

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K04679

研究課題名(和文) ナノ領域のみを加熱する光熱変換素子の開発と医療応用

研究課題名(英文) Photothermal nano heater for medicine applications

研究代表者

柳谷 伸一郎 (Yanagiya, Shin-ichiro)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・助教

研究者番号：40314851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、金ナノ粒子のレーザー加熱によって生じるナノ領域での熱現象を利用した『ナノ光熱素子』の実用化を目指し、材料からデバイス化、熱プラズモニクス現象に関する研究を行った。金ナノ粒子はグラフェン上に堆積し、面でグラフェンD-band、G-bandのラマン増強を確認した。また、金ナノ粒子と酸化チタンの積層膜を作製し、可視光で励起された電子寿命の酸化チタン膜厚依存性についての知見を得た。さらに、マイクロガラスビーズ表面に金ナノ粒子を分散したプラズモニックビーズを作製し、純水中で光操作可能な光熱変換プローブを作製した。表皮角層と構成する角層細の原子間力顕微鏡による硬さ測定についても研究を行った。

研究成果の概要(英文)：The main purpose of the study is to achieve the photothermal devices for the nano heating of biological tissues. We reported the following findings and demonstrations as nano material science: the fabrication of micro glass beads coated with gold nanoparticles (AuNP) and the investigations for their photothermal effects, the microscopic Raman study of graphene on 4H-SiC two-dimensionally enhanced by AuNPs, and optical properties of titanium dioxide sputtered film deposited on two-dimensionally assembled AuNP. And the achievements for photothermal bubbles are as follows: micro- and nano-scopic study of fine bubbles generated by photothermal of AuNPs and growth and shrinkage of microbubbles in water-alcohol mixture generated by photoexcitation of AuNP. In addition, we also reported the followings as biomechanical science: the mechanical properties of stratum corneum in glycerin solution and nano mechanical properties of corneocyte by atomic force microscopy.

研究分野：光ナノ材料物性、ソフト界面科学

キーワード：金ナノ粒子 表皮角層 熱プラズモニクス 光熱ダイナミクス その場観察法

1. 研究開始当初の背景

古くから金ナノ粒子は光の散乱を制御するプラズモニックナノ材料として知られていたが、近年、医療分野などへの応用が注目を集めるようになった。金ナノ粒子は、その粒径及び結晶形によって可視から近赤外領域で光吸収し、その特性から癌細胞などのイメージングプローブとしての役割を持つ。また、金ナノ粒子に付着した分子のラマン光が増強される表面増強ラマン散乱(SERS)効果が知られており、分子の分析などへ応用が期待される。そして、金ナノ粒子の光熱変換により、金ナノ粒子近傍の温度を上昇させることで、癌細胞の無機能化が研究されている(光熱治療)。すなわち、材料設計により認識・診断・治療までが可能なインテリジェンス医療材料としての応用が期待される。

2. 研究の目的

近年、金、銀、白金などの結晶性ナノ粒子の特異な光機能を利用したフォトニクスに関する研究が注目を集めており、光熱変換効果を利用した医療分野への応用が提案されている。ナノ粒子は、一般にコロイド分散液など、溶液として利用されてきたが、ナノ粒子をガラスなどに分散して固定することによって、単一ナノ粒子のフォトニクスが研究できるようになった。本研究では、ナノ粒子分散マイクロガラスビーズを作製し、その光熱変換による『ナノ熱源素子』の実用化に向けた、材料からデバイス化、そしてそのナノフォトニクスに関する研究を行う。このナノ熱源では、到達温度 300 の熱源でありながら、総熱量を小さくすることで、数百 nm 離れた所では環境と平衡状態(常温)になる特徴があり、医療、材料分野への応用が期待される。

3. 研究の方法

本研究では、金ナノ粒子の表面プラズモン共鳴現象を利用したナノ光加熱治療素子の実現へ向け、以下の3つのカテゴリーに分けて研究を行った。

(1) デバイス・材料設計

A1. 金ナノ粒子分散マイクロガラスビーズ(プラズモニックビーズ)の作製

マイクロガラスビーズ表面に金ナノ粒子を還元法により合成した。作製したプラズモニックビーズは、電子顕微鏡や原子間力顕微鏡(AFM)を用い、金ナノ粒子の評価を行った。

金ナノ粒子/グラフェン/SiC

SiCの熱分解法により作製したグラフェンの金ナノ粒子の表面増強ラマン効果について検討を行った。金ナノ粒子は金ナノ粒子コロイド分散液をキャスト法によって堆積、乾燥する事で自己集積化した膜を作製した。作製した膜は、顕微ラマン分光装置を用いて評価した。

金ナノ粒子/酸化チタン複合膜

シランカップリング剤で処理をしたスライドガラスを金ナノコロイド分散液に液浸し、金ナノ粒子を表面に分散したガラスを基板として、スパッタ法により積層膜を作製した。作製した積層膜は、AFMにより表面観察を、分光光度計により透過率、反射率測定から光学特性を評価した。フェムト秒レーザーを用いた過渡吸収測定から光電変換過程の研究を行った。

(2) ナノ光熱力学の基礎研究

プラズモニックビーズの光熱変換現象の研究

研究(1)-において作製したプラズモニックビーズを純水中もしくはコロイド分散液中でレーザー加熱した。バブル生成及びレーザートラップの様子を倒立型光学顕微鏡によりその場観察した。得られた熱対流現象について、COMSOLを用いたFEMシミュレーションを行った。

ナノ光熱変換によるナノ・マイクロバブルの研究

ナノ光熱力学の基礎研究として、金ナノ粒子の光プラズモニクスによるナノバブルについての研究報告を行った。金ナノ粒子はガラス基板上に1層堆積し、488nmのCWレーザーにより金ナノ粒子の光加熱を行った。金ナノ粒子は金ナノコロイド分散液をキャスト法によって堆積、乾燥する事で自己集積化した膜をスライドガラス上に作製した。倒立型光学顕微鏡のステージに載せ、上から液を滴下し、下からCWレーザーを入射した。

(3) 生体物質の力学特性評価

原子間力顕微鏡を用いた表皮角層細胞のナノメカニクスに関する研究

表皮角層細胞はテープストリッピング法により採取し、スライドガラス上もしくはその上に作製したゲルシート上に置いた。原子間力顕微鏡を用いて空気中もしくは溶液中でヤング率を測定した。

4. 研究成果

得られた研究成果は以下のとおりである。

(1) 金ナノ粒子分散マイクロガラスビーズ(プラズモニックビーズ)の作製と光熱変換現象のその場観察(学会発表、)

CWレーザーを用いたガラスビーズ表面の金ナノ粒子の加熱により、複数のプラズモニックビーズのレーザートラップやレーザーによる集合、より強いレーザーを用いた光加熱によるバブル生成について研究を行った。

また、これらの効果についてCOMSOLを用いた物理シミュレーションを行った所、金ナノ粒子の熱対流よりもプラズモニックバブルのマランゴニ対流による効果が強く働き、レーザースポット方向へ力のベクトルが

働くことを確認した。

(2) 金ナノ粒子/グラフェン/SiC (雑誌論文、学会発表、)

直径40~100nmの金ナノ粒子をシリコンカーバイドの熱分解法で作成したグラフェン上に堆積し、ラマンスペクトルとラマン強度マッピングについて研究した。その結果、グラフェンのD-band、G-band、一部のSiCのラマンピークが30倍程度増強したことを確認した。また、マイクロガラスビーズのレンズ効果で焦点位置が変わることにより、周りに比べて3倍程度強いラマン像を得ることができた。

この研究は金ナノ粒子分散マイクロガラスビーズがプラズモン素子として有効であることを確認した。

(3) 金ナノ粒子/酸化チタン積層膜の光学特性評価 (学会発表、)

金ナノ粒子/酸化チタンスパッタ膜の積層構造を作製し、分光光度計による反射率及び透過率測定、及び、フェムト秒レーザーを用いた過渡吸収測定を行った。反射率・透過率測定より、金ナノ粒子のプラズモン吸収が酸化チタンにより増加した。過渡吸収測定より、可視光を吸収した金ナノ粒子から酸化チタンへの電子移動を観察し、酸化チタン膜厚の増加によって電子寿命が増えたことを明らかにした。

(4) ナノ光熱変換によるナノ・マイクロバブルの顕微鏡観察 (雑誌論文、学会発表、)

純水中での金ナノ粒子の光加熱によりCWレーザー強度によるバブルのサイズ変化、レーザー強度と照射時間とバブルの収縮速度の相関などを明らかにした。

また、アルコール水溶液中での金ナノ粒子光加熱により、バブルの寿命がアルコール濃度30%付近で増加することが観察され、バブルの発生は母液の組成で起こり、収縮過程は界面付近の溶液濃度で説明できる事を明らかにした。

(5) 原子間力顕微鏡を用いた表皮角層細胞のナノメカニクスに関する研究 (雑誌論文、学会発表、)

グリセリン水溶液中での表皮角層細胞の硬さの変化を原子間力顕微鏡により測定したところ、グリセリン濃度が15%以下では時間とともにヤング率の減少が見られたのに対し、それ以上では硬さの変化は見られなかった。

また、硬さを制御したゲルシートの作製条件の精査と、角層のヤング率の誤差軽減についての検討を行った。その際に、角層とゲルシートの2層構造においてヤング率を求めるヘルツモデルの拡張を行った。また、レー

ザーによって角層細胞に1 μ m程度の損傷箇所を原子間力顕微鏡像、フォースカーブ、ラマン分光測定の結果についても報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

柳谷伸一郎、金ナノ粒子の光加熱により生成するマイクロ・ナノバブルの顕微鏡観察、精密工学会誌、査読無し、83巻、2017、631-635、DOI: 10.2493/jjspe.83.631

Hisatomo Matsumura, Shin-ichiro Yanagiya, Masao Nagase, Hiroki Kishikawa and Nobuo Goto: Microscopic Raman Study of Graphene on 4H-SiC Two-Dimensionally Enhanced by Surface Roughness and Gold Nanoparticles, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有り Vol.55, No.6S1, 06GL05, 2016. DOI: 10.7567/JJAP.55.06GL05

Shin-ichiro Yanagiya, Aiko Takahashi and Nobuo Goto: Mechanical properties of stratum corneum in glycerin solution by atomic force microscopy, e-Journal of Surface Science and Nanotechnology, 査読有り Vol.13, 461-464, 2015, DOI: 10.1380/ejsnt.2015.461

[学会発表](計 19 件)

Matsuoka Hiroya, Shin-ichiro Yanagiya and Akihiro Furube: Mechanical properties of human corneocyte on gel sheet by atomic force microscopy, Abstracts book of ICSPM25, S4-15, Shizuoka, Dec. 2017.

Naoya Sekimoto, Shin-ichiro Yanagiya and Akihiro Furube: Thermoplasmonics of micro glassbead coated with gold nanoparticles, Advance program of MOC2017, P-28, Tokyo, Nov. 2017.

Toshihiko Takahata, Shin-ichiro Yanagiya and Akihiro Furube: Transient absorption of titanium dioxide sputtered film deposited on two-dimensionally assembled gold nanoparticles, Advance program of MOC2017, P-29, Tokyo, Nov. 2017.

柳谷伸一郎、関本直也: 熱プラズモンニックビーズによる光トラップ可能なマイクロバブルジェネレーターの提案、第6回マイクロ・ナノバブル学会総会要旨集、2017、26。

高畑敏彦、柳谷伸一郎、古部昭広: 金ナノ粒子二次元膜上への酸化チタンスパッタ膜の積層化と過渡吸収法による光学特性評価、第78回応用物理学会秋季学術講演会、2017、8p-S21-12。

松岡 宏哉, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
表皮角層細胞の薄い弾性体モデル化に
対する研究, 第 78 回応用物理学会秋季
学術講演会, 2017, 8a-A503-6.
関本 直也, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
熱プラズマモニクビーズの作製と水中
での光ナノ加熱, 第 78 回応用物理学会
秋季学術講演会, 2017, 7p-S44-14.
関本 直也, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
金ナノ粒子修飾したマイクロガラスビ
ーズの光ピンセット効果, 2017 年度
応用物理・物理系学会 中国四国支部 合
同学術講演会, 2017, Ba-8.
高畑 敏彦, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
金ナノ粒子二次元膜上への酸化チタン
ス パッタ膜の積層化と光学特性評価,
2017 年度 応用物理・物理系学会 中国四
国支部 同学術講演会, 2017, Ba-9.
松岡 宏哉, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
レーザー損傷した表皮角層細胞の原子
間力顕微鏡観察, 第 64 回応用物理学会
春季学術講演会, 2017, 16p-F206-7.
柳谷 伸一郎, 吉田 篤志, 古部 昭広:
アルコール水溶液中で発生する光熱バ
ブルの寿命に関する研究, 2017, 第 77
回応用物理学会秋季学術講演会,
15a-P3-7.
松岡 宏哉, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広:
ゲルシート上に置いた表皮角層細胞の
フォースカーブ測定, 第 77 回応用物理
学会秋季学術講演会, 2017, 14p-P18-5.
Shin-ichiro Yanagiya, Yoshida Atsushi
and Akihiro Furube: Growth and
Shrinkage of Microbubbles in
Water-Alcohol Mixture generated by
Photoexcitation of Gold Nanoparticles,
18th International Conference on
Crystal Growth and Epitaxy, MoP-G02-4,
Nagoya, Aug. 2016.
Hisatomo Matsumura, Shin-ichiro
Yanagiya, Nobuo Goto, Hiroki
Kishikawa, Masao Nagase, Akihiro
Furube and Hsu Shih-Hsiang: SERS study
of gold nanoparticles deposited on
graphene epitaxially grown on SiC,
International Forum on Advanced
Technologies (IFAT2016), Tokushima,
Vol.P2-20, Tokushima, Mar. 2016.
松村 尚知, 柳谷 伸一郎, 古部 昭広,
岸川 博紀, 後藤 信夫, 永瀬 雅夫: SiC
上グラフェンに堆積した金ナノ粒子の
SERS 効果, 第 63 回応用物理学会春季学
術講演会, 2016, 21p-P1-12.
柳谷 伸一郎: 金ナノ粒子のレーザー加
熱による微細バブル生成の LCM/AFM その
場観察, 2016, 第 45 回結晶成長国内会
議.
Hisatomo Matsumura, Shin-ichiro
Yanagiya, Hiroki Kishikawa and Nobuo
Goto: Surface Enhanced Raman

Spectroscopy of Graphene by Gold
Nanoparticles with Micro Beads,
MNC2015 Program, Toyama, Nov. 2015.
Hisatomo Matsumura, Shin-ichiro
Yanagiya, Hiroki Kishikawa and Nobuo
Goto: Microscopic Raman spectroscopy
of graphene enhanced by gold
nanoparticles and micro glass bead,
MOC15 Technical Digest, 120-121,
Hakata, Oct. 2015.
松村 尚知, 柳谷 伸一郎, 岸川 博紀,
後藤 信夫: 金ナノ粒子の自己組織膜に
よる (AuNPs) を用いたグラフェンの増強
ラマン増強効果, 第 76 回応用物理学会
秋季学術講演会, 2015, Vol.15p-2G-10.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳谷 伸一郎 (YANAGIYA, Shin-ichiro)
徳島大学・大学院社会産業理工学研究部
(理工学域)・助教
研究者番号: 4 0 3 1 4 8 5 1

(2) 研究分担者

後藤 信夫 (GOTO, Nobuo)
徳島大学・大学院社会産業理工学研究部
(理工学域)・教授
研究者番号: 6 0 1 7 0 4 6 1

(3) 連携研究者

()
研究者番号:

(4) 研究協力者

関本 直也 (SEKIMOTO, Naoya)
高畑 敏彦 (TAKAHATA, Toshihiko)
松岡 宏哉 (MATSUOKA, Hiroya)
松村 尚知 (MATSUMURA, Hisatomo)