

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82108

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18942

研究課題名（和文）深紫外長残光蛍光ナノ粒子の合成と医療応用

研究課題名（英文）Synthesis and medical application of deep ultraviolet persistent nanophosphors

研究代表者

孫 洪涛（SUN, Hong-tao）

国立研究開発法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・主幹研究員

研究者番号：30571822

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：深紫外残光を示す Pr<sup>3+</sup>：Cs<sub>2</sub>NaYF<sub>6</sub>ダブルペロブスカイトナノ粒子の合成に成功した。合成にはホットインジェクションアプローチを採用し、ナノ粒子のサイズ分布と光物理的特性に影響を与える合成パラメーターを検討した。特に、光学特性を支配するパラメーターについては詳細に調べた。さらに、これらのナノ粒子の構造と構造形態の関係も検討した。このスペクトル範囲においては有機物も強く光吸するため、表面配位子は深紫外残光に大きな影響を及ぼすと考えた。表面配位子を除去したところ、深紫外残光の強度が大幅に向上し、医療用途に有益であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

可視-近赤外波長域では、既に超残光蛍光体が報告されているが、深紫外波長域において超残光特性を示すナノ蛍光体は、現時点で世に存在しない。本研究は、深紫外超残光ナノ蛍光体がソフトケミストリーアプローチによって合成できることを実証した点で学術的意義が高く、医療応用への道が拓かれたと考える。今後研究を深化させ開発する「深紫外光放射ナノ粒子を活用した深紫外エミッション増強放射線療法」は、現行の放射線療法に革命を起こす可能性を秘めている点で社会的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：The synthesis of Pr<sup>3+</sup>-doped Cs<sub>2</sub>NaYF<sub>6</sub> double perovskite nanoparticles showing deep ultraviolet afterglow has been investigated. The hot-injection approach was adopted for the synthesis, and the detailed synthetic parameters affecting the size distribution and photophysical properties of nanoparticles were thoroughly investigated. In particular, the parameters governing the optical properties were examined and determined. Additionally, the structure and morphology of these nanoparticles were investigated. The obtained particles showed deep ultraviolet afterglow after charging by X-rays. It has been found that the surface ligand of nanoparticles can greatly affect the deep ultraviolet afterglow because of strong absorption of ligands in this spectral range. Removing the surface ligands greatly boost the intensity of deep ultraviolet afterglow, which benefits the medical application.

研究分野：物理化学、機能物性化学およびその関連分野

キーワード：ナノ粒子 深紫外残光

### 1. 研究開始当初の背景

がんは世界における主要な死亡原因である。がんをはじめとする悪性腫瘍細胞の治療法は、大きく分けて外科手術、薬物療法、放射線療法に大別される。放射線療法は、限局性固形がんの治療に最も効果的な細胞毒性療法として知られている。その有効性はがん患者の約 50~60%が根治的放射線治療を継続して受けているという事実からも明らかである。放射線療法は、放射線の電離作用により生成したフリーラジカルが悪性腫瘍細胞の DNA を損傷させ、悪性腫瘍の成長を遅らせるあるいは縮小させることで治療する方法である。無侵襲性的の視点に立つと放射線療法が最良であるが、被爆に伴う副作用が大きい。放射線の損傷は放射線量に比例することから、治療効果を損なうことなく放射線量を少なくすることが求められている。

この問題を抜本的に解決するために、放射線励起によるエネルギーをナノ粒子内に貯められる材料、そして放射線励起停止後もその貯蔵したエネルギーを数時間にわたって悪性腫瘍細胞へ放射できる「長残光材料」があれば、内部被曝することなく悪性脂肪細胞の治療が行えるのではないかと着想した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、悪性腫瘍の治療のために、X線励起による深紫外残光ナノ粒子を設計・合成することである。また、これらのナノ粒子の深紫外残光強度に影響を与えるパラメータを詳細に調べる。最終的には、放射線治療に向け、強い深紫外線残光特性を示すナノ粒子を開発するための解決策を提供することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 深紫外長残光特性を示すナノ粒子の合成

深紫外長残光特性を示す  $\text{Pr}^{3+}$  をドーブした  $\text{Cs}_2\text{NaYF}_6$  ダブルペロブスカイトナノ粒子を化学合成する。具体的には、単分散の  $\text{Cs}_2\text{NaYF}_6$  ナノ粒子を得るために、チフルオロ酢酸金属前駆体の熱分解を詳細に検討した。また、 $\text{Pr}^{3+}$  をドーブした  $\text{Cs}_2\text{NaYF}_6$  ナノ粒子への K 金属イオンのドーピングも検討した。

ナノ粒子を水溶液に溶解させるために、調製した試料をシリカでコーティングすることを試みた。ナノ粒子を窒素雰囲気中で高温熱処理することで、発光消光中心を部分的に除去する効果的なアプローチを用いた。

#### (2) 合成されたナノ粒子の発光特性の評価

可視光ストークス光ルミネッセンスとアップコンバート深紫外光ルミネッセンススペクトルは、ナノ粒子の予備的な特性評価に用いられた。

該ナノ粒子が放射する長残光の発光波長は DNA の光吸収波長と一致するので、がん細胞の DNA を光損傷させられる。深紫外長残光放射特性は X 線励起後に PL 分光器で評価する。特に、ナノ粒子からの深紫外発光と残光に対するキヤッピング配位子の影響を評価した。

#### (3) これらナノ粒子のバイオメディカル応用に向けた好ましいルートの決定

研究課題(1)と(2)の得られた結果を土台として、これらナノ粒子のバイオメディカルアプリケーションに向けた最適ルートが提案され、今後の研究指針として活用される。

### 4. 研究成果

#### (1) 深紫外長残光特性を示すナノ粒子の合成

金属チフルオロ酢酸前駆体の熱分解により  $\text{Cs}_2\text{NaYF}_6$  ナノ粒子の合成に成功し、均一なナノ粒

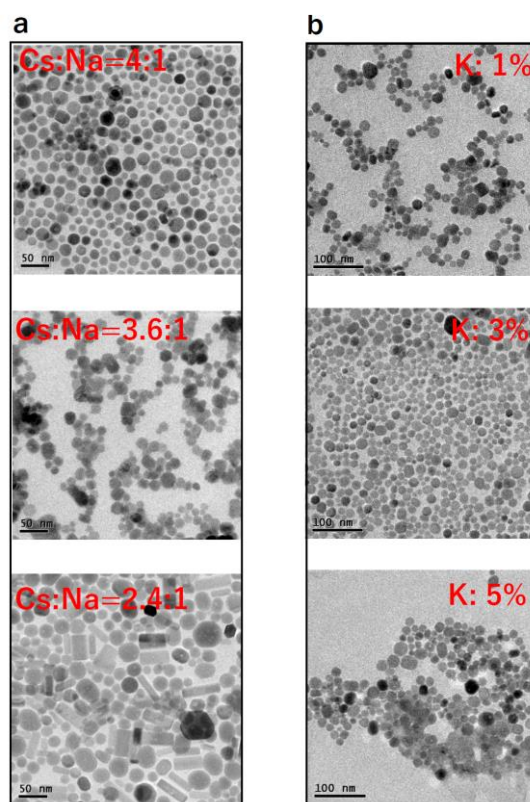


図 1. 異なる条件下で合成したナノ粒子の TEM 画像

子を得るためのキーポイントを把握した。特に、 $\text{Cs}_2\text{NaYF}_6$  ナノ粒子のサイズの均一性は、反応に用いるキャッピング配位子の量と密接に関係していること (図 1a)、K ドーピングがナノ粒子のサイズの均一性に影響を与えること (図 1b) を明らかにした。また、合成直後のナノ粒子へのシリカコーティングを実現した。

(2) 合成されたナノ粒子の光学特性

紫外光と 450 nm の励起光で、それぞれ可視光ストークス発光とアップコンバート深紫外光ルミネッセンスを示すことがわかった (図 2)。合成直後のナノ粒子の発光は、可視光と深紫外光の両方で強いバックグラウンドを示し、発光強度が弱いことが示唆された。

そこで、合成したナノ粒子をアニール処理することで、発光強度を向上

させることができると考えられる。次に、合成したナノ粒子を 700°C でアニールした後、10Gy の X 線を照射した。

興味深いことに、ナノ粒子は強い深紫外線残光を示し、その残光強度はドーピング濃度に関係していることがわかった (図 3)。

重要なことは、K をアフターグローの強度と持続時間が大幅に向上することで、これは、望ましくない構造欠陥

が抑制されたためと考えられる (図 4)。これらの結果から、K+/Pr<sup>3+</sup>共役ナノ粒子の有機配位子を除去した後、不活性雰囲気中で高温アニールすることで、強い残光強度を持つ粒子が得られたと考えられる。

(3) これらナノ粒子のバイオメディカル応用に向けた好ましいルートの決定

上述したように、配位子を剥離し、調製したナノ粒子を熱処理すると、強い深紫外線のアフターグローが得られる。しかし、これらの処理後のナノ粒子は、リン酸等バッファー中において良好な溶解性を示さなかった。

これは当初計画にない想定外の問題であった。この問題を解決し、バッファー中へ溶解させるため、ナノ粒子の表面修飾を試みている。一例を挙げると、ナノ粒子をシリカの殻でコーティングし (図 5)、緩衝液への溶解性を高める実験を進めている。将来的には、このような水溶性ナ

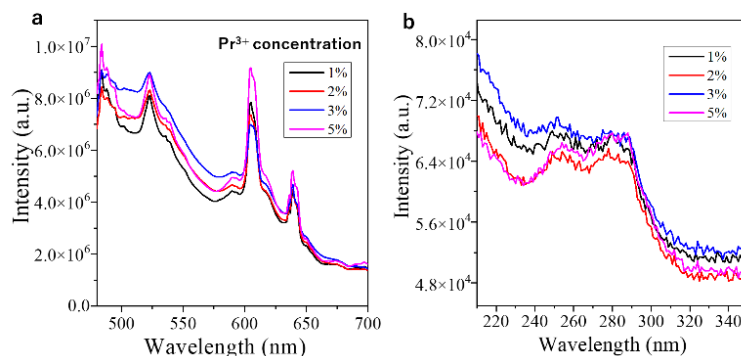


図 2. a) 250 nm 励起の可視光ルミネッセンス b) 450 nm 励起のアップコンバート深紫外光ルミネッセンス

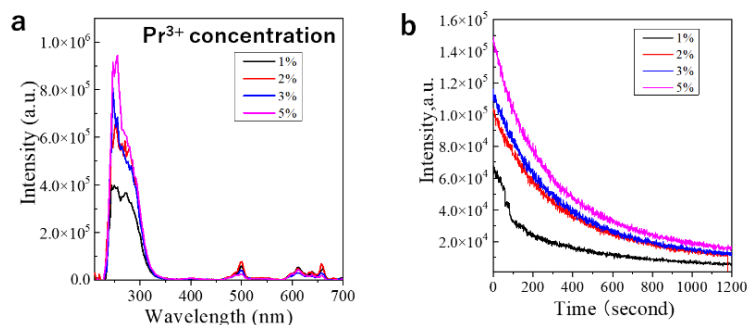


図 3. a) X 線照射停止後 5 分の深紫外アフターグロススペクトル記録 b) Pr<sup>3+</sup>濃度を変えたアニール試料のアフターグロー減衰

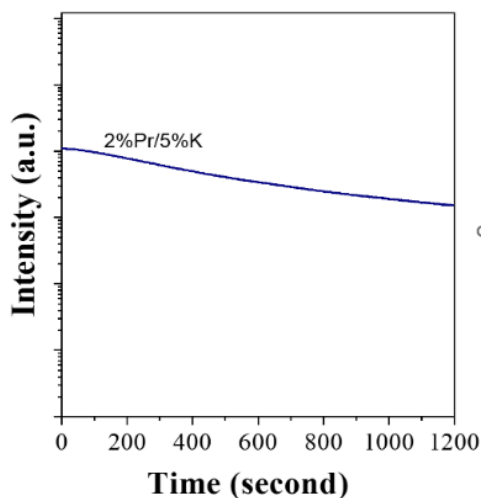
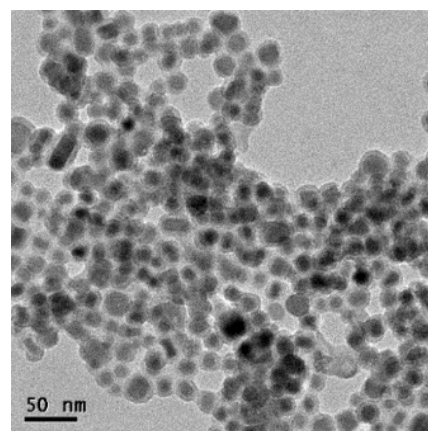


図 4. K<sup>+</sup>と Pr<sup>3+</sup>を共添加した試料のアフターグロー減衰



ドーピングすることで、深紫外

図 5. シリカでコーティングされたナノ粒子の TEM 画像。

ノ粒子をがん治療に利用するための試験を行う計画である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Chen Jia-Kai, Zhang Bin-Bin, Liu Qi, Shirahata Naoto, Mohammed Omar F., Bakr Osman M., Sun Hong-Tao	4. 巻 3
2. 論文標題 Advances and Challenges in Tin Halide Perovskite Nanocrystals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Materials Letters	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmaterialslett.1c00444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Wang Lu-Ming, Chen Jia-Kai, Zhang Bin-Bin, Liu Qi, Zhou Yang, Shu Jie, Wang Zuoshan, Shirahata Naoto, Song Bo, Mohammed Omar F., Bakr Osman M., Sun Hong-Tao	4. 巻 13
2. 論文標題 Phosphatidylcholine-mediated regulation of growth kinetics for colloidal synthesis of cesium tin halide nanocrystals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 16726 ~ 16733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1nr04618g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe Junpei, Yamada Hiroyuki, Sun Hong-Tao, Moronaga Taku, Ishii Yasushi, Shirahata Naoto	4. 巻 4
2. 論文標題 Silicon Quantum Dots for Light-Emitting Diodes Extending to the NIR-II Window	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 11651 ~ 11660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsanm.1c02223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ozbilgin Irem Nur Gamze, Yamazaki Tomohiko, Watanabe Junpei, Sun Hong-Tao, Hanagata Nobutaka, Shirahata Naoto	4. 巻 38
2. 論文標題 Water-Soluble Silicon Quantum Dots toward Fluorescence-Guided Photothermal Nanotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 5188 ~ 5196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c02326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nemoto Kazuhiro, Watanabe Junpei, Sun Hong-Tao, Shirahata Naoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Coherent InP/ZnS core@shell quantum dots with narrow-band green emissions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 9900 ~ 9909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2NR02071H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Hiroyuki, Watanabe Junpei, Nemoto Kazuhiro, Sun Hong-Tao, Shirahata Naoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Postproduction Approach to Enhance the External Quantum Efficiency for Red Light-Emitting Diodes Based on Silicon Nanocrystals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 4314 ~ 4314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano12234314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nemoto Kazuhiro, Watanabe Junpei, Yamada Hiroyuki, Sun Hong-Tao, Shirahata Naoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Impact of coherent core/shell architecture on fast response in InP-based quantum dot photodiodes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nanoscale Advances	6. 最初と最後の頁 907 ~ 915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2na00734g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ali Mohamed A., Winters Wessel M. W., Mohamed Moushira A., Tan Dezhi, Zheng Guojun, Madsen Rasmus S. K., Magdysyuk Oxana V., Diaz Lopez Maria, Cai Biao, Gong Nan, Xu Yijue, Hung Ivan, Gan Zhehong, Sen Sabyasachi, Sun Hong Tao, Bennett Thomas D., Liu Xiaofeng, Yue Yuanzheng, Qiu Jianrong	4. 巻 62
2. 論文標題 Fabrication of Super Sized Metal Inorganic Organic Hybrid Glass with Supramolecular Network via Crystallization Suppressing Approach	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202218094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202218094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hong-Tao Sun
2. 発表標題 Theory-guided design and synthesis of emerging luminescent materials
3. 学会等名 2021 International Conference on Materials: Advanced and Emerging Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hong-Tao Sun
2. 発表標題 Theory-assisted development of emerging luminescent materials: several cases in tin perovskites and UVC persistent phosphors
3. 学会等名 5th International Symposium on Optoelectronics, Materials and Energy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山崎 智彦  (YAMAZAKI Tomohiko)  (50419264)	国立研究開発法人物質・材料研究機構・機能性材料研究拠点・主幹研究員    (82108)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------