

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14152

研究課題名(和文) 医用磁性コロイドの自己組織化と磁化分布 - TEMによる直接観察 -

研究課題名(英文) Self-assembly and magnetization distribution of colloidal magnetic particles:
direct TEM observations

研究代表者

村上 恭和 (Murakami, Yasukazu)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：30281992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：コロイド環境にある磁性微粒子を透過電子顕微鏡(TEM)で直接観察し、液相中で起こる自己組織化の基本的性質を理解することを目的に研究を実施した。初年度の研究では、米国ワシントン大との連携のもと、マグネタイト微粒子を液相中で観察する上で最適な溶媒の選定を行うとともに、アモルファス窒化ケイ素膜を用いた液体試料の包埋技術等の確立につとめた。次年度は、液相環境におかれたマグネタイト微粒子の自己組織化をゼロ磁場下、並びに2 Tの印加磁場下で観察した。この直接観察を通して、自己組織化における磁気双極子相互作用の重要な役割とともに、液相環境におかれた微粒子のブラウン運動的な挙動が顕著であることを実証した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to understand the basic mechanisms of self-assembly of magnetic nanoparticles dispersed in liquid, with the aid of in-situ transmission electron microscopy (TEM) observations. Collaborating with a research group of Univ. Washington (Prof. Krishnan), we have chosen a solvent that is favorable for TEM studies. The self-assembly of magnetite nanoparticles was observed in two conditions, with and without applied magnetic field. The direct observations demonstrated an essential role of magnetic dipolar interaction in the self-assembly. Brownian motion of the nanoparticles was significant in the colloidal phase.

研究分野：材料科学

キーワード：磁性微粒子 自己組織化 電子顕微鏡 コロイド その場観察

1. 研究開始当初の背景

単分散微粒子の合成技術の進展に伴い、磁性微粒子の医療応用に関心が集まっている。候補物質の中で、本研究で注目した Fe_3O_4 (マグネタイト) は良好な生体適合性を示すほか、自発磁化も 0.6 T 程度と比較的大きな値を示すことから、これまでも MRI (magnetic resonance imaging) の造影剤として生体内で使用された実績がある。 Fe_3O_4 磁性微粒子の新たな応用として、現在注目を集めている技術の一つが磁性流体温熱療法である。これは患部に導かれた磁性微粒子が、交流磁場下で磁気緩和に伴い発熱することを利用し、がん細胞を 43 程度まで加熱して死滅させる手法である。薬剤治療や外科治療に比べると患者への負担の小さい手法であるため、新しいがん治療法として注目されている。その一方で、工学的な課題として、磁性微粒子の発熱特性を向上させることや、発熱量の安定性を高めることが挙げられる。このような背景から、微粒子の磁気特性に影響を及ぼす凝集形態の生成プロセス (自己組織化) や磁場下での組織変化など、形態的な特徴を十分に理解することが求められる。

上述した医療応用の問題に留まらず、材料物性の観点からも、超常磁性の臨界粒径近傍 (25 nm 程度の粒子径) での磁性微粒子の振る舞いは特に関心が持たれる。この臨界粒径の近傍では、結晶磁気異方性と磁化ベクトルの熱ゆらぎとの関係に加えて、隣接する粒子間の磁気双極子相互作用も自己組織化を理解する上で重要な因子となってくる。更に、実際の医療応用で想定される液中環境では微粒子のブラウン運動的な要素も考慮の対象となり得る。磁性微粒子の自己組織化は、これまで透過電子顕微鏡 (TEM) による研究が Ni、Fe、Co、 Fe_3O_4 など様々な物質系に対して行われてきた。しかし、そのほとんどは液相中で合成した微粒子を TEM 観察用のグリッドに分散させたもの、即ち溶媒は蒸散され、磁性微粒子だけがグリッドのカーボン支持膜上に残存した状態の観察に留まっている。この場合、微粒子とカーボン支持膜との静電相互作用によって、磁性微粒子が液相中で示す本来の自己組織化を直接観察できていない可能性もある。これらの研究動向を踏まえ、本研究では「その場 TEM 観察」により、液相環境にある Fe_3O_4 磁性微粒子の自己組織化に関する詳細な評価を行った。

2. 研究の目的

本研究では、超常磁性臨界サイズ近傍の 25 nm 径 Fe_3O_4 磁性微粒子を用いて、液相環境における自己組織化の基本形態をその場 TEM 観察で明らかにすることを目的に据えた。具体的には、(1) 溶媒を含む TEM 試料の作製、(2) 最適な電子照射条件の決定、(3) ゼロ磁場状態における液相中の自己組織化、(4) 磁場印加状態における液相中の自己組織化に焦点を絞り、二年間にわたる研究を進

めた。

3. 研究の方法

本研究で用いた Fe_3O_4 磁性微粒子は、ワシントン大学の K. M. Krishnan 教授より提供を受けた。本粒子は 1-オクタデセン中でのオレイン酸鉄 () の熱分解により合成された。粒径は試薬の量で制御することができる。例えば 15 nm の粒子を合成する場合は、 0.2×10^{-3} mol/g のオレイン酸鉄 () と 3.0×10^{-3} mol/g のオレイン酸を 2.5 g の 1-オクタデセン中で、24 時間 320 で加熱、攪拌する。その後、過剰な界面活性剤や溶媒を除くため、クロロホルムとメタノールを 1:1 で混合した溶液で洗浄する。水相へ分散させるための界面活性剤の移行には、poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene)-poly(ethylene glycol) を用いた。前述の通り、本研究では 25 nm の Fe_3O_4 磁性微粒子を合成し、TEM 観察に用いた。従来の研究と同様に、液相中で合成した磁性微粒子をグリッド上に分散させた状態で観察した結果を図 1 に示す。溶媒を蒸発させる従来の観察条件では、 Fe_3O_4 磁性微粒子の自己組織化の基本形態として (a) チェーン、(b) リング、(c) 凝集の三種類が観察される。各基本形態が観察される頻度は、概ね同定と言える。

TEM 観察は日本電子 (株) の大西市朗博士、および糟屋大介様の支援のもと、同社の 200 kV 透過電顕微鏡 JEM-2100Plus と、液中観察ホルダー Poseidon (Protochips 社製) を用いて行った。なお液中観察については、北陸先端科学技術大学院大の大島義文准教授の支援も頂き、研究に臨んだ。

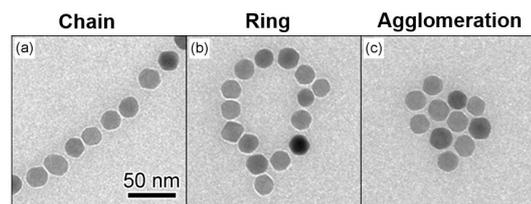


図 1 溶媒を蒸散させた状態で観察される 25 nm 径 Fe_3O_4 磁性微粒子の自己組織化形態。(a) チェーン、(b) リング、(c) 凝集の三種類の基本形態が観察される。

4. 研究成果

(1) 溶媒を含む TEM 試料の作製

本研究で用いる Fe_3O_4 磁性微粒子は、合成過程で使われる表面活性剤に覆われた状態となっている。液中観察に利用する溶媒によっては、表面活性剤との親和性に起因して微粒子の凝集が促され、磁氣的相互作用が関わる典型的な自己組織化の観察が阻まれる。このような不要な凝集を妨げるのに最適な溶媒の選定を行った。その結果、アルコールやアセトン等の有機溶媒は不要な凝集を招き、磁気力が自己組織化に及ぼす影響を詳細に評価することが難しいことがわかった。最終

的にクロロホルムとトルエンが凝集の抑制に良好な溶媒と認められた。このうち本研究では、揮発性（TEM 試料調製に関わる作業性）や実験機材・素材との反応性などの諸因子を考慮し、クロロホルムを利用することとした。

液体状の試料を高真空の電子顕微鏡へ導入するためには、機器内（真空環境下）での溶媒の蒸発を防ぐこと、試料に対する電子線の透過を保證すること、25 nm 径 Fe_3O_4 磁性微粒子の自己組織化を立体的に観察できる程度の液厚を確保することなど、幾つかの条件を同時に満足させる必要がある。本研究では液体を封じ込めるために、電子線に対する透明度を有する 50 nm 厚のアモルファス Si_3N_4 膜を利用した：図 2 参照。また窒化ケイ素膜で挟み込む液相の厚さは少なくとも 150 nm の値を確保する必要があることがわかった。

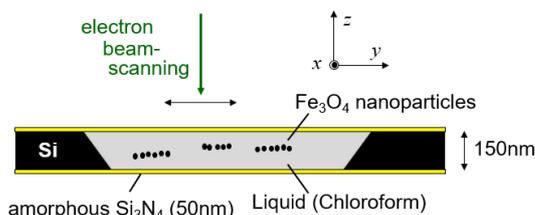


図 2 液中観察を行うための試料調製。 Fe_3O_4 磁性微粒子を分散させたクロロホルム液の、電子線を十分に透過させるアモルファス Si_3N_4 膜と Si 製のメッシュで覆い、溶媒の蒸発を防ぐ。

(2) 最適な電子照射条件の決定

図 3(a) の TEM 像が示す通り、本研究で用いた Fe_3O_4 磁性微粒子は接頂八面体型、即ち立方晶の {111} 面と {100} 面で構成される多面体形状を示す。その電子回折図形（図 3(b)）は、バルクの Fe_3O_4 結晶と同様に、スピネル型構造をもとに矛盾無く指数付けすることができる。一方、クロロホルム溶液に分散させた Fe_3O_4 磁性微粒子を加速電圧 200 kV の状態で TEM 観察を行うと、時間の経過と共に微粒子の形状が接頂八面体型から立方体型に変化して行く事がわかった：図 3(c) の矢印で示す微粒子を参照。微粒子の形状に変化が認められると、電子回折図形（図 3(d)）で観測される反射の位置にも変化が生じることから、長時間の電子線照射によって何らかの構造変化が起こることが確認された。この現象は電子線照射によってクロロホルムの pH が変化し、その結果 Fe_3O_4 磁性微粒子との化学反応が誘発されたものと考えられる。変質した微粒子の分量等に制約され、結晶構造の変化を正確に掌握できていないが、 Fe_3O_4 磁性微粒子が液相環境で示す自己組織化をターゲットに据える本研究では、このような化学変化が進行する前に必要なデータ収集を行うこととした。電子線照射量（電子

ビームの強度）にも依存するが、本研究では微粒子が示す接頂八面体型の形態と、スピネル型の結晶構造が安定して観測されることを目安に、注目する視野の観察を概ね 10 分以内に完了する方針で実験を進めた。

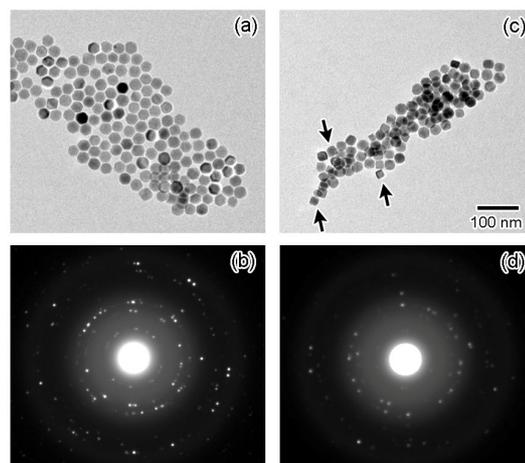


図 3 電子線照射に伴う微粒子形態・結晶構造の変化。(a)、(b)実験開始直後の TEM 像と電子回折図形。(c)、(d)実験開始から 10 分程度経過した段階で得られた TEM 像と電子回折図形。(c)は、(a)とは異なる凝集体に電子線を照射し続けた後に観察したもの。

(3) ゼロ磁場状態での液相中自己組織化

図 2 の通り準備した試料を、対物レンズの励磁をゼロにした状態で電子顕微鏡に挿入し、走査透過電子顕微鏡（STEM）モードで像観察を行った。この条件では、図 3(a) に例示したような微粒子の凝集体が、その凝集体態を維持したまま、液相中を浮遊する様子が観察された。対物レンズを利用しない、いわゆる Low Mag モードで観察を行ったため、図 1(a)、1(b) に示す微細なチェーンやリングを認識することはできなかった。

(4) 磁場印加状態での液相中自己組織化

(3) の実験で用いた試料片を、対物レンズを強励磁させた状態で電子顕微鏡に挿入し、同じく STEM モードで像観察を行った。対物レンズを強励磁しているため、試料には入射電子線方向（z 方向）に 2 T 程度の磁場が印加されている。時間経過に伴う STEM 像の変化を動画で記録し、そのスナップショットの一部を図 4 に添えた。図 4(a) に示す通り、実験開始直後は視野の至る所に Fe_3O_4 磁性微粒子の凝集体が観察された：図 4(a) の暗い部分が、それぞれ凝集体に相当する。この結果は、図 5 上段の模式図が示す通り、ゼロ磁場環境下で観測されていた凝集体が、なおも Si_3N_4 膜に吸着した状態で残存しているものと解釈される。しかし STEM 観察を進めると、収束した電子ビームの照射による局所的な温度擾乱、あるいは帯電の効果によって Si_3N_4 膜との付着が途切れ、ほぐれた Fe_3O_4 磁性微粒子は液相中に開放される。開放され

た微粒子はz方向の磁場によってチェーン状の配列を示すようになり、時間の経過と共に太いチェーンが観察される割合が増して行った：図4(b)、4(c)、4(d)を参照。図5の下段には、磁場下で溶液中に開放された磁性微粒子がチェーンを形成する様子を模式的に示している。チェーンを形作った磁性微粒子も、その一部はSi₃N₄膜への付着を保っている場合があり、そこを起点にして液相中に開放された部分がブラウン運動的に不規則な動きを示す様子が観察された。

以上、本研究のその場TEM観察により、液相環境(クロロホルム溶媒に分散させた状態)でFe₃O₄磁性微粒子が示す自己組織化形態は、磁場に大きく依存することがわかった。即ち、ゼロ磁場環境では大きく成長した凝集体が、その形状を大きく変化させることなく液相中を浮遊する。これに対して、一様な磁場(z方向に印加した2Tの磁場)が印加された状態では、より一次元的なチェーン状の組織が発達する。これらの観察結果は、液相中での利用を想定する磁性微粒子の医療分野への応用に対して知見を与えるものである。

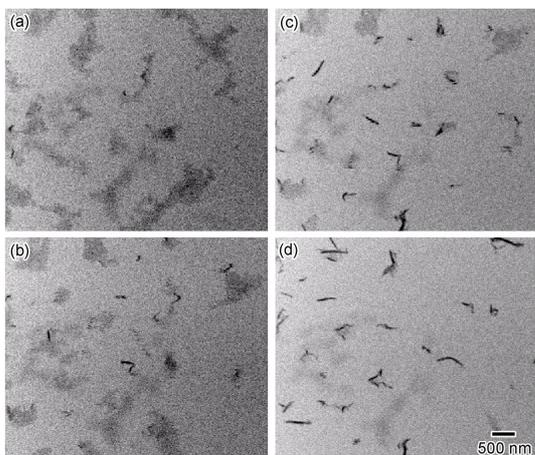


図4 磁場中で観察されたFe₃O₄磁性微粒子の液相中での形態。

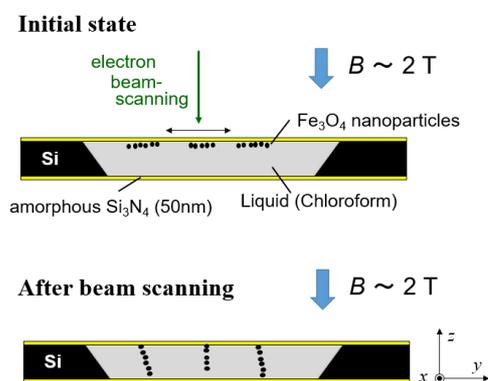


図5 図4に示す観察結果を説明するための模式図。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

H. Akamine, S. Okumura, S. Farjami, Y. Murakami, and M. Nishida, "Imaging of Surface Spin Textures on Bulk Crystals by Scanning Electron Microscopy", Scientific Reports, Vol. 6, 2016, pp. 37265(1)- 372165(8). 査読有
DOI: 10.1038/srep37265

Y. Murakami, "Analysis of Electro-magnetic Field in Nanostructures by Electron Holography", Proceedings of the 36th Annual NANO Testing Symposium, 2016, pp. 19-23. 査読無 (巻番号は無)

DOI: 無

〔学会発表〕(計4件)

Y. Murakami, "Electron Microscopy Studies on Magnetic Nanostructures", 2016 Japan-Germany Joint Symposium on Advanced Characterization of Nanostructured Materials for Energy and Environment, Düsseldorf (Germany), 2016/06/27-2016/06/30.

Y. Murakami, "Analysis of Interface Magnetism by Transmission Electron Microscopy", Energy Materials Nanotechnology (EMN) 2016, Prague (Czech), 2016/06/20-2016/06/23.

村上恭和, "TEMによる材料機能発現メカニズムの探求", 日本電子ユーザーズミーティング, 東京大学(東京), 2015/12/11-2015/12/11.

村上恭和, "電子線ホログラフィーによる磁性材料観察", 材料の微細組織と機能性第228回研究会, JR博多シティ会議室(福岡), 2015/09/19-2015/09/19.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hvem.kyushu-u.ac.jp/environ/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 恭和 (MURAKAMI, Yasukazu)
九州大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：30281992

(2) 連携研究者

赤瀬 善太郎 (AKASE, Zentarō)
東北大学・多元物質科学研究所・講師
研究者番号：90372317

新津 甲大 (NIITSU, Kodai)
理化学研究所・創発物性科学研究センタ

一・特別研究員

研究者番号：90733890

(3) 研究協力者

大島 義文 (OSHIMA, Yoshifumi)

北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技
術研究科・准教授

研究者番号：80272699

KRISHNAN, Kannan M.

University of Washington・Department
of Materials Science and Engineering・
Professor

研究者番号：なし

大西 市朗 (ONISHI, Ichiro)

日本電子株式会社・EM 事業ユニット・リ
ーダー

研究者番号：なし

糟屋 大介 (KASUYA, Daisuke)

日本電子株式会社・フィールドソリューシ
ョン事業部・主事

研究者番号：なし