

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23540386

研究課題名(和文) 配位子による金 - 磁性ヘテロ構造ナノ粒子の磁気異方性制御と磁気温熱療法への応用

研究課題名(英文) Control of magnetic anisotropy in the gold-magnetic heterostructure nanoparticles using the ligand molecules and application to the magnetic hyperthermia therapy

研究代表者

山本 良之 (Yamamoto, Yoshiyuki)

秋田大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70322120

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)：本研究では金 - 磁性ヘテロ構造ナノ粒子表面の金原子に配位する有機分子によって引き起こされるナノ粒子の磁気特性変化の観測と磁気ハイパーサーミア用発熱担体としてのナノ粒子の応用展開をはかることを目的とし、金 - 酸化鉄ナノ粒子の合成を行ってナノ粒子そのものを変えずに表面を修飾する分子を置換した試料を用いて交流磁場による発熱実験を行った。この結果、金 - 磁性粒子界面の平坦な試料においてオレイルアミンで修飾した粒子に比べ、ジメルカプトコハク酸で修飾した粒子の比吸収率が増大した。これは、粒子表面の修飾分子がナノ粒子の磁気特性に影響を及ぼしていることを示唆しており、界面が重要であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to observe the change of magnetic properties in the gold-magnetic heterostructure nanoparticles induced by the coordination of organic molecule on the surface gold atoms and develop the nanoparticles as a heating mediator for the magnetic hyperthermia therapy. Gold-iron oxide nanoparticles with gold-magnetic hetero interface were synthesized and capping oleylamine molecule was exchanged by dimercaptosuccinic acid while magnetic core nanoparticle was unchanged. Magnetic heating experiments showed that the increase of specific absorption rate for the nanoparticles capped with dimercaptosuccinic acid compared to the ones with oleylamine. These results imply that magnetic properties of heterostructure nanoparticles are influenced by the capping molecule and the importance of roughness at the interface is revealed.

研究分野：磁性

キーワード：磁性 ナノ材料 物性実験 表面・界面物性 金属物性

1. 研究開始当初の背景

ガン細胞が熱に弱いことを利用した、温熱療法（ハイパーサーミア）が外科治療、化学療法、放射線治療、免疫療法につづいた第5のガン治療として近年注目を集めている。最近では、流体状の磁性ナノ粒子を血管から導入してガン細胞に選択的に取り込ませ、外部から高周波磁場を印加することで、ナノ粒子の磁気緩和に起因した交番磁場エネルギーの熱散逸でガン細胞だけを加熱して死滅させる磁気ハイパーサーミアの研究開発が行われており、発熱担体となる磁性体としては、生体との親和性を考慮して、10 nm 程度の粒子径をもった酸化鉄超常磁性ナノ粒子が主に研究されている。癌細胞を死滅させるためには、ナノ粒子を直接体内に取り込ませなければならないため、毒性が低く、なるべく少量で効率よく発熱し、排出されやすい性質が必要である。酸化鉄ナノ粒子は鉄を主成分としているため毒性が低く、生体との親和性が良いが、発熱量の指標となる比吸収率が他の磁性体と比べてそれほど高くない。このため実際の治療に用いられる場合には、投与量を多くするか、投与量を少なくして大きな外部磁場が高周波をかける必要がある。いずれの方法も人体には悪影響であるため、より比吸収率の高いナノ粒子磁性材料を開発することができれば投与量を減らすことができ、患者の負担は軽くなるはずである。超常磁性ナノ粒子の場合、発熱は主に磁化のネール緩和機構によって生じ、比吸収率はナノ粒子の粒子径や磁気異方性、飽和磁化に依存するため、発熱体となる磁気ナノ粒子の特性、特に磁気異方性と飽和磁化の最適化が求められている。しかし、磁気異方性の大きな磁性体はコバルトなどの人体に有害な元素を含むものが多いという問題があった。

一方、バイオサイエンスにおいて生体分子との親和性が高く、適当な分子で表面修飾することでたんぱく質や DNA など様々な分子に結合することができる金ナノ粒子が近年盛んに使用されるようになってきている。しかしながら、金は典型的な非磁性金属であるため、磁気ハイパーサーミアの用途ではこれまで検討されることはなかった。これまでに、研究代表者らのグループでは粒子径が 2 nm 程度の貴金属ナノ粒子がバルクの状態で非磁性であるにもかかわらず超常磁性的に振る舞うことを見出し、元素選択的な磁気測定手法である X 線磁気円二色性の実験で、金ナノ粒子に発現する磁性が確かに金原子より生じていることを明らかにした。さらにチオール基のような金表面と共有結合状の強固な吸着を示す分子や、アミノ基などの極性官能基をもった分子で被覆した金ナノ粒子の方で磁化の大きさに変化が生じることをマクロな磁化測定により報告している。つまり、金ナノ粒子では金原子と配位子間の電子移動、あるいは分極した官能基と金原子間の電気双極子場によって、磁気異方性などの磁性

が制御され得ることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究では以上の経緯から着想し、磁性ナノ粒子と金ナノ粒子とが接合して界面をもったヘテロ構造ナノ粒子を合成し、金表面を有機分子で修飾することで金表面に誘起される磁気異方性への有機分子修飾の効果を明らかにし、その制御手法を確立して磁気ハイパーサーミア用ナノ粒子の開発に適用することを目的とする。具体的には金を外殻、マグネタイトなどの磁性ナノ粒子を内殻としたコア-シェル型ナノ粒子や金と磁性ナノ粒子を異種 2 原子分子状に接合したダイマー型ナノ粒子を想定して合成を行い、アミン、チオールなどの官能基の異なる様々な有機分子で同一試料の金表面を修飾し、金表面層に誘起された磁気異方性をヘテロ構造ナノ粒子全体の磁気特性変化として発現させ、ハイパーサーミア用担体としての磁性ナノ粒子の開発を行う。

3. 研究の方法

粒径を制御した酸化鉄ナノ粒子の合成を行うために、まずオクチルエーテルを溶媒として、オレイン酸とオレイルアミン存在下で鉄ペンタカルボニルの高温熱分解法によって核となる鉄ナノ粒子の合成を行った。鉄ナノ粒子を種として鉄オレートを加えて加熱し鉄ナノ粒子を成長させて、さらにトリメチルアミン N オキシドを加えて加熱し酸化させることで酸化鉄ナノ粒子を得た。合成したナノ粒子はエタノールによる沈殿と遠心分離によって精製を行った。

次に合成した酸化鉄ナノ粒子を用いて、金アセチルアセトネートとフェニルエーテル中で混合加熱し、オレイン酸とオレイルアミン存在下で 1,2-ヘキサデカンジオールによる還元で酸化鉄ナノ粒子表面を金でコートして金-酸化鉄コアシェル構造ナノ粒子の合成を行った。

また、あらかじめ金ナノ粒子の合成を行い、その金ナノ粒子と鉄の前駆体を混合加熱して金ナノ粒子表面上に酸化鉄を成長させる手法で、ダイマー構造ナノ粒子の合成も行った。あらかじめ合成しておく金ナノ粒子の合成法としては様々な方法がこれまでに報告されているが、本研究では塩化金酸を前駆体、オレイルアミンを修飾分子とし、tert-ブチルアミンボラン複合体を還元剤として用いた還元法による合成法を用いた。

合成直後の粒子はオレイルアミンで表面修飾されているが、ジメチルスルホキシド中でジメルカプトコハク酸 (DMSA) と混合し 24 時間攪拌することで修飾分子の置換を行った。

合成したナノ粒子の形態観察は透過型電

子顕微鏡で行い、画像からランダムに 200 個以上の粒子を測定し、サイズごとに分級したヒストグラムを作成する。作成したヒストグラムを、対数正規分布関数を用いてフィッティングし平均粒子径 d_0 と分布パラメータ σ を求めた。

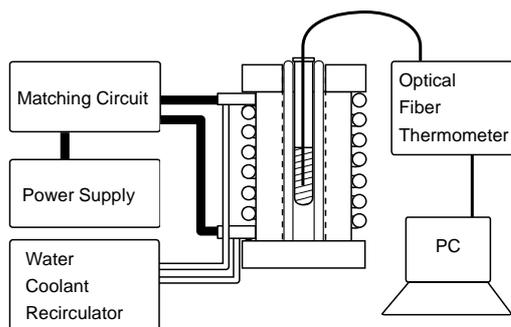


図 1 交流磁場による粒子の磁気加熱装置

交流磁場下での粒子の発熱実験には図 1 に示す実験装置を用いた。高周波電源は整合器を介し、銅パイプ(直径 6 mm, 内径 4 mm) でできた直径 20 mm のソレノイドコイルにつながっており、周波数が 0.2~3 MHz で可変、300 W までの投入電力で交流磁場をコイル内部に発生させている。コイルを巻いているボbin は渦電流発熱を防ぐためにポリプロピレンで製作し、内部にはガラス製の断熱二重層を設け、さらに内側にナノ粒子を 1 mL の溶媒で分散した懸濁液をいれた試験管を設置した。懸濁液の温度上昇は交流磁場下でもそれ自身が発熱しない非磁性の蛍光式光ファイバー温度計で計測し、温度の時間変化を 1 秒ごとに PC で収集した。また、コイルには冷却水を循環させ、コイルを流れる大電流によって発生するジュール熱の影響を防いでいる。なお、ナノ粒子のっていない溶媒のみで交流磁場を印加しても温度上昇のないことを確認している。溶液温度の時間変化は周囲との断熱が完全でない場合、周囲への熱緩和曲線となる。

粒子の発熱能力を表す量として、比吸収率 (SAR: Specific Absorption Rate) がある。これは材料の単位質量、単位時間あたりの電磁場エネルギーの吸収量、すなわち発熱を表し、交流磁場を印可した時刻での温度上昇率(加熱速度)に粒子懸濁液の熱容量を乗じて粒子の質量で割ったもので定義される。SAR は昇温曲線中の交流磁場印可開始時刻近傍のデータを線形フィッティングすることで得た。

4. 研究成果

(1) 酸化鉄ナノ粒子の SAR の粒径変化

本研究でヘテロ構造ナノ粒子の磁性粒子部分に用いる酸化鉄ナノ粒子について、まず

SAR の粒径依存性を調べた。3. で述べた手法を用い、8~15 nm の間で約 1 nm 刻みで平均粒径を制御し、分布パラメータの小さな酸化鉄ナノ粒子を合成することに成功した。

ナノ粒子に外部から交流磁場をかけた場合、磁場に対する磁化の遅れ(交流磁化率の虚部)が損失となり、そのエネルギーが熱へと変わる。超常磁性を示す微粒子に外部磁場をかけると微粒子の磁化が磁場方向に配向するが、瞬時に揃うわけではなく、ある特性時間をもった緩和過程となる。磁気異方性エネルギーが熱エネルギーにくらべて十分小さい場合、磁化ベクトルは粒子に対して自由に回転する。この場合、粒子は回転せずに磁化ベクトルが外部磁場方向に緩和していくがこれをネール緩和とよぶ。一方、熱エネルギーにくらべて磁気異方性エネルギーが大きく磁化が粒子に固定されている場合で、溶媒分子によるブラウン回転運動によって粒子が回転し各粒子の磁化が配向していく過程はブラウン緩和とよばれる。これらの過程は粒子の体積、つまり粒径や飽和磁化、磁気異方性定数などの磁性体の物性に複雑に依存しているため、理論予測によると、SAR には効率が最大となる最適な粒径が存在し、酸化鉄(マグネタイト)の場合それは 13 nm 付近となる。発熱能力の粒径依存性を調べるため酸化鉄ナノ粒子の SAR の粒径依存性の計算を行った。計算パラメータにはバルクのマグネタイトと溶媒となるヘキサン、テトラデカンの物性値を用いた。外部磁場は 4.0 kA/m, 600 kHz, 温度は室温 $T=293$ K とし、粒径が分布をもった多分散粒子(分散パラメータ $\sigma=0.07$)であると仮定して計算を行った結果を図 2 に実線(溶媒:ヘキサン)、破線(溶媒:テトラデカン)で表した。あわせて各溶媒に分散した粒子に対する実験値を黒丸と白三角で示す。

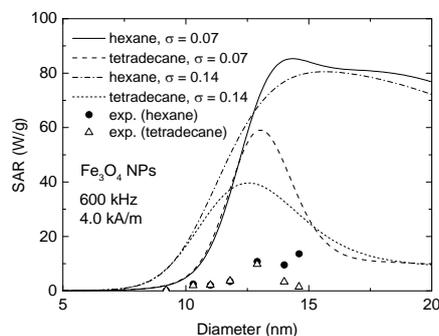


図 2 酸化鉄ナノ粒子粒径に対する SAR の実験値と計算値

この図から、酸化鉄ナノ粒子の最大 SAR は粒子直径が約 13 nm 付近で得られることが

分かる。また、溶媒として粘性の高いテトラデカンを用いた場合の結果から、SAR は約 12 nm まで溶媒粘性によらないことが分かる。これは、ネール緩和時間がこの領域でブラウン緩和時間よりも短く、実効緩和時間がネール緩和に支配されていることを示している。また、試料中で最大の粒径分散である分散パラメータ $\sigma = 0.14$ で計算した結果を一点鎖線（溶媒：ヘキサン）、点線（溶媒：テトラデカン）で表した。最大の SAR は多分散性を反映して約 30%低下したが、それでも同じプロットに示したように、実験値と計算値との差は数倍にも及び定量的に実験結果を説明することはできない。

ナノメートルサイズの粒子では、構成原子に対する表面原子の割合が大きく、表面原子の磁気秩序が不安定となるため、粒子表面で磁気モーメントが失われた層、いわゆるデッドレイヤーが報告されることが多い。実験値が計算値と大きく異なる理由として、デッドレイヤーの存在によって粒子の磁化が小さくなり、その結果発熱能力が下がっていることが考えられる。実際に粒子の磁化測定を行った結果、その値はバルク値の半分以下に及び試料もあった。そこで、デッドレイヤーの厚みを考慮して、磁気的な粒子直径を置き換えることにより同様の計算を行ったところ、各試料の分散パラメータを考慮すると実験値の振舞いを説明することができた。

本研究で使用した酸化鉄ナノ粒子の合成手法ではまず種となる 10 nm 程度の粒子を熱分解によって合成し、そこに鉄オレートを加えて粒子表面に原子 1 層レベルで成長させて粒径を 1 nm の大きさに制御して合成した。高分解能透過型電子顕微鏡像では、粒子全体にわたって格子縞が観測されるため、粒子は単結晶であり、多結晶粒子のような粒界に起因したひずみ等による飽和磁化の減少は考えにくい。しかし、構造評価で評価された粒径と分散パラメータは磁気的な粒径と分散パラメータに必ずしも一致せず、磁気特性は種結晶をもとに段階的に成長させる本合成法に起因して結晶に極めて小さなひずみを生じさせ、磁気的にフラストレートした層をつくる原因となったことが考えられる。ハイパーサーミアのヒーターとしての性能を最大化させるために酸化鉄ナノ粒子に求められるのは、粒径の最適化と単分散性向上であると考えられてきたが、それだけでは不十分であり、磁気特性の劣化を防ぐために、合成法についても検討する必要があることが明らかとなった。

(2) コアシェル型金 - 酸化鉄ナノ粒子

あらかじめ合成した酸化鉄ナノ粒子表面に金をコートする手法を用いて、酸化鉄ナノ

粒子をコア、1 nm 程度の厚さの金をシェルにもつコアシェル型ナノ粒子の合成に成功した。合成した試料を用いて交流磁場下での加熱実験を行ったところ、金でコートする前の酸化鉄ナノ粒子に比べ 1/5 程度と著しく低い SAR が観測された。磁化測定によっても飽和磁化が減少していることが確認され、酸化鉄表面と金接合界面のラフネスによって、金コート前に比べて酸化鉄ナノ粒子の磁性が失われていることが分かった。また、図 3 に示す交流帯磁率測定によっても、帯磁率の虚部に金コートする前の酸化鉄ナノ粒子と金コート後に修飾分子を変化させたナノ粒子に本質的に違いはなく、磁気異方性の変化の発現は見られないことが分かった。このため、本研究ではこれ以後、この型の粒子の合成を打ち切った。

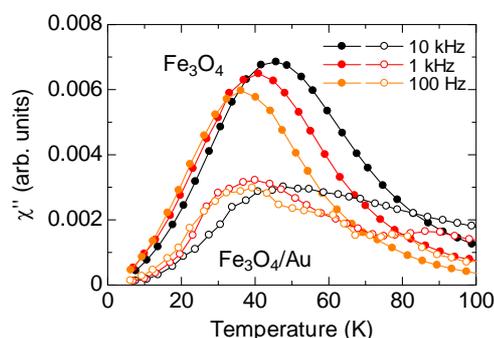


図 3 酸化鉄ナノ粒子と金 - 酸化鉄コアシェル型ナノ粒子に対する交流帯磁率の虚部の温度依存性

(3) ダイマー型金 - 酸化鉄ナノ粒子

まず、あらかじめ合成した金ナノ粒子表面に成長させる酸化鉄ナノ粒子の材料となる、鉄の前駆体として鉄ペンタカルボニルを用いる方法で合成を行い、ダイマー型ナノ粒子を得ることに成功した（以後合成法 A とする）。しかし、この方法では(1)で指摘したように酸化鉄の成長がエピタキシャル的でないため粒子接合面でひずみが生じやすくなり、粒子界面において応力が生じた結果、それが磁化の低下につながるものが考えられる。そこで、鉄の前駆体として鉄(III)アセチルアセトネートを用いて金ナノ粒子を酸化鉄ナノ粒子と異方的に接合したダイマー構造の金 - 酸化鉄ナノ粒子を合成した（以後合成法 B とする）。

図 4 から分かるように、合成法 B で得た酸化鉄ナノ粒子は結晶面（ファセット）をもつ多面体状構造をしており、金ナノ粒子表面から酸化鉄ナノ粒子が異方的にエピタキシャル成長していて、磁化の低下を防ぐことが予測される。磁気発熱実験を行ったところ、A の方法で合成した粒子は SAR が低く、オレイルアミンで修飾された粒子と DMSA で修飾された粒子の両方とも同程度の SAR を示し

たことに対し、Bの方法で合成した多面体形状の酸化鉄ナノ粒子試料は明らかにオレイルアミン修飾粒子より DMSA 修飾粒子の方の SAR が高いことが分かった。この原因について现阶段では明らかではないが、合成法 A による試料では球状の酸化鉄粒子であるが結晶性が悪いのに対し、合成法 B では多面体形状で表面にファセットが露わになった酸化鉄粒子であるため結晶性が良く、界面状態が改善されているため金に配位する修飾分子が酸化鉄粒子の磁性に効果的に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

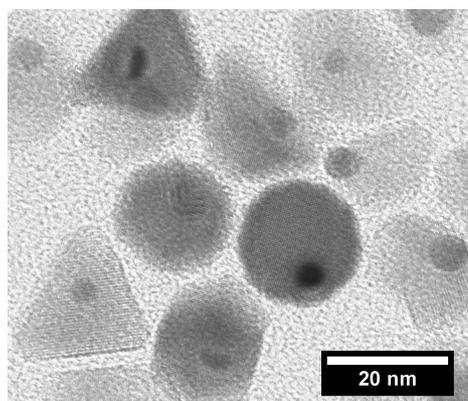


図4 金-酸化鉄ダイマー型ナノ粒子の透過型顕微鏡像

粒子の合成方法を変えることで、表面異方性や粒子界面のひずみにおける問題点を改善した多面体形状のヘテロダイマーナノ粒子を合成し、特性評価の結果、粒子表面修飾分子の置換による SAR の変化を観測した。今後は、形状を制御したナノ粒子の合成を試み、ファセットと磁気特性の関係について詳しく調べることが課題である。

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)

Y. Yamamoto, K. Horiuchi, M. Takeuchi, N. Tanaka, R. Aihara, N. Takeuchi, S. Fujita, Size dependence study on magnetic heating properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles suspension, J. Appl. Phys. 118 (2014) 123906-1-7., 査読有,
DOI: [10.1063/1.4896369](https://doi.org/10.1063/1.4896369)

J. Islam, Y. Yamamoto, E. Shikoh, A. Fujiwara, H. Hori, Si Interlayer Thickness Dependence of Hysteresis Loop in Co/Si/Co/GaAs(001), J. Sci. Res. 4(2012) 561-567., 査読有,
DOI: [10.3329/jsr.v4i3.10852](https://doi.org/10.3329/jsr.v4i3.10852)

M. Suzuki, N. Kawamura, H. Miyagawa, J. S. Garitaonandia, Y. Yamamoto, H. Hori, Measurement of a Pauli and Orbital Paramagnetic State in Bulk Gold Using X-ray Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy, Phys. Rev. Lett. 108 (2012) 047201-1-5., 査読有,
DOI: [10.1103/PhysRevLett.108.047201](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.108.047201)

〔学会発表〕(計 4 件)

山本良之、日向宏高、常前孝彰、入枝孝憲、長澤洋介、金-酸化鉄ヘテロ構造ナノ粒子の磁性と磁気温熱特性、日本物理学会第 68 回年次大会、2013 年 3 月 26 日、広島大学(広島県、東広島市)

吉原 義浩、松尾 晶、川崎 英也、山本良之、金道 浩一、齊藤 正、稲田 貢、DMF に保護された金ナノクラスタの磁気特性、第 73 回応用物理学会学術講演会、2012 年 9 月 12 日、愛媛大学(愛媛県、松山市)

山本良之、堀内公平、竹内昌宏、田中直樹、磁気光学効果によるフェライトナノ粒子の交流帯磁率測定、日本物理学会第 67 回年次大会、2012 年 3 月 24 日、関西学院大学(兵庫県、西宮市)

山本良之、堀内公平、竹内昌宏、田中直樹、マグネタイト-金コアシェル型ナノ粒子の磁性と磁気温熱特性、日本物理学会 2011 年秋季大会、2011 年 9 月 21 日、富山大学(富山県、富山市)

〔図書〕(計 1 件)

日本放射光学会編、山本良之他分担執筆、「放射光が解き明かす驚異のナノ世界」講談社 全 276 ページ、2011 年 9 月 20 日発行、pp. 174-176

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 良之 (YAMAMOTO Yoshiyuki)
秋田大学・工学資源学研究所・准教授
研究者番号：70322120