

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7272672号

(P7272672)

(45)発行日 令和5年5月12日(2023.5.12)

(24)登録日 令和5年5月1日(2023.5.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 8 J 9/28 (2006.01)

C 0 8 J

9/28

1 0 1

C 0 8 J 3/24 (2006.01)

C 0 8 J

3/24

Z C E Z

請求項の数 20 (全19頁)

(21)出願番号 特願2020-533516(P2020-533516)
(86)(22)出願日 令和1年7月29日(2019.7.29)
(86)国際出願番号 PCT/JP2019/029574
(87)国際公開番号 WO2020/027016
(87)国際公開日 令和2年2月6日(2020.2.6)
審査請求日 令和4年7月27日(2022.7.27)
(31)優先権主張番号 特願2018-144002(P2018-144002)
(32)優先日 平成30年7月31日(2018.7.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)
(出願人による申告)平成29年度 国立研究開発法人
科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業(さがけ
)「ゲル化臨界クラスターを基盤としたゲルシステムの
創製」、産業技術力強化法第17条の適用を受けるもの

(73)特許権者 504137912
国立大学法人 東京大学
東京都文京区本郷七丁目3番1号
(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 スポンジ様の多孔体構造を有する高分子ゲル

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

親溶媒性のポリマーユニットが互いに架橋してなる高分子ゲルであって、
溶媒を含有し、

前記ポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記ポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域を有する3次元網目構造を有し、

前記第1領域により構成される網目サイズが、1～500μmの大きさを有することを特徴とする、該高分子ゲル。

【請求項2】

ゲル化前のポリマーユニットの透過率よりも低い透過率を有する、請求項1に記載の高分子ゲル。

【請求項3】

ゲル化前のポリマーユニットの浸透圧に対して1/5～1/2の範囲の浸透圧を有する、請求項1又は2に記載の高分子ゲル。

【請求項4】

ゲル化から一定時間経過後における浸透圧(π_o)と弾性圧(π_e)が、 $\pi_e > \pi_o$ の関係性を有する、請求項1～3のいずれかに記載の高分子ゲル。

【請求項5】

前記第1領域の高分子濃度が10～99重量%であり、前記第2領域の高分子濃度が0～1重量%である、請求項1～4のいずれかに記載の高分子ゲル。

10

20

【請求項 6】

5 重量% 以下の高分子含有量である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の高分子ゲル。

【請求項 7】

前記溶媒が水であり、前記ポリマーユニットが親水性ポリマーである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の高分子ゲル。

【請求項 8】

前記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール骨格又はポリビニル骨格を有するポリマーである、請求項 7 に記載の高分子ゲル。

【請求項 9】

前記ポリマーユニットが、側鎖又は末端に 1 以上の求核性官能基を有する第 1 のポリマーユニットと、側鎖又は末端に 1 以上の求電子性の官能基を有する第 2 のポリマーユニットからなる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の高分子ゲル。

10

【請求項 10】

前記求核性官能基が、チオール基、アミノ基、及び -CO₂PhNO₂ よりなる群から選択され、前記求電子性官能基が、マレイミジル基、N - ヒドロキシ - スクシンイミジル (NH₅) 基、スルホスクシンイミジル基、フタルイミジル基、イミダゾイル基、アクリロイル基、及びニトロフェニル基よりなる群から選択される、請求項 9 に記載の高分子ゲル。

【請求項 11】

高分子ゲルの製造方法であって、

20

a) 親溶媒性の原料ポリマーを重なり濃度未滿かつ臨界ゲル化濃度未滿の条件下で架橋させてゲル前駆体を形成する工程、ここで、前記ゲル前駆体は貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' において $G' < G''$ の関係性を有し；及び

b) 前記ゲル前駆体を架橋剤により互いに架橋させることによって前記高分子ゲルを得る工程

を含み、

前記高分子ゲルが、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが密に存在する第 1 領域と、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが疎に存在する第 2 領域の 2 つの領域より構成される構造を有し、前記第 1 領域により構成される網目サイズが、1 ~ 500 μm の大きさを有することを特徴とする、該製造方法。

30

【請求項 12】

高分子ゲルの製造方法であって、

c) 所定濃度の非反応性ポリマーの存在下で、重なり濃度未滿かつ臨界ゲル化濃度以上の親溶媒性の原料ポリマーを互いに架橋させることによって前記高分子ゲルを得る工程を含み、ここで、前記非反応性ポリマーは、原料ポリマーと架橋反応をし得る官能基を分子内に有しないポリマーであり、

前記高分子ゲルが、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが密に存在する第 1 領域と、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが疎に存在する第 2 領域の 2 つの領域より構成される構造を有することを特徴とする、該製造方法。

【請求項 13】

40

前記原料ポリマーが親水性ポリマーである、請求項 11 又は 12 に記載の製造方法。

【請求項 14】

前記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール骨格又はポリビニル骨格を有するポリマーである、請求項 13 に記載の製造方法。

【請求項 15】

前記原料ポリマーが、側鎖又は末端に 1 以上の求核性官能基を有する第 1 のポリマーと、側鎖又は末端に 1 以上の求電子性の官能基を有する第 2 のポリマーからなる、請求項 11 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 16】

前記求核性官能基が、チオール基、アミノ基、及び -CO₂PhNO₂ よりなる群から

50

選択され、前記求電子性官能基が、マレイミジル基、N - ヒドロキシ - スクシンイミジル (N H S) 基、スルホスクシンイミジル基、フタルイミジル基、イミダゾイル基、アクリロイル基、及びニトロフェニル基よりなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の製造方法。

【請求項 1 7】

前記ゲル前駆体が、1 0 ~ 1 0 0 0 n m の範囲の直径を有する、請求項 1 1 に記載の製造方法。

【請求項 1 8】

前記ゲル前駆体が、第 1 のゲル前駆体と第 2 のゲル前駆体からなり、

前記第 1 のゲル前駆体と前記第 2 のゲル前駆体は、いずれも側鎖又は末端に 1 以上の求核性官能基を有する第 1 のポリマーと、側鎖又は末端に 1 以上の求電子性の官能基を有する第 2 のポリマーからなり、

前記第 1 のゲル前駆体は、第 1 のポリマーの含有量が第 2 のポリマーの含有量より多く、前記第 2 のゲル前駆体は、第 2 のポリマーの含有量が第 1 のポリマーの含有量より多い、請求項 1 1 に記載の製造方法。

【請求項 1 9】

前記工程 b) が、ゲル前駆体と架橋反応をし得る官能基を分子内に有しない非反応性ポリマーの存在下で行われる、請求項 1 1 に記載の製造方法。

【請求項 2 0】

前記非反応性ポリマーが、架橋反応基を有しないポリエチレングリコール又はセルロースである、請求項 1 2 又は 1 9 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、親溶媒性ポリマー成分の濃厚相と希薄相の 2 つの領域よりなる多孔体構造を有する新規な高分子ゲル、及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

近年、網状構造を有する高分子ゲルは、その優れた保水能力及び生体適合性等の特性を有することから、人工組織や再生足場用材料、シーリング、癒着防止、ドラッグデリバリー、コンタクトレンズなどの医療目的だけでなく、センサーや表面コーティングなどの多様な用途への応用が期待されている材料である (例えば、非特許文献 1) 。特に、再生足場用材料等の用途においては、 μ m スケールの大きさの多孔体構造を有する高分子材料の開発が望まれている。

【0 0 0 3】

しかしながら、従来、 μ m スケールの多孔体構造を得るためには、予め作成されたゲルやポリマー構造体をリソグラフィー等により微細加工する等のトップダウン的な手法を用いるか、あるいは、溶媒に不溶なポリマー原料を用いて高分子材料を作成する必要があった。一方、親溶媒性のポリマー原料を用いる場合には、そもそも材料自体が溶媒に溶解してしまうか、もしくは n m スケールの小さな多孔体構造のゲルしか作成することができな

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 4】

【文献】S a k a i ら、M a c r o m o l e c u l e s 、4 1、5 3 7 9 - 5 3 8 4、2 0 0 8

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

そこで、本発明は、 μ m スケールの多孔体構造を有する親溶媒性高分子から構成される

10

20

30

40

50

ゲル材料を提供すること、さらに、そのような高分子ゲル材料を親溶媒性のポリマー原料から作製するために適した製造方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討の結果、親溶媒性のポリマー原料を重ねり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度未満の条件で架橋させることにより、従来は達成が不可能であった μm スケールの多孔体構造を有するゲルを、親溶媒性の高分子からボトムアップ的手法により溶媒中においてワンポットで作製できることを見出した。また、得られるゲル材料は、あたかも貧溶媒性の高分子における相分離のようにふるまい、ポリマー成分が密に存在する濃厚領域と疎に存在する希薄領域よりなるスポンジ様の3次元網目構造（多孔体構造）を形成するという、従来の高分子ゲルでは見られない特異な構造を有することを見出した。これらに知見に基づき、本発明を完成するに至ったものである。

10

【0007】

すなわち、本発明は、一態様において、

<1>親溶媒性のポリマーユニットが互いに架橋してなる高分子ゲルであって、

溶媒を含有し、前記ポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記ポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域を有する3次元網目構造を有し、前記第1領域により構成される網目サイズが、 $1 \sim 500 \mu\text{m}$ の大きさを有することを特徴とする、該高分子ゲル

を提供するものである。

20

【0008】

また、本発明の高分子ゲルに関する好ましい態様は、

<2>ゲル化前のポリマーユニットの透過率よりも低い透過率を有する、上記<1>に記載の高分子ゲル；

<3>ゲル化前のポリマーユニットの浸透圧に対して $1/5 \sim 1/2$ の範囲の浸透圧を有する、上記<1>又は<2>に記載の高分子ゲル；

<4>ゲル化から一定時間経過後における浸透圧（ π_o ）と弾性圧（ π_e ）が、 $\pi_e > \pi_o$ の関係性を有する、上記<1>～<3>のいずれかに記載の高分子ゲル。

<5>前記第1領域の高分子濃度が $10 \sim 99$ 重量％であり、前記第2領域の高分子濃度が $0 \sim 1$ 重量％である、上記<1>～<4>のいずれかに記載の高分子ゲル；

30

<6> 5 重量％以下の高分子含有量である、上記<1>～<5>のいずれかに記載の高分子ゲル；

<7>前記ポリマーユニットが親水性ポリマーである、上記<1>～<6>のいずれかに記載の高分子ゲル；

<8>前記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール骨格又はポリビニル骨格を有するポリマーである、上記<7>に記載の高分子ゲル；

<9>前記ポリマーユニットが、側鎖又は末端に1以上の求核性官能基を有する第1のポリマーユニットと、側鎖又は末端に1以上の求電子性の官能基を有する第2のポリマーユニットからなる、上記<1>～<8>のいずれか1項に記載の高分子ゲル；及び

<10>前記求核性官能基が、チオール基、アミノ基、及び $-\text{CO}_2\text{PhNO}_2$ よりなる群から選択され、前記求電子性官能基が、マレイミジル基、N-ヒドロキシ-スクシンイミジル（ NHS ）基、スルホスクシンイミジル基、フタルイミジル基、イミダゾイル基、アクリロイル基、及びニトロフェニル基よりなる群から選択される、上記<9>に記載の高分子ゲル

40

を提供するものである。

【0009】

別の態様において、本発明は、上記高分子ゲルの製造方法にも関し、

<11>高分子ゲルの製造方法であって、a)親溶媒性の原料ポリマーを重ねり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度未満の条件下で架橋させてゲル前駆体を形成する工程、ここで、前記ゲル前駆体は貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' において $G' < G''$ の関係性を有し；及び

50

b) 前記ゲル前駆体を架橋剤により互いに架橋させることによって前記高分子ゲルを得る工程を含み、前記高分子ゲルが、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域より構成される構造を有することを特徴とする、該製造方法；及び

< 12 > 高分子ゲルの製造方法であって、c) 所定濃度の非反応性ポリマーの存在下で、重なり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度以上の親溶媒性の原料ポリマーを互いに架橋させることによって前記高分子ゲルを得る工程を含み、ここで、前記非反応性ポリマーは、原料ポリマーと架橋反応をし得る官能基を分子内に有しないポリマーであり、前記高分子ゲルが、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域より構成される構造を有することを特徴とする、該製造方法を提供するものである。

10

【0010】

本発明の製造方法に関する好ましい態様は、

< 13 > 前記原料ポリマーが親水性ポリマーである、上記< 11 >又は< 12 >に記載の製造方法；

< 14 > 前記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール骨格又はポリビニル骨格を有するポリマーである、上記< 13 >に記載の製造方法；

< 15 > 前記原料ポリマーが、側鎖又は末端に1以上の求核性官能基を有する第1のポリマーと、側鎖又は末端に1以上の求電子性の官能基を有する第2のポリマーからなる、上記< 11 >～< 14 >のいずれか1項に記載の製造方法；

20

< 16 > 前記求核性官能基が、チオール基、アミノ基、及び-CO₂PhNO₂よりなる群から選択され、前記求電子性官能基が、マレイミジル基、N-ヒドロキシ-スクシンイミジル(NHS)基、スルホスクシンイミジル基、フタルイミジル基、イミダゾイル基、アクリロイル基、及びニトロフェニル基よりなる群から選択される、上記< 15 >に記載の高分子ゲル；

< 17 > 前記ゲル前駆体が、10～1000nmの範囲の直径を有する、上記< 11 >に記載の製造方法；

< 18 > 前記ゲル前駆体が、第1のゲル前駆体と第2のゲル前駆体からなり、前記第1のゲル前駆体と前記第2のゲル前駆体は、いずれも側鎖又は末端に1以上の求核性官能基を有する第1のポリマーと、側鎖又は末端に1以上の求電子性の官能基を有する第2のポリマーからなり、前記第1のゲル前駆体は、第1のポリマーの含有量が第2のポリマーの含有量より多く、前記第2のゲル前駆体は、第2のポリマーの含有量が第1のポリマーの含有量より多い、上記< 11 >に記載の製造方法；

30

< 19 > 前記工程b)が、ゲル前駆体と架橋反応をし得る官能基を分子内に有しない非反応性ポリマーの存在下で行われる、上記< 11 >に記載の製造方法；及び

< 20 > 前記非反応性ポリマーが、架橋反応基を有しないポリエチレングリコール又はセルロースである、上記< 12 >又は< 19 >に記載の製造方法を提供するものである。

【発明の効果】

40

【0011】

本発明の高分子ゲルは、親溶媒性のポリマー成分が密に存在する濃厚領域と疎に存在する希薄領域よりなるスポンジ様の3次元網目構造を形成し、これによりμmスケールの多孔体構造を有するため、細胞の浸潤や接着に好適な材料となり得る。かかる多孔構造は、選択的に赤外光を反射することができるため、光学フィルター等の光学材料用途にも適用できる。

【0012】

また、本発明の製造方法によれば、従来は達成が不可能であったかかるμmスケールの多孔体構造を有するゲルを、ボトムアップ的手法により親溶媒性の高分子から溶媒中においてワンポットで作製することができる。また、ゲル化寸前の状態で形成させたゲル前駆

50

体を種として用いてゲル化させる手法を用いることで、生体内等にゲル前駆体を注入後にその場でゲル化反応を行うことが可能であるため、生体内の閉鎖腔や半閉鎖腔にインジェクタブなゲル材料として利用できる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、実施例2で作製した本発明の高分子ゲルにおけるゲル化反応のタイムスケールを示すグラフである。

【図2】図2は、本発明のゲル化工程における透過率の変化を示すグラフである。

【図3】図3は、ゲル前駆体を経ない比較例ゲルの透過率の変化を示すグラフである。

【図4】図4は、本発明の高分子ゲルの膨潤度の時間変化を示すグラフである。

10

【図5】図5は、本発明の高分子ゲルの浸透圧（ π_s ）の変化を示すグラフである。

【図6】図6は、本発明の高分子ゲル（右）及び比較例ゲル（左）の蛍光顕微鏡イメージである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明の実施形態について説明する。本発明の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更し実施することができる。

【0015】

(1) 高分子ゲル

20

本発明の高分子ゲルは、親溶媒性のポリマーユニットが互いに架橋して形成されてゲル化している高分子ゲルであって、溶媒を含有し、

i) 前記ポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記ポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域を有する3次元網目構造を有し、

ii) 前記第1領域により構成される網目サイズが、 $1 \sim 500 \mu\text{m}$ の大きさを有することを特徴とする。

【0016】

すなわち、本発明の高分子ゲルは、親溶媒性のポリマーユニットから形成されているにもかかわらず、あたかも貧溶媒性の高分子が溶媒中で相分離した状態のようにふるまい、ゲル中にポリマー成分が密に存在する濃厚相（第1領域）と疎に存在する希薄相（第2領域）というポリマー濃度が異なる2つの領域を形成した構造を有する。そして、本発明の高分子ゲルは、この相分離によってスポンジのような3次元網目構造・多孔体構造を形成しており（以下、かかる構造を「スポンジ様の多孔体構造」と呼ぶ場合がある。）、その網目サイズは、従来のゲルで得られる nm オーダーより遥かに大きい μm オーダーであることも特徴である。ここで、第1領域は、その領域に存在するポリマーユニットの濃度（密度）が、第2領域における密度と比較して大きいという相対的な意味において「濃厚相」と呼ぶものである。好ましくは、第1領域は、第2領域の約100倍程度の濃度（密度）を有する。

30

【0017】

本明細書中において、「ゲル」とは、一般に、高粘度で流動性を失った高分子の分散系であり、貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' において $G' > G''$ の関係性を有する状態をいう。

40

【0018】

本発明の高分子ゲルは、上述のように、 μm オーダーの多孔体構造を有することを特徴とする。具体的には、第1領域により構成される網目サイズが、 $1 \sim 500 \mu\text{m}$ の大きさであることができ、好ましくは、 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ である。当該網目サイズは、濃厚相である第1領域により外周が形成される網目単位（すなわち、孔）における長辺の長さを意味する。或いは、当該網目単位が略円形の場合には、その直径の長さとすることもできる。かかる網目単位の内部には、希薄相である第2領域及び/又は溶媒が存在する。

【0019】

典型的には、濃厚相である第1領域は、溶媒を含むゲル全体に基づき、 $10 \sim 99$ 重量

50

%の高分子濃度を有し、希薄相である第2領域は、0～1重量%の高分子濃度を有する。好ましくは、第1領域は40～80重量%、第2領域は0.01～0.1重量%の高分子濃度を有する。

【0020】

また、本発明の高分子ゲル全体における高分子含有量は、5重量%以下、好ましくは4重量%以下、より好ましくは、1.5～3.0重量%である。

【0021】

本発明の高分子ゲル中に含まれる溶媒としては、水又は有機溶媒を用いることができる。有機溶媒としては、エタノールなどのアルコール類、DMSOなどの極性溶媒を用いることができる。好ましくは、溶媒は水である。溶媒として水を用いる場合、かかる溶媒を含有する高分子ゲルはハイドロゲルである。

10

【0022】

以下では、本発明の高分子ゲルを構成するポリマーユニット、及び本発明の高分子ゲルが示す特徴的な物性について説明する。

【0023】

1-a. ポリマーユニット

本発明の高分子ゲルを形成するために用いられるポリマーユニットは、親溶媒性、すなわち、ゲルに含まれる溶媒に対して可溶性のポリマーである。例えば、ゲルが溶媒として水を含有するハイドロゲルである場合には、当該ポリマーユニットは親水性ポリマーであることが好ましい。当該ポリマーユニットは、溶液中でのゲル化反応（架橋反応等）によってゲルを形成し得るものであれば、当該技術分野において公知のものを最終的なゲルの用途や形状等に応じて用いることができる。より詳細には、最終的なゲルにおいて、ポリマーユニットが互いに架橋にすることにより網目構造、特に、3次元網目構造を形成し得るポリマーユニットが好ましい。

20

【0024】

当該ポリマーユニットとして用いられる親水性ポリマーとしては、好ましくは、ポリエチレングリコール骨格又はポリビニル骨格を有するポリマーであることができる。ポリエチレングリコール骨格を有するポリマーとしては、代表的には、複数のポリエチレングリコール骨格の分岐を有するポリマー種が挙げられ、特に、4つのポリエチレングリコール骨格の分岐を有するポリマー種が好ましい。かかる四分岐型のポリエチレングリコール骨格よりなるゲルは、一般に、Tetra-PEGゲルとして知られており、それぞれ末端に活性エステル構造等の求電子性の官能基とアミノ基等の求核性の官能基を有する2種の四分岐高分子間のAB型クロスエンドカップリング反応によって網目構造ネットワークが構築される(Matsunagaら、Macromolecules、Vol.42、No.4、pp.1344-1351、2009)。また、Tetra-PEGゲルは各高分子溶液の単純な二液混合で簡便にその場で作製可能であり、ゲル調製時のpHやイオン強度を調節することでゲル化時間を制御することも可能である。そして、このゲルはPEGを主成分としているため、生体適合性にも優れている。

30

【0025】

互いに架橋してゲル化し得るものであればポリエチレングリコール骨格以外のポリマーも用いることができ、例えば、メチルメタクリレートなどのポリビニル骨格を有するポリマーも用いることができる。

40

【0026】

必ずしもこれらに限定されるものではないが、最終的なゲルにおいて、スポンジ様の多孔体構造を形成するためには、前記ポリマーユニットが、側鎖又は末端に1以上の求核性官能基を有する第1のポリマーユニットと、側鎖又は末端に1以上の求電子性官能基を有する第2のポリマーユニットの2種類のポリマー種を反応させて架橋させる手段が好適である。ここで、求核性官能基と求電子性官能基の合計は、5以上であることが好ましい。これらの官能基は、末端に存在することがさらに好ましい。また、第1のポリマーユニットの含有量が第2のポリマーユニットの含有量より多い組成であることもできるし、又は

50

【 0 0 2 7 】

10

20

【化 1】



40

50

O - NH - R¹⁷ - を示す。ここで、R¹⁵はC₁ - C₇アルキレン基を示す。R¹⁶はC₁ - C₃アルキレン基を示す。R¹⁷はC₁ - C₅アルキレン基を示す。

【0032】

ここで、「C₁ - C₇アルキレン基」とは、分岐を有してもよい炭素数が1以上7以下のアルキレン基を意味し、直鎖C₁ - C₇アルキレン基又は1つ又は2つ以上の分岐を有するC₂ - C₇アルキレン基（分岐を含めた炭素数が2以上7以下）を意味する。C₁ - C₇アルキレン基の例は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基である。C₁ - C₇アルキレン基の例は、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH(CH₃)-、-(CH₂)₃-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂-CH(CH₃)-、-(CH₂)₃-CH(CH₃)-、-(CH₂)₂-CH(C₂H₅)-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₂-C(C₂H₅)₂-、及び-(CH₂)₃C(CH₃)₂CH₂-などが挙げられる。

10

【0033】

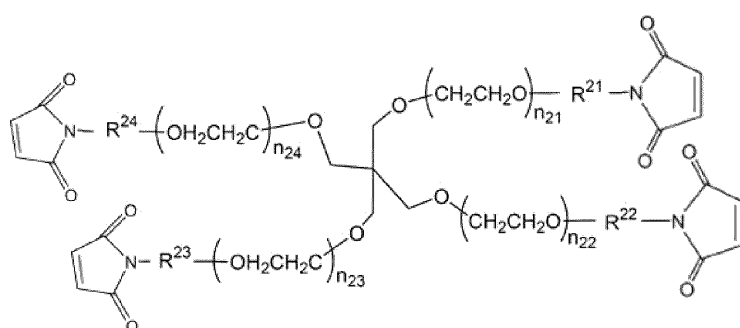
「C₂ - C₇アルケニレン基」とは、鎖中に1個若しくは2個以上の二重結合を有する状又は分枝鎖状の炭素原子数2～7個のアルケニレン基であり、例えば、前記アルキレン基から隣り合った炭素原子の水素原子の2～5個を除いてできる二重結合を有する2価基が挙げられる。

【0034】

一方、末端に求電子性官能基を有するポリマーユニットとして好ましい非限定的な具体例には、例えば、4つのポリエチレングリコール骨格の分岐を有し、末端にマレイミジル基を有する下記式(II)で表される化合物が挙げられる。

20

【化2】



(II)

30

【0035】

上記式(II)中、n₂₁～n₂₄は、それぞれ同一でも又は異なってもよい。n₂₁～n₂₄の値は近いほど、ゲルは均一な立体構造をとることができ、高強度となるので好ましく、同一である方が好ましい。n₂₁～n₂₄の値が高すぎるとゲルの強度が弱くなり、n₂₁～n₂₄の値が低すぎると化合物の立体障害によりゲルが形成されにくい。そのため、n₂₁～n₂₄は、5～300の整数値が挙げられ、20～250が好ましく、30～180がより好ましく、45～115がさらに好ましく、45～55であればさらに好ましい。本発明の第2の四分岐化合物の分子量としては、5×10³～5×10⁴Daがあげられ、7.5×10³～3×10⁴Daが好ましく、1×10⁴～2×10⁴Daがより好ましい。

40

【0036】

上記式(II)中、R²¹～R²⁴は、官能基とコア部分をつなぐリンカー部位である。R²¹～R²⁴は、それぞれ同一でも異なってもよいが、均一な立体構造を有する高強度なゲルを製造するためには同一であることが好ましい。式(II)中、R²¹～R²⁴は、それぞれ同一又は異なり、C₁ - C₇アルキレン基、C₂ - C₇アルケニレン基、-NH-R²⁵-、-CO-R²⁵-、-R²⁶-O-R²⁷-、-R²⁶-NH-R²⁷-、-R²⁶-CO₂-R²⁷-、-R²⁶-CO₂-NH-R¹⁷-、-R²⁶-CO-R²⁷-、-R²⁶-NH-CO-R²⁷-、又は-R²⁶-CO-NH-R²⁷-を示す。ここで、R²⁵

50

は $C_1 - C_7$ アルキレン基を示す。 R^{26} は $C_1 - C_3$ アルキレン基を示す。 R^{27} は $C_1 - C_5$ アルキレン基を示す。

【0037】

本明細書において、アルキレン基及びアルケニレン基は任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれであってもよい）、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、アシル基、又はアリアル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アルキル基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。アルキル部分を含む他の置換基（例えばアルキルオキシ基やアラルキル基など）のアルキル部分についても同様である。

10

【0038】

また、本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」と定義されている場合には、置換基の種類、置換位置、及び置換基の個数は特に限定されず、2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、スルホ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基、オキソ基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。これらの置換基にはさらに置換基が存在していてもよい。

【0039】

1 - b . 高分子ゲルの物性

本発明の高分子ゲルは、上述のように、ゲル中に濃厚相（第1領域）と希薄相（第2領域）により形成される μm オーダーのスポンジ様の多孔体構造を有し、かかる構造によって種々の物性の面で特徴的な性質を持つ。

20

【0040】

本発明の高分子ゲルは、ゲル化前のポリマーユニットの透過率よりも低い透過率を有する。これは、本発明の高分子ゲルでは、ゲル中に濃厚相（第1領域）と希薄相（第2領域）というポリマー濃度が異なる2つの領域を有し、あたかも貧溶媒性の高分子が溶媒中で相分離した状態のようにふるまうので、完全に透明ではなく白濁を呈することによる。好ましくは、本発明の高分子ゲルは、90～96%の範囲の透過率を有する。かかる透過率の点において、ほぼ透明である通常の高分子ゲルとは全く異なる特性を示す。

【0041】

本発明の高分子ゲルは、ゲル化前のポリマーユニットの浸透圧に対して $1/5 \sim 1/2$ の範囲の浸透圧を有する。また、同じポリマーユニットから形成される単一相の高分子ゲルと比べても低い浸透圧を有する。

30

【0042】

また、本発明の高分子ゲルは、ゲル化から一定時間経過後における浸透圧（ π_o ）と弾性圧（ π_e ）が、 $\pi_e > \pi_o$ の関係性を有する。この π_e のほうが π_o より大きいという関係は、ゲルが収縮する状態であることを表す。通常の高分子ゲルは、一般に $\pi_e < \pi_o$ の関係を有し、膨潤する傾向にあることと対照的である。

【0043】

必ずしも理論に拘束されるものではないが、本発明の高分子ゲルは、濃厚相と希薄相という2相分離のような構造を有しているため、希薄相の浸透圧（ π_o ）が、通常の高分子ゲルに比べて低下しており、一方で、弾性圧の増加によりゲルが収縮する傾向が生じるものと理解される。これらの点で、本発明の高分子ゲルが、従来の高分子ゲルとは大きく異なる特徴的な性質を有するものといえる。

40

【0044】

さらに、上述のように、濃厚相と希薄相においてポリマーユニットの高分子密度が異なるため、本発明の高分子ゲルは、これら2つの領域において異なる含水率を有することもできる。具体的には、本発明の高分子ゲルは、前記第1領域（濃厚相）の含水率が10～99%の範囲であり、前記第2領域（希薄相）の含水率が99～100%の範囲である。

【0045】

50

本発明の高分子ゲルは、その用途に応じて、薄膜状等の種々の形状に加工することができる。そのような加工は、当該技術分野において知られている任意の手法を用いることができる。例えば、薄膜の場合には、例えば、ゲルが完全に固化する前の流動性を有する状態で、ガラス等の平面基板上に塗布する等の手法により薄膜を得ることができる。

【 0 0 4 6 】

(2) 高分子ゲルの製造方法

次に、本発明の高分子ゲルの製造方法（ゲル化工程）について説明する。本発明の高分子ゲルは、以下の第 1 態様及び第 2 態様に示す工程によって製造することができるが、いずれの態様においても、親溶媒性の原料ポリマーを重なり濃度未満の条件で架橋させることを特徴とする。本発明の製造方法では、かかる条件でゲル化工程を行うことによって、従来は困難であった μm オーダーの多孔体構造を有する高分子ゲルを親溶媒性のポリマーから製造できることを新規に見出したものである。

【 0 0 4 7 】

2 - a . 製造方法の第 1 態様

本発明の製造方法は、第 1 態様において、以下の工程を含むことを特徴とする：

- a) 親溶媒性の原料ポリマーを重なり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度未満の条件下で架橋させてゲル前駆体を形成する工程；
- b) 前記ゲル前駆体を架橋剤により互いに架橋させることによって最終目的物である高分子ゲルを得る工程。

【 0 0 4 8 】

工程 a) は、最終的に高分子ゲルを構成することとなる原料ポリマー（ポリマーユニット）を、いったんゲル化の寸前の状態で反応させて、未だゲル形成に至らない構造を有する、すなわちゾル状態のゲル前駆体（ポリマークラスター）を形成させる工程である。そのうえで、工程 b) において、所望により適切な架橋剤を添加し、これらゲル前駆体どうしをさらに反応させ、互いに 3 次元的に架橋させることで最終生成物である高分子ゲルを得る。ここで、ゲル前駆体は、後述のように必ずしも同一組成の単一種である場合に限らず、異なる組成を有する複数のゲル前駆体を用いることもできる。このように、本発明の製造方法の第 1 態様は、ゲル前駆体を、いわば最終的なゲルの中間体として用いるというコンセプトに基づくものである。

【 0 0 4 9 】

工程 a) では、原料ポリマーの初期濃度は、重なり濃度未満であり、かつ臨界ゲル化濃度未満の条件が用いられる。かかる原料ポリマーの初期濃度を用いることによって、ゲル化に至らないゾル状態、好ましくは、ゲル化の寸前の構造を有するゲル前駆体を形成させることができる。

【 0 0 5 0 】

工程 a) において原料ポリマーの初期濃度は、重なり濃度 C^* 未満であり、好ましくは $1/3 C^*$ 未満である。ここで、「重なり濃度」（「重なり合い濃度」とも呼ばれる。）とは、溶媒中の高分子が空間的に互いに接触し始める濃度のことであり、一般に、重なり濃度 C^* は、以下の式で表される。

【数 1】

$$C^* = \frac{3M_w}{4\pi \cdot \alpha \cdot N_A \cdot R_g^3}$$

（式中、 M_w は、高分子の重量平均分子量であり； α は、溶媒の比重； N_A は、アボガドロ定数； R_g は、高分子の慣性半径である。）。

【 0 0 5 1 】

重なり濃度 C^* の算出方法は、例えば、Polymer Physics (M. Rubinstein, R.Colby 著) を参照することができる。具体的には、例えば、希薄溶液の粘度測定より、フローリー・フォックスの式を用いて求めることができる。

【 0 0 5 2 】

また、工程 a) において原料ポリマーの初期濃度は、臨界ゲル化濃度未満に設定される。ここで、「臨界ゲル化濃度」とは、原料ポリマーの架橋によって 3 次元構造のゲルを構築する系において、当該ゲル化を達成するために必要な原料ポリマーの最低濃度を意味し、最低ゲル化濃度とも呼ばれる。本発明において、臨界ゲル化濃度という語には、例えば、2 種以上の原料ポリマーが用いられる系では、それら全体の濃度がゲル化に至る濃度に達しない場合に加えて、1 種の原料ポリマーの濃度だけが低い場合、すなわち各原料ポリマーの比率が非当量であることによってゲル化を生じさせない場合も含まれる。

【 0 0 5 3 】

一般に、臨界ゲル化濃度（最低ゲル化濃度）は、用いる原料ポリマーの種類に依存するが、かかる濃度は当該技術分野において公知であるか、或いは当業者であれば実験的に容易に把握することができる。典型的には、0.5 ~ 5 重量%であり、下限は重なり濃度の 1 / 5 程度の濃度である。

10

【 0 0 5 4 】

原料ポリマーの初期濃度を臨界ゲル化濃度未満の条件に調節する手法として、例えば、上記のように求核性官能基又は求電子性官能基を有する 2 種類のポリマーユニットを用いる場合には、それらを当量含むが全体としてゲル化に至るには十分ではない低濃度の条件を用いること、或いは、1 種のポリマーユニットの濃度を低濃度として、すなわち非当量とすることによってゲル化を生じさせない条件を用いることができる。

【 0 0 5 5 】

工程 a) は、典型的には、2 種類の原料ポリマーを含む溶液を混合することもしくは刺激を与えることによって行うことができる。また、ラジカル開始剤をもちいたモノマーのラジカル重合によっても行うことができる。各溶液の濃度、添加速度、混合速度、混合割合は特に限定されず、当業者であれば適宜調整することができる。また、3 種以上の原料ポリマーを用いる場合でも、同様にして、対応する原料ポリマーを含む溶液を調製し、それらを適宜混合することができることは明らかであろう。原料ポリマーを含む溶液の溶媒としては、水、エタノールなどのアルコール類、DMSO などを用いることができる。当該溶液が水溶液である場合には、リン酸緩衝液などの適切な pH 緩衝液を用いることができる。

20

【 0 0 5 6 】

混合する手段としては、例えば、国際公開 WO 2 0 0 7 / 0 8 3 5 2 2 号公報に開示されたような二液混合シリンジを用いて行うことができる。混合時の二液の温度は、特に限定されず、前駆体ユニットがそれぞれ溶解され、それぞれの液が流動性を有する状態の温度であればよい。例えば、混合するときの溶液の温度としては、1 ~ 1 0 0 の範囲が挙げられる。二液の温度は異なってもよいが、温度が同じである方が、二液が混合されやすいので好ましい。

30

【 0 0 5 7 】

工程 a) で得られる当該ゲル前駆体は、前駆体ユニットが相互に結合ないし架橋した構造を有するものの、未だゲル化に至らない条件で形成されたものである。そのため、当該ゲル前駆体は、貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' において $G' < G''$ の関係性を有する。一般に、ゲル化する以前のポリマーでは損失弾性率 G'' の値が貯蔵弾性率 G' より大きく、その後、ゲル化とともに、これらの物性値の大小が逆転して G' のほうが大きくなることが知られている。そして、 $G' = G''$ となる点が、いわゆるゲル化点である。したがって、ゲル前駆体クラスターが $G' < G''$ であることは、それがゾル状態であって、未だゲル化に至っていない状態であることを意味する。好ましくは、1 Hz の周波数において $G' < G'' < 1 0 0 G'$ である。

40

【 0 0 5 8 】

好ましくは、当該ゲル前駆体の G'' は、1 Hz の周波数において 0.005 ~ 5 Pa の範囲であり、より好ましくは、0.01 ~ 1 Pa、さらに好ましくは、0.01 ~ 0.5 Pa の範囲である。これらの弾性率は、レオメーター等の公知の測定機器を用いて、動的粘弾性測定等の公知の方法で算出することができる。

50

【0059】

本発明におけるゲル前駆体は、好ましくは、10～1000nm、より好ましくは、50～200nmの直径を有する。また、好ましくは、その分布において、100nm程度の直径を有するゲル前駆体の存在割合が最も多いことが望ましい。

【0060】

ゲル前駆体クラスターを形成するために用られる原料ポリマーは、親溶媒性、すなわち、ゲルに含まれる溶媒に対して可溶性のポリマーである。これらの詳細な説明は、上述の本発明の高分子ゲルにおけるポリマーユニットについて述べたとおりである。

【0061】

次に、工程b)では、工程a)で得られたゲル前駆体どうしをさらに反応させ、互いに3次的に架橋させることで最終生成物である高分子ゲルが得られる。上述のとおり、ゲル前駆体は、ゲル化点以前の状態となるよう形成されているため、各ゲル前駆体における架橋に用いられる置換基は未反応の状態で残存している。それゆえ、ゲル前駆体中の当該置換基を他のゲル前駆体の残存置換基と反応させて、さらに架橋することにより最終的なゲルを形成させることができる。

10

【0062】

工程b)で最終的に得られる高分子ゲルは、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが密に存在する第1領域と、前記原料ポリマーに由来するポリマーユニットが疎に存在する第2領域の2つの領域より構成される構造を有することを特徴とする。これにより、親溶媒性の原料ポリマーから、 μm オーダーの多孔体構造を有する高分子ゲルを得ることができる点は、本発明に係る高分子ゲルの説明において既に述べたとおりである。

20

【0063】

好ましくは、当該工程b)では、ゲル前駆体を互いに架橋するための架橋剤を添加することや刺激を与えることができる。そのような架橋剤としては、原料ポリマー中の架橋基と同じ置換基を有するものを用いることができ、原料ポリマー自体を架橋剤として用い、追加で添加することもできる。例えば、工程a)において、求核性官能基又は求電子性官能基を有する2種類の原料ポリマーを非当量で反応させて、ゲル前駆体を得た場合には、濃度がより少ないほうの官能基を有する架橋剤を添加することによって、ゲル前駆体間をさらに架橋することができる。そのような架橋剤としては、ビス(スルホスクシンイミジル) グルタレート(BS_2G)やDL-ジチオトレイトール(DTT)、或いは末端にチオール基を有する合成ペプチド等を用いることができる。また、架橋のための刺激としては、例えば光二量化を起こすような官能基(マレイミド基など)に対して、紫外光を照射することができる。

30

【0064】

また、好ましい態様では、工程b)が、ゲル前駆体と架橋反応をし得る官能基を分子内に有しない非反応性ポリマーの存在下で行われることもできる。かかる非反応性ポリマーは、濃厚相と希薄相という2相分離のような三次元構造を得るために好適である。そのような非反応性ポリマーの例としては、原料ポリマーと同じ基本骨格であるが側鎖又は末端に架橋反応基を有しないポリマー、例えば、架橋反応基を有しないポリエチレングリコールを挙げることができる。或いは、セルロールや修飾セルロール等の材料を用いることができる。

40

【0065】

工程b)における他の反応溶液条件等は、工程a)と同様である。好ましくは、工程b)では、2時間以内の反応時間、好ましくは1時間以内の反応時間で、最終的なゲルを得ることができる。一般に、高分子を低濃度で含むゲルを作製する場合には、反応時間として長時間を要する(系にも依存するが、例えば、高分子含有量が1重量%以下の場合に約8時間)のに対して、本発明では、はるかに短時間でゲルを作製することができる。

【0066】

2-b. 製造方法の第2態様

第2態様において、本発明の製造方法は、以下の工程を含むことを特徴とする：

50

c) 所定濃度の非反応性ポリマーの存在下で、重なり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度以上の親溶媒性の原料ポリマーを互いに架橋させることによって前記高分子ゲルを得る工程を含む。

【0067】

すなわち、本発明の製造方法の第2の態様では、溶液中に所定濃度の非反応性ポリマーを添加することにより、第1の態様のようにいったん原料ポリマーからゲル前駆体を経ることなく、1ステップで本発明の高分子ゲルを得ることができる。この場合でも、重なり濃度未満の原料ポリマーを用いていることにより、濃厚相と希薄相の2つの領域を有し、 μm オーダーの多孔体構造を有する高分子ゲルを得ることができる。

【0068】

ここで、非反応性ポリマーは、原料ポリマーと架橋反応をし得る官能基を分子内に有しないポリマーであり、原料ポリマーと同じ基本骨格であるが側鎖又は末端に架橋反応基を有しないポリマー、例えば、架橋反応基を有しないポリエチレングリコールを挙げることができる。或いは、セルロースや修飾セルロース等の材料を用いることができる。好ましくは、非反応性ポリマーの濃度は、原料ポリマー濃度の $1/10 \sim 10$ の範囲であり、より好ましくは $1/5 \sim 2$ の範囲である。

【0069】

また、第2の態様における原料ポリマーの初期濃度は、重なり濃度未満である点は第1の態様と同じである。一方、第2の態様では、原料ポリマーの初期濃度が臨界ゲル化濃度以上とし、1ステップでゲル化を行う点で第1の態様とは相違する。

【0070】

その他、反応溶液条件や混合手法等は、第1の態様と同様である。

【実施例】

【0071】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。以下の実験では、 ^1H NMRスペクトルは、日本電子のJNM-EC400(400MHz)を用いて解析した。重水素化クロロホルムを溶媒として用い、テトラメチルシランを内部標準とした。分子量はブルカーダルトニクス質量分析計Ultraflex IIIのリニアポジティブイオンモードを用いて決定した。なお、以下の実施例において、ポリマー濃度の g/L の単位を用いているが、 $1\text{g/L} = \text{約} 0.1\text{重量}\%$ に相当する。

【実施例1】

【0072】

ゲル前駆体の合成 [SHPEG + MAPEG]

ゲル化反応における前駆体となるゲル前駆体を、末端に-SH基を有するSHPEG(テトラチオール-ポリエチレングリコール)及び末端にマレイミジル基を有するMAPEG(テトラマレイミジル-ポリエチレングリコール)を用いて以下のとおり合成した。これら原料ポリマーSHPEG及びMAPEGは、それぞれ日油株式会社から市販されているものを用いた(分子量はいずれも10,000)。

【0073】

SHPEG及びMAPEGをそれぞれ溶解させた、50mMクエン酸-リン酸バッファ-水溶液を別々に調製した(物質質量比をSHPEG/MAPEG = 1/1、全体のポリマー濃度を20g/L)。得られた2つの溶液を別の容器で混合させ、自転・公転ミキサーにより脱泡・撹拌した。その後、混合液を素早くファルコンチューブに移し、乾燥を防ぐためにキャップをした上で、室温で12時間静置した。この際、SHPEG:MAPEGが0.78:0.22および0.22:0.78のモル比となるよう、いずれかが過剰に含まれる2種のゲル前駆体を含む複数のサンプルを調製した。

【0074】

レオメーターを用いて当該工程における貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' の時間変化を観測した(25、1Hz)。反応の終点において、 $G' < G''$ の関係性を有しており、未だ

10

20

30

40

50

ゲル形成に至らないゾル状態のポリマークラスターであることを確認した。

【実施例 2】

【0075】

高分子ゲルの合成

実施例 1 で合成したゲル前駆体用いて、高分子ゲル (O l i g o - T e t r a P E G ゲル) を以下のとおり合成した。

【0076】

実施例 1 で得られた $r = 0.78$ のゲル前駆体溶液 A、及び $r = 0.22$ のゲル前駆体溶液 B を、それぞれ 10 g/L (又は 20 g/L) となるよう水で希釈した。溶液中の未反応の S H 基量を算出し、それと等量になるように架橋剤 (Bis-(sulfosuccinimidyl) glutarate (BS₂G)) を添加し、自転・公転ミキサーにより脱泡・攪拌した。その後、混合液を素早くファルコンチューブに移し、乾燥を防ぐためにキャップをした上で、室温で 5 時間静置した。レオメーターによる観測 (25°C 、 1 Hz) を行い、反応の終点において、 $G' > G''$ の関係性を有しており、ゲル前駆体が架橋することによって高分子ゲルが形成されたことを確認した (図 1)。

10

【実施例 3】

【0077】

高分子ゲルの透過率

実施例 2 のゲル化工程における透過率の変化を図 2 に示す。透過率は、ゲル前駆体の二液を混合後、セル内に注入し、 25°C 、波長 400 nm における吸光度の時間変化から算出した。なお、図中では、併せて G' と G'' の変化も示しており、 $G' = G''$ となる地点がゲル化点である。

20

【0078】

また、比較例として、ゲル前駆体を経ることなく、それぞれ 60 g/L の S H P E G 溶液及び M A P E G 溶液の二液を混合して得た単一相の高分子ゲルについての透過率変化及び G' と G'' 変化を図 3 に示す。

【0079】

図 2 と図 3 の比較から、ゲル前駆体を経ない通常のゲル (図 3) では、ゲル化前後において透過率の変化はほぼ見られないのに対し ($T = 98\%$ 近傍)、実施例 2 の高分子ゲル (図 2) では、ゲル化とともに透過率 T が約 99% から約 94% まで大きく減少し、白濁することが分かった。これは、本発明の高分子ゲルでは、ゲル化に伴いポリマーユニットが密に存在する濃厚相とポリマーユニットが疎に存在する希薄相の 2 つの領域が生じ、相分離が生じたためである。

30

【実施例 4】

【0080】

高分子ゲルの膨潤試験

本発明の高分子ゲル (a, b) と比較例のゲル (c) の 3 種類について、膨潤試験を行った。ゲル a 及び b は実施例 2 に従って合成したものである。

a) O l i g o - T e t r a - P E G ゲル (10 g/L):

実施例 2 に従い、 20 g/L , $r = 0.78$; 20 g/L , $r = 0.22$ にて 2 種のゲル前駆体を作製。各々のゲル前駆体溶液を 10 g/L に希釈し、二液を混合してゲル化。

40

b) O l i g o - T e t r a - P E G ゲル (20 g/L):

実施例 2 に従い、 20 g/L , $r = 0.78$ 、 20 g/L , $r = 0.22$ にて 2 種のゲル前駆体を作製。各々のゲル前駆体溶液を、そのまま混合してゲル化。

c) T e t r a - P E G ゲル (比較例):

60 g/L の S H P E G 溶液と M A P E G 溶液の二液を混合してゲル化。

【0081】

円筒状のサンプル (高さ 7 mm 、直径 15 mm) を作製し、十分にゲル化反応が終了した後 (1 日)、純水に浸し、 25°C にて膨潤度の時間変化を測定した。得られた結果を図 4 に示す。

50

【 0 0 8 2 】

ゲル前駆体を経ない通常のゲル c では、時間経過とともにゲルの膨潤が見られた。これに対し、本発明の高分子ゲルでは長い緩和をもって収縮するという特徴的な性質を示した。

【実施例 5】

【 0 0 8 3 】

高分子ゲルの浸透圧試験

実施例 2 に従って作製した本発明の高分子ゲルについて浸透圧 (π_{os}) と弾性圧 (π_{el}) を測定した。比較例として、ゲル化前の原料ポリマー及びゲル前駆体を経ない通常のゲルについても同様に測定を行った。

・本発明の高分子ゲル：

実施例 2 に従い、ゲル前駆体溶液の濃度を 10、12.5、15、17.5、20 g/L の複数の条件で作製したゲルを用いた。

・原料ポリマー：

10、20、30、40、50、60 g/L の各 M A P E G 溶液を用いた。

・比較例ゲル：

それぞれ 10、20、30、40、50、60 g/L の S H P E G 溶液と M A P E G 溶液の二液を混合してゲル化させたものを用いた。

【 0 0 8 4 】

透析膜中にサンプルを作製、PVP 溶液 (29 k, 5 ~ 120 g/L) にたいして透析を行い、初期状態から膨潤しない PVP の濃度を求めた。その点では、ゲルの膨潤圧 ($\pi_{os} - \pi_{el}$) と PVP の浸透圧 (π_{PVP}) が釣り合っている。別途、弾性圧 ($\pi_{el} = G'$) をレオメーターにて測定し、以下の式を用いて π_{os} を求めた。

【数 2】

$$\pi_{os} = \pi_{PVP} + \pi_{el}$$

【 0 0 8 5 】

各ゲル化濃度 (C) において得られた浸透圧 (π_{os}) のプロットを図 5 に示す。その結果、本発明の高分子ゲルは、重なり合い濃度 (C^*) 以下において、同濃度の原料ポリマー及び比較例ゲルのいずれに対しても、低い浸透圧を有することが分かった。

【実施例 6】

【 0 0 8 6 】

高分子ゲルの蛍光顕微鏡画像

2 光子レーザー顕微鏡 (Zeiss) を用いて、本発明のゲル及び比較例ゲルの構造を観測した。

a) O l i g o - T e t r a - P E G ゲル (10 g/L)：

実施例 2 に従い、20 g/L, $r = 0.78$; 20 g/L, $r = 0.22$ にて 2 種のゲル前駆体を作製。各々のゲル前駆体溶液を 10 g/L に希釈し、二液を混合してゲル化。

b) T e t r a - P E G ゲル (比較例)：

60 g/L の S H P E G 溶液と M A P E G 溶液の二液を混合してゲル化。

【 0 0 8 7 】

上記 a 及び b のゲル試料を調製後、水中で 7 日静置したものを用いた。

一次染色：anti-PEG 溶液 (0.04 g/L) に浸し、1 時間静置、15 分洗浄の洗浄を 3 回行った。

二次染色：antibody-AlexaFloar488 (0.04 g/L) に浸し、1 時間静置、15 分洗浄の洗浄を 3 回行った。

【 0 0 8 8 】

得られた蛍光顕微鏡イメージを図 6 に示す。比較例の T e t r a - P E G ゲル (右図) では、nm オーダーの網目構造であるのに対し、本発明の高分子ゲル (左図) では、分子構

造から予測される構造よりも遥かに大きな μm オーダーの網目構造（多孔体構造）を有することが分かった。なお、当該 μm オーダーの網目構造は、ポリマーが密に存在する濃厚相により外周が形成されたものであり、その内部は希薄相又は溶媒である。

【実施例 7】

【0089】

高分子ゲルの細胞接着性

実施例 2 で作製した本発明の高分子ゲルに対する細胞の接着性についても評価を行った。その結果、本発明の高分子ゲルは、ゲル前駆体を経ない通常の T e t r a - P E G ゲル（比較例）に比べて、A T D C 5（体細胞型万能細胞）を効率的に接着できることを確認した。

【0090】

以上の結果は、ポリマー原料を重なり濃度未満かつ臨界ゲル化濃度未満の条件で架橋させることにより、得られるゲルはあたかも貧溶媒性の高分子における相分離のようにふるまい、従来は達成が不可能であった μm スケールの多孔体構造を有するゲルを溶媒中においてワンポットで作製できることを実証するものである。

10

20

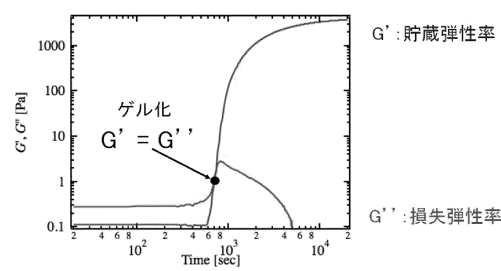
30

40

50

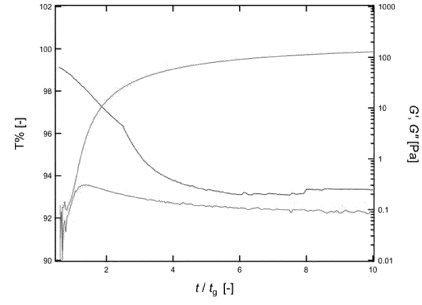
【図面】

【図 1】



【図 2】

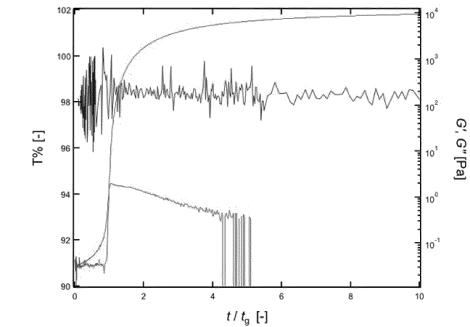
M_w : 10k, C : 10 g/L via oligo (20 g/L, $r = 0.78$)



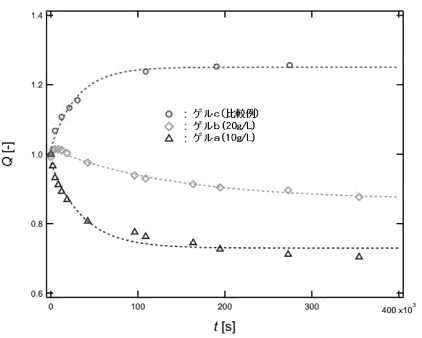
10

【図 3】

M_w : 10k, C : 60 g/L

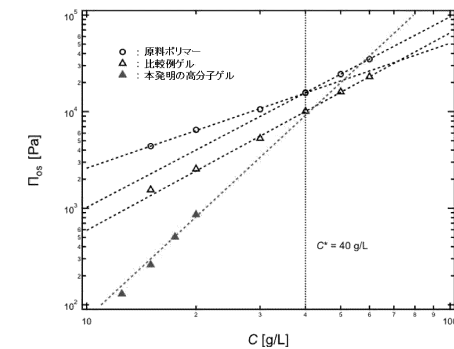


【図 4】

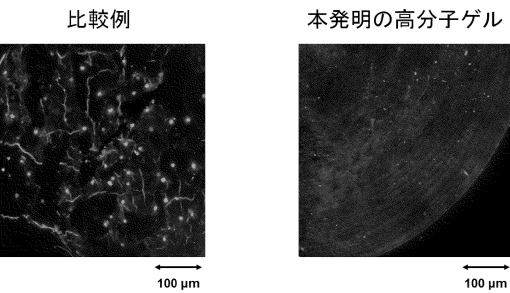


20

【図 5】



【図 6】



30

40

50

フロントページの続き

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132
弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 酒井 崇匡
東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 鄭 雄一
東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号 国立大学法人東京大学内

審査官 赤澤 高之

(56)参考文献 特開 2 0 1 7 - 1 2 1 3 0 7 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 3 6 4 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 0 7 7 5 (W O , A 1)
特開 2 0 1 5 - 1 3 7 4 3 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 3 5 5 9 8 (W O , A 1)
特表平 1 1 - 5 1 0 8 3 7 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 9 1 8 3 (J P , A)
特開 2 0 1 1 - 2 4 6 7 1 4 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 2 1 2 6 8 3 (J P , A)

Takamasa Sakai ET AL , Design and Fabrication of a High-Strength Hydrogel with Ideally Homogeneous Network Structure from Tetrahedron-like Macromonomers , MACROMOLECULES , 米国 , 2008年07月22日 , vol. 41, no. 14 , pages 5379-5384

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 8 J 9 / 0 0 - 9 / 4 2
C 0 8 L 1 / 0 0 - 1 0 1 / 1 4
C 0 8 K 3 / 0 0 - 1 3 / 0 8
C 0 8 J 3 / 0 0 - 3 / 2 8 ; 9 9 / 0 0