

ナノサイズヨウ化銀ビーズはセンチネルリンパ節生検にも応用可能であり、予備的検討においても長時間の造影効果が示された。しかし現段階ではまだ造影効果が弱く、濃度、粒径、分散性等についてさらに検討が必要である。

3.3 MRI 造影剤

ガドリニウムや鉄などの常磁性元素を用いたナノ粒子が MRI 造影剤または磁気ビーズとして作製されている。我々はナノサイズヨウ化銀ビーズと同様 MRI 造影剤として、ガドリニウムを用いたナノ粒子を作製した。ガドリニウムは水溶液中でコロイドを形成し難いため、まずシリカ核をゾルーゲル法で作製し、その表面にガドリニウムを沈着させ、更にシリカコーティングを施して作製した。このガドリニウムナノ粒子は3層構造を持ち、MRI の T1 強調画像では、水と比較して高信号が得られた。今後更に造影効果を高め、生体における造影効果についても検討が必要である¹⁾。

4 機能性ナノ粒子を用いた医療イメージングの今後の展開

EPR 効果によるナノ粒子の選択的な腫瘍への蓄積は今後のがん DDS の開発に大きく影響すると思われる。サイズ効果による腫瘍選択的 DDS については、現在抗がん剤結合または内包ナノ粒子の作製が試みられており、抗体を利用した超選択的 DDS はイメージングのみならず、治療においても大きな力を発揮するものと考えられる。また現時点で、高分子 PEG ミセルを始めとした、いくつかのナノ粒子についての臨床試験が進行中である。その結果が出るのは来年以降になると考えられるが、良好な抗腫瘍効果と副作用低減が見込まれることから、新しい DDS 抗がん剤として期待される。

我々の研究により数十ナノメートル程度の粒径を持つシリカコーティングヨウ化銀ビーズは、一定時間臓器に滞留し、X線造影効果を持続することが示されている。病巣を長時間描出し続ける新規造影剤の特性は、外科治療や放射線治療において治療標的を可視化し治療を行う上で大きな利点であり、この性質を利用した新たな治療法の確立が大いに期待される。

量子ドットは優れた蛍光材料であるが、臨床応用のためには現在の計測法の限界を超え、更に深部の蛍光色素を検出し得る計測技術の開発が必要である。我々は超音波変調に基づく音響学的効果を利用した方法を開発し、これにより深さ 3 cm 程度にある蛍光色素の検出が可能となった。優れた機能を持つナノ粒子は、従来の計測をさらに高感度にするばかりでなく、同時に新しい計測技術の開発、併用によって新たな応用が可能となるのである。

ナノ粒子には従来にない新規物質が多いため医療応用には安全性の確立が必須である。安全性

は、急性毒性のみでなく、成長・生殖毒性等も検討し、さらに体内動態を明らかにすべきである。蓄積性のあるナノ粒子はたとえ急性毒性がないとしても、大量に蓄積されたナノ粒子の体積効果による障害も予想されるからである。更にナノ粒子の医療応用の実現にはナノ粒子を作製するばかりではなく、安全性に関する一定の基準に基づいたガイドラインを早期に策定し、安全性確立の方法が研究者にもわかりやすく示される必要がある。こうしたガイドラインにおいてはナノ粒子それぞれの種類に応じた検証法も同時に示されるべきで、こうした制度的な基盤づくりがナノテクノロジーの医学・医療応用への近道ともなる。

謝辞

私たちの研究は以下に示しますように、同じ志を持つ異なる分野の研究者の方々と従来の枠を超え、ともに進めることでここまで至ることができました。ここに厚く御礼申し上げます。

小林正樹：東北工業大学知能エレクトロニクス学科

小林芳男：茨城大学工学部生体分子機能工学科

樋口秀男：東京大学理学部物理学科

多田 寛：宮城県立がんセンター外科

桜井 遊：東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

河合賢朗：東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

甘利正和：東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

石田孝宣：東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

文 献

- 1) D. A. Tomalia *et al.*, *Polym. J.* (Tokyo), **17**, 117-132 (1985)
- 2) K. Iga *et al.*, *Drug Target.*, **2**(3), 259-67 (1994)
- 3) N. Nishiyama *et al.*, *Cancer Res.* **15**, 63(24), 8977-83 (2003)
- 4) H. Maeda *et al.*, *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems* **6**, 193-210 (1989)
- 5) M. Nakajima *et al.*, *Cancer Sci.*, **96**, 353-356 (2005)
- 6) M. Kobayashi *et al.*, *Applied Physics Letter*, **89**, 1811022 (2006)
- 7) H. Tada *et al.*, *Cancer Research* **67**, 1138-1144 (2007)
- 8) Y. Kobayashi *et al.*, *Colloids and Surfaces A*, **251**, 197-201 (2004)
- 9) Y. Kobayashi *et al.*, *Colloids and Surfaces A*, **308** (1), 14-19 (2007)

6 超臨界水を用いたナノ粒子製造

大原 智*¹, 梅津光央*², 名嘉 節*³, 高見誠一*⁴, 阿尻雅文*⁵

6.1 はじめに

セラミックスや金属といった無機ナノ粒子は、さまざまな機能（導電性、半導体、磁性、誘電性、触媒特性など）を有し、広い応用分野が期待されている。さらに、高分子とナノ粒子とのハイブリッド化により、高耐熱・高熱伝導性材料、フレキシブル透明導電性フィルム、高屈折率ポリマー（レンズ、光導波路）、高強度透明材料などの創製が期待され、開発が進められつつある。溶媒に完全分散できれば、インクジェットプリンターなどによる電気・電子回路の印刷も可能である。また、工業応用ばかりでなく、癌などの抗体を結合させることによる生体イメージングや、環境応答性の高分子との融合によるドラッグデリバリーシステム（DDS）など、医療応用にも展開が期待される。

これらのナノ粒子応用技術の開発には、界面制御技術が必須であり、特にナノ粒子を高分子や溶媒に完全（透明）に高濃度分散させる技術はその大前提である。しかし、ナノ粒子の表面エネルギーはきわめて高いため凝集しやすく、一度凝集体が形成されると分散剤や表面改質を行ってもナノ粒子を完全には分散させることはできない。すなわち、ナノ粒子を合成する工業的手法は開発されていたが、「表面制御と完全分散」が、ナノパーティクルテクノロジーが本格的実用化を迎えるうえで最も深刻なブレークスルーすべき課題となっていた。この界面制御技術が未成熟だったために、ナノ粒子分散や高次構造制御の理論的な展開もまったく行われてこなかった。本来、分子設計と同様、機能発現をさせるための表面設計がなされ機能設計・材料設計とナノ粒子製造とが一体化すべきものであるが、表面制御技術が未発達だったため、ナノ粒子を利用した材料機能設計は行われてこなかった。まさに「空白の技術領域」である。

われわれは最近、超臨界水中を反応場として利用し、無機ナノ粒子を合成しつつ *in-situ* で表面修飾を同時に行う手法について研究開発を進めている。無機ナノ粒子の表面を任意の有機・生体分子で修飾することで、ハンドリング性を高め、また高次構造を形成させるためのナノビルディングブロックとしての機能を付与することを目的としている。そこでここでは、超臨界水熱

*1 Satoshi Ohara 大阪大学 接合科学研究所 准教授

*2 Mitsuo Umetsu 東北大学 大学院工学研究科 准教授

*3 Takashi Naka 触物質・材料研究機構 材料ラボ基盤研究グループ 主席研究員

*4 Seiichi Takami 東北大学 多元物質科学研究所 准教授

*5 Tadafumi Adschiri 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 教授

法による無機ナノ粒子合成と *in-situ* での有機表面修飾（ハイブリッドナノ粒子合成）について述べる。

6.2 無機ナノ粒子合成

金属塩水溶液を加熱すると、平衡は水酸化物、酸化物側にシフトする。総括の反応式は以下のようになり、水熱合成反応は加水分解と脱水反応と考えることができる。この平衡のシフトを利用して（水）酸化物を合成する手法が水熱合成法である。



超臨界水熱合成は、この水熱合成の反応場として超臨界水を用いるものである。水熱合成反応は電荷が失われる方向に進むので、反応溶媒の誘電率が低い方が進行しやすい。すなわち、高温高圧水、特に超臨界場では、水熱合成反応はきわめて高速に進行することになる。また、生成物である金属酸化物や金属水酸化物の溶解度は、イオンとして溶解する溶存化学種濃度が低くなるため、超臨界場では急速に低下する。さらに、これらの物性変化に伴い相の状態も大きく変化し、ガスとも均一相を形成（図1）する。

われわれは、この超臨界場を水熱合成の反応場とすることで、ナノ粒子合成に今までにない特性が期待できると考え研究開発を進めてきた。これまでに磁性材料¹⁾、蛍光体材料²⁾、二次電池

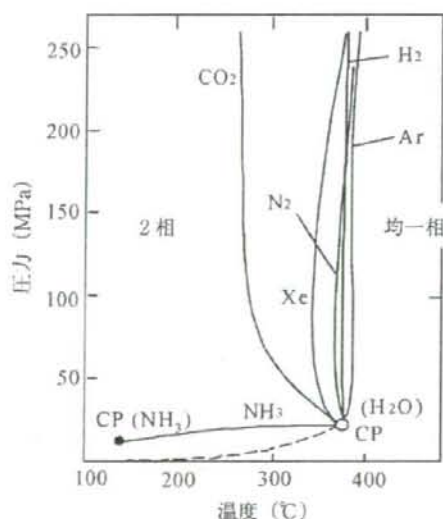


図1 水と気体の2成分系の相挙動

表1 超臨界水熱法により合成されたナノ粒子

出発原料	生成物	粒子サイズ (nm)	形態
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	AlOOH	80~1,000	六角盤状、 菱形、針状
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	~50	球
$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	~50	球
FeCl_2	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	~50	球
$\text{Fe}(\text{NH}_4)_2\text{H}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	Fe_3O_4	~50	球
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$	Co_3O_4	~100	8面体状
$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	NiO	~200	8面体状
ZrOCl_2	ZrO_2 (cubic)	~20	球
$\text{Ti}(\text{SO}_4)_2$	TiO_2	~20	球
TiCl_4	TiO_2 (anatase)	~20	球
$\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$	CeO_2	20~300	8面体状
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3, \text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	$\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$	50~1,000	六角盤状
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3, \text{Y}(\text{NO}_3)_3, \text{TbCl}_3$	$\text{Al}_5(\text{Y} + \text{Tb})_3\text{O}_{12}$	20~600	12面体状

材料³⁾など、表1に示すようなさまざまな機能性セラミックスナノ粒子が合成され、従来法では得られない高結晶性、単分散性、生産性、そしてナノ粒子物性も確認されている。また、反応場に還元ガスを導入することによって還元反応場が形成され、金属ナノ粒子合成も確認している。これまでの研究⁴⁾を通して、ようやく超臨界水熱合成法の特性も明らかとなり、広い分野への適用性も示すことができるようになってきている。現在、世界各国で研究開発が進められ、学術領域ができあがっているだけでなく、すでに実用化に至っている(2004年には韓国のHanwha社)。しかし、ナノ粒子を溶媒や高分子中で完全分散させるには、溶媒や高分子に親和性の高い有機分子をナノ粒子表面に修飾させる必要がある。

6.3 流通式超臨界水熱合成装置

通常、水熱合成は回分式装置(オートクレーブ)を用いて実験することがほとんどである。原料を仕込んだのち、反応器を昇温させて水熱合成を行う。しかし、この方法では昇温中に水熱合成反応が進行してしまうので、最終的に超臨界条件となっても、得られる生成物は昇温時に生成した反応物を含んでしまう。

そこで、昇温中の反応の影響を排除するために、図2に示すような流通式急速昇温反応装置⁵⁾を開発した。原料となる金属塩水溶液や表面修飾剤を高圧送液ポンプにより供給し、別のラインから高温電気炉で加熱して得られた超臨界水を供給・接触させる。この方法で原料液は急速に超臨界状態にまで昇温され、超臨界水中で水熱合成反応が生じる。反応器出口部では外部水冷却し、生成した粒子はインラインフィルターで回収する。系内の圧力は出口部の背圧弁により制御され

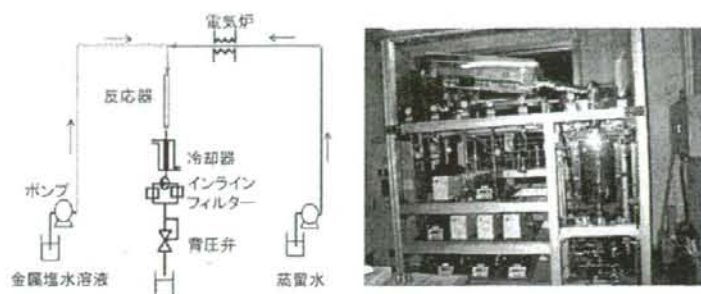


図2 流通式超臨界水熱合成装置

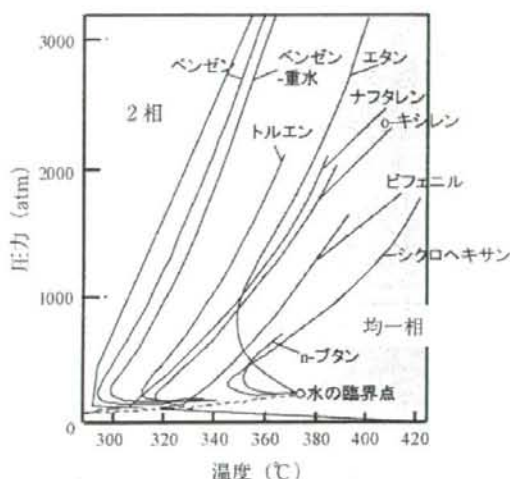


図3 水と炭化水素の2成分系の相挙動

る。ナノ粒子合成の場合には、フィルターを通り抜け背圧弁から回収される。この2流路混合型の流通式装置を用いることで、急速昇温が可能となることに加え、反応温度・反応時間を精密に制御することができ、ナノ粒子の高効率・高再現性・連続的な大量合成が実現できる。

6.4 ハイブリッドナノ粒子合成

われわれは、超臨界水中では有機物質と金属塩水溶液が均一相を形成(図3)し、かつ無触媒下で有機合成反応が進行することに着目し、有機分子が表面に結合した無機ナノ粒子(ハイブリッドナノ粒子)を創製しうることを初めて見いだした⁶⁻¹⁰⁾。この方法(図4)により有機修飾基を変えることで、図5に示すような水あるいは有機溶媒中に完全に分散(透明)させることや、図6のような大面積で自己組織化した超格子構造を形成させることも可能となった。このよう

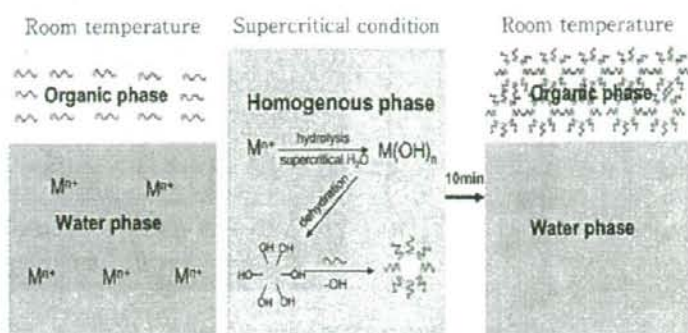


図4 超臨界水熱法による無機ナノ粒子の *in-situ* 有機表面修飾 (ハイブリッドナノ粒子合成)



図5 完全分散ハイブリッドナノ粒子

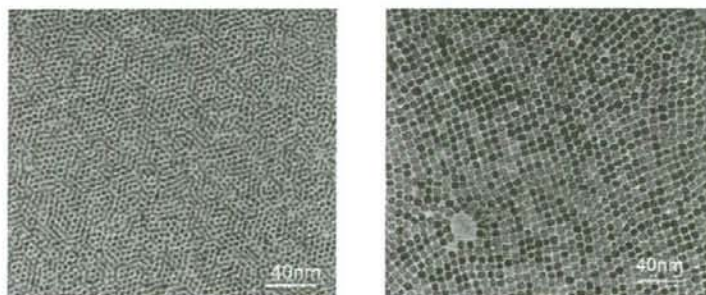


図6 ハイブリッドナノ粒子のセルフアッセムブリー

に、超臨界水熱合成 *in-situ* 表面修飾法は、ナノ粒子のハンドリング性、分散性を著しく向上させるだけでなく、図6に示すように、ナノ粒子のサイズや粒度分布、形状の制御(図7)にも有効な手法と考えられる。本手法により、さまざまな有機化合物が無機ナノ粒子表面と反応するこ

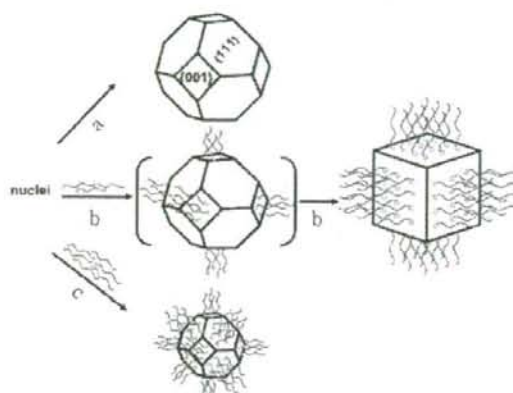


図7 選択的表面修飾による無機ナノ粒子のサイズ・形状制御

とが見いだされており、高機能なハイブリッドナノ粒子の合成が可能となってきている。また、本手法では炭化水素類以外にも、アミノ酸やペプチドなどの生体分子による表面修飾が可能であり、基礎研究を精力的に進めている。

このナノ粒子表面制御技術と分散制御技術により、無機ナノ粒子の分散および構造化の実験的検討が進められるようになってきている。現在、国プロジェクト（超ハイブリッド材料技術開発）、多数の企業との共同研究体制、また、バイオイメージング学会との連携を通して、さまざまな分野でのハイブリッドナノ粒子の応用における具体的な機能設計とそのための表面設計、それを達成する技術の開発に取り組んでいる。

6.5 おわりに

ナノ材料プロセッシングにおいて、今後は以下の重要な視点があると考えている。従来、新材料創製は、いかに新物質を合成するか（Synthesis）に力点が置かれていた。しかし、ナノテクノロジーにおいては、サイズ、形状、構造の制御が重要となる。そのため、開発の中心がSynthesisからProcessing, Fabricationにシフトしている。すなわち、新たなプロセスの発案が新材料創製の「鍵」となると考えている。

もう一つ、ナノ材料開発において重要と考えている視点がある。ナノ粒子を合成できても、最終製品の製造のために回収やハンドリング、樹脂中への分散、配列・コーティングといった後段のプロセスにも革新的技術を要求するようでは、ナノテクによる産業の変革は限られたものになってしまう。そこで重要な視点は、最終製品を視野に入れたナノ粒子調製、プロセッシングにあると考えている。ここで紹介したハイブリッドナノ粒子は、目的とする最終製品の構造を発現させ、また、その製造のためのハンドリング・プロセッシングも最適に行える理想形だと考えて

いる。

文 献

- 1) Y. Hakuta *et al.*, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, 2461 (1998)
- 2) Y. Hakuta *et al.*, *J. Mater. Chem.*, **9**, 2671 (1999)
- 3) K. Kanamura *et al.*, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **3**, 256 (2000)
- 4) T. Adschiri *et al.*, "Materials Chemistry in Supercritical Fluids", p79, Research Signpost, India (2005)
- 5) 阿尻雅文ほか, 特願 2003-186590, 2003. 6. 30
- 6) T. Mousavand *et al.*, *J. Mat. Sci.*, **45**, 1445 (2006)
- 7) T. Mousavand *et al.*, *J. Supercritical Fluids*, **40**, 397 (2007)
- 8) J. Zhang *et al.*, *Adv. Mater.*, **19**, 203 (2007)
- 9) T. Mousavand *et al.*, *J. Nanoparticles Research*, **9**, 1067 (2007)
- 10) 阿尻雅文, 特願 2004-003517, 出願日: 2003. 1. 8