

# 藤森科学技術振興財団 研究実施概要報告書

(西暦) 2025年 05月 30日

公益財団法人藤森科学技術振興財団  
理事長 藤森 行彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 東京大学 物性研究所

職 名 特任研究員

氏 名 Geonzon Lester Canque



## 【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書 (本紙)

添付書類 (A4 版 3 枚以内) : 研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類 : 助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合 : 支払一覧表と支払部門担当者記名捺印

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、

枠を追加いただいて構いません。

強靱な生分解性多糖ハイドロゲルの創製

(2) 本研究の期間

(西暦) 2024年4月 ～ 2025年3月

(3) 本研究の目的

ハイドロゲルの開発は、バイオテクノロジーや生物工学における広範な応用において重要である。特に、高い柔軟性と弾力性を持ち、優れた機械的特性を持つハイドロゲルは、人工筋肉や軟骨など、多くの生物医学的応用において非常に魅力的である。多くの場合、優れた機械的特性を持つハイドロゲルは、ネットワーク構造や架橋を制御・設計できる合成高分子を用いて達成されてきた。さらに、合成ポリマーベースのハイドロゲルは、時として生体適合性や生分解性を低下させることがある。一方、多糖類のような天然バイオポリマーは、高い生体適合性と生分解性を持ち、再生可能な資源から作られた環境に優しい材料として、長年注目を集めてきた。しかしながら、合成高分子とは異なり、多糖類を主成分とするハイドロゲルは機械的特性に劣ることが多い。

カラギーナンは食品用途によく使われる直鎖硫酸化多糖類で、バイオベースポリマーのモデルとして使われている。カラギーナンのゲル化特性は有名で、ランダムなコイルから二重らせんの凝集体へと構造変化し、ハイドロゲル中で三次元ネットワークを形成する。しかし、大きな変形は凝集構造を破壊し、巨視的な破壊につながる。カラギーナンの架橋効果や二重らせん構造の形成は知られているが、カラギーナンやバイオベースのハイドロゲルを強靱化することは依然として大きな課題である。本研究では、架橋点である凝集構造に共有結合的の化学架橋を導入することにより、架橋点の安定性を向上させ、高い柔軟性と強靱性、さらに生体適合性と生分解性を有する多糖類ハイドロゲルの開発を目指す。さらに、多糖類をベースとしたハイドロゲルの強靱化メカニズムを理解するために、X線および中性子散乱測定によりナノ構造と変形下のダイナミクスを調べる。

(4) 本研究の概要

本研究では、架橋点である凝集構造に共有結合的な化学架橋を導入することにより、架橋点の安定性を向上させ、高い柔軟性と強靱性、さらに生体適合性と生分解性を有する多糖類ハイドロゲルの開発を目指す。この化学架橋は、カラギーナン鎖をジビニルスルホン (DVS) で共有結合させることにより行われ、これによりその伸展性が大幅に改善される。

さらに、バイオポリマー鎖上の硫酸基と強く相互作用する  $K^+$ イオンと  $Zr^{4+}$ イオンの両方を取り込むことにより、二重らせんの著しい凝集が達成された。この相互作用により二重らせんの束が生成し、ヤング率が顕著に向上した。さらに、SAXSとWAXSによるハイドロゲルの構造解析から、 $Zr^{4+}$ イオンと  $OSO_3^-$ 基間の強い相互作用により、二重らせんの束の階層構造がハイドロゲル内に確立され、実質的な凝集とハイドロゲル内での大きな凝集体の形成につながったことが明らかになった。さらに重要なことに、大きな変形は、階層的に配置された二重らせんのひずみ誘起秩序化を引き起こし、結晶のような性質の出現を促進し、ひずみ剛性をもたらし、機械的耐久性を大幅に向上させる。これは、階層的に構造化された凝集体のひずみ誘起秩序化という概念に基づく、多糖類ベースのハイドロゲルの新しい強靱化メカニズムを提示するものである。

(5) 本研究の内容及び成果

[ハイドロゲルの開発]

図 1 に示すように、カラギーナンヒドロゲルに対する化学架橋の効果の評価した。化学架橋の存在がカラギーナンゲルの伸展性を向上させることは明らかである。一方、化学的架橋と物理的架橋の両方が存在すると、ハイドロゲルの全体的な靱性が向上し、ヤング率は約 0.8MPa であった。二重架橋ゲルの伸展性の向上は、DVS 鎖とカラギーナン鎖による化学的架橋に起因すると考えられ、この架橋により、加えられた変形を吸収する一次ネットワークとして働く物理的凝集体が強化され、ゲルの靱性の向上に寄与している。図 2 に示すように、化学架橋したカラギーナンヒドロゲルに対する塩の種類と価数の違いによる影響を評価した。最も高い靱性（応力-ひずみ曲線下面積）を示したのは 1 価の  $K^+$  であった。一方、2 価と 3 価のイオンを添加しても、二重架橋ゲルの機械的特性は向上しなかった。むしろ、イオンの過剰電荷がカラギーナンの二重らせんの凝集を阻害し、ゲルを軟化させた。一方、4 価のイオン  $Zr^{4+}$  はヤング率を増加させたが、カラギーナンが広範囲に凝集した結果、ゲルはもろくなり、図 3 (A) に示すようにハイドロゲルの濁度は著しく増加した。

ハイドロゲルの機械的特性をさらに調整するために、図 2 に示すように、KCl と  $ZrOCl_2$  の比率を変化させた。図 2 に示すように、KCl と  $ZrOCl_2$  の比率を変化させると、ハイドロゲルの濁度は著しく変化した。図 3 は、KCl/ $ZrOCl_2$  塩を用いて化学架橋したハイドロゲルの応力-ひずみ曲線を示している。 $Zr^{4+}$  を含むハイドロゲルは高いヤング率を示し、塑性変形に続いてひずみ硬化が起こり、高い応力レベルで破壊した。高いヤング率は、カラギーナン鎖の  $Zr^{4+}$  基と  $OSO_3$  基の強いイオン配位により、カラギーナンの二重らせんの剛直な束が形成されたためである。得られたバイオベースのハイドロゲルは、ハイドロゲルの伸縮性を維持しながら、最大 17MPa の破壊靱性、最大  $7.15 \text{ KJ/m}^2$  の破壊靱性、 $7.0 \text{ MJ/m}^3$  に迫る高い破壊エネルギーという驚くべき特性を示した。

SAXS および WAXS 測定により、カラギーナンヒドロゲルの構造が明らかになった。WAXS のピークは約  $0.3\text{\AA}^{-1}$  に検出され、 $0.55\text{\AA}^{-1}$  付近にブロードなショルダーがあり、これは  $20.4\text{\AA}$  の相関長に相当する。

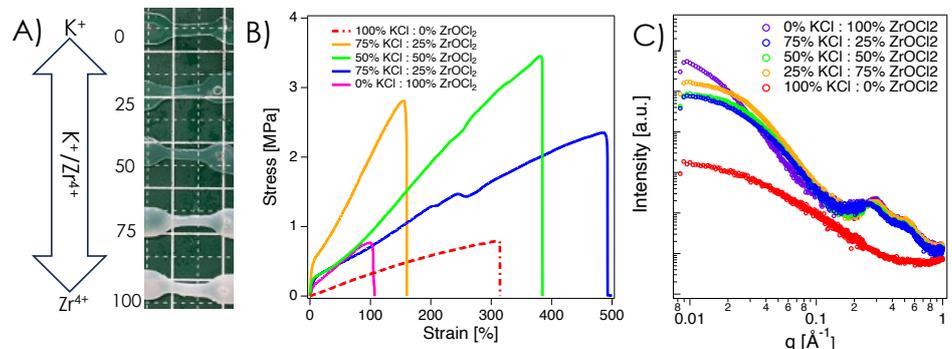


図 3. (A) 写真 (B) KCl と  $ZrOCl_2$  の比率が異なる二重架橋カラギーナンヒドロゲルの応力-ひずみ曲線と (C) 1 次元 X 線散乱プロファイル。

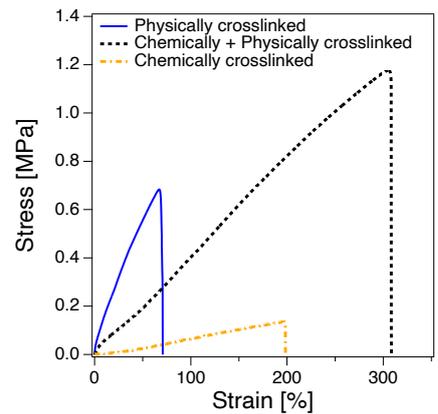


図 1. Stress-strain curve. カラギーナンヒドロゲルの化学架橋効果。

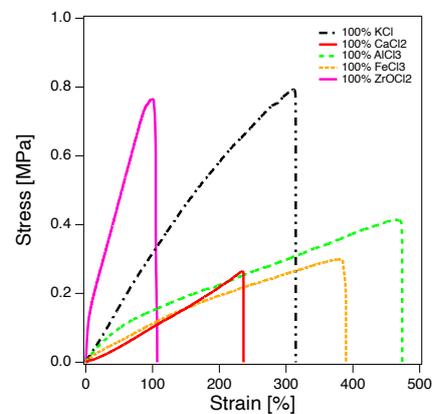


図 2. Stress-strain curve. 二重架橋ハイドロゲルの機械的性質に及ぼす塩イオンの価数の影響。

(6) 本研究の考察

4 価イオン  $Zr^{4+}$  の存在は、カラギーナンの二重らせんの著しい凝集を引き起こし、その結果、図 4 に模式的に描かれているように、階層的に構造化された二重らせんが形成される。この相互作用は実質的な凝集を引き起こし、

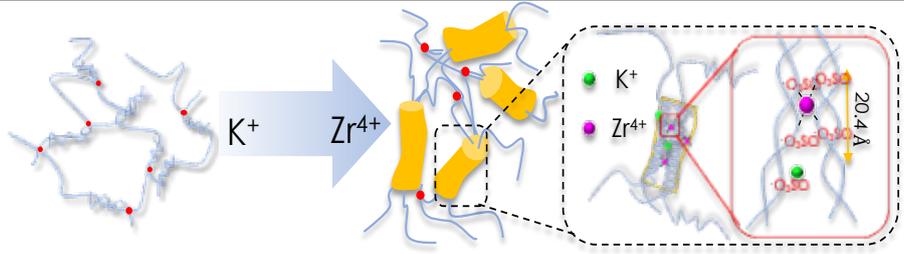


図 4.  $K^+$ イオン単独存在下での凝集体と、 $Zr^{4+}$ と  $K^+$ イオンが共存する束状凝集体（黄色）の形成の模式図。赤い点は DVS による化学架橋を表す。

大きな凝集体が形成されることを、SAXS によって確認した。さらに、混合物に KCl を導入すると、水ゲルの濁度が減少し、凝集体のサイズ  $R_g$  が減少した。この文脈では、 $K^+$ の存在は、電荷スクリーニングによって一部の  $OSO_3$  基の影響を静電的に減少させ、それによって  $Zr^{4+}$ イオンによる広範な凝集を最小限に抑えらる。したがって、一価イオンと四価イオンの相互作用によって、二重らせんからなる凝集体の分散した束が発達し、バイオベースの水ゲルの剛性と全体的な靱性が著しく高まったと考えられる。

延伸下での X 線散乱測定から、変形下での強靱化メカニズムが明らかとなった（図 5）。KCl ゲルでは二重らせんの高度に秩序化された積み重ねがないため、WAXS 領域では構造現象が見られなかった。一方、0.1M[50% $ZrOCl_2$ :50%KCl]からなるゲルで観察された 2 次元散乱パターンは、延伸過程における WAXS 像と SAXS 像の両方で明瞭な特徴を示した。小角散乱像では、延伸方向に対して垂直に配向した筋が観察され、これはカラギーナンの凝集体の再配向と結晶前駆体の形成を示した。さらに、WAXS 像では、最初の円形ピークが回折スポットに変化し始め、最も高い強度が延伸方向に垂直に並んでいることがわかった。さらに、緑色の矢印で示すように、新しい回折スポットが出現した。これは、ひずみによって大きな凝集体の向きが変わり、より顕著な結晶様特性が示されたことを示唆している。このことは、より大きな凝集体が伸張方向に対して整列するにつれて、さらなる伸張が局所的な再配列を引き起こし、最初に形成された二重らせんの束の秩序化を増加させ、天然ゴムや PEG ベースの水ゲルにおけるひずみ誘起結晶化と同様の結晶様特性を示したことを示唆している。従って、これは多糖類ベースの水ゲルの新しい強靱化メカニズムを提示するものであり、二重らせんの凝集体の伸張時の階層的な反応に由来し、力学的レジームの階層性を示すものである。従って、我々の発見は、二重らせんの凝集によって形成される階層構造が、これらのバイオベースの水ゲルの機械的特性を効果的に増強することを示しており、これは簡単な戦略であり、様々な分野にわたる他のバイオポリマーへの応用に大きな可能性を示している。

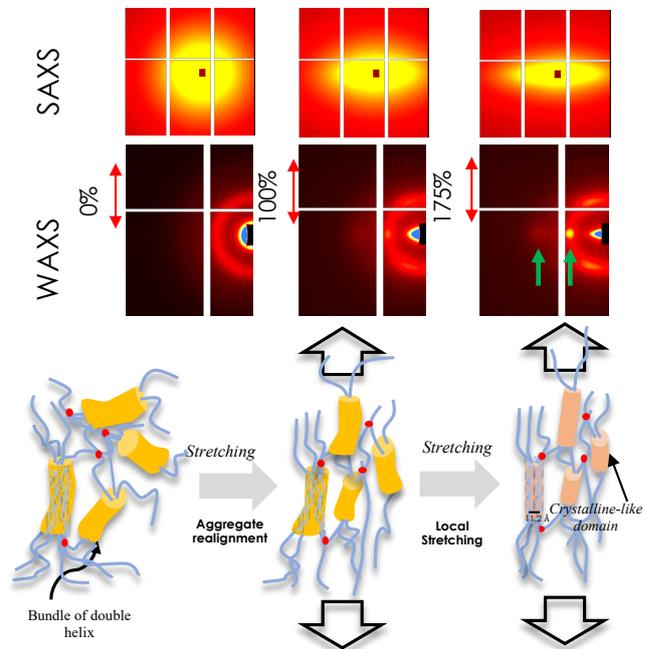


図 5. 機械的強化としてのひずみ誘起転位と強化された微結晶様 0.1M [50% $ZrOCl_2$ :50%KCl]. 二重架橋水ゲルの WAXS および SAXS パターン。

(7) 共同研究者（所属機関名、役職、氏名）

東京大学物性研究所附属， 准教授， 眞弓 皓一

(8) 本研究の成果の公表先

[国際学会]

Lester Geonzon. Biologically inspired hierarchically ordered and low entropy structured tough and stiff carrageenan hydrogels. Low Entropy Soft Matter, Hokkaido University-LeNet International Symposium, February 12-14, 2025.

[学術雑誌論文-Submitted]

Lester C. Geonzon, Hao Kou, Lixin Hou, Rando Tuvikene, Shingo Matsukawa, Koichi Mayumi, Tough and stiff bio-based hydrogels reinforced by strain-induced ordering of hierarchical structure. *Submitted*

[注] この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。