

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月7日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08120

研究課題名(和文) 抗がん剤分解のための高活性な可視光応答型光触媒の開発

研究課題名(英文) Development of visible-light responsive photocatalysts for degradation of anti-cancer agents

研究代表者

甲谷 繁 (KOHTANI, Shigeru)

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：00242529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤に対して強い吸着能を有し、かつ光分解能力を併せ持つ可視光応答型光触媒の開発を目指して研究を行った。その際、多孔性で比表面積の大きい吸着基材と光触媒を組み合わせた複合材料に注目した。多孔質の母体にシリカゲルもしくは孔が六角形に配列したメソポーラスシリカ(mSiO₂)に着目し、それらの表面をフッ素化して疎水性を持たせたナノ細孔構造体を作成し、さらに酸化チタン(TiO₂)を担持した光触媒を開発した。また、その逆の発想からTiO₂をmSiO₂で被覆した多孔性光触媒も新規に開発した。また、可視光応答性を持たせるために金属ナノ粒子と上記の多孔質光触媒を組み合わせたハイブリッド材料の開発を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブラックライトや蛍光灯照射下で実用化に資する光触媒は、その開発に成功した場合、製品開発の例として、スプレー状に噴霧できる光触媒懸濁剤の開発を通して、薬剤の調製時に使う安全キャビネット内の浄化、医療機関や患者自宅の便器の表面浄化に用いるなどの利用価値がある。また、開発した光触媒を薄膜化してコーティングする技術を開発した場合、室内の床や壁紙に付着した室内環境汚染物質の浄化にも役立てることができる。光触媒は、抗がん剤浄化の用途のみならず、一般的な建屋内での室内環境浄化(ホルムアルデヒドなどのシックハウス症候群の原因物質や悪臭の原因となる物質の分解)や抗菌・除菌作用などの応用に対して期待される。

研究成果の概要(英文)：Visible-light responsive photocatalysts having a strong adsorption capacity as well as a degradation ability for organic compounds have been developed in this study. In particular, we have focused on composite porous materials with a large specific surface area containing nano-sized titanium dioxide (TiO₂). The nano-pore structure in porous silica gel or hexagonal mesoporous silica (mSiO₂) was modified with fluorine atoms, leading to a hydrophobic nano-pore surface and therefore gaining the strong adsorption ability for organic compounds. In addition, a porous material coated with mSiO₂ on TiO₂ photocatalyst has also been developed from the opposite view point. We further tried to develop visible-light responsive porous photocatalysts with metal nanoparticles such as gold, silver, and platinum having surface plasmon resonance on the TiO₂ particles.

研究分野：触媒化学

キーワード：多孔質光触媒 メソポーラスシリカ 可視光応答性 金属ナノ粒子 表面プラズモン共鳴

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因第一位である悪性腫瘍の治療において、抗がん剤による化学療法が病院等の医療施設だけでなく、最近では在宅治療として患者の自宅でも行なわれ始めている。このような背景のもと、治療に関わる医療スタッフや患者家族に対する抗がん剤の被曝による健康被害、例えば、流産などの生殖毒性や発ガンリスクが危惧されている。医療スタッフはこうした危険を回避するために、個人防護具を着用して安全キャビネット内で薬剤を調製するが、この時、安全キャビネット内やその周囲、および、調剤室内が抗がん剤で汚染される問題がある。また、最近の研究によると、患者の尿から未代謝で排泄された抗がん剤が、病院内のトイレや患者の自宅トイレを汚染している可能性が指摘され、入院患者や患者家族に対する健康への影響が問題視され始めている。

光触媒は、光照射で発生する活性酸素による抗菌性や空気清浄・脱臭能等の特性により、生活関連から医療産業にまで幅広く応用されている。しかし、その主な材料である酸化チタンは、抗がん剤の浄化に対して十分な性能を持っているとは言えない。例えば、揮発性の高いシクロホスファミド(抗がん剤)の分解に対して行なった最近の研究によると、紫外線を放射するブラックライトの照射下で12時間後の残存率は10%を超えることが報告されている。より実用的な方法として、可視光応答型の銅担持型酸化タングステン光触媒を用いて同様の検討が行われたが、蛍光灯が発する可視光下でシクロホスファミドの残存率は12時間後に約60%と高い値を示した。したがって、抗がん剤を速やかに分解して浄化する高い能力をもつ光触媒の開発が急務と思われる。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、抗がん剤に対して高い分解活性をもつ光触媒を開発するために、有機物に対して強い吸着能力を有し、かつ高い光分解能力を併せ持つ可視光応答型光触媒を開発する。その際、シリカゲルのような多孔性で比表面積の大きい吸着基材と可視光応答型光触媒を組み合わせた複合材料を作製することに注目した。

(2) 多孔質の母体としてシリカゲル(SiO_2)もしくは孔が六角形に配列したメソポーラスシリカ(mSiO_2)に着目する。そして、それらの表面をフッ素化して疎水性を持たせたナノ細孔構造体を作成し、その表面に酸化チタン(TiO_2)微粒子を担持した新しいタイプの多孔性光触媒($\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$ と $\text{F-mSiO}_2\text{-TiO}_2$)を開発する。また、その逆の発想から TiO_2 を mSiO_2 で被覆した多孔性光触媒($\text{TiO}_2\text{-mSiO}_2$)を新規に開発し、有機物の吸着や光分解の向上を目指す。

(3) TiO_2 は紫外光を吸収し可視光を吸収しないため白色となるが、これらの光触媒に色を付ければ可視光を反応に利用するカラフルな光触媒として応用が期待できる。そこで本研究では、可視光を吸収する材料として金、銀、銅、白金などの金属ナノ粒子にみられる局在表面プラズモン共鳴による吸収を利用し、 TiO_2 と金属ナノ粒子を組み合わせたハイブリッド材料の開発を試みた。光析出法を用いて TiO_2 表面上に金属ナノ粒子を形成させ、シリカゲルの有無や金属の種類、担持量を変化させて、作製した試料の色と光触媒活性を評価する。

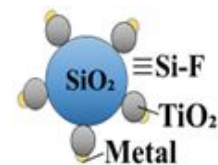
3. 研究の方法

(1) 疎水性ナノ細孔構造体に TiO_2 微粒子を担持した多孔性光触媒($\text{F-mSiO}_2\text{-TiO}_2$ と $\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$)の調製

mSiO_2 粉末(1.5 g)を150℃で一晩真空乾燥したのち、2-プロパノール(30 mL)とトリフルオロエトキシシラン(TEFS($\text{SiF}(\text{OEt})_3$), 0.5、1.0、2.0、3.0 mLをそれぞれ9、16、28、37 mol%相当量)を加えて16時間攪拌した。その後、溶媒を留去し、110℃で一晩乾燥し、500℃、5時間で焼成することで、疎水性 mSiO_2 (F-mSiO_2)を作製した。疎水性 SiO_2 (F-SiO_2)も同様に作製した。作製した F-mSiO_2 あるいは F-SiO_2 (1.0 g)に2-プロパノール(30 mL)とチタンイソプロポキシド($\text{TTIP}(\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4)$), 0.025、0.039、0.10、0.20、0.40、0.61、0.81 mLそれぞれ0.7、1、2.6、5.1、9.8、14、18 wt%相当量)を加えて4時間攪拌した。その後、溶媒を留去し、110℃で一晩乾燥し、500℃、5時間で焼成することにより、 TiO_2 担持疎水性 mSiO_2 ($\text{F-mSiO}_2\text{-TiO}_2$)と TiO_2 担持疎水性 SiO_2 ($\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$)を調製した。

(2) 多孔性光触媒($\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$)に金属ナノ粒子を担持した複合材料の調製

金、銀、銅、白金の金属ナノ粒子は光析出法を用いて作製した。母体光触媒($\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$)に金属原料($\text{HAuCl}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 AgNO_3 、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 $\text{H}_2\text{PtCl}_6\cdot\text{H}_2\text{O}$)と H_2O 、 MeOH を加え、キセノンランプを用いて1時間光照射することにより、 TiO_2 微粒子上に金属ナノ粒子を光析出させた(図1)。



(3) TiO_2 粒子を mSiO_2 で被覆した多孔性光触媒($\text{TiO}_2\text{-mSiO}_2$)の調製

TiO_2 粒子に界面活性剤{臭化ラウリルトリメチルアンモニウム(DTAB, $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$)、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(CTAB, $[\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$)または臭化オクタデシルトリメチルアンモニウム(OTAB, $[\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$)とテトラエトキシシラン(TEOS($\text{Si}(\text{OEt})_4$))を加えることで m-SiO_2 による被覆を行った(図2)。代表的な例としてCTABを使った調製法を以下に記す。まず、A液(脱イオン水 45 mL + P25酸化チタン粉末 0.04 g)とB液

図1 F-SiO₂-TiO₂に金属ナノ粒子を担持した光触媒

(CTAB 0.025 g + エタノール 30 mL) と C 液 (エタノール 39.6 mL + TEOS 0.4 mL) を調製した。次に、A 液に B 液を攪拌しながら滴下したのち、アンモニア溶液 0.2 mL を滴下し、最後に C 液を攪拌しながら滴下した。そのまま 6 時間攪拌後、遠心分離で試料を回収し、150 °C で一晩真空乾燥した後、300 °C で 1 時間焼成して目的の $\text{TiO}_2\text{-mSiO}_2$ を作製した。作製した試料を $\text{TiO}_2\text{-}x\text{mSiO}_2$ と命名し、 x は TiO_2 に対する mSiO_2 の質量パーセントで表し、 $x = 10, 20, 50, 60, 70, 80, 90$ の計 7 種を作製した。

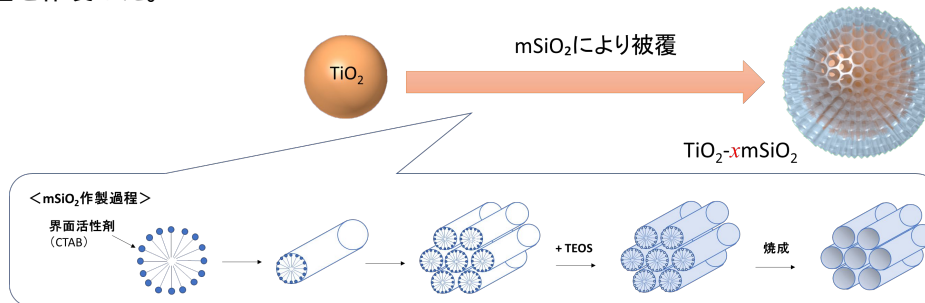


図2 TiO_2 粒子に mSiO_2 を被覆した新しい多孔質光触媒の調製方法

(4) 作製した試料の構造評価と光触媒活性の評価

作製した試料は、透過型電子顕微鏡 (TEM)、走査型電子顕微鏡 (SEM)、粉末 X 線回折装置 (XRD)、拡散反射スペクトル測定装置、測色計などを用いて構造評価した。さらに、試料にクマリン水溶液を加えて一晩攪拌した後、溶液中のクマリンの吸光度を測定することで、その減少量から吸着量を算出した。光触媒活性は、クマリンと光触媒の懸濁水溶液に光を照射し、光触媒から発生する活性酸素種とクマリンとの反応で生成する 7-ヒドロキシクマリン (7HQ) の生成量を蛍光強度から見積もることで評価した。また、吸着能と分解能の高い試料については、メチレンブルーの吸着・分解を吸収スペクトル測定および拡散反射スペクトル測定により評価した。メトトレキサートやフルオロウラシルなどの抗がん剤の構造類似物質として、それぞれ葉酸とウラシルを使用し、各資料への光照射による濃度変化を HPLC にて測定することで評価した。

4. 研究成果

(1) 疎水性ナノ細孔構造体に TiO_2 微粒子を担持した多孔性光触媒 ($\text{F-mSiO}_2\text{-TiO}_2$ と $\text{F-SiO}_2\text{-TiO}_2$) の構造評価と光触媒活性評価

XRD 測定より作製した TiO_2 は全てアナターゼ型であることがわかった。母体について比較した結果、 SiO_2 から mSiO_2 への表面積の増大に伴ってクマリンの吸着量が増加した。また光触媒活性も mSiO_2 において大きく向上していることがわかった。したがって、母体を mSiO_2 として TiO_2 量と疎水化量の条件を検討した。

疎水性 mSiO_2 の TiO_2 量を変えた結果、原料の Ti 量の減少に伴って拡散反射スペクトルの吸収端は短波長シフトし、バンドギャップエネルギーの増加が観測された (図 3)。クマリンの吸着実験からは、5 ~ 10 wt% の試料のみが吸着量の減少を示した。また光触媒活性は、20 ~ 33 wt% で最大の反応初速度を示した。これらの結果より、 TiO_2 量が増加するとともに mSiO_2 細孔を徐々に塞いでいくが、一定量を超えると細孔による大きさの制限によりシリカゲル外部での結晶成長が優先的になる。そのために、内部と外部で TiO_2 がバランス良く形成した 20 ~ 33 wt% の試料において TiO_2 量あたりの光触媒活性が最も良くなったと考えられる。

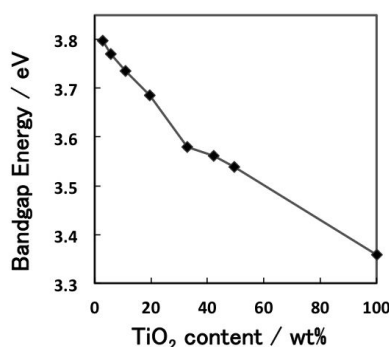


図3 母体に対する TiO_2 の質量パーセントとバンドギャップエネルギーの関係

次に、 $\text{TiO}_2\text{-mSiO}_2$ の疎水化量を変えた実験の

結果、疎水化量の増加に伴ってバンドギャップエネルギーの減少が観測された。この結果より、疎水化処理が TiO_2 の形成するサイト数を減少させ、 TiO_2 粒子の凝集を引き起こしたと考えられる。クマリンの吸着では、疎水化により有機物との親和性が増大し、吸着量の増大が期待されたが、本実験では疎水化量の増加に伴って吸着量が徐々に減少した。一方、光触媒活性は、疎水化処理により大きな活性向上が観測された。吸着量と光触媒活性が逆の傾向を示すことから、 SiO_2 表面を親水性のヒドロキシ基からフッ素末端に変えることで、 SiO_2 表面と活性酸素種との反応を抑制し、クマリンと活性酸素種との反応を促進したと推測している。

以上の結果をまとめると、疎水性 $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ ナノハイブリッド材料を作製したところ、吸着力の大きい mSiO_2 が高い光触媒活性を示した。Ti 量が TiO_2 の形成に影響し、20 ~ 33 wt% の試料が高い光触媒活性を示した。疎水化処理は、吸着量にあまり影響を及ぼさないが、光触媒活性の向上に大きく影響することが明らかとなった。

(2) 多孔性光触媒 (F-SiO₂-TiO₂)に金属ナノ粒子を担持した複合材料の調製とその反応評価

金、銀、銅、白金の金属ナノ粒子は、光析出法を用いて光触媒母体 (SiO₂-TiO₂ または TiO₂) に担持した。金属ナノ粒子の形成を確認するために XRD 測定を行った。SiO₂-TiO₂ と TiO₂ のそれぞれに 5 wt% の各種金属を担持した結果、Au、Ag、Pt においては新たな回折ピークが出現し、それぞれの金属の結晶構造と一致することがわかった。一方、Cu を担持した試料においては XRD パターンからピークを観測することはできなかった。拡散反射スペクトル測定の結果からは、全ての試料においてスペクトル形状の変化が観測され、金属の担持により可視光領域において光吸収を示すことがわかった。さらに色の種類を増やすために複数金属を混ぜた合金について検討した。過去の研究から、複数の金属を混ぜ合わせることで局在表面プラズモン共鳴による吸収波長が変化し、色が変化することが報告されている。モル比が 50 : 50 になるように金属原料を混ぜ合わせ、光析出法により合金ナノ粒子の担持を行った。その結果、合金化することにより吸収波長が変化し、図 4 に示すように色の種類をさらに増やすことに成功した。

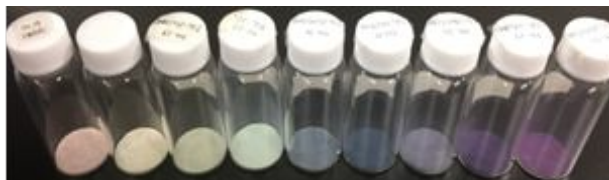


図 4 光触媒母体 (F-SiO₂-TiO₂ または TiO₂) に様々な金属ナノ粒子を担持した複合材料の色

作製した金属担持光触媒について、光照射によるクマリンと 7-ヒドロキシクマリン濃度の変化を検討した。母体について比較した結果を図 5 に示す。SiO₂-TiO₂ と TiO₂ のどちらを母体として用いた場合もクマリンは時間とともに減少していく様子が観測された。SiO₂ を用いた試料は初めの吸着量が大きく、クマリンの減少量も大きいことがわかった。SiO₂-TiO₂ において金属の種類を変えてクマリンの分解率と 7-ヒドロキシクマリンの生成量を検討した。どの金属においても母体の SiO₂-TiO₂ よりも高い光触媒活性を示した。これらの試料について可視光の影響を検討するために、ミラーによりキセノンランプの照射波長を 400~800 nm に制限して光触媒活性を検討した。その結果、金属を担持していない SiO₂-TiO₂ では光照射による変化は観測されなかった。一方、金属を担持させると、光照射に伴う 7-ヒドロキシクマリンの増大が観測され、光触媒反応が進行していることがわかった。

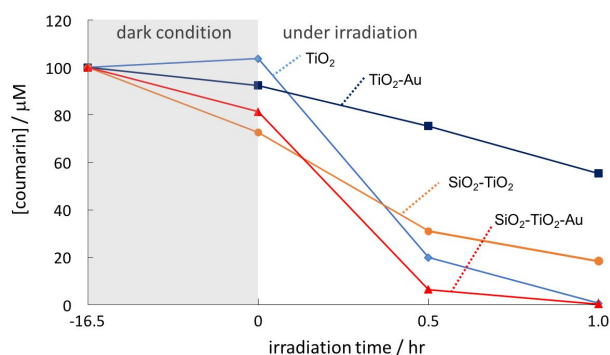


図 5 金属担持光触媒によるクマリンの分解

これらの結果より、金属ナノ粒子を担持させることにより試料の色を変化させ、かつ可視光を有機物分解反応に利用可能な光触媒の作製に成功した。

(3) TiO₂ 粒子を mSiO₂ で被覆した多孔質光触媒 (TiO₂-mSiO₂) の調製

mSiO₂ による TiO₂ の被覆は、TEM 観察により確認した。また、TiO₂-60mSiO₂ と TiO₂-70mSiO₂ では、小角 XRD において回折角 $2\theta = 2^\circ$ 付近にピークを観測し、mSiO₂ に特有の規則的な細孔構造の形成を確認した。

これらの材料は、mSiO₂ の被覆後も TiO₂ に基づく光触媒活性を示すことがわかった。

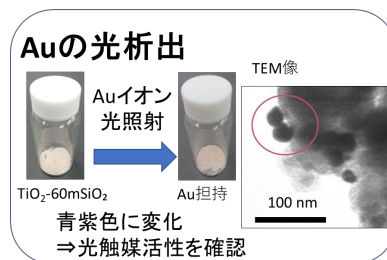
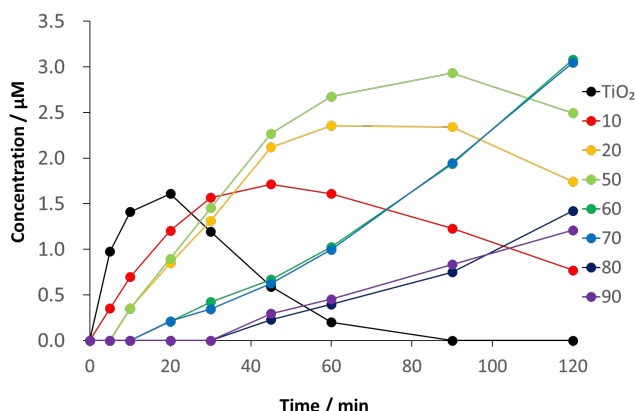


図 6 TiO₂-xmSiO₂ への UV 光照射による 7HQ 生成と光触媒の還元による金ナノ粒子の析出

図6は、 $\text{TiO}_2\text{-}x\text{mSiO}_2$ へのUV照射による7HQ生成と光触媒的還元による金ナノ粒子の析出を示している。7HQは TiO_2 による水の酸化によって生成するヒドロキシラジカルとクマリンが反応して生成するため、 $\text{TiO}_2\text{-}x\text{mSiO}_2$ の表面で光触媒的な酸化反応が起きていることの証明となる。図5より、UV照射120分後に $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ と $\text{TiO}_2\text{-}70\text{mSiO}_2$ から7HQの生成量が最も大きいことから、一連の $\text{TiO}_2\text{-}x\text{mSiO}_2$ の中で $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ と $\text{TiO}_2\text{-}70\text{mSiO}_2$ が最も光触媒活性が高いといえる。また、クマリンの吸着実験からも $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ が最も吸着能力が高いことを明らかにした。

そこで、吸着能と分解能の高い $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ を用いて、メチレンブルー（有機色素）の吸着・分解を検討した。図7(A)は $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ 粉末をメチレンブルーの水溶液に加えたときの、上清の吸収スペクトルの変化を示している。これによりメチレンブルーが $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ 粉末に急速に吸着し、上清の写真のように透明になると同時に、粉末はメチレンブルーの青色に強く着色した。着色した $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ 粉末にUV光を照射すると、図7(B)に示すようにメチレンブルーが分解される様子が観察された。従って、この新しい光触媒材料は、抗がん剤を効率的に吸着し、分解する能力を有するものと期待される。

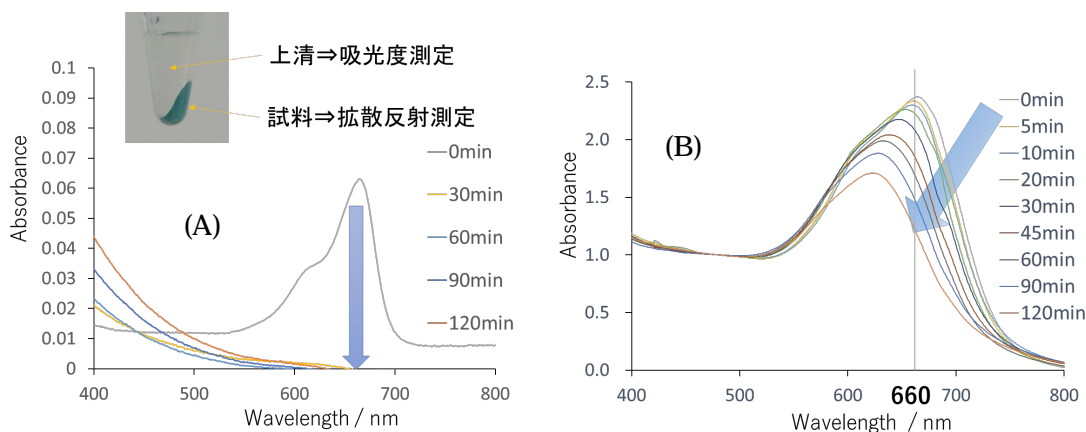


図7 (A) 上清のメチレンブルーの吸収スペクトル変化と (B) UV 照射による $\text{TiO}_2\text{-}60\text{mSiO}_2$ 粉末に吸着したメチレンブルーの拡散反射スペクトルの変化

(4) 酸化チタン (TiO_2) による抗がん剤構造類似物質の光触媒分解

これまで、 TiO_2 の光触媒活性の評価を生成したOHラジカルとクマリンの反応により行ってきたが、抗がん剤の分解が TiO_2 光触媒反応によって起こるのかは不明であった。そこでメトトレキサートやフルオロウラシルなどの実際に使用されている抗がん剤の分解を目指して、それらの構造類似物質の光触媒による分解挙動を検討した。構造類似物質として葉酸とウラシルを使用し、 TiO_2 への照射による濃度変化をHPLCにて測定することで評価した。その結果、これら抗がん剤類似化合物は TiO_2 により効率よく光触媒分解することが明らかとなった。特に、葉酸の分解は早く、中間生成物の分解も観測した。このことから、 TiO_2 はメトトレキサートやフルオロウラシルの抗がん剤分解に対して有効であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

S. Kohtani, T. Kurokawa, E. Yoshioka, H. Miyabe, Photoreductive transformation of fluorinated acetophenone derivatives on titanium dioxide: defluorination vs. reduction of carbonyl group, *Appl. Catal. A: Gener.*, 2016, 521, 68-74. 査読有 DOI: 10.1016/j.apcata.2015.10.033

〔学会発表〕(計 8件)

日下玲奈、川島祥、清水美雪、宮部豪人、甲谷繁 光触媒による抗がん剤類似化合物の分解挙動の検討、日本薬学会第139年会、2019年3月20-23日

牛尾奈都子、藤本慎也、川島祥、石崎真紀子、前田初男、宮部豪人、甲谷繁 金属担持酸化チタンによる可視光を用いた汚染物質の光触媒分解、日本薬学会第139年会(2019年3月20-23日)

松下文哉、川島祥、宮部豪人、甲谷繁 メソポーラスシリカ被覆酸化チタンによる有機物の吸着と光触媒分解、日本薬学会第139年会 2019年3月20-23日

藤本慎也、布真弓、川島祥、石崎真紀子、前田初男、宮部豪人、甲谷繁 汚染物質の分解を目指したカラフルな金属担持光触媒材料の開発、日本薬学会第138年会 2018年3月25-28日

川島祥、池内翔一、柳川知由喜、石崎真紀子、宮部豪人、前田初男、甲谷繁 汚染物質の分解を目指したカラフルな光触媒材料の開発、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2017 年 10 月 14 日

川島祥、池内翔一、柳川知由喜、石崎真紀子、宮部豪人、前田初男、甲谷繁 酸化チタンへの金属担持による色彩変化と光触媒活性、2017 年光化学討論会、2017 年 9 月 4-6 日

池内翔一、川島祥、岡澤志紀、山崎彩加、柳川知由喜、宮部豪人、甲谷繁 汚染物質の光触媒分解を目指した疎水性 mSiO₂-TiO₂ の開発、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25-27 日

川島祥、岡澤志紀、山崎彩加、宮部豪人、甲谷繁 疎水化 TiO₂-SiO₂ ナノハイブリッドの作製と光触媒特性、2016 年光化学討論会、2016 年 9 月 6-8 日

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：宮部 豪人

ローマ字氏名：(MIYABE, Hideto)

所属研究機関名：兵庫医療大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：10289035

(2)研究分担者

研究分担者氏名：森山 雅弘

ローマ字氏名：(MORIYAMA, Masahiro)

所属研究機関名：兵庫医療大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：90601740

(3)研究分担者

研究分担者氏名：川島 祥

ローマ字氏名：(KAWASHIMA, Akira)

所属研究機関名：兵庫医療大学

部局名：薬学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：60775724

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。