

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：50104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05614

研究課題名(和文)キラリティーの実用的比色分析法を提供し得る金ナノ粒子キラルセンサーの開発

研究課題名(英文) Development of gold nanoparticles applicable to colorimetric analysis of chirality

研究代表者

堺井 亮介 (Sakai, Ryosuke)

旭川工業高等専門学校・物質化学工学科・准教授

研究者番号：90507196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：キラリティーの迅速分析を達成する革新的手法を確立するために、キラルレセプターで表面修飾された金ナノ粒子のキラル認識と色調変化を活用し、目視により迅速かつ高感度にキラル分析できる実用的センサー材料の開発を検討した。その結果本研究では、キラル化合物の添加により、そのキラリティーに依存して異なる色調変化を示す金ナノ粒子の合成に成功した。また、本研究を通して、金ナノ粒子の化学構造とキラル認識能の関係性など、さらなるキラルセンサーの開発にとって非常に有用な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：In order to provide an innovative methodology for simple and quick detection of chirality, development of novel chiral sensor consisting of chiral gold nanoparticles was investigated in this research. Gold nanoparticles surface-modified by chiral molecules were found to show color change that varied dependent on the chirality of optically active compounds. Hence, the chiral gold nanoparticles were concluded to be applicable to visual inspection of chirality.

研究分野：機能性材料

キーワード：金ナノ粒子 キラル 比色分析 分子認識

1. 研究開始当初の背景

医薬品にはキラル化合物が多用されており、一方のエナンチオマーは薬効を示すが、もう一方は人体に悪影響を与えることがある。これは、人体を構成する多くの物質が光学活性物質であり、生体が光学異性体に対しそれぞれ異なる生理活性を示すからである。そのため、キラル分子を識別・分割することが製薬を始めとする幅広い分野で非常に重要視されている。

しかしながら、光学異性体は沸点や密度などの物理的な性質が等しいことから、それらを識別することは非常に困難である。現在、キラル分析にはキラルカラムを装着した液体クロマトグラフィー (HPLC) やガスクロマトグラフィー (GC)、キラルシフト試薬を用いた核磁気共鳴分光分析 (NMR) 等の実用的な分析技術が確立されているが、長時間に及ぶ分析時間や煩雑な試料調製、高価な分析機器の必要性などの課題がある。医薬品等におけるキラル物質の重要性を勘案すると、今後もさらに無数のキラル分析が行われることは明白であり、迅速かつ簡便なキラル分析法の開発が産学問問わず幅広い領域で強く求められている。

上記の様な背景のもと、色調や蛍光変化に基づきキラリティーを目視で簡便に識別可能なセンサーの開発が現在検討されている。しかし、その多くはキラル認識能が低いという根本的な問題を抱えており、現実的な条件での使用には未だ多くの課題が残る。従って、感度や選択性など、実際の使用条件を満たす現実的なキラルセンサーの開発が今まさに求められている。

2. 研究の目的

本研究では、上記のような課題の直接的な解決策を提供するために、キラル物質のキラリティーに依存して異なる色調変化を示すことが可能な、金ナノ粒子キラルセンサーの開発を目的とした。具体的には、先ずキラルレセプターで表面修飾された金ナノ粒子を創製する。次に、得られた金ナノ粒子がキラリティーに依存し異なる色調を示すか、詳細に評価する。

金ナノ粒子は局在表面プラズモン共鳴に基づく非常に鮮やかな赤色を示し、粒子の会合等によりこの色調が赤色から青色へと劇的に変化することが知られている。この明瞭な色調変化とキラルレセプターによるキラル認識を組み合わせることで、目視で識別可能なキラリティーの比色センシングが実現できる可能性がある。なお、既に医療診断等で実用化されているように、金ナノ粒子の検出感度は実用レベルにあると言える。さらに、ナノ粒子表面の設計等で色調変化の駆動力である会合挙動を制御することも可能であり、高感度な色調変化の実現が大いに期待できる。

3. 研究の方法

市販のキラル化合物等から誘導したキラルレセプターを有する分子を用意し、金ナノ粒子表面をそれらのキラルレセプター分子で修飾することで、本研究の基盤物質となる金ナノ粒子キラルセンサーを合成する。

得られた金ナノ粒子がキラル物質のキラリティーに依存し異なる色調を示すことを証明するために、それぞれの光学異性体 (エナンチオマー) に対する金ナノ粒子の色調変化を評価する。具体的には、金ナノ粒子センサーの溶液に各エナンチオマーを添加し、紫外可視分光光度計 (UV-vis) 等を用いて色調変化を詳細に評価する。この際、色調差および感度に焦点を置き、得られた結果を分子設計にフィードバックし、金ナノ粒子センサーの最適化を図る。

4. 研究成果

本研究では、様々なキラルレセプターで表面修飾された金ナノ粒子を設計、合成し、キラル認識能と色調変化について詳細に評価した。ここでは、L-酒石酸カリウムナトリウム誘導体で表面修飾された金ナノ粒子センサーについて例示する。

初めに、既知の合成法と類似した手法を用い、L-酒石酸カリウムナトリウム誘導体で表面修飾された金ナノ粒子 (AuNPs) を合成した。得られた金ナノ粒子は鮮やかな赤色を示し、UV-Vis 吸収スペクトルを測定したところ、526 nm に局在表面プラズモン共鳴由来の吸収が確認された。また、動的光散乱測定 (DLS) により粒径を測定したところ平均粒径は 12.7 nm であった。なお、73.7 nm 付近に複数の粒子が一部凝集した集合体も確認された。

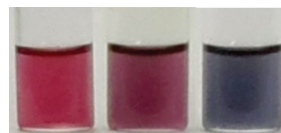


図 1. L-酒石酸カリウムナトリウム誘導体で表面修飾された金ナノ粒子 (AuNPs) の色調変化。写真は左から順に、AuNPs の水・2-プロパノール混合溶液 (3/1)、D-リンゴ酸添加時の AuNPs の溶液、L-リンゴ酸添加時の AuNPs の溶液。

AuNPs のキラル識別能を調査するために、カルボン酸ゲスト分子として D-リンゴ酸および L-リンゴ酸を用い、色調の変化を目視で観察した。AuNPs の濃度は吸光度の測定値から、5.56 nM と算出した。ゲスト濃度を 100 mM とした時、D-リンゴ酸を加えた場合、AuNPs の溶液は赤色から赤紫色に変化した。一方、L-リンゴ酸を加えると青色に変化した (図 1)。すなわち、キラルカルボン酸であるリンゴ酸の添加により、AuNPs はキラリティーに依存して異なる色調を示した。従って、このことから AuNPs はリンゴ酸に対して

キラル識別能を有していることが明らかになった。

前項の色調変化をより詳細に調査するため、UV-Vis 吸収スペクトルを測定した。D-リンゴ酸、L-リンゴ酸を添加した場合、526 nm に観察された局在表面プラズモン共鳴由来の吸収がどちらも減少し、600 から 900 nm 付近に新たな吸収が確認された。しかし、スペクトルの形状は D-リンゴ酸と L-リンゴ酸添加時で大きく異なり、前項のキラリティーに依存した色調の差異を支持するものだった。

次に、D-リンゴ酸、L-リンゴ酸の添加量が AuNPs の色調変化に及ぼす影響を調査した。D-リンゴ酸を添加した場合、0 から 150 mM までは赤色から赤紫色、紫色へと徐々に色調が変化し、200 mM で急激に色が薄くなり、やがて黒色粉末が析出した。一方、L-リンゴ酸を添加した場合、0 から 50 mM までは赤色から赤紫色へと徐々に変化し、75 mM から 100 mM で青紫色、青色へと変色した後、150 mM から 200 mM で黒色粉末が析出するに至った。このことから、AuNPs にリンゴ酸を添加した場合、D 体よりも L 体に対してより鋭敏に色調変化すると言え、これは前項までの結果とも一致している。

このような色調変化の要因が金ナノ粒子の凝集によるものなのか考察するために、DLS 測定を行い、金ナノ粒子の粒径および粒径分布を評価した。D-リンゴ酸、L-リンゴ酸を添加した系において AuNPs の粒径はどちらも増大していた。しかし、D-リンゴ酸の場合は平均粒径 175 nm の集合体が確認されたのに対し、L 体では 451 nm のより大きな集合体を形成していることがわかった。従って、上記のキラリティーに依存した色調変化は、AuNPs のキラリティーに依存した凝集に基づくことが明らかとなった。

なお、AuNPs のキラル認識は、リンゴ酸に限定されるものではなく、マンデル酸や 2-メチルグルタル酸といったリンゴ酸以外のキラルカルボン酸に対しても、キラリティーに依存して異なる色調を示すことが判明した。従って、本研究で合成した AuNPs は、様々な光学活性カルボン酸の比色キラルセンシングに適用できることが明らかとなった。

さらに、L-酒石酸誘導体以外のキラル分子で表面修飾された金ナノ粒子についても合成しており、それらもまた種々の光学活性物質の比色キラルセンシングに利用可能であることを見出している。

以上のように、キラル認識部位を導入した金ナノ粒子を合成し、キラリティーに依存した色調応答を示すことを明らかにした。言い換えれば、これらのポリマーを利用することで、色調変化からキラリティーを識別可能であることを意味している。従って、本研究で目的とした迅速かつ簡便なキラルセンサーの開発に成功したと言える。本研究を通して得られた、金ナノ粒子の化学構造とキラル認

識能の関係性に関する知見は、さらなるキラルセンサーの開発にとっても非常に有用である。今後も本研究を継続し、比色キラルセンサー材料への応用を図る。

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)

- ① R. Sakai, T. Satoh, T. Kakuchi “Polyacetylenes as Colorimetric and Fluorescent Chemosensor for Anions” *Polym. Rev.*, 57, 159-174 (2017). 査読有 DOI: 10.1080/15583724.2016.1144613
- ② R. Sakai “Conjugated Polymers Applicable to Colorimetric and Fluorescent Anion Detection” *Polym. J.*, 48, 59-65 (2016). 査読有 DOI: 10.1038/pj.2015.72
- ③ C. Zhang, R. Ma, H. Wang, R. Sakai, T. Satoh, T. Kakuchi, L. Liu, Y. Okamoto “Influence of Helical Structure on Chiral Recognition of Poly(phenylacetylene)s Bearing Phenylcarbamate Residues of L-Phenylglycinol and Amide Linage as Pendants” *Chirality*, 27, 500-506 (2015). 査読有 DOI: 10.1002/chir.22453

[学会発表] (計 10 件)

- ① 渡邊響、梅田哲、津田勝幸、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「PEG 鎖を有する L-メチオニンで修飾された金ナノ粒子の合成とキラル識別」 第 52 回 (2017 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会、2018 年、北海道大学 (北海道・札幌市)
- ② 鈴木涼太、渡邊響、間藤芳允、梅田哲、津田勝幸、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「側鎖にキラルアミノ基を有するポリジアセチレンによるカルボン酸のキラル識別」 第 52 回 (2017 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会、2018 年、北海道大学 (北海道・札幌市)
- ③ 貝沼健成、渡邊響、梅田哲、津田勝幸、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「ポリエチレングリコール鎖とキラルアミノ基で表面修飾された CdSe/ZnS 量子ドットの合成と機能評価」 第 52 回 (2017 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会、2018 年、北海道大学 (北海道・札幌市)
- ④ R. Sakai, Y. Mato, S. Umeda, K. Tsuda, T. Satoh, T. Kakuchi, “Chiral recognition of optically active carboxylates using poly(phenylacetylene) with chiral receptors”, 254th American Chemical Society National Meeting & Exposition, Walter E. Washington Convention Center, DC, USA, 2017.
- ⑤ 渡邊響、間藤芳允、梅田哲、津田勝幸、

佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「L-酒石酸で表面修飾された金ナノ粒子の合成とキラル識別能の評価」 第 51 回 (2016 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会、2017 年、北海道大学 (北海道・札幌市)

- ⑥ 堺井亮介 「比色分析への応用を指向した機能性共役高分子の開発」 2016 年度日本化学会北海道支部支部奨励賞授賞式・受賞講演、2017 年、北海道大学 (北海道・札幌市)
- ⑦ 渡邊響、間藤芳允、津田勝幸、梅田哲、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「L-酒石酸で表面修飾されたキラル金ナノ粒子の合成と機能評価」 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、2016 年、タワーホール船堀 (東京都)
- ⑧ 間藤芳允、小澤駿、津田勝幸、梅田哲、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「フェニルアラン由来ミド基を導入したポリ(フェニルアセチレン)によるキラルセンシング」 第 65 回高分子学会北海道支部研究発表会、2016 年、神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市)
- ⑨ 渡邊響、間藤芳允、津田勝幸、梅田哲、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 「ポリエチレングリコール鎖とアミノ基で表面修飾された金ナノ粒子の合成と機能評価」 第 50 回 (2015 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会、2016 年、北海道大学 (北海道・札幌市)
- ⑩ R. Sakai, Y. Mato, S. Umeda, K. Tsuda, T. Satoh, T. Kakuchi, "Colorimetric analysis of chirality using poly(phenylacetylene) with chiral amide receptors", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), Hawaii Convention Center, HI, USA, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堺井 亮介 (Ryosuke Sakai)

旭川工業高等専門学校・物質化学工学科・准教授

研究者番号：90507196