

Material Matters™

Volume 6, Number 3

ALDRICH
Materials Science

先端高分子材料

Polymers for Advanced Architectures



Supporting Your Drive to Future Technologies

RESOMER®(脂肪族ポリエステル
生分解性ポリマー)

2次元および3次元細胞培養用
生分解性ポリエチレングリコール

高分子電解質多層膜とその機能化

ナノスケールパターンニングにおけ
るブロック共重合体の利用

SIGMA-ALDRICH®

はじめに

2011年の**Material Matters™**第3号は、最新デバイスやシステムに用いられる高分子材料を特集してお届けします。今回は、ある特定の構造や環境の構築に用いられる高分子化合物や、周囲環境のより精密な制御の可能な機能性や特性をもつ高分子材料がメインテーマです。ある用途では、高分子構造や鎖長分布の精密な制御が必要ですが、一方で高分子材料の機能性についての調整が重要な場合もあります。本号では、生物学、膜、ナノリソグラフィへの応用例を取り上げ、最終的に得られた構造の性質に高分子材料の構造が与える影響を解説していただきました。



Sebastian Grajales, Ph.D.
Aldrich® Materials Science
Sigma-Aldrich Co. LLC

生物学用デバイス、組織工学、薬物送達システムといった生命工学用途において、材料の分解に要する時間は構造に依存する極めて重要な性質です。最初の記事では、ポリラクチドやポリグリコリドなどのポリエステル類と、その生分解性縫合糸やインプラントへの応用について解説されています。ここで取り上げたRESOMER®ポリマーは分解反応が制御されており、その分解速度は数日から数年です。

2番目の記事は、組織工学や薬物送達システムでの利用を目的とした、調整可能な分解性を有するポリエチレングリコール(PEG)を基盤としたヒドロゲルについて述べられています。機能性PEGによってある特定の性質を持ったゲルの生成が可能となり、加水分解や酵素的開裂、光開裂による分解特性を持つゲルが得られます。これらのゲルは、細胞やタンパク質、DNAの存在下で作製できるため、組織培養において有用なモデル材料です。

3番目のレビューでは、機能性薄膜の作製に用いられる相補性高分子電解質の交互積層法について述べられています。この技術によって、用途に合わせた透過性や選択性の調整だけでなく、酵素や触媒などを組み込むことで化学反応に影響を与えることができます。

最後の記事は、ナノスケールパターニングにおけるブロック共重合体の利用についてのレビューです。各ブロックの割合と長さを精密に制御することで、得られる膜厚や形状を決定することができます。どちらか一方のブロック成分からなるラメラやシリンダーの形状を作製できるだけでなく、デバイス作製の際に必要な複雑な構造が得られるように制御することができます。

なお、本号では重合反応については取り上げませんでしたが、紹介されているいくつかのポリマーは、ATRPやRAFTをはじめとする精密ラジカル重合(CRP: controlled radical polymerization)を用いて合成されています。アルドリッチではCRPに用いられる幅広い化合物を取り揃えており、弊社Webサイト(aldrich.com/polymer-jp)で最新情報をご紹介します。

本文の翻訳にあたっては、独立行政法人 物質・材料研究機構 超分子グループの有賀 克彦博士に監修していただきました。ご協力いただき誠にありがとうございました。ここに深く感謝いたします。

表紙について

ポリマーは、医療用デバイス、薬物送達、組織工学、先端分離技術、ナノリソグラフィをはじめとする多くの研究分野における進歩を支えています。そして、表面のパターン化に用いられるブロック共重合体や生分解性ヒドロゲル用の機能性ポリエチレングリコール、生分解性の医療用インプラント作製用ポリエステル、膜やメンブレンリアクター(膜型反応器)用の高分子電解質など、特定の用途を想定した物理構造を構築するための高分子材料を設計する革新的な方法の探索が日々行われています。表紙では、幅広い機能を持つ特殊ポリマーが土台となり、研究開発の道のりを支えていく様子を表しました。

Material Matters™

Volume 6, Number 3

目次

先端高分子材料

はじめに _____ 2

表紙について _____ 2

"Your Material Matters" _____ 3

RESOMER – 縫合糸、医療用
デバイス、薬物送達シス
テム、組織工学用の生分解
性ポリマー _____ 4

2次元および3次元細胞培養
用生分解性ポリエチレン
グリコール _____ 9

高分子電解質積層膜と
その機能化 _____ 18

ナノスケールパターニング
におけるブロック共重合
体の利用 _____ 24

容量と価格は
sigma-aldrich.com/japan
をご覧ください

本カタログに掲載の製品及び情報は2012年2月現在の内容であり、掲載の品目、製品情報等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。製品のご注文に際し、価格、在庫の確認は裏表紙に記載の弊社カスタマーサービスまでお問合せください。なお、日本Webサイト(sigma-aldrich.com/japan)の製品検索でも日本円と在庫状況を確認いただけます。

“Your Material Matters”



Jeff Thurston

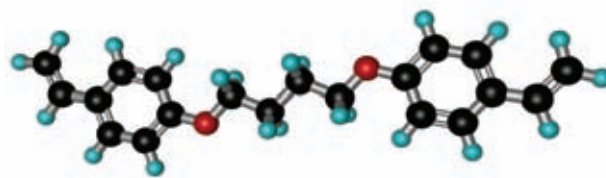
Jeff Thurston, President
Aldrich Chemical Co., Inc.

「こんな物質を探している」、「こんな製品があれば便利」といったお問い合わせやご要望はございませんか?アルドリッチでは、材料科学研究に有用な化合物の情報を募集しております。sialjpts@sial.com までお気軽にご連絡ください。

Cambridge 大学(英国)、Steve Ley 教授のグループの Nikzad Nikbin 博士より、1,4-bis(4-vinylphenoxy)butane (Aldrich 製品番号: **730262**)の製品化のご提案をいただきました。このビススチレンは通常、Janda-Jel™などの膨潤性樹脂を作製する際の架橋剤として用いられます。これらのゲルは、光延反応やアルコールの臭素化に適したミクロ環境を提供することが知られています¹。さらに、N-トシルアリールイミンの aza-Morita-Baylis-Hillman 反応や各種のマイケル受容体に触媒作用をおよぼす、一連のトリフェニルホスフィン担持用樹脂としても使われています²。また、架橋樹脂は、極性、非極性を問わずさまざまな溶媒中で膨潤することが明らかになっています³。

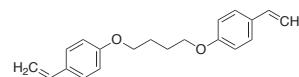
References

1. Choi, M. K. W.; He, H. S.; Toy, P. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9831-9834.
2. Zhao, L.-J.; Kwong, C. K.-W.; Shia, M.; Toy, P. H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12026-12032.
3. Shimomura, O.; Lee, B. S.; Meth, S.; Suzuki, H.; Mahajan, S.; Nomura, R.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12160-12167.



1,4-Bis(4-vinylphenoxy)butane, >90%

Janda/Jel™ crosslinker
[112309-98-5] C₂₀H₂₂O₂ FW 294.39



mp 123 to 128 °C
730262-1G 1 g

製品紹介ページ一覧

生分解性ポリマー.....	7
(RESOMER®, ポリラクチドやポリグリコリド、およびその共重合体)	
ポリエチレングリコール.....	13
(単官能性、二官能性、デンドロン修飾 PEG)	
高分子電解質材料.....	20
(ポリアニオン、ポリカチオン)	
ブロック共重合体.....	28
(ジブロック共重合体、トリブロック共重合体、その他ブロック共重合体)	

バルク供給/スケールアップのご相談は...

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcjp@sial.com

RESOMER® – 縫合糸、医療用デバイス、薬物送達システム、組織工学用の生分解性ポリマー



Karsten Mäder
Institute of Pharmacy
Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Germany
Email: karsten.maeder@pharmazie.uni-halle.de

はじめに

分解反応の制御された合成ポリマーは、1960年代後半に環境保全上の理由から開発されました。その後、生分解性ポリマーの生物医学的な応用への関心が急速に高まり、現在も新規材料設計に焦点を当てた研究が続けられています。生分解性ポリマーは、エステルやアミド、無水物などのさまざまな官能基を用いることで、目的にあわせて分解反応を制御することができます。中でも図1に示したグリコリド(1)やラクチド(2)から合成されたポリエステル類が特に注目されているのは、これらが生体システム内で耐性が高く、特徴的で調整可能な物理化学的、機械的性質をもつためです。多くの場合、ポリグリコリド(PGA) (3)やポリラクチド(PLA) (4)の合成には、グリコリド、ラクチドの開環重合が用いられます。これらの分解生成物は、それぞれ主にグリコール酸(5)と乳酸(6)です。

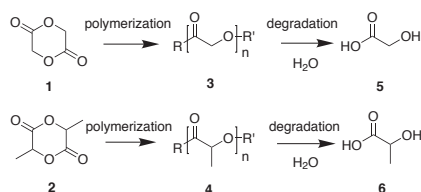


図1 グリコリド(1)とラクチド(2)、および対応するポリマーであるポリグリコリド(PGA) (3)とポリラクチド(PLA) (4)、分解生成物のグリコール酸(5)と乳酸(6)の化学構造。

多くの生物医学用途には特有の要件が求められており、信頼性の高い予測可能な特性を得るためには高品質の材料が必要不可欠です。こうしたポリマーに求められる品質には、狭い分子量分布をもち、残留モノマーの含有量が低く、不純物が最小限で、明確に定義された化学構造であることなどが挙げられます。求められるパラメータをリビング開環重合によって制御することで、特定の用途に必要な、明確に定義された性質を持つポリマーを設計することが可能です。歴史的には、生物医学用に应用された最初の生分解性ポリマーはポリヒドロキシエステルで、生分解性縫合材料として利用されてきました。その後、他の新たな生分解性ポリマーが開発され、生分解性医療用デバイス(スクリュー、プレート、ステント)への利用、薬物担体、組織工学用材料をはじめとする応用例が見出されています。目的とする用途によって、求められる分解速度は数日から数年にわたります。

RESOMERポリマーは生体吸収性の脂肪族ポリエステルで、ラクチドとグリコリドの多様なモノマー比率、PLA立体化学、末端の官能基化などの特徴を持っています。そして、ラクチドとグリコリドからなるこの生分解性ホモポリマーや共重合体は、分解時間の長い非常に硬い半結晶質の物質から、分解速度のより速い柔らかな非晶質の物質まで、さまざまな性質を示します。その一般的な特性を表1にまとめました。

表1 RESOMERの性質を決定する主なパラメータとその効果

パラメータ	影響
分子量	分子量(M_w)が大きくなると分解時間が増加
ラクチド/グリコリド比	単一モノマーからなるポリマーはゆっくり分解。 分解時間: PLA > PGA > PLGA 50 : 50
立体化学	L-PLA : 半結晶質 D,L-PLA : 非晶質
酸性末端基の阻害	遊離-COOH基を持つポリマーはより親水性(R503に比べた場合のR503Hなど)
PEG化	親水性の増大、分解および放出挙動の変化

分解

水によってRESOMERポリマーは加水分解を起こします。図2はRESOMERポリマーの生分解の各過程を図解したものです。最初の段階では、表面が湿潤し、水がポリマー内部に拡散していきます。拡散速度は、多孔度、細孔径、表面張力によって決まります。第2段階では、エステル結合の加水分解によってより長さの短い鎖へ開裂されます(ポリマー分解)。より分解が進むと、短い鎖の断片(100 g/mole未満)が溶解を始め、ポリマーエロージョン(侵食)が起こります(第3段階)。その後、可溶化したモノマー/オリゴマーは腎臓から排出、あるいは二酸化炭素と水に代謝されます(第4段階)。このように、プロセスの最後の段階でポリマーは完全に吸収され、体外へと排せつされます。生分解性ポリマーのライフサイクルが終了(固定化や薬剤放出など)した後は、ポリマーは完全に分解することが強く求められます。RESOMERポリマー固有の特徴に「完全な分解」がありますが、これはモノマーが非常に水に溶けやすいためです。これに対し、ポリ酸無水物のような疎水性モノマーは溶解度が低いため、ポリマー分解後も局所的に長期間残存する傾向があります^{1,2}。

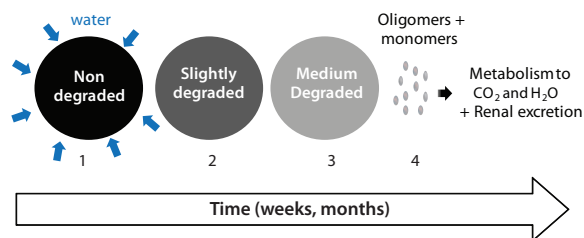


図2 RESOMERポリマー分解の各段階。(1) 水による湿潤とその拡散 (2) 分子量の減少(ポリマーの分解) (3) 質量損失(ポリマーエロージョン) (4) 腎排せつまたは、二酸化炭素と水への代謝

共重合体や添加剤の処理や導入により、ポリマー固有の性質に加えて、生分解性デバイスの最終的な性能や滞留時間を目的に合わせて調整することができます。例えば、両親媒性物質をデバイスに組み込めば湿潤性が向上し、多孔度を高める処理によって水の浸透は増加します。また、治療薬などの内包物質の濃度や粒径分布によっても図2に示した分解過程の速度パラメータが変化し、さらに、強アルカリ性あるいは強酸性の物質はポリマーの分解を促進します。このように、ポリマー内部のミクロ環境は放出過程や分解過程における重要な要因であり、例えばPLGA インプラント内のpHは、*in vivo*でpH 2まで下がるということが明らかになっています³。Schwendemann, Siepmann, Göpferichらの複数のグループによる研究からは、(i) 分解は多くの場合不均一で、送達系の中心部の方がより速く進み、(ii) マイクロ粒子内には酸性のpH環境も存在し、(iii) 治療薬や緩衝物質がミクロ環境を変化させることがあるため、ポリマー分解や薬剤放出の反応速度にも変化が生じることがわかっています^{4,7}。酸性のミクロ環境も、組み込んだ薬剤の効果を阻害する可能性があります。最近の研究では、酸性のミクロ環境ではポリマーの分解生成物によるペプチド薬剤との共有結合的修飾が促進されますが、適切な塩を加えることによりpHの低下を防ぎ、ペプチドやタンパクの薬剤を安定化できることが報告されています⁸。

インプラントの作製

生分解性ポリエステル化合物からコーティング、インプラント、マイクロ粒子やナノ粒子、あるいはマイクロカプセルやナノカプセルを作製するには、いくつかの加工技術が用いられます。最も一般的に利用されるのは熱機械的処理あるいは溶液促進法です(図3)。

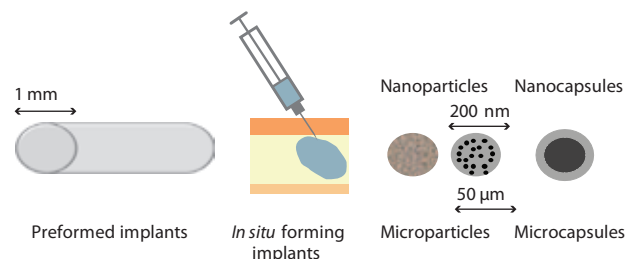


図3 RESOMER®ポリマーを制御放出用材料に応用する際の、最も一般的な作製方法と典型的な粒径

溶融押出は、縫合糸やあらかじめ成形されたインプラントの作製に用いられている方法の一つです。ほとんどのRESOMERポリマーには穏やかな熱処理が行われます。例えばRESOMER Xのガラス転移温度(T_g)は約50℃です。ペプチドを担持した、成形済みのPLGAあるいはPLAインプラントは、1～6カ月のデポ製剤として、ホルモン感受性の前立腺がんや乳がんの治療に広く使われています。デポ製剤は、皮下あるいは筋肉内に注射され、内部の薬剤は長期間にわたって制御された状態で放出されます。最近では眼の黄斑浮腫の治療用に、小型のデキサメタゾン担持PLGA硝子体内インプラントが上市されています⁹。

その他のインプラントの作製方法に、*in situ*での合成があります。この方法では、生分解性のPLGAポリマーやPLAポリマーを生体適合性の有機溶媒に溶かし、患者に注射します。*in situ*インプラント形成は、成形済みのインプラントに比べて簡便かつ加工コストが低く済みます。さらに、この方法では細い針を使用できるため、患者にとっては明らかな利点となります。しかしながら、出来上

がったインプラントの大きさや形状は非常にばらつきが大きく、また、用いる手法や周囲の組織状態に大きく左右されます。加えて、初期バースト放出が高く、制御が困難です。

治療薬を送達するもう1つの方法は、マイクロ粒子へのカプセル化です。マイクロ粒子は通常、親水性または疎水性薬剤の非経口投与に用いられます。担持マイクロ粒子は、噴霧乾燥法、コアシェルベーション法、あるいはエマルジョン溶媒蒸発法によって調製されます。薬剤は、マイクロ粒子中に可溶化もしくは分散させます。放出特性は、マイクロ粒子の粒径分布と多孔度、薬剤の特徴と濃度、および放出条件に依存し、多くの場合、(1) 初期バースト放出に続いて(2) 徐放期間と(3) 放出が加速される最終放出期があります。最終段階にて薬剤放出が加速されるのは、ポリエステル自己触媒の分解によって粒子内に酸性のミクロ環境が形成されるためです。放出特性は、適切な合成パラメータによって調整され、例えば、線形放出、バースト放出をしないパルス放出(予防接種用途など)、調整可能な遅延放出などが実現可能です。

RESOMERポリマーは、ナノ粒子あるいはナノカプセルとしても作製が可能であり、この場合の投与方法は主に点滴注射です。ナノ粒子は診断目的もしくは腫瘍の治療に使われます。ナノサイズポリエステル以外の投与方法には、経口、経皮、経肺、点眼による薬物送達があります。PLA/PLGAを用いたナノ粒子の経口投与により、炎症組織のみに薬剤を送達し、副作用を減らし、治療の効果を高めることができますようになります。さらに、組織表面での滞留時間が長くなることが確認されています。

PEG化

このように、PLA/PLGA共重合体は非常に幅広い応用が可能です。が、ポリエステルへのポリエチレングリコールの導入による化学修飾(PEG化)を行うことにより、新たな応用の道が開けます。

図4に示すように、PEG化は分解やエロージョンに大きな影響を与えます。PLGAの場合、分解はエロージョンが生じる約3週間前に起こります。エロージョンは分子量が7,000～8,000 g/moleまで低下した時点で始まり、比較的急激に進みます。一方で、PEG

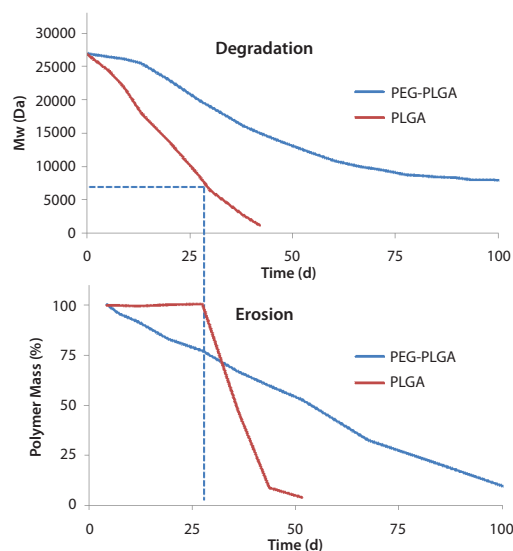


図4 PLGAとPEG-PLGAポリマーの分解(上)とエロージョン(下)の典型的な経時変化¹⁰⁻¹²

化PLGA共重合体(PEG-PLGA)では、分解とエロージョンの間に時間的な差がありません。初期の段階では、予想されるとおり、より親水性の強いPEG-PLGAでエロージョンが速く進みますが、最終的な質量減少はPLGAの方がはるかに短時間で進みます。PLGAのこの非線形的な挙動は、その自己触媒的分解とPLGA内部の酸性ミクロ環境によって説明されます。

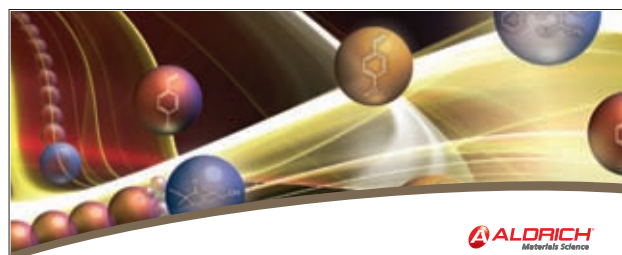
導入したPEGの割合が低い場合でも水の浸透は加速され、低分子量の分解生成物(一般的には酸)が急速に拡散します。その結果、酸性のミクロ環境が弱まることで自己触媒の影響が減少し、分解速度が遅くなります。

治療薬の放出速度もまた、PEG化RESOMER®ポリマーを用いることで目的に合わせて調整することができます。低分子量の薬剤はPEG化RESOMERポリマーから急激に放出されますが、大きなペプチドやタンパク質は1日から数週間かけて放出されます。PEG化によってポリマーの親水性は増加し、親水性PEGと疎水性PLA/PLGAブロックの鎖長や割合を変えることによって、親水性を調整することができます。一方で、PEGの割合が高い場合は、共重合体はミセルを形成し、バランスの取れた親水性であれば、ポリマーはラメラ相となります。また、PEGの割合が低い(< 30%)ポリマーは自己可溶性でなく、ナノまたはマイクロ粒子、あるいはインプラントを作りますが、PEG-PLAとPEG-PLGAが相分離するため、親水性のナノ領域が存在します。このナノ領域は、タンパク質にとっては好ましい環境です。さらに、多くの論文に示されているように、初期バースト放出の低減によって制御しながらタンパク質を放出できる点、全体の放出特性をはるかによく制御できる点、タンパク質の活性を保持できる点などにおいて、PEG-PLAやPEG-PLGAポリマーの方がPLAやPLGAに比べて優れています。PEGの導入は、水の浸透性、ポリマーの分解、放出特性に非常に大きな影響を与え、例えば、PEG-PLGAマイクロ粒子への水の浸透は非常に速く、このためタンパク質の可溶性も速くなることが知られています。低分子量化合物は速やかに放出されますが、タンパク質はPEG-PLGAマイクロ粒子中のPEG鎖内に制限されるため、数日から数週間かけて制御放出されます。PEG-PLGAポリマーは初期に速く分解し、多くの場合、より線形的な分解とエロージョン特性を示します。反対に、純粋なPLAやPLGAのポリマーでは、水の浸透が遅いため初期に時間的な遅れが生じることがよくあります。しかし、非常に多くの場合自己触媒作用が起こり、より酸性のミクロ環境となることで分解が加速されます。そのため、PLAポリマーやPLGAポリマーは疎水性が高いにもかかわらず、より速く分解します。異なる合成方法を用いたり適切なPEG含有量や鎖長を選ぶことで、PEG化ポリマーに所望の放出特性を持たせることができます。

PEG化RESOMERは、骨形態形成タンパクII(BMP II)のカプセル化に利用されています¹³。このマイクロ粒子は、調整可能な制御放出特性をもち、皮下注射すると*in vivo*での骨形成が誘発されます。また、PEG化RESOMERは、乳化剤を含まないナノ粒子やナノカプセルの作製にも用いられます。この場合、生体システムとの相互反応を抑制するPEGのステルス効果のため、粒子が長い滞留時間を示すことが知られています。結論として、RESOMERポリマーは、広い分野に応用可能な、生分解性を持つ多様な素材であり、ポリマーの化学組成を適切に選択し、個々に合わせた合成法を利用すれば、目的の用途に適した所望の性質が得られます。PEG化RESOMERポリマーの開発によって、生物薬剤学の分野に新たな応用がもたらされるでしょう。

References

- (1) Mäder, K.; Cremmilleux Y.; Domb, A. J.; Dunn, J. F.; Swartz, H. M. *Pharmaceutical Research* **1997**, 14, 820-826.
- (2) Mäder, K.; Nitschke, S.; Stosser, R.; Borchert, H.-H.; Domb, A. *Polymer* **1997**, 38, 4785-4794.
- (3) Sanchez, A.; Villamayor, B.; Guo, Y.; McIver, J.; Alonso, M. J. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, 185, 255-266.
- (4) Sophocleous, A. M.; Zhang, Y.; Schwendeman, S. P. *J. Control Release* **2009**, 137, 179-184.
- (5) Klose, D.; Siepmann, F.; Elkharrar, K.; Krenzlin, S.; Siepmann, J. *Int. J. Pharm.* **2006**, 314, 198-206.
- (6) Siepmann, J.; Elkharrar, K.; Siepmann, F.; Klose, D. *Biomacromolecules* **2005**, 6, 2312-2319.
- (7) Brunner, A.; Mäder, K.; Gopferich, A. *Pharm. Res.* **1999**, 16, 847-853.
- (8) Sophocleous, A. M.; Zhang, Y.; Schwendeman, S. P. *Pharm. Res.* **2009**, 1986-1994.
- (9) Boyer, D. S.; Faber, D.; Gupta, S.; Patel, S. S.; Tabandeh, H.; Li, X. Y.; Liu, C. C.; Lou, J.; Whitcup, S. M. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* **2011**, 31.5, 915-923.
- (10) Kempe, S.; Metz, H.; Pereira, P. G.; Mäder, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2010**, 74, 102-108.
- (11) Schoenhammer, K.; Petersen, H.; Guethlein, F.; Gopferich, A. *Pharm. Res.* **2009**, 26, 2568-2577.
- (12) Witt, C.; Mäder, K.; Kissel, T. *Biomaterials* **2000**, 21, 931-938.
- (13) Lochmann, A.; Nitschke, H.; von Einem, S.; Schwarz, E.; Mäder, K. *Tissue Eng. Part A* **2008**, 14, 879-880.



Aldrich® Materials Science— Supporting Your Drive to the Future

Smart Polymers for Advanced Applications

Poly(NIPAM)

- 代表的なpHおよび温度応答性ポリマー
- LCST: 15°C~40°C
- 末端基の種類: COOH, アミン, マレイミド, NHS
- メタクリル酸やオクタデシルアクリル酸との共重合体

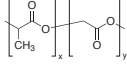
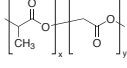
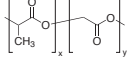
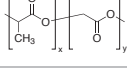
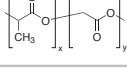
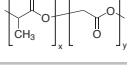
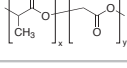
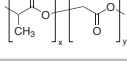
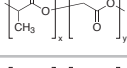
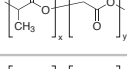
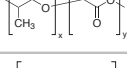
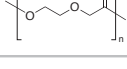


詳しい情報は、Material Matters Vol.5 No.3「生物医学用材料」をご覧ください。
最新の製品リストは www.aldrich.com/poly-jp でご確認ください。

生分解性ポリマー

生分解性ポリマーの最新情報は、www.aldrich.com/poly-jp よりご覧ください。

RESOMER® Products

Name	Synonym(s)	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(L-lactide), ester terminated	RESOMER® L 206 S		-	719854-5G 719854-25G
Poly(D,L-lactide), alkyl ester terminated	RESOMER® R 202 S		M _w 10,000-18,000	719951-1G 719951-5G
Poly(D,L-lactide), acid terminated	RESOMER® R 202 H		M _w 10,000-18,000	719978-1G 719978-5G
Poly(D,L-lactide), alkyl ester terminated	RESOMER® R 203 S		M _w 18,000-28,000	719935-1G 719935-5G
Poly(D,L-lactide), acid terminated	RESOMER® R 203 H		M _w 18,000-24,000	719943-1G 719943-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), ester terminated, (50:50)	RESOMER® RG 502		M _w 7,000-17,000	719889-1G 719889-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), acid terminated, (50:50)	RESOMER® RG 502 H		M _w 7,000-17,000	719897-1G 719897-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), ester terminated, (50:50)	RESOMER® RG 503		M _w 24,000-38,000	739952-1G 739952-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), acid terminated, (50:50)	RESOMER® RG 503 H		M _w 24,000-38,000	719870-1G 719870-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), ester terminated, (50:50)	RESOMER® RG 504		M _w 38,000-54,000	739944-1G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), acid terminated, (50:50)	RESOMER® RG 504 H		M _w 38,000-54,000	719900-1G 719900-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), ester terminated, (50:50)	RESOMER® RG 505		M _w 54,000-69,000	739960-1G 739960-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), acid terminated, (65:35)	RESOMER® RG 653 H		M _w 24,000-38,000	719862-1G 719862-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), acid terminated, (75:25)	RESOMER® RG 752 H		M _w 4,000-15,000	719919-1G 719919-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), alkyl ester terminated, (75:25)	RESOMER® RG 756 S		M _w 76,000-115,000	719927-1G 719927-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), alkyl ether terminated, (85:15)	RESOMER® RG 858 S		M _w 190,000-240,000	739979-1G 739979-5G
Poly(dioxanone), viscosity 1.5-2.2 dL/g	RESOMER® X 206 S		-	719846-1G 719846-5G

RESOMER® ー縫合糸、医療用デバイス、薬物送達システム、組織工学的生分解性ポリマー

バルク供給／スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcjp@sial.com

Lactides and Glycolides

Name	Structure	Inherent Viscosity	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(L-lactide)		~0.5 dl/g	M _n 50,400 M _w 67,400	94829-1G-F 94829-5G-F
Poly(L-lactide)		~1.0 dl/g	M _n 59,100 M _w 101,700	93578-5G-F
Poly(L-lactide)		~2.0 dl/g	M _n 99,000 M _w 152,000	81273-10G
Poly(L-lactide)		~4.0 dl/g	M _n 103,200 M _w 258,700	95468-1G-F 95468-5G-F
Polyglycolic acid		1.2 dl/g	-	46746-1G 46746-10G
Polyglycolide		1.4-1.8 dL/g	-	457620-5G

Other Biodegradable Copolymers

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(lactide- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -polylactide)		PEG average M _n 900 PLA average M _n 3,000 (total)	659630-1G
Poly(lactide- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -polylactide)		PEG average M _n 10,000 PLA average M _n 2,000	659649-1G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), 85:15 lactide glycolide		M _w 50,000-75,000	430471-1G 430471-5G

2次元および3次元細胞培養用生分解性ポリエチレングリコール



Andrea M. Kasko
Department of Bioengineering, University of California, Los Angeles
410 Westwood Plaza, 5121 Eng V, Los Angeles, CA 90095 United States
Email: akasko@ucla.edu

はじめに

組織工学や薬物送達などをはじめとするバイオテクノロジー分野の進歩に伴い、さまざまな機能性生体材料の需要が増大しています。過去数十年にわたり、高分子生体材料の研究では、他の用途のために開発されたポリマーの生体適合性の確認やその加工技術の開発(エレクトロスピンニング、溶媒キャスト/孔物質溶出(porogen leaching)法、3次元印刷など)に重点が置かれてきました。最近では生体医学用に特化した材料の合成、すなわち合成タンパク質や糖類似体、水媒体との相溶性の高いポリマーの合成に加え、自然界に存在するポリマーの化学修飾(ゲル化や*in vivo*での安定性の強化など)へと研究の流れが変化しています。この十年の間では、細胞足場としての利用や治療薬の送達を目的として設計された生体材料の開発などが行われています。

研究者から強い関心が寄せられている生体材料の1つに、ヒドロゲルがあります¹。ヒドロゲルは2次元および3次元の細胞足場として広く研究されていますが、それは化学的にも物理的にも本来の細胞の環境に非常に近い状態を模倣しているためです²。ヒドロゲルは、合成ポリマー(ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエチルメタクリレートなど)や天然に存在するポリマー(コラーゲン、ヒアルロン酸、ヘパリンなど)から合成され^{1b}、その高い水分含有量と、細胞、タンパク質、DNAの存在下で作製可能であるために細胞培養の3次元モデルとして有用な材料です。構成する材料の反応性にもよりますが、pH³、温度⁴、クーロン相互作用、共有結合/非共有結合性相互作用⁵、または重合反応を用いることで、ゲル化を行うことが可能です。

PEG

ポリエチレングリコール(PEG)は親水性ポリマーのひとつで、架橋してネットワークを構成させることで大量の水を保持することができます。一般的にPEGは免疫反応を引き起こさないため、生物学的応用に適した材料です⁶。1970年代以降、治療用タンパク質やペプチドを修飾することによる溶解度の向上や毒性の低下、循環滞留性の向上のためにPEGは使われてきました⁷。そして、1970年代後半になると、PEGヒドロゲルを用いた細胞培養の実験が始まりました。PEGヒドロゲルは化学組成が明確であり、その合成や化学修飾に多様な化学を利用することができます。

PEG マクロモノマー

PEGはエチレンオキシドのリビングアニオン開環重合によって合成されます。そのため、多様な末端基(例えば、アルコール、メチルエーテル、アミン、N-ヒドロキシスクシンイミジル(NHS)エステル)を持ち、広い範囲にわたってさまざまな分子量を持つ、よく定義された(多分散性が低い)PEGを容易に得ることができます。

ヒドロゲルの形成にはPEGの架橋が必要です。初期の頃は、電離放射線を用いて非特異的に架橋されていました⁸。現在では、PEGヒドロゲルの合成には、PEGマクロモノマーの反応性鎖末端を利用して共有結合的に架橋させる方法が一般的に用いられています。

アクリレート、メタクリレート、アリルエーテル、マレイミド、ビニルスルホン、NHSエステル、ビニルエーテル基などの反応性鎖末端を持つPEGマクロモノマー(表1)は、入手の容易な出発物質から簡便に合成されます。PEGのアルコール鎖末端は、塩基存在下で、塩化アクリロイル、塩化メタクリロイルなどの酸性塩化物を用いてエステル化することができます。PEG鎖末端は、塩基性条件下で、2-chloroethyl vinyl etherやallyl bromideなどのハロゲン化アルキルと反応させることでエステル化が可能です。PEGジビニルスルホンは、PEGを大過剰のジビニルスルホンとカップリングさせるか、あるいは、クロロエチルスルホン鎖末端を調製した後に、塩基を除くことでジビニルスルホン基を導入する多段階プロセスによって合成します⁹。

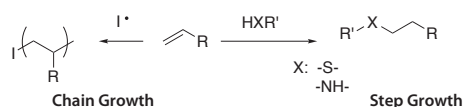
PEG	$R-O-(CH_2CH_2O)_n-R$
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}' \end{array}$ $\text{R}' = \text{-H}$ -CH_3
	acrylate methacrylate
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$
	allyl ether
	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$
	maleimide
R:	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$
	vinyl sulfone
	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$
	NHS ester
	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$
	vinyl ether

表1 PEGマクロモノマーのさまざまな末端基

マクロモノマーはホモ二官能性、あるいはヘテロ二官能性です。ホモ二官能性のマクロモノマーは主にネットワーク形成に使われ、ヘテロ二官能性マクロモノマーはヒドロゲルネットワーク内への治療薬分子の結合に使われます。

ヒドロゲル形成のメカニズム

ヒドロゲルを形成する架橋メカニズムは、PEG マクロモノマーの鎖末端の特性に依存します。多くの場合、一般的にはラジカル開始剤の存在下で反応性のビニル鎖末端が重合化されたときに架橋が起こります。例えば、レドックス生成ラジカル(過硫酸アンモニウムやTEMEDなど)、あるいは光によって生成するラジカル(例えばIrgacure® 651, $\lambda = 365 \text{ nm}$)を用いて、マクロモノマーの重合を開始させることができます(スキーム1)。アクリラートやメタクリラートの鎖末端は連鎖重合します。一方、逐次重合によるネットワーク形成では、多官能性架橋剤($f > 2$)はPEG鎖末端と化学量論的に反応しますが、多官能性PEG($f > 2$)を二官能性架橋剤と架橋させることもできます(スキーム1)。アクリラート、メタクリラート、ビニルスルホン、マレイミド、ビニルエーテル、アリルエーテルはすべて、反応条件を調整してチオールへ変換させることで、逐次重合によるネットワーク形成が可能です。代表的な架橋剤には、チオールまたはアミン系の構造が含まれています。混合モードでの重合は、同一の反応槽中で両方のメカニズムが生じることによるもので、アクリラート基とメタクリラート基は混合モードでネットワーク形成することができます。どちらのヒドロゲル生成メカニズムも生細胞のカプセル化に利用可能であり、ペプチドやタンパク質、その他治療薬の活性を保ちながら導入することができます。



スキーム1 連鎖重合と逐次重合反応

異なるメカニズムの結果生じたメッシュ構造を図1に示します。連鎖重合で形成されたネットワークでは、成長鎖は架橋サイトに形成されますが、一方の逐次成長によるネットワークでは、欠陥を除く架橋サイトは多官能性架橋剤と同じ官能性を持ちます。連鎖重合と逐次重合のどちらの場合でも、ループ状や完全に絡み合った状態の鎖、ダンangling鎖末端などのネットワーク欠陥が存在することがあります。

マクロモノマーの化学的特性とヒドロゲル形成のメカニズムは、ヒドロゲルネットワークの架橋密度に影響を与える点で、どちらも重要です。2次元、3次元の培養に重要な材料特性は、ヒドロゲル形成の際の化学によって容易に制御できます。架橋密度を高めることで、メッシュサイズは小さくなり、膨潤比が減少し、貯蔵弾性率は増加します。また、PEG マクロモノマーの分子量を変化させると、ヒドロゲルの性質を大まかに制御することができます(架橋密度に大きな違いが生じます)。さらに、ヒドロゲル生成に用いる反応メカニズムを変えることで、ヒドロゲルの性質を細かく制御することが可能です(系の架橋密度の調整に利用されます)。

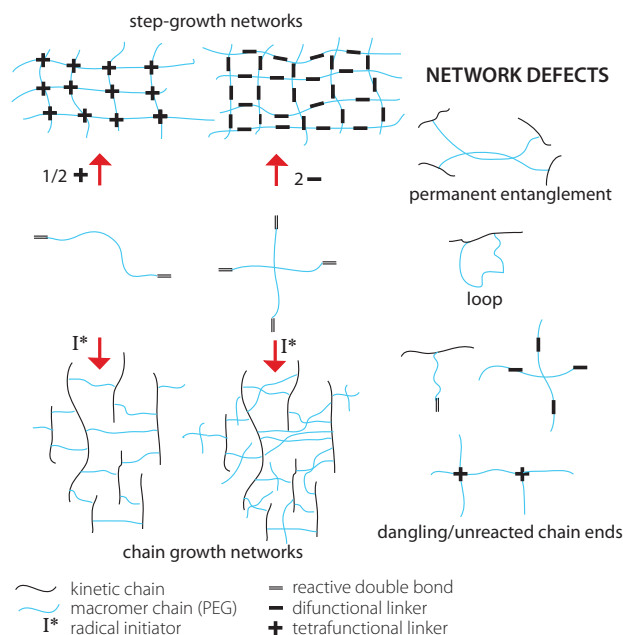


図1 生成メカニズムは、ヒドロゲルのネットワーク構造やネットワーク欠陥に影響を与えます。

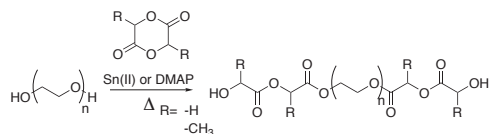
分解性ヒドロゲル

細胞分化や組織の形態形成の研究に3次元ヒドロゲル足場を利用するには、ゲルの物理的および化学的性質を空間的、時間的に制御された方法でコントロールすることが極めて重要となります¹⁰。一般的には、高分子材料の性質は、重合/架橋(結合の形成現象)、あるいは制御された分解や放出(結合の切断現象)によって変化します。結合生成には、低分子量の化合物(開始剤、触媒、モノマー、材料に結合させる配位子)が使われることがありますが、結合の切断には外部から化合物を追加する必要はまずありません。低分子化合物は高分子化合物よりも *in vitro* や *in vivo* で大きな副作用を示すことが多いため、多くの研究グループが高分子生体材料の *in situ* の手段として分解反応を用いています。

加水分解

ヒドロゲルの分解で最も一般的に利用される反応は加水分解であり、ポリマー骨格に水分子を添加することで鎖の切断を引き起こします。無水物、エステル類、アミド類は、いずれも加水分解に対し敏感です。通常、無水物の加水分解は早く、アミド類の無触媒加水分解は非常に遅い反応であるため、加水分解によって分解するヒドロゲルの多くはエステル結合を利用しています。生理学的に妥当な分解時間で加水分解するヒドロゲルを得るためには、一般的に、ラクチドやグリコリドを用いた分解性エステル結合によってPEGを官能基化します。

PEGのアルコール鎖末端は3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dioneと1,4-Dioxane-2,5-dioneの開環反応を引き起こし、それぞれPEGラクチドおよびPEGグリコリドを生成します(スキーム2)¹¹。開環反応には一般的にtin(II)-2-ethylhexanoateを触媒に用いますが¹²、4-(dimethylamino)pyridine(DMAP)を触媒として用いても容易に反応が進みます¹³。この場合、おそらく残存スズよりも容易に触媒を除去できます。PEGラクチドあるいはPEGグリコリドのアルコール鎖末端は、アクリレートやメタクリレートなどの反応性二重結合によって容易に官能基化されます。



スキーム2 PEGラクチドとPEGグリコリドの合成

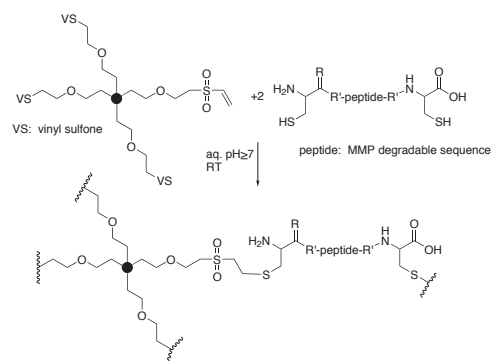
ヒドロゲルの分解に加えて、エステル結合の加水分解はヒドロゲルにカプセル化された薬物の細胞への送達に利用されています。例えば、デキサメタゾン¹⁴やスタチン¹⁵などの治療薬は分解性ラクチド結合によってヒドロゲル中に結合され、持続的に放出されます。そのため、間葉幹細胞(MSCs)を骨芽細胞へ分化させるために使用されています。

酵素分解

エステル結合は酵素によって分解が可能です。多くの場合、エステルやアミドの非配列特異的な酵素分解よりも、ヒドロゲル中に導入したペプチドの配列特異的な酵素分解が利用されています。Hubbellのグループはこの手法の草分け的存在で¹⁶、アクリレート、マレイミド、ビニルスルホンを経してシステイン官能基化ペプチドをマイケル付加させることによって、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)感受性結合をヒドロゲルに導入しました(スキーム3)¹⁷。

MMP分解性結合はまた、治療薬をヒドロゲル中に結合するためにも用いられています。例えば、血管内皮増殖因子(VEGF)のような増殖因子はMMP感受性結合の酵素分解によって放出され、血管形成を誘発します¹⁸。

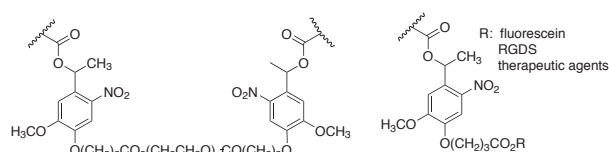
加水分解、酵素分解のいずれにおいても、マクロモノマーの化学的性質により分解速度をあらかじめ決めることができます。加水分解の場合、その材料の分解速度は材料特性(例えば疎水性や親水性)や加水分解性官能基の数によって決定され、材料を一度合成してしまえば変更することはできません。酵素分解の場合、反応は一般的に酵素を産生する細胞の近傍で起こります。加水分解や酵素分解はどちらも持続的なヒドロゲルの分解や治療薬の放出に有効な手法ですが、ヒドロゲルを合成した後では放出速度の調整や停止を行うことができません。また、空間的に放出を制御することもできません。



スキーム3 ビニルスルホン基へのシステイン含有ペプチドのマイケル付加によって合成される酵素分解性ヒドロゲル

光分解性ヒドロゲル

加水分解や酵素分解が可能な結合に比べ、光分解性結合の場合には、分解と放出を空間的、時間的に正確に制御できます。多くの研究者が光重合性ヒドロゲルや光機能性ヒドロゲルについて報告していますが、生体適合性光分解性ヒドロゲルの報告はごくわずかです。KloxinとKaskoは2-methoxy-5-nitro-4-(1-hydroxyethyl)phenoxybutanoateを含むPEGマクロモノマー(スキーム4)から合成した光分解性ヒドロゲルネットワークについて報告しており¹⁹、オルト-ニトロベンジル(o-NB)結合基の光分解性挙動についての詳細を明らかにしています。光分解性マクロモノマーから合成したヒドロゲルは、露光すると、照射時間、波長、光の強さに応じてバルク分解を起こします。遮光すると分解は停止し、照射を再開すると試料は光分解を続けます。光放出性の細胞接着性配位子RGDS(Arg-Gly-Asp-Ser)を含むヒドロゲルにカプセル化されたhMSCs(ヒト間葉幹細胞)は、10日目にRGDSが放出されると(軟骨形成におけるフィブロネクチンの抑制に対応)、軟骨形成の過程を経て分化します。一方で、この分解性ヒドロゲルの表面エロージョン(侵食)やゲルを用いたリソグラフィは、 10^{-7} から 10^{-2} m以上の大きさの形状の作製に用いることができます²⁰。局所的な部分分解による架橋密度の低下と膨潤の増加によって、ヒドロゲルの上に、ゲルから盛り上がった状態のより軟らかい形状をエッチングすることが可能です。



スキーム4 治療薬の放出を目的として、ヒドロゲル骨格中に導入された光分解性o-NB結合基部分

o-NBを含むヒドロゲルは、一光子光分解に加えて二光子光分解に対しても感受性があり、3次元エッチングに利用できます¹⁹⁻²⁰。一光子反応では、光が照射されたあらゆる領域で反応が起きます。これに対して、多光子リソグラフィでは、複数の光子が同時に吸収された場所のみ、つまり光源の焦点領域で起きます(図2)。生体材料の一光子リソグラフィで使われる一般的な波長は長波長の紫外線(≥ 365 nm)から可視領域ですが、二光子リソグラフィでは赤外線(一般的におよそ740 ~ 800 nm)が使用されます。赤外線は生体適合性がより高いうえに、生細胞に対する破壊力が小さく、大きな侵入深度が得られます。二光子吸収が起こり得るのも、光路全体に沿った部分というよりは収束光の焦点付近に限られており、三次元的な励起の制御が可能となります。一光子、多光子のどちらの反応も、500 nm よりも微細な形状をパターンニングできる可能性を持っており、これは哺乳類の細胞よりも小さな大きさです²¹。このことは、ヒドロゲルの足場構造や化学的性質をこれまでない精度で空間的制御することが可能であることを意味しています。

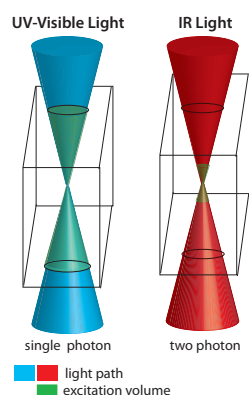


図2 一光子光分解(左)は紫外可視の光で露光されたヒドロゲル全域で起こり、二光子光分解(右)は赤外光の2つの光子が同時に吸収された部分でのみ起こります。

o-NBリンカーはまた、治療薬をヒドロゲル中に結合して生細胞へと送達するのに使われます。Griffinらは、o-NB-PEG マクロモノマーを用いてヒドロゲル中に結合したフルオレセインを制御放出できることを示しました²²。このモデル治療薬の放出は、さまざまな波長(365 ~ 436 nm)や強度(5 ~ 20 mW/cm²)、照射時間(0 ~ 20分)の光に対する関数として定量的に示されます。最も速い放出が起こるのは波長が365 nm(これはこの波長でo-NBリンカーのモル吸収係数が高くなることと一致しています)のときですが、波長405 nmのときにも顕著な放出が見られます。この放出は化合物の物理定数(モル吸収係数など)によって容易にモデル化できます。これらの系では、光の減衰によって化学的、機械的な勾配を容易に作製することができます。

結論

ポリエチレングリコールは入手が容易で、簡便に修飾が可能なポリマーであり、組織培養用2次元、3次元の足場をはじめとするヒドロゲルの作製に広く使われています。また、PEGヒドロゲルへの分解性結合の導入は容易です。加水分解性ゲルでは持続的分解や治療薬の放出が可能であり、酵素分解性ゲルではその分解や放出は細胞に大きく影響されます。光分解を用いることで、ヒドロゲルの化学的、物理的性質を、ユーザーの要望に合わせてリアルタイムで外部から操作することが可能となります。

References

- (1) (a) Drury, J. L.; Mooney, D. J. *Biomaterials* **2003**, 24, 4337-4351.
(b) Lee, K. Y.; Mooney, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1869-1879.
(c) Hoffman, A. S. *Bioartificial Organs III: Tissue Sourcing, Immunoisolation, and Clinical Trials*; Hunkeler, D., Ed.; New York Academy of Sciences: New York, 2001; pp 62-73.
(d) Hoffman, A. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 3-12.
- (2) (a) Tibbitt, M. W.; Anseth, K. S. *Biotechnol. Bioeng.* **2009**, 103, 655-663.
(b) Lin, C. C.; Anseth, K. S. *Pharm. Res.* **2009**, 26, 631-643.
- (3) (a) Richter, A.; Paschew, G.; Klatt, S.; Lienig, J.; Arndt, K. F.; Adler, H. J. P. *Sensors* **2008**, 8, 561-581.
(b) Gupta, P.; Vermani, K.; Garg, S. *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 569-579.
- (4) Ruel-Gariepy, E.; Leroux, J. C. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, 58, 409-426.
- (5) Yang, Z.; Xu, B. J. *Mater. Chem.* **2007**, 17, 2385-2393.
- (6) Zalipsky, S.; Harris, J. M. *Poly(Ethylene Glycol)* **1997**, 680, 1-13.
- (7) Davis, F. F. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2002**, 54, 457-458.
- (8) Merrill, E. W.; Salzman, E. W.; Wan, S.; Mahmud, N.; Kushner, L.; Lindon, J. N.; Curme, J. T. *Am. Soc. Art. Int. Org.* **1982**, 28, 482-487.
- (9) Morpurgo, M.; Veronese, F. M.; Kachensky, D.; Harris, J. M. *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 363-368.
- (10) Lutolf, M. P.; Hubbell, J. A. *Nat. Biotechnol.* **2005**, 23, 47-55.
- (11) Sawhney, A. S.; Pathak, C. P.; Hubbell, J. A. *Macromolecules* **1993**, 26, 581-587.
- (12) Du, Y. J.; Lemstra, P. J.; Nijenhuis, A. J.; Vanaert, H. A. M.; Bastiaansen, C. *Macromolecules* **1995**, 28, 2124-2132.
- (13) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Moller, M.; Glauser, T.; Hedrick, J. L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2001**, 40, 2712-2715.
- (14) Kim, H.; Kim, H. W.; Suh, H. *Biomaterials* **2003**, 24, 4671-4679.
- (15) Benoit, D. S. W.; Nuttelman, C. R.; Collins, S. D.; Anseth, K. S. *Biomaterials* **2006**, 27, 6102-6110.
- (16) West, J. L.; Hubbell, J. A. *Macromolecules* **1999**, 32, 241-244.
- (17) (a) Lutolf, M. P.; Hubbell, J. A. *Biomacromolecules* **2003**, 4, 713-722.
(b) Lutolf, M. P.; Lauer-Fields, J. L.; Schmoekel, H. G.; Metters, A. T.; Weber, F. E.; Fields, G. B.; Hubbell, J. A. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 5413-5418.
- (18) Zisch, A. H.; Lutolf, M. P.; Ehrbar, M.; Raebler, G. P.; Rizzi, S. C.; Davies, N.; Schmoekel, H.; Bezuidenhout, D.; Djonov, V.; Zilla, P.; Hubbell, J. A. *Faseb. J.* **2003**, 17, 2260.
- (19) (a) Kloxin, A. M.; Kasko, A. M.; Salinas, C. N.; Anseth, K. S. *Science* **2009**, 324, 59-63.
(b) Kloxin, A. M.; Tibbitt, M. W.; Kasko, A. M.; Fairbairn, J. A.; Anseth, K. S. *Adv. Mater.* **2010**, 22, 61-66.
- (20) Wong, D. Y.; Griffin, D. R.; Reed, J.; Kasko, A. M. *Macromolecules* **2010**, 43, 2824-2831.
- (21) Kasko, A. M.; Wong, D. Y. *Future Med. Chem.* **2010**, 2, 1669-1680.
- (22) Griffin, D. R.; Patterson, J. T.; Kasko, A. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2010**, 107, 1012-1019.

We Focus on Materials
So you can focus on results

Material Matters™

材料科学研究のための
季刊テクニカルニュースレターです。
世界第一線の研究者による
最新トピックスやレビューを
ご紹介します。

定期送付のお申し込みは
www.aldrich.com/mscatalog-jp まで。

ポリエチレングリコール

PEG や PEO 材料の最新情報は、www.aldrich.com/poly-jp よりご覧ください。

Oligo and Poly (ethyleneglycol)

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Tetraethylene glycol		194.23	110175-100G 110175-1KG 110175-3KG 110175-20KG
Pentaethylene glycol		238.28	335754-5G 335754-25G
Hexaethylene glycol		282.33	259268-5G 259268-25G
Poly(ethylene glycol)		mol wt range 1400-1600	81210-1KG 81210-5KG
Poly(ethylene glycol)		M _n 1,900-2,200 average M _n 2050	295906-5G 295906-250G 295906-500G
Poly(ethylene glycol)		M _n 3,015-3,685 average M _n 3,350	202444-250G 202444-500G
Poly(ethylene glycol)		M _n 8,500-11,500 average M _n 10,000	309028-250G 309028-500G
Poly(ethylene glycol)		M _n 16,000-24,000 average M _n 20,000	81300-1KG 81300-5KG
Poly(ethylene oxide)		average M _v 100,000	181986-5G 181986-250G 181986-500G
Poly(ethylene oxide)		average M _v 200,000	181994-5G 181994-250G 181994-500G
Poly(ethylene oxide)		average M _v 600,000	182028-5G 182028-250G 182028-500G

Monofunctional PEGs

α-end	ω-end	Molecular Weight	Structure	Prod. No.
CH ₃	OH	average M _n 550		202487-5G 202487-250G 202487-500G
CH ₃	OH	average M _n 750		202495-250G 202495-500G
CH ₃	OH	average M _n 5,000		81323-250G 81323-1KG
CH ₃	OH	average M _w 2,000		81321-250G 81321-1KG
CH ₃	OH	M _n 10,000		732621-5G 732621-25G
CH ₃	OH	M _n 20,000		732613-5G 732613-25G
CH ₃	Tosylate	average M _n 1,000		729116-5G
CH ₃	Tosylate	average M _n 2,000		729124-5G

2次元および3次元細胞培養用生分解性ポリエチレングリコール

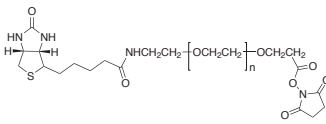
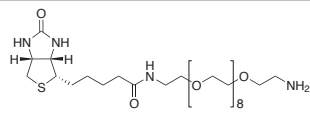
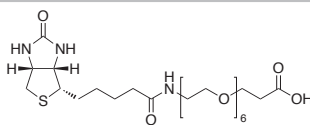
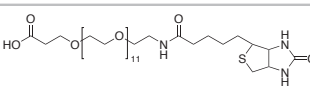
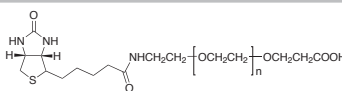
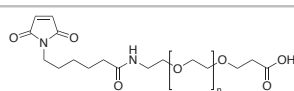
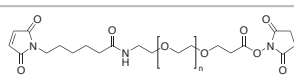
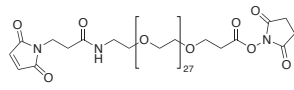
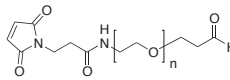
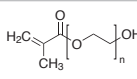
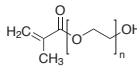
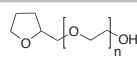
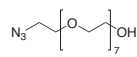
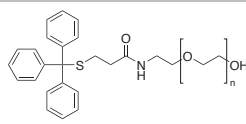
バルク供給／スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcpj@sial.com

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	Prod. No.
CH ₃	Tosylate	average M _n 5,000		729132-5G
CH ₃	Maleimide	average M _n 2,000		731765-1G 731765-5G
CH ₃	SH	average M _n 1,000		729108-1G 729108-5G
CH ₃	SH	average M _n 2,000		729140-1G 729140-5G
CH ₃	SH	average M _n 5,000		729159-1G 729159-5G
CH ₃	Acetylene	average M _n 2,000		699802-500MG
CH ₃	Acrylate	average M _n 2,000		730270-1G
CH ₃	Acrylate	average M _n 5,000		730289-1G
CH ₃	Methacrylate	average M _n 950		447951-100ML 447951-500ML
CH ₃	Methacrylate	average M _n 2,000		730319-1G
CH ₃	Methacrylate	average M _n 5,000		730327-1G
CH ₃	DDMAT	average M _n 1,126		740705-1G

Heterobifunctional PEGs

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	Prod. No.
NH ₂	COOH	M _p 3,000		671487-100MG 671487-500MG
NH ₂	COOH	M _p 5,000		671592-100MG 671592-500MG
NH ₂	COOH	M _p 10,000		672165-100MG 672165-500MG
NH ₂	OH	M _p 3,000		07969-250MG 07969-1G
NH ₂	OH	M _p 5,000		672130-100MG 672130-500MG
NH ₂	OH	M _p 10,000		671924-100MG 671924-500MG
COOH	Fmoc	1544.80		689653-100MG
COOH	OH	M _p 10,000		671037-100MG 671037-500MG

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	Prod. No.
COOH	OH	M_p 3,000	$\text{H}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	670812-100MG 670812-500MG
COOH	SH	M_w 3000	$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	712515-100MG
COOH	SH	M_w 5000	$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	712523-100MG
Biotin	NHS ester	M_p 3,000		670049-100MG
Biotin	NH_2	682.87		689882-100MG
Biotin	COOH	579.70		726265-100MG
Biotin	COOH	844.02		689998-100MG
Biotin	COOH	M_p 3,000		669946-250MG
Maleimide	COOH	M_p 3,000		670162-250MG
Maleimide	NHS ester	M_p 3,000		670278-100MG
Maleimide	NHS ester	1570.76		689777-100MG
Maleimide	Formyl	$M_w/M_n < 1.2$ average M_n 3,000		579319-250MG
Methacrylate	OH	M_n 360		409537-5ML 409537-100ML 409537-500ML
Methacrylate	OH	average M_n 526		409529-100ML 409529-500ML
Tetrahydrofurfuryl ether	OH	M_n 234		309524-25G
Azide	OH	395.45		689440-250MG
Trityl	OH	M_p 3,000		712507-250MG

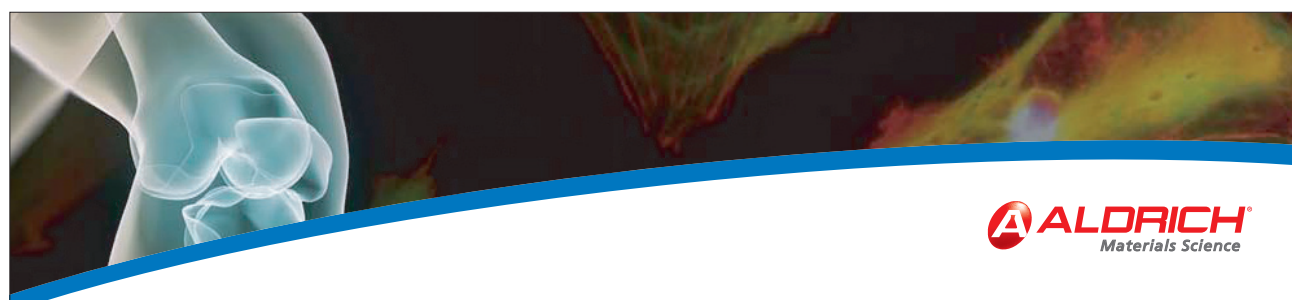
2次元および3次元細胞培養用生分解性ポリエチレングリコール

Homobifunctional PEGs

α -end and ω -end	Molecular Weight	Structure	Prod. No.
SH	M_n 900-1,100 average M_n 1,000		717142-1G
SH	M_n 3,060-3,740 average M_n 3,400		704539-1G
SH	average M_n 8,000		705004-1G
NH ₂	M_w 2,000		14501-250MG 14501-1G
NH ₂	M_w 3,000		14502-250MG 14502-1G
NH ₂	M_w 20,000		14509-1G-F
COOH	average M_n 250		406996-100G
COOH	average M_n 600		407038-250ML 407038-1L
Vinyl	average M_n 240		410195-5ML 410195-25ML
Tosylate	average M_n 1,300		719080-5G
Tosylate	average M_n 3,500		701750-5G
Tosylate	average M_n 10,000		705047-5G
Acrylate	average M_n 258		475629-100ML 475629-500ML
Acrylate	average M_n 1,000		729086-1G
Acrylate	average M_n 6,000		701963-1G
Acrylate	average M_n 10,000		729094-1G
Methacrylate	average M_n 550		409510-250ML 409510-1L
Methacrylate	average M_n 6000		687537-1G
Methacrylate	average M_n 10,000		725684-1G
Methacrylate	average M_n 20,000		725692-1G
Acetylene	average M_n 2,000		699810-500MG
Glycidyl	average M_n 526		475696-100ML 475696-500ML

Dendron-functionalized PEGs

Name	Structure	Description	Prod. No.
Poly(ethylene glycol),4 hydroxyl dendron, generation 1		average PEG $M_n = 20k$ esterified with 16 OH groups	752401-500MG
Poly(ethylene glycol),16 hydroxyl dendron, generation 3		average PEG $M_n = 20k$ esterified with 16 OH groups	752371-500MG
Poly(ethylene glycol),4 hydroxyl dendron, generation 1		average PEG $M_n = 20k$ esterified with 16 OH groups	752398-500MG
Poly(ethylene glycol),16 hydroxyl dendron, generation 3		average PEG $M_n = 20k$ esterified with 16 OH groups	752363-500MG



Material Matters 「最新高分子合成、生物医学用材料」

Material Matters Vol.5, No.1 「最新高分子合成」

- 可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合
- ニトロキシドを介したラジカル重合(NMP)
- ATRP：機能性ポリマーを自在に合成するための配位子と開始剤
- キラル液晶反応場での不斉重合

Material Matters Vol.5, No.3 「生物医学用材料」

- 細胞シート組織工学のためのポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)修飾スマート表面
- PEG構造を基盤としたヒドロゲルを用いたパターンニング
- デバイス/組織境界面のエンジニアリングに使用される共役ポリマー
- 歯科用修復材料開発の進展
- ナノ材料の毒性スクリーニング方法



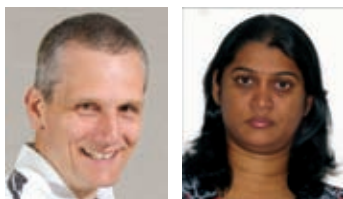
弊社Webサイト(www.aldrich.com/mscatalog-jp)からPDFをご覧いただけます。

SIGMA-ALDRICH®

バルク供給／スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcpj@sial.com

高分子電解質積層膜とその機能化



Merlin L. Bruening and Maneesha Adusumilli
Department of Chemistry, Michigan State University
East Lansing, MI 48824
Email: bruening@chemistry.msu.edu

はじめに

多くの薄膜作製方法の中で、相補性ポリマーの交互(LbL: layer-by-layer)積層法は膜厚や機能性の制御の点で特に汎用性の高い技術であることが明らかになっています。図1に示したのは最も一般的なLbL法で、ポリカチオンとポリアニオンを交互に吸着させるものです¹。

この方法は、ポリカチオンとポリアニオンの溶液に基板を単に連続して浸漬し、積層ステップごとに洗浄して未吸着のポリマーを除去することによって行います。これらの膜の積層に用いられる一般的なポリアニオンは、イオン化したポリアクリル酸(PAA)やポリスチレンスルホン酸(PSS)などで、一方、大半のポリカチオンは、第4級アンモニウム基もしくはプロトン化アミンを含有しています²。さらに、タンパク質、ウイルス、ナノ粒子、剥離無機材料(無機ナノシートなど)をはじめとする、より広範な多価イオン種をLbL法に用いることが可能であることが、初期の研究によって明らかになっています²。また、条件によっては水素結合や共有結合といった他の相互作用をLbL法に利用している場合もあります³。

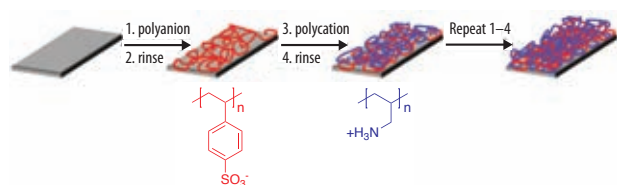


図1 高分子電解質層の交互積層吸着の模式図。2つの一般的な高分子電解質である、ポリスチレンスルホン酸とプロトン化ポリアリルアミンの構造も示しました。

LbL法には、多くの薄膜形成法と比較して数々の利点があります。まず、この方法では1回の吸着段階ごとに数オングストローム(Å)の単位でポリマーを堆積できるため、ナノスケールでの膜厚の制御が可能です³。次に、さまざまな形状の基板上にコンフォーマルな吸着が行えるため、ナノ粒子や多孔質膜などの3次元形状にもコーティングが可能となります(以降の章を参照)^{4,5}。最後に、幅広い材料がLbL吸着に適している点と、決められた順番で化学種の積層が可能である点から、多種多様な機能性フィルムを作製することができます(ただし、高分子電解質は数層にわたって絡み合う場合がある点に注意が必要です¹)。さらに、架橋や金属イオンの還元などの積層後の反応によってナノ粒子を形成させると、膜の性質を変化させることができます。積層後の反応に関するこれまでの研究から、触媒⁶、腐食防止、反射防止コーティング、光シャッター、超疎水性コーティング用などの機能性薄膜が得られています。

膜の作製

高分子電解質積層膜(PEM: polyelectrolyte multilayer)の作製における重要な特徴に、電荷の過剰吸着があります。第1層は静電相互作用または疎水性相互作用によって基板上に吸着し、荷電表面の構築や基板表面の電荷の反転が起こります。続いて層を吸着させることで、再び電荷の過剰吸着が生じて基板上の電荷が逆転し、次の層の吸着が可能となります⁷。

多くの場合、多層高分子電解質膜の厚さは、吸着層の数に対して直線的に増加します。このことは、電荷の過剰吸着の程度は吸着層の数で大きく変化しないことを示しており、各段階で積層される高分子電解質の量はほぼ一定であると考えられます。しかし、一部の高分子電解質系では、膜厚が層の数に対して指数関数的に増大します。Schaafらは、高分子電解質の1つが積層中に膜の「内部」へ拡散した場合に指数関数的な成長が起こると提案しています⁸。つまり、反対の電荷を持つ高分子電解質を添加した場合、その前の段階で吸着した高分子電解質が膜全体から「外部へ」と拡散することで、表面には非常に厚いポリアニオン-ポリカチオン錯体が形成されます。高分子電解質のうち的一方(多くの場合、電荷密度が低く水でより高い膨潤を示す方)が膜の内部全体へと拡散するために、層の数が増えるにしたがって各吸着層の厚さが増加します⁹。

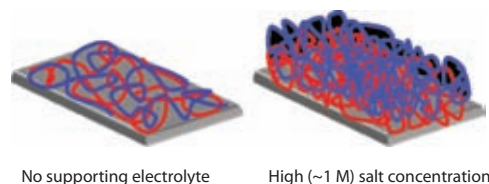


図2 支持塩なし(左)、支持塩あり(右)で調製したポリアニオン/ポリカチオン二重層の概略図。

積層に用いた高分子電解質のほかに、支持電解質の濃度や組成、高分子電解質溶液のpH、吸着時間、温度など多くの吸着パラメータも、LbL法で積層する高分子電解質の量に影響します。多くの研究から、支持電解質の濃度がPEMの厚さに非常に大きな影響を与えることが明らかになっています。塩を添加しない場合、高分子電解質はポリマーの荷電繰り返し構成単位間の距離が最大になるように大きく引き伸ばされます。こうした条件下では吸着層は薄く、表面電荷はごくわずかに過剰吸着されるに過ぎません(図2)。例えば、塩を添加しないで調製した場合、PSS/ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド二重層の10層分の厚さは約60 Åです¹⁰。したがって各層の平均厚さは3 Åに過ぎません。しかし、2 Mの塩を含む溶液から積層させた場合では、対応する二重層×10層の厚さは3,000 Åを超えます¹⁰。また、積層条件によっても膜の構造や組成が大きく変化します。

膜透過性

高分子電解質多層膜の膨潤性や輸送特性の研究から、膜のコーティングによって多様な構造が得られることが明らかになっていきます。キトサン/ヒアルロン酸の膜では、水中で400%という際立った膨潤を示します。その結果、ミオグロビン(17 kDa)のような大きな分子も透過することができます¹¹。これに対して、PSS/プロトン化ポリアリルアミン(PAH)のコーティングでは100%未満の膨潤性で、グルコースのような小さな分子の輸送を阻害します。一般的に、電荷密度の高い高分子電解質によるコーティングはイオン性架橋密度が高く、異なる分子間の輸送選択性が比較的高くなると同時に、小さな分子の透過性は低下します¹²。

機能性膜

PEMはまた、酵素や触媒のような機能性粒子の表面コーティングに対しても有用です。我々は機能性膜の作製(図3)に特に注目していますが、これらの表面積が比較的大きく、対流によって反応物を触媒サイトへと迅速に移動させるためです¹³。ミクロンサイズの細孔のために拡散限界が最小となり、流量を変化させると膜内での滞留時間が制限され、反応の程度を制御することができます。

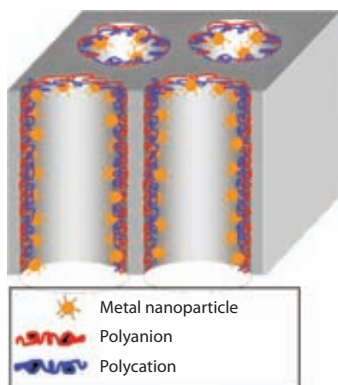


図3 LbL積層法によって多孔質膜中に固定された触媒金属ナノ粒子の概略図。アメリカ化学会の許可を得て掲載¹⁴。

膜細孔におけるLbL吸着は、ポリアニオン、ポリカチオン、洗浄液を単に膜に流し込むだけで生じます。クエン酸でコーティングされた金属ナノ粒子をポリアニオンとして用いると、図4に示すように、高密度の分散性の高いナノ粒子が膜細孔内に得られます¹⁴。この吸着は高分子中空繊維膜だけでなく、無機物や高分子の平坦な膜でも生じます¹⁴⁻¹⁶。粒子の凝集を回避することは、高触媒性表面領域やナノ粒子の特殊な電気的性質を維持する上で重要です。

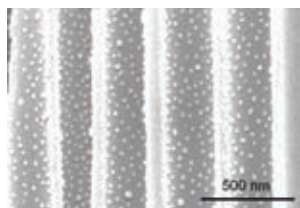
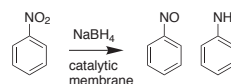


図4 PAA/PAH/Auナノ粒子フィルムでコーティングされた多孔質アルミナ膜のSEM断面像。金ナノ粒子はクエン酸で安定化されています。アメリカ化学会の許可を得て掲載¹⁴。

注目すべきことに、LbL膜にコーティングされたナノ粒子の触媒活性は、溶液中のナノ粒子と基本的には同じです。さらに、膜を通過する流量を制御することで生成物の分布を変えることができます。例えば、ニトロベンゼンを NaBH_4 で還元すると(スキーム1)、膜を通過する液体の流量が $0.015 \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ のとき、ニトロソベンゼン24%、アニリン73%となりますが、10倍の流速では、ニトロソベンゼン47%、アニリン49%という結果が得られます¹⁴。還元段階で膜中での時間が短いほど、有用なニトロソベンゼンが多く生成します。また、流速を変化させた結果、ニトロソベンゼンはニトロベンゼンがアニリンへと還元される際の中間生成物であることが明らかになりました。流速が速ければニトロソベンゼンがより多く得られるかもしれませんが、ある限界値を境に、出発物質の多くが未反応のまま残ってしまうでしょう。



スキーム1 ニトロベンゼンのニトロソベンゼンとアニリンへの還元

さらに、LbL法は酵素を膜中に固定するためにも利用されます¹⁷⁻¹⁸。ある例では、高分子電解質との静電相互作用によって酵素が安定化し、その活性が維持します。マイクロ流体チップ中にトリプシンをLbLで固定化し、質量分析法による分析の前にタンパク質を消化するシステムの開発に取り組んだ研究が2、3例あります¹⁹。しかし、これらのチップでは拡散距離が $100 \mu\text{m}$ にも達するため、消化速度が制限される場合があります。一方で、膜での拡散距離は多くの場合 $1 \mu\text{m}$ より短いため、より完全で迅速な消化が可能です。我々はナイロン膜(細孔径は $0.45 \mu\text{m}$)にPSSとトリプシンの1層のみを吸着させたものを用いて、タンパク質を急速に消化する膜反応装置を作製しました¹⁸。このLbL法により、膜の細孔 cm^2 当たり約 11 mg のトリプシンが堆積しましたが、これは溶液ベースのタンパク質消化による一般的なトリプシン濃度の約450倍も大きな値です。酵素の自己消化を避けるために液中消化では低濃度のトリプシンを用いますが、膜固定法の場合では自己消化を抑制することができます。

LbL積層法によって修飾した膜中のトリプシン濃度が高いと、質量分析(MS)用にタンパク質の迅速かつ効率的な消化が可能になります。膜中の α -カゼインを消化後、膜内での滞留時間が0.8秒と短い場合でもゲル電気泳動法では残留タンパク質は全く検出されませんでした。さらに、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析(MALDI-MS)では、膜消化の場合には52種のタンパク質分解ペプチドのシグナルが認められましたが、液中消化では37種でした。このような膜消化によって生じたペプチドの数の多さは、84%という高いアミノ酸配列カバー率を可能とし、タンパク質修飾の同定が容易になります。膜内での滞留時間がマイクロ秒オーダーと非常に短いため、非常に大きなペプチドを生成することができ、タンパク質の同定や構造研究において有用であることが証明されるでしょう。

今後の可能性

LbL積層法は、実験室段階では非常に便利で汎用性の高い方法です。しかし、特に製造という観点からすれば、多数の層を持つ膜であるために、時間と手間のかかる方法です。洗浄工程では、処理もしくはリサイクルの必要な廃液が生じます。そのため、ポリカチオンとポリアニオンによるLbL積層法の研究は20年ほど前から

本格的に始められましたが、この方法による膜の実際的な応用はそれほど進んでいるとはいえません。噴霧法によるコーティングによってLbL法は簡略化されるかもしれませんが²⁰、得られる膜構造の制御がいくらか犠牲になる可能性があります。今後、LbLの応用はそのプロセスにナノテクノロジーの技術を取り入れることによって発展を続け、特有の機能をもつ膜を利用したセンサーに技術革新をもたらすでしょう。小型で機能的かつ多機能的な優れたコーティングが、さまざまな形で可能となります。

謝辞

本研究に対する米国エネルギー省基礎エネルギー科学室(Office of Basic Energy Sciences)ならびに国立衛生研究所(GM080511)の支援に感謝いたします。

References

- (1) Decher, G. *Science* **1997**, 277, 1232.
- (2) Bertrand, P.; Jonas, A.; Laschewsky, A.; Legras, R. *Macromol. Rapid Comm.* **2000**, 21, 319.

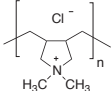
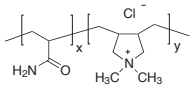
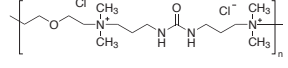
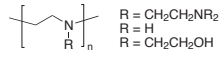
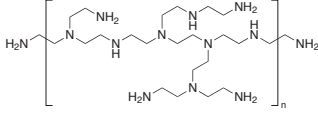
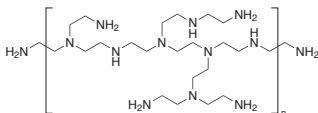
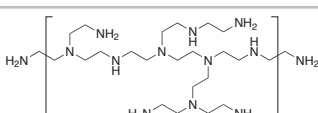
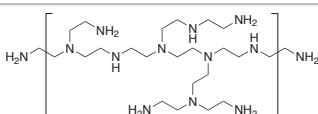
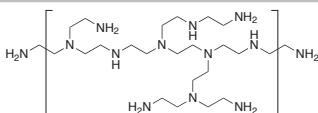
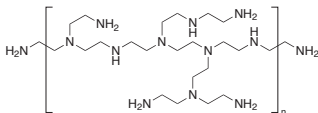
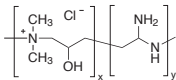
- (3) Quinn, J. F.; Johnston, A. P. R.; Such, G. K.; Zelikin, A. N.; Caruso, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 707.
- (4) Dotzauer, D. M.; Dai, J. H.; Sun, L.; Bruening, M. L. *Nano Lett.* **2006**, 6, 2268.
- (5) Becker, A. L.; Johnston, A. P. R.; Caruso, F. *Small* **2010**, 6, 1836.
- (6) Bhattacharjee, S.; Dotzauer, D. M.; Bruening, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3601.
- (7) Schlenoff, J. B.; Dubas, S. T. *Macromolecules* **2001**, 34, 592.
- (8) Lavalle, P.; Picart, C.; Mutterer, J.; Gergely, C.; Reiss, H.; Voegel, J.-C.; Senger, B.; Schaaf, P. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 635.
- (9) Hoda, N.; Larson, R. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 4232.
- (10) Dubas, S. T.; Schlenoff, J. B. *Macromolecules* **1999**, 32, 8153.
- (11) Miller, M. D.; Bruening, M. L. *Chem. Mater.* **2005**, 17, 5375.
- (12) Krasemann, L.; Tieke, B. *Langmuir* **2000**, 16, 287.
- (13) Bruening, M. L.; Dotzauer, D. M.; Jain, P.; Ouyang, L.; Baker, G. L. *Langmuir* **2008**, 24, 7663.
- (14) Dotzauer, D. M.; Bhattacharjee, S.; Wen, Y.; Bruening, M. L. *Langmuir* **2009**, 25, 1865.
- (15) Liu, G. Q.; Dotzauer, D. M.; Bruening, M. L. *J. Membr. Sci.* **2010**, 354, 198.
- (16) Lu, O. Y.; Dotzauer, D. M.; Hogg, S. R.; Macanas, J.; Lahitte, J. F.; Bruening, M. L. *Catal. Today* **2010**, 156, 100.
- (17) Smuleac, V.; Butterfield, D. A.; Bhattacharyya, D. *Langmuir* **2006**, 22, 10118.
- (18) Xu, F.; Wang, W. H.; Tan, Y. J.; Bruening, M. L. *Anal. Chem.* **2010**, 82, 10045.
- (19) Liu, Y.; Xue, Y.; Ji, J.; Chen, X.; Kong, J.; Yang, P. Y.; Girault, H. H.; Liu, B. H. *Mol. Cell. Proteomics* **2007**, 6, 1428.
- (20) Lefort, M.; Boulmedais, F.; Jierry, L.; Gonthier, E.; Voegel, J. C.; Hemmerle, J.; Lavalle, P.; Ponche, A.; Schaaf, P. *Langmuir* **2011**, 27, 4653.

高分子電解質材料

高分子電解質材料の最新情報は、www.aldrich.com/poly-jp よりご覧ください。

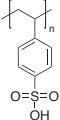
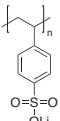
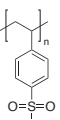
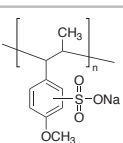
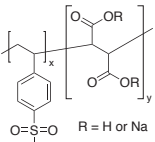
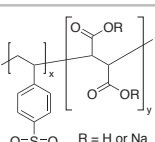
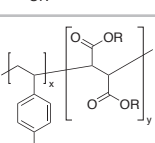
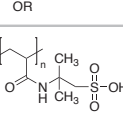
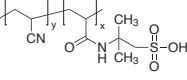
Polycations

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(allylamine), 20 wt. % in H ₂ O		average M _w ~17,000	479136-1G 479136-5G 479136-25G
Poly(allylamine), 20 wt. % in H ₂ O		average M _w ~65,000	479144-1G 479144-5G 479144-25G
Poly(allylamine hydrochloride)		average M _w ~15,000 (GPC vs. PEG std.)	283215-5G 283215-25G
Poly(2-ethyl-2-oxazoline)		average M _w ~50,000 (Polydispersity 3-4)	372846-100G 372846-500G
Poly(2-ethyl-2-oxazoline)		average M _w ~200,000 (Polydispersity 3-4)	372854-100G
Poly(2-ethyl-2-oxazoline)		average M _w ~500,000 (Polydispersity 3-4)	373974-100G 373974-500G
Poly(diallyldimethylammonium chloride), 35 wt. % in H ₂ O		average M _w <100,000 (very low molecular weight)	522376-25ML 522376-1L
Poly(diallyldimethylammonium chloride), 20 wt. % in H ₂ O		average M _w 100,000-200,000 (low molecular weight)	409014-25ML 409014-1L 409014-4L
Poly(diallyldimethylammonium chloride), 20 wt. % in H ₂ O		average M _w 200,000-350,000 (medium molecular weight)	409022-25ML 409022-1L 409022-4L

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(diallyldimethylammonium chloride), 20 wt. % in H ₂ O		average M _w 400,000-500,000 (high molecular weight)	409030-25ML 409030-1L 409030-4L
Poly(acrylamide-co-diallyldimethylammonium chloride), 10 wt. % in H ₂ O		-	409081-1L
Poly[bis(2-chloroethyl) ether- <i>alt</i> -1,3-bis[3-(dimethylamino)propyl]urea] quaternized, 62 wt. % in H ₂ O		-	458627-100ML
Polyethylenimine, 80% ethoxylated, 37 wt. % in H ₂ O	 R = CH ₂ CH ₂ NR ₂ R = H R = CH ₂ CH ₂ OH	M _w 110,000	306185-100G 306185-250G
Polyethylenimine, 80% ethoxylated, 35-40 wt. % in H ₂ O	 R = CH ₂ CH ₂ NR ₂ R = H R = CH ₂ CH ₂ OH	average M _w ~70,000	423475-50ML 423475-250ML
Polyethylenimine, ethylenediamine branched		average M _n ~600 by GPC average M _w ~800 by LS	408719-100ML 408719-250ML 408719-1L
Poly(ethyleneimine), 50 wt. % in H ₂ O		average M _n ~1,200 average M _w ~1300 by LS	482595-100ML 482595-250ML
Poly(ethyleneimine), 50 wt. % in H ₂ O		average M _n ~1,800 by GPC average M _w ~2,000 by LS	408700-5ML 408700-250ML 408700-1L
Polyethylenimine, branched		average M _n ~10,000 by GPC average M _w ~25,000 by LS	408727-100ML 408727-250ML 408727-1L
Poly(ethyleneimine), 50 wt. % in H ₂ O		average M _n ~60,000 by GPC average M _w ~750,000 by LS	181978-5G 181978-100G 181978-250G 181978-18KG
Poly(ethyleneimine), ~ 50% in H ₂ O		M _n 600,000-1,000,000	03880-100ML 03880-500ML
Poly(dimethylamine-co-epichlorohydrin-co-ethylenediamine), 50 wt. % in H ₂ O		average M _w ~75,000	409138-1L

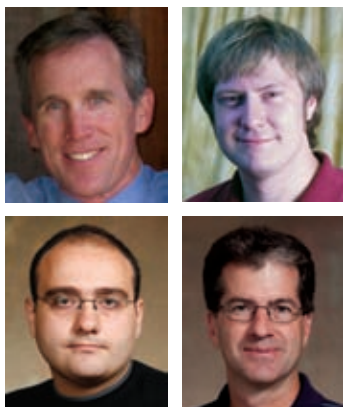
Polyanions

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(acrylic acid, sodium salt), 45 wt. % in H ₂ O		average M _w ~1,200	416010-100ML 416010-500ML
Poly(acrylic acid sodium salt)		average M _w ~2,100	420344-100G 420344-500G
Poly(acrylic acid sodium salt)		average M _w ~5,100 by GPC	447013-100G 447013-500G
Poly(acrylic acid, sodium salt), 45 wt. % in H ₂ O		average M _w ~8,000	416029-100ML 416029-500ML
Poly(acrylic acid, sodium salt), 35 wt. % in H ₂ O		average M _w ~15,000	416037-100ML 416037-500ML
Poly(vinylsulfonic acid, sodium salt), 25 wt. % in H ₂ O		-	278424-250ML 278424-1L
Poly(vinyl sulfate)		average M _w ~170,000	271969-1G 271969-5G
Poly(sodium 4-styrenesulfonate)		average M _w ~70,000	243051-5G 243051-100G 243051-500G
Poly(sodium 4-styrenesulfonate), 30 wt. % in H ₂ O		average M _w ~70,000	527483-100ML 527483-1L
Poly(sodium 4-styrenesulfonate), 30 wt. % in H ₂ O		average M _w ~200,000	561967-500G
Poly(sodium 4-styrenesulfonate)		average M _w ~1,000,000	434574-5G 434574-100G 434574-500G
Poly(sodium 4-styrenesulfonate), 25 wt. % in H ₂ O		average M _w ~1,000,000	527491-100ML

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(4-styrenesulfonic acid), 18 wt. % in H ₂ O		M _w ~75,000	561223-100G 561223-500G
Poly(4-styrenesulfonic acid), 30 wt. % in H ₂ O		M _w ~75,000	561231-100G 561231-500G
Poly(4-styrenesulfonic acid), 30 wt. % in H ₂ O		M _w ~200,000	561258-250G
Polyanetholesulfonic acid		average M _w 9,000-11,000	444464-5G 444464-25G
Poly(4-styrenesulfonic acid-co-maleic acid)		average M _w ~20,000	434558-250G
Poly(4-styrenesulfonic acid-co-maleic acid), 25 wt. % in H ₂ O		M _w ~20,000	561215-500G
Poly(4-styrenesulfonic acid-co-maleic acid)		average M _w ~20,000	434566-250G
Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid), 15 wt. % in H ₂ O		average M _w 2,000,000	191973-100G 191973-250G
Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid-co-acrylonitrile)		-	191981-10G



ナノスケールパターニングにおけるブロック共重合体の利用



Gordon S.W. Craig, Christopher J. Thode,
M. Serdar Onses, and Paul F. Nealey
Department of Chemical and Biological Engineering
University of Wisconsin-Madison
1415 Engineering Drive, Madison, WI 53706 (USA)
Email: nealey@engr.wisc.edu

はじめに

十一年以上前から、ブロック共重合体はナノスケールパターニング用の自己組織化材料として非常に大きな関心を集めています¹。その理由として、ブロック共重合体が平衡状態で配向性の形態を示す明瞭かつナノサイズのドメインに組織化する傾向を持つことが挙げられます²。薄膜(100 nm未満)の場合、こうした形態は本来、ラメラ状、シリンダー状、または球状であることが一般的ですが、大きさが5 ~ 50 nmの規則的に配列した直線や点の形状を作ることができます。こうした規則性配列は、ナノスケールパターニングや他の技術において、テンプレートとして利用可能です。一般的に、共重合体のブロックの1つを除去することで、残った物質をソフトエッチング用マスクとして利用できます。このようなブロック共重合体材料系の例としては、ポリスチレン-*block*-ポリブタジエン(PS-*b*-PB、ポリブタジエンがオゾンによって選択的に除去)¹、PS-*block*-ポリラクチド(ポリラクチドが選択的に化学分解)³、PS-*block*-ポリジメチルシロキサン⁴やPS-*block*-ポリフェロセニルジアルキルシアン系⁵(PSが反応性イオンエッチング(RIE)によって選択的に除去)などが挙げられます。

中でも、ナノスケールパターニングの研究に最もよく使用されているブロック共重合体は、ポリスチレン-*block*-ポリメチルメタクリレート(PS-*b*-PMMA)です。PMMAドメインは紫外線に暴露することで選択的に除去され⁶、残った物質が下地の基板をエッチングするテンプレートになります⁷。PS-*b*-PMMAにはまた、アニール温度(190 ~ 230°C)におけるPSとPMMAの表面エネルギーが驚くほど近いという利点もあります⁸。両者の表面エネルギーが非常に近いため、いずれかのブロックが膜表面に留まるような大き

な駆動力が働かず、形態のパターニングを膜全体に行うことができます。また、PS-*b*-PMMAを用いた研究によって、シリンダー状のドメインの直径をブロック共重合体の分子量(M_n)に応じて選択的に14 ~ 50 nmに調整できることがわかっています⁹。PSとPMMAのホモポリマーをPS-*b*-PMMAに加えたポリマーブレンドを用いてもシリンダーの直径を変えることができ、ブロック共重合体に加えたホモポリマーの相対量と M_n に応じて、その直径とドメイン間隔は、純粋なPS-*b*-PMMAの値に対して、-10%から+150%の範囲をとることができます⁶。

ブロック共重合体ドメインの自己組織化配列

組織化したブロック共重合体ドメインによるパターン形成では、基板に対して垂直なラメラ構造もしくは平行なシリンダー構造のいずれでも直線構造を作ることができます。さらに球状、あるいは基板に対して垂直なシリンダーを用いてスポットを作ることができます。PS-*b*-PMMAの利点の1つは、アスペクト比が大きく垂直なドメインが得られることであり、パターン転写には好都合です。垂直構造を組み立てるには、濡れ挙動に関する表面とポリマーの相互作用⁸、膜の厚さ¹⁰、アニール温度^{11,12}などの制御が一般的に必要です。表面の化学的修飾によってPS-*b*-PMMAの濡れ性に関する相互作用を制御する標準的な方法は、スチレンとメチルメタクリレートからなるランダム共重合体(P(S-*r*-MMA))ブラシをシリコン基板上にグラフト化した Mansky らの独創的な仕事の基本になっています⁹。P(S-*r*-MMA)中のスチレンの比率(F_S)を適切にすることで、濡れ挙動に関して、P(S-*r*-MMA)はPS-*b*-PMMAのどちらのブロックに対しても非選択的となります。**図1**に概略を示したように、P(S-*r*-MMA)は官能性モノマーと開始剤との組み合わせで簡単に合成できます。ヒドロキシル基末端を持つポリマーブラシは、遊離ヒドロキシル基を持つ官能性開始剤を用いて、ニトロキシド媒介重合(NMP: nitroxide-mediated polymerization)によって合成できます(**図1a**)^{13,14}。また、酸化物表面へのグラフト化や、側鎖官能基による架橋マットの形成が可能な共重合体は、NMPあるいはフリーラジカル重合法によって得られます^{13,14}。さらに、これらの物質を用いて、脱水反応や架橋不溶性マットの形成によって表面に非選択的ブラシを形成することも容易に可能です(**図1b**の**Method 1**)。あるいは、octadecyltrichlorosilaneの自己組織化単分子層(SAM: self-assembled monolayer)をX線照射することによっても非選択的表面が得られますが、この場合のSAMの濡れ性は照射量によって決まります(**図1b**の**Method 2**)^{15,16}。どちらの方法でも、基板が非選択的となるような処理の後、ブロック共重合体膜を基板上にスピニングし、アニールによってその形態が平衡状態に達するまで組織化を進めます。

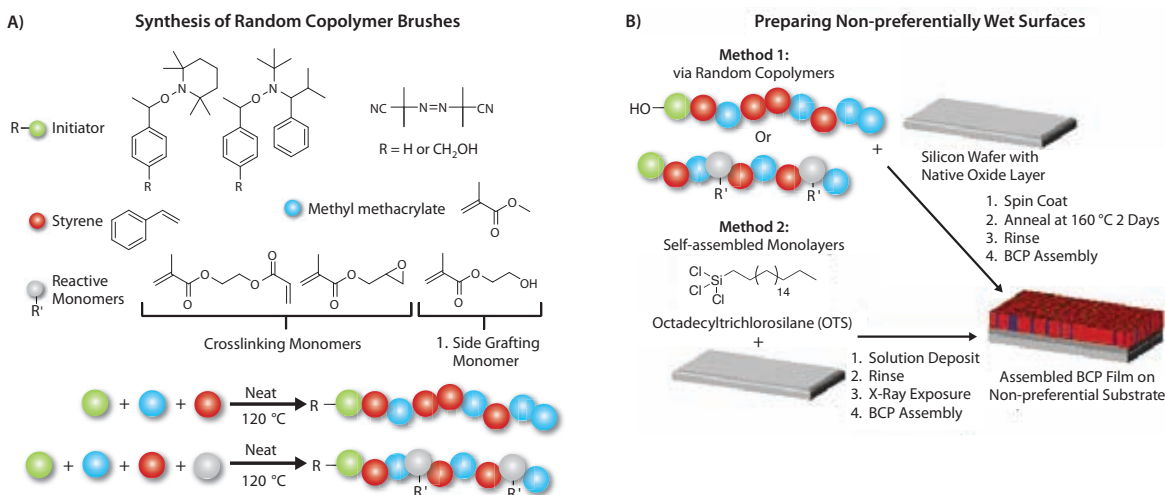


図1 ランダム共重合体の合成(A)と非選択的な表面の調製に用いられる2種類の方法(B)。非選択的な表面は、ランダム共重合体のスピンコーティングとアニール(Method 1)、もしくは、自己組織化単分子層の作製とX線照射(Method 2)で形成されます。非選択的な表面の調製後、ブロック共重合体(BCP)を表面にスピンコーティングし、平衡状態の形態に達するまでアニールを行います。

非選択的な表面処理の利用に適した F_{St} は、ランダム共重合体のブラシやマットの上に組織化するPS-*b*-PMMAの形態に依存します。ラメラ形成PS-*b*-PMMAの自己組織化の場合、スチレンとメチルメタクリレートとのランダム共重合体(P(*S-r*-MMA))が組織化PS-*b*-PMMAに対し非選択的であるためには、その F_{St} が0.45 ~ 0.57の範囲になければなりません^{8,13,17}。これに対して、PSまたはPMMAのシリンドラーを形成するPS-*b*-PMMAの非選択的 F_{St} の範囲は、図2の走査電子顕微鏡(SEM)写真に示したように、それぞれ0.55 ~ 0.57、0.59 ~ 0.72です¹³。一方、PS-*b*-PMMA膜の厚さも、厚さ全体に及ぶ垂直ドメインの組織化に大きな影響を与えます。垂直ドメインは、膜厚が13 ~ 40 nmのときに容易に得られますが¹⁷、より厚い(最大300 nm)膜の場合、垂直に配向したドメインを得るには F_{St} やアニール温度を精密に制御する必要があります¹¹。シリンドラー状ドメインのポリマーを除去して作られたブロック共重合体の多孔質膜は、MOSFET¹⁸、量子ドット^{19,20}、高表面積コンデンサ²¹、光電池デバイス²²、多孔質膜²³、磁性ナノワイヤー²⁴、ビットパターンメディア²⁵などの数多くの応用例におけるテンプレートとして用いられています。

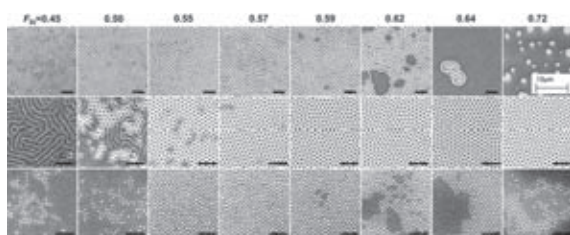


図2 P(*S-r*-MMA) ブラシ中のスチレンのモル分率(F_{St})がPS-*b*-PMMAの自己組織化フィルムの配向に与える影響。SEM画像は、ラメラ形成(上)、PMMAシリンドラー形成(中)、PSシリンドラー形成(下)のPS-*b*-PMMAにそれぞれ対応しています。黒のスケールバーの長さは200 nmです。ACSの許可を得て掲載¹³。

ブロック共重合体ドメインの誘導自己組織化

ブロック共重合体ドメインの自己組織化を応用した例はすでに数例あり、科学的にも非常に興味深いものです。しかし、ビットパターンメディアや集積回路²⁷などの一部の応用例では、組織化し

たドメインの位置や形状の制御が必要となります。化学パターンニングを用いた誘導組織化は、下地の基板上の微細形状に一致するようにドメインを配列させることのできるロバストな方法です。誘導組織化のプロセスは、リソグラフィによる化学パターンを作製することから始まります。過去に行った誘導組織化プロセスの流れの一例を、図3の左端に示しました²⁸。この方法では、シリコンウエハ上にPSブラシを均一にグラフト化します。さらに、PSブラシをフォトレジストでコーティングし、続いてこのフォトレジストをリソグラフィによってパターン化し、現像します。その後、PSブラシの露出部分が酸化されるように、基板を酸素プラズマで処理します。残留フォトレジストの除去により、PSブラシの酸素プラズマに暴露された部分がPS-*b*-PMMA中のPMMAブロック内で選択的に高い濡れ性をもち、暴露されなかった部分がPSブロック内で選択的に高い濡れ性をもつような化学パターンが得られます。化学パターンニングの後、PS-*b*-PMMAの薄膜をその上にスピンコーティングし、さらにアニールを行います。アニールの間にブロック共重合体が化学パターンの存在下で平衡化し、異なるパターン領域における選択的な濡れ性によって、図3(シリンドラー)および図4(ラメラ)のSEM画像に示すようなPS-*b*-PMMAドメインの組織化が誘導されます。

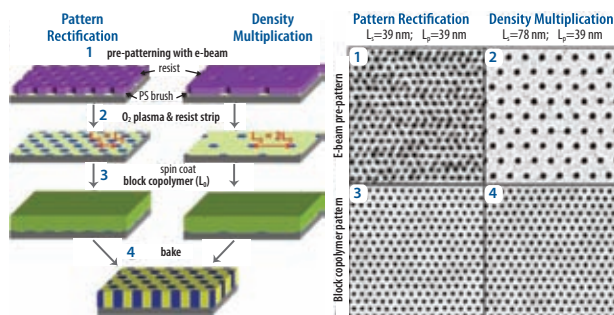


図3 左側の図は、シリンドラー形成PS-*b*-PMMAの誘導組織化における化学パターン作製プロセスの概略図で、パターン密度を高倍化した場合(右)と、しなかった場合(左)を表しています。右側の図は、1 ~ 2) パターン化したフォトレジストのSEM画像と3 ~ 4) 対応する上位のパターンによって決定されるプレパターン上のブロック共重合体フィルムのSEM画像です²⁸。

図4の概略図に示すように、出発物質に架橋ポリマーブラシを使って化学パターンを作ることでもできます²⁹。架橋マトを用いる利点には、まず、レジストトリミング技術(trim etch)が利用可能になり、パターン線幅 W などのパターン形状の大きさを細かく制御できるようになる点があります。次に、パターン形状の化学的性質とパターン以外の化学的性質とを個々に扱える点があります。例えば、図4の概略図では、化学パターンの赤いガイド線は架橋PSであり、それ以外の化学パターンはP(S-*r*-MMA)ブラシ(誘導組織化用に特別に調製した組成のもの)です。3つ目の利点は、PSガイド線の架橋密度が高いために、架橋PSの化学的性質はフォトリソパターンニング処理や用いる化学物質による影響を受けず、そのためより堅牢であることです。

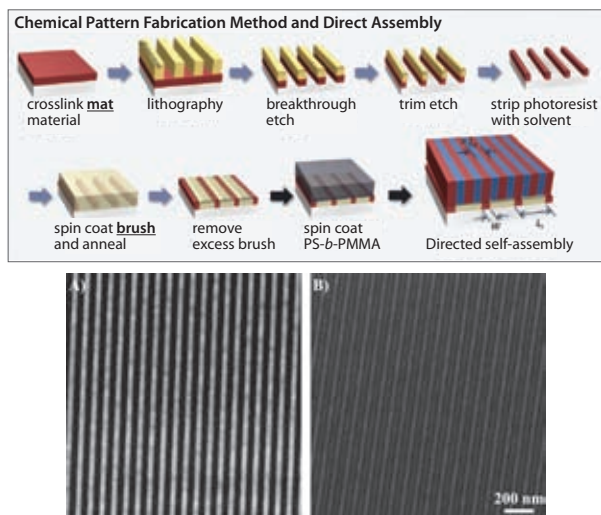


図4 ラメラ形成PS-*b*-PMMAを利用して高密度化を行った、化学パターン製造プロセスの概略図²⁹(アメリカ化学会の許可を得て掲載)。
A) パターン化されたフォトリソ(周期80 nm)のSEM画像、B) A)のパターンニング上に作製したブロック共重合体膜(周期40 nm)のSEM画像。

最近の研究から、化学パターンによって組織化ブロック共重合体の最表面の形状密度が化学パターンによる形状密度の整数倍になるように、ブロック共重合体の組織化を誘導できることが明らかになっています^{7,30}。誘導組織化の初期の研究では、例えば図3の左端の概略図や、図3a、図3cのSEM画像に見られるような、組織化ドメインと化学パターンの形状の1:1の対応に重点が置かれていました^{31,32}。1:1の誘導組織化は、先端リソグラフィの微細構造の大きさや形の均一性に関して多くの利点があると思われますが^{33,34}、化学パターンよりも密度の高いブロック共重合体の組織化が強く求められており、その結果、現在のリソグラフィ技術よりも高い解像度の実現が可能になるでしょう。高密度化誘導組織化の一般的な方法を、図3の右(シリンダー)、図4の上(ラメラ)、図5の左(より複雑な、デバイスを想定した構造)に示しました。いずれの場合も、化学パターンの形状の間隔 L_s は、バルクブロック共重合体中のドメイン間隔 L_0 のほぼ整数倍です。ブロック共重合体ドメインが組織化するとき、共重合体の特定ブロックのドメインが化学パターンのガイド線と一致し、同じタイプのドメインがガイド線の間に挿入されるように組織化されることになります。高密度化を伴う誘導組織化の結果、図3dのPS-*b*-PMMAのシリンダーは、誘導組織化に用いた図3bの化学パターンのパターン化スポットよりも密度が4倍高くなっています。同様に、図4bのPS-*b*-PMMAラメラは、図4aの化学パターンにおける架橋PSのガイド線より密度が2倍高くなっています。図4bの組織化PSドメインで交互に表れている明るい部分と暗い部分は、それぞれ組織化PS-*b*-PMMAの下地である化学パターンの架橋PSと

P(S-*r*-MMA)ブラシに対応しています。

図5にも高密度化を伴う誘導組織化のSEM画像を示しましたが、この場合の組織化構造は、ブロック共重合体の誘導組織化のもう1つの重要な可能性、つまり、デバイス指向の構造への組織化が可能であることを実証しています³⁵。平行線やスポットの六角形配列など、自然界に存在する構造を利用した優れた用途はたくさんありますが、先端リソグラフィにおける多種多様な応用には、線分、直角、ジョグ(段差)、T字接合、スポットの周期性配列、独立した線やスポットなどのより複雑な形状が必要です³⁶。これまでの研究から、高密度化を伴わずに化学パターン上のブロック共重合体の組織化を誘導することで、これら1つ1つの構造の作製が可能であることが明らかになっています^{34,37}。最近では、高密度化によっても図5のSEM画像にみられるような折れ曲がり、ジョグ、T字接合、line terminationをはじめとする多くの微細構造の作製が可能であることが報告されています³⁵。

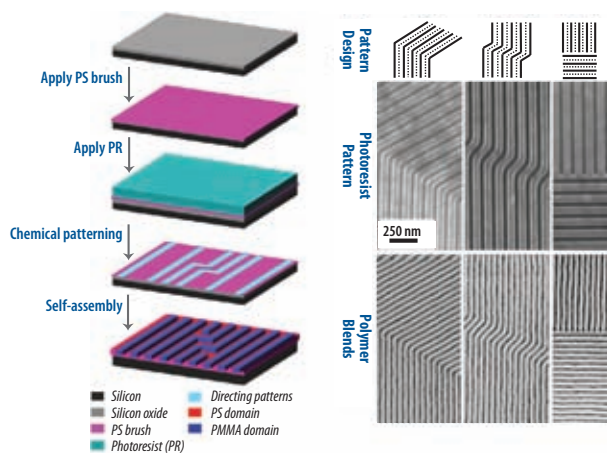


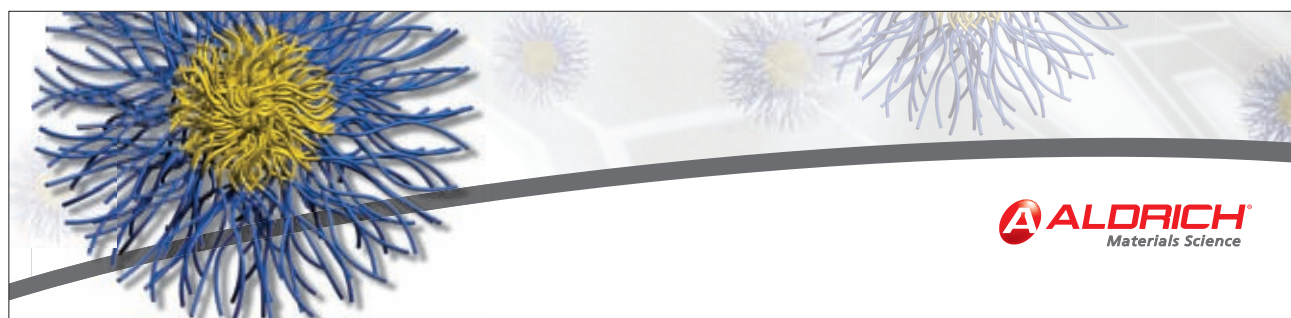
図5 左図はブロック共重合体をデバイス指向の形状へ高密度化を伴って誘導組織化させるプロセスの概略図。右図は、化学パターンのデザイン図(上)、フォトリソパターンのSEM画像(中)、デバイス指向構造に誘導組織化された、対応するブロック共重合体とホモポリマーの3元ポリマーブレンド(下)³⁵。

結論

誘導組織化の研究とその応用は、過去10年間で非常に大きな進歩を遂げましたが、研究や開発の新たなチャンスはまだ多く残っています。例えば、誘導組織化の研究の多くは、上述の研究を含め、PS-*b*-PMMAを用いています。これまでに目覚ましい成果が得られている一方で、いくつかの用途には有機金属やシリコンを含有するブロック共重合体など、他のブロック共重合体系を用いる方が適切であると考えるのが妥当です。同様に、PS-*b*-PMMAよりも小さなドメイン構造へと組織化できるブロック共重合体系を用いる方が有用な場合もあるでしょう。このように、ブロック共重合体の誘導組織化は、新たな科学的発見のみならず、現在用いられているプロセスに関する技術的進歩の点においても、いまだ大きな探求の可能性を残した分野なのです。

References

- (1) Park, M.; Harrison, C.; Chaikin, P. M.; Register, R. A.; Adamson, D. H. *Science* **1997**, 276, 1401-1404.
- (2) Bates, F. S.; Fredrickson, G. H. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1990**, 41, 525-557.
- (3) Olayo-Valles, R.; Guo, S.; Lund, M. S.; Leighton, C.; Hillmyer, M. A. *Macromolecules* **2005**, 38, 10101-10108.
- (4) Jung, Y. S.; Chang, J. B.; Verploegen, E.; Berggren, K. K.; Ross, C. A. *Nano Lett.* **2010**, 10, 1000-1005.
- (5) Ross, C. A.; Jung, Y. S.; Chuang, V. P.; Ilievski, F.; Yang, J. K. W.; Bitá, I.; Thomas, E. L.; Smith, H. I.; Berggren, K. K.; Vancso, G. J.; Cheng, J. Y. *J. Vac. Sci. Technol., B* **2008**, 26, 2489-2494.
- (6) Stuenkel, K. O.; Thomas, C. S.; Liu, G. L.; Ferrier, N.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2009**, 42, 5139-5145.
- (7) Ruiz, R.; Kang, H.; Detcherry, F. A.; Dobisz, E.; Kercher, D. S.; Albrecht, T. R.; de Pablo, J. J.; Nealey, P. F. *Science* **2008**, 321, 936-939.
- (8) Mansky, P.; Liu, Y.; Huang, E.; Russell, T. P.; Hawker, C. *Science* **1997**, 275, 1458-1460.
- (9) Xu, T.; Kim, H. C.; DeRouchey, J.; Seney, C.; Levesque, C.; Martin, P.; Stafford, C. M.; Russell, T. P. *Polymer* **2001**, 42, 9091-9095.
- (10) Suh, K. Y.; Kim, Y. S.; Lee, H. H. *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 1253-1256.
- (11) Han, E.; Stuenkel, K. O.; Leolukman, M.; Liu, C. C.; Nealey, P. F.; Gopalan, P. *Macromolecules* **2009**, 42, 4896-4901.
- (12) Ji, S. X.; Liu, C. C.; Lao, W.; Fenske, A. L.; Craig, G. S. W.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2011**, 44, 4291-4300.
- (13) Han, E.; Stuenkel, K. O.; La, Y. H.; Nealey, P. F.; Gopalan, P. *Macromolecules* **2008**, 41, 9090-9097.
- (14) In, I.; La, Y. H.; Park, S. M.; Nealey, P. F.; Gopalan, P. *Langmuir* **2006**, 22, 7855-7860.
- (15) Peters, R. D.; Yang, X. M.; Kim, T. K.; Sohn, B. H.; Nealey, P. F. *Langmuir* **2000**, 16, 4625-4631.
- (16) Peters, R. D.; Yang, X. M.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2002**, 35, 1822-1834.
- (17) Ham, S.; Shin, C.; Kim, E.; Ryu, D. Y.; Jeong, U.; Russell, T. P.; Hawker, C. J. *Macromolecules* **2008**, 41, 6431-6437.
- (18) Chang, L.-W.; Wong, H.-S. P. In Proc. of SPIE 2006; 2006; pp 615611-1 - 615611-6.
- (19) Zhang, Q. L.; Xu, T.; Butterfield, D.; Misner, M. J.; Ryu, D. Y.; Emrick, T.; Russell, T. P. *Nano Lett.* **2005**, 5, 357-361.
- (20) Park, J. H.; Khandekar, A. A.; Park, S. M.; Mawst, L. J.; Kuech, T. F.; Nealey, P. F. *J. Cryst. Growth* **2006**, 297, 283-288.
- (21) Black, C. T.; Guarini, K. W.; Milkove, K. R.; Baker, S. M.; Russell, T. P.; Tuominen, M. T. *Appl. Phys. Lett.* **2001**, 79, 409-411.
- (22) Gratt, J. A.; Cohen, R. E. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 91, 3362-3368.
- (23) Yang, S. Y.; Ryu, I.; Kim, H. Y.; Kim, J. K.; Jang, S. K.; Russell, T. P. *Adv. Mater.* **2006**, 18, 709.
- (24) Thurn-Albrecht, T.; Schotter, J.; Kastle, C. A.; Emley, N.; Shibauchi, T.; Krusin-Elbaum, L.; Guarini, K.; Black, C. T.; Tuominen, M. T.; Russell, T. P. *Science* **2000**, 290, 2126-2129.
- (25) Service, R. F. *Science* **2006**, 314, 1868-1870.
- (26) Han, E.; Stuenkel, K.; La, Y.; Nealey, P.; Gopalan, P. *Macromolecules* **2008**, 41, 9090-9097.
- (27) *International Technology Roadmap for Semiconductors - Lithography*. 2009 ed.; International SEMATECH: Austin, TX, 2009.
- (28) Ruiz, R.; Kang, H.; Detcherry, F.; Dobisz, E.; Kercher, D.; Albrecht, T.; de Pablo, J.; Nealey, P. *Science* **2008**, 936-939.
- (29) Liu, C. C.; Han, E.; Onses, M. S.; Thode, C. J.; Ji, S. X.; Gopalan, P.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2011**, 44, 1876-1885.
- (30) Tada, Y.; Akasaka, S.; Takenaka, M.; Yoshida, H.; Ruiz, R.; Dobisz, E.; Hasegawa, H. *Polymer* **2009**, 50, 4250-4256.
- (31) Kim, S. O.; Solak, H. H.; Stoykovich, M. P.; Ferrier, N. J.; de Pablo, J. J.; Nealey, P. F. *Nature* **2003**, 424, 411-414.
- (32) Peters, R. D.; Yang, X. M.; Wang, Q.; de Pablo, J. J.; Nealey, P. F. *J. Vac. Sci. Technol., B* **2000**, 18, 3530-3534.
- (33) Stoykovich, M. P.; Daoulas, K. C.; Muller, M.; Kang, H. M.; de Pablo, J. J.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2010**, 43, 2334-2342.
- (34) Stoykovich, M. P.; Muller, M.; Kim, S. O.; Solak, H. H.; Edwards, E. W.; de Pablo, J. J.; Nealey, P. F. *Science* **2005**, 308, 1442-1446.
- (35) Liu, G.; Thomas, C. S.; Craig, G. S. W.; Nealey, P. F. *Adv. Funct. Mater.* **2010**, 20, 1251-1257.
- (36) Herr, D. J. C., Update on the Extensibility of Optical Patterning Via Directed Self-Assembly. In *Future Fab International*, Dustrud, B., Ed. Montgomery Research Incorporated: San Francisco, 2006; Vol. 20, pp 82-86.
- (37) Park, S. M.; Craig, G. S. W.; La, Y. H.; Solak, H. H.; Nealey, P. F. *Macromolecules* **2007**, 40, 5084-5094.



Aldrich®「高分子材料」Web サイト

www.aldrich.com/polymer-jp

- 3,000 品目以上のモノマー・ポリマーを構造別に分類
- 生分解性ポリマーのほかに、組織工学や薬物送達用の高純度合成キットサン、セルロースなどの天然ポリマーも充実
- 精密ラジカル重合に用いられる連鎖移動剤や開始剤、配位子
- 高分子関連用語集や代表的な高分子の物性表
- 光重合開始剤の吸収スペクトルやラジカル重合開始剤の物性表

詳しくは、www.aldrich.com/poly-jp をご覧ください。



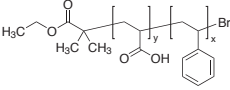
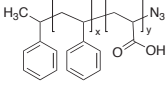
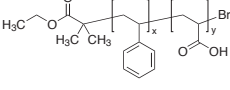
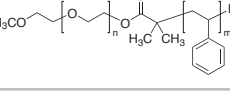
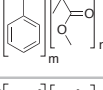
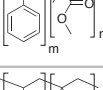
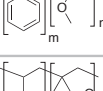
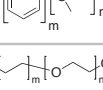
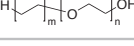
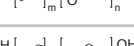
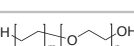
バルク供給／スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcpj@sial.com

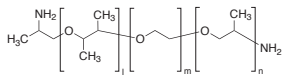
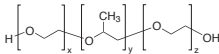
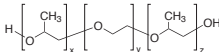
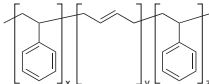
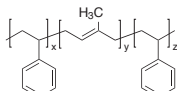
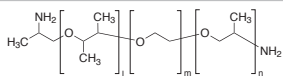
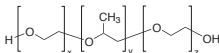
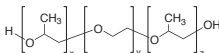
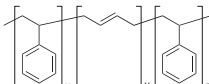
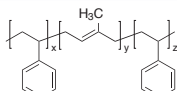
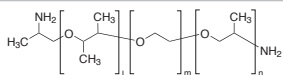
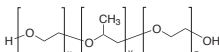
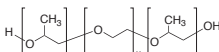
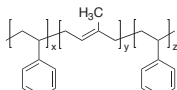
ブロック共重合体

共重合体製品の最新情報は、www.aldrich.com/poly-jp よりご覧ください。

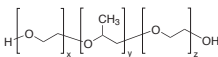
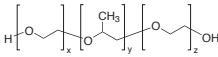
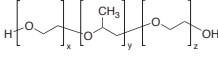
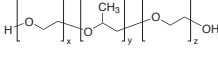
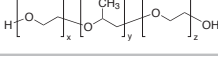
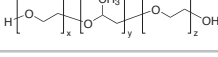
Diblock Copolymers

Name, Polydispersity	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(styrene)- <i>block</i> -poly(acrylic acid), 1.1		M_n 7,470-9,130 M_n 1,890-2,310 (poly(acrylic acid)) M_n 5,580-6,820 (polystyrene)	686794-500MG
Poly(styrene)- <i>block</i> -poly(acrylic acid), azide terminated, 1.2		M_n 5,000 (poly(acrylic acid)) M_n 15,000 (polystyrene) M_n 20,000	735892-250MG
Polystyrene- <i>block</i> -poly(acrylic acid), 1.1		M_n 83,000 average M_n 70,000 (polystyrene) average M_n 13,000 (poly(acrylic acid))	725153-500MG
Poly(styrene)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol), 1.1		M_n 21,000-30,000 (polystyrene) M_n 700-1,100 (PEG) M_n 21,000-31,000	686476-500MG
Poly(styrene- <i>block</i> -methyl methacrylate), <1.2		M_n 32,000 average M_n 10,000 (PMMA) average M_n 22,000 (polystyrene)	739553-1G 739553-5G
Poly(styrene- <i>block</i> -methyl methacrylate), <1.2		average M_n 15,000 (polystyrene) average M_n 15,000 (PMMA) average M_n 30,000	749184-1G
Poly(styrene- <i>block</i> -methyl methacrylate), <1.2		average M_n 104,000 average M_n 52,000 (polystyrene) average M_n 52,000 (PMMA)	749192-1G
Poly(styrene- <i>block</i> -methyl methacrylate), <1.2		average M_n 25,000 (PMMA) average M_n 57,000 (polystyrene) average M_n 82,000	749206-1G
Polyethylene- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~575	459003-250G
Polyethylene- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~875	458996-250G
Polyethylene- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~920	458988-250G
Polyethylene- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~1,400	458961-250G
Polyethylene- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~2,250	525901-250G

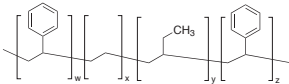
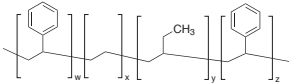
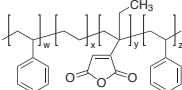
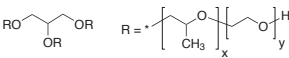
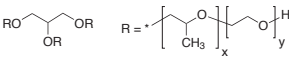
Triblock Copolymers

Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
<i>O,O'</i> -Bis(2-aminopropyl) polypropylene glycol- <i>block</i> -polyethylene glycol- <i>block</i> -polypropylene glycol		$M_n \sim 600$	14526-500ML
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average $M_n \sim 1,100$	435406-250ML
Poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)		average $M_n \sim 2,000$	435473-250ML 435473-1L
Polystyrene- <i>block</i> -polybutadiene- <i>block</i> -polystyrene		average $M_w \sim 140,000$ by GPC	182877-250G
Polystyrene- <i>block</i> -polyisoprene- <i>block</i> -polystyrene		-	432415-500G
<i>O,O'</i> -Bis(2-aminopropyl) polypropylene glycol- <i>block</i> -polyethylene glycol- <i>block</i> -polypropylene glycol		$M_n \sim 900$	14527-500ML-F
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average $M_n \sim 1,900$	435414-250ML
Poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)		average $M_n \sim 2,700$	435481-250ML
Polystyrene- <i>block</i> -polybutadiene- <i>block</i> -polystyrene		-	432490-250G 432490-1KG
Polystyrene- <i>block</i> -polyisoprene- <i>block</i> -polystyrene		$M_n \sim 1,900$	432407-500G
<i>O,O'</i> -Bis(2-aminopropyl) polypropylene glycol- <i>block</i> -polyethylene glycol- <i>block</i> -polypropylene glycol		-	14529-100G-F 14529-500G-F
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average $M_n \sim 2,000$	435422-250ML
Poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)		average $M_n \sim 3,300$	435503-250ML
Polystyrene- <i>block</i> -polyisoprene- <i>block</i> -polystyrene		-	432393-500G



Name	Structure	Molecular Weight	Prod. No.
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~2,800	435430-250ML
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~2,900	435449-250ML 435449-1L
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~4,400	435457-250ML
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~5,800	435465-250ML 435465-1L
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~8,400	412325-250G
Poly(ethylene glycol)- <i>block</i> -poly(propylene glycol)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		average M_n ~14,600	542342-250G 542342-1KG

Other Block Copolymers

Name	Structure	Molecular Weight	Composition	Prod. No.
Polystyrene- <i>block</i> -poly(ethylene- <i>ran</i> -butylene)- <i>block</i> -polystyrene		average M_w ~89,000 by GPC	-	200565-250G
Polystyrene- <i>block</i> -poly(ethylene- <i>ran</i> -butylene)- <i>block</i> -polystyrene		average M_w ~118,000 by GPC	-	200557-250G
Polystyrene- <i>block</i> -poly(ethylene- <i>ran</i> -butylene)- <i>block</i> -polystyrene- <i>graft</i> -maleic anhydride		-	maleic anhydride ~2 wt. %	432431-250G
Glycerol propoxylate- <i>block</i> -ethoxylate		average M_n ~4,000	ethoxylate 15% propoxylate 85%	373869-250G
Glycerol propoxylate- <i>block</i> -ethoxylate		average M_n ~5,300	ethoxylate 15% propoxylate 85%	373885-250G



材料科学のポータルサイト

Aldrich Materials Science Web Portal

ナノ材料/有機エレクトロニクス材料/代替エネルギー材料/
高分子材料/無機材料/ナノエレクトロニクス材料

- 新製品情報、最新テクノロジーの解説
- ニュースレター「Material Matters™」、「材料科学の基礎」
- 製品検索（構造式、化学名、CAS 番号など）
- Web 製品カタログ
- ニュースレター、E-mail ニュース定期配信の申し込み

<http://www.sigma-aldrich.com/ms-jp>

Material Matters™

世界の第一線研究者による最新トピックスやレビューをご紹介します

バックナンバータイトル

- ナノ材料とその合成方法(4-1)
- 有機および分子エレクトロニクス(4-3)
- 代替エネルギー 2(4-4)
- 最新高分子合成(5-1)
- ナノ材料(5-2)
- 生物学用材料(5-3)
- 代替エネルギー 3(5-4)
- ナノパターニングおよびリソグラフィ技術(6-1)
- 希土類化合物(6-2)
- 先端高分子材料(6-3)

定期送付のお申し込みは下記 URL から

<http://www.sigma-aldrich.com/mscatalog-jp>

または、「Material Matters 定期送付希望」と明記の上、sialjp@sial.com へ電子メールにてご連絡ください。



定期登録者
募集中!

©2012 Sigma-Aldrich Co. LLC. All rights reserved. SIGMA-ALDRICH, SIGMA, ALDRICH, SAFC, and the SAFC design are registered trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC. The A design, Material Matters and JandaJel are trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC. Irgacure is a registered trademark of Ciba Specialty Chemicals Corp. RESOMER is a registered trademark of Evonik Rohm GmbH. All other trademarks, service marks, and trade names are trademarks or registered trademarks of and are proprietary to their respective owners. Sigma brand products are sold through Sigma-Aldrich, Inc. Purchaser must determine the suitability of the product(s) for their particular use.

・本カタログに掲載の製品及び情報は2012年2月1日現在の内容であり、掲載の品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。最新の情報は、弊社Webサイト(sigma-aldrich.com/japan)をご覧ください。
・掲載価格は希望納入価格(税別)です。詳細は販売代理店様へご確認ください。
・弊社の試薬は試験研究用のみを目的として販売しております。医薬品原料並びに工業用原料等としてご購入の際は、弊社ファインケミカル事業部までお問い合わせ願います。

SIGMA-ALDRICH®

シグマ アルドリッチ ジャパン株式会社
アナリティカル&ケミストリー事業部

〒140-0002 東京都品川区東品川2-2-24 天王洲セントラルタワー4F

製品に関するお問い合わせは、弊社テクニカルサポートへ

TEL: 03-5796-7330 FAX: 03-5796-7335

E-mail: sialjpts@sial.com

在庫照会・ご注文方法に関するお問い合わせは、弊社カスタマーサービスへ

TEL: 03-5796-7320 FAX: 03-5796-7325

<http://www.sigma-aldrich.com/japan>

お問い合わせは下記代理店へ