた分散安定性を有することから、薬剤を安定に 内包できる薬剤輸送システムとしての応用が着目されてい る。しかし、内包した薬剤が瞬時に放出されてしまうこと や、内包物の放出に伴い微粒子の崩壊が生じてしまうこと など、課題が多く残されている現状である。こうした課題 を解決するため、ゲル微粒子のナノ構造の精密制御が求め られている。

そのような背景の中、様々な化学種から成るコアシェル (CS)構造が着目されている。これまで、ハイドロゲルの みから成るCSゲル微粒子や、ダブルシェル型CSゲル微粒 子、中空ゲル微粒子などの様々なタイプのCS構造が開発 されてきた⁵⁻⁷⁾。従来、これらのCSゲル微粒子は、主に水 系のフリーラジカルシード沈殿重合により合成される。水 溶性のシェルモノマーから形成されるポリマーは、重合中 に水に不溶となり析出し、系内に存在するシード粒子(コ アゲル微粒子)に付着することで、CSゲル微粒子が形成さ れる。一連の合成方法により、母体となるコアゲル微粒子 のみでは成し得ないより複雑な機能性の追求がなされてき



Synthesis of Polymer Microspheres Including Nano-shutter Structures Haruka Minato

Faculty of Textile Science & Technology, Shinshu University, Japan た。

そこで本研究では、シード沈殿重合法を発展させ、体温 付近の温度刺激に対して開閉可能なシャッター構造をゲル 微粒子内に導入できれば、微粒子に内包した有効成分を効 果的に放出することが可能となり、より有用な薬剤輸送シ ステムの開発に繋がると考え、複数の機能性シェル層を有 するCSゲル微粒子の開発を試みた。

2. 方法

32℃付近に体積相転移温度を有するポリN-イソプロピルアクリルアミド(pNIPAm)を主成分に選択し、モノマー を複数回に分けて添加するワンポット沈殿重合により、複数のシェルを有するCSゲル微粒子を合成した(スキーム 1)。その際、NIPAmに対する反応性比が異なるコモノマ ーを選択し、シェル層内の荷電基の空間分布を設計した。 さらに、得られたCSゲル微粒子存在下の油溶性モノマー のシード乳化重合法により、ゲル微粒子内部の荷電基を避けて固体成分(例:ポリスチレン)が複合化する現象を活用 し、ナノシャッター構造となる固体成分をゲル微粒子内 に導入した。複数のシェル層を有するCSゲル微粒子の内 部構造は、走査型電子顕微鏡(SEM)や透過型電子顕微鏡 (TEM)による観察に加え、動的光散乱法(DLS)や電気泳 動光散乱(ELS)などの手法で評価した。

3. 結果·考察

3.1. 複数のシェル層を有するCSゲル微粒子

水系のフリーラジカル沈殿重合法において、一般に、ゲ ル微粒子は同心円状に形成されることが知られている。そ のため、重合系内にモノマーを追加で添加し続ければ、複 数のゲル層を有するCSゲル微粒子が得られると考えた(ス キーム1)。このとき、主成分であるpNIPAmと反応性比 の異なる荷電基モノマーを共重合することで、複数の荷 電基層の導入を試みた。ここでは、NIPAmとの反応性が



スキーム1 多層ゲル微粒子の合成手法

高いメタクリル酸 (MAc)、および反応性の低いフマル酸 (FAc)を共重合した(それぞれを、NM、NFと表記)。

まず、追加添加するモノマー濃度の影響を検討した。一 連の検討の結果、モノマー濃度の増加に従い、望まぬ二次 粒子が形成されることが分かった。このことから、荷電基 層の厚さを制御する場合には、モノマー添加の回数を変え ることが効果的であると考えられた。次に、モノマーを添 加するタイミングについて検討した。先に添加したモノマ ーが微粒子に導入される前に次のモノマーを添加してしま うと、各層の組成が混じり合うと考えたためである。そこ で、サンプリングによりモノマー添加直後からの粒子サイ ズを測定した。すると、モノマー添加から1時間を過ぎた 頃から粒子サイズの増加がみられなくなったため、対象と する系においては、十分にモノマーが消費される時間は1 時間程度であることが示唆された。以上をふまえ、モノマ ーを連続添加するときの間隔を1時間とし、添加回数を変 えることで、複数のゲル層を有するCSゲル微粒子を合成 した。

シェルモノマーを1回添加したゲル微粒子を「CS1」と し、最大5回添加したCS5ゲル微粒子を合成した。5回 以上はフラスコの容量が足りずモノマーの追加添加ができ なかったが、フラスコサイズやモノマー量を調節すること で、5回以上でもシェル層を導入できることを確認してい る。図2は、コアにpNIPAmゲル微粒子、1~4層目に NM、5層目にNFのシェル層を導入した典型的なCSゲル 微粒子(N—NM—NM—NM—NF)の顕微鏡像を示 す。得られたCSゲル微粒子を電界放出形(FE-)SEMで観 察した結果、各層を導入したゲル微粒子も比較的サイズの 揃った粒子であり、モノマーを添加するにつれサイズ増加 がみられた(図1(a))。

同様に、DLSにより算出された収縮状態のゲル微粒子 の流体力学的直径(*D_h*)においても、段階的なサイズ増加 がみられた(図1(b))。このとき、*D_h*は合成開始およびモ ノマー添加したタイミングから徐々に増加し、約30分で ー定に達し、モノマーの添加回数に応じて複数回上昇を繰 り返した。この結果から、供給されたモノマーは、モノマ ー添加から1時間以内にポリマーに変換され、粒子に吸着 したことと考えられる。

続いて、ELSにより、ゲル微粒子の表面電荷密度に相 関する電気泳動移動度(EPM)の時間依存性を評価した(図 1(b))。得られたCSゲル微粒子は、各NM/NF層にカル ボキシ基を有するため、脱プロトン化(pH3)/プロトン化 (pH11)状態でそれぞれ評価した。コア粒子(N)の合成開 始からEPMの絶対値はほぼ一定であったのに対し、1層 目のNMモノマーを添加した直後、EMPの絶対値は大き く上昇した後、徐々に減少した。D_bがまだ増加している にもかかわらず、EPMの最大絶対値が重合初期(~10分) に記録されたことは、MAcがシェル層の中心部(内側)に 局在していることを示す。2~4層目のNMモノマー添加 後も同様の傾向がみられた。一方、5層目のNFモノマー を添加時には、徐々にEMPの絶対値は上昇した。これは NM層を導入した場合とは異なり、層の表面(外側)付近に 荷電基が帯電していることを示す。以上より、効果的にシ ェル層が導入されたCSゲル微粒子が得られたと考えられ る。

2. 複数のシェル層を有する複合化CSゲル微粒子 とその機能性

続いて、シード乳化重合法により上記検討により得られ たゲル微粒子内への固体成分を導入した。まず、2回モノ マー添加したCSゲル微粒子(CS2)に対して、スチレンの シード乳化重合を実施した。FE-SEMより、望まぬポリ スチレンの二次粒子が形成されることなく、ポリスチレン (PS)が複合化された粒子が形成されたことが確認された (図2左上)。粒子の表面構造には凹凸がみられており、更 に、真空中においてもゲル微粒子が脱水に伴い変形される ことなく、球形を保っていることが確認された。続いて、 超薄切片像を確認すると、黒い層が階層的に連なる様子が



図 1 (a) CS ゲル微粒子 (N—NM—NM—NM—NM—NF)の FE-SEM 像、(b) CS ゲル微粒 子の収縮状態における D_h、および、膨潤状態における EPM の時間依存性

確認された。このとき、PSを酸化ルテニウムにより染色 することにより、PS部位が黒くみえていると考えられる。 ゲル微粒子内部の電荷密度が高い部分に疎水的なPSが複 合化されないため、コアおよび2~3回目に添加したモ ノマーが融合したpNIPAmリッチな層にPSが複合化され、 その間の層にはPSが複合化されていないという、予想通 りの構造が得られたことを確認した(図2左下)。

続いて、CS3に対するPSの複合化とその構造評価を行った。CS2と同様に、PSの複合化をFE-SEMにより確認

することができた(図2上中央)。更に、超薄切片像から、 より複雑な階層構造を有することが観察された(図2下中 央)。即ち、CS2に比べ、NM由来の高分子電解質層が1 層増えたため、焦点のあった複合粒子にはPSが複合化し ていない2層の白い層が確認された。つまり、CS3におい ても予想通りの階層構造が得られることが分かった。

さらにゲル層を増したCS5に対してPSを複合化する ことにも成功した(図2右上)。超薄切片像からも、内部 にPSが複合化されていない白い層が3層確認されたため、



図 2 CS ゲル微粒子の存在下、スチレンのシード乳化重合によって形成された PS シャッターを有した 複合化ゲル微粒子。上段:FE-SEM 像。下段:超薄切片の TEM 像。

CS5においても目的とする階層構造を有することが分かった(図2右下)。

得られたゲル微粒子ならびにPSを複合化したゲル微粒 子に対して、モデルとする染料をしみこませ、その拡散 性について検討を実施した。カチオン性染料を用いると、 PSが複合化されていない粒子内部のゲル層に静電相互作 用を駆動力として担持されることを確認した。PSを複合 化していないゲル微粒子においても同様な染料吸着挙動 を確認した。その上で、微粒子分散液のpHを中性付近か らカルボキシ基がプロトン化される酸性へと変化させる と、いずれのゲル微粒子に取り込ませた場合も染料の脱着 挙動が確認された。この挙動をより詳細に検討したところ、 PSによるシャッターがある複合化ゲル微粒子の方が、同 様の外部刺激の印加に伴う放出挙動時に、ゆっくりと微粒 子外に染料を放出することが確認された。その際、PSの 層数が増すにしたがって、その速度の低下が確認されたこ とから、層状に連なったPS層が微粒子内部からの低分子 基質の拡散の抑制に寄与していることが示唆された。

4. 総 括

肌からの水分蒸発を抑制するため、水中油滴/油中水滴 エマルションを使用した化粧品は多い。エマルションの調 整には低分子界面活性剤が使用されてきたが、皮膚への刺 激やアレルギー反応等を誘起することが問題視されている ことから、低分子界面活性剤に比べ高い吸着エネルギーを 有する微粒子を安定化剤としたエマルションや、有効成分 を内包した微粒子の応用が試みられてきた。そのような中、 本研究で用いるゲル微粒子は、高い分散安定性と界面活性 能に加え、内部に多量の水もしくは油を内包できる。その ため、ゲル微粒子の化粧品への利用は、十分な保管安定性 と滑らかな質感の提供が期待できる。さらに、体温付近の 温度に応答して開閉するナノ障壁を配置したゲル微粒子の 設計により、長時間にわたって内包した有効成分を放出す ることができれば、より持続的・効果的な有効成分の皮膚 吸収が期待できるなど、波及効果が見込まれる。

(引用文献)

- H. Minato, M. Murai, T. Watanabe, S. Matsui, M. Takizawa, T. Kureha, D. Suzuki, *Chem. Commun.*, 54, pp932-935 (2018)
- H. Minato, M. Takizawa, S. Hiroshige, D. Suzuki, *Langmuir*, 35, pp10412-10423 (2019)
- D. Suzuki, H. Horigome, T. Kureha, S. Matsui, T. Watanabe, *Polym. J.*, 49, pp695-702 (2017)
- M. Karg, M. A. Pich, T. Hellweg, T. Hoare, L. A. Lyon, J. J. Crassous, D. Suzuki, R. A. Gumerov, S. Schneider, I. I. Potemkin, W. Richtering, *Langmuir*, 35, pp6231-6255 (2019)
- M. H. Smith, L. A. Lyon, Acc. Chem. Res., 45, pp985-993 (2012)
- F. A. Plamper, W. Richtering, Acc. Chem. Res., 50, pp131-140 (2017)
- J. Oberdisse, T. Hellweg, *Colloid Polym. Sci.*, 298, pp921-935 (2020)