

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 8 月 4 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15979

研究課題名（和文）近赤外光によるガン治療を志向したヤヌス型複合希土類光触媒の創成

研究課題名（英文）Preparation of Janus-type composite rare-earth photocatalysts for cancer treatment using near-infrared light

研究代表者

川島 祥（KAWASHIMA, Akira）

兵庫医科大学・薬学部・助教

研究者番号：60775724

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：様々な特性を有する希土類ナノ結晶を合成し、それらを直接結合させることで、2つの顔を持つかのような異方的な構造（ヤヌス型構造）を形成することを目指して研究を行った。ナノ結晶の合成時間を変えることで、生成したナノ結晶がさらに結合し、複雑に分岐した高次構造を形成する様子が観察された。さらに、異なる希土類ナノ結晶をそれぞれ作製した後、それらを結合させたヤヌス型ナノ複合体を合成したところ、組み合わせや反応時間に伴った物性の変化が観測された。特に、ユウロピウム（Eu）フッ化物ナノ結晶を結合させると、Eu二価による光吸収による発光の増強が観測され、異なるナノ結晶の複合化による特性の変化を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は異なる希土類ナノ結晶同士を結合させて複合化させることで複数の物性の相乗効果を発現させるということが目的である。この方法の特徴の一つはまず個別のナノ結晶を合成して、それらを混ぜ合わせて作製することであり、そのために、自由自在にナノ結晶の組み合わせを設計することが可能となる。本研究により発光の増強を達成したことは、13種類ある希土類元素について、様々な組み合わせと物性の変化が期待できると考えている。また特徴の二つ目として、ネットワーク構造を形成する点があり、構造の内部に有害な物質を取り込むことができる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have investigated the fabrication of rare-earth nanocomposites with an anisotropic structure (Janus-type structure) that looks like it has two faces. Rare-earth nanocrystals with various properties were synthesized in oleylamine, and their direct bonding produced Janus-type nanocomposites. By changing the synthesis time of nanocrystals, the generated nanocrystals were further bonded and a network-like shape was observed. Furthermore, in Janus-type nanocomposites composed of different rare-earth nanocrystals, changes in physical properties were observed with combination and reaction time. In particular, when europium (Eu) fluoride nanocrystals are combined, enhancement of luminescence due to light absorption due to Eu divalence was observed, and a change in properties was achieved by compositing different nanocrystals.

研究分野：物理化学

キーワード：ナノ結晶 希土類 光触媒 複合体

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍は日本人の死因第一位であり、癌治療のために様々な方法が検討されている (I. L. Weissman, *Nature* 2001)。中でも放射線療法は X 線や γ 線を照射する方法であり、局所的に用いることで臓器の温存が可能のために近年急速に進歩している。しかし、高エネルギーの放射線を照射するために、身体の浅い位置で線量が大きくなってしまい、深部の治療では身体への負担が大きくなってしまふ。一方、エネルギーの低い赤外光は放射線や可視光よりも波長が長く、特に 900~1500 nm 付近の近赤外光は生体において光散乱や光吸収による損失が小さいことから、蛍光バイオイメージングの分野で大きく注目されている (K. Soga, *Yakugaku Zasshi*, 2013)。申請者の最終的な目標は、近赤外光のような低いエネルギーの光を高いエネルギー状態へと変換し、光触媒反応を行うことで、局所的で身体への負担の小さな新しい治療法を開発することである。

近赤外光を用いて高エネルギー状態を形成する方法として、アップコンバージョン (赤外-可視変換) 現象がある (図 2, F. Auzel, *Chem. Rev.* 2004)。アップコンバージョンとは、低いエネルギーの光の照射により、高いエネルギー状態をつくり出す現象である。すでにこの現象を応用し、希土類ナノ結晶を用いて近赤外光による細胞の蛍光イメージングが報告されている (X. Liu, *Chem. Eur. J.* 2016)。しかしながら、アップコンバージョンを利用した光触媒の研究はこれまであまり報告されていない。例えば、希土類ナノ結晶と酸化チタン (TiO_2) を組み合わせた研究では、希土類のアップコンバージョン発光を TiO_2 に再吸収させることで、長波長光での光触媒反応を達成しているが (J. N. Kuhn, *Applied Catalysis B* 2017)、照射した光のエネルギーの多くは活用できていない。紫外光照射による光触媒活性を利用した癌治療応用の可能性はすでに注目されており (C. Ogino, *Med. Chem. Commun.* 2010)、近赤外光へと波長をシフトさせ、アップコンバージョンによる光触媒活性を発現させることは、生体深部での新規治療法としての新たな可能性を秘めている。

2. 研究の目的

本研究では、異なる性質を持つ希土類ナノ結晶を直接結合させることで、近赤外光のアップコンバージョンによる光触媒活性の発現を目指す。研究代表者はこれまで、大気下のみならず、酸処理を行っても安定に存在することができるフッ化物の希土類ナノ結晶の作製方法を確立してきた (A. Kawashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2015)。ナノ結晶の単体としての活用だけでなく、多種多様な性質を有するナノ結晶を組み合わせて複合化することは、特性の付与や増強、新規特性の発現のために有効である (A. Kawashima, *Chem. Eur. J.* 2013)。しかしながら、光触媒反応においては、ナノ結晶同士の結合に有機分子を使用することで、光触媒反応による表面分子の分解や、表面分子による反応の阻害が発生し、活性を低下させてしまう。有機分子を使用せずに複合化を達成するために、形成したナノ結晶のオストワルト成長 (微小な粒子を消費してより大きな粒子へ成長) を用いることにより、ナノ結晶同士が構造的に直接結合したナノ複合体が形成できると考えた (図 1)。1つの粒子の中で異方向的に2種類の表面・構造・物性を持ったナノ材料 (ヤヌス型ナノ複合体) が作製できれば、吸収と光触媒反応の役割を分担できるとともに、励起状態からのエネルギー移動により、励起子の再結合の抑制と別々の部位での表面反応を誘起し、光触媒活性を向上することができる。さらに、発光材料や磁性材料と組み合わせたナノ複合体や、異方性を活用した三次元的な高次構造への応用が可能となり、イメージング、磁気誘導、ドラッグデリバリーなどの分野への波及効果も期待できる。

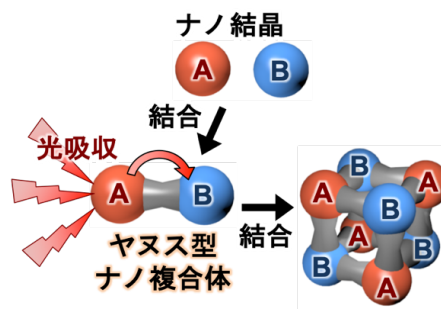


図 1 構造的に直接結合したヤヌス型ナノ複合体

3. 研究の方法

研究代表者は、希土類フッ化物ナノ結晶の作製と構造・光物性の評価により、13種類の希土類元素 (Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Yb) における発光特性と光触媒特性を検討してきた。さらに、合成溶媒 (オレイルアミンやオレイン酸) に依存した結晶の構造と形状の変化を観測し、希土類イオンの価数を自在に制御可能であることを見出した。特にオレイルアミンを用いた場合に、生成した球状ナノ結晶がさらに結合し、複雑に分岐した高次構造を形成することを確認している。そこで、球状ナノ結晶の段階で回収し、任意の特性を持つナノ結晶を複数混合した上で、再度オレイルアミン溶媒中にて加熱還流することで複数のナノ結晶が結合したヤヌス型ナノ複合体が創成できると考えた。この方法を活用し、下記のように (1) 単体の希土類フッ化物ナノ結晶の作製と光物性評価、(2) ヤヌス型ナノ複合体の作製方法の検討と評価、(3) 発光特性や光触媒活性の評価、の3段階の過程を経て、構造と組み合わせ、作製方法の最適化を行

い、アップコンバージョン光触媒の開発を行う。

4. 研究成果

(1) 単体の希土類フッ化物ナノ結晶の作製と光物性評価

希土類フッ化物 (LnF_n) ナノ結晶の作製には、Single-source Precursor 法 (単一希土類錯体の熱分解法) を用いて行った (図2)。オレイルアミン溶媒に、ヘキサフルオロアセチルアセトン配位子で構成される希土類 (Ln) 錯体を加えて 320°C に加熱・分解することで合成した。Eu について加熱時間を変えて合成を行ったところ、合成した EuF_n ナノ結晶は徐々に XRD パターンが変化し、結晶構造が変わっていることがわかった (図3)。またガス吸着測定より、比表面積の減少が観測され、ナノ結晶同士が結合していることが示唆された。透過型電子顕微鏡 (TEM) による観察の結果からは、加熱時間 30 分では粒子状であったものの、加熱時間が長くなることでより大きなネットワーク構造を形成する様子が観察された。これらの結果より、1 段階目の個別の希土類ナノ結晶の合成では加熱時間 30 分または 1 時間のものを使用し、混合してからさらに 1 時間または 3 時間加熱することとした。また単純な単一希土類元素からなるナノ結晶だけでなく、母体となる希土類にわずかに別の希土類元素を混合したドーブナノ結晶の作製も行った。ドーブナノ結晶では、発光種となる希土類をわずかにドーブすることで濃度消光などが抑えられ、強い発光が期待できることから、ヤヌス型としたときのエネルギー移動の評価を行うために作製した。特にここではガドリニウム (Gd) を母体として、発光種である Eu やテルビウム (Tb) をドーブすることで作製した ($\text{GdF}_n\text{:Ln}$, $\text{Ln} = \text{Eu, Tb}$)。

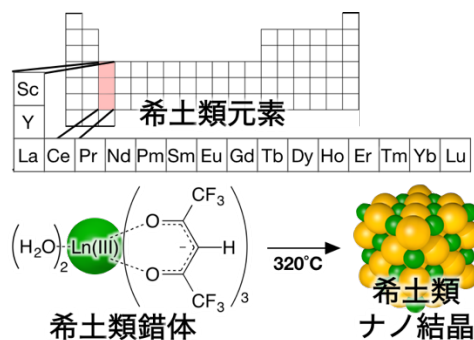


図2 希土類ナノ結晶の合成スキーム

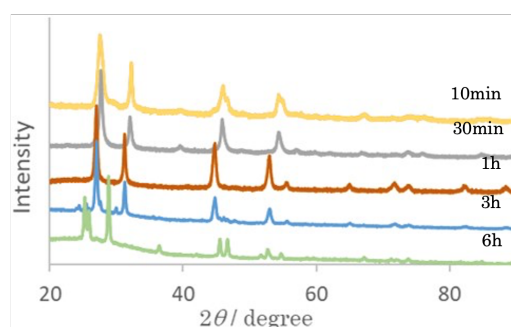


図3 加熱時間を変えた EuF_n ナノ結晶の XRD パターン

(2) ヤヌス型ナノ複合体の作製方法の検討と評価

初めにエネルギー移動について評価するために、ドーブナノ結晶である $\text{GdF}_n\text{:Ln}$ と、 GdF_n 単体や EuF_n 単体を結合させて複合化を行い、ヤヌス型ナノ複合体の作製を試みた。作製したヤヌス型ナノ複合体の XRD 測定の結果、元のナノ結晶の XRD パターンを足し合わせたパターンを示した。ガス吸着測定の結果は、単体の比表面積よりも小さい比表面積となっており、一度反応を終えた単体のナノ結晶を再び混合して合成を行った場合も、ネットワーク構造の構築は行われ、ナノ結晶が結合していることが明らかとなった。TEM 観察の結果からも、ナノ結晶同士が結合している様子が観察された。

(3) 発光特性や光触媒活性の評価

組み合わせを変えたヤヌス型ナノ複合体の光物性を評価した。 EuF_n はオレイルアミン中で合成を行うと還元されて Eu 二価となっていると考えている。Eu 二価は 350 nm 付近に大きな光吸収を持ち、それはヤヌス型ナノ複合体においても観測された。発光強度を比較すると、光吸収の小さい GdF_n 単体を結合させたナノ複合体は発光が弱かったのに対し、Eu を含むナノ結晶を結合させたナノ複合体の発光強度は大きいという結果が得られた。しかし、 EuF_n 単体を含む場合には、ヤヌス型とした後も Eu 三価の発光が観測されており、この発光を抑制することで EuF_n が吸収した光のエネルギーを $\text{GdF}_n\text{:Tb}$ 中の Tb の発光に十分に移動させることが期待できる。そこで、単体合成において加熱時間 30 分から 1 時間へと長くして EuF_n を合成し、ナノ複合体の作製を行った。加熱時間を長くした EuF_n を用いると、Eu 三価の発光はほとんど観測されず、Tb の発光強度はさらに強くなった。これらの結果は、光吸収と発光の役割分担による増強を示唆しており、希土類ナノ結晶の組み合わせによる特性の増強が期待できる。

光触媒活性の評価は、発生する活性酸素種の測定により行い、OH ラジカルと反応するクマリン色素を用いた蛍光法を利用した。クマリンは OH ラジカルと反応して蛍光を示す 7-ヒドロキシクマリン (7-HC) を生成する。また、生体内での使用を想定し、作製したナノ結晶は酸 (NOBF_4) により表面修飾剤の脱離 (親水化) を行い、水溶液中での光触媒活性を評価した。複合体においては $\text{EuF}_n\text{-TbF}_n$ 、 $\text{EuF}_n\text{-GdF}_n$ のいずれにおいても高いクマリン分解と 7-HC 生成が観測され、特性の異なるナノ結晶との結合により光触媒活性が向上することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平尾瑠菜、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 フッ化物ユウロピウムナノ結晶の構造制御と光触媒活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷幸翼、谷野冨、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 コア-シェル型フッ化物希土類ナノ結晶の合成と発光特性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川島祥、大谷幸翼、平尾瑠菜、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 熱分解による希土類フッ化物ナノ複合体の合成と光物性評価
3. 学会等名 2022年光化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北山誠、大谷幸翼、平尾瑠菜、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 形状制御した希土類フッ化物ナノ結晶の合成と発光特性評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野上尚樹、平尾瑠菜、大谷幸翼、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 反応時間によるフッ化物希土類ナノ結晶の形状制御と光触媒活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川島 祥、谷野 冨、和田 良樹、宮部 豪人、甲谷 繁
2. 発表標題 複数の希土類元素により構成されたフッ化物ナノ結晶の合成と光物性評価
3. 学会等名 2021年光化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷幸翼、谷野冨、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 コア-シェル型フッ化物希土類ナノ結晶の合成と発光特性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平尾瑠菜、川島祥、宮部豪人、甲谷繁
2. 発表標題 フッ化物ユウロピウムナノ結晶の構造制御と光触媒活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川島 祥、泉 はる香、笹川 ありさ、宮部 豪人、甲谷 繁
2. 発表標題 希土類フッ化物ナノ結晶の発光特性と光触媒活性評価および合成溶媒の影響の検討
3. 学会等名 2020年web光化学討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関