

令和元年6月15日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05384

研究課題名(和文)非イオン性二分子膜の光磁気機能材料化へ向けた界面電子移動の研究

研究課題名(英文)Studies on interfacial electron transfer in the nonionic vesicles towards development of photo and magneto functional materials

研究代表者

三浦 智明(MIURA, Tomoaki)

新潟大学・自然科学系・助教

研究者番号：80582204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ニオソームは安価な界面活性剤分子を用いて水中で簡単に作製できる二分子膜カプセルであり、生体内のドラッグデリバリー材料として近年注目を集めている。本研究では光と磁場で薬剤放出を制御できるドラッグデリバリーや、磁場によって効率を制御できる人工光合成などの新しい材料を開発するための基礎研究として、色素とビタミン類を埋め込んだニオソームを新たに開発し、光照射による酸化還元、これにより生じた長寿命な「電荷分離状態」、さらにその磁場効果を詳細に調べた。ここから人工光合成において重要となる多段階の電子伝達や、ドラッグデリバリーにおいて重要となる光による膜形態変化を示す結果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高コストな精密有機合成ではなく、安価な界面活性剤を用いて簡単に人工光合成やドラッグデリバリー医療への応用へとつながる光・磁気機能性材料を開発できることを示したことは、物理化学にとどまらず、材料科学においても大きな学術的・社会的意義を持つ。特に、ニオソームの構成物質や取り込ませる分子を適切に選択することにより、複雑な有機合成によって得られる分子に匹敵する機能を引き出すことができることを示した点は意義が深い。今後の研究により材料開発に成功すれば、医療およびエネルギー産業に大きなインパクトを与えるだろう。

研究成果の概要(英文)：Niosomes are bilayer membrane capsules, which can be prepared very easily by dispersing low cost detergent molecules in water. They recently draws much attention as drug delivery materials for medical uses. In this project, basic researches have been carried out for development of novel materials such as photo- and magnetically controllable drug delivery and magnetically enhanced artificial photosynthesis. Newly developed niosome capsules that involve a pigment and a vitamin molecule give the long-lived charge-separated state upon photo-irradiation, of which the lifetime is greatly enhanced by applied magnetic field. Multi-step electron transfer, which is important for artificial photosynthesis, is realized by utilizing the niosome capsule. Preliminary results that indicate photo-control of the membrane structure, which is important for drug delivery, have also been presented.

研究分野：物理化学

キーワード：ニオソーム 光誘起電子移動 磁場効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ミセルやベシクルなど、両親媒性分子が水中で形成する集合体は生体膜のモデル系として古くから研究されてきた。このような環境場における光誘起電子移動は生体内電子移動のモデルとして興味深い、界面における複雑な分子ダイナミクスのため、分子科学的理解があまり進んでいない。一方で、このような分子集合体を人工光合成等へ応用できれば、非常に安価かつ簡便に機能材料作製が可能となるが、集合体界面におけるゲスト分子の精密な配置が困難であるため、近年ではあまり研究が行われていない。電子移動によって生じるラジカル対の電子スピンダイナミクスとスピン選択的な再結合反応に起因する磁場効果は、分子運動や分子間相互作用に関する情報を多く与えるため、このような複雑な光反応系における分子科学研究において強力なツールとなる。

非イオン性界面活性剤によって構成された二分子膜カプセル **niosome** は、従来のリン脂質二分子膜と比べて安価に作製可能で化学的に安定であるなどの利点から、**drug delivery** のカプセルとして近年主に薬学分野において注目を集めているが、光反応場として用いた物理化学的研究例はほとんど行われていない。代表者の先行研究として、**niosome** 界面に電子供与体(D)色素と電子受容体(A)を吸着させた系において、光励起による長寿命(~数 μ s)電荷分離状態の生成に成功している。この系では 200 mT 程度の磁場によってラジカル対の過渡濃度が 0 磁場中に対して 100%以上増大する巨大磁場効果が観測された。この研究を新たな光・磁気機能材料開発に応用するためには、**niosome** 界面における電子移動反応および磁場効果に対する分子科学的機構解明が重要である。

2. 研究の目的

先行研究において開発した光反応系から、以下のような光・磁気機能材料を開発する着想を得た。1) コスト面のみならず機能面でも有利な人工光合成系構築およびその磁気制御。2) 光および磁場で薬剤放出を制御できる **drug delivery** 系構築。本研究ではこれらの応用へ向けた基礎的知見を得るため、**niosome** を用いた新規光反応系の開発および、主に時間分解分光と磁場効果を用いた光化学反応機構解明を行う。

3. 研究の方法

(1) ポルフィリン-両親媒性ビオロゲン系における巨大磁場効果発現機構の解明

これまでに見出された巨大磁場効果発現系において、ナノ秒過渡吸収および磁場効果のポルフィリン中心金属依存性、ビオロゲン鎖長依存性および臭素イオン濃度依存性を検討し、巨大磁場効果を支配する因子の解明を行った。また、実験結果の理論計算を行った。さらに理論モデルの妥当性を確かめるため、ナノ秒磁場スイッチングおよび時間分解 EPR 測定を行った。

(2) ポルフィリン-疎水性キノン系における光誘起電子移動および磁場効果

ビオロゲン誘導体と比べてより安定に **Niosome** に吸着され、かつ人体に無害である A 物質として疎水性キノン誘導体ユビキノン 10 (UQ10, またはコエンザイム Q10)およびビタミン K1 (VK1)を用いてポルフィリンとの光誘起電子移動・および磁場効果を検討した。さらに人工光合成への展開として、ビオロゲン誘導体も加えた 2 段階逐次電子移動系の構築を試みた。また、**Drug Delivery** への展開として、光照射に伴う膜物性変化に関する予備的知見を得ることを試みた。

(3) ナノ秒過渡吸収装置の高感度化

将来的な生体分子計測等に向けて、プローブ光源や検出器、測定方法の見直しによる過渡吸収装置の高感度化を行った。

4. 研究成果

(1) ポルフィリン-両親媒性ビオロゲン系における巨大磁場効果発現機構の解明【雑誌論文②】

界面活性剤 **Tween40** と疎水性添加物コレステロールの混合エタノール溶液を水に分散させ、エタノールを除去することにより、**Niosome** 分散液を得た(図 1)。ここに疎水性 D 色素として亜鉛テトラフェニルポルフィリン(**ZnTPP**, 50 μ M)、両親媒性アクセプターとしてジオクチルビオロゲン臭化物 (**ocVBr₂**, 1.8 mM)を添加した。532 nm、パルス幅 10 ns のパルスレーザーによって **ZnTPP** を励起したところ、励起三重項状態(³**ZnTPP***)から 900 ns の時定数で電荷分離状態 [**ZnTPP** ocV⁺**]が生成し、3 μ s の寿命で減衰した。この際膜外へのラジカル散逸はほとんど観測されなかった。さらに 250 mT の磁場印可により、最大濃度に対する 100%程度の巨大磁場効果が観測された(図 2, 上段)。

ビオロゲンの動力学に対する疎水性相互作用の効果を検証するために、アルキル鎖の短いジエチルビオロゲン (**etVBr₂**, 1.8 mM, 図 1)を用いて同様の測定を行ったところ、³**ZnTPP***からの電荷分離は 26 μ s と非常に遅く、ラジカル種の顕著な膜外散逸が観測された(図 2, 下段)。また、散逸ラ

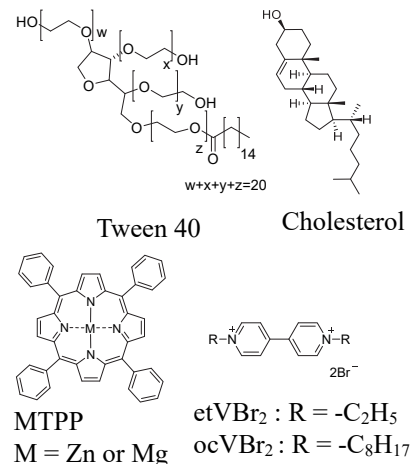


図 1. 用いた化合物の分子構造

ジカルに対する磁場効果は 6%と小さかった。ここから、光励起前のビオロゲン誘導体と niosome 界面との間の吸脱着平衡が考えられ、 ocV^{2+} 系ではより強い疎水性相互作用のため吸着側に平衡が傾いているため、電荷分離が速いものと考えられる。また電荷分離により生成した ocV^+ は疎水性相互作用によって niosome 界面に強吸着しており、これにより長寿命電荷分離状態および巨大磁場効果が発現していると考えられる。

ZnTPP- ocV^{2+} (1.8 mM)系の電荷分離状態の寿命は高磁場極限(> 150 mT)において 5 μ s に収束するが、磁場に依存しないスピン緩和によって高磁場での寿命が制限されていることが先行研究から分かっている。この緩和機構を解明するためにまず、マグネシウムテトラフェニルポルフィリン(MgTPP)を用いて MgTPP- ocV^{2+} (1.8 mM)条件で測定を行ったところ、0 磁場中における光反応ダイナミクスは ZnTPP とほとんど変わらなかったが、高磁場極限での寿命は 7.5 μ s に増大した。ここから、ポルフィリン中心金属のスピン軌道相互作用に由来するスピン回転緩和の寄与が明らかになった。また、 ocV^{2+} の対イオンとして加えている Br^- は測定分散液中に存在する最も原子量の大きい元素である。そこで、MgTPP- ocV^{2+} (1.8 mM) niosome 分散液に KBr を添加して総 Br^- 濃度を 12.1 mM とした系で測定を行ったところ、高磁場極限での寿命は 5.7 μ s と短寿命化した。ここからラジカルイオン種と Br^- との衝突に伴うスピン軌道相互作用の揺らぎがスピン緩和を引き起こしていることが明らかとなった。すなわち、これらの重原子を軽原子に置き換えることで電荷分離状態の寿命に対する磁場効果を増大できる可能性が示された。

長寿命電荷分離状態生成および巨大磁場効果は、ラジカルイオン対が速い再結合サイトからマイクロ秒オーダーの分子運動により再結合の遅いサイトへと移動することにより発現していると考えられ、この two-site モデルに基づいた理論計算も定量的に実験結果を再現している。このモデルの妥当性を実験的に検証するために、ナノ秒磁場スイッチングおよび時間分解 EPR 測定を行った。測定は連携研究者である、埼玉大の前田公憲准教授の研究室にて行われた。ZnTPP- ocV^{2+} 系の磁場スイッチング効果の磁場依存性から、1 μ s 程度の時間スケールでの再結合確率の減少、および数 μ s 以上の寿命を持つ低再結合確率サイトの存在が観測され、two-site モデルの妥当性を示すことができた。一方時間分解 EPR では数 μ s 以上の寿命を持つスピン相関ラジカル対のスペクトルが観測され、遅い時刻において生成する低再結合確率サイトの存在を実証することができた。

以上のように niosome 膜界面において、ゲスト分子の疎水性制御による niosome との相互作用の制御、ゲスト分子や添加物の原子量によるスピン緩和の制御により、電荷分離状態の寿命および磁場効果の精密制御が可能であることが示され、今後の光・磁気機能材料化へと向けた指針を得ることができた。また、電荷分離状態のスピン動力学に基づく多彩な測定および理論計算により、界面における分子種の複雑な動力学を可視化することができることが改めて示された。

(2) ポルフィリン-疎水性キノン系における光誘起電子移動および磁場効果

前述のビオロゲン誘導体を用いた niosome 電子移動系を機能材料化する際の問題点として以下の2点があげられる。

- 1) 電子移動前の ocV^{2+} は水溶性であるため、膜界面と水相で吸脱着平衡を起こしている。人工光合成や drug delivery への応用を考慮すると、すべてのゲスト分子が niosome に強吸着している「閉じた電子移動系」の方が都合がよい。
- 2) ビオロゲン誘導体は生体毒性があり、医療応用には都合が悪い。

このような問題点を解決しつつ長寿命電荷分離・巨大磁場効果を実現するために、ビオロゲン誘導体に替わる A 分子として、サプリメントとしても用いられる疎水性キノン誘導体(図 3)を用いて niosome 界面電子移動の検討を行った。

Tween40 とコレステロールにて構成された niosome の水分散液に対して、ZnTPP と VK1 または UQ10 との混合 THF 溶液を添加した後 THF を除去することにより、ZnTPP とキノン誘導体が強吸着した niosome の分散液を得ることに成功した。

ZnTPP-VK1(1 mM) niosome 系の光励起により $^3ZnTPP^*$ から~100 ns 以内で電荷分離が起こり、電荷分離状態は数百 ns および 3 μ s の 2 成分の寿命で減衰した(図 4, 青点線)。また、 ocV^{2+} 系同様、膜外へのラジカル散逸は観測されなかった。ここから膜内での高速電荷分離および長寿命再結合を示す閉じた電子移動系の作製に成功したと考えられる。また、電荷分離状態のピーク濃度に対する磁場(250 mT)効果は 17%程度とさほど大きくなかったが、減衰寿命に対して顕著

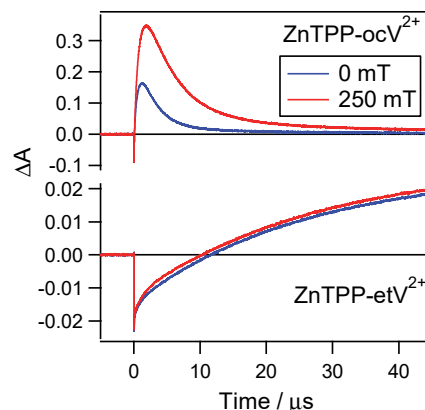


図 2. ZnTPP- ocV^{2+} (上段)および ZnTPP- etV^{2+} (下段) niosome 系における過渡吸光度 (ZnTPP $^{+}$)の時間変化および磁場効果。

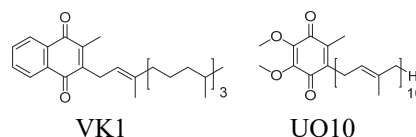


図 3. 人体に無害な疎水性キノン誘導体の構造

な磁場効果が観測された(図4, 赤点線)。これは³ZnTPP*からの電荷分離が速いことを考えると、速度論的に妥当である。ZnTPP-UQ10(1 mM) niosome 系においても同様の結果が得られたが、溶液の分散性が低く、UQ10 やコレステロールの濃度を増加することが困難であった。以降の研究は、niosome への親和性が高く、還元されづらいVK1を用いて進めた。

ZnTPP-VK1(1 mM) niosome 分散液に対して水溶性の etV²⁺ (10 mM)を加えたところ、³ZnTPP*からの電荷分離過程にはほとんど影響が見られなかったが、電荷分離状態の再結合より遅い時刻に、初期濃度に対して10%程度の長寿命ラジカル種の生成が見られた(図4, 青実線)。これは膜界面に固定された電荷分離状態[ZnTPP⁺ VK1⁻]を形成するVK1⁻から、膜外に存在する etV²⁺へ電子が移動したことにより生じた散逸ラジカル ZnTPP⁺(膜界面) および etV⁺(膜外)に帰属される。すなわち、人工光合成において重要となる多段階電子伝達に成功したといえる。さらに、250 mTの磁中では、再結合による減衰が抑制されるとともに、散逸ラジカル収量が0磁場中と比べて60%程度増大した(図4, 赤実線)。これを金属微粒子触媒および、アスコルビン酸ナトリウム等の犠牲試薬と組み合わせれば、膜界面を介した光水素発生および磁場による高効率化が可能となると考えられる。

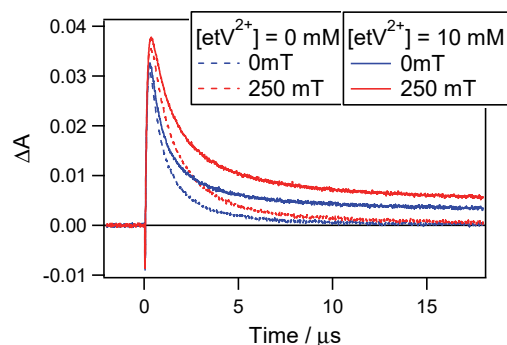


図4. ZnTPP-VK1(1 mM) niosome 系における過渡吸光度(ZnTPP⁺)の磁場依存性および etV²⁺添加効果

ZnTPP-VK1(1 mM) niosome 系では長時間の測定で電荷分離状態の過渡吸収が徐々に変化する光劣化が見られた。光劣化は主にプローブ光として用いた定常光によって引き起こされており、0磁場における減衰はほとんど変化しなかったが、高磁場における寿命(特に数μsの遅い成分)が光照射とともに顕著に短寿命化した。これは磁場に依存しないスピン緩和が光照射によって速くなったことを示している。高磁場における減衰はniosome膜のコレステロール含有量を多くすると短くなった。また、niosome分散液を希釈すると長寿命化した。ここから、膜界面におけるラジカル種の微視的ダイナミクスを変化させるような形態変化が光照射によって誘起されたことが示唆されたが、その詳しい機構は解明できなかった。今後、動的散乱等を用いた詳細な研究が必要ではあるが、光誘起電子移動により膜形態を制御できた可能性を強く示唆している。もし膜破壊を誘起できるのであれば、光と磁場によって薬剤放出を制御できる全く新しいdrug deliveryへの応用展開が期待できる。

以上のように、本研究によって生体に無害な材料で安価かつ簡便に作製可能なniosome電子移動系開発に成功したが、人工光合成やdrug delivery材料への応用に展開が期待される結果を得ることができた。この成果は物理化学のみならず、材料科学分野への波及効果も大きいと考えられ、より多角的かつ詳細な研究が望まれる。

(3) ナノ秒過渡吸収装置の高感度化

まず、プローブ光の強度を上げるために、従来のレンズ集光型の150 W Xeランプから楕円ミラー集光型の75 W Xeランプへと変更した。これにより、サンプル部における集光点サイズ(~5 mm)を変えずに光強度を数倍増強できた。さらに、強い光を検出できるように、Si(可視域)またはInGaAs(近赤外域)PINフォトダイオードと高速電流アンプによるプローブ光検出を導入した。強いプローブ光に埋もれた微弱な過渡吸収信号を検出するため、電流アンプの信号を分岐してオシロスコープのDC結合入力へと入力し、ACチャンネルの時間変化 $I(t)$ とDCチャンネルのpre-trigger平均値(I_0)から過渡吸収 $\Delta A = -\log(I(t)/I_0)$ を計算した。この際、Xeランプのリップルノイズが観測されたため、高安定電源を導入してこれを除去した。

分光器よりもバンドパスフィルターの方が大きな光量を検出器に入力できるため、単一波長測定時にはこの方法を用いることが可能である。このような条件で数マイクロOD(時間分解能15 ns, 128回積算)の検出感度を得ることに成功した。この感度は市販のナノ秒過渡吸収装置を凌駕するものである。この装置を用いて従来法では測定が難しかった有機半導体薄膜において測定を行っている。

さらなる高感度化のためにダイオードレーザーと差分検出器を用いたダブルビーム過渡吸収検出を試みた。しかし、検出光信号のノイズはシングルビーム時と大差がなく、コモンモードノイズ除去には至らなかった。今後は堅牢な光学部品を用いて検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

- ① Omomo, S.; Fukuda, R.; Miura, T.; Murakami, T.; Ikoma, T.; Matano, Y., Effects of the Peripheral Substituents, Central Metal, and Solvent on the Photochemical and Photophysical Properties of 5,15-Diazaporphyrins. *ChemPlusChem* **2019**, *84* (6), 740-745. DOI: 10.1002/cplu.201900087 査読あり

- ② Miura, T.; Maeda, K.; Oka, Y.; Ikoma, T., Gigantic Magnetic Field Effect on the Long-Lived Intermolecular Charge-Separated State Created at the Nonionic Bilayer Membrane. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (50), 12173-12183. DOI: 10.1021/acs.jpccb.8b08389 査読あり
- ③ Shoji, R.; Omori, T.; Wakikawa, Y.; Miura, T.; Ikoma, T., Magnetoconductance Study on Nongeminate Recombination in Solar Cell Using Poly(3-Hexylthiophene) and [6,6]-Phenyl-C61-Butyric Acid Methyl Ester. *ACS Omega* **2018**, *3* (8), 9369-9377. DOI: 10.1021/acsomega.8b01746 査読あり
- ④ 三浦智明 有機薄膜太陽電池の物理化学 *化学と教育* **2018**, *66*, 338. 査読あり
- ⑤ Hasegawa, E.; Izumiya, N.; Miura, T.; Ikoma, T.; Iwamoto, H.; Takizawa, S.; Murata, S., Benzimidazolium Naphthoxide Betaine Is a Visible Light Promoted Organic Photoredox Catalyst. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (7), 3921-3927. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00282 査読あり
- ⑥ Miura, T.; Fujiwara, D.; Akiyama, K.; Horikoshi, T.; Suzuki, S.; Kozaki, M.; Okada, K.; Ikoma, T., Magnetic Control of the Charge-Separated State Lifetime Realized by Covalent Attachment of a Platinum Complex. *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8* (3), 661-665. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.6b02887 査読あり
- ⑦ Yokoyama, K.; Wakikawa, Y.; Miura, T.; Fujimori, J.; Ito, F.; Ikoma, T., Solvent Viscosity Effect on Triplet-Triplet Pair in Triplet Fusion. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119* (52), 15901-15908. DOI: 10.1021/acs.jpccb.5b11208 査読あり

[学会発表] (計 19 件)

- ① ○三浦 智明、秋山 諒弥、小林 奏、生駒 忠昭 時間分解光吸収-電気伝導同時測定法を用いたバルクヘテロ薄膜におけるキャリアダイナミクスの評価 第 57 回電子スピンサイエンス学会年会 **2018 年**
- ② ○山田 瑛葉、三浦 智明、生駒 忠明 過渡吸収・光伝導同時測定による Perylene diimide をドーブした Poly(N-vinylcarbazole)薄膜におけるキャリア動力学的の研究 第 57 回電子スピンサイエンス学会年会 **2018 年**
- ③ ○三浦 智明、宮路 希生、岡田 恵次、生駒 忠昭 白金錯体-ドナー-アクセプター連結系における巨大磁場効果 第 56 回電子スピンサイエンス学会年会 **2017 年**
- ④ ○秋山 諒弥、三浦 智明、生駒 忠昭 過渡吸収・光伝導同時測定による有機バルクヘテロ接合薄膜のスピンのスピンのキャリアダイナミクスの研究 第 56 回電子スピンサイエンス学会年会 **2017 年**
- ⑤ ○Miura, T.; Maeda, K.; Ikoma, T. Gigantic Magnetic Field Effect on Long-Lived Charge Separated States Created at a Nonionic Vesicle Interface. *15th International Symposium on Spin and Magnetic Field Effects in Chemistry and Related Phenomena* **2017**
- ⑥ ○秋山 諒弥、三浦 智明、生駒 忠昭 P3HT:PCBM バルクヘテロ薄膜の過渡吸収・過渡光伝導同時測定によるキャリアダイナミクスの研究 日本化学会 第 97 春季年会 **2017 年**
- ⑦ ○山田 千夏子、佐藤 梢、三浦 智明、生駒 忠昭、前田 公憲 磁場スイッチング法によるベンジカル界面におけるラジカル反応ダイナミクスの研究 日本化学会 第 97 春季年会 **2017 年**
- ⑧ ○三浦 智明、前田 公憲、生駒 忠昭 Niosome 界面長寿命電荷分離系における巨大磁場効果制御機構の解明 第 55 回電子スピンサイエンス学会年会 **2016 年**
- ⑨ ○宮路 希生、三浦 智明、岡田 恵次、生駒 忠昭 白金錯体-ドナー-アクセプター三元系におけるスピン選択的電子移動の分子論的機構解明 第 55 回電子スピンサイエンス学会年会 **2016 年**
- ⑩ ○Miura, T.; Maeda, K.; Murai, H.; Ikoma, T. Recent Development in Spin Chemistry of Photo-generated Radical Pairs Confined in Surfactant-based Soft Nanomaterials. *Asia-Pacific EPR/ESR Symposium 2016*, **2016**

[その他]

・発表雑誌論文⑥に関して、顕著な研究成果として新潟大学学長賞(若手教員奨励)表彰を受けた。

<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2018/50176/>

6. 研究組織

・研究協力者

研究協力者氏名：生駒 忠昭

ローマ字氏名：Tadaaki Ikoma

研究協力者氏名：前田 公憲

ローマ字氏名：Kiminori Maeda

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に

については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。