

NIMS NOW

NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE

2024

No.

4

高分子・バイオ材料研究センター

しなやかに導け、素材革命。

しなやかに導け、素材革命。

軽くてやわらかい「ソフトマテリアル」は、驚くべき機能に富んでいる。
高分子の精巧なデザインによってつくり出されるこの材料は、
電圧をかけるとアクティブに動いたり、温度や湿度に応じて形状を変えたりと、
変幻自在にふるまう。
身体にぴたりとなじむウェアラブルデバイスをはじめ
医療の現場でも、人工軟骨やドラッグデリバリーシステムに欠かせない存在だ。

ソフトマテリアルの可能性は計り知れない。
「高分子・バイオ材料研究センター」は、生活の利便性を高める材料はもちろん、
超高齢化社会における健康寿命の延伸を目指し、
高分子材料のみならず、金属材料や無機材料を組み合わせ、材料の高機能化を進めている。

健康的で快適な、誰もが幸福な暮らし。
高分子・バイオ材料研究センターが追求するのは、そうした豊かさだ。
明るい未来の出発点となる材料を、ここから生み出していく。

Data：高分子・バイオ材料研究センター

センター長：竹内 正之
Masayuki Takeuchi



定年制研究職員 54 名

高分子材料分野

- 分子機能化学グループ
- 電子機能高分子グループ
- 分子メカトロニクスグループ
- プリントドエレクトロニクスグループ
- 電気化学センサグループ
- データ駆動高分子設計グループ
- 超分子 / ポリマー材料チーム
- 高分子プロセス技術チーム
- 表面制御高分子チーム

バイオ材料分野

- メカノバイオロジックグループ
- 医療応用ソフトマターグループ
- バイオポリマーグループ
- バイオセラミックスグループ
- 生体組織再生材料グループ
- スマートポリマーグループ
- 嗅覚センサグループ
- 電気化学ナノバイオグループ

再生医療用「インジェクタブルゲル」の蛍光顕微鏡画像。右は、ゲルを構成する3種類のゼラチン「GUPy」「GTH」「GVS」のうち、GUPy（ピンク）とGTH（緑）を染色したもので、それらが相分離しているさまが見てとれる。左は、ゲルに内包させた「ヒト間葉系細胞」（赤色）のみを染色したもの（P.11参照）。

Cover Story

「インジェクタブルゲル」

注射器のシリンジに充填するときは液体でも、体内では温度やpHに応答して固まる。そのように設計された医療用のゲルを「インジェクタブルゲル」と呼ぶ。

西口昭広は、ブタ腱由来のゼラチンにUPy基*を修飾した「UPy化ゼラチン」を用いて、インジェクタブルゲルの研究開発を進めてきた。開発材の1つに「医療用接着剤」がある（表紙写真）。この接着剤は、UPy基の数を調整し、体温（37℃）で固まるように設計してある。使い方は、少し温めて液体化したうえで、手術後の傷口に注入すればよい。傷口をしっかりと塞ぎつつ、周辺組織との癒着も防止できる。さらに、西口は研究の過程で、ゲル中にファイバー状の孔を形成する手法を発見。この孔に移植細胞を内包させて生体内へと運ぶ、再生医療用のインジェクタブルゲルの開発を進めている（P.11参照）。

*UPy基…ウレイドピリミジノン基



Key Projects

高分子・バイオ材料研究センターが推進するプロジェクトをご紹介します。

#1 素材革命につながる ソフト・ポリマー材料の基盤技術



Project leader
内藤 昌信
Masanobu Naito

未来の変革を目指して ソフトマテリアルの階層制御で 未踏機能を引き出す

体温や心拍をモニタリングするウェアラブルセンサや曲がるディスプレイ——これらの素材であるやわらかな「高分子材料」は、私たちの生活を豊かで便利なものにしてきた。このような生活変容を生み出す「素材革命」を目指し、本プロジェクトでは分子からデバイスまでをシームレスに結びつける基盤技術に取り組んでいる。

具体的には、高度な分子技術を駆使し、導電性高分子、超分子、液晶分子、錯体分子など多様なソフトマテリアルを創製し、それら分子が宿す未踏の物性や機能を開拓する。さらに、集積技術や成膜・素子化プロセスを通じてそれらをデバイスへと昇華させることで、高感性、動的特性、イオン伝導性、自己修復性といった革新的な機能を備えた材料を実現する。この各階層における制御を通じて、ソフトマテリアルが描く未来の可能性を大きく広げていく。

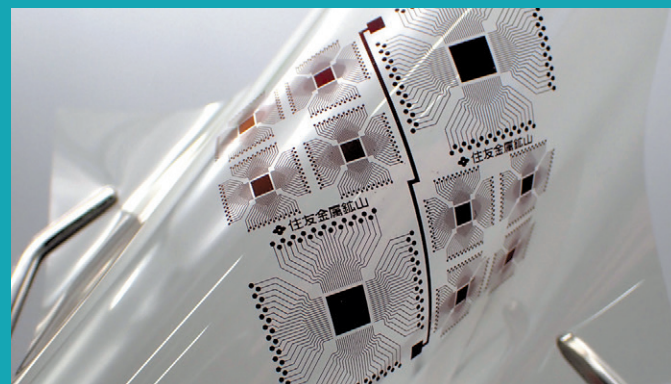
RESEARCH1 … P.6参照

RESEARCH2 … P.8参照

RESEARCH3 … P.9参照



2色のゲルの断面を押し付けるだけで一体化する「自己修復イオンゲル」(P.8参照)。



NIMSと企業で共同開発した銅ベースの「厚膜導電性インク」を用いてフィルム基材に電子回路を印刷。提供:三成剛生

Society 5.0やウェルビーイングな社会の実現へ 応用先の開拓で あらゆる“豊かさ”を追求

ソフトマテリアルは、人間とロボットとの間のインタラクションをより自然で直感的なものに変える可能性を秘めている。本プロジェクトで開発を進める材料は、その一端を担い得るものだ。たとえば、触覚センサを搭載した柔軟な電子皮膚は、義手や義足に装着することで、それがまるで身体の一部であるかのような感覚を提供する。また、自己修復性や高い耐久性を持つ素材は、自動車の筐体の接着界面のような長期安定性が求められるインターフェイスの信頼性を向上させる。加えて、単なる機能性の追求に留まらず、生活の質的な豊かさにも重きをおき、医療やヘルスケア分野への応用も進めている。たとえば、皮膚の微妙な変化を検知する柔軟なセンサは、感情や生体情報を読み取ることができ、日々の健康管理に役立つ。

それら研究開発を進めるうえでは、複雑な構造に由来するソフトマテリアルの本質を見極めるため、人工知能を使った新しい分析技術の創出にも取り組んでいる。

RESEARCH4 … P.10参照

#2 多階層バイオアダプティブ材料創製基盤



Project leader
荏原 充宏
Mitsuhiro Ebara

生体と材料との“対話”をひもとく 相互作用の学理解明

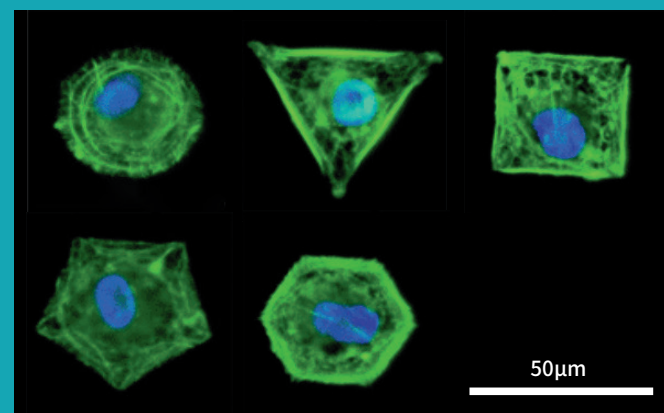
細胞や組織、血液などが時間的・空間的に変動する、きわめて複雑な生体環境。そこに材料が触れると、細胞から組織、ひいては全身へと多階層的に現象が起こる。たとえば、分子やイオンの引き合いにより材料界面にタンパク質が吸着し、細胞の増殖を経て生体組織との一体化が進む、というように。NIMSは各階層において高度な生体制御を可能にする材料、すなわち、生体環境と材料との相互作用を能動的に活用して生体機能を制御する「バイオアダプティブ材料」の創製に注力する。本プロジェクトでは、それら相互作用の学理解明に向け、最先端の生体イメージング技術やデータ科学を活用し、分子、細胞、組織レベルでの複合的な解析を実施。物理的な力が細胞に及ぼす影響や、骨のリモデリングなど、生命の根幹をなす現象について論理的な理解を深めるとともに、それらと相互作用する材料が有すべきパラメータを明確化し、革新的なバイオ材料の設計へと展開している。

RESEARCH5 … P.11参照

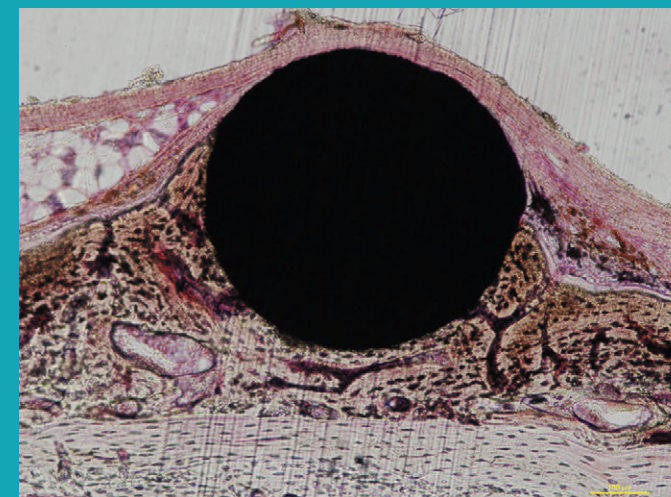
RESEARCH6 … P.12参照

RESEARCH7 … P.14参照

RESEARCH8 … P.15参照



面積が一定で形状が異なるマイクロパターン材料表面で培養したヒト骨髄由来間葉系幹細胞の蛍光顕微鏡像(緑色:アクチン細胞骨格、青色:細胞核)。提供:陳 国平



人工骨のチタン(黒色)表面に塗布することで、骨組織(茶色)との結合が3倍早くなるコーティング剤「水酸アパタイト/コラーゲン骨類似ナノ複合体(HAp/Col)」。提供:菊池正紀

生体现象を巧みにリードするために 革新的な材料創製と医工連携

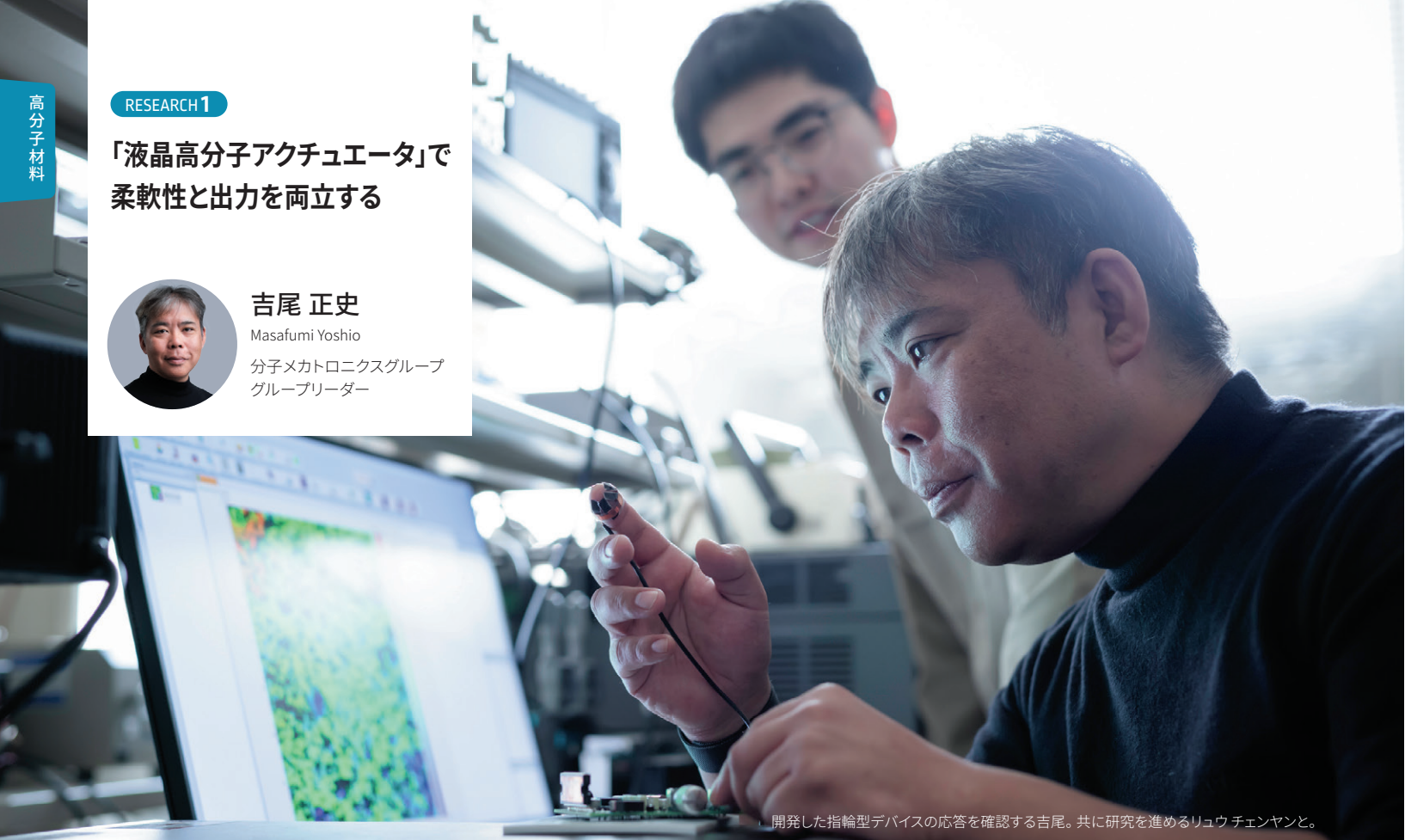
学理に基づき設計した材料を狙いどおり生体と相互作用させるためには、高分子の多孔化や粒子化、表面修飾、金属材料との複合化といった材料作製技術を用いて、材料の機能そのものや機能発現のタイミングをプログラムする必要がある。しかも、医療用の材料における絶対条件は、生体に悪影響を及ぼさないこと。本プロジェクトでは、原料も作製手法も生体にとって安全なものとするべく、既存の材料作製技術の最適化や新規合成法の開拓を進めている。加えて、医療用材料においてハードルとなるのが、臨床に至るまでの厳重な承認プロセスだ。安全性・有効性試験を考慮した無駄のない戦略を立案し、いち早く革新材料を医療現場に投入するために、高分子・バイオ材料研究センターは医療機関や製薬会社との連携も強化。ウェルビーイングな社会の実現に向け、生体センサやウェアラブルデバイス、ドラッグデリバリーや細胞培養といった明確な出口を見据え、材料開発を推進中だ。

「液晶高分子アクチュエータ」で柔軟性と出力を両立する



吉尾 正史

Masafumi Yoshio

分子メカトロニクスグループ
グループリーダー

開発した指輪型デバイスの応答を確認する吉尾。共に研究を進めるリュウ チェンヤンと。

電気や油圧などのエネルギーを機械的な動きに変換する「アクチュエータ」。近年、ソフトなアクチュエータのニーズが高まる中、吉尾正史は「液晶」ならではの特性を活かした新材料を次々と生み出している。

「柔軟で高出力」というジレンマ

遠く離れた場所にあるモノを、直接触っているかのような感覚が味わえる——この「ハプティクス」と呼ばれる触覚技術に不可欠なのが、モノの感触を力や振動、動きによって伝達する「アクチュエータ」だ。将来、触覚の繊細な再現が可能になれば、遠隔診療での触診や仮想空間での体験は現実さながらとなり、未来はさらに彩り豊かになるに違いない。

そうしたニーズの高まりに伴い、金属材料が中心だったアクチュエータも、しなやかに曲がり、力の強弱を自在に操ることができるソフトな材料が求められている。代表的なものが「高分子膜アクチュエータ」だ。これは、イオンを含む高分子膜を柔軟な電極ではさんだもの。電極に電圧をかけると、高分子膜の中で陽イオンと陰イオンの分布にかたよりが生じ、より小さい陰イオンが集まった電極側に向かって曲がる（図1）。この原理をアクチュエータとして利用している。「目下の課題は、低電圧で高速に大きく変

形させることです。しかし、高分子膜は、高分子の長い鎖が絡み合っていて、その中をイオンがぶつかりながら移動していきます。それをしのいで高速に大きく変形させるには、高分子膜のイオン含有量を増やす方法が考えられますが、それに仕掛けて高分子膜は柔らかくなり、今度は強い力が出せなくなるのです」（吉尾）

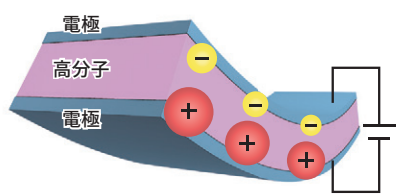


図1 電極に電圧をかけると、高分子膜中に含まれる陽イオンは負極へ、陰イオンは正極へと移動する。陰イオンのほうがイオン半径は小さいため、正極側に向かって膜全体が曲がる。

イオンの通り道を自然に組み上げる

適度な柔軟さを保ちつつ出力を高めるためには、イオンがスムーズに伝導する材料であればよい。では、材料中にイオンの通り道をどうつくるか、吉尾はこの課題に

「光架橋液晶高分子」を用いて挑んできた。液晶高分子は、棒状や円盤状の分子がゆるやかな規則性をもって並んだものだ。中でも、光の照射によりその配列構造を固定化できるものを、光架橋液晶高分子と呼ぶ。「液晶を用いる利点は、規則的な構造が自己組織化によって形成される点です。その構造には、カラム構造やジャイロイド構造などいくつか種類があり、出発点となる液晶分子の設計次第で、狙った構造へと組み上げることができます。さらには、光架橋性を付与することでフィルム化などが可能になり、デバイス設計の自由度が高まります。複雑な製造プロセスが不要なため、低コストで多様な機能性材料を作製できる点が魅力です」（吉尾）

具体的に、どうやってイオンの通り道をつくるのだろうか。まず“出発点の液晶分子”には「イオン性液晶高分子」を用いる。これは液晶高分子の中でも、イオンが流動しやすい性質のものを指す。設計次第で、光架橋性を組み込むことが可能だ。そこに、陽イオンと陰イオンのみで構成された「イオン

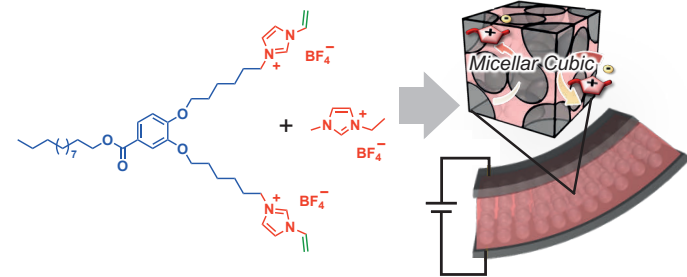


図2 「ミセルキュービック相光架橋液晶高分子アクチュエータ」の模式図。新たに設計した楔形のイオン性液晶分子（左）をごく少量のイオン液体と混合し、ガラス基板ではさむと、ナノスケールの球（ナノミセル）がガラス基板上に周期的に並ぶ。そこに光を照射すれば、ナノミセル同士が3次元的に連結して重合し、透明なフィルムができあがる。フィルムの両面を電極ではさみ、ソフトアクチュエータ（図3）を作製した。

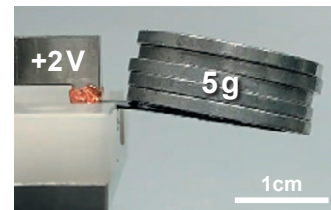


図3 電極に2Vの電圧をかけると、1円玉5枚（5g）の荷重に耐える。

液体」を混ぜ合わせる。イオン液体だけでは秩序構造を持たないが、イオン液晶性高分子と混合すると、部分的に相互作用が生じ、液晶の秩序構造中にイオン液体が入り込む。それがイオンの通り道となるのだ。

吉尾は、さまざまな液晶構造におけるイオン伝導性を調べ、応用先の開拓を進めてきた。2022年には、カラム構造からなる光架橋液晶高分子アクチュエータを開発し、従来の高分子膜アクチュエータよりも柔軟で高出力な材料の開発に成功している（NIMS NOW Vol.22 No.1 P.12参照）。

ナノサイズの球体の間をイオンが高速移動

さらに2024年には、より低い電圧で迅速に変形する「ミセルキュービック相光架橋液晶高分子アクチュエータ」を発表した。高速なイオン伝導が実現したカギは、「ミセルキュービック構造」と呼ばれる液晶構造にある。ナノサイズの球体（ミセル）が、3次元的に連結して骨格をなし、その間をイオンがすばやく動きまわるのだ。「この構造を実現するために、光を当てると硬化する性質をもつ楔形のイオン性液晶分子を設計・合成しました。この分子にごく少量のイオン液体を混合し、ガラス基板にはさんで光を照射すれば、ミセルキュービック構造をもつ透明なフィルム状の液晶高分子膜が得られるのです（図2）」

特筆すべきは、楔形分子からなるミセルが高い弾性率を有する点だ。それを骨格に用いることにより、イオンの通り道を確保するのみならず、高出力化にも成功した。

「厚さ300マイクロメートルというフィルム状ながら、2ボルトの電圧をかけると5グラムの重さを持ち上げられることを実証しました

（図3）。これはソフトアクチュエータとしては世界トップレベルの出力です」（吉尾）

「触覚デバイス」への一歩

吉尾はさらに、イオン性液晶分子とプラスチックを組み合わせた液晶高分子膜の開発も進めている。「ミセルキュービック構造の場合は、イオンが骨格の間を動き回る仕組みでしたが、よりアクチュエータを高速に大きく変形させるため、今度は骨格とイオンの通り道を完全に分離して、イオン伝導を高速化させたいと考えました。プラスチックの選択次第で、高分子膜に耐熱性や自己修復性といったさまざまな機能を付与できる点も魅力です」（吉尾）

実際に、イオン性液晶分子とプラスチック材料を溶液中で混合して成膜したところ、自己組織化によって高分子の網目の中に層状構造が形成された（図4）。

「この膜を使い、指輪型の触覚デバイスを試作しました（P.6写真、図4写真）。触覚を再現するうえでポイントとなるのが、アクチュエータの振動数と皮膚に与える圧力（押しこみの強さ）です。人間がモノに触れたとき、皮膚深部にある『パチニ小体』が振動数と圧力を検知することにより、触覚が脳に伝わります。この指輪型デバイスは最大110ヘルツ（1秒間に110回）振動し、皮膚を3マイクロメートル押しこむ力を発揮します。これは、パチニ小体が感知する領域の一部に相当します」（吉尾）

触覚のリアリティを追求するうえで、は未再現の領域が多く残されているものの、このアクチュエータは、その一端を担い得るものだ。「将来的には、

触覚デバイスを介して、ネットショッピングで商品の手触りを確認できるようにするなど、日々の生活に役立てたい」と語る吉尾。その柔軟な思考で鮮やかな未来を描き続ける。

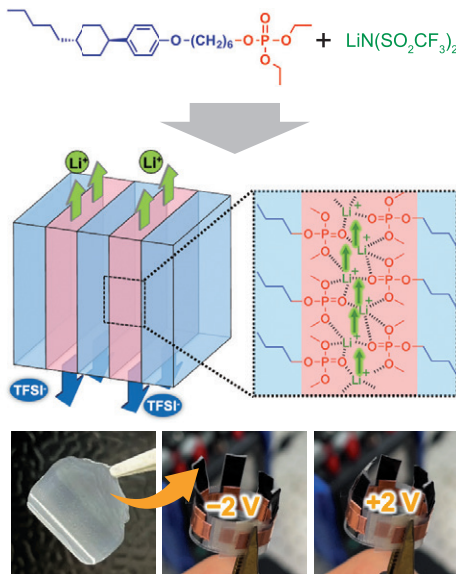


図4 イオン性液晶分子（リチウム塩と錯体を形成したリン酸エステル）とプラスチック（ポリ塩化ビニルとフッ化ビニリデンヘキサフルオロプロピレン共重合体のブレンド）を溶液中で混合すると、層状構造の液晶が形成される。リチウムイオンは、リン酸エステルとリチウム塩が組織化した相（ピンク部分）の中を高速に伝導する。この液晶と他の高分子とを複合化すると自立性の膜が得られる（写真左）。この膜を指輪型デバイスへ応用した（写真中・右）。



吉尾の真骨頂は、自己組織化で得られる最終構造を見越した分子設計の巧みさと、その合成技術にある。実験室には吉尾らが合成したイオン伝導性液晶分子が複数種類並ぶ。これら「パーツ」の作製を含め、10段階以上の工程を重ねて高分子の鎖を紡いでいく。

RESEARCH 2

次世代蓄電池の寿命向上へ！
「高分子ゲル」の新展開を拓く

玉手 亮多
Ryota Tamate
独立研究者



高分子ゲル電解質を手にする玉手。

“固体と液体の中間”とも形容される、軽くて柔軟性に富む「高分子ゲル」。玉手亮多は、その構成要素である高分子と溶媒との相互作用を制御することにより、ユニークな特性をもつ高分子ゲルを多数つくり出し、その応用先の開拓を精力的に進めている。

高分子と溶媒との相互作用をデザイン

「高分子ゲル」は、鎖状分子の3次元網目構造からなる高分子が、その内部に溶媒をたくわえて膨潤したものだ。玉手は、高分子と溶媒との相互作用に着目し、溶媒にイオン伝導性の電解液を用いる「高分子ゲル電解質」の機能開拓を進めてきた。

その一例が2022年に発表した、高い強度と自己修復機能を兼ね備えた「自己修復イオンゲル」だ。このゲルは破損しても、破損部分周辺の高分子鎖が物理的に再び絡み合い、元の状態に戻る(図1、P.4に写真)。しかも、1トンもの荷重に耐える力学強度を示し、再成型してリサイクルが可能というユニークな特性を備える(図2)。

「高分子鎖の物理的な絡み合い以外にも、化学的な結合を利用する方法など、ゲルの機能を引き出すためにさまざまな戦略を取り入れています。現在、特に『リチウム金属電池』の長寿命化に向けた新材料の開発にも注力しています」(玉手)

「リチウム金属電池」の課題を打破

リチウム金属電池とは、負極材料にリチウ

ム金属を用いた蓄電池だ。理論上は既存の「リチウムイオン電池」より高いエネルギー密度の実現が可能で、一方、充放電を繰り返すうち、リチウム金属の表面に発火につながる樹枝状結晶が析出したり、金属が剥がれたりする。そのため、リチウムイオン電池ほどの充放電サイクル性能を実現できていない。

「私はリチウム金属を保護するため、高濃度のリチウム塩を溶解させた電解液と高分子を組み合わせたゲルを設計し、リチウム金属をコーティングしました。ゲルには伸縮性があるので、充放電に伴って膨張するリチウム金属の体積変化にも追従できます」(玉手)

とはいえ、高分子ゲル最大の課題は、体積変化の繰り返しに耐える力学強度の獲得だ。今回、玉手は化学的な結合による強度向上を狙い、高分子鎖に水素結合を生じる官能基を導入。そのうえで、電解液のリチウム塩濃度を高めることにより、高分子鎖間の水素結合を阻害する溶媒分子の数を減少させることに成功した。

実際、負極のリチウム金属に高分子ゲル電解質をコーティングして耐久性を評価したところ、リチウム金属の寿命が約200時間から1000時間以上に延びた。また、高容量

正極と組み合わせたリチウム金属電池の充放電試験でも、一定の容量劣化が起こるまでのサイクル数が約50回から100回以上に増えた。高分子ゲルならではの特性を活かした用途開拓は、着実に実を結んでいる。

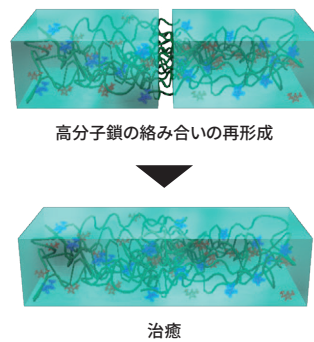


図1 「自己修復イオンゲル」の内部では、鎖状分子が高密度かつ複雑に絡み合っている。玉手は、溶媒の「イオン液体」の中でモノマーを重合するという簡便な方法により、分子量が100万を超える高分子（超高分子量ポリマー）の絡み合いからなるゲルが作製できることを見出した。

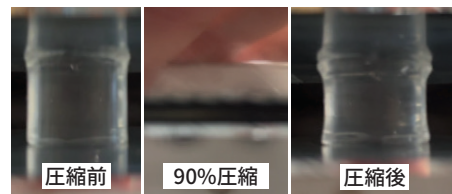
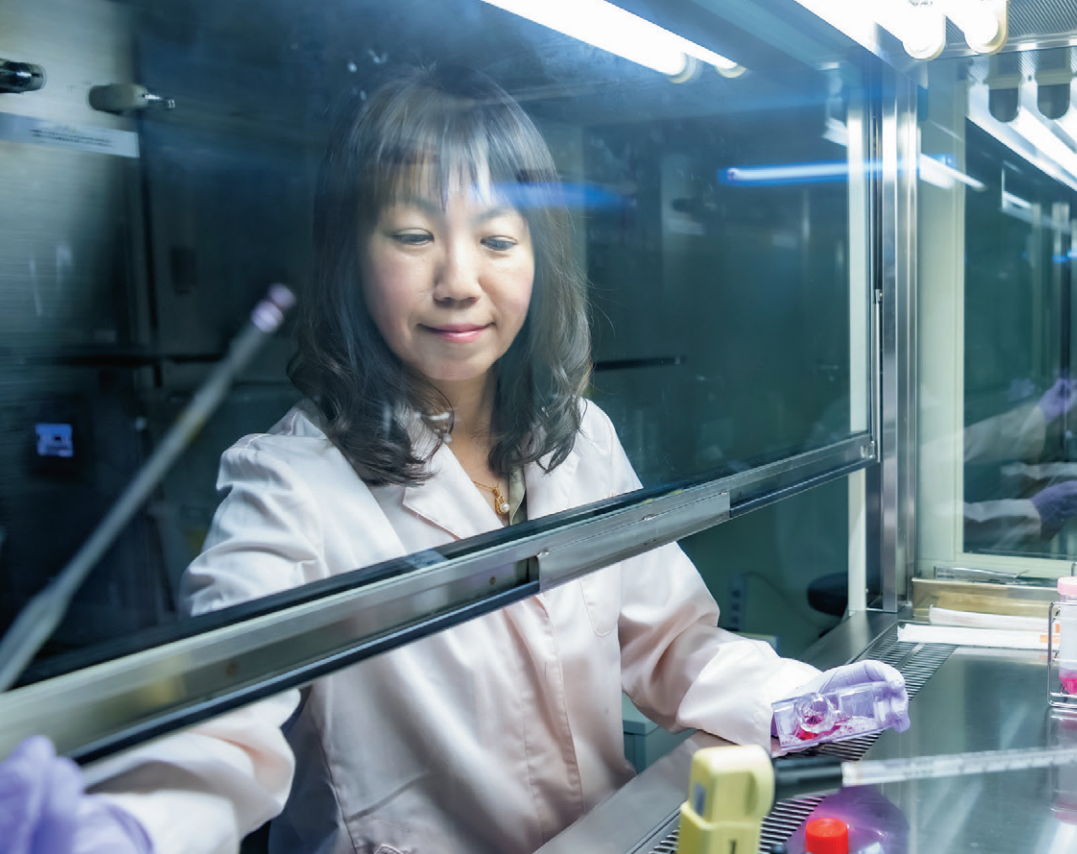


図2 「自己修復イオンゲル」の力学強度試験。1トンの荷重をかけて90%圧縮しても壊れなかった。また、高分子中に化学架橋がなく、溶媒のイオン液体も不揮発性であるため、リサイクルが可能だ。



RESEARCH 3

ナノのブラシで材料表面を守る
「濃厚ポリマーブラシ」

吉川 千晶
Chiaki Yoshikawa
表面制御高分子チーム
チームリーダー

「濃厚ポリマーブラシ」と呼ばれる高分子化合物は、タンパク質や細胞などをほとんど吸着しない。その特性に早くから着目し、原理を学術的に明らかにするとともに、医療や工業など幅広い分野への応用研究を行っているのが吉川千晶だ。

生体適合性表面を目指して

材料の表面が周辺環境から受ける影響は大きい。汚れの付着や摩耗、紫外線による劣化など、過酷な条件にさらされる。材料を長持ちさせるためには、表面の保護から高機能化まで、「表面制御」があらゆる材料にとって避けては通れない課題だ。

医療材料も例外ではない。医療材料の多くは組織や血液、体液などと直に接する。それらと触れたとき、材料表面には最初にタンパク質が吸着する。そのタンパク質が変性することをきっかけに反応が連鎖的に発生し、異物反応として現れる。したがって、それを抑制するには「タンパク質が吸着しない材料表面」をつくることが重要になる。その点「濃厚ポリマーブラシ」はタンパク質や細胞、菌などをほとんど吸着しない。基板上にブラシのように密集したポリマーが、それらの侵入を防ぐのだ(図左)。

「しかし、任意の材料表面に直接、均一かつ高密度にポリマーを生やすことは容易ではありません。その成長には『精密重合法』を用いますが、ブラシの種となる開始基を導入する工程をはじめ、多段階の反応操作を必要するうえ、材質や形状によってはポリ

マーを生やすのが困難なものもあり、応用範囲は限定的です。そこで私は、塗布するだけで材料表面に濃厚ポリマーブラシと同様の構造が形成できるコーティング剤を開発しました」(吉川)

簡単に塗布できる利便性を追求

吉川の開発材は、微粒子の表面にブラシを生やしたもの、もう1つは、細長いひも状の高分子の表面にブラシを生やしたものだ(図右)。これらで材料表面を被覆するには、溶媒に溶かし、塗るだけでよい。分子合成プロセスを含めても、任意の材料表面に直接ポリマーを生やすより格段に簡便だ。しかも、塗布膜は材料表面と化学的に接着するので、どんな材料に対しても高強度で被覆できるのが特徴だという。

「私はこれまで、ブラシの密度や膜厚、それに対するタンパク質の侵入率をサイズ別に調べるなど、系統立てて検証を重ねてきました。現在、産学官連携による船舶塗料の開発にその知見を活かしています。というのも、海洋を航行する船舶には、船底に海洋生物が付着することで抵抗が生じ、航行速度が低下してしまうという課題がある

のです。開発材は、船底への海洋生物による汚損を抑制できるだけでなく、高強度で分解しにくい点も特徴です。また、濃厚ポリマーブラシの潤滑特性によって摩擦抵抗を減らすこともでき、航行の省エネ化が期待できます。試験には多くの時間を要し、実用化への道のりは平坦ではありませんが、社会で活躍する材料の実現を目指して研究を続けていきます」(吉川)



海洋での塗料の性能評価試験の様子。試験板を海水に浸漬し、1週間毎に海洋生物の付着を評価する。

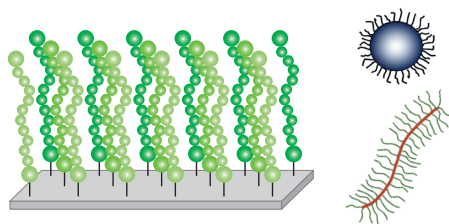


図 左は、平面基板に高密度に生やした「濃厚ポリマーブラシ」の模式図。右は吉川の開発材で、微粒子の表面にブラシを生やした「濃厚ポリマーブラシングラフト化微粒子」と、細長い高分子の表面にブラシを生やした「構造制御ボトルブラシポリマー」。

熱分解質量分析計を操作する日比。質量分析データの出力先のパソコンに、今回開発した機械学習のアルゴリズムを搭載しており、即座にモノマーの配列分布の解析が可能だ。

RESEARCH 4

質量分析×AIで実現した「ポリマーシークエンサー」

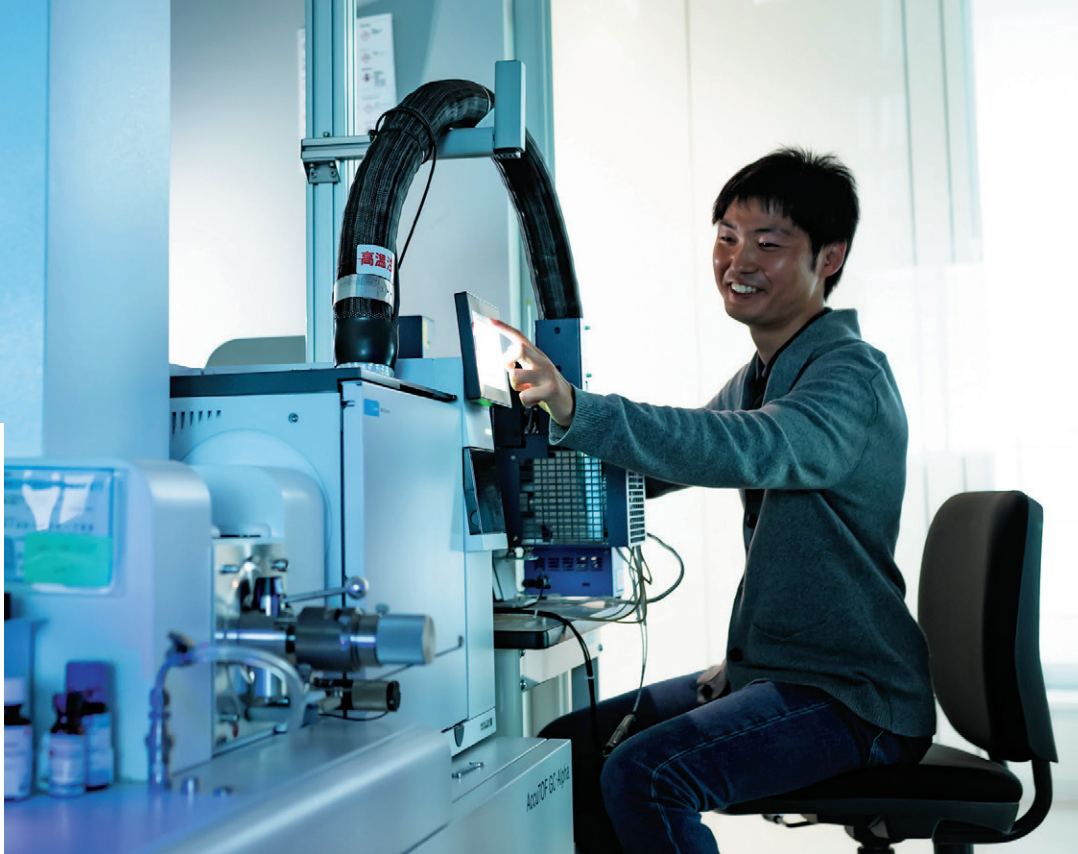


日比 裕理

Yusuke Hibi

データ駆動

高分子設計グループ
研究員



高分子は、基本構造であるモノマーが百個～数万個も連なった鎖状分子だ。日比裕理らは、高分子に多様な機能をもたらすモノマー配列の出現頻度を質量分析と人工知能 (AI) の併用によって定量化する「ポリマーシークエンサー」を、世界で初めて開発した。

ランダムに配列するモノマー

私たちの身近にあふれる高分子材料 (プラスチック)。その多くは、2種類以上のモノマーを組み合わせた「コポリマー」と呼ばれる化合物だ。

コポリマーは、モノマーの組み合わせが同じであっても、配列が異なればその性質や機能は大きく異なる。特にコポリマーの性質を左右するのが、モノマー数個の並び (部分配列) の出現頻度だ。部分配列とは、たとえばモノマー A・B からなるコポリマーなら、AAA、ABABなどがそれに当たる。

重合過程でモノマーの配列を制御することは難しく、通常はランダムな配列が確率的に生成される。しかも、ランダムな配列

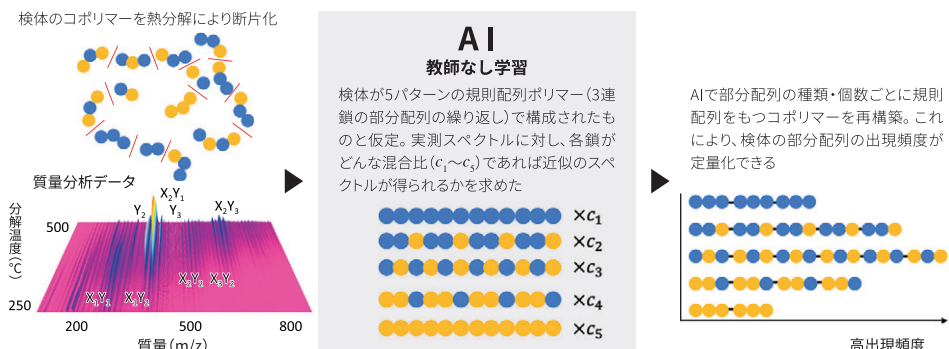
のコポリマーに対し、部分配列の出現頻度を定量化する汎用的な解析技術が存在しなかったため、配列と材料特性の相関解析は困難で、配列に基づく材料設計に踏み込めない状況にあった。そこで、日比らが打ち出したのが「コポリマーの質量分析データをAIによって解析する」という戦略だ。

世界初の「ポリマーシークエンサー」

「複数種類のモノマーからなるコポリマーを質量分析計にかけ、600℃まで加熱すると、温度の上昇にしたがって短い断片鎖への分離・ガス化が起り、短時間で断片鎖それぞれの質量を反映したスペクトルが得られます (図左)。このとき、コポリマーは主鎖に沿って、結合の弱い部分で確率的に

切断されるため、さまざまな長さや配列の断片鎖が大量に生じます。しかも、質量が同じでも配列が異なる断片鎖が生じるため (ABAとAABなど)、質量分析データから部分配列を直接定量化するのは困難を極めます。そこで私はAIを用いて、仮に検体のコポリマーが規則的に配列したポリマーで構成されたものと見立てたとき (図中央)、規則配列ポリマーがどのような混合比で存在すれば、実測スペクトルと近似のスペクトルが得られるかを解析しました。これは『いかなるコポリマーも“規則配列ポリマーの混ぜ物”とみなすことができる』という考えに基づくものです」 (日比)

さらに、AIを用いて同種の部分配列を集約し、仮想的な高分子鎖を再構築することにも成功 (図右)。それにより、検体のコポリマー中における部分配列の出現頻度を定量化した。「このポリマーシークエンサーは、熱分解できる高分子材料ならば、モノマーの種類や個数に関わらず、そのほとんどが解析可能です。ただし、単一のモノマーにまで分解する場合など、適用が難しいケースもあり、さらに解析の幅を広げていくことが目標です」と日比。高分子材料開発の新たな地平を切り拓いている。



RESEARCH 5

細胞を育むゲルの“孔”を相分離現象の誘起でつくる



西口 昭広

Akihiro Nishiguchi

バイオポリマーグループ
主幹研究員

相分離構造を持つ多孔性インジェクタブルゲルを作製する西口。

幹細胞などを移植して、病気やケガで機能を失った臓器を再生させる細胞移植治療。高分子のゲルに移植したい細胞を内包させて、生体内に投与する。西口昭広は、細胞の生着率と生存率を向上させるゲルの開発に成功した。

細胞移植の精度を高める“孔”

脊髄損傷や心筋梗塞といった治療法の確立されていない病気に、再生医療の一種である「細胞移植治療」が光明となっている。現在注目されているのが、移植したい細胞を「インジェクタブルゲル」に内包させて体内に注入する方法だ。

インジェクタブルゲルとは、シリンジに充填するときは液体で、体内に投与すると何らかの刺激によって固まりその場にとどまるようデザインされたゲルだ。ただし、注入したゲルが狙った臓器に生着しないことや、生着しても細胞死 (アポトーシス) が起きることも少なくない。

というのも、既存のゲルは高分子鎖が密に架橋された構造のため、細胞の成長に必要な酸素や栄養が行き渡りにくいことに加え、受け入れ側の生体組織の細胞が入り込みにくく、細胞同士のコミュニケーションが弱まる。これを改善するために、多数の孔 (ポア) をもつゲルの研究が盛んに行われている。

「これまで開発されてきたインジェクタブルゲルは、孔のサイズがナノメートルオーダーのものがほとんどです。そうしたなか、私は組織

接着剤という別の応用を見据えてインジェクタブルゲルの開発を進める過程で、細胞の生育に適したマイクロサイズの孔を形成する方法に気がついたのです」 (西口)

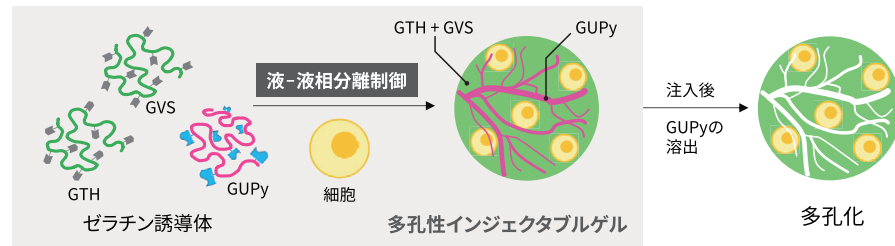
マウスの血管新生を確認

西口は主に、ブタ腱由来ゼラチンに修飾を施した「UPy化ゼラチン (GUPy)」を核として、材料開発を展開してきた。

「合成したGUPyに2種類のゼラチンを混合したところ、後者が架橋により連結する一方でGUPyが会合して分離する、『液-液相分離 (LLPS)』と呼ばれる現象が起こりました (図)。一般的にLLPSは、種類の異なる高分子の間で起こるものです。それが今回、混ぜ合わせたのがどれもゼラチンであ

るにも関わらず起こったのは、強く水素結合するUPy基の影響だと考えられます。また、GUPyは37℃に温まると自然に溶けだすよう設計してあるため、注入後、生体内で自然にファイバー状の孔が形成されます」 (西口) このゲルの中でヒト間葉系幹細胞を培養したところ、ファイバー状の孔に沿うようにして細胞が接着、伸展、遊走、増殖することが確認できた。さらに、血流障害を抱えたマウスの足に間葉系幹細胞を内包した開発ゲルを投与すると、途絶えていた足の血管が新生され、血流が再開した。

「この新たなゲルで再生医療に貢献したいと願っています。また、このゲルは3Dバイオプリンティングやドラッグデリバリーシステムへの応用も可能ですので、現在展開を進めています」 (西口)



図「UPy化ゼラチン (tGUPy)」に「チオール化皮膚ゼラチン (sGTH)」と「ビニルスルホン化sG (sGVS)」を等量ずつ混ぜ合わせ、ゲル化。sGTHとsGVSが架橋により結合する一方で、液-液相分離によりGUPyはファイバー構造を形成する。GUPyは生体内に注入された後、体温 (37℃) で自然に溶出する。それによりゲル中にファイバー状の孔が形成され、酸素の透過率と細胞の浸潤率が向上した。



手で引き伸ばしたスマートポリマーをお湯につけると、記憶していた螺旋形状にするすると戻っていった。

RESEARCH 6

治療から病態の解明まで 医療を拓く「スマートポリマー」



宇都 甲一郎

Koichiro Uto

スマートポリマーグループ
主幹研究員

力を加えて変形させるとその形状を保持できて、熱や光などの外部刺激に応答して元の形状に戻る「スマートポリマー」。医療材料としての応用が進みつつあるが、形状が回復する温度の高さなど、課題は多い。宇都甲一郎は生体内に近い低温域での制御方法を見出し、医療におけるスマートポリマーの活用の幅を広げている。

低温域での鋭敏な応答を実現

スマートポリマーは、熱や光、磁場といった外部刺激に応じてポリマーが結晶状態から非晶状態へと変化し、自在な変形が可能となるユニークな材料だ。とはいえ、「架橋」とよばれる分子同士の結合により永久形状を「記憶」しているため、非晶に変化したからといってバラバラになることもない。

その医療応用を目指す宇都は、主に温度応答性のスマートポリマーを扱っている。中でも、宇都が重用しているのが「ポリ(ε-カプロラクトン) (PCL)」だ。結晶から非晶へと変化する温度(融点)が60℃と、スマートポリマーとしてはかなり低い。

「60℃でも生体内に比べればかなり高温ですが、ポリマーの融点を調整することを前提に、できるだけ人間の生体内温度に近いものを選びました。環境に配慮した生分解性であることも、この材料を選んだ理由の1つです」

宇都はPCLの合成プロセスを精密に制御して、枝分かれする分岐数、そこから伸びる手の長さ(鎖長)を多数つくり分け、低温で応答する構造を見つけ出した。いまや

30℃から43℃までの範囲で、ほぼ1℃刻みで融点を制御することが可能だ。低温域においてこれほどまでに鋭敏な温度応答性を示すポリマーは世界でも類を見ない。

スマートポリマーで生活の質を高める

卓越した制御力を強みに、宇都が所属する「スマートポリマーグループ」ではスマートポリマーの医療応用に向けた研究開発に取り組んできた。

たとえば、大阪大学と共同で研究開発を進めている「胎児治療用デバイス」。腫瘍があると判明した胎児に対し、母親の胎内で腫瘍にPCLの糸を巻き付け、その糸に熱を与えて縮めることにより、腫瘍を壊死させる構想だ。糸を引っ張るスペースがない場所でも治療が可能になる(NIMS NOW Vol.22 No.1 P.14参照)。

さらに、愛知県のがんセンターと共同で、放射線治療のときに患者の体の動きを抑制する固定具(P.13上写真)や、皮膚表面の腫瘍に当たる放射線量が最大になるよう皮膚に密着させる「ポーラス」の研究開発を進めている。形状記憶材料でつくられ

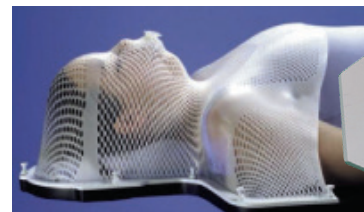
たそれら製品はすでに存在するが、その融点は80℃程度。型取りのため患者の顔や皮膚に押し当てなければならず、特に子どもにとってはハードルが高い。その点、融解温度を制御したPCLならば、安全に型取りができる。

ほかにも、世界的な化粧品メーカー「日本ロレアル株式会社」と共同でヘアスタイリング剤の研究開発に取り組むなど、生活の質に直結する材料開発に進進してきた。

“動く足場材料”で病態の再現を目指す

現在、宇都らがもっとも注力しているのは、細胞の培養に用いる「足場材料」だ。これは、細胞の増殖や分化をサポートする基材のことで、組織工学や再生医療に欠かせない。

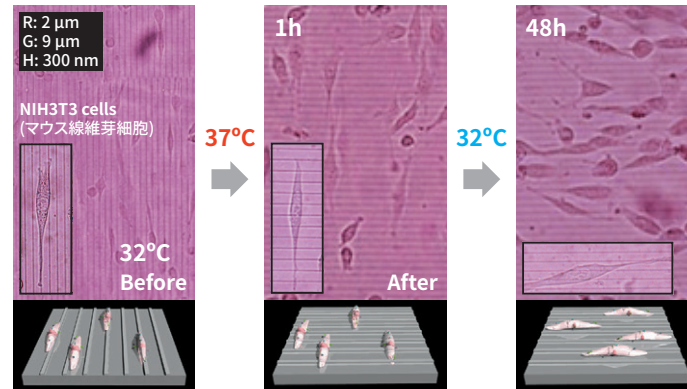
「生体内で細胞は、心臓の拍動や血管の収縮などの動的な環境にさらされています。しかし、現状の細胞培養はプラスチック皿やゲル上の静的な環境で行われ、生体内の環境とはかけ離れています。そこで私たちはスマートポリマーを使って、生体内により近い培養環境を構築しようと考えました」(宇都)



愛知県がんセンターと共同開発中の放射線治療用の固定具。ネット状の部分が温度応答性スマートポリマーでできている。これを40℃程度に温め、柔らかくなった状態で患者にかぶせるだけでオーダーメイドの固定具が成形できる。

図 基材の表面構造のスイッチングによる細胞挙動の変化。

宇都は、37℃(融点)になるといったん縞構造が消失したあと90度向きを変えて現れ、32℃(結晶化温度)以下に冷えると構造が維持されるPCL基材を設計。その上で心筋細胞を培養した。独自に構築したライブ観察システムにより、基材の表面構造に合わせて、細胞が徐々に向きを変えながら伸展するなど、複雑な動きが捉えられた。



近年、培養する基材の表面構造(トポグラフィ)によって、育つ細胞の構造が大きく異なることが分かってきた。宇都自身、医療分野の知見を広げるために留学したアメリカの大学で、心臓を構築する筋肉細胞(心筋細胞)を培養。表面に微細な縞の凹凸を形成した基材上で培養したところ、細胞は縞の溝に沿うように伸びて育ち、フラットな基材上で培養した場合よりも人間の成熟した心筋細胞に近い構造になったという。

宇都はさらに踏み込んで、培養中に基材の表面構造を形状記憶機能によって変化させるという、動的な環境下での細胞の変化を調べた。

「熱をかけることで縞が90度向きを変えて現れる、そうした基材をスマートポリマーでつくりました。まずは、初期パターンの上で心筋細胞をしばらく培養した後、32℃から37℃へと温度を上げ、縞の向きを90度変えました。すると、細胞も向きを変えはじめ、最終的にすべての細胞がそれに倣いました(図)。しかも驚くべきことに、細胞が拍動する方向も50度ほど変化したのです。独自に構築した観察システムを使って、そのダイナミクスを世界で初めて捉えることにも成功しました」(宇都)

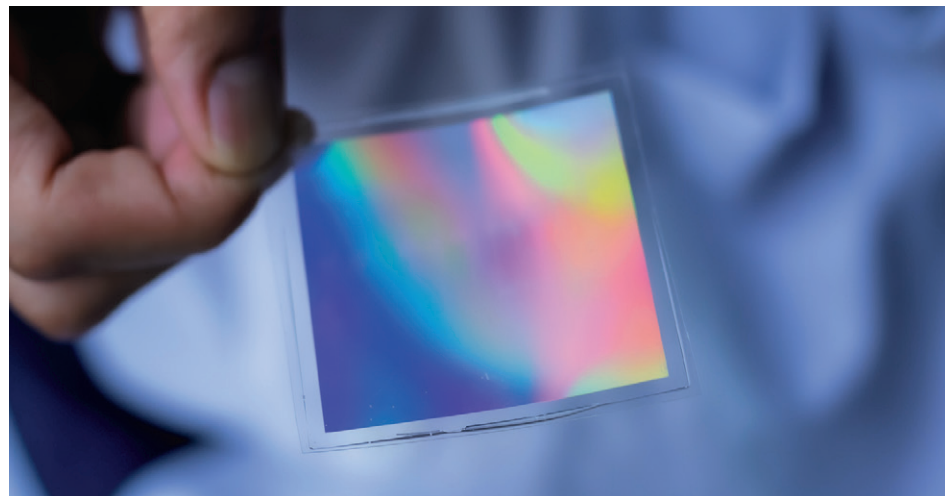
つまり、基材のパターンを制御することによって、細胞が集団で行う運動までもコントロールできるということだ。これを突き詰めれば、心臓の病態が発生するプロセスを

体外の材料上で精密に再現できる可能性が見えてくる。

「健康な人の心筋細胞は規則正しく並び、力強い拍動の一端を担っていますが、肥大型心筋症などの病変部位では、細胞の配向が著しく乱れています。それには細胞の足場の構造変化が関係していると言われていて、病態の発現機序の解明にスマートポリマーが役立つと期待できます」(宇都)

「4Dプリンティング」で つくりやすさも追求

簡単な材料で質の高い医療を、それが医療応用を目指す宇都らのポリシーだ。



表面に微細な凹凸構造を持つPCL基材。「表面が平坦か凹凸かによって細胞が異なる運命を辿ることが現象論として知られています。私は、細胞が構造を感知するメカニズムを解明し、表面構造を介して細胞の成熟度や機能を制御する新しい技術の開発を目指しています」(宇都)

“簡単”とはすなわち、つくりやすく使いやすいこと。その点で、宇都は3D積層造形技術に“時間による形状変化”という新たな軸を取り入れた「4Dプリンティング」の技術開発にも意欲を燃やす。

「スマートポリマーの難点は、金属と比べて力学的強度が低いことです。医療材料の中には、狭くなった血管や気管支を内部から広げるステントなど、ある程度の強度を要するものも少なくありません。それを克服する方法の1つが、複雑な幾何学構造をつくる方法で、その作製に3Dプリンタは最適です。構造を決めるためには高度な計算が必要ですが、それさえ決まれば誰でも簡単に作製できます。私たちは現在、積層造形に適した、温度応答性の形状記憶機能をもつインクの開発を進めています。さらには、NIMSの研究グループによる構造計算に基づき3Dプリンタでステントを試作し、企業にその特性を評価してもらっているところです。4Dならではの医療、たとえばステントを折りたたんだ状態で血管内へと運び、任意の場所で開かせるといった治療に展開できないかと考えています」(宇都)

温度応答性スマートポリマーの低温域での鋭敏な制御は、新たな医療の実現を予感させるものだ。一方で「鋭敏さゆえに、生体内での扱いが難しい場面もある」と宇都は語る。そのため、光や磁場といったほかの外部刺激に応答する機能を組み込んだハイブリッド材料など、宇都らは広範囲に医療応用の可能性を追究していく。

RESEARCH 7

「イオン液体」の界面で
世界初の細胞培養に成功

上木 岳士

Takeshi Ueki

メカノバイオロジーグループ
主任研究員

蛍光顕微鏡を用いてイオン液体の界面で培養した細胞の面積や伸展度を観察している様子。



図2 培地と疎水性イオン液体との界面での細胞培養のイメージ。

プラスとマイナスのイオンのみからなる「イオン液体」は、分子からなる液体とは異なる不思議な性質を示す。その界面での細胞培養に成功した上木岳士は、培養効率の大幅な向上に意欲を燃やす。

蒸発も沸騰もしない不思議な液体

水やアルコールなどの液体は分子で構成されている。それに対して「イオン液体」は、プラスとマイナスのイオンだけで構成された特殊な液体だ。液体にもかかわらず蒸発も沸騰もしない。また、化学構造の制御によって親水性・疎水性、高極性・低極性といった正反対の性質が引き出せる。上木がその特異性を活かして進めているのが「液体の界面での細胞培養」だ。

現在、細胞培養はプラスチック皿に培地（タンパク質水溶液）を満たし、細胞を撒く方法が一般的だ。細胞は、皿と培地との界面、つまり固体と液体との界面で成長し、増殖する。対する上木は、培地と疎水性イオン液体との界面、つまり液体同士の界面で細胞培養を行おうというのである。「プラスチック皿の場合、細胞の培養エリアは皿底に限られますが、液体上ならば、培地中に液滴を浮遊・分散させることで培養面積を大幅に高められます。しかも、イオン液体は蒸発も沸騰もしないため、培養後に加熱・乾燥・滅菌して再利用できるといった利点もあります」（上木）

ただし問題は、イオン液体の細胞に対する

毒性だった。上木は疎水性イオン液体の細胞毒性を評価する試験法を考案し、毒性を示さないものをスクリーニング。その処理条件を検証し、世界で初めて、イオン液体の界面におけるヒト間葉系幹細胞の培養に成功した。

細胞の挙動を左右する
液体界面の“固さ”の正体

「培養の結果、あるイオン液体で培養した細胞は球状の形態で接着し、別のイオン液体で培養した細胞は薄く伸びて広がっていました」と上木(図1)。細胞の挙動は、足場の力学的な固さの影響で変化することが知られている。つまり、細胞は液体界面の“固さ”を感じとっていたと言える。

“固さ”の正体は何か。原子間力顕微鏡（AFM）で観察したところ、細胞が足場としていたのはイオン液体そのものではなく、

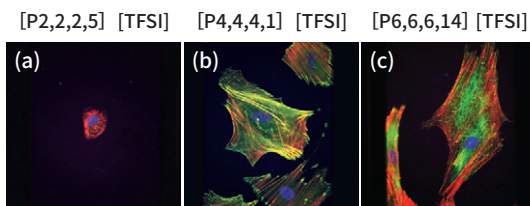


図1 細胞培養に用いたイオン液体の蛍光各界面におけるヒト間葉系幹細胞の顕微鏡像（a-c）。(a)は球状の接着形態をとり、(c)は薄く伸びて広がった。特に(c)は、ガラス基板上で培養した細胞と同程度の伸展率を示した。このことは、細胞がイオン液体界面を「ガラスと同じくらい固いもの」と認識していることを意味する。

*ブラウン運動…液体あるいは気体中に浮遊する微粒子が、周囲の熱運動する媒質に絶えず衝突することで、微粒子自身が不規則に運動する現象。

界面に集積した固体ナノ薄膜「タンパクナノレイヤー（PNL）」であり、細胞はPNLの“固さ”を捉えていたことが判明した(図2)。加えて、PNLの固さや厚みは形成時におけるタンパク質のブラウン運動*の速さに依存すること、ブラウン運動の速さはイオン液体の化学構造に依存することも突き止めた。「観察結果から、力学強度に優れるPNLの形成に向けたイオン液体の設計指針が得られました。私たちはさらに、イオン液体そのものをゼリーのような固体薄膜（ゲル）にする手法を編み出しました。その上で培養した細胞は、液体界面で培養したときよりも大きく伸展するという興味深い結果も得られています。今後さらに考察を深め、必ずやイオン液体による新たな細胞培養のしくみを確立していきます」（上木）

腫瘍などを的確に切除するための目印となる「組織マーキング材」。吉富徹は医師と議論を重ね、内視鏡用局注針を用いて注入でき、組織内では拡散せずに長期間残留する、理想的な材料の開発に成功。実用化に向けて前進している。

外科手術での切実な課題

胃癌や大腸癌の腫瘍は、消化管の内側の粘膜に発生する。開腹手術で切除する場合、外側からは腫瘍の位置が見えない。そこで、あらかじめ内視鏡用の局注針を使って腫瘍周辺に「組織マーキング材」を投与して、切除範囲に目印をつけておき、それを頼りに手術を行う。

現在、組織マーキング材には「点墨」と呼ばれる、院内で高圧蒸気滅菌した市販の墨汁が使われている。しかし、点墨はにじみやすいうえ、周辺組織との色の違いも見分けにくい。手術の日程調整などの関係で、投与してから手術まで1カ月近くかかることもあり、その間に視認性はますます悪化する。正常な組織をどれだけ残せるかは患者の予後に大きく影響するため、マーキング材のニーズは切実だ。

2020年1月に参加した「つくばライフサイエンス協議会の若手の会」で、吉富は筑波大学医学医療系消化器外科の古屋欽司医師と知り合い、医療現場にこのような問題があることを知った。そこからNIMSの生体組織再生材料グループと筑波大の消化器外科のチームで、組織マーキング材の開発

を始めた。

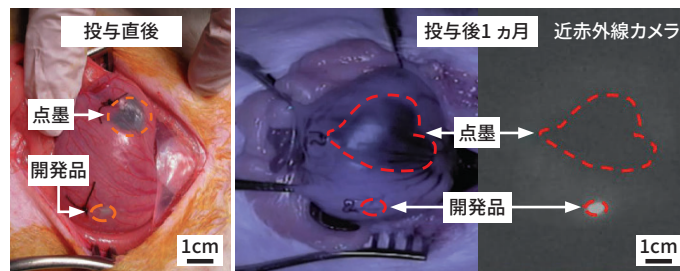
試行錯誤のマーキング材開発

医師らが理想とする組織マーキング材は、点墨と同様に内視鏡用局注針を用いて投与でき、組織内で広がることなく約1カ月間残留するもの。そして、腹腔鏡手術システムに装着された、近赤外カメラを用いて検出が可能なものだ。

「材料開発は試行錯誤の連続でした。良い蛍光を示すマーキング材ができたと思っても、投与後1週間で拡散・消失してしまったり、投与しようとするシリンジ針が閉塞してしまったりと、さまざまな問題に直面しました。その都度、材料科学と臨床の知見を交わし、1つずつ問題を解決していきました」（吉富）

そうして完成した開発品をウサギの胃粘膜下層に投与し、1カ月後の残存性を試験してみると、点墨は大きく広がっているのに対して、開発

品は、まったくにじむことなくピンポイントで光り、視認性は点墨よりも格段に優れていた(図)。また、体重40kgのブタに対し、臨床での使用を想定して内視鏡下での試験を実施した結果、医師の理想とする組織マーキング材の性能を十分にクリアできていることが確認できた。「現在は、この組織マーキング材の実用化に向けて、基礎研究の次のステップである非臨床安全性試験に向けた準備を進めています」と吉富。医師たちの切実な思いに寄り添い、実用化への一歩を慎重に踏みしめていく。

図 開発品と点墨との拡散性・視認性の違い。ウサギの胃粘膜下層に開発品と点墨をそれぞれ100 μ L投与し、1カ月後、近赤外線カメラを用いて観察した。赤線は、点墨と開発品の拡散領域を示す。開発品は蛍光シグナルにより明瞭に視認でき、注入した領域にピンポイントにとどまっていることが確認できた。



IF:7.4

STAM

掲載料無料キャンペーン

〈プラチナオープンアクセス〉

論文の掲載料(APC)高騰が世界的な課題となる中、物質・材料研究機構(NIMS)はスイスの国立研究所Empaと共同で、材料科学専門の国際論文誌『STAM』(Impact Factor 7.4)のAPC無料化を支援しています。STAM創刊25周年となる2025年3月31日まで、通常131,000円のAPCが免除され、無料でオープンアクセス出版が可能となります。NIMSは、STAMのAPC無料キャンペーンを通じて、オープンサイエンスの拡大に貢献します。



『STAM』アドバイザー委員

東京工業大学 特命/栄誉教授
物質・材料研究機構 特別フェロー
細野秀雄氏

『STAM』にはいくつかの総説・原著論文を掲載しました。2010年のアモルファスIGZO-TFTの総説はすでに1,600回も引用されています。また、新超伝導物質探索について不成功例も含め結果を公開できたのは『STAM』ならではのと思います。

2025
3.31 投稿分まで



詳しくはSTAM公式ウェブサイトへ

STAM tandfonline



NIMS NOW vol.24 No.4 通巻207号 2024年11月発行

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

購読申し込みフォーム
下記FAX、E-mailでも承ります。



古紙配合率 60% 再生紙を使用しています



植物油インキを使用しています

〒305-0047 茨城県つくば市千現1-2-1 TEL 029-859-2026 FAX 029-859-2017 E-mail inquiry@nims.go.jp Web www.nims.go.jp

禁無断転載 © 2024 All rights reserved by the National Institute for Materials Science

表紙: プタ腱由来ゼラチンを用いた「インジェクタブルゲル」(P.3に解説) 撮影: 塚田直寛 (TASH・表紙)、石川典人 (P.6-14) 文: 山田久美 (P.6-10)、牛島美苗 (P.11-15) デザイン: Barbazio株式会社

ISSN 2436-3502