

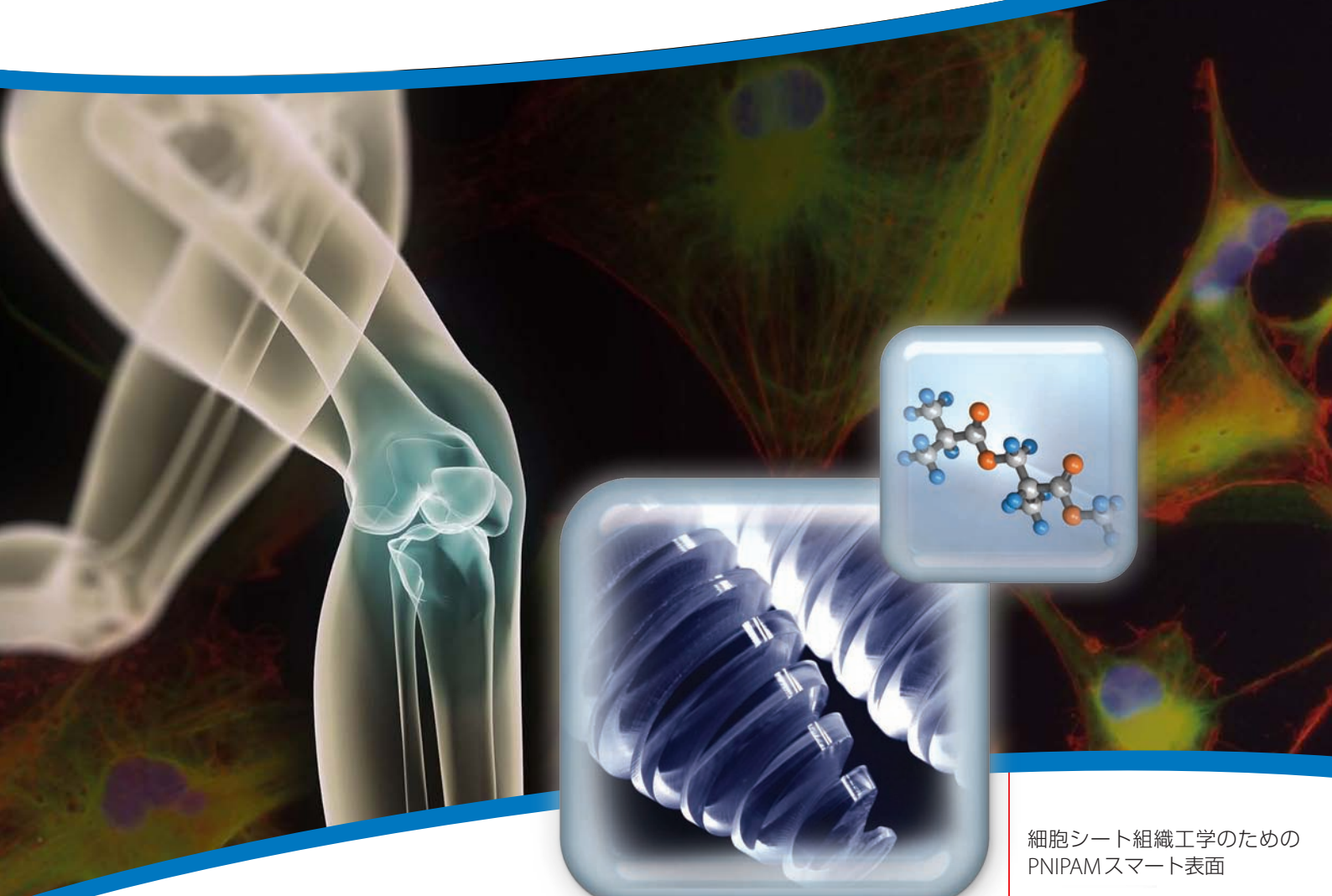
Material Matters™

Volume 5, Number 3

ALDRICH
Materials Science

生物医学用材料

Materials for Biomedical Applications



Making life better with materials that matter

細胞シート組織工学のための
PNIPAM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
지니어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

SIGMA-ALDRICH®

はじめに

2010年の第3号である今回は、「生物医学用材料」と題して、材料科学、医学、化学、生物学の境界領域における4編の興味深い研究成果を特集しました。リバプール大学のDavid F. Williams教授は、生体材料を「生体系との相互作用を目的とした、医療用デバイスに使用される無生物の材料」と定義しています。実際、生体材料が単離された物質として使用されることはほとんどなく、一般にデバイスやインプラントと共に使用されます。そして、組み立てられた生物医学デバイスへの生物学的応答が最終的にそのデバイスの成否を左右します。過去50年間にわたるこの分野の急速な発展は、材料合成技術の進歩と共に、特に生物医学用途を念頭においた材料設計に工学的原理が積極的に導入されたことが原動力となっています。本号では、こうした発展とそれを可能にした主要な材料をご紹介します。



Kaushik Patel, Ph.D.
Materials Science
Sigma-Aldrich Corporation

まず、最初の論文は、モントリオール大学のFrançoise Winnik教授と東京女子医科大学の岡野 光夫教授らによる、組織工学で用いられる培養した細胞の回収のための温度応答性グラフト材料に、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)を用いた研究に関する論文です。次に、テキサスA&M大学のMariah Hahn教授が、機能性組織の開発に利用される、生化学的信号の表示を制御可能なポリ(エチレングリコール)ヒドロゲルの2Dおよび3Dパターンニングの方法を解説します。デラウェア大学のDavid Martin教授とその共同研究者は、共役チオフェンポリマーを用いた埋め込み型電極と細胞組織との電気的な相互作用について論じます。また、コロラド大学のJames Stansbury教授とChristopher Bowman教授は、歯科修復用コンジット材料として使用されるモノマーとポリマーの開発における最近の進展を解説します。現在、コンジット材料の多くはナノスケールで設計されています。本号の締めくくりとして、UCLAのAndre Nel教授とJeffrey Zink教授が率いる研究チームが、医学へのナノテクノロジーの応用において大きな懸念事項である、ナノ材料の毒性試験のためのハイスループットスクリーニング手法について報告します。

生物医学材料は、材料科学のどの分野よりも学際的な分野であり、材料、化学工学、生物、化学などのさまざまなバックグラウンドを持つ研究者によって研究が進められています。この分野の進展には、一貫して幅広い種類の材料が入手できると同時に、専門分野間での知識移転や情報共有も極めて重要です。弊社では化学、材料科学、生物物理学など幅広い分野の科学者を擁しており、たとえば、6ページのNIPAMポリマーなどの生物医学用途に特化した新規なポリマーをはじめとする生体材料研究用製品の取り扱いに注力しています。

なお、本文の翻訳にあたっては、下記の先生方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。

独立行政法人 物質・材料研究機構 超分子グループ
有賀 克彦博士(ヒドロゲルを用いたパターンニング、共役ポリマー)

歯学博士 石原 秀一郎先生(歯科用修復材料)

独立行政法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門
小林 憲弘博士(毒性スクリーニング)

表紙について

再生/修復医学、薬物送達などの医学研究の中で最も有望とされている分野では、キーとなる生体材料の開発が重要となっています。理想的な生物医学材料とは、細胞環境との相互作用に必要な生物学的性質と、目的とする用途に要求される物理的および化学的性質の両方を備えた材料です(関節置換術の場合には強度と生物学的安定性です)。このような材料の作製は、分子レベルの研究から始まります。表紙には、医学用途のために分子レベルで調製された材料の2つの例を示しました。左に示した「bone screw」¹⁾は、ポリラクチド(右枠)とポリグリコリドからなる生分解性RESOMER®共重合体で作られています。また、刺激応答性ポリマー材料は、4ページのNIPAMの論文で論じられています。

1) 表紙中央の画像はBoehringer-Ingelheim社よりご提供いただきました。

Material Matters™

Vol. 5, No. 3

目次

生物医学用材料

はじめに	2
表紙について	2
“Your Materials Matter.”	3
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	4
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 -空間的複雑さの設計	10
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	16
歯科用修復材料開発の進展	21
ナノ材料の毒性スクリーニン グ方法	30

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2011年2月現在の内容であり、取載の品目、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ご確認いただけます。

"Your Material Matters"

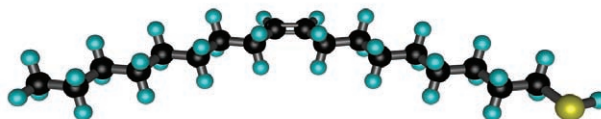


Joe Porwoll

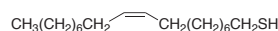
Joe Porwoll, President
Aldrich Chemical Co., Inc.

「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。

スタンフォード大学のNick Melosh教授から、*cis*-9-Octadecene-1-thiol (Aldrich 製品番号 719692)について製品化のご提案をいただきました。この化合物を用いることで、固定化する脂質膜の流動性に大きな影響を及ぼすと考えられる、不規則性自己組織化単分子層の作製が可能です。*cis*-二重結合によって疎水性アルキル鎖の向きに不均一性が生まれるため、飽和アルキルチオール分子と比較して膜の充填度が低くなり、流動性を持つ生体脂質膜に似た不規則性単分子層が生じます^{1,2}。このような単分子層は、単分子層で修飾した基板にモデル脂質膜を固定化させるための支持体として使用できます³。*cis*-9-Octadecene-1-thiolの末端チオール基を利用して、金表面への組織化⁴または各種生物学的構成要素による官能基化(たとえば、thiol-en クリックケミストリーやマレイミド⁵およびアクリロイル化合物⁶の反応性二重結合との反応の利用)が可能になります。



cis-9-Octadecene-1-thiol, 97%



Oleyl mercaptan [31494-22-1]

C₁₈H₃₆S FW 284.54

density.....0.852 g/mL, 25 °C

719692-250MG

250 mg

References

- (1) Rawicz, W.; Olbrich, K. C.; McIntosh, T.; Needham, D.; Evans, E. *Biophys. J.* **2000**, 79, 328.
- (2) Silvius, J. R. *Thermotropic Phase Transitions of Pure Lipids in Model Membranes and Their Modifications by Membrane Proteins*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1982.
- (3) Jans, K.; Van Meerbergen, B.; Reekmans, G.; Bonroy, K.; Annaert, W.; Maes, G.; Engelborghs, Y.; Borghs, G.; Bartic, C. *Langmuir* **2009**, 25, 4564.
- (4) Bain, C. D.; Troughton, E. B.; Tao, Y.-T.; Evall, J.; Whitesides, G. M.; Nuzzo, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 321.
- (5) Kosif, I.; Park, E.-J.; Sanyal, R.; Sanyal, A. *Macromolecules* **2010**, 43, 4140.
- (6) Dondoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8995.

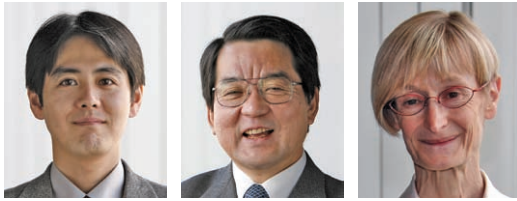
本号で特集するナノ材料

材料カテゴリー	内容	ページ
生物医学用スマートポリマー	PolyNIPAM、ポリ(ビニルアルコール)、ポリマーソームを形成するポリマー	7
生分解性ポリマー	Boehringer-Ingelheim社製RESOMER®をはじめとする生分解性ポリマー	8
ポリエチレングリコール	未修飾、単官能性、二官能性PEG	12
導電性ポリマー用モノマー	ポリピロール、ポリチオフェン合成用モノマー	19
導電性ポリマー	ポリピロール、ポリチオフェン	20
メタクリレートモノマー	メタクリレート、メタクリルアミドモノマー	25
架橋剤	アクリル、チオール、ビニル系架橋剤	26
光重合開始剤	有機光重合開始剤	28
アミン系重合開始剤	Norrish Type II型有機光重合開始剤に用いられる第三級アミン	29
各種ナノ粒子	磁性ナノ材料、量子ドット、金属酸化物/セラミックスナノ粒子、メソポーラス材料、金/銀ナノ粒子	33

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

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



Masamichi Nakayama,¹ Teruo Okano,^{1*} and Françoise M. Winnik^{2**}

¹ Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University (TWMs), Kawada-cho 8-1, Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan

² Department of Chemistry and Faculty of Pharmacy, University of Montreal, CP 6128 Succursale Centre Ville, Montreal QC Canada H3C 3J7

Email: *tokano@abmes.twmu.ac.jp **francoise.winnik@umontreal.ca

はじめに

組織工学(ティッシュエンジニアリング)は、損傷または罹患した器官や組織(例えば血管や膀胱)の治療における重要な手法となりました¹。しかしながら、いまだに残る大きな課題、特に細胞密度の高い組織の構築や移植後の炎症の問題を克服する必要があります。現在、組織工学の有望な手法として、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM, Aldrich 製品番号 535311) をグラフトした細胞培養表面を利用する方法があります²。その基本的な考え方は、温度の切り替えのみによってPNIPAMで改質した基板への細胞の接着/脱着を実現するというものです(図1)。

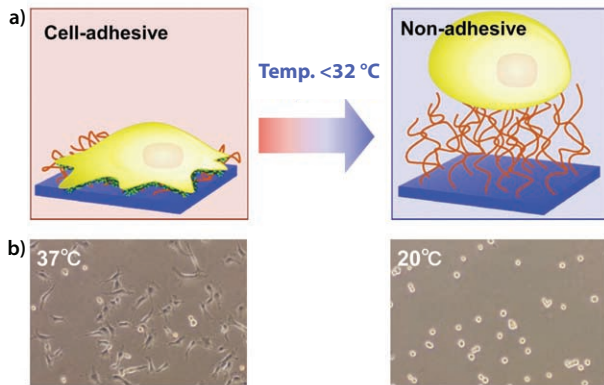


図1 (a)ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)グラフト表面への細胞の接着(37°C)と脱着(20°C)を示す概略図。細胞の回収は、温度を下げるだけで行うことができます。(b)37°Cと20°Cにおける、PNIPAMをコーティングした培養皿上の内皮細胞の顕微鏡写真。左の写真に見られる伸張した細胞形状は基材表面に接着している特徴を示し、右の写真で見られる丸みのある細胞形状は溶液中の遊離した細胞の特徴を示しています。

培養した細胞は、培養皿一面に増殖した状態(コンフルエント状態)に達したのちに、細胞培養温度を37°Cから20°Cに下げただけで、生体組織に似た細胞の単層すなわち「細胞シート」の形でPNIPAM修飾表面から剥離・回収することができます。この細胞操作技術によって、生分解性ポリマーの足場を使用せずに細胞シートを宿主組織に移植できるため、従来の組織工学の大きな制約が克服されます。本稿では、水溶液中のPNIPAMの性質について簡単に説明した後、このプロセスの基礎をなす化学的性質、特に多機能細胞シートを得るために使用する改質表面の設計と作製を中心に解説します。

ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) : ユビキタススマートポリマー

PNIPAMは、クロロホルム、アセトン、メタノールをはじめとする各種アルコールなどの有機溶媒に溶解します。また、溶液が適度な低温に保たれる限り、水にも溶解します。PNIPAM水溶液を32°C(曇点(CP: Cloud Point)または下限臨界溶液温度(LCST: Lower Critical Solution Temperature))以上に加熱すると、透明な溶液が瞬時に乳白色の懸濁液に変わります。この現象は可逆的で、32°C未満に冷却すると直ちに透明な溶液に戻ります³。1960年代後半に、HeskinsとGuilletによって水/PNIPAM系の相図が初めて発表されましたが、これは、PNIPAM濃度の関数としての相転移温度を測定することで作成されたものです⁴。これとほぼ同時に、架橋した網目構造PNIPAM(ゲル)も水中で特異な性質を示すことが明らかになっています。すなわち、このゲルは冷水中で大きく膨潤しますが、32°Cを超えて加熱すると直ちに収縮します。PNIPAM溶液の場合と同様にゲルの挙動は可逆的で、32°C未満に冷却すると直ちに元の体積まで膨潤します。数百回の膨潤/収縮サイクルを繰り返しても、ゲルに材料疲労の兆候は現れません。Allan S. Hoffmannはこの特異な現象に注目しました。彼は、色素や薬物の放出をはじめとする生物医学的応用に関連した現象を制御するために、温度によって引き起こされるPNIPAM誘導体の相転移を利用した、最初の研究者の1人です⁵。この先駆的な研究によって応答システム分野の基礎が築かれ、現在も引き続き研究が盛んに行われています⁶。PNIPAM水溶液が示す熱誘起相転移はそれ固有の性質ではなく、その他の多くの水溶性ポリマーが曇点を持ちます。しかし、PNIPAMは、転移の鋭敏さ、体温に近い転移温度、ポリマー自体の強固さ、およびポリマーとその相転移に関する情報が容易に入手可能であるために、今なお、生物医学分野で最もよく研究され続けている物質です。

分子レベルにおいて、巨視的な相転移は、PNIPAM鎖の脱水和とそれに続く水分子の解離した疎水性鎖の小型球状物質(より大きなメソ球状物質に凝集します)への変化に対応します(図2)^{7,8}。ただ

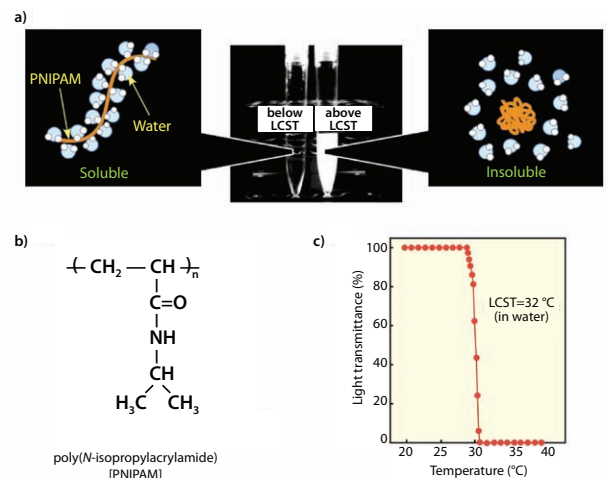


図2 ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)水溶液の温度応答性。(a)LCST以上に加熱すると、水和して伸張していたPNIPAM鎖は結合している水分子を放出しながら疎水性のグロブール状態へと変化します。(b)PNIPAMの化学構造。(c)温度の関数としてプロットしたPNIPAM水溶液の溶液透過率。LCSTは転移曲線の中点に対応します。

し、この相転移は、温度変化による分子の再配列のみに起因しているわけではなりません。その他のいくつかの要因がPNIPAMのCPに影響を与える可能性があります、その効果は必ずしも予測可能なものではありません。

分子量—曇点に対するポリマー分子量の影響について議論されています。水中のPNIPAMの曇点が分子量と直接関係していることを示す報告がある一方で、CPが逆の分子量依存性を示すという報告や、PNIPAM水溶液のCPは分子量に依存しないという報告もあります。これらの違いは、高分子鎖末端の化学的性質がCP値に大きな影響を与える比較的短いポリマー鎖 ($M_w < 20,000$ g/L) で得られた結果と比較すると、特に際立っています⁹。親水性末端基を持つポリマーは、低濃度の溶液で比較的高い曇点を示す傾向があるのに対し、疎水性末端基を持つポリマーのCPの場合、同じ条件下であればこれより通常低くなります¹⁰。*n*-オクタデシル鎖などの疎水性の強い末端基を持つPNIPAM溶液ではこの傾向は見られなくなり、水中で自己組織化してフラワーミセルや星形ミセルを形成します^{11,12}。

溶媒系—多溶媒系の存在もPNIPAMのCPに影響を与える可能性があります。たとえば室温において、広い組成範囲にわたる水/メタノール混合溶液にPNIPAMは溶解せず、共貧溶媒性 (co-nonsolvency) と呼ばれる現象を示します¹³。

塩の存在—塩の存在もPNIPAM水溶液のCPに影響を与える可能性があり、ある塩はCPを上昇させますが、別の塩を添加した場合にはCPが低下します。これらの観察結果に対して、いくつかの説明がなされています¹⁴。PNIPAMの相転移に影響を与える要因が完全に理解できれば、それらを利用して、PNIPAMを調製、最適化し、更なる応用に用いることができるようになります。しかしながらその一方で、すでにいくつかの非常に興味深い用途において、この優れたポリマー材料の利用が進んでいます。

細胞シート工学用の 温度応答性細胞培養皿

PNIPAMをコーティングした細胞培養皿は、NIPAMの2-プロパノール溶液を市販の組織培養用ポリスチレン(TCPS)製細胞培養皿に塗布した後、NIPAMモノマー (Aldrich製品番号724459)へ電子線照射(150 kV, 0.3 MGy)することによって調製します(図3)。この処理によって、NIPAMの重合とTCPS表面上における成長ポリマー鎖の共有結合グラフト化が同時に生じます。この方法はクリーンな上、スケールアップとパターンニングが容易であり、ポリマー層の厚さの微調整が可能です。ほとんどの細胞培養用途では、グラフトしたPNIPAMの膜厚は15~20 nmの範囲が必要であり、これは1.4~2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のグラフト密度に相当します¹⁵。

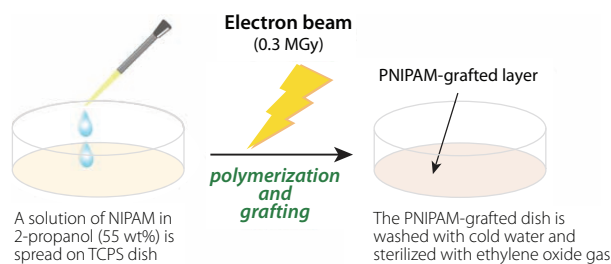


図3 ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)でグラフトした細胞培養皿の作製手順を示した概略図

通常のTCPS培養皿と同様の条件下で、さまざまなタイプの細胞が温度応答性PNIPAM培養表面上で接着して増殖します。37°Cで細胞がコンフルエントな状態に達した後、培養皿を32°C未満(通常は20°C)に冷却します。ポリマー鎖は再び水和して細胞は接着しなくなるため、細胞は連続した単一の層からなる細胞シートの形で培養表面から剥離します。従来の細胞ベースの組織工学では、細胞接着分子と細胞外マトリックス(ECM: extracellular matrix)たんぱく質を分解することで細胞を剥離回収しているために、たんぱく質分解酵素(たとえば、トリプシンやディスパーゼ)を培地に加えます。この処理は、さまざまな種類の細胞に関する特徴的な機能に不可欠な細胞膜たんぱく質に影響を与える可能性もあります。一方、温度応答性表面上で培養した細胞を回収するための酵素処理は必要ありません。したがって、回収した細胞シートは、その基底に存在するECMたんぱく質を保持したまま、新しい培養皿、他の細胞シート、または生体組織に移すことができます。現在、いくつかの細胞シート組織工学の臨床試験が進められており、角膜や歯根膜などの単一細胞シートの移植が行われています。継続中の研究には、同種および異種の細胞シートを複数用いて積層させた3次元の組織様構造(たとえば、心臓や肝臓の組織)の作製などがあります¹⁶。

異種細胞の共培養に用いられる パターンニングされた温度応答性表面

特定の組織機能を模倣するには、異種細胞間で相互作用を持ち、空間的に整列した組織構造を再構築する必要があります。一般に、細胞種が異なると接着特性と増殖特性も異なるため、複数の細胞種を1つの3次元組織構造の中に統合することは容易ではありません。多くの場合、異なる細胞種の共培養は微細パターンニングされた表面上で行われます。温度応答性を持つ微細パターンニング表面は、PNIPAMのLCSTがコモノマーによっても調節できるため、容易に作製可能です。LCSTは、親水性コモノマーとのNIPAM共重合体では32°Cより高く、*n*-メタクリル酸ブチル(BMA)などの疎水性モノマーとのNIPAM共重合体では32°C未満です。微細パターンニング表面を調製するには、BMA(Aldrich製品番号235865)の2-プロパノール溶液をPNIPAMグラフトTCPS培養皿の上に塗布します。その後、BMAを塗布した表面に、ステンレススチール製の微細パターンマスクを通して電子線を照射します¹⁷。照射した領域のあらかじめ作製しておいたPNIPAM層にBMAモノマーがグラフトされる一方、マスク領域では元のPNIPAMがそのままの状態に保たれます。照射領域の転移温度は32°C未満です。実際のLCST値は、BMAの組み込み量を制御して調節します。このパターンニング方法を、肝細胞(HC)と内皮細胞(EC)の共培養に応用した例を図4に示します。

まず、27°Cに保った微細パターンニング上にHCを播種します。この温度で脱水した疎水性のP(NIPAM-co-BMA)領域にしかHCは接着しません。PNIPAM領域は27°Cで水和し、親水性を示すために細胞は接着しません(図4a)。次に、HCが接着した後に培養皿を37°Cに加熱します。するとPNIPAM領域が疎水性となり、ECが接着します。ECはPNIPAM領域に接着して増殖します(図4bおよび4c)。培養温度を20°Cに下げると、表面全体の水和が進み、共培養した細胞単層は自発的に剥離し、異種細胞間で相互作用のある連続した細胞シートが得られます。回収した共培養細胞シートを操作して他の細胞シートの間に挟むと、生体組織を模倣した多層構造物を作製することができます。



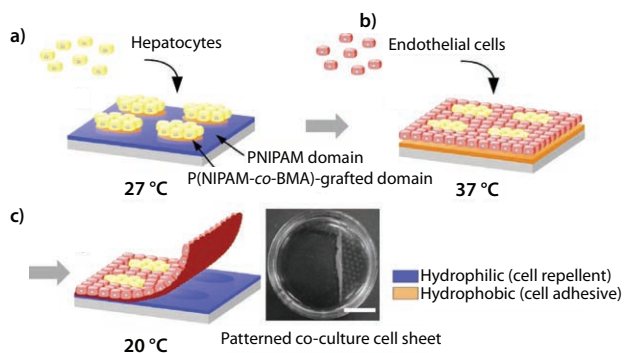


図4 パターニングされた温度応答性表面を用いた共培養細胞シートのパターン状の細胞共培養と回収を示す概略図。(a)肝細胞(HC)を27°Cで播種および培養すると、疎水性を示すP(NIPAM-co-BMA)グラフト領域にHCが局在化します。(b)次に、内皮細胞(EC)を37°Cで播種および培養すると、パターニングされた共培養が生じます。(c)温度を20°Cに下げると、共培養された細胞シートが剥離します。右の写真は、回収したパターニング共培養細胞シートです(Scale bar: 1 cm)。

温度応答性培養皿の機能化

化学的に活性な(機能性)モノマーをグラフト化PNIPAM層に組み込むと、生理活性分子を導入する部位として活用することができます(図5を参照)¹⁵。

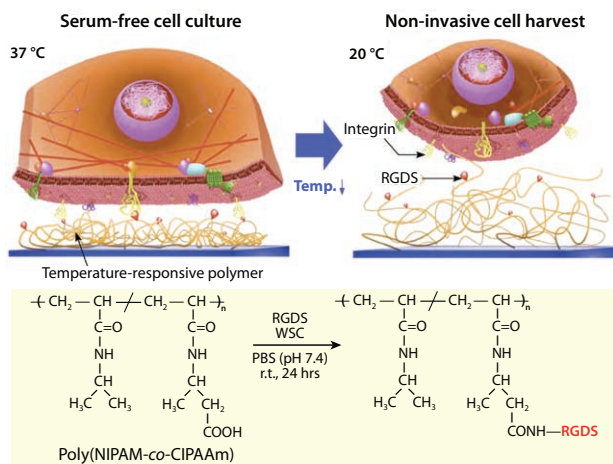


図5 インテグリン受容体とRGDS(Arg-Gly-Asp-Ser)ペプチドの間の温度応答性アフィニティー制御を示す概略図。RGDS配位子は、カップリング試薬としてのN-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride(水溶性カルボジイミド(WSC, Aldrich 製品番号 E1769))とのアミド結合によって、P(NIPAM-co-CIPAAm)と結合します。温度応答性ポリマーは37°Cで収縮し、細胞膜インテグリン受容体(黄色)からRGDS配位子(赤色の点)が露出します。このようにして、RGDS固定化温度応答性培養皿の上で、細胞を無血清条件下で培養することが可能です。培養温度を20°Cに下げると、細胞は非侵襲的に回収されます。RGDS配位子は、温度応答性ポリマー表面に付着した状態で残ります。

最初に、NIPAM/2-carboxyisopropylacrylamide(CIPAAm)の混合物(CIPAAm含有率: 1~5 mol%)の電子線重合により、TCPS培養皿をNIPAMとCIPAAmの共重合体でグラフト化します。その後、合成細胞の接着したテトラペプチドArg-Gly-Asp-Ser(RGDS, Sigma 製品番号 A9041)を標準的なアミド結合形成反応によってP(NIPAM-co-CIPAAm)グラフトTCPS培養皿に共有結合させます¹⁸。表面上のRGDSに存在することで、組み換え成長因子を添加した無血清条件下で37°Cにおける細胞の接着と増殖が促進されます。コンフルエントな状態に達した後、PNIPAMグラフト培養皿の場合と同様に温度を20°Cに下げるだけで、細胞を完全な状態の

細胞シートとして回収できます。PNIPAM表面鎖の再水和によって、表面固定化RGDSペプチドと細胞膜インテグリン受容体の間の相互作用は不可逆的に解消されます。この方法によって培養期間が大幅に短縮され、従来使用されてきたウシ胎児血清を用いずに細胞の培養が可能になります。このことは、ヒトの細胞療法の臨床応用に使用される組織を製造する上で必要な哺乳類由来のサプリメントに起因する潜在的なリスクを回避する観点からも重要な成果です。

結論

今後、温度応答性細胞シート作製技術が進展するには、さまざまな組織の細胞シートを精密に作製するための高精度で最適化されたPNIPAMグラフト表面の構築が必要不可欠です。期待されている表面作製法の一つに、原子移動ラジカル重合(ATRP)や可逆的付加-開裂連鎖移動型ラジカル(RAFT)重合などの精密ラジカル重合法があり、高分子鎖の厚さとグラフト密度が制御されたPNIPAMブラシを利用することができます¹⁹⁻²¹。これらの新規なスマート表面の開発と研究、および医学用途での使用によって、生物学と医学の分野において新たな領域が切り開かれるでしょう。

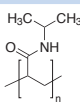
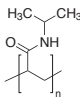
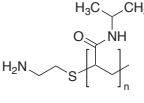
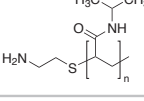
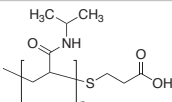
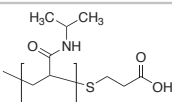
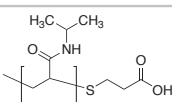
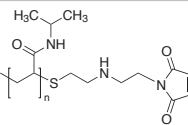
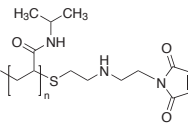
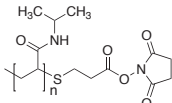
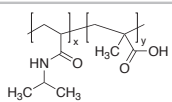
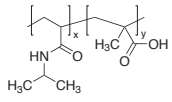
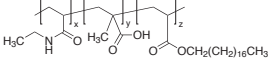
References

- (1) Vacanti, C. A. *MRS Bulletin* **2001**, 26, 798.
- (2) Yamada, N.; Okano, T.; Sakai, H.; Karikusa, F.; Sawasaki, Y.; Sakurai, Y.; *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1990**, 11, 571.
- (3) Schild, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **1992**, 17, 163.
- (4) Heskins, M.; Guillet, J. E. *Macromol. Sci. Chem. A* **1968**, 2, 1441.
- (5) Ding, Z.; Chen, G.; Hoffman, A. *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 121.
- (6) Cohen Stuart, M. A.; Huck, W. T. S.; Genzer, J.; Müller, M.; Ober, C.; Stamm, M.; Sukhorukov, G. B.; Szleifer, I.; Tsukruk, V. V.; Urban, M.; Winnik, F. M.; Zauscher, S.; Luzinov, I.; Minko, S. *Nat. Mater.* **2010**, 9, 101.
- (7) Okada, Y.; Tanaka, F. *Macromolecules* **2005**, 38, 4465.
- (8) Kujawa, P.; Aseyev, V.; Tenhu, H.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2006**, 39, 7686.
- (9) Xia, Y.; Burke, N. A. D.; Stover, H. D. H. *Macromolecules* **2006**, 39, 2275.
- (10) Duan, Q.; Miura, Y.; Narumi, A.; Shen, X.; Sato, S.-I.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, 44, 1117.
- (11) Kujawa, P.; Segui, F.; Shaban, S.; Diab, C.; Okada, Y.; Tanaka, F.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2006**, 39, 341.
- (12) Kujawa, P.; Tanaka, F.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2006**, 39, 3048.
- (13) Tanaka, F.; Koga, T.; Kojima, H.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2009**, 42, 1321.
- (14) Zhang, Y.; Furry, S.; Bergbreiter, D. E.; Cremer, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14505.
- (15) Akiyama, Y.; Kikuchi, A.; Yamato, M.; Okano, T. *Langmuir* **2004**, 20, 5506.
- (16) Yang, J.; Yamato, M.; Nishida, K.; Ohki, T.; Kanzaki, M.; Sekine, H.; Shimizu, T.; Okano, T. *J. Controlled Release* **2006**, 116, 193.
- (17) Tsuda, Y.; Kikuchi, A.; Yamato, M.; Chen, G.; Okano, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 348, 937.
- (18) Ebara, M.; Yamato, M.; Aoyagi, T.; Kikuchi, A.; Sakai, K.; Okano, T. *Biomacromolecules* **2004**, 5, 505.
- (19) Mizutani, A.; Kikuchi, A.; Yamato, M.; Kanazawa, H.; Okano, T. *Biomaterials*, **2008**, 29, 2073.
- (20) Takahashi, H.; Nakayama, M.; Yamato, M.; Okano, T. *Biomacromolecules*, **ASAP**
- (21) For a brief introduction to ATRP and RAFT polymerizations, please see *Material Matters™* 2010, Vol. 5, No. 1

生物医学用スマートポリマー

高分子材料の最新情報は sigma-aldrich.com/polymer-jp をご覧ください。

Poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAM)Materials

Name	Structure	Molecular Weight	CAT. NO.
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide)		M_n 10,000-15,000	724459-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide)		M_n 20,000-25,000	535311-10G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), amine terminated		average M_n 2,500	724823-1G 724823-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), amine terminated		average M_n 5,500	724831-1G 724831-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), carboxylic acid terminated		average M_n 2,000	724815-1G 724815-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), carboxylic acid terminated		average M_n 5,000	724807-1G 724807-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), carboxylic acid terminated		average M_n 7,000	724866-1G 724866-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), maleimide terminated		average M_n 2,000	731048-1G 731048-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), maleimide terminated		average M_n 4,000	728632-1G 728632-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide), <i>N</i> -hydroxysuccinimide (NHS) ester terminated		average M_n 2,000	725668-1G 725668-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide-co-methacrylic acid)		M_n 40,000-60,000	724467-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide-co-methacrylic acid)		M_n 40,000-80,000	724858-5G
Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide-co-methacrylic acid-co-octadecyl acrylate)		M_n 30,000-60,000	724475-5G



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

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

Poly(vinyl alcohols)

Name	Structure	Molecular Weight	% Hydrolyzed	CAT. NO.
Poly(vinyl alcohol)		M _w 9,000-10,000	80%	360627-25G 360627-500G 360627-1KG
Poly(vinyl alcohol)		M _w 13,000-23,000	87-89%	363170-25G 363170-500G 363170-1KG
Poly(vinyl alcohol)		M _w 31,000-50,000	98-99%	363138-25G 363138-500G 363138-1KG
Poly(vinyl alcohol)		M _w 89,000-98,000	99+%	341584-25G 341584-500G 341584-1KG
Poly(vinyl alcohol)		M _w 85,000-124,000	99+%	363146-25G 363146-500G 363146-1KG
Poly(vinyl alcohol)		average M _w 130,000	99+%	563900-500G 563900-1KG
Poly(vinyl alcohol)		M _w 146,000-186,000	99+%	363065-25G 363065-500G 363065-1KG

Polymersome Forming Polymers

Name	Structure	Molecular Weight	CAT. NO.
Poly(styrene)- <i>block</i> -poly(acrylic acid)		M _n 5,580-6,820 (polystyrene) M _n 1,890-2,310 (poly(acrylic acid)) M _n 7,470-9,130	686794-500MG
Poly(styrene)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)		M _n 20,700-25,300 (polystyrene) M _n 800-1,200 (PEG) M _n 22,500-27,500	686476-500MG

生分解性ポリマー

Name	Structure	Molecular Weight	CAT. NO.
Poly(L-lactide), ester terminated inherent viscosity 0.8-1.2 dL/g (RESOMER® L 206 S)		-	719854-5G 719854-25G
Poly(L-lactide), inherent viscosity ~0.5 dl/g		M _n 50,400 M _w 67,400	94829-1G-F 94829-5G-F
Poly(L-lactide), inherent viscosity ~1.0 dl/g		M _n 59,100 M _w 101,700	93578-5G-F
Poly(L-lactide), inherent viscosity ~2.0 dl/g		M _n 99,000 M _w 152,000	81273-10G
Poly(L-lactide), inherent viscosity ~4.0 dl/g		M _n 103,200 M _w 258,700	95468-1G-F 95468-5G-F
Poly(D,L-lactide), ester terminated (RESOMER R 202 S)		M _w 10,000-18,000	719951-1G 719951-5G

Name	Structure	Molecular Weight	CAT. NO.
Poly(D,L-lactide), 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), acid terminated (RESOMER R 202 H)		M _w 10,000-18,000	719978-1G 719978-5G
Poly(dioxanone), viscosity 1.5-2.2 dL/g (RESOMER X)		-	719846-1G 719846-5G
Polyglycolide, inherent viscosity 1.4-1.8 dL/g		-	457620-5G
Poly(D,L-lactide-co-glycolide), 85:15 lactide:glycolide		M _w 50,000-75,000	430471-1G 430471-5G
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), ester terminated, (75:25) (RESOMER RG 756 S)		M _w 76,000-115,000	719927-1G 719927-5G
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, (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 502)		M _w 7,000-17,000	719889-1G 719889-5G
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), acid terminated, (50:50) (RESOMER RG 504 H)		M _w 38,000-54,000	719900-1G 719900-5G
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



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

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

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 – 空間的複雑さの設計



Mariah S. Hahn
Department of Chemical Engineering, Texas A&M University,
200 Jack E. Brown Bldg, 3122 TAMU
College Station, TX 77843-3122
Email: mhahn@tamu.edu

はじめに

組織工学用に開発された生体材料の足場の多くは比較的均一であり、*in vivo*の細胞微小環境の持つ複雑さや組織構造を備えていません。これらの均一な足場によって、微小環境に対する細胞応答の理解が大きく進みましたが、生体材料の性質とその生物学的機能に与える影響の間の動的な関係を明らかにするには、空間的かつ時間的により複雑な足場が必要であると思われます。そこで、空間的、時間的いずれにおいても、生化学的および生体力学的な信号の表示を制御できるような、さまざまなパターンニング方法が開発されてきました。3Dマトリックスの性質が動的に変化することに対する細胞応答を明らかにするには、細胞を生きたままで足場を変化させなければなりません。したがって、シリコンやガラスの基板に応用されているパターンニング技術の多くは、そのままではこれらの用途に利用することができません。本論文では、細胞の存在下で応用できるいくつかの2Dおよび3D足場パターンニング技術の利点と限界について論じます。今回はポリ(エチレングリコール) (PEG)ベースのヒドロゲルに関する方法について説明しますが、技術的には光学的に透明な光活性を持つどのような物質に対しても応用が可能です。

ヒドロゲルは、これまで複雑なデバイスの作製、薬物放出、および組織工学に広く利用されている生体材料足場として有用です。特に、PEG構造を基盤としたヒドロゲルは、組織工学用途に極めて汎用的であることが実証されています。PEGはさまざまな用途に対してFDA認証を受けており、高い生体適合性を持ち、かつ免疫原性をほぼ(まったく)示しません。さらに、軟部組織の再生に適した範囲で、PEG構造を基盤としたヒドロゲルは調節可能な機械的性質を持っています。パターンニングに用いる際に重要な点として、PEG構造を基盤としたヒドロゲルは本質的にたんぱく質吸着と細胞接着に対する耐性を持つため、希望する生体機能性を構築するための生物学的な「白紙状態(blank slate)」が得られることが挙げられます¹。PEGヒドロゲルを合成するには、2つ以上の架橋可能な官能基(たとえば、アクリル基)を持つ各PEG鎖を水溶液に溶解し、適切な光重合開始剤(たとえば、2,2-dimethoxy-2-phenyl acetophenone)と混合したのち、紫外光または可視光を照射します^{2,3}。アクリル基がフリーラジカル重合によって架橋し、不溶性のヒドロゲル網目構造が生成します。この重合反応には、光重合開始剤および光源の強度に応じた1~10分間の照射が必要で、細胞が生存可能な穏やかな条件下で行うことができます。重合反応は迅速に進みますが、酸素や他のフリーラジカルによる効果的な停止反応によって光誘起重合の空間的局在性が保たれると

考えられています。これは、精密なパターン形成には不可欠な特性です。

PEG構造を基盤としたヒドロゲルのパターンニングは、大きく2つの方法に分けることができます。1つは、複雑な形状を持つヒドロゲル網目構造の作製に重点を置いたものです。もう1つは、既存の(あらかじめ形成された)多くの細胞を含むヒドロゲル構造体の、空間的および時間的な改質に重点を置いたものです⁴⁻¹⁶。このレビューで注目する後者の手法の開発は、細胞機能と複雑な組織再生における生体力学的信号と生化学的信号の空間的および時間的役割を理解するのに特に重要です。以下の議論の中で、「2Dパターンニング」という用語は、x-y方向には変化するがz方向は一般的なパターンの形成を指し、「3Dパターンニング」は、x、y、およびz方向に変化するパターンの生成を指します。言い換えると、これらの用語は、パターンニングされた物質の次元ではなく、パターンの空間的変化の次元を表します。

2次元パターンニングの方法

透明性を利用したフォトリソグラフィは、2Dの生化学的および生体力学的パターンを既存のヒドロゲル構造体中に作製する1つの方法です。1つの具体例として、PEG-diacrylate (PEGDA、**Aldrich 製品番号 701971、701963**)からヒドロゲルを調製しました。この際、その後の反応に利用できる十分な量の遊離アクリル基が残るようにしました¹⁰。次に、パターンニングに用いられるアクリレート成分をこれらの「不完全に」重合したゲルの表面に塗布し、透明なフォトマスクをヒドロゲル表面に直接接触するように置きました。フォトマスクを通してヒドロゲルに光照射することで、モノアクリレート成分が、ヒドロゲル表面のマスクの光透過部分に対応する領域に共有結合で固定化されます。このモノアクリレート細胞接着性成分をパターンニングすることにより、パターンニングされていない領域は生体不活性のまま、細胞-材料間の相互作用を持つ特定領域を定義できます(図1)。この方法を順次適用することによって、複数の細胞接着性ペプチドをヒドロゲルの表面上に容易にパターンニングすることが可能です^{10,15}。

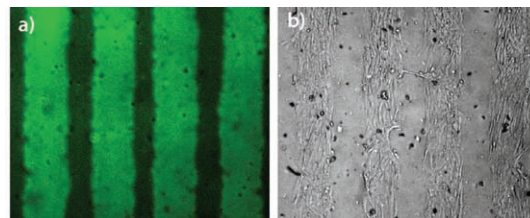


図1 透明性を利用したパターンニング。(a)透明性を利用したフォトリソグラフィにより既存のREGDAヒドロゲル網目構造の表面上に形成した、蛍光標識されたモノアクリレート誘導体化細胞接着性ペプチドArg-Gly-Asp-Ser (RGDS)のパターン。(b)関連するヒト皮膚線維芽細胞の表面接着。パターンニングされていない領域が生体不活性のまま残っていることがわかります。

Westらが示したとおり、アクリレート種が照射前にヒドロゲル網目構造内に拡散できるようにすれば、得られるパターンはゲルの層全体にわたって広がり、ヒドロゲル内部での細胞の挙動を制御するのに利用できます(図2)¹¹。さらに、パターンニングに用いる

物質が2つ以上のアクリル基で官能化されていれば、ヒドロゲルの生体力学的性質を局所的に変化させることができます¹¹。

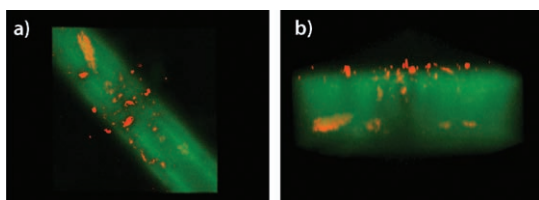


図2 蛍光標識されたモノアクリレート誘導体化RGDSによる、透明性を利用したフォトリングラフィーを用いてパターンニングしたチャンネル内に限定された細胞移動。これらのパターンニングされたチャンネルは、あらかじめ作製したコラゲナーゼ分解性PEGDAヒドロゲルの中に形成されたものです。パターンニングされたヒドロゲル(アクリレート誘導体化RGDS(緑色)およびクラスター状HT-1080細胞(赤橙色))の共焦点顕微鏡画像(zスタック)をOsiriX 3Dボリュームレンダリング処理した(a)上面図、および(b)側面図。(b)に見られるRGDS強度の見かけ上の不均一さは、実際に強度が不均一であるためではなく、主に画像処理によって生じたものです。

物理的なフォトマスクを使用する方法とは対照的に、標準的な共焦点顕微鏡のレーザースキャン機能を使用して、ヒドロゲルの2D表面パターンを作製することができます。透明性を利用したヒドロゲルのパターンニング方法と同様に、あらかじめ作製された不完全に重合したPEGDAヒドロゲルの表面にアクリレート種を塗布します。レーザースキャンとレーザーシャッターをコンピュータ制御すると、いわゆる「仮想マスク」が得られてヒドロゲル表面の希望する領域にのみレーザー光が照射されます。Westらが示したように、ヒドロゲル表面に結合するアクリレート種の量は、レーザー強度またはスキャン速度を調節して空間的に制御でき、複雑な2Dの濃度勾配を得ることができます(図3a)。従来のフォトリングラフィー用マスクを使用した場合には、このような照射量による空間制御を行うことは容易ではありません。連続的な照射サイクルの間に洗浄ステップを組み込むことによって、複数の生物活性ペプチドをヒドロゲル表面にパターンニングすることが可能です。さらに、集束レーザービームの代わりに局所レーザービームを使用すると、適度な厚みをもつ足場全体に均一な断面パターンを形成できます⁵。

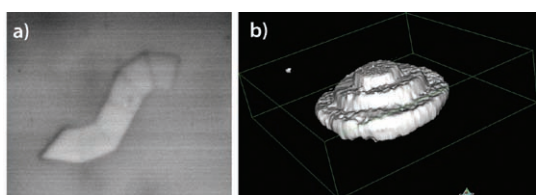


図3 標準的なレーザースキャンリングラフィーと2光子レーザースキャンリングラフィー。(a)標準的な共焦点顕微鏡の「仮想マスク」機能を使用して、既存のPEGDAヒドロゲル網目構造の表面に形成した、蛍光標識されたモノアクリレート誘導体化細胞接着性ペプチドRGDSのグラデーションパターン。(b)2光子レーザーを備えた共焦点顕微鏡を使用して、蛍光標識されたアクリレート誘導体化RGDS(白色)でパターンニングされた、ヒドロゲルの共焦点顕微鏡画像(zスタック)のOsiriX 3Dボリュームレンダリング処理した側面図。

3次元パターンニングの方法

上に述べた方法は、垂直方向に均一なパターンの作製に限られません。あらかじめ作製したヒドロゲルの中に、天然組織を模倣した空間的に複雑なパターンを実現するために、2光子励起過程を用いたパターンニングが研究されています。2光子吸収の現象を利用して、3D蛍光イメージングや3Dリングラフィーによる微細加工

の開発が可能です。これらの方法はいずれも、励起ビームを細く絞ることによって、2光子吸収領域を励起光波長のおよそ半分の焦点領域に限定できることを利用しています。ラジカル拡散の時間スケールがラジカルの半減期と比較して長いために、光開始ラジカル重合などのその後の反応もこの狭い領域内に限定されます。その結果、2光子レーザービームの焦点の位置を指定することにより、光誘起による結合領域を正確に決定できます。これは、光誘起結合が焦点面の外側で生じる「標準」レーザーと異なる点です。多光子レーザーモジュールは、現在市販されているほとんどの共焦点顕微鏡で利用可能であり、これら機器に付属している、レーザースキャンとレーザーシャッターの機能を用いて2光子パターンニングを容易に行うことができます。

既存のヒドロゲル網目構造の中に3Dパターンを作製するには、重合が不完全なPEGDAヒドロゲルを再度調製し、アクリレート成分をゲル網目構造の中に拡散させた後、ヒドロゲルを共焦点顕微鏡のステージ上に置き、2光子レーザースキャンを開始します。2光子パターンニングサイクル中に照射時間またはビーム強度を変えることにより、改質の割合を空間的に調整できます^{11,16}。重合後、不均一に分布したパターンニング分子を露出させるために、残った前駆体物質をヒドロゲルから外部に拡散させます(図3b)¹¹。

化学反応の拡張

上述のPEGDAヒドロゲルの2Dおよび3Dパターンニング方法は、PEGヒドロゲルの生成とゲル網目構造への各種化学種の結合の両方に同じ化学反応を使用しています。ところが、この方法ではパターンニングプロセス自体によって最初のゲル構造が変化し、網目構造の改質度は、未反応のアクリル基がどの程度利用できるかによって制限されます。さらに、希望する生物活性部分を必要に応じて追加できますが、生物活性信号を直ちに除去することはできません。これらの制約に対処するために、Ansethらは、ヒドロゲルの物理的性質と化学的性質を独立して制御できる、明確に定義された架橋ヒドロゲルの合成が可能な手法を開発しました¹²⁻¹⁴。この方法は基本的に「オルトゴナル化学(orthogonal chemistry)」を利用しており、1つの化学反応をヒドロゲル網目構造の生成に使用し、2番目の化学反応を生物活性要素のパターンニングに使用します。さらに、光解離性結合をヒドロゲル網目構造内に導入することによって、追加した生物活性信号をいつでも除去することが可能です¹⁴。

上に述べた2Dと3Dのパターンニング方法を組み合わせると、生体材料の性質とその生物学的機能に与える影響との間の動的な関係を制御した状態で研究できます。これらのパターンニングされた足場を使用した研究によって、細胞の挙動に関する理解が進み、再生医学用途向け足場材料の性質を合理的に設計できるようになると考えられます。

謝辞

パターンニングされたゲル中の細胞移動の画像(図2)のほか、共焦点レーザースキャンパターンや2光子レーザースキャンパターン画像またはレンダリング処理画像(図3)を提供していただいたJennifer West博士に感謝します。

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



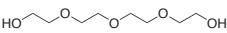
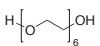
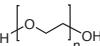
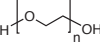
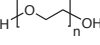
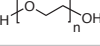
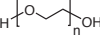
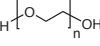
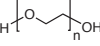
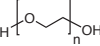
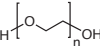
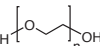
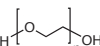
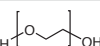
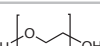
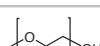
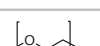
References

- (1) Gombotz, W. R.; Wang, G. H.; Horbett, T. A.; Hoffman, A. S. *J. Biomed. Mater. Res.* **1991**, *25*, 1547-62.
 (2) West, J. L.; Hubbell, J. A. *Biomaterials* **1995**, *16*, 1153-1156.
 (3) Hill-West, J. L.; Chowdhury, S. M.; Slepian, M. J.; Hubbell, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 5967-71.
 (4) Lu, Y.; Mapili, G.; Suhali, G.; Chen, S.; Roy, K. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2006**, *77A*, 396-405.
 (5) Luo, Y.; Shoichet, M. *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 249-253.
 (6) Arcaute, K.; Mann, B.; Wicker, R. *Acta Biomater.* **6**, 1047-1054.
 (7) Koh, W.-G.; Pishko, M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *385*, 1389-1397.
 (8) Liu, V. A.; Bhatia, S. N. *Biomed. Microdevices* **2002**, *4*, 257-266.
 (9) Hahn, M.; Miller, J.; West, J. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2939-2942.
 (10) Hahn, M. S.; Taite, L. J.; Moon, J. J.; Rowland, M. C.; Ruffino, K. A.; West, J. L. *Biomaterials* **2006**, *27*, 2519-2524.
 (11) Hahn, M. S.; Miller, J. S.; West, J. L. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2679-2684.
 (12) Polizzotti, B. D.; Fairbanks, B. D.; Anseth, K. S. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1084-1087.
 (13) DeForest, C. A.; Polizzotti, B. D.; Anseth, K. S. *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 659-664.
 (14) Kloxin, A. M.; Kasko, A. M.; Salinas, C. N.; Anseth, K. S. *Science* **2009**, *324*, 59-63.
 (15) Maruo, S.; Nakamura, O.; Kawata, S. *Opt. Lett.* **1997**, *22*, 132-134.
 (16) Kuebler, S.; Braun, K.; Zhou, W.; Cammack, J.; Yu, T.; Ober, C.; Marder, S.; Perry, J. J. *Photochem. and Photobiol., A* **2003**, *163*-170.

ポリエチレングリコール

PEGおよびPEOの製品リストはsigma-aldrich.com/polymer-jpをご覧ください。

Oligo and Poly(ethylene glycol)

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. NO.
OH	OH	194.23		110175-100G 110175-1KG 110175-3KG 110175-20KG
OH	OH	238.28	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$	335754-5G 335754-25G
OH	OH	282.33		259268-5G 259268-25G
OH	OH	average M_n 300		202371-5G 202371-250G 202371-500G 202371-1KG 202371-20KG
OH	OH	average M_n 400		202398-5G 202398-250G 202398-500G 202398-20KG
OH	OH	average M_n 600		202401-5G 202401-250G 202401-500G 202401-20KG
OH	OH	mol wt range 1400-1600		81210-1KG 81210-5KG
OH	OH	average M_n 2050		295906-5G 295906-250G 295906-500G
OH	OH	average M_n 3,350		202444-250G 202444-500G
OH	OH	average M_n 4,000		81240-1KG 81240-5KG
OH	OH	average M_n 6,000		81260-1KG 81260-5KG
OH	OH	average M_n ~8,000		202452-5G 202452-250G 202452-500G
OH	OH	average M_n 10,000		309028-250G 309028-500G
OH	OH	average M_n 14,000		637726-100G 637726-1KG
OH	OH	average M_n 20,000		81300-1KG 81300-5KG
OH	OH	average M_n 35,000		81310-1KG 81310-5KG
OH	OH	average M_n 100,000		181986-5G 181986-250G 181986-500G
OH	OH	average M_n 200,000		181994-5G 181994-250G 181994-500G

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. NO.
OH	OH	average M_n 400,000		372773-5G 372773-250G 372773-500G
OH	OH	average M_n 600,000		182028-5G 182028-250G 182028-500G

Monofunctional PEGs

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. 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	M_n 1,000		729116-5G
CH ₃	Tosylate	M_n 2,000		729124-5G
CH ₃	Tosylate	M_n 5,000		729132-5G
CH ₃	Maleimide	M_n 2,000		731765-1G 731765-5G
CH ₃	SH	M_n 1,000		729108-1G 729108-5G
CH ₃	SH	M_n 2,000		729140-1G 729140-5G
CH ₃	SH	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 300		447935-100ML 447935-500ML



PEGの構造を基盤としたヒドロゲルを用いたパターンニング—空間的複雑さの設計

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

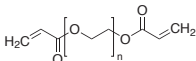
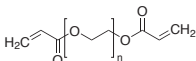
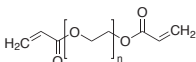
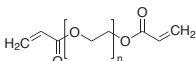
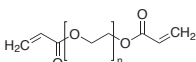
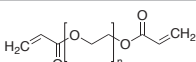
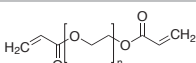
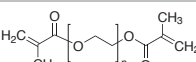
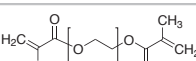
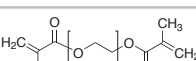
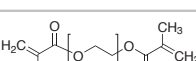
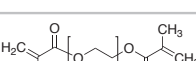
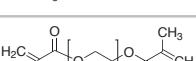
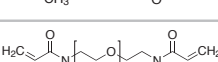
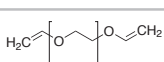
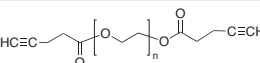
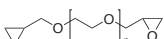


PEOの構造を基盤としたヒドロゲルを用いたパターンニング—空間的複雑さの設計

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. NO.
CH ₃	Methacrylate	average M _n 475		447943-100ML 447943-500ML
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

Homobifunctional PEGs

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. NO.
NH ₂	NH ₂	M _w 2,000		14501-250MG 14501-1G
NH ₂	NH ₂	M _w 3,000		14502-250MG 14502-1G
NH ₂	NH ₂	M _w 6,000		14504-250MG-F 14504-1G-F
NH ₂	NH ₂	M _w 10,000		14508-1G
NH ₂	NH ₂	M _w 20,000		14509-1G-F
NH ₂	NH ₂	M _n ~2,100		452572-1G 452572-5G
COOH	COOH	average M _n 250		406996-100G
COOH	COOH	average M _n 600		407038-250ML 407038-1L
SH	SH	M _n 900-1,100 average M _n 1,000		717142-1G
SH	SH	M _n 1,350-1,650 average M _n 1,500		704369-1G
SH	SH	M _n 3,060-3,740 average M _n 3,400		704539-1G
SH	SH	average M _n 8,000		705004-1G
Tosylate	Tosylate	average M _n 1,300		719080-5G
Tosylate	Tosylate	average M _n 1,800		704458-5G
Tosylate	Tosylate	average M _n 3,500		701750-5G
Tosylate	Tosylate	average M _n 10,000		705047-5G

α -end	ω -end	Molecular Weight	Structure	CAT. NO.
Acrylate	Acrylate	average M_n 258		475629-100ML 475629-500ML
Acrylate	Acrylate	average M_n 575		437441-100ML 437441-500ML
Acrylate	Acrylate	average M_n 700		455008-100ML 455008-500ML
Acrylate	Acrylate	average M_n 2,000		701971-1G
Acrylate	Acrylate	average M_n 6,000		701963-1G
Acrylate	Acrylate	average M_n 1,000		729086-1G
Acrylate	Acrylate	average M_n 10,000		729094-1G
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 550		409510-250ML 409510-1L
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 750		437468-250ML 437468-1L
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 2000		687529-1G
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 6000		687537-1G
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 20,000		725692-1G
Methacrylate	Methacrylate	average M_n 10,000		725684-1G
Acrylamide	Acrylamide	average M_n 3,500		725676-1G
Vinyl	Vinyl	average M_n 240		410195-5ML 410195-25ML
Acetylene	Acetylene	average M_n 2,000		699810-500MG
Glycidyl	Glycidyl	average M_n 526		475696-100ML 475696-500ML



PEの構造を基盤としたヒドロゲルを用いたパターンニング—空間的複雑さの設計

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

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



David C. Martin*, Laura K. Povlich, and Kathleen E. Feldman
Department of Materials Science and Engineering
The University of Delaware
Newark, DE 19716
*Email: milty@udel.edu

はじめに

有用なバイオメディカル(生物医学)デバイスと生体組織との間を橋渡しする上で、電子的およびイオニックに活性な共役ポリマーの開発に大きな関心が持たれています¹⁻⁶。共役ポリマーによって、電気伝導性を持つ無機金属とプロトン伝導性を持つ有機生体システム間の電荷移動が可能となるためです。これらの材料は、蝸牛(かざゆう)、網膜、皮膚インプラントなどの各種バイオニックデバイスだけでなく、ペースメーカーやグルコースセンサーにも役立つ可能性をもっています⁷。検討されている材料の候補としては、ポリピロール(Ppy)や、機能性ポリチオフェンであるポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)などがあり⁸⁻¹⁰、電気化学的重合法によって金属電極の表面に直接固定させることができます¹¹⁻¹³。共役ポリマーは従来の金属ほどの導電性(電気的活性)を持っていませんが、生物学的に重要な周波数範囲(1000 Hz付近)におけるバイオメディカルデバイスの電気インピーダンスを大幅に低下させることのできる、柔軟性のある高表面積膜を作製することが可能です¹²⁻¹⁴。この周波数は、神経信号の代表的なパルス幅(約1~2 ms)に相当します¹⁵。

導電性ポリマーを用いて微細加工されたバイオメディカルデバイスの例として、シリコンを基板とした皮膚電極の模式図を**図1a**に示します¹⁶。電極の先端部分に直径約40 μmのPEDOTコーティング(青色)を行っています。**図1b**は、電極部位の1つにPEDOTコーティング(白色)を行った電極の実際の画像です。**図1c**は、デラウェア大学の筆者らの研究室で作製した、厚さ約1 μmの電気化学的にPEDOTコーティングをした試料の断面SEM画像です。

PEDOTは、PPyと比較して化学的にはるかに安定であることが明らかですが、おそらく、後者の安定性が劣るのはジエトキシ置換基が過剰の水素原子を置き換える結果、PPy中に合成欠陥が生じるためであると考えられます^{17,18}。また、ペンダント型PEDOT酸素原子の電子供与性によって、分子の導電性も改善されます。このPEDOTとほとんどの動植物が合成する天然の黒色着色分子であるメラニン(**図2**)との間の顕著な化学的類似性が注目されています。

バイオメディカルデバイスに用いるためにPEDOTなどの化合物の性能をさらに改善するには、2つの重要な境界面、すなわち、**(1)**固体金属基板と共役ポリマーとの間の結合、**(2)**共役ポリマーと生体組織との間の結合、にも注目する必要があります。いずれ

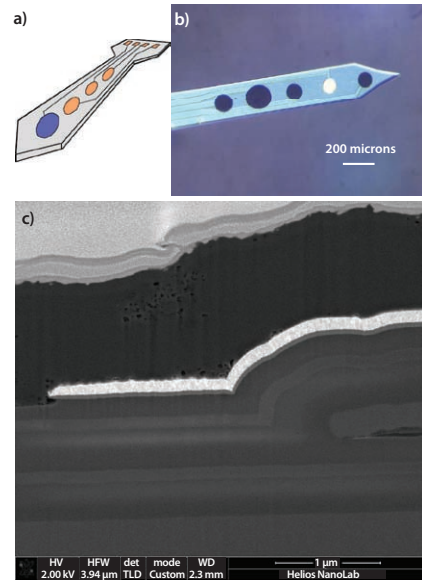


図1 (a)導電性ポリマーをコーティングした領域(青色)が集積化された超微細バイオメディカルデバイスの模式図。(b)電極の複数の部分にPEDOTコーティング(青色)を行ったバイオメディカル電極の実際の画像。(c)筆者らの研究室で作製したバイオメディカルデバイスの断面SEM画像。金属電極を覆う厚さ約1 μmのPEDOT層を示しています。このSEM画像は、オレゴン州ヒルズボロのFEI社研究所(*fei.com*)で、Helios NanoLab収束イオンビーム(FIB)装置を用いて得られたものです。

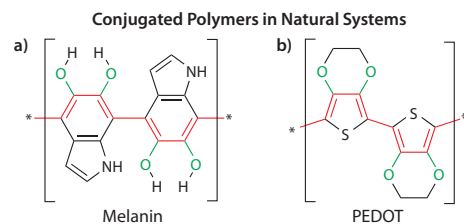


図2 (a)共役主鎖により紫外光を吸収する天然の共役ポリマー色素であるメラニンの繰り返し単位。(b)合成PEDOTポリマーの化学構造。メラニンとの類似性を赤色と緑色で強調してあります。

の場合も、2つの異なる材料間において接着性に優れた化合物が有用であると考えられます。ここでは、これら材料の境界面の性質について検討し、この2つの境界面において非常に重要な官能基化共重合体の作製に使用される、いくつかのモノマーについて説明します。

金属-ポリマー境界面

共役ポリマーと金属との境界面の機械的強度と信頼性は、バイオメディカルデバイスの設計において特に重要です。金属へのポリマーの接着性は、金属の表面処理、ポリマーの固定化方法、およびその反応中に用いる対イオンによって左右されます^{19,20}。ポリマーコーティングを基板に可能な限り強く結合させるために、ポリマーと金属表面との相互作用が強化される分子設計に注目が集まっています。このような化学設計によって、金属とポリマー、さらに最終的には周囲の電解質との間での効率的な電荷移動を維持することが重要となります。

バイオメディカルデバイスに使用される代表的な金属には、金、白金-イリジウム合金、ステンレススチールなどがあります。金属が用いられるのは、耐腐食性と *in vivo* での安定性のためです。ポリマーと金属の接着性を改善する1つの方法は、対象となる金属表面と特異的に結合するように設計されたペンダント基を持つ官能基化共役モノマーの合成です²¹。たとえば、チオールもしくは酸で官能基化されたモノマー(図3)を使用してチオフェンが共有結合した薄膜を作製した後、この膜を利用して導電性ポリマー膜の厚い層を得ることができます。官能基化モノマーは、金属-ポリマー境界面において接着促進剤として選択的に使用することもできるため、デバイス設計に必要な材料の総量を削減することができます。

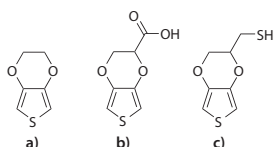


図3 (a)EDOT(Aldrich 製品番号483028)の化学構造、およびポリマーと金属境界面における接着促進に利用可能な2つのモノマーの化学構造。(b)EDOT-Acid。(c)EDOT-Thiol。

ポリマー-組織境界面

電気化学的にも重合可能な、ピロールやチオフェンの官能基化モノマーを化学設計によって合成することができます²²。水の表面ぬれ角(40~80°)が精密に制御された、さまざまな組成の修飾PEDOT薄膜が、アルコール、酸、およびアミン官能基を持つEDOTモノマーを使用して作製されています²³。我々は、幅広いバイオ機能を持つことが期待されるEDOTカルボン酸誘導体を見出しましたが、この化合物を実用的な量にスケールアップして合成するのはやや難しいことが明らかになっています^{21,24}。そこで、よりプロセス加工性の高い方法として、図4にアジド-アルキン付加環化、すなわち「クリック」反応が可能なアルキン基をペンダント基に使用した合成法を示します²⁵⁻²⁷。

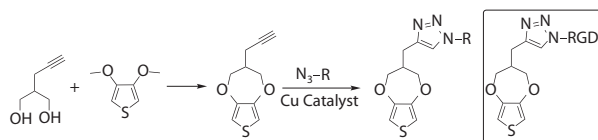


図4「クリック」ケミストリーを利用して、より官能基化されたアルキン置換ProDOTモノマーの化学構造。枠内は、RGDで官能基化されたProDOTモノマーを示しています。

共役ポリマーと組織との境界面において、細胞や細胞外マトリックスと特異的な相互作用の可能な、官能基化チオフェンモノマーの利用も考えられます。たとえば、細胞上の受容体に強く結合することが知られているペプチド配列など、生物学的に活性なペンダント基を用いてチオフェンを機能化できる可能性があります(図4)。その例には、広く研究されているフィブロネクチンのRGDペプチド配列や、ラミニンの(Ile-Lys-Val-Ala-Val)IKVAV配列、Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg(YIGSR, Sigma 製品番号T7154)配列があります²⁸⁻³⁰。

天然メラニンに類似した構造の化合物にも注目が集まっています。我々が最近検討した1つの例は5,6-dimethoxyindole-2-carboxylic acid(DMICA)で、これは、PEDOTと似た方法で容易に

固定化することのできるメラニンのメトキシ誘導体です³¹。得られるポリマーであるPDMICAは、結晶質で天然メラニンには見られないオリーブグリーン色を呈します。さらに、エレクトロクロミック特性も持つため、電圧に応じて、緑色、紫色、透明へと変化します。

今後の可能性

官能基化チオフェンモノマーを用いることで、意図した構造と性質を持つ新規共役ポリマーを溶液重合によって合成できる可能性も持っています。たとえば、繊維やセンサーとして使用できる完全に可溶性の共役ポリマーの作製があります。溶液紡糸またはエレクトロスピニングによってこれらの材料の配向性集合体を作製できれば、応用に用いた際の特性を把握し、最適化することができますように考えると考えられます。

謝辞

David C. Martinは、Biotechix社の共同創立者兼最高技術責任者です。同社(biotechix.com)はミシガン大学のスピンオフ企業で、各種生物医学装置と生体組織との界面に用いられる共役ポリマー材料について積極的に研究を行っています。図1cに示したPEDOT膜は、Bong Sup Shim博士によって作製されたものです。本研究の一部は、米国立衛生研究所(National Institutes of Health)、米国立科学財団(National Science Foundation)、および米陸軍研究所(Army Research Office)のMURIイニシアチブ「Biointegrating Structural and Neural Prosthetic Materials (W911NF-06-1-0218)」の支援を受けて行われました。

References

- Berggren, M.; Richter-Dahlfors, A. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3201-3213.
- Guimard, N. K.; Gomez, N.; Schmidt, C. E. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 876-921.
- Wallace, G. G.; Spinks, G. M. *Soft Matter.* **2007**, *3*, 665-671.
- Kotov, N. A.; Winter, J. O.; Clements, I. P.; Jan, E.; Timko, B. P.; Campidelli, S.; Pathak, S.; Mazzatenta, A.; Lieber, C. M.; Prato, M.; Bellamkonda, R. V.; Silva, G. A.; Kam, N. W. S.; Patolsky, F.; Ballerini, L. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3970-4004.
- Owens, R. M.; Malliaras, G. G. *MRS Bulletin* **2010**, *35*, 449-456.
- Poole-Warren, L.; Lovell, N.; Baek, S.; Green, R. *Expert Rev. Med. Devices* **2010**, *7*, 35-49.
- Kim, D.-H.; Richardson-Burns, S. M.; Povlich, L. K.; Abidian, M.; Spanninga, S.; Hendricks, J. L. **2007**, W. M. Reichert (Ed.), *Indwelling Neural Implants: Strategies for Contending with the In-Vivo Environment*. Boca Raton, FL: Taylor and Francis
- Schmidt, C. E.; Shastri, V. R.; Vacanti, J. P.; Langer, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 8948-8953.
- Shastri, V. R.; Schmidt, C. E.; Langer, R. S.; Vacanti, J. P. **2000**, *Children's Medical Center Corporation Massachusetts Institute of Technology, USA*
- Xiao, Y.; Cui, X.; Martin, D. C. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *573*, 43-48.
- Groenendaal, L. B.; Jonas, F.; Freitag, D.; Pielartzik, H.; Reynolds, J. R. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 481-494.
- Cui, X.; Hetke, J. F.; Wiler, J. A.; Anderson, D. J.; Martin, D. C. *Sens. Actuators, A* **2001**, *93*, 8-18.
- Cui, X.; Lee, V. A.; Raphael, Y.; Wiler, J. A.; Hetke, J. F.; Anderson, D. J. *J. Biomed. Mater. Res.* **2001**, *56*, 261-272.
- Yang, J.; Martin, D. C. *J. Mater. Res.* **2006**, *21*, 1124-1132.
- Kandel, E. R.; Schwartz, J. H.; Jessell, T. M. **2000**, *Principles of Neural Science*. New York, NY: Mc-Graw-Hill
- Specific examples of such devices can be viewed at neuronexustech.com.
- Yamato, H.; Ohwa, M.; Wernet, W. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *397*, 163-170.
- Cui, X.; Martin, D. C. *Sens. Actuators, B* **2003**, *89*, 92-102.
- Cui, X. **2002**, *Surface Modification of Neural Prosthetic Devices by Conducting Polymers and Biopolymers*. The University of Michigan, Ann Arbor, MI
- Cui, X.; Martin, D. C. *Sens. Actuators, A* **2003**, *103*, 384-394.
- Povlich, L. K.; Cho, J. C.; Spanninga, S.; Martin, D. C.; Kim, J. *Polym. Prepr.* **2007**, *48*, 7-8.
- Groenendaal, L. B.; Zotti, G.; Aubert, P.-H.; Waybright, S. M.; Reynolds, J. R. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 855-879.
- Luo, S.-C.; Ali, E. M.; Tansil, N. C.; Yu, H.-h.; Gao, S.; Kantchev, E. A. B. *Langmuir* **2008**, *24*, 8071-8077.

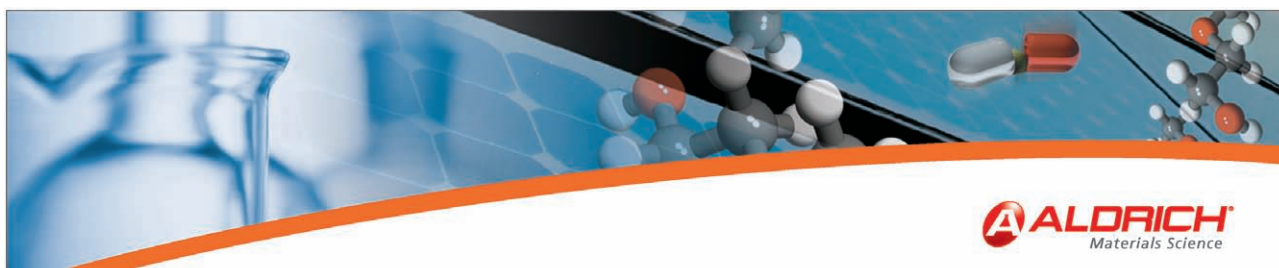
バルク供給/スケールアップのご相談は...

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



- (24) Kim, J.; Cho, C.; Povlich, L. K.; Martin, D. C. **2010**, Carboxylic Acid-Modified EDOT for Bioconjugation. U.S. Patent No 7,708, 908 B2. University of Michigan Ref. No. 3540, Harness Dickey & Pierce P.L.C. Ref. No. 2115-2003540/PS1. Filed February 28, 2008
- (25) Sahoo, R.; Mishra, S. P.; Kumar, A.; Sindhu, S.; Rao, K. N.; Gopal, E. S. R. *Opt. Mater.* **2007**, *30*, 143-145.
- (26) Kumar, A.; Mishra, S. P. **2006**, Novel 3,4-Propylenedioxythiophene Derivatives with Pendant Functional Groups. *Indian Institute of Technology Bombay, India*
- (27) Sinha, J.; Sahoo, R.; Kumar, A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 2015-2022.
- (28) Rouslahti, E. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1966**, *12*, 697-715.
- (29) Sephel, T. C.; Tashiro, K.-I.; Sasaki, M.; Greatorex, D.; Martin, G. R.; Yamada, Y.; Kleinman, H. K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *102*, 821-829.
- (30) Ranieri, J. P.; Bellamkonda, R.; Bekos, E. J.; Vargo, T. G.; Gardella, J. A.; Aebischer, P. *J. Biomed. Mater. Res.* **1995**, *29*, 779-785.
- (31) Povlich, L. K.; Le, J.; Kim, J.; Martin, D. C. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3770-3774.

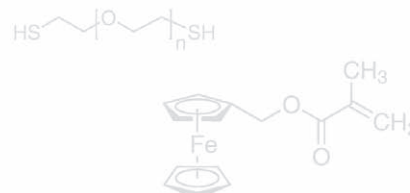
デバイス／組織境界面のエンジニアリングに使用される共役ポリマー



Aldrich Materials Science —

「高分子材料」ウェブサイト www.sigma-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
 - 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
- など多数掲載。





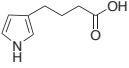
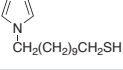


We focus on Materials so *you can focus on results.*

SIGMA-ALDRICH®


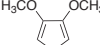


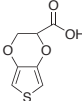

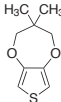
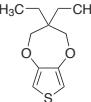
導電性ポリマー用モノマー

ポリピロール(PPy)はポリチオフェンと比較して低い酸化電位を持ち、電池や化学センサー、イオン選択性電極などの表面に容易に固定させることができます。また、ポリピロールは生体適合性を示し、生物電気化学やバイオセンサーの研究分野で利用されています。導電性ポリマーの最新情報は sigma-aldrich.com/organicelectronics-jp をご覧ください。

Pyrrole Monomers

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
Pyrrole		98%	131709-25ML 131709-100ML 131709-500ML
1 <i>H</i> -Pyrrole-1-propionic acid		97%	687545-1G
4-(3-Pyrrolyl)butyric acid		95%	682578-100MG 682578-500MG
11-(1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)undecane-1-thiol	 CH ₂ (CH ₂) ₉ CH ₂ SH	96%	717223-1G
3,4-Ethylenedioxyppyrole		2 % (w/v) in THF	648310-2ML 648310-10ML
3,4-Propylenedioxyppyrole		2 % (w/v) in THF	648329-2ML 648329-10ML

Thiophene Monomers

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
Thiophene		≥99%	T31801-5G T31801-100G T31801-500G
3,4-Dimethoxythiophene	 H ₃ CO OCH ₃	97%	668257-5G
3,4-Ethylenedioxythiophene		97%	483028-10G
Hydroxymethyl EDOT		95%	687553-500MG
EDOT carboxylic acid		-	729167-500MG
3,4-Propylenedioxythiophene		97%	660485-100MG 660485-500MG
3,4-(2,2-Dimethylpropylenedioxy)thiophene	 H ₃ C CH ₃	97%	660523-500MG
3,4-(2,2'-Diethylpropylene)dioxythiophene	 H ₃ C CH ₃	97%	669210-250MG








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

バルク供給／スケールアップのご相談は…

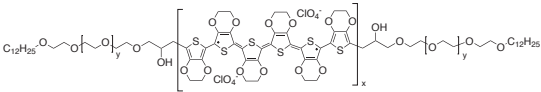
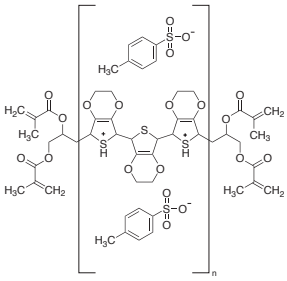
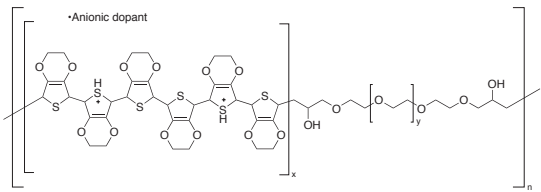
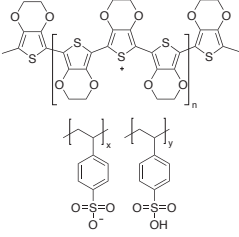
ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:safcpj@sial.com

導電性ポリマー

Polypyrroles

Name	Structure	Conductivity	CAT. NO.
Polypyrrole doped	 • X organic acid anion	> 0.0005 S/cm (dried cast film)	482552-100ML
Polypyrrole	 • X organic acid anion	0.5-1.5 S/cm (pressed pellet, typical)	578177-10G
Polypyrrole	 • X organic acid anion	~ 8.5 S/cm	577065-10G
Polypyrrole	 • X organic acid anion	10-40 S/cm	577030-5G 577030-25G
Polypyrrole	 • X organic acid anion	30 S/cm (bulk)	530573-25G

Polythiophenes

Name	Structure	Conductivity	Property	CAT. NO.
Poly(3,4-ethylenedioxythiophene), bis-poly(ethylene glycol), lauryl terminated		10-60 S/cm	0.4-0.9 wt. % (content of dispersion)	687316-25G
Poly(3,4-ethylenedioxythiophene), tetramethacrylate end-capped solution		0.1-0.5 S/cm (bulk conductivity)	average M_n ~6,000 ~1,360-1,600 g/mol (methacrylate equivalent weight), 0.5 wt. % (dispersion in nitromethane)	649821-25G
		0.1-0.5 S/cm (bulk conductivity)	average M_n ~6,000 ~1,360-1,600 g/mol (methacrylate equivalent weight)	649813-25G
Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-block-poly(ethylene glycol) solution		10^{-4} - 10^{-3} S/cm	1 wt. % dispersion in nitromethane	649791-25G
		0.5-3 S/cm (bulk)	1 wt. % dispersion in nitromethane	649805-25G
		0.5-3 S/cm (bulk)	1 wt. % dispersion in propylene carbonate	649783-25G
Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-poly(styrenesulfonate)		~ 1E-5 S/cm	2.8 wt. % dispersion in H ₂ O	560596-25G 560596-100G
		1 S/cm	1.3 wt. % dispersion in H ₂ O	483095-250G

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



Jeffrey Stansbury^{1*} and Christopher Bowman²

¹Department of Chemical and Biological Engineering Department of Craniofacial Biology, School of Dental Medicine, University of Colorado Boulder, CO 80045-0508

²Department of Chemical and Biological Engineering, University of Colorado, Boulder, CO 80309-0424

*Email: jeffrey.stansbury@colorado.edu

はじめに

歯科医師が患者の歯に使用する充填材の数は米国だけでも年間1億個近くになり、ポリマーコンポジット材料を用いた修復材は生体材料の市場で極めて大きな割合を占めています。この着色されたコンポジット材料は、主として液体モノマーと表面処理された粒状の無機フィラーからなり、重合によって、天然の歯と見分けがつかないほどの外観を再現することができます。この自然な外観は患者にとって魅力的である一方、ポリマーコンポジット材は歯質とエナメル質のいずれにも接着することが可能なため、アマルガム系修復材の実用的な代替品です。現在使用されている歯科用コンポジットのマトリックス材料は、大部分がジメタクリレートモノマーをベースとするものです。広く使用されている嵩高い芳香族ジメタクリレートモノマーの中での代表的な例は、2,2-bis [p-(2'-hydroxy-3'-methacryloxypropoxy) phenyl] propane (BisGMA) (Aldrich 製品番号 494356) であり、Bowenによって歯科用コンポジット材専用に開発された物質です¹。

嵩高いBisGMAモノマーは、分子間水素結合による強い相互作用のために粘性が極めて高く、中でもurethane dimethacrylate (Aldrich 製品番号 436909)、ethoxylated bisphenol A dimethacrylate (BisEMA, Aldrich 製品番号 455059)、triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA, Aldrich 製品番号 261548) などの粘性が低いモノマーと一般的に併用されます²。また、一般に可視光(波長400～500 nm)によって、camphorquinone (Aldrich 製品番号 124893) などの適切なラジカル光開始剤とともに ethyl dimethylaminobenzoate (Aldrich 製品番号 E24905)、2-(dimethylamino)ethyl methacrylate (Aldrich 製品番号 234907) などの第三級アミン光還元剤を使用して効率的で迅速な光重合を行うことができます^{3,5}。この他に、ビスアシルホスフィンオキシド、チタノセン、ゲルマニウム系化合物などの開始剤も報告されています。^{6,7}

コンポジット修復材

歯科用コンポジット材であるガラス-セラミックス充填材は一般的にはアルミノケイ酸系の材料であり、バリウム、ストロンチウム、ジルコニウムなどの重金属酸化物を含有し、X線が透過しません⁸。充填材の粒子は、約0.1～10 μmの粉末ガラスから約20～50 nmの熱分解法またはゾルゲル法によるシリカやその他のナノ材料までさまざまなタイプが存在します。有機シラン、主として

methacryloxypropyltrimethoxysilane (Aldrich 製品番号 440159) は、充填材とポリマーマトリックスとの間の共有結合に必要なカップリング剤として使用されます。高弾性の強化充填材をレジンマトリックスの中に高い比率(70～90重量%もしくは30～55体積%)で組み込むには、異なる粒径の充填材粒子とシラン表面処理の組み合わせが用いられます(図1)。歯科用コンポジット材に含まれる充填材が多くなると、弾性、強度、耐摩耗性、靱性が増すとともに熱膨張が小さくなります。充填材成分によって、液体モノマーから高度に架橋したガラス質ポリマーマトリックスへの反応の際に起きる重合収縮も抑制されます。この*in situ*での重合は、周囲の歯牙構造にうまく適合した修復を行うために必要な条件です。

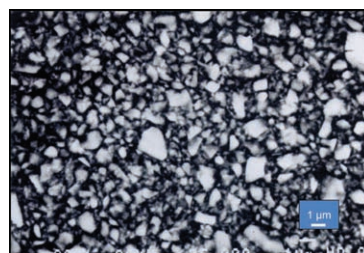


図1 研磨した歯科用コンポジット材の走査型電子顕微鏡写真。ポリマーマトリックス中に埋め込まれた不規則な大きさの無機粒子が見られます。

口腔内での処置の場合、修復材の硬化に利用できる光重合の条件に制約があるため、材料の選択が極めて重要になります。この特有の環境のために、高性能かつ審美性の高いコンポジット材には、室温で変換率が高い迅速な重合反応の開発が必要です。得られる修復材は、多数回のそしゃく繰り返し応力(咀嚼応力)だけでなく、食物や飲料の摂取による温度変動をはじめとする水性環境への曝露にも耐え得るものでなければなりません。歯に対するコンポジット材の接着力は、表面を脱灰して重合可能な接着層との強力なマイクロメカニカル的結合を可能にする、歯質とエナメル質の酸エッチングに依存します⁹。この接着層は、歯の中で比較的親水性である歯質と、はるかに疎水性の修復用コンポジット材との遷移層の役割を果たします。

修復用コンポジットの収縮と応力

コンポジット材の重合部分へ結合面が押し付けられる際に(歯の修復には必ず行われます)、自由な収縮が制約されて大きな内部応力と外部応力が発生します(図2a)。この応力によって、(a) 歯のたわみ(歪み)、(b) 接着部分の不具合、(c) 充填材マトリックス境界面または隣接するエナメル質におけるポリマーマトリックス内部の欠陥形成、などの問題が生じる可能性があります¹⁰。歯と修復材との境界面において信頼性の高い長期安定性を得るために、産学の研究室にて、優れた新材料の研究開発プロジェクトが進められています。重合収縮と応力に関する研究は歯科用ポリマーのみならず、コーティング、接着剤、封止剤、非球面レンズ、フォトリソグラフィなど、その他の工業用途でも利用可能です。

応力は歪みと弾性の積($\sigma = \epsilon \times E$)で定義されます。ここで、 σ は応力、 ϵ は歪み、 E はヤング率です。重合したコンポジット材料中でガラス質ポリマーが形成される際の応力成長が大きな問題

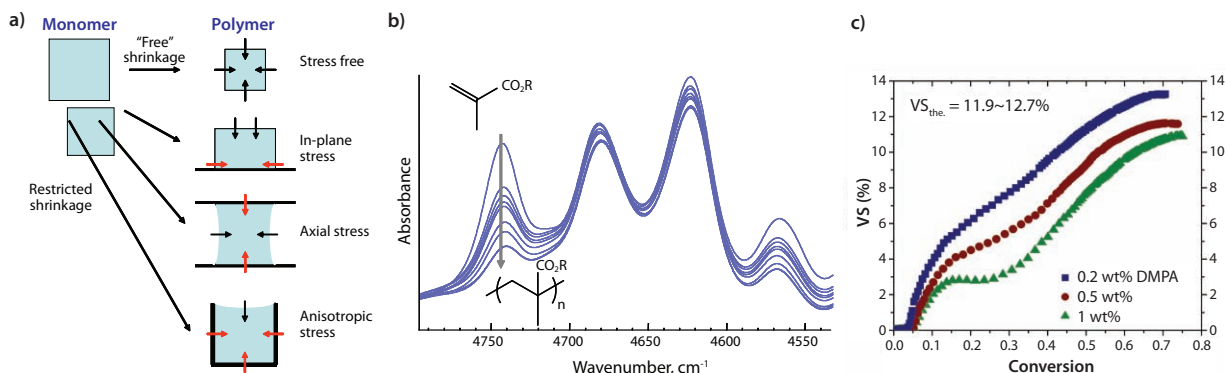


図2 (a)結合表面に関連した収縮が重合中に制約を受けることで、重合試料中に大きな応力が成長します。(b)近赤外分光スペクトルにおけるメタクリル基の $=CH_2$ 結合バンドを指標にして、重合中のBisGMA/TEGDMAモノマーの反応速度と変換率をモニターすることができます。4745 cm^{-1} のグレーの矢印はモノマーの消費、つまり重合反応が進んでいることを示しています。(c)さまざまな濃度の2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone(DMPA, Aldrich 製品番号 196118)を用いて光重合を行った際の、TEGDMAの変換率に対する体積重合収縮率(VS: volumetric polymerization shrinkage)の非線形で動的な変化を表したグラフ。熱膨張/収縮の影響とガラス状態における収縮の遅れが見られます。このグラフから、モノマー変換率が約0.45のときにガラス状態が始まっていることが分かります。

となります。したがって、応力/歪みに関する問題の解決の前に、収縮歪みの発生と弾性率の基本を理解することが不可欠です。収縮歪みと弾性率の値は、コンポジット材料の非等温的な光重合反応における温度変化に加えて、重合の程度によっても決まります。ジメタクリレートモノマーは、硬化温度より高いガラス転位温度にてポリマー網目構造を形成しますが、これは通常、完全に硬化したポリマー内でメタクリル基がかなりの割合で未反応のまま残ることを意味します¹¹。

光重合中に、モノマーからポリマーへの変換が進むにつれて、液体モノマーはゲル化、ゴム状態、およびガラス化(ガラス状態への遷移)の段階を経て架橋ポリマーに変化します。リアルタイム近赤外分光法を使用することで、光重合反応中の重合の反応速度と変換率をモニターすると同時に、体積収縮、弾性率、または応力を動的に測定する同時解析手法が開発されています(図2b)^{10,12}。これらの方法により、重合中の熱変化および、ガラス状ポリマー状態における重合反応と比較した収縮速度の低下のために、収縮率は変換率に対して非線形であることが明らかになっています。弾性率と応力の増大は、変換反応の後半とガラス化が始まる段階に集中していることが分かりました(図2c)。この結果に加えて、ポリマーの変換率または弾性率のいずれを制限しても応力は低下しないという仮定との両方に基づいた、低い応力の歯科用ポリマーを作製するための実用的な可能性を持つ最新の手法がいくつか存在します。

高高いモノマーの設計

重合収縮の問題に対して考えられる1つの解決策には、歯科用コンポジット材のためにカスタマイズされた新規モノマーや反応性オリゴマーの開発があります。反応性基の初濃度を低くすると、一般に弾性率が低下しますが、ポリマー網目構造内の架橋密度も低下します。これを回避するには、たとえば、反応性基の初濃度は低くても、共有結合性の架橋結合密度の低さを補強する特性を持った大きなモノマーを設計する方法が考えられます。

比較的大きなBisGMAモノマーをベースにした材料は、変換率と架橋密度が比較的低いにもかかわらず極めて高い機械的強度を示しますが、これは、おそらくヒドロキシ基とカルボニル基の間の水素結合によるものと考えられます。この大きなモノマーによる

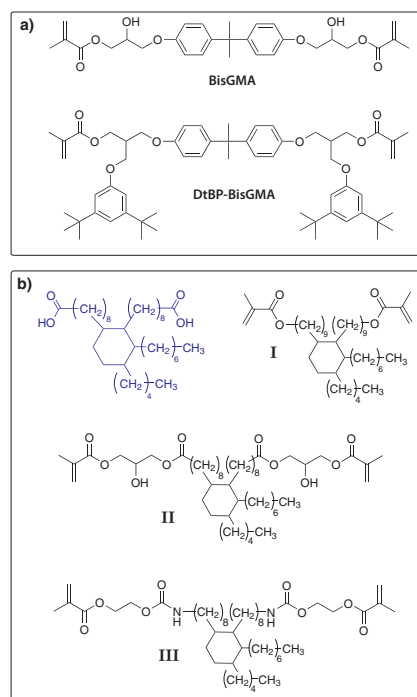


図3 (a) BisGMA (MW = 513)は、歯科用コンポジット材料中に高度に架橋したポリマーマトリックス相を形成するモノマーとして広く使用されている、代表的なジメタクリレートモノマーです。関連するDtBP-BisGMA (MW = 899)巨大モノマー構造体では、嵩高い置換基によって網目構造が物理的に強化されるため、優れた強度を保ちながら、重合収縮が小さく共有結合性架橋密度が低いポリマーが得られます。(b) C_{36} 二塩基酸コア構造(青色)をベースとしたジメタクリレートモノマー。モノマーIは、二塩基酸をジオールに還元した後、無水メタクリル酸と反応させて合成したものです。モノマーIIは、コア構造のジエポキシド誘導体を使用し、メタクリル酸と反応させて合成しました。モノマーIIIは、ジソシアナート誘導体を2-hydroxyethyl methacrylate (Aldrich 製品番号 477028)と反応させて合成したものです。従来のジメタクリレート構造を持つモノマーと同様に、これらのモノマーの重合によって収縮率の低下に寄与する相分離が起こり、応力が低下します。

物理的および共有結合性の架橋結合を利用した方法は、ビスフェノールAジグリシジルエーテルから合成されたジ-*tert*-ブチルフェノールとメタクリル酸で置換したモノマーなど、分子量が極めて大きなBisGMAのジメタクリレートモノマー誘導体にも適用されます(図3a)¹³。bis(di-*tert*-butylphenoxy)-modified dimethacrylate (DtBP-BisGMA)の場合、嵩高い芳香族基の立体相

相互作用によって網目構造が物理的にさらに強化され、低い収縮率と高い弾性率を同時に得ることができます。

共重合体の開発

重合収縮を低減させる巨大モノマーのその他の用途として、 C_{36} 二塩基酸をコアとする構造体から合成されたジメタクリラート化合物によって、完全にアモルファスな硬化性ポリマーが得られています(図3b)。 C_{36} 二塩基酸または対応するジエポキシドを用いて、末端メタクリル基と C_{36} コア構造体の間を異なる結合でつないだいくつものモノマーが合成されています¹⁴。これらすべての化合物から、室温でゴム状の特性と低い弾性率を保つ一方で、極めて高い変換率とともに低い収縮率と極端な疎水性を示すホモポリマーが得られます。 C_{36} 二塩基酸モノマーは、コモノマーとして他の従来の歯科用モノマーと組み合わせた場合、水素結合能力の欠如のため、BisGMAなどのモノマーとの水素結合に関する親和性が限定されることが明らかになっています。逆に、水素結合性OH基の C_{36} 二塩基酸モノマー構造体への導入によってBisGMAとの相溶性が付与されますが、エトキシ誘導体であるBisEMAとの相溶性は付与されませんでした。この限定的な熱力学的相溶性は、初期の均一なモノマー混合物から不均一性が制御された共重合体を生成するような二成分または三成分のコモノマー組成によって、調節することができます。

最終的に得られる不均一ポリマーへの変換率が高いにもかかわらず、個々の相および重合した共重合体材料の相構造全体における相対的な反応速度がある特有の条件下では、重合収縮は極めて低くなります。これらの不均一共重合体材料は、重合反応の最終段階に近づくほど応力成長が集中するため、反応後半での収縮の回復、つまり応力緩和の可能性を示します。また、熱可塑性プレポリマー添加物、いわゆる低収縮剤も、重合により誘起された相分離反応中に形成された相境界での内部応力緩和に基づいて収縮を制御することが示されています。

ナノゲルの形成

高度に分岐した短い高分子鎖のナノゲルは、比較的高濃度のisobornyl methacrylate(Aldrich製品番号392111)とurethane dimethacrylateを含む溶液を用いて、モノビニル/ジビニル光重合により調製されました(図4)¹⁵。個々の球状ポリマーナノゲル粒子は、大きさが5 nm ~ 100 nmで分子量は 10^4 から 10^6 Da以上です。これらのメタクリラート官能基化ナノゲル粒子を最大50 wt.%の濃度で歯科用レジンに添加すると、少なくとも比例して、重合収縮と応力成長を減少させることができます。硬化反応速度、変換率、および機械的強度といった特性に対する影響も全く、もしくはほとんどありません。約20 wt.%までのナノゲルの添加量であれば、モノマーの粘性に対する影響はごくわずかです。ナノゲルの添加量が極めて高い場合でも、大量の無機充填材を用いることで収縮と応力の低い歯科用コンポジット材を得ることができます。

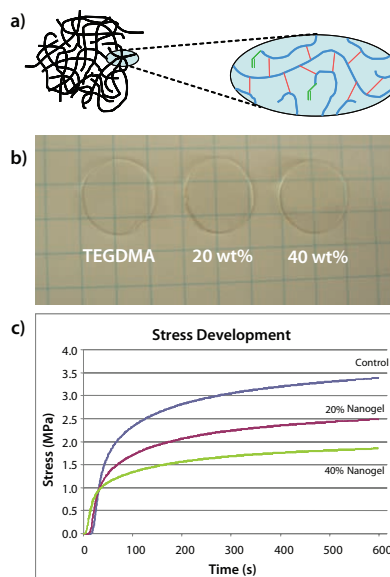


図4 (a) 溶液内でのモノビニルモノマーとジビニルモノマーの共重合反応(モル比2:1)によって分岐/環化ナノゲル粒子を調製することができます。鎖長の制御、マクロゲル化の防止、および反応性メタクリル基の再取り込みサイトの導入のために連鎖移動剤を使用します。(b) TEGDMA(Aldrich製品番号261548)中に反応性ナノゲル粒子が高濃度に分散していても、光学的に透明に近いモノマーおよびポリマー材料を得ることができます。(c) モノマー変換率や最終的なナノゲル改質ポリマーの機械的性質に悪影響を及ぼすことなく、重合収縮と応力が大幅に低減されます。

チオール-エンの化学反応を使用したメタクリラート架橋網目構造

硬化反応中に生じる収縮とは比較的独立した関係にある、重合応力を低減する方法も存在します。ラジカル誘起チオール-エン重合は、メタクリラート化合物のフリーラジカル連鎖重合反応にのみ依存するというよりは、逐次重合反応を利用します。pentaerythritol tetramercaptopropionate(Aldrich製品番号381462)などの複数のチオール基を持つ化合物と、triallyl-1,3,5-triazine-2,4,6-trione(Aldrich製品番号114235)などの複数のアルケン基を含む化合物とを光重合させることで、極めて高い変換率で高度に均一なポリマー網目構造を得ることができます^{16,17}。もう一つの利点は、これらのチオール-エン重合によって十分に制御されたゲル化点を得られることであり、また、ジメタクリラート重合よりはるかに高い変換率を得ることができます。このことの重要性は、試料内に粘性のある流れが生じることにより事実上応力の成長を免れ、ゲル化前の収縮を調整することができる点にあります。したがって、逐次重合反応に基づいた、ゲル化点が40%から70%を超える変換率のチオール-エン重合が可能であり、ジメタクリラート重合で合成されたポリマーと比較して、最終的な応力レベルが大幅に低下したポリマーが得られることになります。





チオール-エン重合では、エン成分の単独重合をなくすか、または最小化するために一般にアルケンが用いられます。この観点から、チオール基との化学量論的な反応速度を保つには、ビニルエーテル、ビニルエステル、アリルエーテル、およびノルボルネン官能基をベースとするアルケンが最適です。逐次/連鎖の両方の反応によって重合したチオール-エン/メタクリラートの混合樹脂系は、保管中の安定性改善と機械的強度の強化に関して利点があり、しかも低応力ポリマーが得られます¹⁸。一方、上述のようにチオール-アルケン反応は、逐次反応による架橋密度が極めて高い網目構造を形成することが可能です。他方、チオールは、メタクリレートモノマーに対して効率のよい連鎖移動剤として機能することがよく知られています。単純なチオール改質ジメタクリレート光重合では、methyl mercaptopropionate (Aldrich 製品番号 108987) と benzenethiol を用いることでゲル化およびガラス化の遅延を十分に制御し、応力は大幅に低下するにもかかわらず、最終的により高いポリマー変換率と弾性を得ることができます¹⁸。

ポリマー網目構造中の応力を緩和するためのまったく異なる手法がチオール-エン系で最近明らかになり、架橋ジメタクリレート材料にも応用が可能です。この新たな手法では、ネットワークの結合構造が共有結合性のまま保たれる、共有結合性で柔軟性の高い網目構造 (covalent adaptable network) が作製され、しかも各結合を活性ラジカル種の存在下で切断、再生することが可能です¹⁹。歯科用材料の作製の場合、アリルスルフィド成分を多官能性モノマーに導入した後、チオール-エン光重合を行います。重合が進むにつれて、アリルスルフィド結合の追加と切断によりポリマー網目構造が成長し、単にゲル化前だけではなく重合反応全体で応力が緩和されます (図5)。この適応性の高いネットワーク形成反応を用いることによって、アリルスルフィド基をプロピルスルフィド誘導体で置き換えた以外はまったく同じ架橋モノマー系と比較して、重合収縮による応力が最大75%低下することが報告されています。

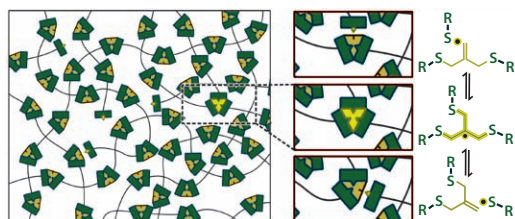


図5 重合中の応力緩和のための、ラジカル付加-解裂の可能なアリルスルフィド基を持つ架橋ユニットを基盤とする、共有結合性で柔軟性の高い網目構造。追加チオール末端ポリマー鎖によって、既存の炭素-硫黄結合の可逆的でランダムな再配置が可能になり、架橋ポリマー網目構造全体で応力の消失につながります。

結論

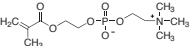
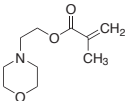
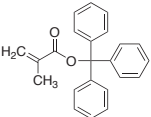
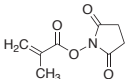
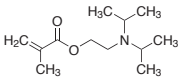
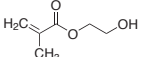
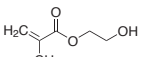
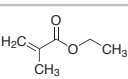
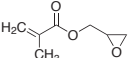
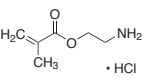
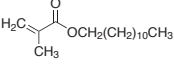
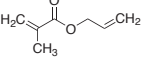
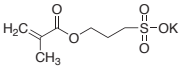
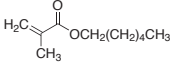
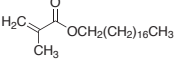
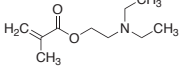
メタクリレートモノマーをベースとしたコンポジット材料は、歯の組織を審美的かつ機能的に修復するために広く使用されています。これらの材料の信頼性をさらに高めるために、多様な新しい重合反応が開発されています。現在行われている研究では、新たなモノマーの設計や新規重合反応の利用などが検討されています。これらは、重合中の収縮と修復用コンポジット材料中の応力に関連した課題の解決のために行われていますが、その他の工業用ポリマーに応用することもできます。

References

- (1) Bowen, R. L. Dental filling material comprising vinyl silane treated fused silica and a binder consisting of the reaction product of bisphenol and glycidyl acrylate. U.S. Patent 3066112, November 27, 1962.
- (2) Trujillo-Lemon, M.; Jones, M. S.; Stansbury, J. W. *J. Biomed. Mater. Res., A* **2007**, *83A*, 734-746.
- (3) Dickens, S. H.; Stansbury, J. W.; Choi, K. M.; Floyd, C. J. E. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6043-6053.
- (4) Lovell, L. G.; Berchtold, K. A.; Elliott, J. E.; Lu, H.; Bowman, C. N. *Polym. Adv. Technol.* **2001**, *12*, 335-345.
- (5) Stansbury, J.; Dickens, S. *Dent. Mater.* **2001**, *17*, 71-79.
- (6) Cook, W. D. *Polymer* **1992**, *33*, 600-609.
- (7) Moszner, N.; Fischer, U. K.; Ganster, B.; Liska, R.; Rheinberger, V. *Dent. Mater.* **2008**, *24*, 901-907.
- (8) Klapdohr, S.; Moszner, N. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 21-45.
- (9) Moszner, N.; Salz, U. *Macromol. Mater. Eng.* **2007**, *292*, 245-271.
- (10) Stansbury, J. W.; Trujillo-Lemon, M.; Lu, H.; Ding, X.; Lin, Y.; Ge, J. *Dent. Mater.* **2005**, *21*, 56-67.
- (11) Lu, H.; Lovell, L. G.; Bowman, C. N. *Macromolecules* **2001**, *34*, 8021-8025.
- (12) Lu, H.; Stansbury, J. W.; Dickens, S. H.; Eichmiller, F. C.; Bowman, C. N. *J. Biomed. Mater. Res., B* **2004**, *71B*, 206-213.
- (13) Ge, J. H.; Trujillo, M.; Stansbury, J. *Dent. Mater.* **2005**, *21*, 1163-1169.
- (14) Trujillo-Lemon, M.; Ge, J.; Lu, H.; Tanaka, J.; Stansbury, J. W. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 3921-3929.
- (15) Stansbury, J. W.; Trujillo-Lemon, M.; Ding, X. *Am. Chem. Soc. Polymer Preprints*, **2006**, *47*, 825-826.
- (16) Carioscia, J. A.; Schneidewind, L.; O'Brien, C.; Ely, R.; Feesser, C.; Cramer, N.; Bowman, C. N. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5686-5696.
- (17) Lu, H.; Carioscia, J. A.; Stansbury, J. W.; Bowman, C. N. *Dent. Mater.* **2005**, *21*, 1129-1136.
- (18) Cramer, N. B.; Couch, C. L.; Schreck, K. M.; Carioscia, J. A.; Boulden, J. E.; Stansbury, J. W.; Bowman, C. N. *Dent. Mater.* **2010**, *26*, 21-28.
- (19) Fairbanks, B. D.; Sims, E. S.; Anseth, K. S.; Bowman, C. N. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4113-4119.
- (20) Kloxin, C. J.; Scott, T. F.; Adzima, B. J.; Bowman, C. N. *Macromolecules* **2010**, *43*, 2643-2653.

メタクリレートモノマー

高分子材料の最新情報は sigma-aldrich.com/polymer-jp をご覧ください。

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine			730114-5G
Morpholinoethyl methacrylate		95%	729833-25G
Triphenylmethyl methacrylate			730122-5G
Methacrylic acid N-hydroxysuccinimide ester		98%	730300-5G
2-(Diisopropylamino)ethyl methacrylate		97%	730971-25G
2-Hydroxyethyl methacrylate		97%	128635-5G 128635-500G 128635-1KG
2-Hydroxyethyl methacrylate		≥99%	477028-25ML 477028-100ML
Ethyl methacrylate		99%	234893-100ML 234893-500ML 234893-1L
Glycidyl methacrylate		97%	151238-100G 151238-500G
2-Aminoethyl methacrylate hydrochloride		90%	516155-5G 516155-25G
Lauryl methacrylate		96%	291811-100ML 291811-500ML
Allyl methacrylate		98%	234931-100ML 234931-500ML
3-Sulfopropyl methacrylate potassium salt		98%	251658-100G 251658-500G
Hexyl methacrylate		98%	462373-500G 462373-1KG
Stearyl methacrylate		technical grade	411442-250ML 411442-1L
2-(Diethylamino)ethyl methacrylate		99%	408980-250ML 408980-1L



歯科用修復材料開発の進展

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

メタクリルアミドモノマー

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
Methacrylamide		98%	109606-5G 109606-250G 109606-500G
N-Isopropylmethacrylamide		97%	423548-25G
N-[3-(Dimethylamino)propyl]methacrylamide		99%	409472-250ML 409472-1L
N-(3-Aminopropyl)methacrylamide hydrochloride			731099-1G 731099-5G
N-Diphenylmethacrylamide		96%	731145-5G
N-(Triphenylmethyl)methacrylamide			731781-1G 731781-5G

歯科用修復材料開発の進展

架橋剤


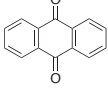
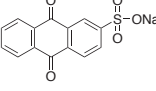
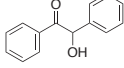
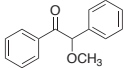
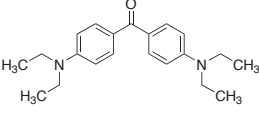

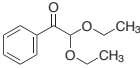
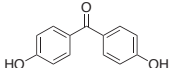
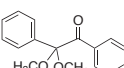
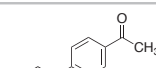
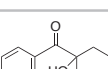
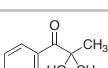
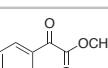
Acrylic Cross-Linkers

Name	Structure	Purity/M _n	CAT. NO.
N,N'-Hexamethylenebis(methacrylamide)		-	729825-5G
Di(ethylene glycol) dimethacrylate		95%	409006-250ML
Ethylene glycol diacrylate		90%	480797-5ML 480797-25ML
Ethylene glycol dimethacrylate		98%	335681-5ML 335681-100ML 335681-500ML
Triethylene glycol dimethacrylate		95%	261548-250ML 261548-1L
Poly(ethylene glycol) diacrylate		average M _n 575	437441-100ML 437441-500ML
Poly(ethylene glycol) diacrylate		average M _n 700	455008-100ML 455008-500ML
Poly(ethylene glycol) dimethacrylate		average M _n 550	409510-250ML 409510-1L
Poly(ethylene glycol) dimethacrylate		average M _n 750	437468-250ML 437468-1L
N,N'-(1,2-Dihydroxyethylene)bisacrylamide		97%	294381-5G 294381-25G

光重合開始剤

光重合開始剤のブレンドにより、硬化速度や着色の抑制などの効果が得られることがあります。色素は光重合開始剤の増感剤として、紫外から近紫外や可視領域への吸収波長のシフトに用いられます。色素と光重合開始剤の組み合わせによって可視スペクトル全体にわたって吸収ピークが得られるため、可視発光レーザーを光重合に用いることが可能になります。

重合開始剤の最新情報は sigma-aldrich.com/polymer-jp をご覧ください。

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
Acetophenone		99%	A10701-5G A10701-100G A10701-1KG
Antraquinone		97%	A90004-50G A90004-250G
Antraquinone-2-sulfonic acid sodium salt		97%	123242-100G 123242-1KG
Benzoin		≥99.5%	399396-5G
Benzoin methyl ether		96%	B8703-100G
4,4'-Bis(diethylamino)benzophenone		≥99%	160326-25G 160326-100G
Camphorquinone		97%	124893-5G 124893-10G 124893-50G
2,2-Diethoxyacetophenone		>95%	227102-500G
4,4'-Dihydroxybenzophenone		99%	D110507-5G D110507-25G
2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone		99%	196118-50G 196118-250G
4'-Ethoxyacetophenone		98%	275719-25G 275719-100G
1-Hydroxycyclohexyl phenyl ketone		99%	405612-50G 405612-250G
2-Hydroxy-2-methylpropiophenone		97%	405655-50ML 405655-250ML
Methyl benzoylformate		98%	M30507-5G M30507-25G

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
9,10-Phenanthrenequinone		≥99%	156507-5G 156507-25G
Thioxanthen-9-one		97%	T34002-25G
Triarylsulfonium hexafluorophosphate salts, mixed		50% in propylene carbonate	407216-25ML 407216-100ML



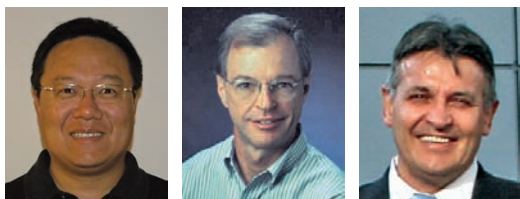
アミン系重合開始剤

Name	Structure	Purity	CAT. NO.
2-(Diethylamino)ethyl acrylate		95%	408972-100ML
2-(Diethylamino)ethyl methacrylate		99%	408980-250ML 408980-1L
4,4'-Bis(diethylamino)benzophenone		≥99%	160326-25G 160326-100G
Ethyl 4-(dimethylamino)benzoate		≥99%	E24905-5G E24905-100G E24905-500G
Michler's ketone		98%	147834-100G 147834-500G

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

ナノ材料の毒性スクリーニング方法



Tian Xia,^{1,2} Huan Meng,^{1,2†} Saji George,^{1,2†} Haiyuan Zhang,^{1,2†} Xiang Wang,^{1,2†} Zhaoxia Ji,^{2†} Jeffrey I. Zink,^{2,3} Andre E. Nel^{1,2*}

¹Division of NanoMedicine, Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA 90095

²California NanoSystems Institute, University of California, Los Angeles, CA 90095

³Department of Chemistry & Biochemistry, University of California, Los Angeles, CA 90095

*Email: anel@mednet.ucla.edu

†Not pictured

はじめに

ナノ材料の安全性評価における重要な課題は、新たに工業的に作製されたナノ材料 (ENM : engineered nanomaterial) を大量に取り扱うことのできるシステムの構築であり、たとえば、有害性のスクリーニングが可能な費用効率の高い方法の開発などがあります¹。適切なスクリーニング用プラットフォームを開発するためには、生物学的有害性をもたらすと思われるある特定の材料組成や特性に対するスクリーニングに利用可能な、ナノ材料ライブラリの収集と合成が必要で¹⁻³。我々の見解では、まず迅速に評価するために、プラットフォームを使用したスクリーニングを生体分子および細胞レベルで行うことで、ナノ材料と生体との境界面で潜在的に起こりうる有害な反応についての包括的なデータベースを作成し、次に、これらの特性と活性との相関を利用することで、*in vitro* (試験管内) での観察結果が実際にどの程度重要性をもつのかを検証するための動物実験の優先順位を決めるべきであると考えています⁴。米国国家毒性プログラム (National Toxicology Program) および米国科学アカデミー (NAS : National Academy of Sciences) の下部組織である米国学術研究会議 (NRC : National Research Council) の両者は、21世紀の毒性試験を、動物を用いた主として記述的な科学から、対象を特定し、あるメカニズムに基づいた生物学的スクリーニングを前提とする予測的な科学の領域に進展させることを推奨しています^{5,6}。さらに、生物学的試験は、一回に1つの毒物しか試験することのできない、費用のかかる動物実験ではなく、複数の毒物を同時にスクリーニングすることのできる信頼性の高い科学的パラダイムに基づくべきであるとも推奨しています^{4,7}。

我々は上述の手法を予測的毒性パラダイム (predictive toxicological paradigm) と呼び、材料や物質の *in vivo* (生体内) での潜在的毒性を *in vitro* および *in silico* (コンピュータ内) な方法に基づいて評価することであると定義しています⁴。このパラダイムを確立する上で留意しなければならない要件が主に4つあります。1つ目は、生物学的損傷を引き起こす可能性のある材料特性に関する知識を構築するための、ENMの組成ライブラリおよび複合ライブラリを収集または合成することです。2つ目の要件は、損傷の機構と経路を利用する *in vitro* の細胞スクリーニング試験を開発することです。3つ目は、多くの材料組成と特性を評価できる、損傷の経路に基づいたハイコンテンツスクリーニングまたはラ

ピッド (rapid) スループットスクリーニングのプラットフォームを開発することです。最後に、*in silico* モデリングの中で *in vitro* データを使用することで定量的構造活性相関 (QSAR : quantitative structure-activity relationship) を確立し、動物実験の優先順位付けに利用できる危険有害性ランキングを作成する必要があります。

ENM ライブラリの構築

毒性のスクリーニングおよび生物学的損傷を引き起こす可能性の非常に高い材料特性の解明に必要な基盤インフラに要求される条件に、ナノ材料の標準物質 (SRM : standard reference nanomaterial) ライブラリの収集と特性評価があります⁸。ライブラリ材料の選択には、現在の主要な ENM 材料 (金属、金属酸化物、シリカ、および炭素系ナノ材料) をはじめとする、各種ナノ材料の商業的生産量を考慮に入れる必要があります。さらに、曝露の可能性、曝露経路、および移動経路も考えなければなりません。たとえば、遊離ナノ粒子や粉末は空気中に浮遊しやすく、吸入すると肺毒性を引き起こす可能性があります。したがって、この場合、肺細胞 (*in vitro*) と、潜在的損傷のメカニズムの観点から理想的には関連付けられるべき肺曝露 (*in vivo*) によって調査するのが妥当です。理想的な ENM ライブラリには、材料毒性評価の基準とするために、陽性対照と陰性対照の ENM も含める必要があります。

我々は、単純な組成 ENM ライブラリとして3種類の金属酸化物 (TiO₂, CeO₂, ZnO) を選択し、そのナノ材料を合成しました^{9,10}。試験手順とプロトコールを詳細に検討した後、Au, Ag, Pt, SiO₂, Al₂O₃, Fe₃O₄ などの金属や金属酸化物のナノ材料および量子ドットを対象に追加しました (図1)。すべてのナノ粒子について、組成、純度、サイズ、表面積、形状、結晶性、溶解速度に関する特性評価を十分に行い、さらに無細胞系での活性酸素 (ROS) の生成特性についても評価を行いました。*in vitro* スクリーニングを行うために、細胞培養液中にナノ粒子を十分に分散させ、毒性スクリーニ

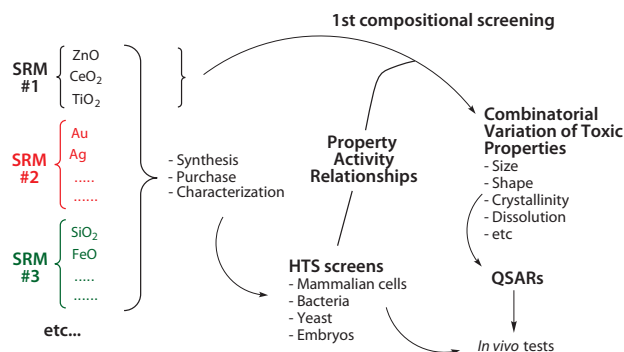


図1 組成および複合 ENM ライブラリの構築。このプロセスには、自身での合成または外部からの購入による、同程度のサイズと表面積を持つ、十分に特性を把握した標準物質の収集が必要です。ライブラリは、金属、金属酸化物、炭素、またはシリカベースのナノ材料にそれぞれグループ化できます。各ライブラリの材料を用いて、ほ乳類細胞、細菌、酵母菌、ゼブラフィッシュなどの各種スクリーニングシステムに対してハイスループットスクリーニングを行います。特定された有毒物質は、ENM のさまざまな潜在的毒性を含む複合ライブラリの作製に利用されます。ENM スクリーニングから得られた情報は、その後の定量的構造活性相関 (QSAR) モデルの構築に使用することができます。選択した ENM を *in vivo* 試験に使用して、*in vitro* スクリーニングから得られた結果を検証します。

ングの解釈に影響を与えるであろう粒子の凝集を防ぐための、たんぱく質を用いた分散プロトコルを確立しました^{11,12}。最初の3種類の金属酸化物について、ナノZnOは複数のほ乳類細胞株に対して極めて高い毒性を示す一方、TiO₂とCeO₂は暗条件で毒性を持たないことがわかりました¹³。さらに、ナノ粒子の物理化学的特性評価から、ZnOがほ乳類細胞中で毒性を誘発する機構に、ZnO粒子の溶解と有毒なZnイオンの分散が重要な役割を果たしていることを確認しました。また、TiO₂は光活性化によって毒性を持つようになることを明らかにしましたが、そのためにはバンドギャップを調節して、毒性のない紫外波長を細胞スクリーニングに使用できるようにする必要があります。

ENMの特定の物理化学的特性とその毒性との関係を明らかにするには、複合ライブラリを作製する必要があり、毒性に関する可能性のある主要な物理化学的特性が変化または部分的に変更するように材料を合成します。変化させる特性には、ナノ粒子のサイズ、表面積、形状、結晶性、バンドギャップ、多孔性、溶解性、電荷、表面機能化などが考えられます(図2)。我々は、ZnOによって誘発される毒性において溶解が重要であることを確認した際に、材料を改質することで溶解速度が変化し、その毒性が変化する可能性があるという仮説を立てました。

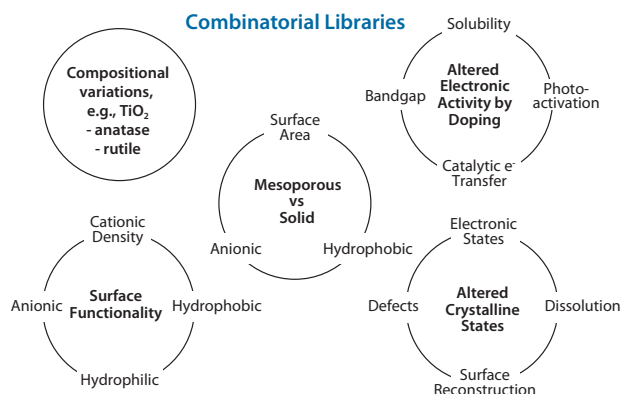


図2 複合ENMライブラリの例。複合ライブラリは、毒性に関係すると思われる主要な物理化学的特性の1つが変化するように構成材料を合成していくことで構築していきます。変化させる特性には、ナノ粒子のサイズ、形状、多孔性、親水性/疎水性、結晶性、バンドギャップ、光活性、溶解性、電荷、表面積などがあります。1つの特性が変化すると他の特性も変化する場合がありますため、厳密に特性を再評価することが必要です。

この仮説を検証するための1つの方法は、ナノ粒子の合成中に別の元素である鉄をZnO中に導入することです。Feの含有率が段階的に変化したFeドーピングZnOナノ粒子の複合ライブラリを注意深く合成し、このライブラリの特性を評価したところ、Feのドーピング量が増加すると、ZnOの結晶構造が変化することなく水溶液へのZnOの溶解速度が低下することがわかりました¹⁴。これらのナノ粒子の毒性を*in vitro*で試験したところ、Feのドーピング率が増加するとともに細胞毒性が低下することが明らかとなり、溶解速度が細胞毒性に対して非常に重要な役割を果たしていることを見出しました。現在、FeドーピングZnOライブラリを使用して*in vivo*試験を行っています。予備実験からのデータは、*in vitro*での結果がゼブラフィッシュ、マウス、ラットなどの複数の動物モデルにも適用できることを示しています。これらの結果は、組成ENMライブラリを構築することで潜在的に毒性を持つナノ材料を迅速に特定できること、およびナノ材料の特性を変化させて複合ENMライブラリを構築することで、特定の物理化学的特性と毒性との関係を明らかにするのに役立つことを示しています。

in vitro スクリーニング試験の開発

ENMの細胞毒性に関する知識の多くは、乳酸脱水素酵素(LDH: Lactate Dehydrogenase)やMTT/MTS比色法などの極めて直接的な細胞生存率測定、またはヨウ化プロピジウム(PI)染色法を用いて得られてきました。ところが、これらの測定法では複数の刺激から同じ結果が得られる可能性があるため、特定の毒物学的経路についての情報が得られない場合が多いという大きな欠点があります。そのため、生物学的結果と特定のENM特性をほとんど結び付けることができません。さらに、細胞生存率測定では亜致死毒性効果も反映されません。こうした理由から、我々は作用機序に基づいた*in vitro*試験の開発を提唱します。これは、*in vitro*毒性スクリーニングと*in vivo*の病理学的影響との関係を明らかにするのに最も概念的に容易な手段であるためです。現在、ENMとの関係が明らかな毒性の主な機構的経路(mechanistic pathway)はおおよそ10種類存在します(表1)。その中には、活性酸素や酸化ストレスの生成などの損傷パラダイム、不完全な貪食(frustrated phagocytosis、たとえば、中皮表面でのもの)、たんぱく質の構造と機能の変化(たとえば、酵素活性の喪失)、小胞体ストレス応答、免疫応答の活性化(たとえば、潜在性エピトープの曝露や免疫活性化作用によるもの)、線維形成および組織再構築、血液凝固、血管損傷、神経毒性(たとえば、酸化ストレス、たんぱく質のフィブリル化)、遺伝毒性などが含まれます。

表1 ナノ材料(ENM)の毒性につながる可能性のある主な毒性経路の実験例(NP = ナノ粒子、UFP = 超微粒子)

Toxicological Pathway	Example Nanomaterials
Membrane damage/leakage/thinning	Cationic NPs
Protein binding/unfolding responses/loss of function/fibrillation	Metal oxide NPs, polystyrene, dendrimer, carbon nanomaterials
DNA cleavage/mutation	Nano-Ag
Mitochondrial damage: e-transfer/ATP/PTP opening/apoptosis	UFPs, Cationic NPs
Lysosomal damage: proton pump activity/lysis/frustrated phagocytosis	UFPs, Cationic NPs, CNTs
Inflammation: signaling cascades/cytokines/chemokines/adhesion	Metal oxide NPs, CNTs
Fibrogenesis and tissue remodeling injury	CNTs
Blood platelet, vascular endothelial and clotting abnormalities	SiO ₂
Oxidative stress injury, radical production, GSH depletion, lipid peroxidation, membrane oxidation, protein oxidation	UFPs, CNTs, Metal oxide NPs, Cationic NPs

新規ENMの物理化学的特性は広範囲に及ぶことから、この他の毒性機構があり得ることに注意することが重要です。本論文では、酸化ストレスの生成について焦点を当てることにします。

in vitro での経路評価のためのラピッドスループットスクリーニング

ナノ粒子によって引き起こされる酸化ストレスは、細胞の抗酸化防御、サイトカイン/ケモカインの産生につながる炎症性情報伝達経路の活性化、およびミトコンドリアを介した細胞死という3段階の細胞応答を引き起こします^{3,9,14,15}。ただし、この3段階の酸化ストレスの評価に必要な試験全体を行うには、少なくとも2~3週間にわたる膨大な作業が必要です。ラピッド(rapid)スループットスクリーニングには、従来の測定法にはないいくつかの利点があります。第1に、組成および複合ENMライブラリによって情報蓄積のペースを上げることが可能です。ハイスループットスクリーニング(HTS)では、手順の標準化、自動化(たとえば、細胞



播種、液体処理、画像化、画像解析)、および小型化(試薬が少量で済み、コストが削減される)によって迅速な読み出しが可能になります。HTSでは大規模なライブラリのスクリーニングが可能だけでなく、同一実験内で複数の細胞株、観察時点、および曝露量で実験を行うこともできます。この手法は、優れたバイオインフォマティクス(生物情報科学)や意思決定ツールと組み合わせることで、毒性スクリーニングの信頼性を大幅に向上させるだけでなく、特性と活性との相関関係も明らかにすることができます。毒性メカニズムに基づいたラピッドスループットプラットフォームを開発するには、損傷経路内の異なる段階もしくは接点を組み合わせることが有効となります。このようなマルチパラメトリック(multi-parametric)スクリーニングによって測定方法の有用性が向上し、致死および亜致死の細胞応答を対象に含むことが可能となり、測定予測値の改善につながります。このような例として、我々は、酸化ストレスの進んだ段階で関与する細胞内のいくつかの酸化ストレス応答についてのマルチパラメトリックスクリーニングの方法を最近開発しました(図3)¹⁴。

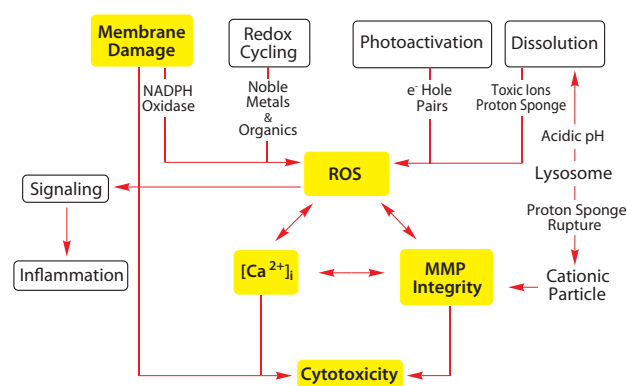


図3 金属酸化物ナノ材料の引き起こす細胞応答の相関関係を表した概略図。我々は、ナノ粒子による活性酸素(ROS)の生成と酸化ストレスをベースとしたマルチパラメトリックHTS法を確立しました。ROSの生成は、ナノ材料固有の特性の直接的な結果として、またはオキシダントラジカルを生成する細胞内の損傷応答がナノ材料に誘発された結果として起こります。ROS生成によって、広い範囲に酸化ストレスの影響が及ぶ可能性があります。最大級の酸化ストレスにおける細胞毒性の発現には、細胞内のCa²⁺放出や細胞死の前段階となるミトコンドリア膜電位(MMP)の変化、細胞膜の完全性(integrity)の変化、核のヨウ化プロピジウム(PI)吸収量の変化など、相互に関連する多くの細胞応答が関係します。マルチパラメトリックHTS法におけるパラメーターを黄色で強調しました。

in vivo 試験の優先順位付けと定量的構造活性相関(QSAR)モデルの作成

in vivoスクリーニングには長い時間と大きなコストがかかります。発がん性、慢性、生殖、および発生に関する影響の評価を含めた1つの化学薬品に対する毒性評価全体では、数百匹の動物と1試験あたり100~300万ドルのコストを必要とすることがあります。そのため、工業用化学薬品でげっ歯類を使用した毒性試験を行ったものは2%未満です。我々は予測毒性学(predictive toxicology)の手法を用いることで、ナノ安全性試験における同様の難問を回避できると考えています。作用機序に基づいたin vitro HTSスクリーニングを使用すれば、毒性の主なメカニズムを特定して危険有害性のランク付けが可能となるはずであり、これを利用してin vivo試験の優先順位を付けることができます。また、この手法によって、ナノ材料の物理化学的特性に関連する用量と動態に関するデータが得られ、生物学的応答と曝露結果を定量化できます。また、in vitroプラットフォームを一次スクリーニングと

して使用できるようにする上で、in vivoの結果は、in vitroスクリーニングが「予測的」であることを検証するために重要です。さらに、in vitroのHTSデータは、将来のリスク予測研究の前段階として危険有害性の順位付けを行うために、統計学、数学、および機械学習を使用したin silicoモデリングによるin vitroナノQSARの確立にも使用されます。

結論

ナノ材料の毒性スクリーニングを行うために、予測毒性学を導入することを提案します。その導入は、組成および複合ライブラリの確立、作用機序に基づいたin vitro毒性スクリーニング測定法の開発、マルチパラメトリックHTSの開発、コンピュータによるQSARモデルの構築、およびin vitro試験の予測可能性を検証するためのin vivo試験の優先順位付けを前提にしています。この手法が、現在増え続けているナノテク関連企業の課題に対応できる知識ベースを構築するための適切な手法であると我々は考えています。

謝辞

この研究は、米国公衆衛生局助成金RO1 CA133697、RO1 ES016746、およびRC2 ES018766による資金援助を受けて行われました。また、米国国立科学財団(National Science Foundation, NSF)と米国環境保護庁(Environmental Protection Agency, EPA)による支援(Cooperative Agreement Number EF 0830117)、さらにNSF USDOD HDTRA 1-08-1-0041助成金による支援も受けました。本論文に記載された見解、研究成果、結論、提案はすべて筆者らのものであり、必ずしも米国国立科学財団または米国環境保護庁の見解を反映したものではありません。

References

- (1) Nel, A.; Xia, T.; Madler, L.; Li, N. *Science* **2006**, *311*, 622-627.
- (2) Oberdorster, G.; Maynard, A.; Donaldson, K.; Castranova, V.; Fitzpatrick, J.; Ausman, K.; Carter, J.; Karn, B.; Kreyling, W.; Lai, D.; Olin, S.; Monteiro-Riviere, N.; Warheit, D.; Yang, H. *Part. Fibre. Toxicol.* **2005**, *2*, 8.
- (3) Xia, T.; Li, N.; Nel, A. E. *Annu. Rev. Public Health* **2009**.
- (4) Meng, H.; Xia, T.; George, S.; Nel, A. E. *ACS Nano* **2009**, *3*, 1620-1627.
- (5) National Research Council. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. http://dels.nas.edu/resources/static-assets/materials-based-on-reports/reports-in-brief/Toxicity_Testing_final.pdf (Accessed 2010).
- (6) National Toxicology Program. *Toxicology in the 21st Century: The Role of the National Toxicology Program*. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/main_pages/NTPVision.pdf (Accessed 2010).
- (7) Walker, N. J.; Bucher, J. R. *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 251-254.
- (8) Nel, A. E.; Madler, L.; Velegol, D.; Xia, T.; Hoek, E. M.; Somasundaran, P.; Klaessig, F.; Castranova, V.; Thompson, M. *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 543-557.
- (9) Xia, T.; Kovochich, M.; Brant, J.; Hotze, M.; Sempf, J.; Oberley, T.; Sioutas, C.; Yeh, J. I.; Wiesner, M. R.; Nel, A. E. *Nano Lett.* **2006**, *6*, 1794-1807.
- (10) Xia, T.; Kovochich, M.; Liong, M.; Zink, J. I.; Nel, A. E. *ACS Nano* **2008**, *2*, 85-96.
- (11) Ji, Z.; Jin, X.; George, S.; Xia, T.; Meng, H.; Wang, X.; Suarez, E.; Zhang, H.; Hoek, E. M.; Godwin, H.; Nel, A. E.; Zink, J. I. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, Article ASAP DOI: 10.1021/es100417s.
- (12) Xia, T.; Kovochich, M.; Liong, M.; Meng, H.; Kabehie, S.; George, S.; Zink, J. I.; Nel, A. E. *ACS Nano* **2009**, *3*, 3273-86.
- (13) Xia, T.; Kovochich, M.; Liong, M.; Madler, L.; Gilbert, B.; Shi, H.; Yeh, J. I.; Zink, J. I.; Nel, A. E. *ACS Nano* **2008**, *2*, 2121-2134.
- (14) George, S.; Pokhrel, S.; Xia, T.; Gilbert, B.; Ji, Z.; Schowalter, M.; Rosenauer, A.; Damoiseaux, R.; Bradley, K. A.; Madler, L.; Nel, A. E. *ACS Nano* **2010**, *4*, 15-29.
- (15) Li, N.; Xia, T.; Nel, A. E. *Free Radic. Biol. Med.* **2008**, *44*, 1689-1699.

ナノ粒子

ナノ材料の最新情報は sigma-aldrich.com/nano-jp をご覧ください。

Magnetic Nanoparticles

Name	Structure	Particle Dimensions	Concentration	CAT. NO.
Iron oxide, magnetic nanoparticles solution	Fe ₃ O ₄	avg. part. size 5 nm particle size 4.5 - 5.5 nm (TEM)	5 mg/mL in toluene	700320-5ML
Iron oxide, magnetic nanoparticles solution	Fe ₃ O ₄	avg. part. size 10 nm particle size 9 - 11 nm (TEM)	5 mg/mL in toluene	700312-5ML
Iron oxide, magnetic nanoparticles solution	Fe ₃ O ₄	avg. part. size 20 nm particle size 18 - 22 nm (TEM)	5 mg/mL in toluene	700304-5ML
Cobalt Carbon coated (magnetic) Carbon content < 8 wt. % nanopowder	Co	particle size <50 nm (TEM)	≥99%	697745-500MG

Quantum Dots

Name	Composition	Spectroscopic Properties	CAT. NO.
Lumidot™ CdS, 380, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 350-370 nm, λ_{em} = 370-390 nm	662429-10ML
Lumidot CdS, 400, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 370-390 nm, λ_{em} = 390-410 nm	662410-10ML
Lumidot CdS, 420, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 390-410 nm, λ_{em} = 410-430 nm	662402-10ML
Lumidot CdS, 440, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 410-430 nm, λ_{em} = 430-450 nm	662380-10ML
Lumidot CdS, 460, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 430-450 nm, λ_{em} = 450-470 nm	662372-10ML
Lumidot CdS, 480, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{abs} 450-470 nm, λ_{em} = 470-490 nm	662364-10ML
Lumidot CdS-6, quantum dot nanoparticles kit, core type, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{em} = 380-480 nm	662593-1KT
Lumidot CdSe, 480, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 455-465 nm, λ_{em} = 475-485 nm	662356-10ML
Lumidot CdSe, 520, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 495-505 nm, λ_{em} = 515-525 nm	662437-10ML
Lumidot CdSe, 560, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 535-545 nm, λ_{em} = 555-565 nm	662445-10ML
Lumidot CdSe, 590, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 565-575 nm, λ_{em} = 585-595 nm	662607-10ML
Lumidot CdSe, 610, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 585-595 nm, λ_{em} = 605-615 nm	662488-10ML
Lumidot CdSe, 640, 5 mg/mL in toluene	CdSe	λ_{abs} 615-625 nm, λ_{em} = 635-645 nm	662461-10ML
Lumidot CdSe-6, quantum dot nanoparticles kit, core type, 5 mg/mL in toluene	CdS	λ_{em} = 480-640 nm	662550-1KT
Lumidot CdSe/ZnS, 480, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 480 nm	694592-2ML 694592-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 510, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 510 nm	694657-2ML 694657-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 530, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 530 nm	694649-2ML 694649-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 560, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 560 nm	694630-2ML 694630-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 590, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 590 nm	694622-2ML 694622-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 610, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 610 nm	694614-2ML 694614-10ML
Lumidot CdSe/ZnS, 640, 5 mg/mL in toluene	CdSe/ZnS	λ_{em} = 640 nm	694606-2ML 694606-10ML



ナノ材料の毒性スクリーニング方法

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

Metal Oxides and Ceramics

ナノ材料の最新情報は sigma-aldrich.com/nano-jp をご覧ください。

無機化合物の製品情報は、sigma-aldrich.com/metalceraic-jp でもご覧いただけます。

Name	Composition	Particle Size	Purity/Concentration	CAT. NO.
Hydroxyapatite nanopowder	Ca ₅ (OH)(PO ₄) ₃	<200 nm (BET)	≥97%	677418-5G 677418-10G 677418-25G
Hydroxyapatite nanopowder, silica 5 wt. % as dopant	Ca ₅ (OH)(PO ₄) ₃	<200 nm (BET)	-	693863-5G
Hydroxyapatite dispersion nanoparticles, ≤0.025 wt. % as dispersant (non-metal based)	Ca ₅ (OH)(PO ₄) ₃	<200 nm (BET)	10 wt. % in H ₂ O	702153-25ML
Tricalcium phosphate hydrate nanopowder	Ca ₃ (PO ₄) ₂	<200 nm (BET) <100 nm (TEM)	-	693898-5G
Aluminum oxide nanopowder	Al ₂ O ₃	<50 nm (TEM)	-	544833-10G 544833-50G
Aluminum oxide nanopowder	Al ₂ O ₃	13 nm	99.8% trace metals basis	718475-100G
Aluminum oxide, dispersion nanoparticles	Al ₂ O ₃	<50 nm (TEM)	10 wt. % in H ₂ O	642991-100ML
Titanium(IV) oxide nanopowder	TiO ₂	~21 nm	≥99.5% trace metals basis	718467-100G
Titanium(IV) oxide, mixture of rutile and anatase nanopowder	TiO ₂	<100 nm (BET) <50 nm (XRD)	99.5% trace metals basis	634662-25G 634662-100G
Titanium(IV) oxide, mixture of rutile and anatase dispersion nanoparticles	TiO ₂	~21 nm (primary particle size of starting nanopowder) <150 nm (DLS)	99.9% trace metals basis/ 33-37 wt. % in H ₂ O	700347-25G 700347-100G
Zirconium(IV) oxide nanopowder	ZrO ₂	<100 nm (TEM)	-	544760-5G 544760-25G
Zirconium(IV) oxide, dispersion nanoparticles	ZrO ₂	<100 nm (BET)	10 wt. % in H ₂ O	643025-100ML

Mesoporous Materials

Name	Composition	Property	CAT. NO.
Carbon, mesoporous	C	particle size distribution 45 μm ±5, average pore diameter 100 Å ±10 Å (typical) pore volume 0.5 cm ³ /g (typical), spec. surface area 150-250 m ² /g	699640-5G 699640-25G
Carbon, mesoporous nanopowder	C	particle size <500 nm (DLS), average pore diameter 64 Å (typical) total pore volume 0.342 cm ³ /g (typical), spec. surface area 150-250 m ² /g	699632-5G 699632-25G
Carbon, mesoporous hydrophilic pore surface	C	mesoporosity >0.4 cm ³ /g, spec. surface area >300 m ² /g (BET) mesopore surface area ≥130 m ² /g	702110-5G
Carbon, mesoporous hydrophobic pore surface	C	mesoporosity 0.4-0.7 cm ³ /g microporosity 0-0.2 cm ³ /g, spec. surface area 150-500 m ² /g (BET)	702102-5G
Silica, mesostructured MCM-41 (hexagonal)	SiO ₂	pore size 2.3-2.7 nm pore volume 0.98 cm ³ /g, spec. surface area ~1000 m ² /g (BET)	643645-5G 643645-25G
Silica, mesostructured MSU-H (large pore 2D hexagonal)	SiO ₂	pore size ~ 7.1 nm pore volume 0.91 cm ³ /g, spec. surface area ~750 m ² /g (BET)	643637-5G 643637-25G
Silica, mesostructured MSU-F (cellular foam)	SiO ₂	pore volume 2.31 cm ³ /g, spec. surface area 562 m ² /g	560979-10G
Silica, mesostructured HMS (wormhole)	SiO ₂	particle size 3.05 μm (avg.), pore size 3.9 nm (avg.) pore volume 1.76 cm ³ /g, spec. surface area 910 m ² /g	541036-5G 541036-25G

Gold Nanomaterials

金ナノ材料の詳細については sigma-aldrich.com/nano-jp から「金ナノ構造体」ページをご覧ください。

Name	Composition	Dimension	Concentration	CAT. NO.
Gold nanopowder	Au	particle size <100 nm	-	636347-1G
Octanethiol functionalized gold nanoparticles	-	particle size 2 - 4 nm (DLS)	2 % (w/v) in toluene	660426-5ML
Dodecanethiol functionalized gold nanoparticles	-	particle size 3 - 5 nm (TEM)	2 % (w/v) in toluene	660434-5ML
1-Mercapto-(triethylene glycol) methyl ether functionalized gold nanoparticles	-	particle size 3.5 - 5.5 nm (TEM)	2 % (w/v) in absolute ethanol	694169-5ML
(11-Mercaptoundecyl)tetra(ethylene glycol) functionalized gold nanoparticles	-	particle size 3.5 - 5.5 nm (TEM)	2 % (w/v) in H ₂ O	687863-5ML
Gold nanorods amine terminated λ_{abs} absorption 808 nm	Au	diameter 10 nm	1.8 mg/mL in H ₂ O	716871-1ML
Gold nanorods carboxyl terminated λ_{abs} absorption 808 nm	Au	diameter 10 nm	1.8 mg/mL in H ₂ O	716898-1ML
Gold nanorods methyl terminated λ_{abs} absorption 808 nm	Au	diameter 10 nm	1.8 mg/mL in H ₂ O	716901-1ML
Gold microrods	Au	diameter 200 nm	50 μ g/mL in H ₂ O	716960-10ML

Silver Nanomaterials

銀ナノ材料の詳細については sigma-aldrich.com/nano-jp から「銀ナノ粒子」ページをご覧ください。

Name	Composition	Particle Size	Concentration	CAT. NO.
Silver, nanoparticle dispersion	Ag	10 nm (TEM)	0.02 mg/mL in aqueous buffer	730785-25ML
Silver, nanoparticle dispersion	Ag	20 nm (TEM)	0.02 mg/mL in aqueous buffer	730793-25ML
Silver, nanoparticle dispersion	Ag	40 nm (TEM)	0.02 mg/mL in aqueous buffer	730807-25ML
Silver, nanoparticle dispersion	Ag	60 nm (TEM)	0.02 mg/mL in aqueous buffer	730815-25ML
Silver, nanoparticle dispersion	Ag	100 nm (TEM)	0.02 mg/mL in aqueous buffer	730777-25ML






Material Matters™

材料科学研究のためのAldrich季刊テクニカルニュースレターです。
世界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。



We focus on Materials so *you can focus on results.*

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

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:safcjp@sial.com

材料科学研究でお困りのことはございませんか？

Material Matters™

材料科学研究のための Aldrich® 季刊テクニカルニュースレター

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

- ナノ材料の応用最前線(2-1)
- 3次元ナノおよびマイクロ構造(3-1)
- ナノスケール表面改質(3-2)
- 生体材料(3-3)
- ナノ材料とその合成方法(4-1)
- 先端セラミック材料(4-2)
- 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)
- 生物医学用材料(5-3)



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。

©2010 Sigma-Aldrich Co. All rights reserved. SIGMA, SAFC, SIGMA-ALDRICH, ALDRICH, FLUKA, and SUPELCO are trademarks belonging to Sigma-Aldrich Co. and its affiliate Sigma-Aldrich Biotechnology, L.P. Material Matters and Lumidot are trademarks of Sigma-Aldrich Biotechnology LP and Sigma-Aldrich Co. RESOMER is a registered trademark of Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

- ・本カタログに掲載の製品及び情報は2011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、家庭用その他試験研究以外の用途をご検討の場合は、ファインケミカル事業部に相談ください。

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

SAJ1307 2011.2

SIGMA-ALDRICH®