

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：33903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14136

研究課題名(和文) 生体適合素材でできた発熱ナノ粒子の発熱性能制御と単一粒子発熱量実測への挑戦

研究課題名(英文) Bio-compatible exothermic nanoparticles development and their exothermic performance evaluation

研究代表者

生津 資大 (NAMAZU, Takahiro)

愛知工業大学・工学部・教授

研究者番号：90347526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ガン細胞の非侵襲瞬間温熱治療への応用を目指し、生体材料のTiとSiO₂を使い、自己伝播発熱反応を発現する発熱ナノ粒子の製造に成功した。10nmのシリカ微粒子と100～300nmのポリスチレンビーズからなる懸濁液をミスト化し、低温から高温への温度勾配を持つ電気炉に通すことで多孔質シリカナノ粒子を製造した。種々の条件を変化させ、粒子径、孔径、空隙率の制御に成功した。次に、熔融塩プラズマ電解法等を用い、多孔形状を崩さずにシリカ粒子中の酸素濃度を27at%まで下げることができた。スパッタリングや熔融塩メッキ技術でTi/SiO₂ナノ粒子群に電気刺激を与えた結果、自己伝播発熱反応を示すことを確認した。

研究成果の概要(英文)：For future cancer treatment with noninvasive hyperthermia technique, we have successfully produced self-propagating exothermic nanoparticles made of silica and titanium. First, the slips with silica nanopowders, polystyrene balls and pure water were atomized. Then, the atomized slips passed through furnaces; consequently porous silica nanoparticles could be made. By changing several parameters, it was possible to control the particle's size, pore size, and porosity. With molten salt electrochemical processes, oxygen content in the silica particles could be reduced to around 27at%. Ti-coated silica nanoparticles could show self-propagating exothermic reaction.

研究分野：ナノテクノロジー, 機能性材料, MEMS

キーワード：自己伝播発熱素材 ナノ粒子 機能性材料 発熱性能

1. 研究開始当初の背景

ガンは人類の長寿命化に立ちふさがる巨大壁であり、低侵襲かつ確実な治療法が継続開発されている。三大ガン治療法の外科療法、化学療法、放射線療法は、いずれも患者への負担が大きく、副作用があり、しかも完全治癒困難なことが課題である。ドラッグデリバリー技術を応用して磁性ナノ粒子をガン細胞に送り込み、交流磁場で発熱させてガン組織を加熱するガン温熱療法（ハイパーサーミア）は、検査をすり抜けた微小なガン細胞に有効で副作用が少ない治療法として近年注目されている。しかし、現状の技術では粒子一粒当たりの熱量が小さく、ガン細胞の完全死滅には至っていない。例えば、肝臓中の直径0.5cmの腫瘍を死滅（死滅温度=50°C）させるための熱エネルギーは5.1W/gと見積もられるが、現状では0.05W/g（1/100未満）しか発生できない。電磁誘導加熱では交流磁場エネルギーを上げれば発熱量は増加するが、その分、周囲の健康な細胞に悪影響が生じ、患者への負担は急増する。患者負担を最小限に抑え、確実に悪性腫瘍のみを死滅可能な新規治療法の開発が切望されている。

研究代表者は、これまで遷移金属と軽金属から成るスパッタ多層膜を作り、外部刺激による化合物生成時に発現する瞬間発熱を用いてMEMS実装用の瞬間ハンダ接合等の応用研究を実施してきた（図1）。しかし多層膜の場合、異種金属の積層構造であるが故に成形が難しく、アプリケーションが制限される。金属の合金化に伴う発熱反応を微粒子に付与できれば、粒子群にすることで成形が容易となる。しかも様々な発熱特性を自由に付与できればアプリケーションは広範囲に拡大する。さらに微粒子一粒で発熱機能を発現できれば、上述のガン治療のための温熱源としての利用可能性が高まり、この新しい機能素材の利用価値は一層高まると期待できる。



図1 自己伝播発熱多層膜

2. 研究の目的

本研究の目的は、自己組織化現象を巧みに利用してナノ粒子内の空孔・空隙を自由にデザインし、超臨界メッキの局所成膜技術と融合させて、一粒で0.1秒未満の極短時間に50

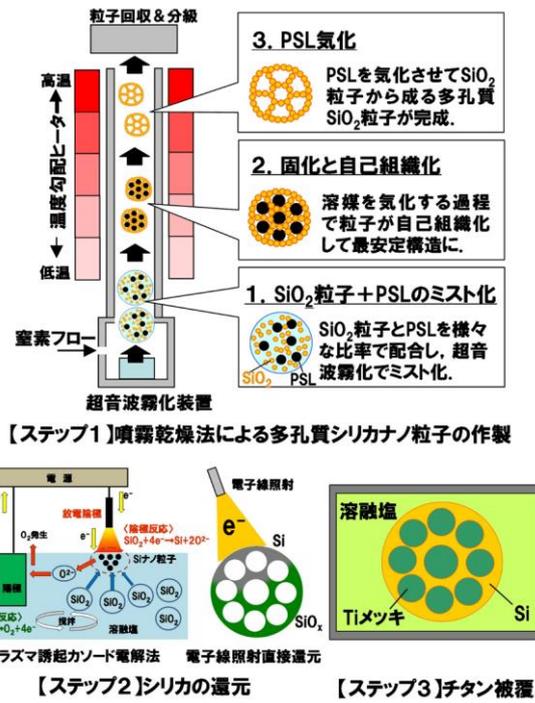


図2 発熱微粒子製造プロセス

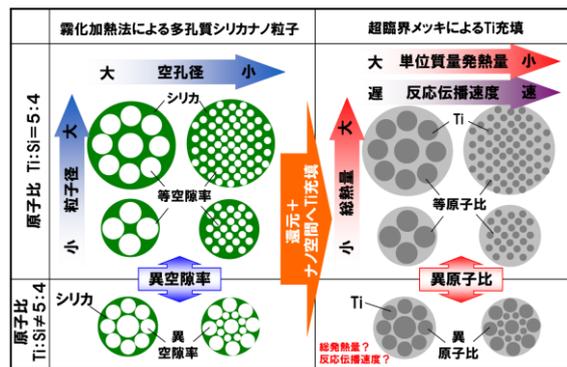


図3 様々な発熱性能を持つ微粒子イメージ

～300°Cに昇温可能な瞬間発熱ナノ粒子を創製することである。遷移金属と軽金属から成るナノ周期構造に電気刺激を与えると化合物生成に伴う発熱反応が生じ、到達温度や昇温時間等の発熱特性は2種元素の種類、原子比、厚み比、総体積等と相関がある。本研究では、霧化加熱法（スプレードライ法）でシリカゾルとポリスチレン粒子の懸濁液から直径100nm～1μm程度の多孔質シリカ微粒子を作り、気孔率、空孔径、空孔数をナノ領域で制御する。そして、多孔質微粒子にスパッタリングや溶融塩メッキ、超臨界メッキ等でTi充填して様々な発熱特性を持つナノ粒子を製造する。ナノ空隙制御技術に基づき、様々な形状・発熱特性を巧妙かつ自由にデザイン可能な世界初の発熱ナノ粒子の設計製造法確立に挑む。

3. 研究の方法

本研究では、図2に示すように、下記3段階に分けて発熱機能持つ微粒子を製造する。

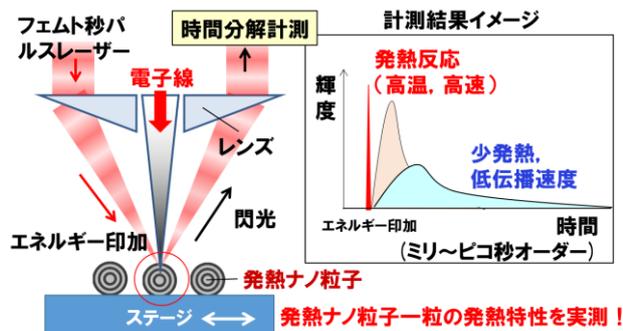


図 4 発熱反応閃光の時間分解スペクトル計測による発熱性能評価イメージ

(1) 噴霧乾燥法による多孔質シリカナノ粒子の製造

Ti/Si 発熱ナノ粒子製造に際し、まず、シリカゾルとポリスチレン (PS) ビーズを用いて懸濁液を作り、それを霧化加熱して粒子内部構造の自己組織化と PS 気化を生じさせて多孔質シリカナノ粒子を作る。シリカゾルと PS のゼータ電位・混合比・濃度・粒径を変化させ、加えて霧化周波数や窒素フロー流速、炉の温度等を制御することで、様々な粒径・空隙率・空孔径を持つ多孔質シリカナノ粒子を自由に製造できる技術を確認する。

(2) シリカの還元

プラズマ誘起電解法や水素還元法等でシリカ粒子を可能な範囲で還元する。本研究では図 3 に示すようにシリカ (できれば Si) と Ti の原子比、体積比等を変化させて様々な発熱機能を持つ微粒子の製造技術確立を目指している。すなわち、シリカ微粒子の多孔性が重要となる。還元により酸素が脱離しすぎると多孔性が失われ、本来の目的達成が難しくなる。よって、微粒子の多孔性を保ったまま、酸素含有率を最小限にする還元を目指す。

(3) チタン被覆

作製した多孔質シリカナノ粒子内部にスパッタリングや熔融塩技術等で Ti を充填する。上述のように、発熱性能を決める Si と Ti の原子比や厚み比等は霧化加熱で得られた多孔質シリカナノ粒子の空隙率・空孔径等で決定され、この空隙制御が発熱特性制御に繋がる。

以上の粒子製造実験で得られた発熱微粒子の発熱性能を、示差走査熱量計測 (DSC)、赤外線放射温度計、サーモビューアー等で評価する。また、SEM+パルスレーザー+時間分解分光を組み合わせ、作製した発熱ナノ粒子の一粒あたりの発熱特性を実測する技術の確立に挑戦する (図 4)。そして、発熱性能計測結果と化合物発熱新理論の計算結果と比較し、発熱性能の最適化と反応伝播メカニズムを解明する。

4. 研究成果

PSL 粒子径、濃度、窒素流量、温度等を変化させ、多孔質シリカ粒子を作製した。その

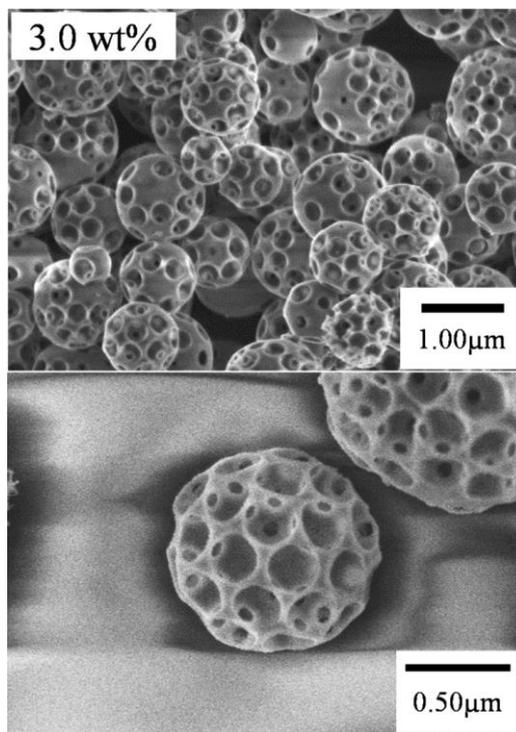


図 5 多孔質シリカナノ粒子の一例



図 6 Ti/SiO ナノ粒子群の発熱反応の様子

結果、粒子径、空隙率、空孔数の異なる多孔質シリカ粒子の量産に成功した。PSL 粒子の粒径を 180~325nm の範囲で変化させて多孔質シリカ粒子を作製した結果、図 5 のように、PSL 濃度 3.0wt% 程度で空孔が規則正しく配列した多孔質シリカ粒子を製造できることがわかった。また、異なる 2 つの粒径の PSL 粒子を配合すると、異径穴を持つ微粒子を作製できることを確認した。これらの成果は、多孔性を維持したままシリカ粒子を還元でき、かつ、その空孔に Ti を充填できれば、発熱性能を自由にチューニングできることを示唆している。

次に、KCl と LiCl を用いた熔融塩により、多孔質シリカ粒子の還元を試みた。その結果、シリカ粒子内の酸素量の低減に成功したが、酸素含有量が 20at% 以下になると粒子の多孔性が崩れた。現状技術では多孔性を維持したままの完全還元は極めて困難と判断し、SiO と Ti の組合せから成る発熱微粒子の実現を目指すこととした。スパッタリングで様々な

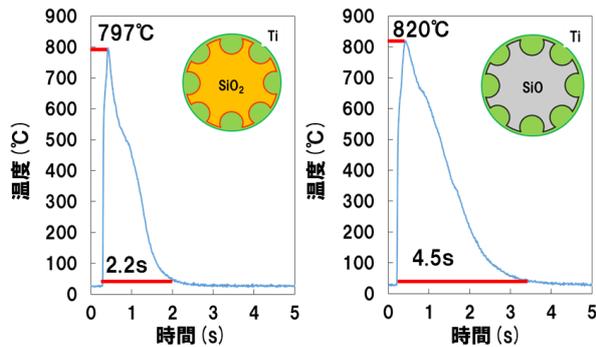


図7 Ti/SiO ナノ粒子の反応温度特性の一例

酸素含有率をもつ SiO ターゲットと純 Ti で Ti/SiO 多層膜を作り、発熱反応の可否を調べたところ、酸素 28at% (下限) の SiO と Ti の多層構造で TiSi 金属間化合物生成に伴う発熱反応を示すことを確認した。この酸素含有量では粒子の多孔性を崩さずに還元できるため、この含有量まで熔融塩で還元することとした。還元後、回転機構を持つスパッタリング装置で粒子を攪拌しながら Ti 製膜し、Ti 被覆 SiO 粒子を完成させた。

作製した粒子群 1mg に対し、2 本のプローブを介して電気刺激を与え、反応誘起実験を試みた。空孔のないシリカ粒子に Ti 被覆した Ti/SiO_x 粒子は電気刺激では反応しなかった。一方、多孔質 SiO_x 粒子ならびに還元した多孔質 SiO 粒子に Ti 被覆した微粒子は図6のように発熱反応を示した。また、図7の赤外線放射温度計を用いた表面温度測定結果に示すように、空隙率が高く、酸素含有量が少ない SiO 微粒子に Ti 被覆した粒子ほど到達温度が高く、反応持続時間が長い傾向を示すことがわかった。一連の実験結果より、空隙率や原子比の変化で発熱性能制御が可能であることを確認できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

- 1) K. Kiyohara, K. Inoue, S. Inoue, and T. Namazu, "Shape Control of Self-Organized Porous Silica Submicron Particles and Their Strength Evaluation", Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, 55(6S1), 2016, 06GP12, DOI: 10.7567/JJAP.55.06GP12.

[学会発表] (計 24 件)

- 1) K. Inoue, K. Kiyohara, S. Inoue, and T. Namazu, "Finely Formed Porous Silica Nanoparticles and Their Strength Evaluation", IEEE MEMS 2016, 2016.1.25, Shanghai.
- 2) 生津資大, 清原敬太, 井上敬太, "発熱機能を持つ微粒子の開発", 第31回エレクトロニクス実装学会春季講演大会, 2017.3.8, 東京 (第31回エレクトロニクス実装学会春季講演大会優秀賞受賞) .

[その他]

<http://aitech.ac.jp/~namazu/home.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

生津 資大 (NAMAZU, Takahiro)
愛知工業大学・工学部・教授
研究者番号：90347526

(2)研究分担者

三宅 修吾 (MIYAKE, Shugo)
神戸市立工業高等専門学校・教授
研究者番号：60743953