

温度応答性高分子を用いたスマートバイオマテリアルの開発

生活資材開発課 横山義之、寺田堂彦、高田耕児

1. 緒言

熱、光、pH、電気などの外部刺激に対応して、種々の特性を変化させる刺激応答性高分子は、スマートマテリアルと呼ばれ、近年、精力的に研究されている。その中でも、特定の温度を境に特性を大きく変化させる温度応答性高分子は、ドラッグデリバリーシステムや組織工学などの医薬・バイオ分野で大きな注目を集めている。最も広く研究されている下限臨界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)型の温度応答性高分子(LCST型高分子)は、低温では水に溶け、高温では水に不溶となる。さらに、この LCST 型高分子を 3 次元架橋して得られるゲルは、低温では周囲の水を吸収して大きく膨潤し、高温では内部の水を放出し収縮する(図 1a)。

この可逆的かつ大きな体積変化を示すゲルをマイクロ・ナノメートルスケールに微細加工できれば、極微小なアクチュエーターとして様々なマイクロロボットやマイクロ流体チップ上で利用することが可能になる^{1,2)}。そこで、我々は、LCST 型高分子にフォトレジストのような感光性(光架橋性)を付与することで、フォトリソグラフィーで直接微細パターンニング可能な温度応答性ゲル「バイオレジスト-L」を開発した³⁾。

一方で、近年、LCST 型高分子とは逆の性質(低温で水に不溶⇔高温で水に可溶)を示す上限臨界溶解温度(Upper Critical Solution Temperature, UCST)型の温度応答性高分子(UCST 型高分子)が報告されている⁴⁾。UCST 型高分子を架橋したゲルも、LCST 型高分子をベースとしたゲルとは逆の体積変化(低温で収縮⇔高温で膨潤)を示す(図 1b)。

本研究では、UCST 型高分子に感光性(光架橋性)を付与することで、従来の「バイオレジスト-L」とは逆の温度応答性を示す「バイオレジスト-U」の開発を行った。微細パターンが温度変化で“正反対に”伸縮する 2 種類のバイオレジスト「-L」と「-U」が揃うことで、これまでは実現困難であった複雑な動作や流路制御が可能なマイクロデバイスの開発が可能になると期待される。

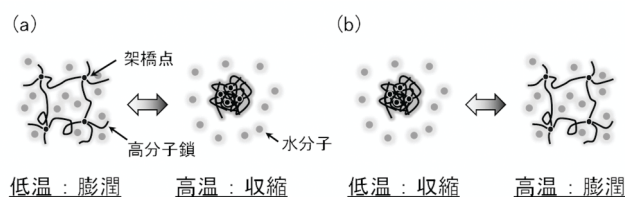


図 1 温度応答性ゲルの体積変化 (a)LCST 型高分子を架橋したゲル、(b)UCST 型高分子を架橋したゲル

2. 実験方法

2.1 UCST 型高分子の合成と温度応答性の評価

UCST 型高分子および UCST 型高分子に感光性の付与に必要な架橋サイトを導入した種々の高分子(組成 A~D)をラジカル重合により合成した。合成した高分子の 5wt% 水溶液を調製し、5°C から 95°C まで温度を変化させた時の溶解挙動(白濁⇔透明)を目視で観察した。

2.2 バイオレジスト-U の調製と感光性の評価

架橋サイトを導入した UCST 型高分子をベースポリマーとし、各種添加剤を加え、有機溶剤に溶解することで、バイオレジスト-U を調製した。バイオレジスト-U をシリコン基板上にスピン塗布した後、超高圧水銀ランプの i 線(365nm)を照射光としてフォトマスクを介したコンタクト露光を行った。

3. 実験結果および考察

3.1 UCST 型高分子の温度応答性

合成した UCST 型高分子および比較のために LCST 型高分子(ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド)の水に対する溶解挙動を図 2 に示す。LCST 型高分子は、低温(23°C)では水に可溶で水溶液は透明であったが、高温(36°C)では不溶化し白濁した。それに対し、UCST 型高分子は、逆の温度応答性を示し、低温(40°C)では水に不溶化し水溶液は白濁したが、高温(80°C)では可溶化し透明になった。

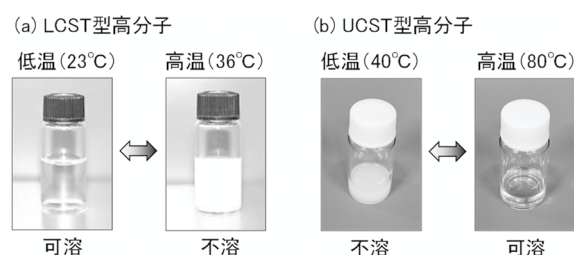


図 2 温度応答性高分子の水に対する溶解挙動 (a)LCST 型高分子、(b)UCST 型高分子

次に、UCST 型高分子に架橋サイトを導入した種々の高分子(組成 A~D)の水に対する溶解挙動を観察した。その結果を表 1 に示す。組成 A は、5°C~95°C の範囲内で水に可溶のまま変化が無く温度応答性を示さなくなった。それに対し、組成 B~D は UCST 型の温度応答性を示し続けた。その中で、組成 C が、室温付近の 20°C と若干の加熱で到達できる 40°C の間で相転移(不溶⇔可溶)を容易に制御できることがわかり、バイオレジスト-U のベースポリマーとして組成 C を用いることとした。

表 1 UCST 型高分子に架橋サイトを導入した種々の高分子(組成 A~D)の水に対する溶解挙動

高分子	5℃	20℃	40℃	60℃	80℃	95℃
組成A	○(可溶)	○	○	○	○	○
組成B	×(不溶)	○	○	○	○	○
組成C	×	×	○	○	○	○
組成D	×	×	×	×	×	○

3.2 バイオレジスト-U の感光性

組成 C をベースポリマーとして調製したバイオレジスト-U と、感光性の評価実験に用いた露光装置の外観を図 3 に示す。また、露光で得られたバイオレジスト-U の微細パターンを観察結果を図 4 に示す。バイオレジスト-U は、フォトリソグラーフを通して光が当たった部分のみがパターンとして残るネガ型の感光性を示した。また、種々の微細パターン(線幅 50 μm の線パターン、直径 30 μm の穴パターン)が良好に形成されていることを確認した。

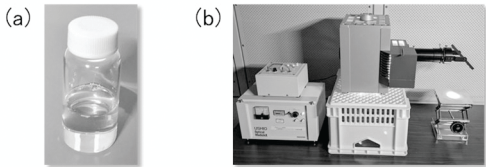
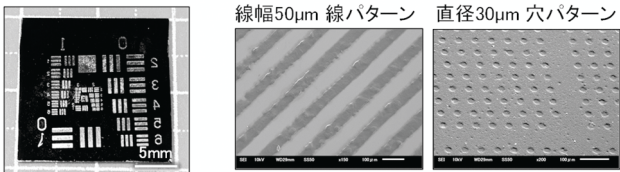


図 3 (a)バイオレジスト-U 溶液、(b)露光装置



基板上でのパターンニング 電子顕微鏡での拡大観察

図 4 バイオレジスト-U の微細パターンニング形成結果

3.3 バイオレジスト-U の微細パターンの温度応答性

バイオレジスト-U の微細パターン(直径 30 μm の穴パターン)上に水を滴下し、温度変化に伴うパターン変形を光学顕微鏡で拡大観察した。その結果を図 5 に示す。基

板温度を低温(23℃)にすると、レジストパターンは収縮し、穴パターンが開いた。それに対して、基板温度を高温(45℃)にすると、レジストパターンは膨潤し、10 秒後には穴パターンは完全に閉じた。この開閉挙動は、可逆的に何度も繰り返し行えることがわかった。

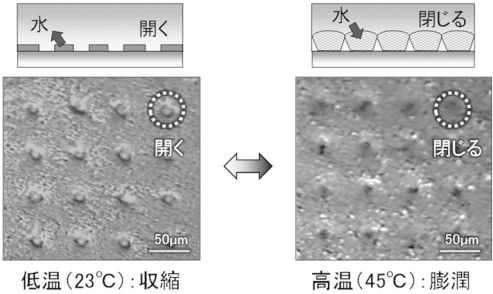


図 5 バイオレジスト-U の微細パターン(直径 30 μm)の温度変化に伴う変形の様子

4. 結言

本研究では、UCST 型高分子に感光性を付与することで、従来の「バイオレジスト-L」とは逆の温度応答性を示す「バイオレジスト-U」を開発した。フォトリソグラフィーにより、バイオレジスト-U を直接微細パターンニングすることができ、得られた微細パターンは、温度変化に伴い可逆的なパターン変形を示した。本研究の成果により、正反対の温度応答性を示す 2 種類のバイオレジストが揃った。今後は、これらを組み合わせることで、より高度で複雑なマイクロロボット、マイクロ流路チップ、再生医療用細胞培養シャーレ等の開発を進めていく予定である。

参考文献

1) S. Kodera *et al.*: *Micromachines*, **13** (2022) 794
2) N. Tottori *et al.*: *Scientific Reports*, **13** (2023) 4994
3) Y. Yokoyama *et al.*: *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **24** (2011) 63-70
4) J. Seuring *et al.*: *Macromolecules*, **45** (2012) 3910-3918

キーワード：温度応答性高分子，フォトリソグラーフ，微細加工，ゲル，バイオチップ

Development of Smart Biomaterials Using Thermal-Responsive Polymers

Life Materials Development Section; Yoshiyuki YOKOYAMA, Dohiko TERADA and Koji TAKATA

In this study, we developed a novel UCST-type photopatternable hydrogel, Bioresist-U, which exhibits thermoresponsive behavior opposite to that of the previously developed LCST-type Bioresist-L. Bioresist-U was synthesized by incorporating photosensitivity into a UCST-type polymer and successfully patterned using photolithography. The resulting microstructures demonstrated reversible volume changes, contracting at low temperatures and expanding at high temperatures. The combination of Bioresist-L and Bioresist-U enables the development of advanced microdevices with complex actuation and fluid control, paving the way for applications in microrobotics and lab-on-a-chip systems.