

Accounts of Materials & Surface Research

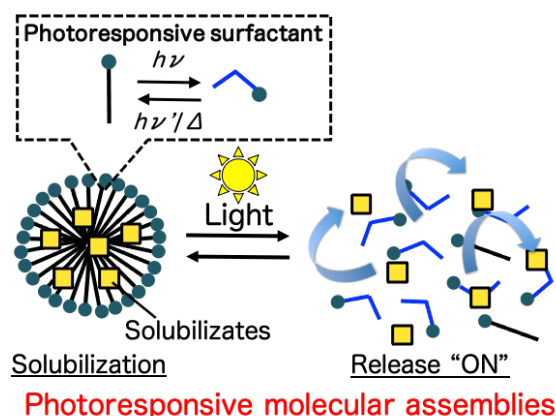
Rapid Control of Interfacial Properties with Photoirradiation

Masaaki Akamatsu^{1,2*}

¹ Department of Pure and Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology,
Tokyo University of Science, 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan.

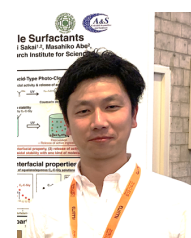
² Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, 2641 Yamazaki, Noda,
Chiba 278-8510, Japan.
makamatsu@rs.tus.ac.jp

Photo-induced morphological changes in molecular assemblies, formed by surfactants, enable controlled release of incorporated substances, which can be applied in delivery systems of drugs, active components and so on. Here, I review structural analysis of molecular assemblies, formed by azobenzene- or lophine dimer-based surfactants and controls of their functions with photoirradiation. Moreover, my current subject regarding the response speed and the dynamics of photoinduced morphological changes in the molecular assemblies by photoirradiation is discussed.



Keyword: Surfactant, Interfacial property, Self-assembly, Photo, Small-angle neutron scattering (SANS)

Masaaki Akamatsu is an assistant professor at Department of Pure and Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science (TUS), Japan. He got his Ph.D. degree in 2015 at TUS under supervision of Prof. Katsuhiko Ariga (National Institute for Materials Science) and Prof. Hideki Sakai (TUS). Then he worked with Prof. Stefan Matile at University of Geneva, Switzerland as a postdoctoral research fellow. He joined the research group of Prof. Hideki Sakai and Dr. Kenichi Sakai from 2017. His research interest is supramolecular chemistry and colloid and interface science, in particular, synthesis and characterization of stimuli-responsive molecular assemblies.



光刺激による界面物性の制御とその高速化

赤松允顕

東京理科大学理工学部先端化学科

1. はじめに

生体内では、化学的・物理的刺激に応答して機能発現や調節が行われる。例えば、我々が物を視覚できるのは、光刺激にともなう桿体細胞中のレチナールの光異性化が視覚情報として脳に認識されるためである。また、植物の種子がある環境条件(温度、光、水分など)を刺激として発芽する現象も、生命の持つ優れた刺激応答性分子機構の一例として挙げることができる。このように、分子やその集合体に刺激応答性を付与すれば、目的とする物性を任意のタイミングで引き出すことが可能となる。

外部刺激にともない物性変化する置換基を両親媒性分子(界面活性剤)に導入すると、形成する分子集合体の構造を制御できる。これにより、例えば、分子集合体内部に取り込んだ有効成分(薬物、香料、栄養成分など)を、目的とするタイミングで外部刺激により放出できる(Figure 1a)。また、この刺激応答性界面活性剤は分子集合体として機能するだけでなく、界面物性(表面・界面張力、濡れ性、分散性など)を任意のタイミングで制御できる。外部刺激として、これまでに光・電気・磁場・pH や温度の変化が活用されてきた。中でも”光”は、クリーンかつ空間分解能や波長選択性に優れるため、光刺激に応答し機能変化する分子集合体が注目を集めている¹⁻⁴。

光応答性部位として、光照射により可逆的な構造変化を起こし、色調をはじめとする光・電子物性が変化する光異性化分子がよく用いられる。例えば、アゾベンゼン(*trans*体-*cis*体)、スチルベン(*trans*体-*cis*体、二量化)ジアリールエテン(開環体-閉環体)、スピロピラン(スピロピラン型-メロシアン型)の光異性化反応が挙げられる(Figure 1b)。

Shinkaiらは、光応答性部位としてアゾベンゼン

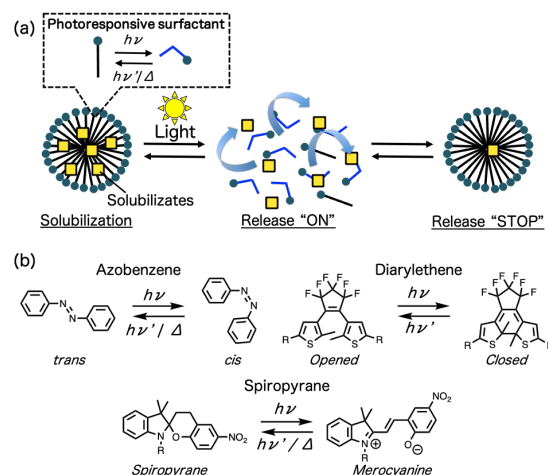


Figure 1. (a) Controlled release of solubilizates with the micelles formed by photoresponsive surfactants (b) Photochromism of azobenzene, diarylethene and spiropyran as typical photochromic compounds.

部位を持つ界面活性剤を設計し、光照射にともない形成するミセル構造が変化することを報告している⁵。また、Hattonらはアゾベンゼン修飾非イオン性界面活性剤の親水基や疎水基のバランス(鎖長)が、光照射にともなう水溶液の表面張力変化の挙動に大きく影響することを見出した⁶。また、Sakai⁷や Raghavan^{8,9}は、天然由来である桂皮酸を導入した界面活性剤混合系を利用し、光照射にともなう紐状ミセルの形成制御を利用した溶液の粘弾性制御を報告している。さらに、Raghavan, Zakinらは、この紐状ミセルの構造変化を利用し、溶液の熱伝導性を光照射により制御し、効率的な熱交換システムへの応用を見出した^{10,11}。この様に、界面活性剤が持つ界面物性や分子集合能に加えて、様々な特徴を持つ光応答性分子を組み合わせることで、目的とする機能を持った光応答性界面活性剤・分子集合体を開発できる。

本稿では、これまでに筆者が開発したアゾベンゼン修飾あるいはロフィンダイマー修飾光応答性界面活性剤について、形成する分子集合体の小角中性子散乱(SANS)を用いた構造解析と光照射にともなう界面物性制御について解説する。さらに、オンデマンドな界面物性の制御を目指し、光照射にともなう機能変化の高速化やダイナミクスに着目した最近試みについても紹介したい。

2. アゾベンゼン修飾カチオン性界面活性剤の性質と機能

光応答性界面活性剤として、Figure 2 に示すアゾベンゼン部位を有するカチオン性界面活性剤 (4-butylazobenzene-4'-oxyethyl)trimethylammonium bromide: AZTMA) を用いた。AZTMA は水溶液中で紫外光あるいは可視光の照射にともない *trans-cis* 異性化反応を示した。また、電気伝導度測定より求めた臨界ミセル濃度(cmc)は、*trans* 体で 2.7 mM、*cis* 体で 8.2 mM であり光異性化にともないミセル形成能が低下することが分かった¹²。これは、アゾベンゼン部位の光異性化にともなう嵩高さや極性の変化に起因すると考えられる。この結果より、紫外光および可視光の照射により、ミセル形成能を制御できることが分かった。

AZTMA の光異性化がミセル構造およびその可溶化能に及ぼす影響を調べるために、小角中性子散乱(SANS)による解析を行った。SANS では、得られる散乱プロファイルの解析により、数十～数百 nm サイズの分子集合体構造に関する情報(形状、サイズ、数、またそれらの相互作用など)を解析できる。

5 mM AZTMA 重水溶液の SANS 測定結果を Figure 2 に示す。この散乱プロファイルをモデル解析した結果、ミセル形状は楕円体であり、その長半径は約 39 Å、短半径は約 21 Å と算出された。次に、溶液に紫外光を照射し *trans* 体から *cis* 体への光異性化を進行させると、散乱強度がほぼバックグラウンドのレベルまで低下し、ミセルの崩壊が確認できた。続いて、可視光照

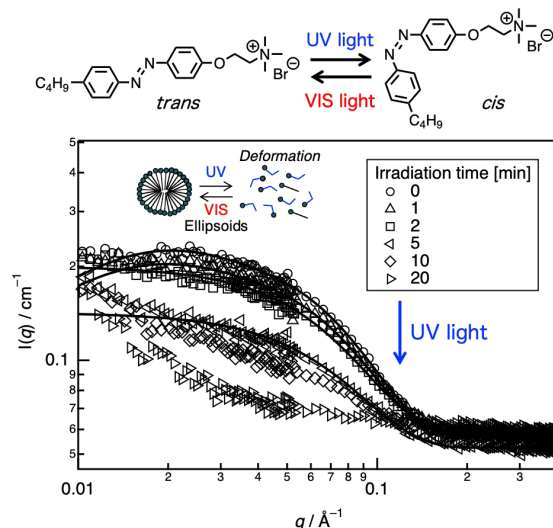


Figure 2. Photochromism AZTMA and variations in SANS profiles of 5 mM AZTMA in D₂O.

射により *trans* 体へ異性化させるとプロファイルはほぼ初期の状態まで回復した。以上より、cmc 近傍の濃度である 5 mM の AZTMA 溶液において、ミセルの崩壊・形成が光照射により可逆的に生じる事を確認できた。

次に、被可溶化物質としてモデル香料であるエチルベンゼンを添加した AZTMA 重水溶液についても SANS 測定を行い、可溶化系におけるミセル構造に及ぼす光照射の影響を調べた。5 mM AZTMA 重水溶液に、被可溶化物質としてエチルベンゼンを可溶化限界量以上添加し、光照射前後での SANS 測定およびその解析を行った。光照射前では、得られたプロファイルは半径に分布を持つ球体モデルによく一致し、半径は 30～35 Å と算出された。これより、AZTMA ミセルはエチルベンゼンの可溶化にともない膨潤することが分かった。

続いて紫外光照射を行うと、散乱プロファイルが変化し、半径および体積分率が增大した。これより、紫外光照射により *cis*-AZTMA が形成すると、エチルベンゼンの可溶化が促進され、ミセルをさらに膨潤させることが分かった。さらに、引き続き可視光を照射したが、散乱プロファイルに顕著な変化は見られなかった。ここで、解析により得られた散乱体の半径と体積分率から、単位容積あたりのミ

セル数を算出した。すると、紫外光照射により、ミセル数は減少するにも関わらず、ミセル1個あたりに可溶化されるエチルベンゼンの量は増大していた。これは、紫外光照射により生成する *cis* 体ミセルが、*trans* 体ミセルよりもエチルベンゼンに対して親和性が高いためだと考えられる。そのため、光照射によりミセル数は減少するにも関わらず、全体として AZTMA 溶液の可溶化量は増大したと考えられる。実際に、HPLC による可溶化量測定から、ミセル1つあたりに可溶化されるエチルベンゼンの分子数を算出したところ、紫外光照射にともないおよそ 200 から 300 に増加することが分かった。本系では、光照射によりエチルベンゼンの可溶化量を増加させられるため、水中に溶存した油性物質の光回収などへの応用が期待される。

以上より、アゾベンゼン修飾カチオン性界面活性剤のミセル水溶液を用い、光照射にともなう油性物質の可溶化能制御に成功した。さらに、小角中性子散乱(SANS)により、光照射にともなうその構造変化を詳細に解析した。

3. ミセル内部を利用したロフィンダイマーの光異性化反応の高速化

光応答性界面活性剤を用いた分子集合体構造の制御に関する研究がこれまでに数多く展開されてきた^{1,2,4}。しかし、筆者が所属するグループも含めこれまでの報告例では、分子集合体の構造変化に分～時間オーダーの光照射を必要とし、任意の瞬間に目的とする機能を発現させることは難しい。この点を克服できれば、例えば、目的とする時間に必要とする量の薬物を患部に放出でき、効率的かつ的確なオンデマンドな薬剤送達システムが実現できる。

上記の目的を達成するためには、分子集合体の構造を高速で制御する必要がある。そこで、筆者はロフィンダイマーと呼ばれるフォトクロミック分子に着目した。この分子は紫外光照射にともない 2 分子のロフィルラジカルに解離し、この活性なラジカル種は熱的に再結合する(Figure 3)。しかし、ロフィルラジカルは溶液中を自由拡散するため、この再結合反応は極めて遅い。Abe らはこのロフィルラジカルを抑制する

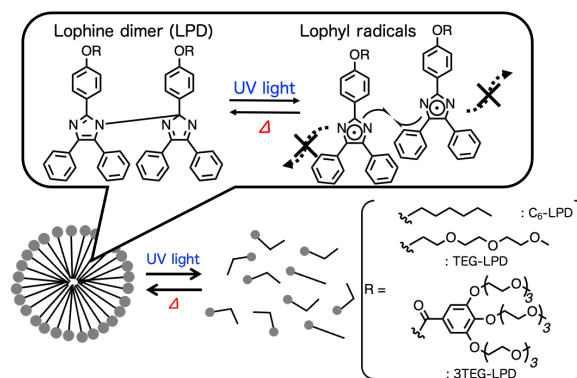


Figure 3. Photochromism of lophine dimer (LPD) and the LPD derivatives.

ため、ロフィン骨格同士を化学的に架橋することで、再結合反応がミリからフェムト秒スケールまで高速化することを報告している¹³。この知見を基にして、筆者は過去に、ミセル内部の閉じた凝集空間をロフィルラジカル拡散抑制に用い、再結合反応の速度向上を図った(Figure 3)。

カチオン性界面活性剤である Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB) のミセル水溶液中にアルキル化したロフィンダイマー誘導体(C₆-LPD)を可溶化させると、ラジカル種が自由に拡散可能な有機溶媒中に比べて、ロフィルラジカル再結合速度が 100 倍以上も促進された¹⁴(Figure 4)。続いて、ミセル内部への可溶化能を上げるため、非イオン性親水基である Triethyleneglycol(TEG)基を導入したロフィンダイマー誘導体(TEG-LPD)を同様に CTAB ミセル中に可溶化させた所、再結合速度がさらに促進された。

この結果を基に、ミセル内部でのロフィンダイマーの濃度をさらに増加させ、生成するロフィルラジカル拡散距離を縮めるために、ロフィンダイマーのみから形成されるミセルの構築を試みた^{15,16}。この目的のため、TEG 基を複数導入した両親媒性ロフィンダイマー(3TEG-LPD)を新たに設計・合成した(Figure 3)。合成した 3TEG-LPD 水溶液の表面張力測定から、cmc は 0.80 μ M、 γ_{cmc} は 46.5 mN/m と決定された。また、動的散乱測定より、TEG-LPD は直径約 7.4 nm のミセルを形成することが示唆された。同様に、3TEG-LPD ミセル水溶液において、紫外光照射により生成するロフィルラジカル再結合反応は、有機溶媒中に比べて 800 倍程度

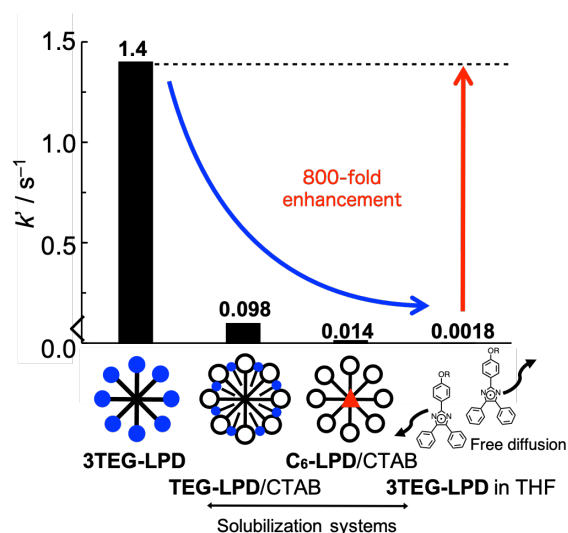


Figure 4. Apparent reaction rates of the recombination (k'/s^{-1}) of the aqueous solutions of 0.5 mM 3TEG-LPD, 0.5 mM TEG-LPD/50 mM CTAB and saturated C6-LPD/50 mM CTAB, and THF solution of TEG-LPD.

も促進した。

以上の結果より、ミセル内部の凝集空間を利用することで、光照射により生成するロフィラジカルの再結合反応が促進された (Figure 4)。また、その再結合速度はミセル内部におけるロフィンダイマー濃度に依存することが分かった。これは、活性なラジカル種間の距離が衝突頻度に影響することを示している。これより、高速化を実現する上で、ロフィンダイマーの光異性化は分子集合体内部の凝集空間が適当な反応場だと言える。

次に、3TEG-LPD の高速光異性化能を利用した界面物性の高速光制御に取り組んだ。5 mM 3TEG-LPD 水溶液に対して紫外光照射を行うと表面張力値が秒オーダーで低下した。続いて、光照射を止めると、同様に秒オーダーでほぼ元の値まで回復した。これより、光照射にともない生成するロフィラジカルは気/水界面上で密にパッキングし界面をより安定化すると考えられる。また、気/水界面の Gibbs 膜中や分子集合体中において、このラジカル種が近接しているため、速やかに再結合反応が進行したと考えられる。

以上より、分子集合体内部の凝集空間を活

用し、ロフィラジカルの再結合反応の促進と、表面張力の高速光制御に成功した。

4. 両親媒性ロフィンダイマーを用いたミセル構造の高速光制御

両親媒性ロフィンダイマーが形成するミセル構造の解析と光照射にともなうその時間変化を追跡した。紫外光照射 ON-OFF にともなう、迅速なロフィンダイマーの光異性化とミセル構造変化を追跡するためには、SANS に紫外光照射ランプと紫外・可視吸収分光器をドッキングさせた新たな装置系が有用である¹⁷⁻²⁰。そこで、我々は茨城県東海村にある J-PARC (Japan Proton Accelerator Research Complex) 研究施設の大型中性子源に設置された SANS 装置 (BL-15、大観) に本装置系を構築した²¹ (Figure 5)。これにより、光照射にともなう光異性化反応が進行した後、ミセル構造変化がどのような時間スケールで起きるのかを詳細に調べることができる^{22,23}。

Figure 6a に、10 mM 3TEG-LPD 重水溶液の SANS プロファイルを示す。解析の結果、実験結果は、楕円体モデルによくフィットし、短半径は約 28 Å、長半径は約 47 Å であった。このミセル溶液に紫外光を照射すると、直ちに長半径が約 70 Å に変化した。一方、短半径に変化はなかった。次に、紫外光照射を止めると、プロファイルは直ちに照射前の形状に戻り、構造が迅速に回復することが分かった。これより、紫外光照射にともない 3TEG-LPD は長半径の方向に伸長・伸縮することが明らかとなった。

ミセル構造の時間変化を追跡するために、紫外光照射 2 分間/暗所静置 4 分間のサイクルを複数回繰り返した。その際の SANS プロファイルの強度を分かりやすく評価するため、 q 値が

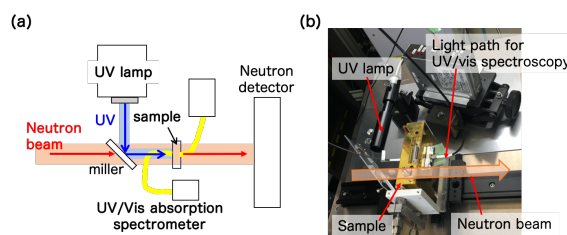


Figure 5. Schematic image and picture of *in-situ* SANS system (a and b).

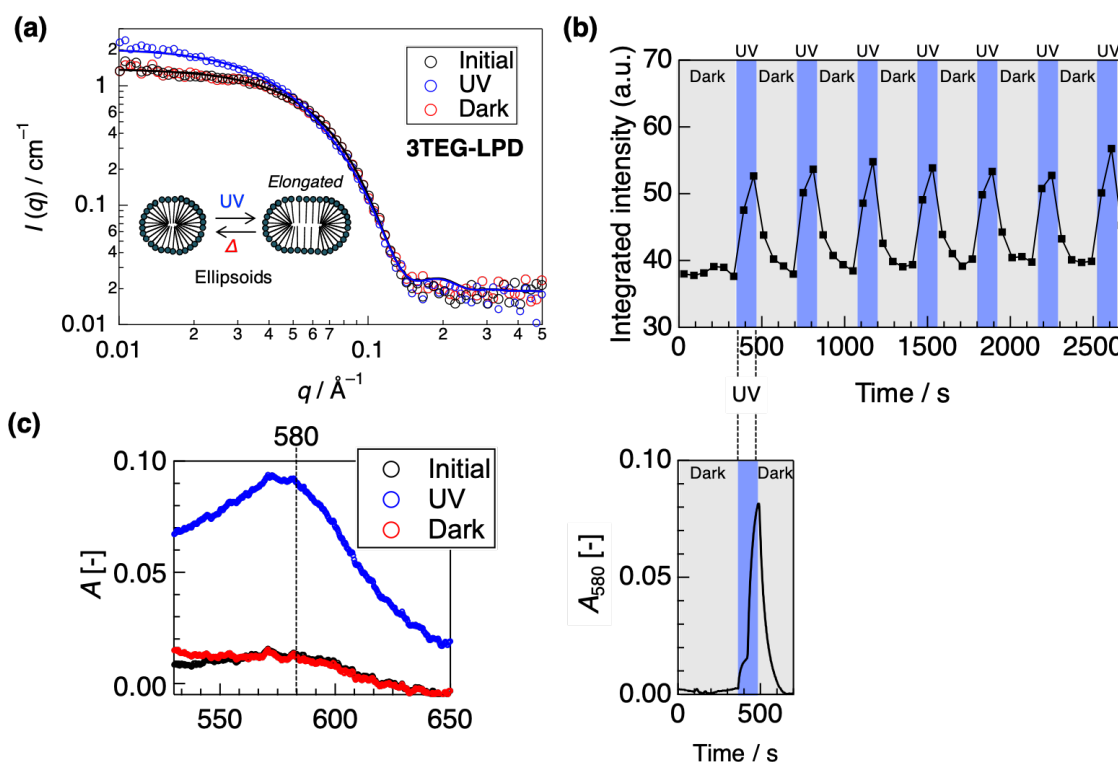


Figure 6. Results of simultaneous *in-situ* SANS and UV/Vis absorption. (a) SANS profiles of 10 mM 3TEG-LPD in D₂O before and after 2 min UV irradiation and 4 min standing in the dark with curve fitting. (b) SANS profiles of 10 mM 6TEG-LPD in D₂O before and after UV irradiation for 80 min with curve fitting. The gray plots are experimental SANS profiles during UV irradiation (c) The integrated scattering intensity of the SANS profiles of 3TEG-LPD in the q -region of 0.01–0.05 Å⁻¹ during cycles of irradiation and standing in the dark.

0.01–0.05 Å⁻¹における60秒おきのプロファイルの強度積分値を時間に対してプロットした (Figure 6b)。その結果、この紫外光照射 ON-OFF にもなうミセル構造の伸長・収縮のプロセスは、ともに60秒以内に完了することが分かった。

さらに、紫外-可視吸収スペクトルの同時測定を行った。紫外光照射にもないロフィルラジカルに由来する580 nmの吸収ピークが増大した (Figure 6c)。光照射 ON-OFF に吸光度の変化は、SANSの積分値変化とほぼ一致した。これより、ロフィルラジカルの光異性化反応とタイムラグがなく、ミセル構造の変化が起こることが明らかとなった。以上より、3TEG-LPDが形成するミセルは、紫外光照射にもない高速で可逆的に構造変化することを見出した¹⁵。

5. 両親媒性ロフィンダイマーが形成するミセルを用いた可溶化/放出の高速光制御

この高速光応答する3TEG-LPDミセルを用いた可溶化物の放出制御を検討した。モデル薬物として、蛍光性を持つカルセインを、3TEG-LPDのミセル水溶液中に可溶化させた。蛍光スペクトル測定の結果、545 nmにカルセイン由来のピークが現れ、紫外光照射にもないピークの長波長シフトと強度の低下が見られた (Figure 7a)。これより、光照射にもないカルセインがミセル中から放出され、凝集・析出することが分かった。

また、蛍光のピーク強度を時間に対してプロットした結果、UV光照射にもない60秒よりも早く蛍光変化が完了することが分かった (Figure 7a)。これより、紫外光照射にもなうミセル構造変化が定常状態に至る前に、カルセインが放出されるために十分な可溶性変化が生じることが分かった。また、光照射にもないミセル構造変化が起こらないことが分かっている、TEG基を12個持つ両親媒性ロフィンダイマー(6TEG-

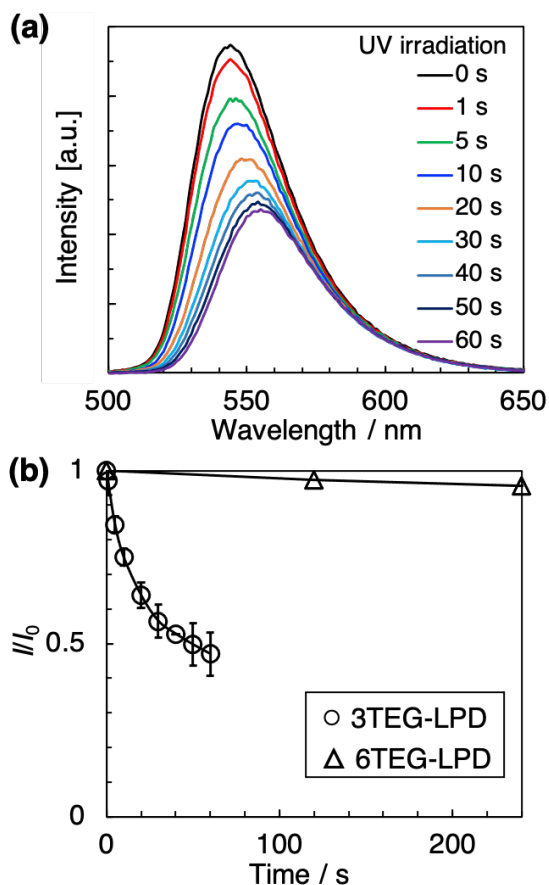


Figure 7. (a) Variations in fluorescence spectra of 1.0 mM calcein/5.0 mM 3TEG-LPD aqueous solution under UV irradiation. (b) The normalized transient changes in fluorescence intensity at the peaks for 1.0 mM calcein/5.0 mM 3TEG-LPD and 6TEG-LPD aqueous solutions during UV irradiation.

LPD)を用い、同様にカルセインの放出実験を行った。結果として、蛍光変化は観測されなかった。これより、3TEG-LPD ミセル系の蛍光変化は、カルセインの光劣化ではないことが確認でき、光照射にともなうミセル構造変化で誘導されることが確認できた。

以上より、両親媒性ロフィンダイマー3TEG-LPD ミセルは高速で光応答し、可溶化したモデル薬物を高速放出できることを見出した。

6. おわりに

本稿では、光に刺激に応答する界面活性剤の開発とその機能評価について紹介した。アゾ

ベンゼン修飾界面活性剤は、光照射にともないミセル形成能が可逆的に変化した。この可逆的なミセル構造変化を利用し、光照射によるモデル香料の可溶化放出制御に成功した。

光照射にともなうオンデマンドな機能制御を目指し、光異性化反応や界面物性・分子集合体構造変化の高速化を目的とし、ロフィンダイマー修飾界面活性剤を合成した。光照射にともない生成するロフィルラジカルの再結合反応は、ミセル形成時にモノマー溶解している有機溶媒中と比較して、800 倍も高速化することが分かった。これは、分子集合体内部でラジカル種の拡散が抑制され、再結合反応が起こり易くなったためだと考えられる。さらに、この両親媒性ロフィンダイマー水溶液の表面張力は、紫外光のON-OFF にともない、秒オーダーで速やかに変化することを明らかにした。さらに、ミセル構造やその溶液の可溶化能を高速で光制御することになった。特に、この高速なミセル構造変化は、新たに構築した *in situ* 小角中性子散乱測定により明らかとなった。これにより、薬物や有効成分のオンデマンドな放出制御が可能となる。

最後に、この光応答性分子集合体系を紐解くと、「光照射」→「光異性化」→「分子集合体の構造変化」→「物性変化(例:可溶化能)」の大きく分けると4ステップを経て系は進行する。今後は、各ステップの緩和時間やステップ間のタイムラグをより詳細に解析し、リレーの様に起こるそのダイナミクスを理解したい。これは生体内に存在する巨大分子システム・超分子システムが持つ刺激応答機能の本質的な理解につながると期待できる。

7. 謝辞

本稿で紹介した研究を遂行するにあたり、多分なるご指導とサポートを賜りました東京理科大学の酒井秀樹教授、酒井健一准教授、小林一貴さん、鈴木大輝さん、土屋好司博士にこの場を借りて感謝を申し上げます。また、小角中性子散乱(SANS)の実験でご協力頂きました、一般財団法人総合科学研究機構(CROSS)の岩瀬裕希博士、坂口佳史博士に感謝申し上げます。

ここで紹介した研究成果の一部は科学研究費

補助金・若手研究(B)(課題番号:20K15248)からの補助により行ったものである。また、小角中性子散乱(SANS)の実験は日本原子力研究開発機構(J-PARC)の物質・生命科学実験施設(MLF)にて実施された(課題番号:2019C0007)。ここに深く感謝申し上げる。

参考文献

- 1 J. Eastoe and A. Vesperinas, *Soft Matter*, **2005**, *1*, 338–347.
- 2 P. Brown, C. P. Butts and J. Eastoe, *Soft Matter*, **2013**, *9*, 2365–2374.
- 3 A. B. Grommet, L. M. Lee and R. Klajn, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 2600–2610.
- 4 S. Chen, R. Costil, F. K.-C. Leung and B. L. Feringa, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2020**, *60*, 2–26.
- 5 S. Shinkai, K. Matsuo, A. Harada and O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1261–1265.
- 6 T. Shang, K. A. Smith and T. A. Hatton, *Langmuir*, **2003**, *19*, 10764–10773.
- 7 H. Sakai, S. Taki, K. Tsuchiya, A. Matsumura, K. Sakai and M. Abe, *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, 247–248.
- 8 A. M. Ketner, R. Kumar, T. S. Davies, P. W. Elder and S. R. Raghavan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1553–1559.
- 9 R. Kumar and S. R. Raghavan, *Soft Matter*, **2009**, *5*, 797–803.
- 10 H. Shi, Y. Wang, B. Fang, X. Y. Talmon, W. Ge, S. R. Raghavan and J. L. Zakin, *Langmuir*, **2011**, *27*, 5806–5813.
- 11 H. Shi, W. Ge, H. Oh, S. M. Pattison, J. T. Huggins, Y. Talmon, D. J. Hart, S. R. Raghavan and J. L. Zakin, *Langmuir*, **2013**, *29*, 102–109.
- 12 Y. Orihara, A. Matsumura, Y. Saito, N. Ogawa, T. Saji, A. Yamaguchi, H. Sakai and M. Abe, *Langmuir*, **2001**, *17*, 6072–6076.
- 13 K. Fujita, S. Hatano, D. Kato and J. Abe, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3105–3108.
- 14 M. Akamatsu, T. Suzuki, K. Tsuchiya, H. Masaki, K. Sakai and H. Sakai, *Chem. Lett.*, **2018**, *47*, 113–115.
- 15 M. Akamatsu, T. Suzuki, K. Kobayashi, K. Tsuchiya, K. Sakai and H. Sakai, *J. Oleo Sci.*, **2019**, *68*, 659–664.
- 16 M. Akamatsu, K. Kobayashi, K. Sakai and H. Sakai, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 9769–9772.
- 17 R. Lund, G. Brun, E. Chevallier, T. Narayanan and C. Tribet, *Langmuir*, **2016**, *32*, 2539–2548.
- 18 E. A. Kelly, J. E. Houston and R. C. Evans, *Soft Matter*, **2018**, *15*, 1253–1259.
- 19 S. Jia, B. Graham, B. Capuano, A. Tan, A. Hawley and B. J. Boyd, *J. Colloid Interface Sci.*, **2020**, *579*, 379–390.
- 20 R. F. Tabor, M. J. Pottage, C. J. Garvey and B. L. Wilkinson, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 5509–5512.
- 21 Y. Sakaguchi, S. Kasai, K. Oh-uchi, T. Morikawa, H. Iwase, M. Akamatsu, H. Sakai, A.-A. Simon, M. Mitkova and R. Takahashi, *JPS Conf. Proc.*, **2020**, *33*, 1–7.
- 22 R. Lund, L. Willner, D. Richter, P. Lindner and T. Narayanan, *ACS Macro Lett.*, **2013**, *2*, 1082–1087.
- 23 G. V. Jensen, R. Lund, J. Gummel, T. Narayanan and J. S. Pedersen, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2014**, *53*, 11524–11528.