Title	Preparation and characterization of cationic copolymer-based supramolecular assembly for controlling pH-dependent complexation with cyclodextrins.
Author(s)	山本,かおり
Citation	
Issue Date	2005-03
Туре	Thesis or Dissertation
Text version	none
URL	http://hdl.handle.net/10119/3175
Rights	
Description	Supervisor:由井 伸彦,材料科学研究科,修士

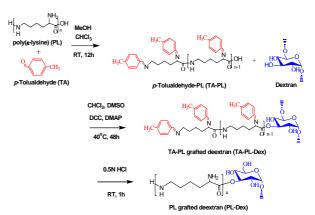


Preparation and characterization of cationic copolymer-based supramolecular assembly for controlling pH-dependent complexation with cyclodextrins.

山本 かおり (由井研究室)

【緒言】これまでに当研究室では、ポリエチレングリコール (PEG) をグラフトしたデキス トラン (Dex) とα-CDの包接 解離に基づいた、温度に応答したゾル ゲル転移を引き起こすこ とを明らかにした。 $^{1,2}$ この場合、 $\alpha$ -CDは空洞部とPEGとの疎水性相互作用と、包接錯体中の隣 接CD間の水素結合を駆動力とし、錯体を架橋点としたゲルとなる。低温では水素結合によって 包接錯体形成が促進され、錯体中のCD分子間相互作用による結晶化が引き金となってゲル形成 される。一方高温では、水素結合性に乏しいため包接錯体が解離しゾル状態となる。このシステ ムでは、マイクロ秒単位での包接もしくは解離に同調して、PEG-g-Dex がゾル - ゲル転移に関 与することから、従来の化学架橋ゲルと比較して温度による膨潤・収縮が速くなっている。さら に、 $\alpha$ -CDとポリ( $\epsilon$ -リジン) (PL)がpH 9~12 の限定されたpH領域においてのみ包接錯体を形成す ることを見出した。この理由として、PL α-アミノ基の pKaが 9 であるため、pH 9 以下のプロ トン化している場合は包接することができず、pH9 以上の脱プロトン化した状態にて包接可能 となる。しかし、pH 12 以上になると、CD水酸基がイオン化するため、包接錯体が形成されな いものと考えられた。こうしたPL $\alpha$ -CD間での包接-解離におけるpHの効果から、PLをグラ フト鎖としてDexへ導入すれば、温度のみならず、pHによってゾル・ゲル転移を変化させるこ とができるものと期待できる。そこで、PLをDexヘグラフト化する合成法を確立し、pH変化に 伴うPLと $\alpha$ -CD包接—解離におけるPL-g-Dexの影響を明らかにするとともに、ゾル - ゲル転移に おけるPL-g-Dex/ $\alpha$ -CDシステムのpHおよび温度応答性について検討した。 $^3$ 

【実験】PL (Mn=4000 g/mol) 鎖上のα-アミノ基をρ-トルアルデヒド (TA) により保護した誘導体 (TA-PL) を調製した。TA-PLのクロロホルム溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を添加し、ここにDMSOで溶解したDexの溶液を添加し、PL-Dex誘導体 (TA-PL-Dex) を合成した。



Scheme 1. Synthetic procedure for PL-grafted dextran (PL-DEX).

TA-PL-Dexの脱保護を行うために、均一溶液にHClを加え撹拌後、水層を回収し、エーテルで洗浄した。PL-Dexの生成の確認後、貧溶媒としてアセトンを用いた再沈殿によりPL-Dexを回収した。PL-Dexを任意の濃度、pH、温度の条件下で目視によりgelation pointを決定した。PL-Dexとα-CDとを任意の濃度、pH、温度の条件下においてPBS中で混合することにより、包接に伴うヒドロゲルの形成を濁度変化測定から検討した。また、ヒドロゲル中でのα-CDとPLとの包接を、固体<sup>13</sup>C-NMR、透過型X線分析から検討した。

【結果・考察】PL-Dexの合成の確認を<sup>1</sup>H NMR 解析から行った。Dexに対するPLの導入率は仕 込み比を変化させることにより任意に調整でき ることを確認した。pH 3~11 の各水溶液におけ るPL-Dexとα-CD飽和水溶液を混合すると、白 色ゲルが得られた。ゲルの収量から確認したと ころ、pH 8~12 の領域にてα-CDとPLグラフト 鎖が包接することが明らかになった。 $PL/\alpha$ -CD 系もほぼ同様のpH応答性であることから、PL グラフト化によるpH応答性への影響は少ない ものと考えられた。pH 10 において得られたヒ ドロゲルは、グラフトPLとα-CDsと擬ポリロタ キサン構造に基づく包接錯体の形成と解離によ る熱可逆性のゾル ゲル転移を引き起こすこと を確認した。このpHにおいて、ゲル形成挙動を PEG-g-Dexの場合と比較すると、PEG-g-Dexで

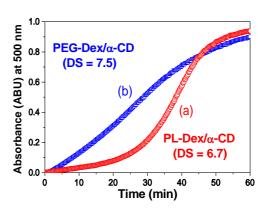


Figure 1. Time-dependent absorbance change of  $\alpha$ -CD solution after adding PL-Dex (a) and PEG-Dex (b) at pH 10.0 (stoichiometry 1:1, 10 wt %).

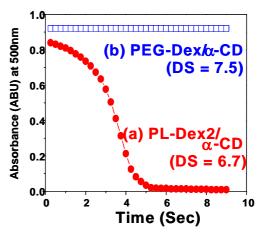


Figure 2. Time-dependent change of absorbance in the mixture of PL-Dex (a) and PEG-Dex/α-CD (b).

は時間に対して比例的にゲル形成が進行したが、PL-Dexでは約30分程度のラグタイム後に形成された(Fig. 1)。このことは、PL中のα-アミノ基がα-CD包接の立体障害となっており、CD分子間水素結合形成に時間を要したためであると示唆された。PLとα-CDの仕込み比を変化させると、このラグタイムも変化したことから(結果省略)、PLグラフトとα-CD包接がゲル化の律速となっているものと考えられた。これらのヒドロゲルをpH 4.0の水溶液中にさらすと、PEG-g-Dexの場合は、ゲル状態のままであったが、PL-Dexでは数秒以内でゾルとなった(Fig. 2)。このことは

PLグラフト鎖のプロトン化に伴って、α-CDがPL鎖から脱離したことを示しており、本システムがpHに迅速に応答して転移することを示していた。以上により、PLをグラフト鎖として導入したDexとα-CDとの超分子システムの構築により、特異の温度もしくはpH領域において、迅速にゲル ゾル転移を調節できることを明らかにした。

【参考文献】[1] K. M. Huh, T. Ooya, W. K. Lee, S. Sasaki, I. C. Kwon, S. Y. Jeong, N. Yui, *Macromolecules* **2001**, *34*, 8657.

[2] H. S. Choi, K. Kontani, K. M. Huh, S. Sasaki, T. Ooya, W. K. Lee, N. Yui, *Macromol. Biosci.*2002, 2, 298.

[3] H. S. Choi, K. Yamamoto, T. Ooya, N. Yui, ChemPhysChem 2005, in press.

【 **Keywords** 】 シクロデキストリン / グラフトコポリマー / ホスト ゲスト / pH・温度応答性 / ゾル ゲル転移 / 包接 解離