

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03919

研究課題名(和文)薬剤送達用複合ナノ粒子のワンステップ合成を目指した超臨界プラズマ流動場の創成

研究課題名(英文)Development of supercritical plasma flow field aiming at one-step synthesis of composite nanoparticles for drug delivery

研究代表者

茂田 正哉 (SHIGETA, Masaya)

大阪大学・接合科学研究所・准教授

研究者番号：30431521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、超臨界プラズマの流動を利用して、生成量・サイズ・組成を制御しながら送達性を有するナノ粒子をワンステップで大量合成するという手法を流体力学的立場から確立することを目的とした。超臨界流体を生成・維持するための耐圧チャンバーと超高圧環境下においてもプラズマの発生が可能な電力供給ユニットを組み合わせた実験システムの設計および製作を行った。実験と理論の両面からの研究によって超臨界プラズマ流動特性と合成物材料特性の相関を明らかにすると共に、プラズマの特性を計測するための手法の確立および未知のメカニズムを考察し解明するための数理モデルの構築も行った。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study is to develop one-step mass-production of deliverable nanoparticles by a supercritical plasma flow controlling the nanoparticles' yield, size, and composition on the basis of fluid mechanics. An experiment system consisting of a pressure-proof chamber to produce and sustain supercritical fluid and an electric power supplier capable of generating plasma under a high pressure was designed and constructed. The correlations between the flow characteristics of supercritical plasma and the material characteristics of products were clarified by experimental and theoretical approaches. Experimental methods to measure the plasma's characteristics and mathematical models to analyze the mechanisms were developed as well.

研究分野：流体力学

キーワード：流体力学

1. 研究開始当初の背景

近年の医療分野の進歩は目覚しく、人体内において薬剤送達を担うことができる生体親和性の高いナノ材料の開発が喫緊の課題である。最近では、送達制御性の高い磁性ナノ粒子のほかに、癌細胞標的化タンパク質により表面修飾された光触媒ナノ粒子を用いて癌細胞を死滅させることも可能となってきた[1]。しかしながら、依然としてナノ粒子の合成や機能化には液相法が用いられるため多段階的な手順と時間を要する上に、大気中への有機溶媒の揮発といった環境悪化を招く。それに対して、応募者が研究を進めてきたプラズマ流を用いたナノ粒子合成法は、原料をプラズマ流中に注入するだけで分解・核生成を経て短時間で自動的にナノ粒子を大量生産することができるワンステッププロセスであり、様々なタイプのナノ粒子を合成することも可能である。しかし大気圧近傍で発生させたプラズマを用いた場合、固体原料を容易に分解することはできるが、その1万を超える高温場によりナノ粒子表面の有機修飾などは変質してしまう。一方、しばしば化学反応源として用いられる低温プラズマであれば熱的変質は回避できるが、液体原料すら分解することができない。そこで、両プラズマの長所の重畳に期待する形で、超臨界流体にマイクロ放電を加えることでアモルファス炭素に被覆された酸化物ナノ材料が合成されたという報告[2]もあることから、活性化起種をさらに広範囲かつ高密度に生成できるアークプラズマと組み合わせることで超臨界プラズマ場を創成し、薬剤送達に適した複合ナノ粒子のワンステップ大量合成を行うことが可能になると考えられる。上述のようなマイクロ放電による材料合成においてはプラズマ領域が極めて小さいため化学反応にのみ焦点を当てて研究されているが、本研究で想定するような大量合成を目指すミリメートル以上のプラズマでは流体運動の時空間スケールが反応場のそれと同程度になるため、流動制御を介した合成過程の制御が有効となると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、超臨界プラズマの流動を利用して、生成量・サイズ・組成(機能)を制御しながら送達性を有するナノ粒子をワンステップで大量合成するという新手法を流体力学的立場から確立することを目的とした。その過程で、実験と理論の両面からの研究によって超臨界プラズマ流動特性と合成物材料特性の相関を明らかにすると共に、プラズマの特性を計測するための手法の確立および未知のメカニズムを考察し解明するための数理モデルの構築を行うことも同時に達成すべき目的とした。

3. 研究の方法

実験的研究では、まず超臨界流体を生成・

維持するための耐圧チャンバーと超高压環境下においてもプラズマの生成が可能な電力供給ユニットを組み合わせた実験システムの設計および製作を行った。図1にプラズマ生成用耐圧部の写真を示す。

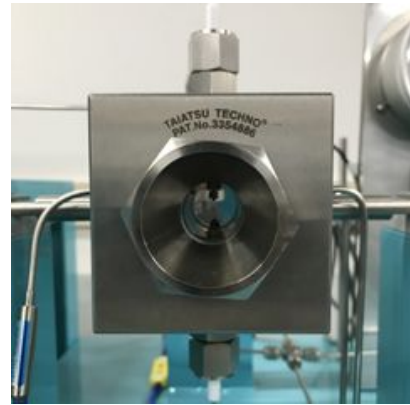


図1 プラズマ生成用耐圧部

プラズマの生成および維持のためには高電圧を要するため、液中においてもプラズマ生成の可能な高電圧パルス放電用電源を組み入れた。また実験装置の設計・製作と並行して、高速ビデオカメラと分光システムを用いて発光スペクトルから広範囲のアルゴンアークプラズマやヘリウムアークプラズマ、二酸化炭素アークプラズマの動的挙動や電離状態を診断し、プラズマ温度を計測する手法を確立した。さらに拡張を施して、鉄、クロム、マンガン等の金属蒸気プラズマの発光スペクトルを同時計測し、化学種の動的な輸送過程や電離状態を診断する手法も確立した。

数値シミュレーションに基づいた理論的研究では、研究代表者が構築した独自の数理モデルによって、プラズマ環境下でナノ粒子が核生成・凝縮・凝集により集団形成しながらプラズマ周囲において対流・拡散輸送されるプロセスを解析した。さらに前駆体物質の配合および材料間の飽和蒸気圧差が化合物ナノ粒子の集団形成過程に及ぼす影響も調べた。またプラズマ環境で豊富に存在する電子による帯電効果を考慮したマルチスケールのナノ粒子群の集団形成過程をシミュレートするためのモデル構築も行った。加えて、プラズマ流の乱流的挙動および輸送されるナノ粒子群をより正確にシミュレートするための計算手法を考案すると共に、プラズマを構成する重粒子温度と電子温度が異なる二温度性を考慮した数値シミュレーションも行い、プラズマの電磁流体的な特性の調査を行った。また放電電圧を下げるためにタングステン陰極に添加されているエミッター元素の電極内拡散および表面蒸発プロセスや、陽極にアルミニウムを使用した場合の電子流入の効果も含むアークプラズマからの熱エネルギー輸送プロセスを数値解析的に研究した。

4. 研究成果

確立した複数の高速ビデオカメラと分光デバイスから成る、発光スペクトルからプラズマの特性を診断するシステムによって、多くの知見が得られた。図2および図3にアルゴン雰囲気下でのアルゴンプラズマ域および鉄プラズマ域のそれぞれについて得られた温度分布の時間変化を示す。それぞれの左の画像は二次元温度分布、右の画像はそれぞれの励起原子からの放射光である。アルゴンプラズマ域の温度は最高で約13000 K以上に達する。溶滴が移行する際にプラズマはわずかに収縮するが、温度分布の動的な変化は小さいといえる。一方で、高い放射強度が得られる鉄プラズマ域の温度は約6500-7500 Kとなっており、アルゴンプラズマ域の温度と比較して低温となる。

またレアアース金属を含む鉄系電極を陽極として用いて二酸化炭素中で放電を行った場合、従来電極を用いた場合と比べて、プラズマの外観および特性が大きく異なることも明らかとなった。レアアース金属を含む鉄系電極を用いると、電極直下の高温領域の集中が緩和され、より広い範囲で高温場が得られることがわかった。逆に図4に示されるように鉄蒸気は電極直下に絞られるような分布が得られた。さらに鉄蒸気のみならず、クロム蒸気やマンガン蒸気の電離状態の同時計測も行うために本計測システムを拡張し、これらがプラズマ内で分離して存在することも明らかにした。

数値シミュレーションに基づいた理論的研究も行い、研究代表者が構築した独自の数理モデルおよび計算アルゴリズムによって、プラズマ環境下でナノ粒子が核生成・凝縮・凝集により集団形成しながらプラズマ周囲において対流・拡散輸送されるプロセスを明らかにした。図5に化合物ナノ粒子の集団形成過程を示す。前駆体物質としてチタン蒸気およびシリコン蒸気が同モル分率で存在する場合、材料間の飽和蒸気圧の違いによりシリコンリッチな核が生成した後に、両材料蒸気の共凝縮および凝集体によってナノ粒子群が集団成長し、最終的に前駆体物質の配合比にほぼ一致する化合物を生成する一方で、粒子径にはばらつきが生じることが示された。また図6に示すように、材料間の飽和蒸気圧差が大きいほど、最終生成物の分率および粒子径のばらつきも大きくなることが明らかとなった。さらにプラズマ環境で豊富に存在する電子による粒子帯電を考慮したマルチスケールのナノ粒子群の集団形成を扱うためのモデル開発も行い、プラズマ周囲ではほぼ全ての粒子が負に帯電し、その影響で凝集成長が抑制されるために結果的にナノ粒子が小粒径となることが明らかになった。

プラズマ流の乱流的挙動および輸送されるナノ粒子群をより正確にシミュレートするための計算手法を考案した。図7に非定常計算におけるプラズマ温度、ナノ粒子数密度、

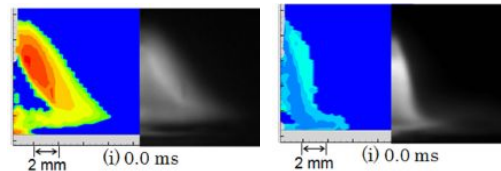


図2 Ar プラズマ温度 図3 Fe プラズマ温度

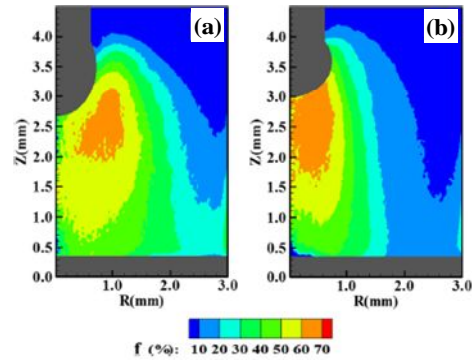


図4 CO₂ プラズマ中の鉄蒸気分率分布: (a) 従来電極を使用した場合, (b) レアアース金属を含む鉄系電極を使用した場合

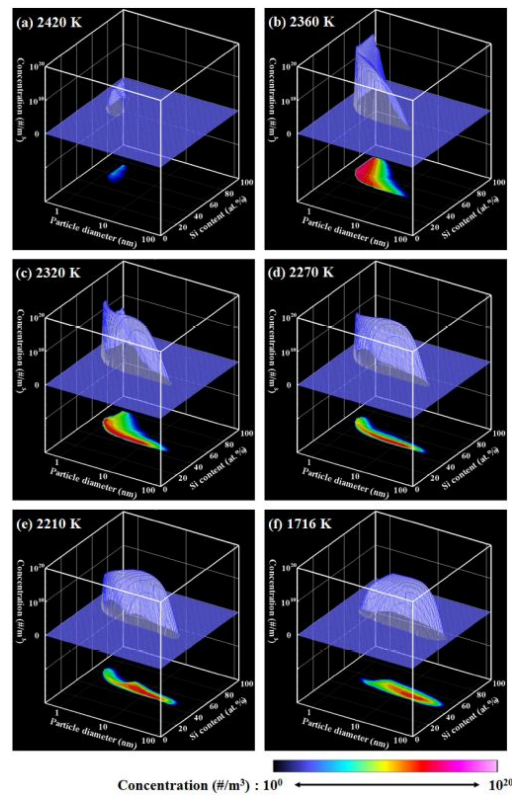


図5 Ti-Si 化合物ナノ粒子群の集団形成過程

ナノ粒子平均直径の瞬間分布を示す。プラズマ外縁部において流体力学的な不安定性によって渦が生じ、崩壊してより複雑な熱流動場を形成する中で、小粒径のナノ粒子が多数生成した後に拡散および凝集によって粒子数を減少させながら大粒径化することが明らかとなった。そしてそのような場合は外部磁場によって制御可能であることもわかった。

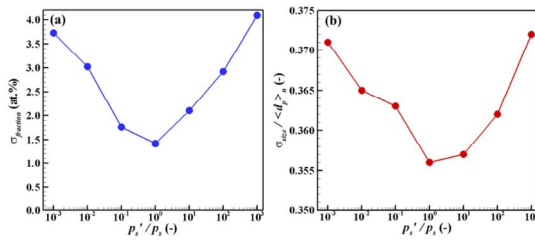


図6 Ti-Si系化合物ナノ粒子特性のばらつきに対する飽和蒸気圧差の影響: (a) 分率, (b) 直径

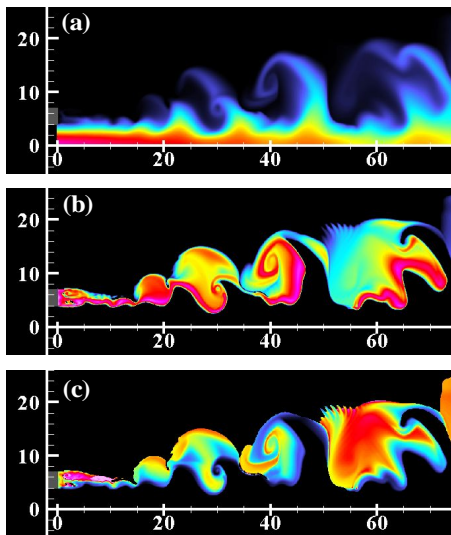


図7 Siナノ粒子群を含むArプラズマ流の瞬間分布: (a) プラズマ温度, (b) ナノ粒子数密度, (c) ナノ粒子平均粒径

さらにはプラズマを構成する重粒子温度と電子温度が異なる二温度性を考慮した数値シミュレーションを行い、ヘリウムガスを用いる場合に、特に強い熱非平衡性を示すことが明らかとなった。加えて、放電電圧を下げるためにタングステン陰極に添加されているエミッター元素の電極内拡散および表面蒸発プロセスや、陽極にアルミニウムを使用した場合の電子流入の効果も含むアークプラズマからの熱エネルギー輸送プロセスも明らかとなった。

<引用文献>

- [1] K. Matsui et al.: Med. Chem. Comm. 1, (2010), p. 209.
- [2] A. Kawashima et al.: Nanotechnology 18, (2007), p. 495603.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Masaya Shigeta, Shota Minami, Manabu Tanaka, Modeling for collective growth of fume primary particles with charge effect in arc welding, Welding In The World, 査読有, Vol. 62, Issue 1, 2018, pp. 203-213
DOI: 10.1007/s40194-017-0534-x

2. 【国際共著】 T. Methong, M. Shigeta, M. Tanaka, R. Ikeda, M. Matsushita, B. Poopat, Visualization of Gas Metal Arc Welding on Globular to Spray Transition Current, Science and Technology of Welding and Joining, 査読有, Vol. 23, No. 1, 2018, pp. 87-94
DOI: 10.1080/13621718.2017.1344454
3. 三木 聡史, 小西 恭平, 茂田 正哉, 田中 学, 村田 彰久, 村田 唯介, 狭窄ノズルを用いたティグ溶接におけるシールド性の実験的検討, 溶接学会論文集, 査読有, Vol. 36, No. 1, 2018, pp. 21-25
DOI: 10.2207/qjjws.36.21
4. 【国際共著】 Titinan Methong, Tasuku Yamaguchi, Masaya Shigeta, Manabu Tanaka, Rinsei Ikeda, Muneo Matsushita, Bovornchok Poopat, Effect of Rare Earth Metal on Plasma Properties in GMAW using CO2 Shielding Gas, Welding In The World, 査読有, Vol. 61, Issue 5, 2017, pp. 1039-1047
DOI: 10.1007/s40194-017-0491-4
5. 【国際共著】 K. Konishi, M. Shigeta, M. Tanaka, A. Murata, T. Murata, A. B. Murphy, Numerical study on thermal non-equilibrium of arc plasmas in TIG welding processes using a two-temperature model, Welding In The World, 査読有, 2017, Vol. 61, Issue 1, pp. 197-207.
DOI: 10.1007/s40194-016-0391-z
6. 【国際共著】 小西 恭平, 茂田 正哉, 田中 学, 村田 彰久, 村田 唯介, Anthony B. Murphy, アルミニウム溶接における狭窄ティグアークの熱源特性解析, 軽金属溶接, 査読有, Vol. 55, No. 6, 2017, pp. 227-232
7. 小西 恭平, 田中 学, 茂田 正哉, 石田 和也, 黒川 顕稔, 瀧田 朋広, 中林 誠治, 辻 あゆ里, ティグ溶接中の電極における添加物の動的挙動シミュレーション, 溶接学会論文集, 査読有, Vol. 35, No. 2, 2017, pp. 73-84
DOI: 10.2207/qjjws.35.73
8. Titinan Methong, Masaya Shigeta, Manabu Tanaka, Rinsei Ikeda, Muneo Matsushita, Tokihiko Kataoka, Diagnostic of Heat Source Characteristics in Gas Metal Arc Welding Using CO2 Shielding Gas, 溶接学会論文集, 査読有, Vol. 35, No. 2, 2017, pp. 103s-107s.
9. Masaya Shigeta, Takayuki Watanabe, Effect of precursor fraction on silicide nanopowder growth under thermal plasma conditions: a computational study, Powder Technology, 査読有, Vol. 288, 2016, pp. 191-201
DOI: 10.1016/j.powtec.2015.11.005
10. 【国際共著】 Masaya SHIGETA, Takahiro IKEDA, Manabu TANAKA, Tetsuo SUGA, Bovornchok POOPAT, Somporn PEANSUKMANEE, Niwat KUNAWONG, Ackadech LERSVANICHKOOL, Hiroaki KAWAMOTO, Supot THONGDEE, Kazuyuki SUENAGA, Makoto OTA, Qualitative and

quantitative analyses of arc characteristics in SMAW, *Welding In The World*, 査読有, Vol. 60, Issue 2, 2016, pp. 355-361
DOI: 10.1007/s40194-015-0288-2

11. Masaya Shigeta, Takayuki Watanabe, Effect of Saturation Pressure Difference on Metal-Silicide Nanopowder Formation in Thermal Plasma Fabrication, *Nanomaterials*, 査読有, Vol. 6, 2016, pp. 43 (10 pages)
DOI: 10.3390/nano6030043
12. 【招待レビュー論文】Masaya Shigeta, Turbulence modelling of thermal plasma flows, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 査読有, Vol. 49, No. 49, 2016, pp. 493001 (18 pages)
DOI: 10.1088/0022-3727/49/49/493001
13. 【国際共著】茂田 正哉, 中西 省太, 田中 学, Anthony B. Murphy, 画像分光法によるガスメタルアーク溶接における動的プラズマ挙動の解析, *溶接学会論文集*, 査読有, Vol. 33, No. 2, 2015, pp. 118-125【溶接学会論文賞 受賞】
DOI: 10.2207/qjwjs.33.118
14. Masaya SHIGETA, Simple nonequilibrium model of collective growth and transport of metal nanomist in a thermal plasma process, *Theoretical and Applied Mechanics Japan*, 査読有, Vol. 63, 2015, pp. 147-154
DOI: 10.11345/nctam.63.147
15. 茂田 正哉, 三宅 正誉志, 田中 学, アーク溶接時に発生するヒューム一次粒子群の集団成長過程の数値解析, *溶接学会論文集*, 査読有, Vol. 33, No. 4, 2015, pp. 365-375
DOI: 10.2207/qjwjs.33.365

〔学会発表〕(計 33 件)

1. 【国際・招待講演】Masaya Shigeta, Symposium Gas-phase Synthesis of Functional Nanomaterials, (2017年3月21日~2017年3月22日), University of Duisburg-Essen, Duisburg, Germany
2. 【国際・招待講演】Masaya Shigeta, Energy Materials Nanotechnology (EMN) Meeting on Nanoparticles 2017, (May 9-13, 2017), NH Collection Aranzazu, San Sebastian, Spain
3. 【国際・招待講演】Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, 70th IAW Annual Assembly and International Conference, (June 25-30, 2017), Shanghai International Conference Center, Shanghai, China
4. 【招待講演】茂田 正哉, 日本学術振興会 第153委員会, (2017年6月20日), パナソニックセンター東京, 東京
5. K. Tanaka, M. Shigeta, M. Tanaka, A. B. Murphy, 7th International Conference on Welding Science and Engineering, (October 18-20, 2017), Shandong University, Jinan, China
6. S. Miki, K. Konishi, M. Shigeta, M. Tanaka, A. Murata, T. Murata, 7th International

- Conference on Welding Science and Engineering, (October 18-20, 2017), Shandong University, Jinan, China
7. M. Shigeta, The 23rd International Symposium on Plasma Chemistry (ISPC23), (July 30 - August 4, 2017), Centre Sheraton, Montreal, Canada
8. K. Konishi, M. Tanaka, M. Shigeta, T. Takida, S. Nakabayashi, A. Tsuji, 70th IAW Annual Assembly and International Conference, (June 25-30, 2017), Shanghai International Conference Center, Shanghai, China
9. K. Tanaka, T. Methong, M. Shigeta, M. Tanaka, 70th IAW Annual Assembly and International Conference, (June 25-30, 2017), Shanghai International Conference Center, Shanghai, China
10. A. Kurokawa, K. Konishi, M. Shigeta, M. Tanaka, T. Takida, S. Nakabayashi, A. Tsuji, International Welding & Joining Conference-Korea 2017 (IWJC-Korea 2017), (April 11-14, 2017), Hwabaek International Convention Center, Gyeong Ju, Korea
11. K. Konishi, M. Shigeta, M. Tanaka, A. Murata, T. Murata, A.B. Murphy, International Welding & Joining Conference-Korea 2017, (April 11-14, 2017), Hwabaek International Convention Center, Gyeong Ju, Korea
12. T. Methong, M. Shigeta, M. Tanaka, R. Ikeda, M. Matsushita, T. Kataoka, International Welding & Joining Conference-Korea 2017, (April 11-14, 2017), Hwabaek International Convention Center, Gyeong Ju, Korea
13. K. Tanaka, T. Methong, M. Shigeta, M. Tanaka, International Welding & Joining Conference-Korea 2017, (April 11-14, 2017), Hwabaek International Convention Center, Gyeong Ju, Korea
14. 【国際・招待講演】M. Shigeta, T. Watanabe, The Second International Symposium on Nanoparticles/Nanomaterials and Applications (ISN²A 2016), Caparica, Portugal, (January 18-21, 2016), Largo Aldeia dos Capuchos, Caparica, Portugal
15. 【国際・招待講演】M. Shigeta, The 14th High-Tech Plasma Processes Conference (HTPP 14), (July 3-7, 2016), Universität der Bundeswehr München, Munich, Germany
16. 【招待講演】茂田 正哉, 中西 省太, 田中 学, 溶接学会平成 28 年度秋季全国大会, (2016年9月14-16日), HOTEL 天坊, 渋川
17. Masaya Shigeta, Manabu Tanaka, The First Pacific Rim Thermal Engineering Conference (PRTEC), (March 13-17, 2016), Waikoloa Beach Marriott Resort & Spa, Hawaii's Big Island, USA
18. K. Tanaka, T. Methong, M. Shigeta, M. Tanaka, A. B. Murphy, The 31st International Congress on High-Speed Imaging and Photonics, (November 7-10, 2016), ホテル

- 阪急エキスポパーク, 吹田
19. Satoshi MIKI, Kyohei KONISHI, Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, Akihisa MURATA, Tadasuke MURATA, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation, (October 17-18, 2016), ホテル 阪急エキスポパーク, 吹田
 20. Keigo TANAKA, Titinan METHONG, Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation, (October 17-18, 2016), ホテル 阪急エキスポパーク, 吹田
 21. Akitoshi KUROKAWA, Manabu TANAKA, Masaya SHIGETA, Kyohei KONISHI, Kazuya ISHIDA, Tomohiro TAKIDA, Seiji NAKABAYASHI and Ayuri TSUJI, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation, (October 17-18, 2016), ホテル 阪急エキスポパーク, 吹田
 22. Titinan METHONG, Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, Rinsei IKEDA, Muneo MATSUSHITA and Tokihiko KATAOKA, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation, (October 17-18, 2016), ホテル 阪急エキスポパーク, 吹田
 23. Kyohei KONISHI, Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, Akihisa MURATA, Tadasuke MURATA and Anthony B. MURPHY, The International Symposium on Visualization in Joining & Welding Science through Advanced Measurements and Simulation, (October 17-18, 2016), ホテル 阪急エキスポパーク, 吹田
 24. Shota MINAMI, Masaya SHIGETA, Manabu TANAKA, The 10th International Conference on Trends in Welding Research, (October 11-14, 2016), 学術総合センター, 東京
 25. Satoshi Miki, Kyohei Konishi, Masaya Shigeta, Akihisa Murata, Tadasuke Murata, Manabu Tanaka, The 6th East Asia Symposium on Technology of Welding and Joining, (September 8-9, 2016), POSCO Global R&D Center, Incheon, Korea
 26. Kyohei Konishi, Masaya Shigeta, Akihisa Murata, Tadasuke Murata, Anthony B. Murphy, Manabu Tanaka, The 6th East Asia Symposium on Technology of Welding and Joining, (September 8-9, 2016), POSCO Global R&D Center, Incheon, Korea
 27. T. Methong, T. Yamaguchi, M. Shigeta, M. Tanaka, R. Ikeda, M. Matsushita, T. Kataoka, Annual Assembly 2016 of International Institute of Welding (IIW), (July 10-15, 2016), Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia
 28. K. Konishi, S. Miki, M. Shigeta, A. Murata, T.

- Murata, M. Tanaka, A.B. Murphy, Annual Assembly 2016 of International Institute of Welding (IIW), (July 10-15, 2016), Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia
29. M. Shigeta, S. Minami, M. Tanaka, Annual Assembly 2016 of International Institute of Welding (IIW), (July 10-15, 2016), Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia
30. **【国際・招待講演】** Masaya Shigeta, 68th Annual Gaseous Electronics Conference (GEC-68), Honolulu, USA, (October 12-16, 2015), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA
31. **【国際・招待講演】** Masaya SHIGETA, 25th Annual Meeting of MRS-Japan 2015, (December 8-10, 2015), 横浜市開港記念会館, 横浜
32. **【招待講演】** 茂田 正哉, 田中 学, 溶接学会 平成 27 年度春季全国大会フォーラム, (2015 年 4 月 22 ~ 24 日), 一橋講堂, 東京
33. M. Shigeta, M. Tanaka, The 22nd International Symposium on Plasma Chemistry (ISPC22), (July 5-10, 2015), University of Antwerp, Antwerpen, Belgium

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

茂田 正哉 (SHIGETA, Masaya)

大阪大学・接合科学研究所・准教授

研究者番号: 30431521

(2) 研究分担者

田中 学 (TANAKA, Manabu)

大阪大学・接合科学研究所・教授

研究者番号: 20243272

(3) 連携研究者

渡邊 隆行 (WATANABE, Takayuki)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号: 40191770