

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17913

研究課題名(和文)有機 無機ハイブリッドゲルの創出と光・磁気機能材料への応用

研究課題名(英文) Developments of Organic-Inorganic Hybrid Gel and Its Application to Photo- and Magnetic- Functional Materials

研究代表者

角田 貴洋 (Kakuta, Takahiro)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：70746495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ハイブリッドナノゲルを利用したセンサー材料の創出を目的に、分子レベルで有機成分と無機成分がハイブリッドした構造のPOSSを利用した。POSSは、ピチオフェンもしくはトリフェニルアミンで結合され、ナノゲルを形成した。ピチオフェン架橋のナノゲルは、シリカ粒子の大きさにより発光波長が変化した。また、トリフェニルアミンで架橋したナノゲルは、トランス脂肪酸とシス脂肪酸を認識し、発光波長が変化した。一方、フッ素誘導体を導入したフッ素化ナノゲルは、常磁性化合物との共存により、生理活性アミノ化合物を認識し、フッ素NMR信号が変化した。開発したハイブリッドナノゲルは、光・磁気を利用した検知材料として期待される。

研究成果の概要(英文)：To develop novel sensing materials by using hybrid nano-gel, POSS which consists of eight organic substituents and alternate Si-O bonds to form cage structures with Si atoms as vertices, was used. Hybrid nano-gels were formed by cross-linking POSS units with bithiophene or triphenylamine. Nano-gel composed of bithiophene showed different fluorescent peaks depending on size of silica particles. Moreover, different emission behaviors of triphenylamine-bonded nano-gel were observed by comparing trans-fatty acid with cis-fatty acid. On the other hand, mixture of nano-gel induced fluorine derivatives and paramagnetic compounds detected bioactive amino compounds by changing signals of 19 fluorine NMR. From these results, our hybrid nano-gels shows its potential applications in various fields such as detectors by using photo- and magnetic- stimuli.

研究分野：高分子化学

キーワード：有機 無機ハイブリッド ナノゲル 粒子サイズ検出 脂肪酸認識 フッ素NMR 生理活性アミン

1. 研究開始当初の背景

数十から数百ナノメートルの粒子状のゲルはナノゲルと呼ばれ、薬剤輸送での薬剤の担持物質としての活用や DNA 等のもととなるアミノ酸の配列を人工的に作り出した、人工タンパクの足場材料として注目されている。更に、そのサイズ特性から、タンパク質や核酸、糖などのバイオ分子の分離や解析を微量で行う技術も確立されてきている。このようなナノサイズのゲルを作成するに当たり、新たな設計指針を作り出すことは、バイオ分子のみならず、ナノサイズでのデバイスを作り出すことにつながる。従って、分子修飾や機能性ユニットを導入していく手法を確立した上で、生体内での能動輸送を行うことやバイオセンシング、人工酵素創出といった、生体関連材料の分野で新たなツールが提供できる。一方で、有機成分の柔軟性や設計の高さ、無機成分の耐熱性や硬さといった、双方のメリットを取り入れた有機-無機ハイブリッド材料が近年注目を集めている。このハイブリッド材料をナノゲルに組み込むことで、特異な機能性を実現できる。過去に、クレイを導入したアクアマテリアルと呼ばれるゲルは、98%程度水分量を含み機械的特性に優れていた。また、ナノコンポジットゲルでは、自己修復性を示すなど、有機と無機成分の複合した新たな機能が得られている。以上、材料設計において有機の機能性と無機ユニットを効果的に利用することで、各々単独の成分では見られない新奇の物性発現を期待した。

2. 研究の目的

かご型シルセスキオキサン (POSS) を基盤とし光学・磁性的に機能を有する有機分子と複合することで、光・磁気機能性ハイブリッドナノゲルの開発を行った。得られた材料を基盤として、従来測定が困難であった物質を捕捉・計測可能な化学センサーへの応用を試みた。具体的には、光機能性ハイブリッドナノゲルによる微粒子のサイズ認識発光センサーや、常磁性高フッ素化ナノゲルによる蛍光濃度で対象を検知可能な超高感度 ^{19}F NMR センサーの開発を行った。

3. 研究の方法

8つの放射状に広がったアミノ置換基を有する POSS (図1) とカルボン酸を2つ有する蛍光色素を縮合反応させることで、POSS 間が蛍光色素で架橋された有機-無機ハイブリッドナノゲルを合成した。また、その蛍光色素の違いによる発光センサーに関して調査した。磁気機能性ハイブリッドナノゲルは、アミノ置換基へエーテル結合によりフッ素置換基を結合させ、常磁性金属を配意したポルフィリンとの混合により、水に分散された常時性フッ素 NMR プローブの開発を行った。得られたプローブを利用して、ターゲットの検知を行った。

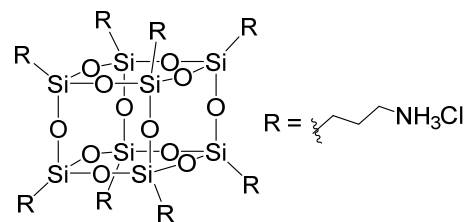


図1 アミノ基を有する POSS の化学構造式

4. 研究成果

4-1. 有機-無機ハイブリッドナノゲルの作製とセンサーへの応用

POSS を用いたネットワーク作製のため、アミノ基を8つ有する POSS (APOSS) とジカルボン酸を有する色素との重縮合を行った。発光性及び電子供与性、電子吸引力の異なる色素として、ビチオフェンとトリフェニルアミンを選択した。それぞれジカルボン酸を修飾したものを縮合剤により、APOSS と反応した結果、蛍光色素で架橋された有機-無機ハイブリッドナノゲルを得た (図2)。得られたハイブリッドナノゲルは、重合時の架橋剤の比率を変更することで、ナノゲル内に導入できる蛍光色素の量をコントロールできることが分かった。

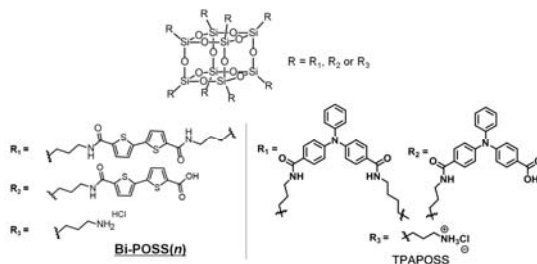


図2 色素で結合したハイブリッドナノゲルの化学構造式

発光特性を持つビチオフェン骨格は水に難溶性を示したが、ナノゲル中への導入することで、POSS の高い分散性が発揮され、水への溶解度が向上した。得られた水溶液に365 nm の光を照射すると、青色発光を呈した。蛍光発光スペクトルを測定した結果、450 nm 付近にブロードなピークが観測された。またピーク波長は、ビチオフェンのみの場合より長波長側に移動していることが確認された。モデル分子としてビチオフェンの両末端をアルキルアミド化した分子を合成し、発光特性を調査した。その結果、ピークシフトは確認されなかった。このことから、POSS 連結による発光帯の移動は、ビチオフェンの相互作用が影響していると考えられる。

得られたビチオフェン架橋の有機-無機ハイブリッドナノゲル (ビチオフェンナノゲル) を粒子サイズ認識剤としての適用を試みた。粒子は、容易に粒子径及び表面官能基を変更できるシリカ粒子を選択した。シリカ粒

子をサブマイクロからマイクロサイズで調整した。ピチオフェンナノゲルと各サイズのシリカ粒子を混合して蛍光測定した結果、知りか粒子のサイズに応じて蛍光波長はシフトした(図3)。蛍光寿命の測定から、シリカ粒子と混合により、寿命が短くなることが分かった。更に、シリカ粒子の表面を親水性に変更した場合にも同じような変化が確認された。ピチオフェンナノゲルは、大きなサイズのシリカ粒子と吸着した際、架橋部がPOSSから離され、広がった構造になる。それにより、ピチオフェン周辺が親水的になり、寿命が短くなったと考えられる。一方、サブマイクロサイズのシリカ粒子では、吸着後にピチオフェンゲルは縮んだ構造を示すため、架橋部は疎水的になり、発光が長波長シフトしたと考えられる。これらより、架橋部のピチオフェンの環境が変化することでサイズを認識する、ナノゲルの開発に成功した。

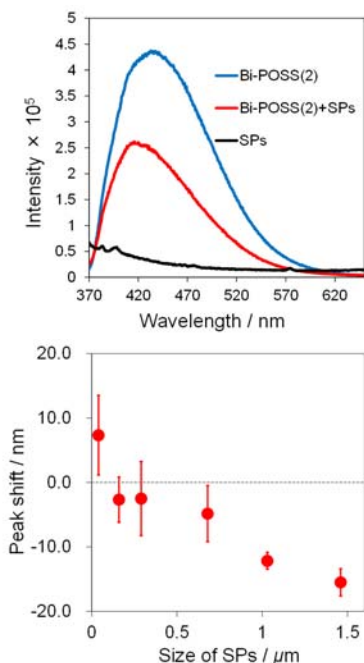


図3 ピチオフェンナノゲルによるシリカ粒子の認識とサイズ依存性

次に、架橋色素としてトリフェニルアミンを利用したハイブリッドナノゲル(TPAナノゲル)を利用し、不飽和脂肪酸の異性体認識を試みた。不飽和脂肪酸の異性体は、トランス体のとき、人体に悪影響を与える。そのため、不飽和脂肪酸の異性体を認識することは、必要な技術である。不飽和脂肪酸は、シス体であるオレイン酸、トランス体であるエライジン酸を用いた。TPAナノゲルと不飽和脂肪酸を水中で混合すると、一日経過により発光特性に差が生じた(図4)。トランス体では、発光強度の減少と長波長シフトが観測されたのに対し、シス体では発光強度の増加のみが観測された。これは、1日経過後の安定状態において、トランス体では脂肪酸同士の凝集がより強く、色素間相互作用が増加したた

めと考えられる。シス体では色素がより分散した状態になるため、濃度消光が抑制されたと予想した。また、モデル化合物では沈殿が生じるため再現性確保が困難であるが、TPAナノゲルでは、分散性が長期間維持され、センシングが可能であると示された。これらの凝集挙動は、DLS測定により観察した。時間経過により粒径が変化し、トランス体がシス体に比べ粒径が大きくなった。この結果はトランス体の方が脂肪酸同士の凝集がより強いことを示唆している。このように、有機-無機ハイブリッドナノゲルの架橋色素を変化させることで、通常では識別困難な分子の認識に成功し、新たな分子プローブの開発に成功した。今後、凝集構造を利用した新たな蛍光センサーに繋がることを期待される。

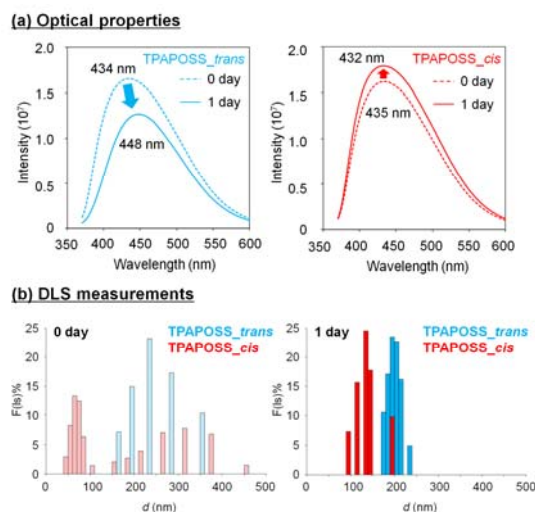


図4 TPAナノゲルを利用した不飽和脂肪酸の異性体認識

4-1. 有機-無機ハイブリッドナノゲルの磁気センサーへの応用

フッ素化POSS(FPOSS)を常磁性金属イオン周囲へ凝集させ、標的物質共存下での常磁性緩和促進効果(PRE)による信号強度変化の増幅と、それに伴う高感度センシングを試みた。FPOSSの合成は、フッ素化誘導体とAPOSSを直接反応させることで行った(図5)。

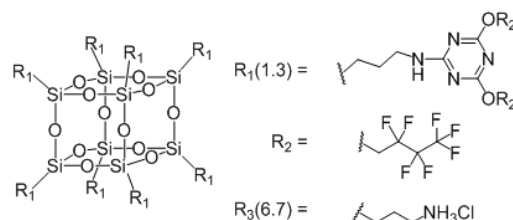


図5 フッ素含有POSSの化学構造式

FPOSSとNMRのシグナル強度を減少させる常時性金属のNiが配位したオクタエチルポルフィリン(NiPor)を添加した結果、¹⁹F NMRのピーク強度が減少した。基準物質(濃度既知)の標準試薬(トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム)から得られる積分値を基準と

して、 ^{19}F NMR のシグナル強度を比較した。FPOSS に対し NiPor を添加すると、 ^{19}F NMR シグナルは確認された。ここへ Ni 部位に配位することが知られている分子として、1,2-Ethanediamine (EDA) を添加すると、 ^{19}F NMR の信号強度が大きく減少した。アルキル鎖長を 2 から 6 と増加させ、 ^{19}F NMR の信号強度の変化を観測した (図 6)。結果、EDA

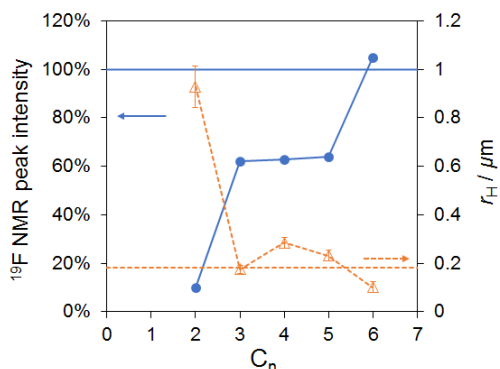


図 6 FPOSS と NiPor の混合物によるアルキルジアミンの認識

を添加すると 8% までピーク強度が減少したのに対し、1,6-Hexanediamine (HDA) を添加すると、89% までのピーク減少を示した。そこで、DLS により F-POSS と NiPor、各種アミン共存下での流体力学半径 (r_H) を測定した。その結果、各種アミンの添加により、 r_H が増加する傾向が確認された。常磁性金属イオンとフッ素原子の距離が近づき、PRE が発現したためと考えられる。加えて、この現象は EDA が 500 nM の濃度でも観測された (図 7)。このことから、超高感度のセンシングが達成

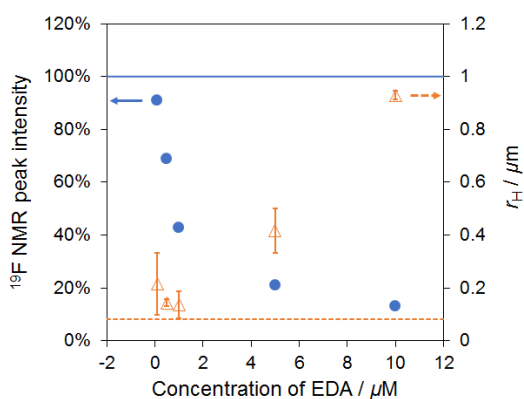


図 7 FPOSS と NiPor の混合物による 1,2-エチレンジアミン認識検出限界

されたといえる。常磁性金属イオンと他のイオンとの距離は近いほど、PRE により NMR の緩和促進と、ピークのブロードニング化が知られている。EDA を添加することで、NiPor と EDA 間で金属-配位子相互作用が働き、常磁性金属イオン周囲に FPOSS が凝集し、プローブの緩和が促進され、ピーク強度が低下したと考えられる。アミン類検出の汎用性

を調査するため、他のアミン化合物を添加した結果、アミン種によりピーク強度が変化した (図 8)。このように、POSS の水中分散性から水に不要の常時性化合物を安定に水中で得ることができ、常磁性化合物と対象物質との相互作用から、PRE を利用した ^{19}F NMR シグナル強度の変化を生み出すことに成功した。今後、金属種などを変更し、多種のターゲットを認識できるプローブの開発に繋がると期待される。

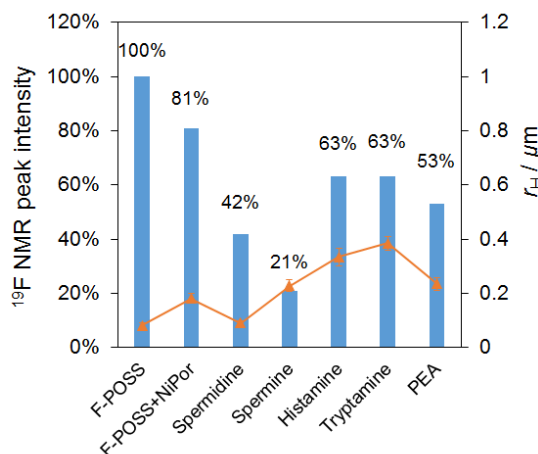


図 8 アミン化合物の種類による応答性変化

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 2 件)

1. Kakuta, T.; Narikiyo, H.; Jeon, J.-H.; Tanaka, K.; Chujo, Y., “Development of Highly-Sensitive Detection System in ^{19}F NMR for Bioactive Compounds Based on the Assembly of Paramagnetic Complexes with Fluorinated Cubic Silsesquioxanes”, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25, 1389-1393. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.12.044
2. Narikiyo, H.; Kakuta, T.; Matsuyama, H.; Gon, M.; Tanaka, K.; Chujo, Y., “Development of the optical sensor for discriminating isomers of fatty acids based on emissive network polymers composed of polyhedral oligomeric silsesquioxane”, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25, 3431-3436. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.04.029

[学会発表] (計 4 件)

1. Takahiro Kakuta, Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo, “Synthesis and Characterization of ^{19}F NMR Probes Based on POSS”, The 65th SPSJ Annual Meeting, 2016 年 5 月 27 日, 神戸国際会議場・展示場

2. 角田 貴洋, 田中 一生, 中條 善樹,
“POSS を用いた粒子サイズ認識化学セ
ンサーの開発”, 第 65 回高分子年次大会,
2016 年 5 月 26 日, 神戸国際会議場・展
示場
3. 角田 貴洋, 田中 一生, 中條 善樹,
“かご型シルセスキオキサンを利用し
た高感度フッ素 NMR プローブの開発”,
第 65 回高分子討論会, 2016 年 9 月 16
日, 神奈川大学 横浜キャンパス
4. 成清 颯斗, 角田 貴洋, 田中一生, 権
正行, 中條 善樹, “フッ素化 POSS を
基盤とした ^{19}F NMR プローブによる高
感度検出システムの開発”, 第 66 回高
分子年次大会, 2017 年 5 月 29 日, 幕張
メッセ

[その他]

新聞報道:「超高感度フッ素 MR プローブによ
る極微量生理活性物質や薬剤分子の追跡」,
日経産業新聞, 平成 28 年 8 月 19 日 6 ページ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田 貴洋 (KAKUTA, Takahiro)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号: 70746495