

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21360387

研究課題名（和文）有機ナノ結晶のサイズ・多形制御

研究課題名（英文） Size and Morphology Control of Organic nanocrystals

研究代表者

笠井 均 (KASAI HITOSHI)

東北大学・多元物質科学研究所・准教授

研究者番号：30312680

研究成果の概要（和文）：

本研究を通じて、再沈法におけるナノ結晶の生成メカニズムが、古典核形成理論で説明し得ることを初めて明らかにできた。また、再沈法において、ナノ結晶化の時間を短くすることにより、微小サイズの有機ナノ結晶を得られることが分かった。これらの知見を活かして、顔料化合物に関しては、サイズを約 15 nm にまで微小化できることを実証した。作製されたナノ顔料は、カラーフィルターの高品質化に繋がるコントラスト比の向上を示すことが示された。

研究成果の概要（英文）：

In this study, it was found that the kinetics on generation of the organic nanocrystals in the reprecipitation method follow a classic nucleation theory. And then, supersaturation ratio is a critical factor determining the nanoparticle size in the the method. Using these knowledges, regarding the pigment nanocrystals, fabrication of the fine sized pigments nanocrystals with around 15 nm in size could also be achieved. In addition, it was shown that the contrast ratio of color filter of nanocrystals prepared by the reprecipitation method gave several times greater than that of pigment crystals fabricated by the conventional technique.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2011 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学、反応工学・プロセスシステム

キーワード：再沈法、ナノ結晶化、有機ナノ結晶、サイズ制御、ナノ薬剤、ナノ顔料、カラーフィルター、抗癌性薬剤

1. 研究開始当初の背景

顔料系や難水溶性薬剤系の化合物におい

ては、ナノ結晶のサイズ制御のみならず、多形制御も同時に遂行させなければならない

という難題が現存している。これまでに多くの研究者が粉砕法、蒸発法、レーザーアブレーション法などの様々な作製法をもって、同題を解決することを試みているが、未だに良好な答えは導かれていない。実際に市場に出回っている難水溶性薬剤品（ちなみに、全ての薬の半分は難水溶性である！）の微粒子サイズは 10 μm 程度と大きい場合がほとんどであり、ナノメーターオーダーにおける薬理活性評価がなされた例は皆無である。すなわち、顔料系や薬剤系化合物のサイズ・多形の制御は、科学界、産業界の最重要課題であるといえる。

このような状況下、最近申請者らは独自の技術手法である再沈法を顔料系や薬剤系の化合物に適用し、ナノ結晶化させる研究に着手した。その結果、顔料系の場合、再沈操作直後からのナノ結晶化に要する時間が短い傾向にあり、20 nm 程度までのサイズの微小化が実現可能であった。ところが、結晶多形が多数ある顔料系の場合、サイズの微小化は可能であるが、多形制御が困難であった。その一方、薬剤系の場合、ナノ結晶化に要する時間が長くなる傾向があり、サイズ制御が困難であることが分かった。

以上の結果を受けて、申請者は再沈法自体に関して、結晶学や分光学という基礎科学面からの見直しをかける必要があると強く認識した。再沈法におけるナノ結晶の生成メカニズムにおいては、溶液注入直後から液滴が生成することになっているが、実際に液滴を観測したという報告例は無い。そこで、注入直後が実際にどのようになっているのかを、動的光散乱や発光の 2 次元イメージ画像により直接観測するという着想を抱いた。ここから得られる知見は、結晶核の出現状況に影響を与えることで、ナノ結晶化の速度を制御することにつながり、最終的にはナノ結晶の

サイズ・多形制御に結実することが容易に予想される。

2. 研究の目的

本申請研究では、申請者らが開発した有機ナノ結晶の作製法「再沈法」に関して、ナノ結晶化の初期過程を分光学的に究明することで、ナノ結晶化に要する時間を実測する。続いて、そのナノ結晶化の速度を制御することにより、生成するナノ結晶のサイズ・多形の制御が可能であることを実証する。特に、顔料系や薬剤系化合物において、現状品よりも一桁下の極微小サイズで、且つ多形制御されたナノ結晶の作製を達成する。これらのことを達成できれば、サイズに依存した有機ナノ結晶の特性や特徴を明らかにできるため、将来的には顔料系ではカラーフィルターの高品質化、薬剤系では副作用が低減化された薬剤の開発が可能となる。

3. 研究の方法

顔料系や難水溶性薬剤系の化合物を主な対象として、溶液の注入直後におけるナノ結晶化の初期挙に伴う動的光散乱や発光などの変化を 2 次元画像により直接観測することで、ナノ結晶化に至る時間を実測する。続いて、これらの知見を生かして、ナノ顔料で 10 nm 以下、ナノ薬剤で 100 nm 以下という極微小サイズ、且つ多形制御されたナノ結晶の作製を達成する。作製された顔料系および薬剤系ナノ結晶に関しては、それぞれカラーフィルターにおけるコントラスト比、生体取り込み効率のサイズ依存性を明らかにする。

4. 研究成果

2009 年度では、ナノ結晶生成過程を速度論的に解析するために、再沈法における初期挙動の 2 次元画像解析を行う装置を本申請の研究費を利用して、自作することを試みた。その結果、ある程度は完成したが、未だに良

好な結果を出せる段階まで到達できなかった。

そこで、再沈法における初期挙動を同様に観測可能なストップフロー分光装置を用いて、ペリレンを対象化合物として取り上げて、再沈法におけるナノ結晶化に要する時間を計測するとともに、制御することを行った。再沈法における実験条件の内、対象化合物の溶液の濃度、または溶液と貧溶媒の量比という実験因子を変えると、再沈処理直後のペリレン溶液の吸光度における減衰速度の時定数は、 8.9S^{-1} から 210S^{-1} までの範囲で変化することが観測され、ナノ結晶化に要する時間を制御可能であることを明らかにした。これは、対象化合物の過飽和度依存性に関与する結果ともいえるものであり、再沈処理直後の系内の過飽和度が増大すればするほど、ナノ結晶化の速度が向上することが分かった。その後の解析により、本実験結果におけるナノ結晶の生成メカニズムが、古典核形成理論で説明し得ることが判明した。再沈法におけるナノ結晶生成が、古典核形成理論で説明されたことはこれまでになく、本考察は非常に意義深いものであるといえる。

また、ペリレン溶液の吸光度における減衰速度の時定数と生成したナノ結晶のサイズとの関係もまとめられた。その結果、減衰速度の時定数が増大すると、ナノ結晶形成速度がより速くなり、生成するナノ結晶のサイズが微小化する傾向が示された。この傾向は、これまでの経験的に得られた知見と同じものであるが、現在では古典核形成理論に基づく知見であるという認識を持つことができ、従来の経験則のみによる考察からの脱却が図れることになった。

2009年度に行ったペリレンのナノ結晶化の初期過程のストップフロー分光測定に関する結果から、ナノ結晶化の時間の制御が

短くできれば、サイズ制御が可能であることが分かった。そこで、1. 場に造核剤を混合させた再沈法や2. 再沈処理後に系を過激な条件におくことで、積極的に結晶化を促進するという結晶核の出現を誘発させた再沈法を検討した。2の方法に関しては、液体窒素等を用いた極低温下への再沈殿の実験を行った。本実験は、分光の同時解析が困難であり、明確な効果も得られなかった。その一方、1の方法においては、ペリレンの類似化合物であるペリレンビスイミドをペリレン溶液の中に混入させて、再沈操作を行うという実験を行った。実験において、ナノ結晶化の初期過程の分光測定を行い、結晶核の急速な出現を促す効果が出るかどうかのポイントであったが、解析の結果、ペリレンビスイミドのペリレンに対する量比が増大すればするほど、ナノ結晶化の生成時間は短くなり、サイズが微小化する傾向が認められた。これは、まさに構想通りの結果であり、本申請研究の構想自体が正しいことが証明できたともいえる。

上記のような手法や解析の知見を活かして、極微小サイズに制御された顔料ナノ結晶の作製を行った。従来、30 nm以下の顔料ナノ結晶を作製することは簡単ではなかったが、本研究では、30 nm以下の顔料ナノ結晶を大量生産できるという見通しを得ることができた。さらに、得られた顔料のコントラスト比は、現行品等と比べて、数倍向上することが分かり、今後カラーフィルターの高品質化を達成できる可能性を示した。

再沈法において、ナノ結晶化の時間を短くできれば、微小サイズの有機ナノ結晶を得られるという知見を活かして、顔料系や薬剤系化合物に関して、ナノ結晶のサイズ・晶形制御を行った。薬剤系化合物に関しては、ステロイド系化合物や抗癌性化合物を対象とし

て取り上げ、ナノ結晶のサイズを100 nm以下に制御することができた。また、顔料に関しては、フタロシアニンやキナクリドンを対象に取り上げ、サイズを約15 nmにまで微小化できることを実証した。また、サイズ分散の幅としては、20%以内に収めることができた。

作製された顔料系に関しては、富士フィルム・宮下陽介主任研究員らとの共同研究により、コントラスト比や対候性評価に関するサイズ依存性を明らかにした。既に、約30 nmのコントラスト比に関するデータは、昨年度得ているが、約15 nmまでのコントラスト比のサイズ依存性に関して、初めて明らかにすることができた。また、対候性に関しても、約15 nmのナノ顔料のものと同マイクロメーターオーダーのものでは、ほとんど変化がないことも確認された。これらの研究成果は、次世代カラーフィルターの高品質化に繋がると確信する。

薬剤系ナノ結晶に関しては、ガン細胞の培地における細胞毒性を調査した。その結果、ナノ粒子のまま、細胞内に移行できることが分かり、ナノ薬剤としての特徴が見えてきた。今後、細胞毒性におけるサイズ依存性などを明らかにできれば、「副作用が低減化され、且つコスト低減が図られる抗癌性薬剤の開発」に繋がると考える。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計4件)

1. "Preparation and Luminescence Properties of Organic Phosphorescent Nanoparticles" Y. Miyashita, S. Horino, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, 査読有, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **51**, 025002 (2012). DOI: 10.1143/JJAP.51.025002
2. "Using an Organic Additive to Manipulate Sizes of Perylene

Nanoparticles", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, 査読有, *J. Cryst. Growth.*, **312**, 431-436 (2010).

DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2009.11.028

"

3. "Nanocrystallization Mechanism of Organic Compounds in the Reprecipitation Method by Stopped-Flow Analysis", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, 査読有, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48**, 105003, 1-5 (2009). DOI: 10.1143/JJAP.48.105003

4. "Stopped-flow analysis on the mechanism of perylene nanoparticle formation by the reprecipitation method", J. Mori, Y. Miyashita, D. Oliveria, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, 査読有, *J. Cryst. Growth*, **311**, 553-555 (2009).

DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2008.09.038

〔学会発表〕(計9件)

1. Hitoshi KASAI, "Fabrication of Different Kinds of Organic Nanocrystals and Their Application", 2011 Korean-Japan Bilateral Symposium on Frontier Photoscience, 建国大学(ソウル・韓国) (2011.10.29). (Invited)
2. Hitoshi KASAI, "Fabrication of Different Kinds of Organic Nanocrystals and Their Application", 14th Asian Chemical Congress 2011 (14 ACC), Bangkok, Thailand, (2011.9.8) (Invited).
3. 笠井均, "サイズ制御された有機・高分子ナノ結晶の作製と応用展開", JST コア・サイエンス・ティーチャー養成拠点構築事業, 信州大学教育、特別講義講師 (2011.2.3)
4. 笠井均, "魅惑の手法: 再沈法により作製される有機ナノ結晶の世界", 第20

回九州地区若手ケミカルエンジニア討論会,
熊本 (2009. 7. 24) (招待)

〔図書〕 (計1件)

I. D. Oliveira, K. Baba, W. Teizer, H. Kasai,
H. Oikawa and H. Nakanishi, "Stopped-Flow
Studies of the Formation of Organic
Nanocrystals in the Reprecipitation
Method", *Nanocrystal*, ed., by Y. Masuda,
In Tech, Chapter 6, 165-184 (2011).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tagen.tohoku.ac.jp/labo/oikawa/index-j.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠井 均 (KASAI HITOSHI)

東北大学・多元物質科学研究所・准教授

研究者番号：30312680

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：