

## Si2\_石油に依存しない高分子、ポリ乳酸をつくる

### はじめに

ポリ乳酸はバイオマス（主としてデンプン）を出発原料として合成される代表的なバイオベースポリマーです<sup>1,2)</sup>。図1は、バイオマス原料からポリ乳酸を製造する全プロセスを示したものです。現在では、余剰のでんぷん資源（主としてトウモロコシ由来）を糖化後、発酵して乳酸を得ています。続いてその乳酸を化学的な重合によりポリ乳酸が合成されプラスチックとして利用されています。各段階における生産収率を示していますが、1 kg のバイオマスからおよそ 0.4 kg のポリ乳酸が得られます<sup>3)</sup>。現在、原料のでんぷんを非可食性のセルロース等に置き換える努力が続けられています。ポリ乳酸がバイオベースであると強調されるのは、乳酸が再生可能な資源を原料として誘導されるためですが、その重合は乳酸を材料化していく重要なステップとなります。

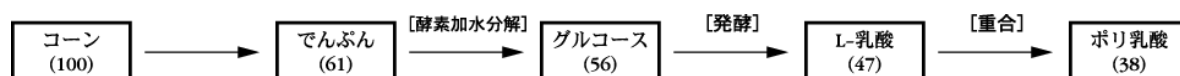


図1. コーンを原料とするポリ乳酸の合成（カッコ内は収率：重量%）

### ポリ乳酸のモノマーとなる乳酸には光学異性体がある

乳酸分子は不斉炭素を持っています。したがって、その絶対配置により二つの光学異性体、D-乳酸（R体）とL-乳酸（S体）、が存在することになります。また、それらの1:1混合物であるラセミのDL-乳酸（RS体）は光学活性体とは異なった性質を示します。もちろん、これらの乳酸から合成されるラクチドモノマーやポリ乳酸にも光学異性体があることになります。

### 乳酸はどのようにしてつくられる？

光学活性のD-およびL-乳酸は乳酸菌による発酵により合成されます。それに対して、DL-乳酸は発酵よりもむしろ化学合成されています。

乳酸菌が食べる（資化という）糖の種類は、乳酸菌の種類によって異なります<sup>4)</sup>。グルコースやフルクトース等の単糖に対しては、ほとんどの乳酸菌が資化性を示すのに対して、マルトース、セロビオース、スクロース（砂糖）等の二糖類に対しては選択性を示します。デンプンやセルロースを酵素的に加水分解して得られる糖化液には、マルトースやセロビオースが含まれるため、それらを資化できる乳酸菌を用いて発酵を行う必要があります<sup>5)</sup>。砂糖を原料とするときも同様です。また、選択的にD-乳酸を生成する菌とL-乳酸を生成する菌が存在していますので、D-およびL-乳酸を作り分けることができます<sup>6)</sup>。アミノ酸とは異なり、乳酸に対する生物のL,D-選択性は低いようですが、これは、多くの生物が乳酸に対するアイソメラーゼ（異性化酵素）を有しているためです。

実際の乳酸発酵では、強い酸性を示す乳酸による発酵阻害が起こるため、生成乳酸を生石灰もしくはアンモニアで中和しながら反応を進めていく必要があります。生石灰による中和においては乳酸カルシウムが沈殿として生成しますので、発酵液から乳酸カルシウムをろ過・洗浄後、硫酸を反応させて乳酸を遊離させ水溶液として単離します。この時大量の硫酸カルシウム（石膏）が副生するため、その処分法が問題となっています。乳酸を発酵合成する技術はすでに完成されていますので、D-およびL-乳酸のいずれも工業生産されています。もちろん、食品添加物として利用できるL-乳酸の合成がその大半を占めています。

一方、DL-乳酸も発酵合成は可能ですが、主として化学合成されています。我国では、図2に示したように、アクリロニトリルの製造時に副生するラクトニトリルの加水分解によってDL-乳酸の工業生産が行われ、食品添加物として利用されています<sup>7)</sup>。

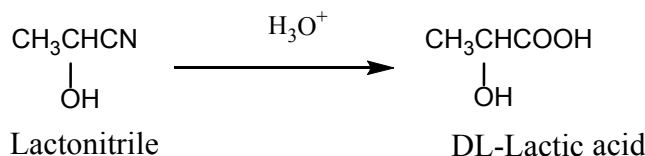


図2. ラセミ乳酸の化学合成法

### ポリ乳酸といってもいろいろある (多様性)

乳酸を重合して得られるポリマーをポリ乳酸 (poly(lactic acid): PLA) とよんでいます。ポリ乳酸と一口によんでいます。光学異性の乳酸単位の並び方によりいろいろな構造異性体が知られています<sup>8)</sup>。また、その性質も大きく変わります。D-乳酸およびL-乳酸だけを単位とするものは光学活性を示し、それぞれポリ-D-乳酸 [poly(D-lactic acid): PDLA]、ポリ-L-乳酸 [poly(L-lactic acid): PLLA] とよびます (図3参照)。一方、ラセミのDL-乳酸を単位とするものはポリ-DL-乳酸 [poly(DL-lactic acid): PDLA] とよび、光学不活性となります。高分子構造的に言うと、PLLA と PDLA は、イソタクト構造をとり、らせん構造を形成して結晶性を示しますが、PDLA はアタクト構造を有するため非晶性で常温ではガラス状となります。そのほか、PLLA と PDLA を1:1に混合するとステレオコンプレックスとよばれる別の結晶が形成されることが知られており、ステレオコンプレックス型ポリ乳酸 (stereocomplex-type PLA: sc-PLA) として区別されています。また、乳酸のD、L連鎖が規則的に配列したヘテロタクト構造を有するポリ乳酸やD、L連鎖がブロック状に配置したステレオブロック型ポリ乳酸 (stereoblock-type PLA: sb-PLA) のほか、D/L比 (乳酸の光学純度) の異なるランダムポリマーもあり、いずれも異なった性質を示します。このようにポリ乳酸には、乳酸単位の連鎖構造の違いにより、種々の特性を有する異性体が存在するのです。工業生産されているPLLAにも、少しのD-乳酸単位が含まれており (0.5~2.0%)、その違いによって融点が大きく変化します (180~160°C)。従って、PLLAの場合乳酸単位の光学純度をいかに高く維持するかが重要となっています。

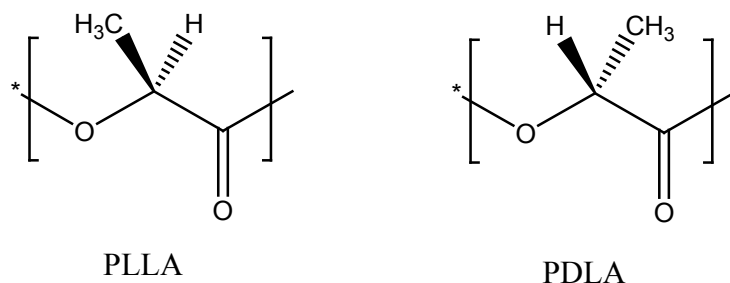


図3. 光学活性ポリ乳酸の構造

### ポリ乳酸の重合法には二つある (ラクチド法と直接縮合法)

1800年代から、乳酸の加熱脱水重合によってポリ乳酸は合成されていましたが、高重合度のポリマーは得られませんでした。従って、図4に示すようにこの縮重合により得られた低分子量体 (オリゴマー) を、一旦減圧下に加熱分解して環状二量体であるラクチド (lactide: 3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione) を合成し、これを開環重合することにより高分子量のポリ乳酸の合成が行われてきました。このように、ポリ乳酸はラクチドの開環重合によって得られることが多いため、ポリラクチド (polylactide) とよばれることもあります。一方、最近になって乳酸の直接脱水重縮合についても技術革新が進められ、高分子量のポリ乳酸の合成が可能となりました。したがって、現在ではこれら二つの方法、すなわち、ラクチド法、直接縮合法によりポリ乳酸の合成が行われています。

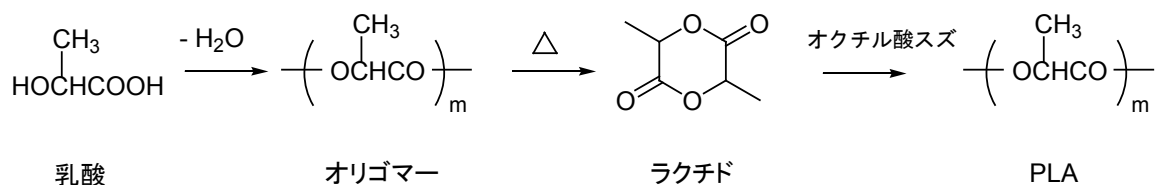


図4. ラクチド法によるポリ乳酸の合成経路

### ラクチド法によるポリ乳酸の合成は簡単なの？

図4のスキームに基づいて、ラクチドを合成して、それを、溶媒を用いない塊状重合によりポリ乳酸は簡単に合成できますが、光学純度の保持、分子量制御、残存モノマーの除去等、工業的に重合を制御しようとするとは簡単とは言えません。

ラクチドの合成： 乳酸の縮合により得られたオリゴマーを減圧下に加熱分解することにより、ラクチドは合成されますが、このような合成が可能となるのは、ラクチドとポリ乳酸との間に環鎖平衡が存在するためです。すなわち、ポリ乳酸の天井温度が比較的低いため、オリゴマーに触媒を加えて減圧下で 250℃以上に加熱することによりラクチドを比較的簡単に得ることができます。ラクチドには、乳酸単位の光学異性に伴い、図5に示すような3種類の異性体が存在します<sup>9)</sup>。2個のL-乳酸単位から形成されるものはL-ラクチド(L-lactide)、D-乳酸単位からのものはD-ラクチド(D-lactide)、D,L一つずつの単位からなるものはメソラクチド(meso-lactide)とよばれます。また、D-ラクチドとL-ラクチドの1:1混合物はラセミラクチド(rac-lactide)もしくはDL-ラクチド(DL-lactide)とよばれ、融点など異なる性質を示します。天然存在比の高いL-体が最も多く生産されていますが、上述したようにその光学純度の高低がポリマーの特性に影響してきます。

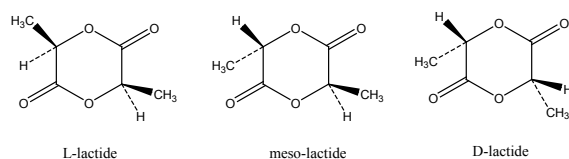


図5. ラクチドの種類と構造

ラクチドの開環重合： ラクチドの開環重合は主としてアニオンもしくは配位アニオン機構で行われてきました<sup>10-14)</sup>。触媒としては経験的に毒性の低いことが認められているオクチル酸スズ(Sn(Oct)<sub>2</sub>)が最もよく用いられますが、アルミニウムイソプロポキシド(Al(OiPr)<sub>3</sub>)やランタニド系金属のアルコラート(Y(OiPr)<sub>3</sub>)なども用いられます。これまでに多くの研究がおこなわれてきましたので、いくつかの総説を参考にしてください<sup>15,16)</sup>。Sn(Oct)<sub>2</sub>を触媒とする重合においてはラウリルアルコールなどの脂肪族アルコール(ROH)を開始剤として用います。この反応機構については、過去に論争がありましたが、現在では、図6に示すリガンド交換によって生成するスズ-アルコキシド結合へのラクチドモノマーの「配位・挿入機構」が支持されています。開始反応は速く、重合初期はリビング重合の様相を示しますが、重合の後期では(70-80%転化率以上)ポリマー鎖へのエステル交換反応が無視できない程度に進行します。したがって、最終的に得られるポリマーの分子量分布も広がります(Mw/Mn=1.5-1.8程度)。実際には、ラクチドの重合においては、かなりの初期から乳酸単位を奇数個含むポリマー鎖が生成することが知られており、リビング重合ではないことが明白です。しかしながら、アルコール開始剤の添加量によって最終生成ポリマーの平均分子量を調節することができます。すなわち、[ラクチド]/[開始剤]比率と[ポリマー収率]の積で重合度は決定されます。重合後も触媒は生成ポリマー中に残留して分解を早めるため亜リン酸化合物などを添加して不活性化されています。このように、実験室的には容易に望む平均分子量を有するポリ乳酸を合成することができます。

ラクチドの重合は平衡重合であるため、塊状重合をしてもモノマー転化率は100%に達せず、生成ポリマー中に数%のモノマーが残存することになります。この残存ラクチドは可塑剤効果を示すため、ポリマーの物性に大きな影響を与えるだけでなく、ポリマーの加水分解を早めるため、

重合終了後除去されています。現在、NatureWorks 社(米国)は、L-ラクチドの開環重合により PLLA を工業生産していますが<sup>17)</sup>、その価格は 200 円 /kg にまで下がっています。

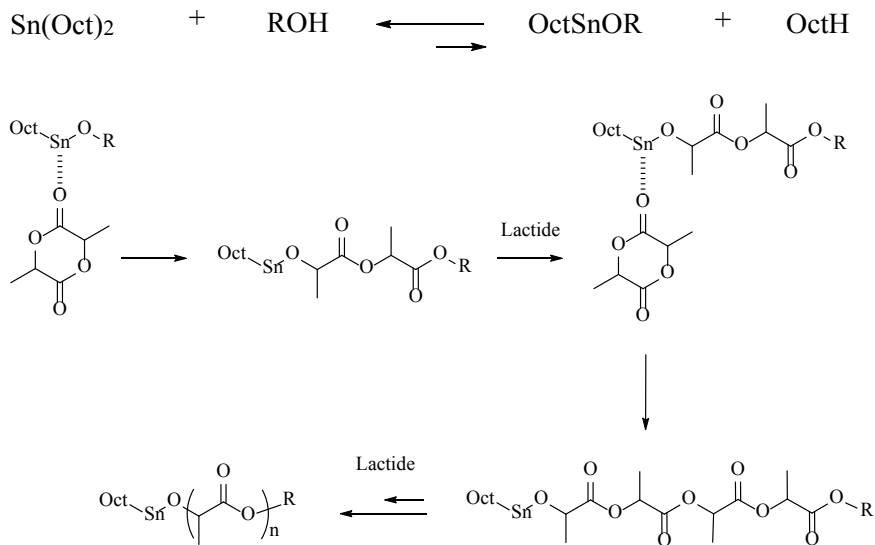


図 6. オクチル酸スズによるラクチドの開環重合（配位・挿入機構）

### 重合触媒はスズ系だけの？

金属触媒ではなく、容易に分離が可能で生体に害を与えにくい有機触媒を用いるラクチドの開環重合が活発に検討されてきました。

カチオン開環重合：ラクチドはトリフルオロメタンスルホン酸のような強力な有機酸を触媒に用いることによっても重合します<sup>18-20)</sup>。図 7 のように、開始段階でプロトン化によって活性化されたカルボニル基にアルコール開始剤が攻撃してラクチルアルコールが形成されます。続いてプロトン化したモノマーにラクチルアルコールが反応を繰り返すことによって重合が進行します。これは、「モノマー活性化機構」と言われるもので、少量の酸触媒で重合が進行し、重合後に触媒の除去が容易であることが特徴となっています。しかしながら、酸触媒重合は溶液重合をさせなければならないこと、停止や活性化モノマーによる副反応が発生しやすく高分子量のポリマーは得られにくいことなどの欠点があります。数万の分子量を有するポリ乳酸はこの方法で容易に合成できるでしょう。

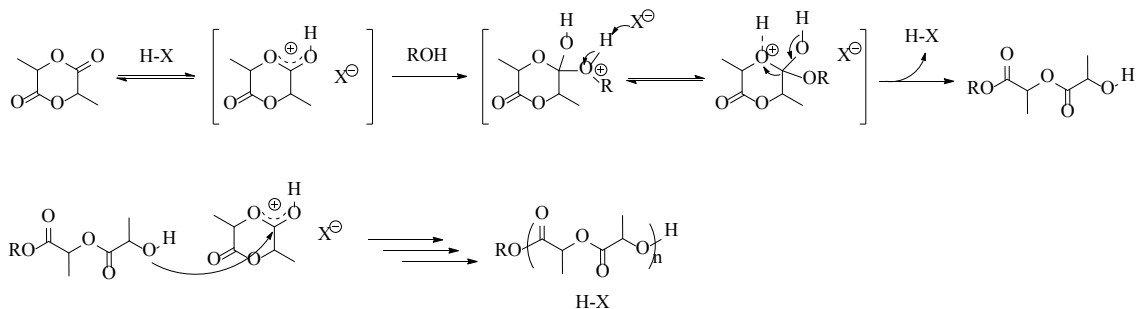


図 7. ラクチドのカチオン重合（モノマー活性化機構）

有機触媒によるラクチドの重合：有効な有機触媒として検討されたのが、強力な有機塩基です。詳細は他の総説に譲りますが<sup>21)</sup>、図 8 に示すような化合物によりラクチドは容易に重合します。特に、1, 5, 7-triazabicyclododecene (TBD) は最も強力な触媒となり、L-ラクチドに対して 0.1 mol% の TBD を加えると 1 分以内で重合が終了し、分子量分布の狭い PLLA が得られます<sup>22, 23)</sup>。ただし、重合は塩化メチレンのような溶媒中で行う必要があること、重合後期にエステル交換反応による連鎖移動が生じて分子量分布が広がりやすいこと、乳酸単位のラセミ化を生じやすいことが欠点

です。しかしながら、誰でも簡単に操作でき、ラクチド溶液が弱く発熱しながら見る見るうちに粘度上昇するため、短時間で終了しなければならない学生実験などの課題に使うと、興味を引くこと間違いありません。

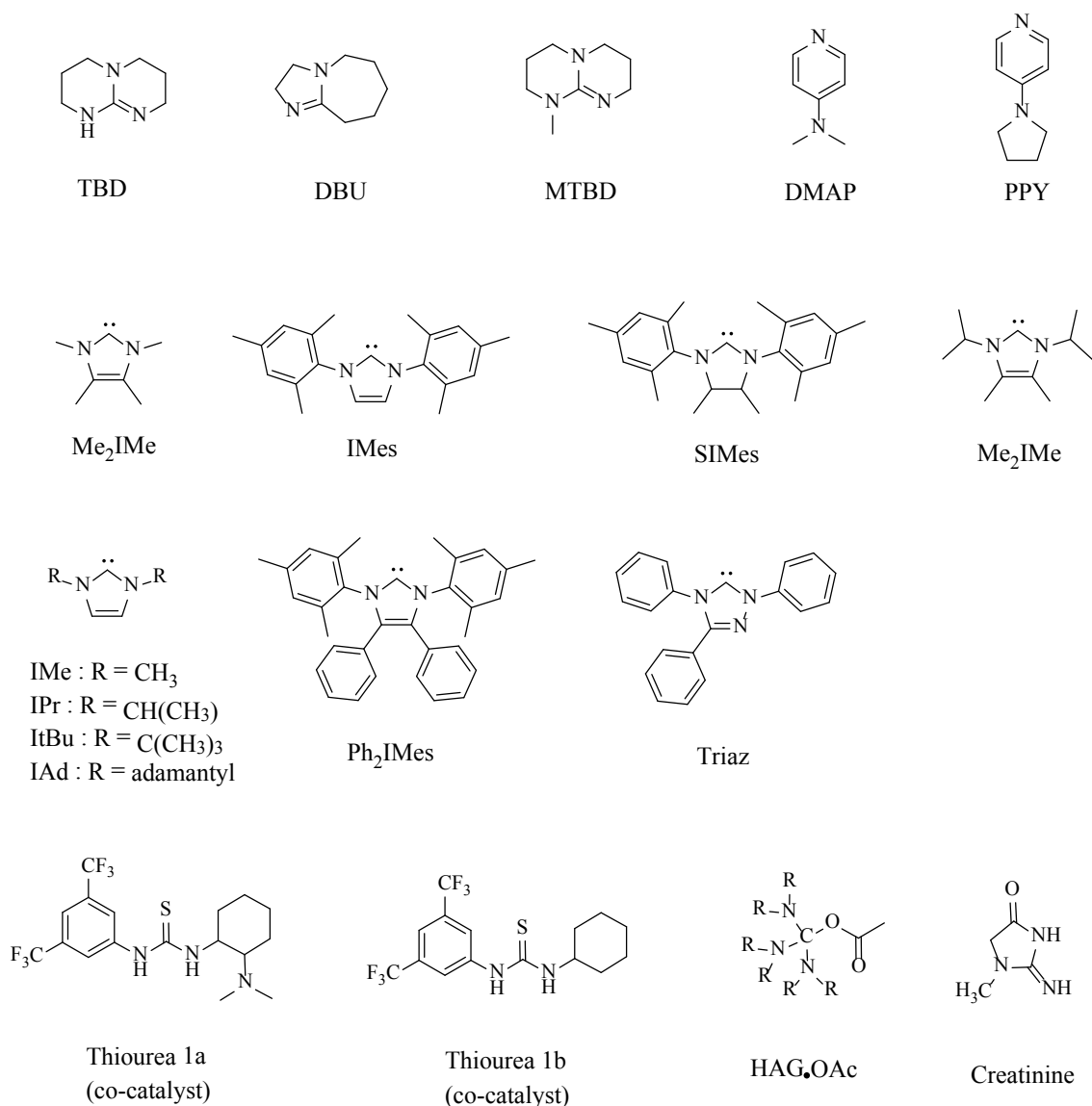


図8. ラクチドの開環重合に用いられる有機触媒

アルギニンの代謝中間生成物であるクレアチニンも高い重合活性を示します<sup>24,25)</sup>。この場合、塊状重合もできるため、生体適合性のラクチド重合触媒として注目されています。その他、ヘテロ環状カルベン<sup>26,27)</sup>やチオウレア-第三級アミン二元系触媒<sup>28)</sup>なども有効な触媒となります。いずれの場合も、よく似た機構で溶液重合が進行しますが、活性中心の構造によって少しずつ反応の仕方が違ってきます。少し難しいかもしれませんが、カルベンによる重合機構 (reversible activation and deactivation of carbene) を図9に示します。

このように、多くの触媒の検討がなされてきましたが、今なお、Sn(Oct)<sub>2</sub>以外の触媒を用いた工業生産の例はありません。それは、Sn(Oct)<sub>2</sub>の使用が、米国食品医薬品局 (FDA) の認可を受けており、体内埋め込み材料の合成にも用いることができるからです。研究を重ねても実用化できるかどうかは、認可が取れるかどうかにかかっているということでしょうか。安全性の確認に莫大な費用が必要となりますので、このことが開発にとって大きな負担となることに留意する必要

があります。

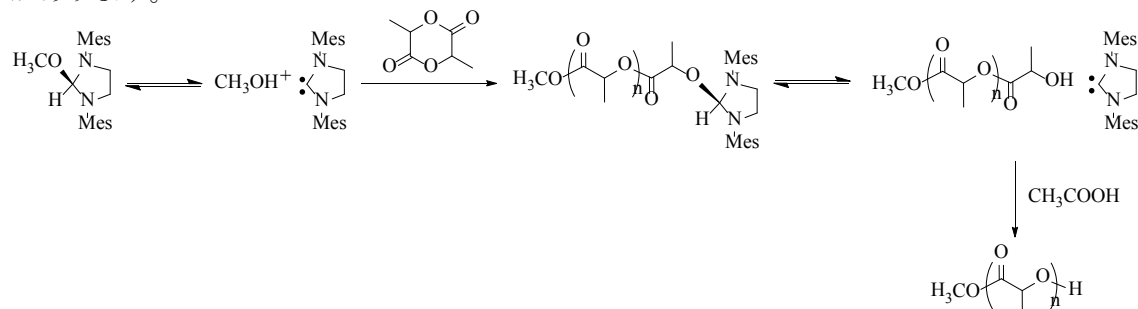


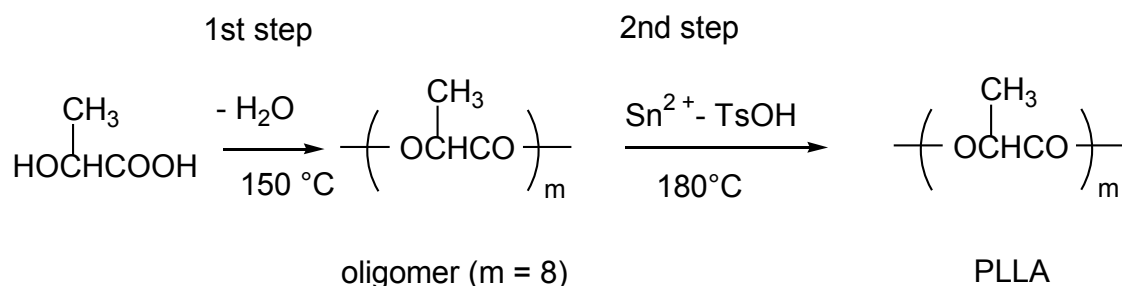
図9. カルベン触媒によるラクチドの重合

### 乳酸の直接重縮合は難しいのか？

ラクチドを経由せずに、L-乳酸から直接縮合により一段階でエステル化して PLLA が合成されるならば、より重合工程は簡易となるはずですが、長い間このプロセスは不可能と考えられ、研究されてきませんでした。ようやく 1990 年代半ばに、L-乳酸の直接脱水縮合による高分子量 PLLA の合成ができるようになりました。開発された方法には、溶液法<sup>29)</sup>と熔融法<sup>30)</sup>がありますが、後者に固相重合を組み合わせた方法が有力であり、容易に PLLA を合成できることが示されました<sup>31)</sup>。

**溶液重縮合法：** 脱水重合に伴う副生水を効果的に除去しながら縮合を進める方法として、三井化学はジフェニルエーテルを溶媒とする溶液重縮合法を開発しました<sup>29)</sup>。この方法は、ジフェニルエーテルを減圧下に還流させることにより水を連続的に共沸除去し、重合度の上昇を図ります。減圧度の調節により沸点を変えて反応温度の制御ができるほか、高温で溶解していたポリ乳酸が冷却により沈殿するため、ポリマーの単離が容易となり、かつ触媒や生成物中のラクチドの除去もできるという利点を有しています。その結果、長時間の還流反応が必要ですが、重量平均分子量(Mw) 100,000 程度の高分子量 PLLA が得られてきます。

### Melt state



### Solid state

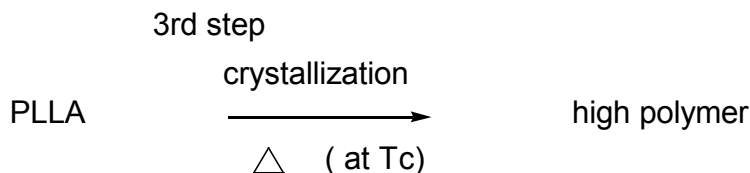


図10. 直接縮合法によるポリ乳酸の合成経路

**熔融/固相重縮合法：** 図10に示すように、まず、L-乳酸の加熱脱水重縮合を行い、重合度3～5のL-乳酸オリゴマーを合成します(1<sup>st</sup> step)。それに触媒を添加して徐々に減圧加熱を行い、脱水重縮合を進行させて高分子量の PLLA を合成します(2<sup>nd</sup> step)。各種の触媒のスクリーニングの結果、Sn(II)系にp-トルエンスルホン酸等のプロトン酸を添加した二元系触媒を用いると、Mwが100,000程度の高分子量 PLLA が得られてくることが分かりました<sup>30)</sup>。Sn(II)の単独触媒では生成ポリマーの着色が避けられません。

固相重縮合は、熔融重縮合の終了後、反応系の温度を下げて固相で後重合を行う方法です(3<sup>rd</sup>

step)。ポリマーの結晶化とともにポリマー末端や触媒が非晶領域に濃縮されて脱水平衡が縮合側に傾き、ポリマーの鎖延長による分子量の飛躍的増大が実現されます<sup>31)</sup>。図 11 は、L-乳酸を 180°C で 5 h 熔融重縮合した後に、反応温度を下げて縮合物を固化させ、固相系で後重合を行ったときの PLLA の分子量上昇を示したものです。分子量は数十万に達することが分かります。分子量はポリマーの結晶化度に依存しており、結晶化度が下がると分子量低下が生じます。この熔融重合と固相重縮合を組み合わせた方法は、PLLA の安価な合成法となりますが、工業的に利用するには L-乳酸の純度をあげる必要があります、検討課題となっています。

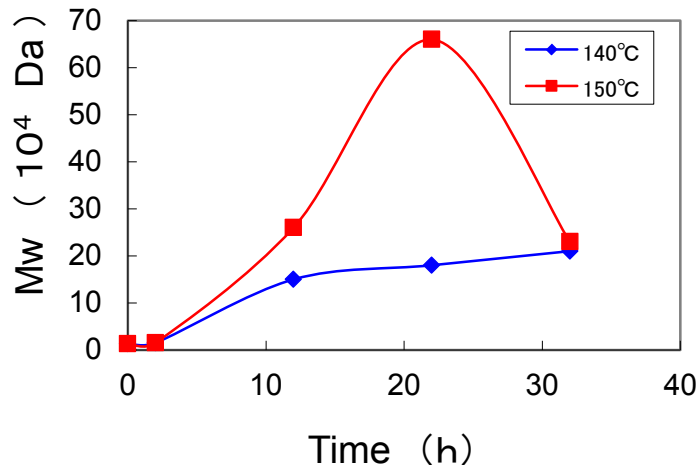


図 11. 固相重合における PLLA の分子量増加 : 140 ° C (◆), 150 ° C (■)

### ステレオコンプレックス型ポリ乳酸って優れモノなの？

光学異性の PLLA と PDLA を 1 : 1 で混合して形成されるステレオコンプレックスの結晶融点は 230–240°C にも達し、PLLA に比べて 50°C 以上も上昇するため<sup>29, 30)</sup>、ステレオコンプレックス型ポリ乳酸 (sc-PLA) は耐熱性素材として展開されています。ところが、高分子量の PLLA と PDLA を単純な熔融混合によって sc-PLA を造ろうとしても、むしろ PLLA や PDLA の単独結晶の方が優先的に形成されてしまい、ステレオコンプレックスの特性が失われる結果となります。PLLA もしくは PDLA の一方が低分子であれば比較的良好に sc-PLA が形成されますが、両者の Mw が 100,000 Da を超えると急に形成能が低下するのです<sup>32)</sup>。したがって、PLLA と PDLA を (1) 溶液混合する場合は溶媒の選択 (アセトニトリル)<sup>33)</sup>、(2) 熔融混合する場合は結晶核剤の添加 (hydrotalcite:  $\text{Li}_{1.8}\text{Mg}_{0.6}\text{Al}_4(\text{OH})_{18}\text{CO}_3 \cdot 3.6\text{H}_2\text{O}$ )<sup>34)</sup> などによって、改善が図られていますが、工業的に実施できる方法にはなっていません。筆者らは、ステレオコンプレックス化を優先的に形成させるため、PLLA と PDLA 連鎖がブロック状につながったステレオブロック共重合体 (sb-PLA) を合成し、その活用によって sc-PLA 素材の実用化を進めてきました。そして、sb-PLA が耐熱性のバイオベースマテリアルの候補として有力であることを示しました<sup>35)</sup>。

### ステレオブロック型ポリ乳酸は容易に合成可能なの？

sb-PLA には、ブロック構造の異なるジ- (Di-sb-PLA)、トリ- (Tri-sb-PLA)、およびマルチ-ステレオブロック型ポリ乳酸 (Multi-sb-PLA) があります<sup>36)</sup>。これらの合成は、図 12 に示したように、D-および L-ラクチドの二段階開環重合法 (Two-step ROP)、DL-ラクチドの立体選択重合 (Stereo-selective ROP)、D-および L-乳酸の熔融/固相縮重合法 (SSP)、または、PLLA と PDLA のプレポリマーをカップリングさせてセグメント化させる方法 (Polymer coupling) により、大スケールでも行うことができます。また、によっても合成できる可能性があります。

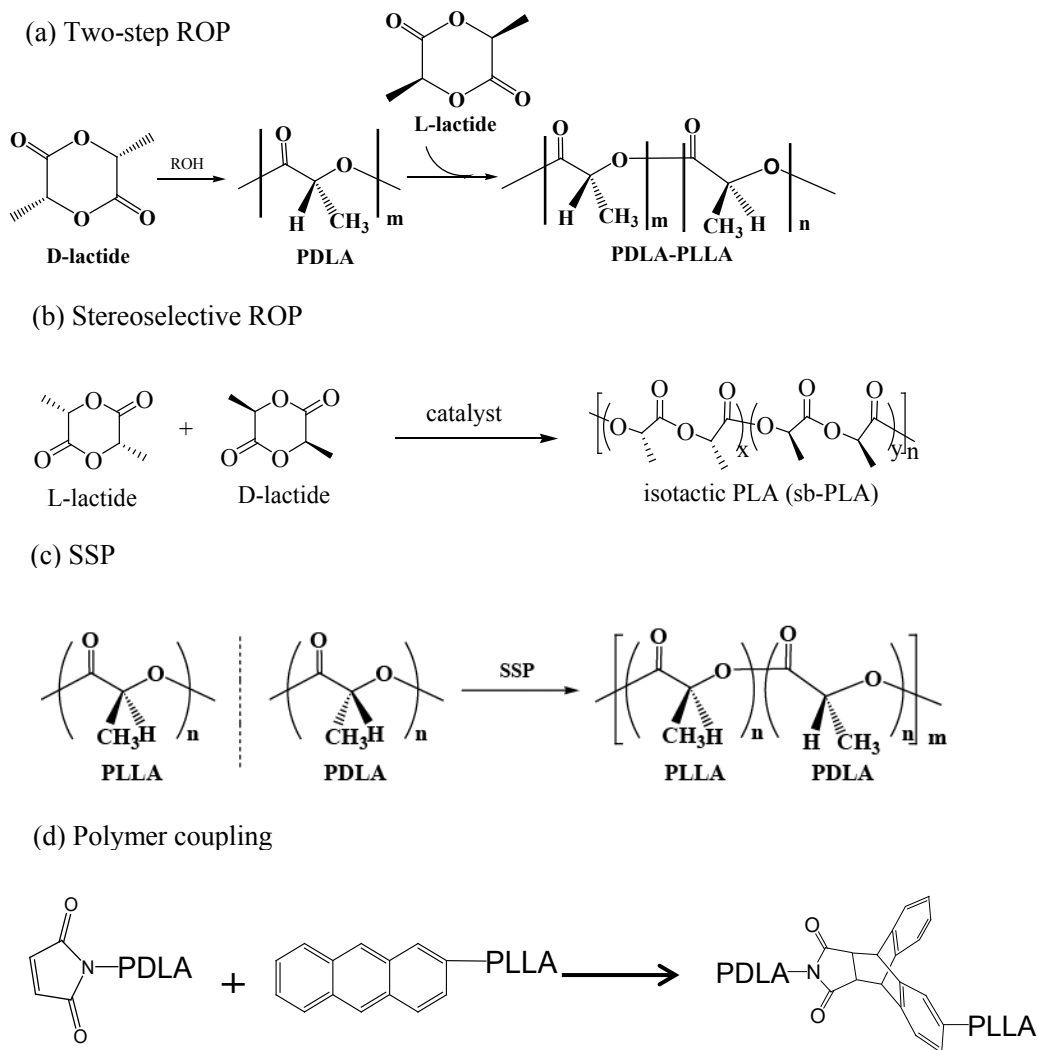


図12. sb-PLAの合成法

二段階開環重合法：sb-PLAの合成は、最初、L-およびD-ラクチドの多段階開環重合により行われました(図12(a))<sup>37)</sup>。この方法で、低分子量のジブロック共重合体を作ることができますが、多段階重合によりブロック数を増そうとするとブロック性が失われてしまいます。それは、各段階で環鎖平衡に伴う残存モノマーが少なくとも数%残存すること、また重合中にポリマー鎖間でエステル交換反応によるスクランプリング(鎖交差反応)が生じやすいことによります。

我々は、D-ラクチドの開環重合を行った後、残存モノマーを除去して二段階目のL-ラクチドの開環重合を行うことにより、DL連鎖の制御されたDi-sb-PLAが効率的に得られることを示しました<sup>38)</sup>。特に合成しやすいのは、PLLA組成の多い偏組成型です。その理由は、比較的重合度の低いPDLAプレポリマー(数平均分子量(Mn)にして2-3万)を第2段階目でマクロ開始剤に用いる際、より多くのL-ラクチドを用いてPDLAプレポリマーを溶解することができるからです。PLLA/PDLA組成が1:1のDi-sb-PLAを合成したいときは、数平均分子量(Mn)が5万程度のPDLAプレポリマーを等量のL-ラクチドに溶解して重合させなければなりません。その溶解が困難であるだけでなく、マクロ開始剤による開始効率が低下しますので目的物を得るのは容易ではありません。表1に組成の異なるDi-sb-PLAの特性をまとめています。PLLA/PDLA組成が1:1の場合だけでなく編組成型においても、ステレオコンプレックスが優先的に形成されることが分かります。いずれもsc-PLA素材として利用することができますが、編組成型ではステレオコンプレックス化に関与しない余剰のブロック鎖が非晶として存在することとなり、高温で軟化を生じやすいという欠点があります。それ故、現在は、PLLAとPDLA組成を調整したDi-sb-PLA素材の開発



に加えて、偏組成型(PLLA/PDLA 組成が 70/30 程度)の Tri-sb-PLA 素材の開発を行っています<sup>39)</sup>。  
表 1. 組成の異なる di-sb-PLA の特性

ポリマー (PDLA/PLLA)	Tm (°C)	強度 (MPa)	弾性率 (GPa)	熱変形 温度(°C)
PLLA (control)	176	59	2.0	121
Di-sb-PLA (20/80)	214			69
Di-sb-PLA (30/70)	214	64	2.0	80
Di-sb-PLA (50/50)	216			161

DL-ラクチドの立体選択重合：ラクチド法による sb-PLA の合成法として興味深いのは、図 12(b)に示すラセミの DL-ラクチドの立体選択重合です<sup>40)</sup>。図 13 に示すような光学活性リガンドを有するアルミニウム錯体を触媒に用いると立体選択的に重合が進行し、マルチブロック状の sb-PLA が生成します<sup>41-47)</sup>。ただ、この重合では、まだ、高分子量のポリマーが得られていないこと、また、立体選択性が十分ではないため atactic な連鎖も含まれてくることから、ステレオコンプレックス形成能が低く、生成ポリマーの融点もあまり高くないという問題があります<sup>48)</sup>。しかし、触媒性能の改善に伴って sb-PLA の有力な合成法となると期待されます。触媒の選択によって、DD-LL 連鎖からなるヘテロタクト構造のポリマーも報告されており、興味深い重合です<sup>40)</sup>。

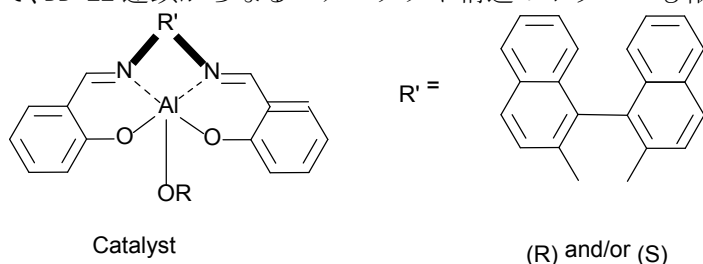


図 1 3. DL-ラクチドの立体選択重合に用いられる Al 触媒の一例

直接重縮合法：まず、上述の熔融重縮合法を用いて、L-乳酸と D-乳酸から中分子量 (10,000-50,000) の PLLA、PDLA を合成します。次に、図 12(c) 示したように、両者を熔融混合によりステレオコンプレックス化させて固化した後、固相後重合により鎖延長を図っていきます<sup>49,50)</sup>。この場合、PLLA と PDLA は分子量が低いため熔融混合によってステレオコンプレックスが比較的容易に形成されてポリマーの結晶化による固化がしやすくなっています。ところが、PLLA や PDLA の単独固相重合とは異なり、この sb-PLA の固相重合では分子量増加は限定的となります。その理由として、(1) 非晶部でポリマー末端どうしの鎖延長とポリマー末端とポリマー鎖間のエステル交換反応が競争的に進行するため、ポリマーの結晶化度が上昇しない、(2) 熔融混合時に生成する L-および D-ラクチドが後重合によって再重合して末端付近のシーケンスをランダム化させるなどが考えられます。最近では重合条件の最適化によって、Mw が 100,000 Da 程度の sb-PLA が高収率で得られるようになりましたが、改善の余地が残っています。

ポリマーカップリング法：より簡便に sb-PLA 合成するには、ポリマーカップリング法が有力です (図 12(d))<sup>51)</sup>。筆者らは、適当なアルコール開始剤を用いてラクチドの開環重合を行なうことにより、片末端にアントラセン基 (A) を有する PLLA (A-PLLA) とマレイミド基 (M) を有する PDLA (M-PDLA) を合成し、両者の末端 Diels-Alder 反応によって di-sb-PLA を合成しました。A-PLLA、M-PDLA それぞれを 1/2 当量のヘキサメチレンジイソシアナートと反応させて二量化させると両末端に A および M 基を有する PLLA (A-PLLA-A) および PDLA (M-PDLA-M) が得られますので、これらを混合して末端同士の Diels-Alder 反応によるカップリングにより、multi-sb-PLA が形成されてきます (図 14)<sup>52)</sup>。この方法では、ブロック連鎖の乱れが生じないため、高い耐熱性を示すポリマーが得られてきます。

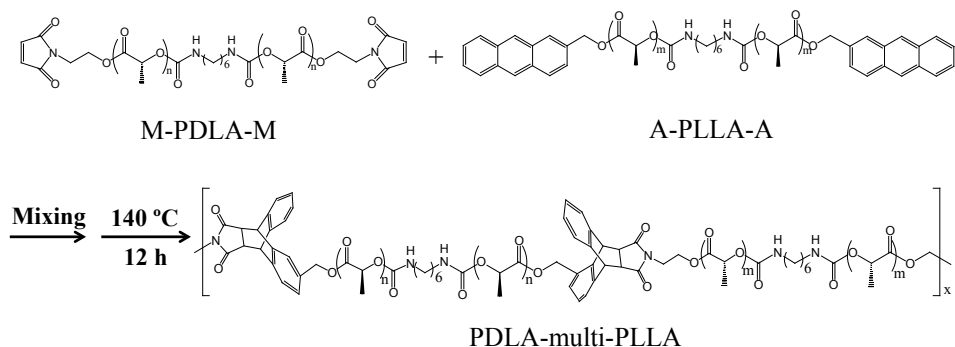


図 1 4. 末端 Diels-Alder 反応による Multi-sb-PLA の合成

sc-PLA や sb-PLA は、原料モノマーが入手しにくかったこともあり、これまで広く研究されてこなかった嫌いがありますが、D-ラクチドや PDLA の供給体制が確立されるようになり、それらの開発と利用が進んできています。筆者らも、ステレオブロック型の高性能ポリ乳酸素材の工業化を急いでいるところです。また、L-乳酸単位と D-乳酸単位をうまく組み合わせることにより、PLA 素材に対して広範な特性制御が可能となり種々の用途に対応できるようになるでしょう。

### ポリ乳酸は生合成できるの？

微生物ポリエステル (poly(3-hydroxyalkanoate): PHA) を作り出す微生物の PHA 合成酵素を改変して乳酸 (実際にはラクチル-CoA) の重合ができるようにし、大腸菌に遺伝子導入することで、乳酸ポリマーの合成が可能となりました。この方法は、北大の田口精一教授のグループが初めて開発したものであり、中心の酵素は乳酸重合酵素 (lactate-polymerizing enzyme: LPE) と命名されています<sup>53, 54)</sup>。興味深いことに、乳酸ポリマーは D-乳酸単位から構成されており、酵素の選択律は生体内に多い L-乳酸ではなく D-乳酸に対して示されます。この酵素は、他の類似ヒドロキシ酸をも重合するため、乳酸単位のみからなる乳酸ホモポリマーを合成することは困難だと報告されていますが、96%の乳酸単位を含む PDLA が合成されています。

筆者らは、PHA 合成細菌の PHA 合成を解析している中で、PHA 合成の初期過程でポリ乳酸が生合成されていることを発見しました<sup>55)</sup>。今のところ、Ralstonia eutropha および Bacillus megaterium という細菌だけに認められる現象ですが、前者は PDLA のみを、後者は PLLA と PDLA の両方を形成します。合成量は極めて少ないのですが、自然界でポリ乳酸が、しかもステレオコンプレックスの形成が可能な状態で PLLA と PDLA が同時に合成されていることが明らかとなりました。これらのプロセスを利用して、ポリ乳酸を大規模に生産できるまでには大きな壁が立ちませんが、不可能ではないと考えています。

### ポリ乳酸の構造と物性の関係は？

表 2 に各種ポリ乳酸の物性値をまとめて示しています。

**固体構造：** 上述したように光学活性な PLLA と PDLA は高結晶性であり、通常、 $\alpha$  晶とよばれる擬斜方晶系 (pseudo-orthorhombic) の結晶を形成します ( $\alpha'$  晶や  $\beta$  晶をとる場合もある<sup>56)</sup>)。この結晶中では、図 15 の左図のように、PLLA (PDLA) 分子鎖は  $\alpha$ -ヘリックス構造 ( $10_3$  ラセン) をとり、単位格子 ( $a = 1.06$ ,  $b = 0.61$ ,  $c = 2.88$  nm,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ) には 2 本のラセン分子が入っています<sup>57, 58)</sup>。PLLA の  $\alpha$  晶の密度は  $1.290$  g/cm<sup>3</sup> であり、平面ジグザグの分子構造をとるポリグリコール酸 (PGA) の結晶密度 ( $1.605$  g/cm<sup>3</sup>) と比較するとかなり低い密度です。それに対して、ラセミの PDLLA は非晶性で常温ではガラス状となります。一方、sc-PLA は、三斜晶系 (triclinic) の結晶構造をとっており、この結晶格子 ( $a = 0.916$ ,  $b = 0.916$ ,  $c = 0.87$  nm,  $\alpha = \beta = 109.2^\circ$ ,  $\gamma = 109.8^\circ$ ) には、図 15 ように、PLLA と PDLA 鎖がそれぞれ左巻きの右巻きの  $3_1$  ラセン構造をとり、互いに隣り合って配置されています<sup>59)</sup>。

表2. 各種ポリ乳酸と関連ポリエステルとの物性比較

		T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>d</sub> (°C)	ΔH <sub>m</sub> (J/g)	d (g/cm <sup>3</sup> )	σ (GPa)	E (GPa)	ε (%)
PLLA	結晶性	179	56	250	93, 203	1.29	0.8	10	25
PDLLA	非晶性	-	57		-	1.27	0.05	0.2	5
sc-PLA	結晶性	230	57	250	142		0.6	10	30
PGLA <sup>a)</sup>	結晶性	220	40	250	-	-	0.8	8.6	30
PGA	結晶性	230	36	260	207	1.69	1.0	14	30

T<sub>m</sub> : 融点、T<sub>g</sub> : ガラス転移点、T<sub>d</sub> : 熱分解点、ΔH<sub>m</sub> : 融解熱量、d : 密度、σ : 繊維強度、E : 引張弾性率、ε : 破断伸度

a) polyglactin (グリコリド/ラクチド=9/1)、組成によって異なる

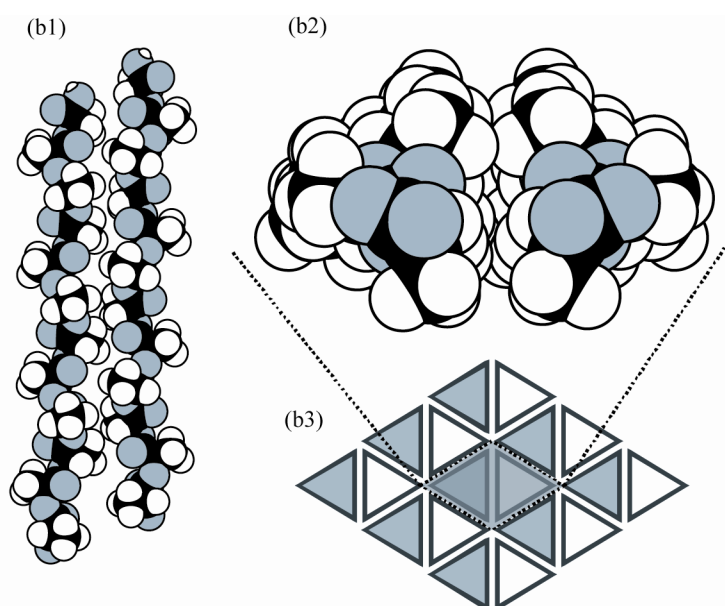


図15. sc-PLAにおける3/1ラセンの配置 : b1) 横方向(左: PLLA, 右: PDLA)、b2、b3) c軸方向(左: PLLA, 右: PDLA)からの投影

**熱特性:** PLLAのα晶は170-180°Cに融点を示すのに対して、高度にステレオコンプレックス化されたsc-PLAは230-240°Cという高融点を示します<sup>60,61)</sup>。sb-PLAではやや融点は低下して210-220°Cになり、結晶化が不完全で結晶サイズも小さくなっていることを示唆しています。一方、PLLAのガラス転移点(T<sub>g</sub>)は分子量や結晶化度にも依存しますが55-60°Cです。PDLLAのT<sub>g</sub>は55°C前後であり、同じ分子量の場合PLLAのそれより低くなる傾向があります。sc-PLAのT<sub>g</sub>はPLLAよりも少し高くなる傾向を示しますが、あまり変わりません。

**成形性と用途:** PLLAを通常の条件で熔融成形をするとガラス状の透明な成形体となり、外観はポリスチレンに似た透明なプラスチックとなります。しかし、結晶化によって失透するだけでなく大きな収縮を生ずるため、安定な成形体とするために、熱処理、延伸、結晶核剤の添加による結晶化促進が行われます。クレーとのナノコンポジット化や他のポリマーとのブレンド等の工夫がなされています。sc-PLA素材を利用するには、結晶核剤やPDLA/PLLAの混合法の検討の他、sb-PLAの大規模生産などが必要となってきますが、徐々にその応用が進むと考えています。

### ポリ乳酸の改質

PLLAは、力学的性質に優れ、適度な分解速度を有する反面、①結晶性が高くて硬すぎる、②分

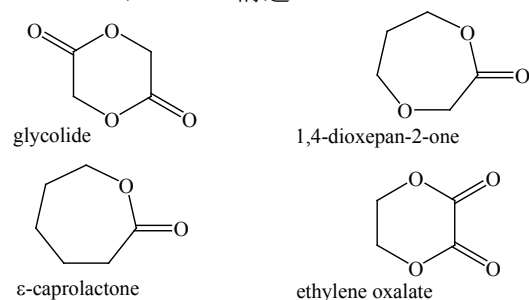
解速度の制御がしにくい、③化学修飾がしにくいなどの短所も指摘されてきました。このような短所を改善するために最もよく用いられるのが共重合法です。工業的に実施されている共重合は、ラクチドとグリコリドとの開環共重合であり、グリコール酸-乳酸共重合体を合成しています<sup>62)</sup>。この共重合体は、別名ポリグルラクチン(polyglactin)ともよばれ、その物性は、グリコリド/ラクチドの組成に依存します。その他、ε-カプロラクトン等との共重合も行われています<sup>63)</sup>。表3にラクチドと他の環状モノマーとの共重合反応性比をまとめて示します<sup>64-66)</sup>。いずれの共重合系においても、反応中にエステル交換反応が併発するためランダム共重合体が生成します。その他、ポリエチレングリコール (PEG) の存在下にラクチドの重合を行うことにより、AB型の PLLA-PEG や ABA型 PLLA-PEG-PLLA のブロック共重合体の合成が行われています<sup>67)</sup>。

一方、PLLA をプラスチックとして利用するには、PLLA の耐衝撃性の改善が不可欠となります。現在では、生分解性ポリマーとして開発されている他のポリエステルとのポリマーブレンドが多く開発され上市されています<sup>68)</sup>。また、ハイブリッド化についても活発に検討されています<sup>69)</sup>。

表3. オクチル酸スズによる L-ラクチド (r<sub>1</sub>) と各種コモノマー (r<sub>2</sub>) の共重合

コモノマー	反応性比		反応温度 °C	文献
	r <sub>1</sub>	r <sub>2</sub>		
グリコリド	0.2	2.8	200	65
ε-カプロラクトン	34.9	0.24	130	67
ジオキセパノン	10	0		68
エチレンオキサラート	0.46	5.6	170	69

コモノマーの構造：



### ポリ乳酸の生分解性は？

PLLA の分解についても詳細に研究されてきました。その結果、通常的环境下ではほとんど分解しないこと、土壌や水中においても分解速度は遅いことが分かっています<sup>70-72)</sup>。ところが、堆肥 (compost) 中では半年内にほぼ分解され、ISO に定められている生分解性の基準を満たすことが確認されました。すなわち、PLLA は生分解性であると認定されています。sc-PLA についても同様ですが、分解性は PLLA よりも低くなります<sup>73)</sup>。動物試験で吸収挙動を研究した結果<sup>74)</sup>、PGA と PLLA の繊維強度の半減期はそれぞれ半月と 1 年程度となっています。ところが、骨固定材として利用されている PLLA 素材は完全に体内から消失するまでに少なくとも 3 年を要します。とても、PLLA を生体吸収性素材として直接利用することはできません。一方、非晶の PDLA では加水分解速度は著しく増大し、半年以内に吸収されます。したがって、ポリ乳酸の構造、特に、結晶化度を制御して、適当な分解速度を得るように工夫する必要があります<sup>75)</sup>。

### ポリ乳酸の将来性は？

筆者は、過去 30 年に亘ってポリ乳酸材料の工業化技術の開発に努力してきましたが、生分解性分野以外に石油系ポリマーを凌駕する特別の応用分野を作り出せなかったという慚愧の念を抱いています。ポリ乳酸は、開発当初その特性を越えたあらゆる分野への応用が試されたため、好ましからぬ結果が積みあがり、その価値を喪失してしまった感が拭えません。現在は、低耐熱性ではあるが透明性という特性に基づいて、冷凍食品の包装素材という用途に落ち着き一定の市場を獲得するようになりました。この位置づけがより早期に明確化されていたなら、その開発の歴史

は大きく変わっていたことでしょう。今後は、このような反省に基づいて、ハイブリッド化や共重合などの手法により種々の機能を引き出しながら、新たな応用分野の開拓につなげたいと思っています<sup>76,77)</sup>。

今世紀に入って本格的なポリ乳酸の工業生産が始まりましたが、ポリ乳酸は光学活性ポリマーを材料化して利用する最初の例です。ポリ乳酸とよく似たラセン構造をとるポリプロピレンの場合、そのマイクロ構造制御ができるようになったのは1990年代のことでした。従って、ポリ乳酸の場合にも、その構造－物性相関が明らかにされ、それに応じた素材化が実現するまでには、それ相応の時間がかかると思っています。工業的にも学術的にもさらなる研究開発が行われ、新しい素材として利用が広がっていくことを期待しています。

## 参考文献

- 1) 木村良晴, 高分子, **54**(8), 576-577 (2005).
- 2) “ポリ乳酸-医療・製剤・環境のために”, 筏義人編, 高分子刊行会 (1997).
- 3) 川島信之, 包装技術, **34**(7), 654-664 (1996)
- 4) “乳酸菌の科学と技術”, 乳酸菌研究集談会編, 学会出版センター (1996).
- 5) “Plastics from Microbes”, D. P. Mobley Ed., Hanser/Gardner Publisher, Cincinnati, (1994).
- 6) K. Fukushima, K. Sogo, S. Miura, Y. Kimura, *Macromol. Biosci.* **4**, 1021 (2004).
- 7) “カーク・オスマー化学大辞典”, 塩川二郎 監修, 丸善 (1985), p.1116.
- 8) 筏義人, 高分子加工, **30**, 208-255 (1981).
- 9) “Macromolecular Materials”, M. Vert, P. Christel, F. Chabot, J. Leray, Eds., G. W. Hasting, P. Ducheyne, CRC Press, Boca Raton, Florida (1984), pp. 119-142.
- 10) H. R. Kricheldorf, A. Serra, *Polym. Bull.*, **14**, 497 (1985).
- 11) J. W. Leenslag, A. J. Pennings, *Makromol. Chem.*, **188**, 1809 (1987).
- 12) K. Shinno, M. Miyamoto, Y. Kimura, Y. Hirai, H. Yoshitome, *Macromolecules*, **30**, 6438 (1997).
- 13) M. Bero, P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **37**, 4038 (1999).
- 14) M. Ryner, K. Stridsberg, A.-C. Albertsson, *Macromolecules*, **34**, 3877 (2001).
- 15) O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.*, **104**, 6147-6176 (2004).
- 16) “Poly(lactic acid): Synthesis, Structure, Properties, Processing, and Applications”, Wiley, New Jersey, USA (2010).
- 17) R. E. Drumright, P. R. Gruber, D. E. Henton, *Adv. Mater.*, **12**, 1841 (2000).
- 18) M. Bero, P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, *J Polym Sci, Part A, Polym. Chem.*, **37**, 4038 (1999).
- 19) H. R. Kricheldorf, R. Dunsing, *Makromol. Chem. Phys.*, **187**, 1611 (1986).
- 20) D. Bourissou, S. Moebs-Sanchez, B. Martin-Vaca, *C. R. Chim.*, **10**, 775 (2007).
- 21) N. E. Kamber, W. Jeong, S. Gonzalez, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules*, **42**, 1634 (2009).
- 22) B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth, J. W. Logan, D. A. Long, A. P. Dove, F. Nederberg, J. Choi, C. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules*, **39**, 8574 (2006).
- 23) M. K. Kiesewetter, M. D. Scholten, N. Kirn, R. L. Weber, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Org. Chem.*, **74**, 9490 (2009).
- 24) H. Li, S. Zhang, J. Jiao, Z. Jiao, L. Kong, J. Xu, J. Li, J. Zuo, X. Zhao, *Biomacromolecules*, **10**, 1311 (2009).
- 25) Z. Pang, H. Li, P. He, Y. Wang, H. Ren, H. Wang, X. X. Zhu, *J. Polym. Sci.*, **50**, 4004 (2012).
- 26) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, **10**, 4073 (2004).
- 27) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T. L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. Grubbs, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2546 (2003).
- 28) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 13798 (2005).
- 29) M. Ajioka, K. Enimoto, K. Suzuki, A. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2125 (1995).
- 30) T. Fukushima, Y. Sumihiro, K. Koyanagi, N. Hashimoto, Y. Kimura, and T. Sakai, *Intern. Polym. Proc. XV*, **4**, 380-385 (2001).
- 31) S.-I. Moon, C. W. Lee, I. Taniguchi, M. Miyamoto, Y. Kimura, *Polym. Commun.*, **42**, 5059 (2001).
- 32) H. Tsuji, Y. Ikada, *Macromolecules*, **25**, 5719 (1992).
- 33) H. Tsuji, S.-H. Hyon, Y. Ikada, *Macromolecules*, **24**, 5651 (1991).

- 34) H. Urayama, T. Kanamori, K. Fukushima, Y. Kimura, *Polymer*, **44**, 5635 (2003).
- 35) M. Kakuta, M. Hirata, Y. Kimura, *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.*, **49**, 107-140 (2009).
- 36) K. Fukushima, Y. Kimura, *Polym. Int.*, **55**, 626-642 (2006).
- 37) N. Yui, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Makromol. Chem.*, **191**, 481 (1990).
- 38) M. Hirata, K. Kobayashi, Y. Kimura, *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.*, **48**, 794-801 (2010).
- 39) K. Masutani, C. W. Lee, Y. Kimura, *Macromol. Chem. Phys.*, **211**, 1426-1432 (2012).
- 40) R. H. Platel, L. M. Hodgson, C. K. Williams, *Polym. Rev.*, **48**, 11 (2008).
- 41) N. Spassky, M. Winsniewski, C. Pluta, A. LeBorgne, *Macromol. Chem. Phys.*, **197**, 2627 (1996).
- 42) C. P. Radano, G. L. Baker, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1552 (2000).
- 43) T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **38**, 4686 (2000).
- 44) N. Nomura, R. Ishii, M. Akakura, K. Aoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5938 (2002).
- 45) Z. Zhong, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11291 (2003).
- 46) Z. Tang, X. Chen, X. Pang, Y. Yang, X. Zhang, X. Jing, *Biomacromolecules*, **5**, 965 (2004).
- 47) T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1316 (2002).
- 48) K. Majerska, A. Duda, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1026 (2004).
- 49) K. Fukushima, Y. Furuhashi, K. Sogo, S. Miura, Y. Kimura, *Macromol. Biosci.*, **5**, 21 (2005).
- 50) K. Fukushima, Y. Kimura, *Macromol. Symp.*, **224**, 133 (2005).
- 51) K. Masutani, S. Kawabata, T. Aoki, Y. Kimura, *Polym. Int.*, **59**, 1526-1530 (2010).
- 52) K. Masutani, C. W. Lee, Y. Kimura, *Polymer*, **53**, 6053-6052 (2012).
- 53) K. Matsumoto, S. Taguchi, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **85**, 921-932 (2010).
- 54) S. Taguchi, *Polym. Degrad. Stab.*, **95**, 1421-1428 (2010).
- 55) Y. Kimura, K. Yamanaka, T. Aoki, The 2nd Intern. Conf. on Bio-Based Polym. (ICBP 2009), University Sains Malaysia, Penang, Malaysia (2009).
- 56) W. Hoogsteen, A. R. Postema, A. J. Pennings, G. ten Brinke, P. Zugenmaier, *Macromolecules*, **23**, 634 (1990).
- 57) P. De Santis, A. J. Kovacs, *Biopolymer*, **6**, 199 (1968).
- 58) J. Kobayashi, T. Asahi, M. Ichiki, A. Oikawa, H. Suzuki, T. Watanabe, E. Fukada, Y. Shikinami, *J. Appl. Phys.*, **77**, 2957 (1995).
- 59) T. Okihara, M. Tsuji, A. Kawaguchi, K. Katayama, H. Tsuji, S. -H. Hyon, Y. Ikada, *J. Macromol. Sci., Phys.*, **B30 (1&2)**, 119 (1991).
- 60) H. Tsuji, *Macromol. Biosci.*, **5**, 569-597 (2005).
- 61) D. Brizzora, H. J. Cantow, K. Diederichs, E. Keller, A. J. Domb, *Macromolecules*, **29**, 191 (1996).
- 62) D. K. Gilding, A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459 (1979).
- 63) S. Pensec, M. Leory, H. Akkouche, N. Spassky, *Polym. Bull.*, **45**, 373 (2000).
- 64) D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Polym. Bull. (Berlin)*, **23**, 335 (1991).
- 65) T. N. Ovchinnikova, P. V. Petrovskii, Yu. S. Bogachev, E. B. Lyudvig, *Vysokomol. Soedin., Ser. A.*, **31**, 935 (1989).
- 66) A. C. Albertsson, A. Lofgren, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.*, **53**, 221 (1992).
- 67) T. Fujiwara, Y. Kimura, *Macromol. Biosci.* **2(1)**, 11-23 (2002).
- 68) “グリーンプラスチック最新技術”, 井上義夫, シーエムシー出版 (2002) .
- 69) S. S. Ray, *Acc. Chem. Res.*, **45**, 1710-1720 (2012).
- 70) S. Li, S. McCarthy, *Biomaterials*, **20**, 35 (1999).
- 71) H. Tsuji, *Polymer*, **43**, 1789 (2002)
- 72) W. Ebeling, N. Hennrich, M. Klockow, H. Metz, HD. Orth, H. Lang, *Eur J. Biochem.*, **47**, 91 (1974).

- 73) H. Tsuji, S. Miyauchi, *Biomacromolecules*, 2, 597 (2001).
- 74) R. A. Miller, J. M. Brady, D. E. Cutright, *J. Biomed. Mat. Res.*, II, 711 (1977).
- 75) Y. Doi, A. Steinbuechel, Ed., "Biopolymers 3a, Polyesters I", Wiley-VCH (Weinheim, FRG), 2001.
- 76) "高分子先端材料5、天然素材プラスチック", 木村良晴, 共立出版 (2006).
- 77) "Bio-Based Polymers, Handbook of R&D Information in JAPAN", Y. Kimura Ed., CMC Publishing, Tokyo (2013).