



平成19年度研究概要

(KAST Annual Research Report, 2007)

平成 20 年 7 月

(財)神奈川科学技術アカデミー

Kanagawa Academy of Science and Technology

平成19年度研究概要

(KAST Annual Research Report, 2007)

平成 20 年 7 月

(財)神奈川科学技術アカデミー

Kanagawa Academy of Science and Technology

平成19年度研究概要目次

長谷川「ナノ光磁気デバイス」プロジェクト

総括

プロジェクトリーダー 長谷川哲也	1
ガラス上への Nb ドープ TiO ₂ (TNO) 薄膜のスパッタ成膜 山田 直臣	4
大気アニールによる TiO ₂ 系透明導電薄膜の作製 中尾 祥一郎	8
アナターゼ型 Nb _x Ti _{1-x} O ₂ の光学的有効質量の結晶異方性 廣瀬 靖	12
EuTiO ₃ のエピタキシャル成長 一杉 太郎、畑林 邦忠	15
LiCoO ₂ 薄膜のエピタキシャル成長 一杉 太郎、鶴浜 哲一	17
アナターゼ型 TiO ₂ の室温エピタキシャル成長 一杉 太郎、奥本 高行	19
業績	21

横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト

総括

プロジェクトリーダー 横山 昌幸	25
カンプトテシン内包高分子ミセルの作製 原田 佳子	29
Am80および LE540封入高分子ミセルの調製と放出性評価 佐藤 琢	32
アドリアマイシン封入高分子ミセルと CED 法を組み合わせた脳腫瘍化学療法の開発と抗がん活性評価 西原 正通	36
高分子ミセル型 MRI 造影剤の開発 白石 貢一	40
業績	44

原「エコ固体酸触媒」プロジェクト

総括

プロジェクトリーダー 原 亨和	47
セルロース糖化を目的としたカーボン系固体酸の開発 北野 政明	49
セルロース糖化におけるカーボン系固体酸触媒の性能評価 山口 大造	52
業績	55

重点研究室 マイクロ化学グループ

総括

グループリーダー 北森 武彦	57
拡張ナノ空間を利用した免疫分析法 (ELISA 法) の開発 馬渡 和真	59
クリーンルーム中のアンモニア分析システムの開発 青田 新	61
液滴分散を用いる高速抽出チップの開発 火原 彰秀	63
拡張ナノ空間内における気液相転移現象の解明 塚原 剛彦	65
業績	67

重点研究室 光機能材料グループ

総括

グループリーダー 益田 秀樹	75
EB 描画にもとづく微細規則パターンの形成とポーラスアルミナ作製への応用 益田 秀樹、西尾 和之	78
高規則性ポーラスアルミナを鋳型とするナノインプリント 柳下 崇	81
高規則性金属ナノドットアレーの SERS 応用 近藤 敏彰、益田 秀樹	84
ポーラスアルミナを用いた膜乳化による単分散微粒子の形成 柳下 崇	87
業績	89

重点研究室 ナノフォトバイオグループ

総括

グループリーダー	鈴木 孝治	93
ナノ蛍光相関分光法の開発	斎木 敏治	95
金属ナノ基板光増強センサチップの製作	三木 則尚	97
業績		99

重点研究室 光触媒グループ

総括

グループリーダー	藤嶋 昭	101
Highly Ordered TiO ₂ Nanotube Arrays with Controllable Length for Photoelectrocatalytic Degradation of Phenol	Zhaoyue Liu	106
酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版の開発	西本 俊介	110
酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版の開発	中田 一弥	112
ZnO ダイレクトパターニングを用いた金属微細配線の形成	河野 広希	115
感光性酸化チタンゲル膜の合成とその応用	宇田川敬造	118
超撥水表面上における空気層保持能力の評価方法の検討と、 液滴転落挙動への粘性抵抗力の寄与	酒井 宗寿、中島 章	120
光触媒反応による抗ウイルス評価試験方法の確立	中野 竜一、石黒 斉	123
業績		126

長谷川「ナノ光磁気デバイス」

研究期間：平成 15 年 10 月～平成 20 年 9 月

長谷川「ナノ光磁気デバイス」プロジェクト

プロジェクトリーダー 長谷川 哲也

【基本構想】

エレクトロニクスは現代社会を支えるバックボーンの一つであり、その発展なしに我が国の将来は語れないといっても過言ではない。しかし、エレクトロニクスに対する要求は、単なる高集積化、高性能化にとどまらず、ますます複雑かつ多様化しており、現有技術の延長ではその実現は困難になってきている。このような状況下で近年、デバイスを構成する電子材料そのものの開発に大きな期待が集まっている。なぜならば、新しい原理に基づく新機能の出現は常に大きなブレイクスルーをもたらすからである。

本研究プロジェクトでは、特異な光特性、電気特性、磁性を示す新材料の開発、ならびにそれを用いたプロトタイプデバイスの作製を目的とする。具体的には、可視光に対して透明かつ高い電気伝導性を示す透明導電体、可視領域で巨大な磁気光学効果を示す光アイソレータ、抵抗メモリなどをターゲットとする。

1. 平成 19 年度の研究目的

プロジェクト 5 年目となる平成 19 年度は、以下の各項目を重点課題として研究開発を行った。

- (1) ニオブ添加二酸化チタン薄膜の透明導電体としての応用にむけたプロセス開発
- (2) ニオブ添加二酸化チタン薄膜の電導機構解明
- (3) 二酸化チタンをベースとした新たな電子機能の開拓
- (4) 機能性酸化物デバイスの作製にむけたエピタキシャル薄膜作製技術の開発

二酸化チタン(TiO_2)は光触媒として実用化が進んでおり、活発に研究が繰り広げられている。一方、エレクトロニクス材料としての研究は驚くほど少なく、輸送特性やバンド構造など不明な点も多い。本プロジェクトでは、アナターゼ型二酸化チタンにニオブを添加した薄膜($\text{Ti}_{1-x}\text{Nb}_x\text{O}_2$; TNO)をパルスレーザー蒸着(PLD)法により合成したところ、電気抵抗が大幅に減少することを見出した。これは、+5 価のニオブが+4 価のチタンを置換することで n 型キャリアが生じたためと考えられる。ニオブ添加量が数%程度であれば、可視光領域の透過率は高く、透明導電体としての応用が期待される。

現在、透明導電体としては、スズ添加酸化インジウム(ITO)が主に用いられているが、主要構成元素であるインジウムはいわゆる希少元素であり、資源の枯渇が危惧されている。このため、ITO の代替材料の開発が急務となっている。本プロジェクトで発見したニオブ(Nb)添加二酸化チタンはチタンを主成分としており、資源面での心配はない。また、透明導電体としての特性も、ほぼ ITO に匹敵することから、ITO 代替材料の有力な候補の一つであると考えられる。実際、上記二酸化チタンをベースとする透明導電体の開発は、文部科学省「元素戦略プロジェクト」の一つに採択された。

透明導電体としての応用を考えた場合、当然ガラスやブ

ラスチックなどの安価な基板上に、大面積の膜を作製する必要がある。そこで、旭硝子リサーチコラボレーション制度主導の下、大面積成膜が可能でかつ実用法でもあるスパッタリングを用い、ガラス基板上への成膜を試みた。従来の研究から、一旦アモルファス体を合成し、これを還元雰囲気下でアニールして結晶化させることで、透明導電性に優れた膜が得られることがわかっている。平成 19 年度はこのプロセスをさらに改良し、アモルファス体を 2 層構造とすることで、実用レベルに迫る特性が得られることを見出した。

実用化への取り組みと平行して、基礎研究にも重点を置いた。二酸化チタンは d 電子系であるため異方性を持ち、これが多結晶体の電気伝導に大きく関わっている可能性がある。そこで、アナターゼの c 軸が膜面に対して傾いた(012)配向エピタキシャル薄膜を合成し、異方性を評価した。その結果、c 軸方向の有効質量は a 軸方向に比べ、4~7 倍程度大きいことを見出した。この結果は、多結晶膜の導電性を高めるには、配向制御が重要であることを示している。

一方、二酸化チタンをベースとした強磁性性についても同時に研究を進めた。コバルトを添加した二酸化チタンが室温で強磁性を示すことはすでにわかっていたが、強磁性/非磁性の境界はかなりキャリア濃度の低い領域に存在するため、相境界近傍の試料合成が難しく、伝導性とどのように関係しているかが不明であった。そこで、よりキャリア濃度の高い領域で相転移を示す鉄添加系に注目し、伝導性と磁性との関係を調べた。

さらに、様々なエレクトロニクスデバイス構築を念頭におき、機能性酸化物薄膜 (LiCoO_2 , EuTiO_3 など) のエピタキシャル成長にも取り組んだ。

2. 平成 19 年度の研究成果

以下に挙げるのは、平成 19 年度の具体的な研究成果である。

(1) ニオブ添加二酸化チタン薄膜の透明導電体としての応用にむけたプロセス開発

様々な条件下で作製したアモルファス薄膜を高温アニールにより結晶化させ、その特性を比較したところ、アモルファス体中の酸素量が非常に重要なパラメータであることが判明した。すなわち、アモルファス体中の酸素量が多いほど結晶性は向上するが、一方で、導電性は低下する。このジレンマを解消するため、高酸素量のアモルファスの上に低酸素量のアモルファスを堆積させる2段階成膜法を考案した。ここで、高酸素量アモルファス層はシード層として働くため、結晶性、導電性に優れた膜が得られると期待される。実際に上記プロセスを用いることにより、手抵抗率 $6.5 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ 、可視光透過率 60~80% を達成した。

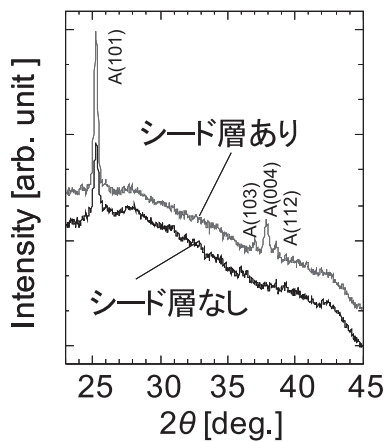


図1. シード層によるXRDパターンの変化

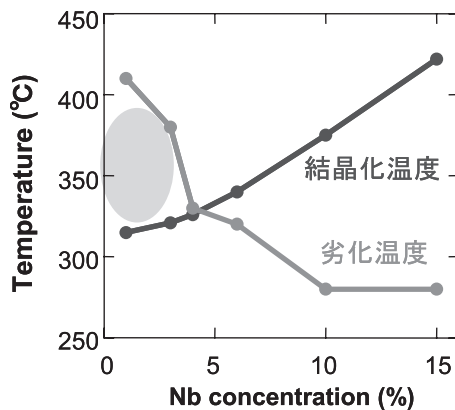


図2. 結晶化温度と劣化温度のNb量依存性

ところで、アモルファスの結晶化により低抵抗の膜を得るには、これまで還元雰囲気（水素あるいは真空）でのアニールが不可欠であった。実用上は、よりマイルドな条件下でのアニールが要求されることから、大気中でのアニールについて検討した。その結果、アモルファスの結晶化には、2つの特性温度が存在することがわかった。1つは結

晶化温度であり、Nb量の増加とともに単調に増加する。もう1つは劣化温度であり、高温側では結晶の抵抗が急激に増大し、冷却しても元には戻らない。劣化温度は、Nb量とともに減少するため、低Nb量側に、劣化温度 > 結晶化温度となる領域が存在する。この条件であれば、大気アニールでも低抵抗の膜が得られることを見出した。また、低Nb量の層を上部の保護層として使用することにより、 $10^{-4} \Omega\text{cm}$ 台の抵抗率を実現した。

(2) ニオブ添加二酸化チタン薄膜の電導機構解明

PLD法を用い、 LaAlO_3 (110)基板上に、TNO(012)配向エピタキシャル薄膜を合成した。膜面に垂直および平行の偏光による光学スペクトルを測定し、Drudeモデルを用いて解析することにより、有効質量の異方性を見積もった。その結果、a軸方向の有効質量はNb量によらずほぼ一定値 $\sim 0.5 m_e$ であることがわかった。この値は、従来型透明導電体と比べ遜色ない。一方、c軸方向の有効質量はNb量の増加につれ増大し、異方性 m_c/m_a は4~7倍程度であった。従って、導電性多結晶膜を得るには、配向制御が重要である。

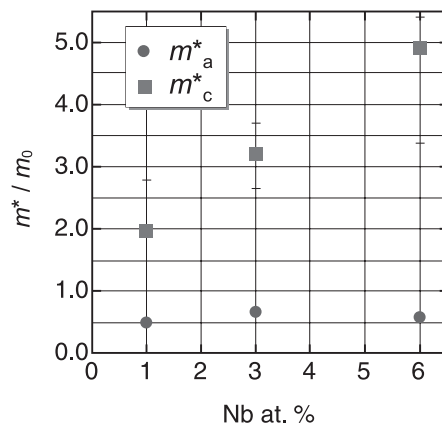


図3. 有効質量の異方性

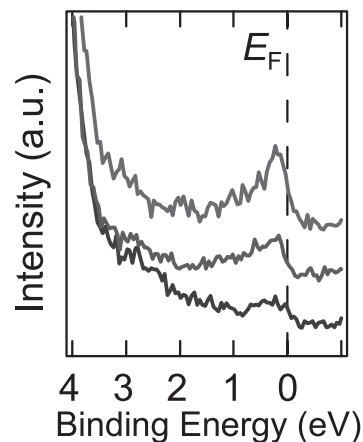


図4. TNOの共鳴光電子分光

TiO₂ エピタキシャル膜を酸素中でアニールすると抵抗が急激に増大することが、この原因を探るため、放射光電子分光測定を行った。その結果、絶縁体化した試料では、価電子帯直上に新たな準位が出現していることを見出した。第1原理計算との比較から、この準位は、Nb 周囲の過剰酸素による不純物準位であると同定した。従って、酸素アニールにより、Nb 近傍に過剰酸素が導入され、これがキャリアをトラップするため絶縁体化すると考えられる。

(3) 二酸化チタンをベースとした新たな電子機能の開拓

透明導電体用の新たなドーパンドの探索を目的とし、PLD 法により、W を添加したアナターゼ型二酸化チタン薄膜を作製し、その輸送特性を評価した。その結果、室温でのキャリア濃度 $1.9 \times 10^{20} \text{ cm}^{-3}$ 、移動度 $11 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ 、抵抗率 $2 \times 10^{-3} \Omega\text{cm}$ という値を得た。抵抗率は、Nb 添加系に比べ約一桁低いが、その主な原因は、キャリア濃度の低さにある（移動度は半分程度）。すなわち、予想に反し、十分な量のキャリアが生成されていない。この原因は現在のところ不明であるが、W がクラスタリングなどにより、深い不純物準位を形成している可能性がある。今後は、活性化率の向上が急務である。

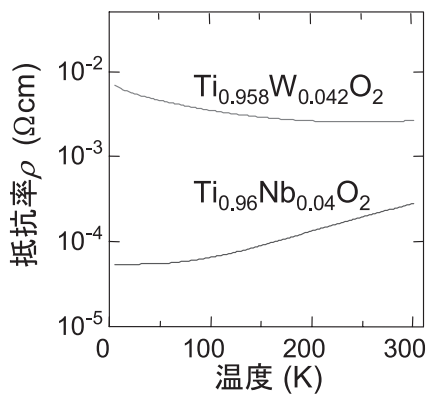


図5. Nb および W を添加した TiO₂ の電気抵抗

次に、遷移金属を添加した二酸化チタンにおける強磁性発現メカニズムについて検討した。Co や Fe を添加した二酸化チタンは室温強磁性を示し、磁気デバイスへの応用が期待されるが、磁性の制御に向け、強磁性発現メカニズムの解明が待たれていた。様々な酸素分圧(P_{O₂})下で Fe 添加に酸化チタン薄膜を PLD 合成し、その磁性および輸送特性を評価したところ、P_{O₂} ~ 10⁻⁶ Torr よりも低酸素分圧側で強磁性が出現し、同時に導電性も急激に増大することを見出した。この振る舞いは、磁気ポーラロンによる強磁性発現を指示する。すなわち、酸素欠損に束縛された電子が周囲の Fe イオンと反強磁性的に相互作用して磁気ポーラロンを形成し、ポーラロン同士が重なり合うことで、強磁性ならびに電導性が生じる。Nb を共添加してキャリア濃度を増大させても、上記相境界は変化しないことから、キャ

リア誘起による強磁性モデルは明確に否定された。

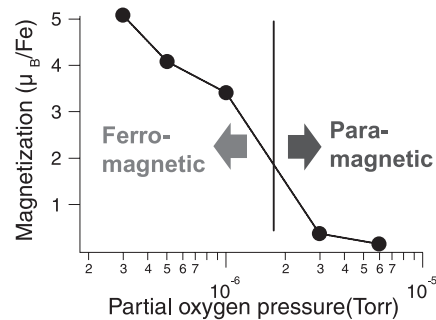
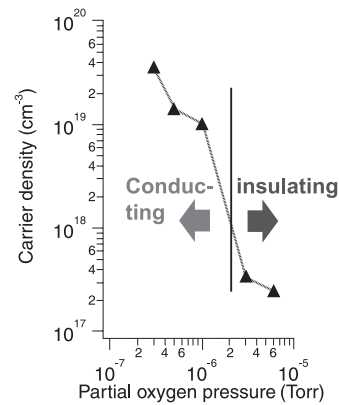


図6. Fe を添加した TiO₂ のキャリア濃度と磁性

(4) 機能性酸化物デバイスの作製にむけたエピタキシャル薄膜作製技術の開発

様々なエレクトロニクスデバイスの構築を目的とし、機能性酸化物薄膜のエピタキシャル成長に取り組んだ。

EuTiO₃ は、基板からの格子歪を利用することで、マルチフェロイック物性が期待されている。PLD 法により、SrTiO₃ 基板上に同薄膜を作製したところ、P_{O₂} = 1 × 10⁻⁸ Torr においてエピタキシャル成長を確認した。薄膜成長中に明確な RHEED 振動を観察できたことから、レイヤーバイレイヤー成長していることがわかる。同薄膜の磁化率を測定したところ、0.01 T の弱磁場のもとでは反強磁性的な挙動が見られたが、印加磁場を 0.1 T に増加させると、強磁性的な振る舞いへと変化した。以上の結果から、弱磁場下で反強磁性を示す EuTiO₃ 薄膜の合成に初めて成功した。

LiCoO₂ は Li 量に応じて絶縁体から金属まで変化することから、幅広い応用が期待されるが良質のエピタキシャル薄膜の合成例はほとんどない。様々な合成条件を検討した結果、基板温度を 250-300°C の狭い範囲で、表面が平坦 LiCoO₂ 単相エピタキシャル薄膜を得ることに成功した。

ガラス上への Nb ドープ TiO₂ (TNO) 薄膜のスパッタ成膜

山田 直臣

1. はじめに

我々の研究グループは、NbあるいはTaをドープしたアナターゼ型のTiO₂エピタキシャル薄膜が優れた透明導電体であることを見出した^{1, 2)}。その抵抗率 ρ は $2.3 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ 、可視光における内部透過率は97%以上であり、その特性は実用化されているSnドープIn₂O₃(ITO)の特性に比肩する。近年では、ガラス上に形成した、多結晶のNbドープTiO₂(TNO)薄膜でも、透明導電性が得られることがわかってきた。パルスレーザー蒸着法を用いて作製した多結晶薄膜で $\rho=4.6 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ という低い ρ が得られている³⁾。このように、TNO薄膜は透明導電体として高いポテンシャルを有している。

現在、我々はこのTNO薄膜を透明導電体として実用化するために、工業的に確立された手法であるスパッタ法を用いて、ガラス上に高品位な透明導電膜を作製することに取り組んでいる。この取り組みにより、 $\rho=9.5 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ 、可視光領域における吸収 A_{vis} が5%未満の多結晶薄膜を得ることに成功している⁴⁾。スパッタベースのプロセスで $10^{-4} \Omega\text{cm}$ 台の ρ を得ることができたが、この値は実用的な透明導電体に要求値、 $\rho < 5 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ と比して約2倍かそれ以上である。したがって、TNO薄膜の実用化に向けては、より一層の低抵抗率化が不可欠である。

本研究では、スパッタプロセスを改良し、より ρ の低いTNO多結晶薄膜を得ることに取り組んだ。その結果、 $\rho=6.5 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ 、可視光透過率 $T_{\text{vis}}=60\sim 80\%$ を示す多結晶薄膜が得られるようになった。ここで得られた特性は、実用特性に迫る値であり、実用化が視野に入ってきた。以下、この取り組みについて報告する。

2. 実験

これまでの取り組みから、電気伝導性が高いTNO多結晶薄膜を作製するには、ガラス上にアモルファス薄膜を成膜し、これを還元雰囲気下でアニールして結晶化させる手法(固相結晶化法)が有効であることがわかっている³⁻⁵⁾。本研究でも、この手法により多結晶薄膜を作製した。固相結晶化後の各種特性は、前駆体であるアモルファス薄膜の成膜条件、特に $f(\text{O}_2)$ に依存することがわかっているので⁶⁾、 $f(\text{O}_2)$ 依存性に着目して実験を進めた。

前駆体であるアモルファス薄膜は、非加熱ガラス基板の上にRFマグネトロンスパッタ法を用いて作製した。この際、ターゲットにはTi_{0.94}Nb_{0.04}O₂焼結体を用い、成膜圧力は1.0 Paとし、O₂/(Ar+O₂)流量比(以下、 $f(\text{O}_2)$)を変化させて成膜を行った。こうして得られたアモルファス前駆体を、真空中($< 5 \times 10^{-3}$ Pa)で400°C、1時間アニールして結晶化させた。

薄膜の結晶構造はX線回折(XRD)法を用いて評価し、4

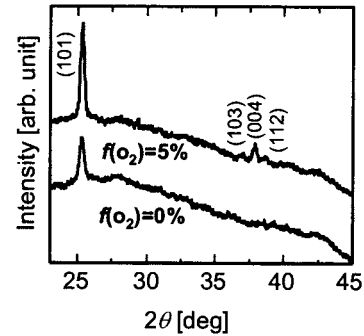


図1: スパッタ成膜したアモルファス薄膜をアニールした試料のX線回折パターン。アモルファス薄膜は2つの異なる酸素流量比($f(\text{O}_2)=0\%$ と 5%)で成膜した。

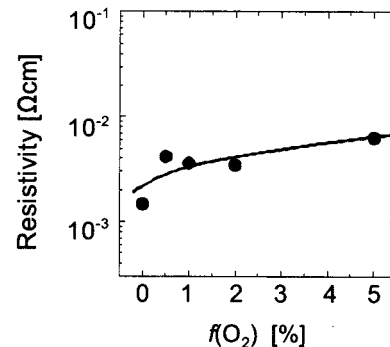


図2: $f(\text{O}_2)$ を変化させて作製したアモルファス前駆体を固相結晶化させたTNO多結晶薄膜の抵抗率。

端子抵抗測定とHall効果測定により、抵抗率 ρ 、キャリア濃度 n_e 、そしてHall移動度 μ_H を決定した。光学特性の評価として、分光光度計を用い透過率 T と反射率 R の測定を行った。薄膜構造を評価するために、サンプル断面を透過電子顕微鏡(TEM)観察も行った。また、薄膜中のNb濃度は、ラザフォード後方散乱法により4.1at%であることを確認した。

2. 結果ならびに考察

2.1 固相結晶化させた多結晶薄膜の特性

固相結晶化後の試料は、スパッタガス組成によらず、単相のアナターゼ型多結晶薄膜であった(図1)。得られた多結晶薄膜の結晶性はアモルファス前駆体を成膜するときの $f(\text{O}_2)$ に依存する。 $f(\text{O}_2)$ を低くして成膜した、酸素欠損を多く含む還元気味のアモルファス前駆体から出発すると、固相成長後の結晶性は悪化する傾向がある。図1を見るとわかるとおり、 $f(\text{O}_2)=0\%$ で成膜したアモルファス前駆体を固相結晶化させた

場合には、 $f(O_2)=5\%$ のアモルファス前駆体から出発した場合と比べてX線回折ピーク強度が弱く、結晶性が低くなっている。この結果からわかるように、固相結晶化後に良好な結晶性の多結晶薄膜を得るためには、アモルファス前駆体の酸素欠損量を少なくしたほうが好ましい。

その一方で、アモルファス前駆体が還元されていた方が、固相結晶化後の多結晶薄膜の ρ は低くなる。図2に示すように、アモルファス前駆体を成膜するときの $f(O_2)$ を低くにしたがって、固相結晶化させたときに得られる ρ は減少する。 $f(O_2)=5\%$ でアモルファス前駆体を成膜した試料では $\rho=6.3 \times 10^{-3} \Omega \text{ cm}$ であったのに対し、 $f(O_2)=0\%$ にすると、 $\rho=1.5 \times 10^{-3} \Omega \text{ cm}$ まで大幅に減少する。しかしながら、ここで得られた ρ では、透明導電体としては不十分である。 $f(O_2)=0\%$ にしたときに、十分に ρ が下がらない原因は、図1に示したように、結晶性が低下するためであると推察される。結晶性を改善することができれば、 ρ をさらに低下させることができるはずである。そこで、還元されたアモルファス前駆体から出発したときに、高い結晶性が得られるようなプロセスの開発することに取り組んだ。

2.2 シード層を用いて作製した多結晶薄膜

上述の目的を達成するために「2段階スパッタ」という手法を採用した。具体的には、次に示す手順で積層型のアモルファス前駆体を形成し、それを還元雰囲気下で固相結晶化させる(図3)。まず、高い結晶性が得られる $f(O_2)=5\%$ の条件で、30nmのアモルファス層を基板上に形成する(以下、シード層)。そのシード層上に、強い還元雰囲気である $f(O_2)=0\%$ の条件で、170nmの強還元アモルファス層(以下、メイン層)を積層する。このアモルファス積層体を、アニールして結晶化させる。

このようにして作製したアモルファス積層体を固相結晶化させたところ、シード層を形成していないものと比べて結晶性が大きく改善された(図4)。これにともなって、 ρ は大幅に減少し、実用的な値に極めて近い $\rho=6.5 \times 10^{-4} \Omega \text{ cm}$ が得られた。この低抵抗率化は、表2に示すように、シード層の導入によって n_e と μ_H が共に向上した結果である。2段階スパッタによって成膜した積層型アモルファス前駆体を固相結晶化させることで、結晶性の高い強還元アモルファス型多結晶薄膜が得られるようになり、その結果、 $6.5 \times 10^{-4} \Omega \text{ cm}$ という低い ρ を得ることができるようになった。

結晶性が改善されたことは、断面TEM観察からもわかる。シード層なしの薄膜(図5(a))では、結晶粒が小さく、結晶粒内部にも乱れた部分が多く存在する。一方、2段階スパッタを適用した場合(図5(b))には、結晶粒が大きくなり、結晶内部の乱れた部分が大幅に減少していることがわかる。結晶内部の乱れた部分は、伝導電子の捕獲中心や散乱中心になり得る。2段階スパッタを適用すると、この乱れた部分が少なくなって結晶性が向上するので、 n_e と μ_H が向上するものと考えられる。

2段階スパッタの適用により結晶性が改善されるのは、次のように、シード層とメイン層とで結晶化温度が異なることに起因していると考えている。アモルファスTNOの結晶化温度は $f(O_2)$ に依存し、 $f(O_2)$ を増加させると、結晶化温度は低下する傾向にある。すなわち、アモルファス前駆体の酸素欠損が減

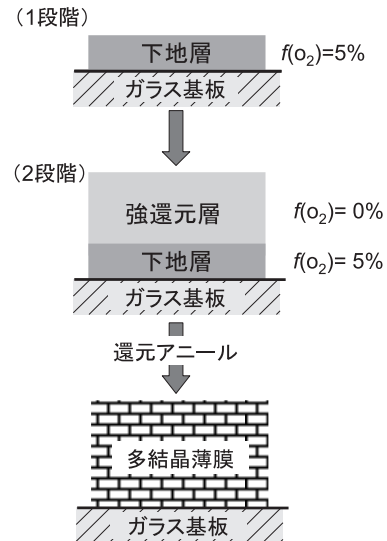


図3: 2段階スパッタによる固相成長法のご概念図

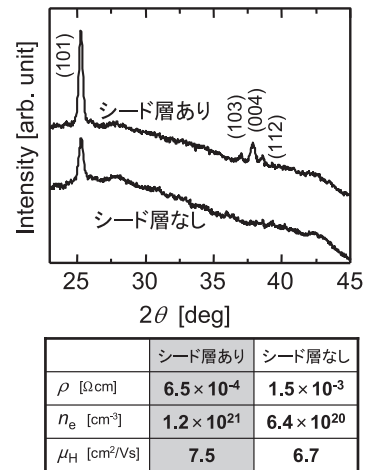


図4: シード層形成の有無によるアニール後試料のX線回折パターンとキャリア輸送特性の違い。

少すると、結晶化温度は低下する。具体的には、 $f(O_2)=0\%$ の試料では結晶化温度は約 350°C であるが、 $f(O_2)=5\%$ とすると、約 300°C まで低下する⁷⁾。したがって、積層型アモルファス前駆体をアニールすると、シード層が先に結晶化し、その後、メイン層が結晶性良好な結晶化したシード層に対してエピタキシャル的な成長をするので、結晶性の良好な強還元アモルファス多結晶薄膜が得られるものと考えられる。

上述のTNO多結晶薄膜の透過率 T と反射率 R を、それぞれ図6(a)と(b)に示す。比較のために、同じ膜厚のスパッタITO薄膜の T と R についても示した。このITO薄膜の輸送特性は、 $\rho=2.4 \times 10^{-4} \Omega \text{ cm}$ 、 $n_e=1.0 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ 、 $\mu_H=30 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ である。TNO多結晶薄膜の可視光領域(波長400~800nm)における透過率は、60~80%程度であり、ITO薄膜と比較すると若干低い。これは、可視光領域における TiO_2 の屈折率(~ 2.4 ⁸⁾)はITOのそれ(~ 2.0 ⁹⁾)よりも高いため、反射率が高くなる(図6(b))ことが原因である。100- T - R で見積もった吸収は可視域に

において 10%以下であり、透明性は十分確保できている。ITO 薄膜と比べても大きな差はない。

TNO 薄膜の光学特性で特徴的なのは、近赤外領域(波長 800~2500 nm)の透過率の高さである。一般的に、透明導電体の光学特性は、古典的な Drude モデルで記述することができる⁹⁾。このモデルに従えば、式(1)で与えられるプラズマ波長 λ_p という特性長が、近赤外線領域の光学特性を決定づける重要な特性長となる。

$$\lambda_p \cong 2\pi c \sqrt{\frac{\epsilon_0 \epsilon_\infty m^*}{e^2 n_e}} \quad (1)$$

ここで、 c は光の速さ、 ϵ_0 は真空の誘電率、 ϵ_∞ は光学的誘電率、 e は電気素量、そして m^* はキャリアの有効質量である。 λ_p よりも短い波長の光は薄膜内を透過することができるが、それよりも長い波長の光は薄膜表面で反射される。したがって、 λ_p が長くなる程、近赤外線領域の透過率は高くなる。式(1)より、 n_e が小さいほど、また ϵ_∞ と m^* が大きいほど λ_p は長くなることがわかる。TNO の ϵ_∞ と m^* はそれぞれ、 $\sim 5.81^{10)}$ 、 $\sim 1m_0^{11)}$ (m_0 は自由電子の質量)であり、ITO の値($\epsilon_\infty \sim 4$ 、 $m^* \sim 0.3m_0$)⁹⁾と比べて大きい。したがって、同じ n_e でも λ_p が大きくなる傾向にある。具体的に λ_p を計算してみると、TNO では $\lambda_p \sim 2300$ nm であるのに対し、ITO では約半分の $\lambda_p \sim 1200$ nm となる。つまり、TNO はプラズマ波長が短くなりにくいので、高い n_e が導入されても近赤外線領域の透過性を確保できるのである。これは、ITO や ZnO 系、SnO₂ 系の透明導電体にはない特徴である。透明導電体を、近赤外線(波長 1310 nm と 1550 nm)を用いた光通信用デバイスの電極に用いることが検討されており^{12, 13)}、このような用途には、近赤外領域の透過率が高い TNO が適している可能性がある。

3. まとめと今後の展望

以上、シード層を形成した積層型アモルファス前駆体を固相結晶化させることで、TNO 多結晶薄膜が得られることを報告した。ここで得られた特性、 $\rho = 6.5 \times 10^{-4} \Omega \text{ cm}$ 、 $T_{\text{vis}} = 60 \sim 80\%$ は、透明導電体への要求特性に迫る特性であり、実用化が視野に入りつつあるといつてよいであろう。

今後は、さらなる低抵抗率化はもちろんのこと、より簡便なプロセスで、 $10^{-4} \Omega \text{ cm}$ 台の ρ を得ることに取り組んでいく予定である。TNO 多結晶薄膜を、透明導電体としての実用化に近づけていきたい。このような応用研究のみならず、多結晶薄膜の電気伝導メカニズムについても研究を進める予定である。

本稿をまとめるのに当たり、多くの方に御協力を頂きました。断面 TEM 観察では(財)神奈川科学技術アカデミー(KAST)高度計測センターの小沼誠司氏にお世話になりました。また、ITO 薄膜の透過・反射スペクトルは、青山学院大学理工学部の佐藤泰史助教、重里有三教授にご提供いただきました。お礼申し上げます。

【参考文献】

1) Y. Furubayashi, T. Hitosugi, Y. Yamamoto, K. Inaba, G

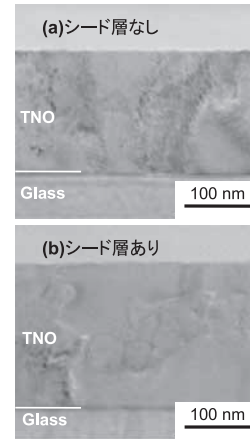


図 5: シード層形成の有無によるアニール後試料の断面透過電子顕微鏡写真。(a)シード層なし、(b)シード層あり

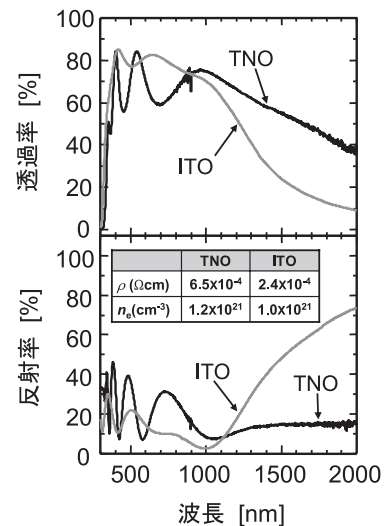


図 6: スパッタ TNO 多結晶薄膜の(a)透過率、(b)反射率スペクトル。比較のため ITO 薄膜の透過・反射スペクトルも示した。

- Kinoda, Y. Hirose, T. Shimada, and T. Hasegawa, Appl. Phys. Lett. **86**, 252101 (2005).
- 2) T. Hitosugi, Y. Furubayashi, A. Ueda, K. Itabashi, K. Inaba, Y. Hirose, G. Kinoda, Y. Yamamoto, T. Shimada, and T. Hasegawa, Jpn. J. Appl. Phys. **44**, L1063 (2005).
 - 3) T. Hitosugi, A. Ueda, S. Nakao, N. Yamada, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada and T. Hasegawa, Appl. Phys. Lett. **90**, 212106 (2007).
 - 4) N. Yamada, T. Hitosugi, N. L. H. Hoang, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada and T. Hasegawa, Jpn. J. Appl. Phys. **46**, 5275 (2007).
 - 5) T. Hitosugi, A. Ueda, Y. Furubayashi, Y. Hirose, S. Konuma, T. Shimada, and T. Hasegawa, Jpn. J. Appl. Phys. **46**, L86 (2007).
 - 6) N. Yamada, T. Hitosugi, N. L. H. Hoang, Y. Furubayashi, Y. Hirose, S. Konuma, T. Shimada, and T. Hasegawa, Thin

Solid Films, *in press*.

- 7) N. L. H Hoang *et al.*, *in preparation*
- 8) G. E. Jellison, Jr., L. A. Boatner, J. D. Budai, B.-S. Jeong and D. P. Norton: *J. Appl. Phys.* **93**, 9537 (2003).
- 9) 日本学術振興会透明酸化物光・電子材料 166 委員会編: “透明導電膜の技術 改訂 2 版” (オーム社, 2006).
- 10) R. J. Gonzalez, R. Zallen and H. Berger: *Phys. Rev. B* **55**, 7014 (1997).
- 11) H. Tang, K. Prasad, R. Sanjines, P. E. Schmid and F. Lévy: *J. Appl. Phys.* **75**, 2042 (1994).
- 12) M. Kowalsky, A. Neyer, W. Mevenkamp, F. Rottmann, T. Pohlmann and E. Voges: *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1141**, 248 (1989).
- 13) M. Ide, A. Suguro, Y. Hosaka, A. Katsunuma, K. Takahashi and A. Shiraishi: *Opt. Rev.* **11**, 132 (2004).

大気アニールによる TiO₂ 系透明導電薄膜の作製

中尾祥一郎

1. はじめに

透明導電体はフラットパネルディスプレイやタッチパネル、太陽電池等に使用され、近年需要が高まっている。しかしながら実用に使われている透明導電体の Sn ドープ In₂O₃(ITO)は主材料である In が希少金属であり、In 資源の枯渇とそれに伴う価格の高騰という大きな問題に直面している。その為、現在 In を用いない透明導電体の研究が盛んに行なわれている。

我々のグループが発見した Nb ドープ TiO₂ (Nb:TiO₂,TNO)[1]は、主原料である Ti がクラーク数(地殻に含まれる元素の割合)が 0.46(第 10 位)と地球上に豊富に存在し、資源の枯渇の問題が存在しない。また TiO₂ は光触媒として長い研究の歴史があり、人体に無害で環境負荷の少ない優れた材料である事が分かっている。これまで我々は非加熱のガラス基板上にパルスレーザー堆積(PLD)法で非晶質 TNO を作製し、還元雰囲気中でポストアニールを行う事で $4.6 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ と導電性の良い多結晶 TNO を得る事が出来る事を報告してきた[2]。また同様の手法を実用的な成膜法であるスパッタ法に適用し $10^{-4} \Omega\text{cm}$ 台の透明導電膜が得られる事を明らかにした[3]。しかしながら、非晶質 TNO 成膜時の成膜酸素分圧 P_{O_2} や Nb 置換量とアニール後の多結晶 TNO の特性の関係はこれまで詳細には調べられておらず、不明な点が多かった。またポストアニールについてもあまり検討されておらず、これまでの条件は水素 1 気圧という強い還元雰囲気と 600℃ という比較的高い温度であった。水素は可燃性ガスであり実用的にはより取り扱いが容易な雰囲気でのアニールが望ましい。またアニール温度を下げる事が可能になれば生産性の観点から有利になるだけでなくプラスチック等のフレキシブルな基板上への作製といった新たな用途への適用も可能になる。そこで本研究では作製条件を詳細に調整できる PLD 法で種々の条件で非晶質 TNO を作製し、その還元アニール後の諸特性を詳細に調べた。次に得られた結果からアニール条件を検討した。

2. 実験

非加熱のガラス基板(無アルカリガラス、コーニング 1737)上に、PLD 法を用いて非晶質 TNO 薄膜を作製した。光源は KrF エキシマーレーザー(波長 248 nm)を用い、繰り返し周波数は 2 Hz、エネルギー密度は $1 \sim 2 \text{ J/cm}^2 \cdot \text{shot}$ とした。ターゲットは TiO₂ (99.9%) と Nb₂O₅ (99.9%) を混合、加圧成形したのち焼成したペレットを用いた。Nb 置換量 x は Ti_{1-x}Nb_xO₂ の組成で $x = 0 \sim 0.15$ とした。 P_{O_2} は 1×10^{-7} Torr から 1×10^{-3} Torr の間とした。得られた薄膜の膜厚は

$130 \pm 20 \text{ nm}$ 程度であった。As-grown の非晶質薄膜を水素雰囲気(約 760 Torr)で 1 時間アニールすることで透明導電

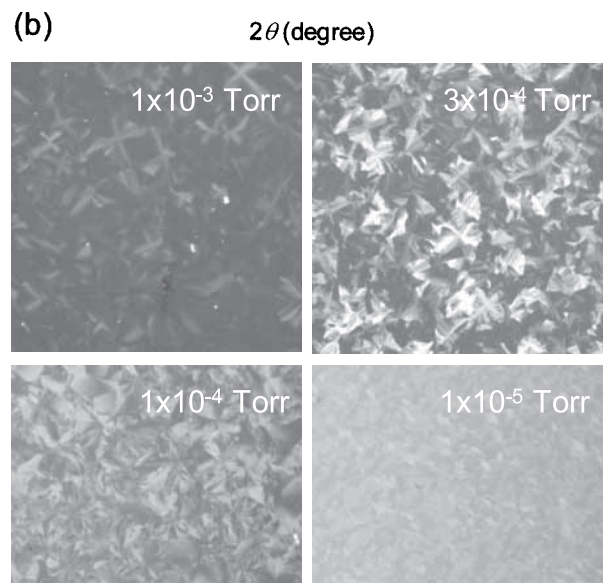
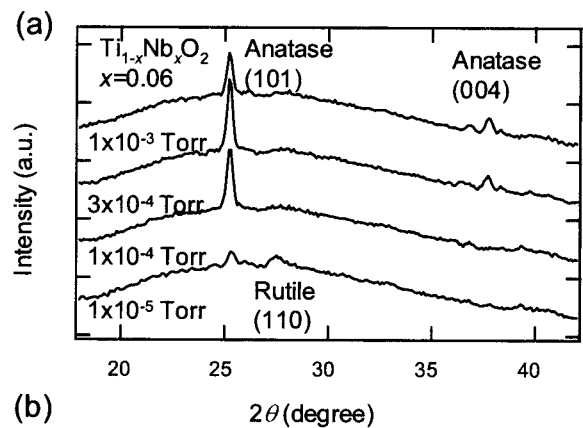


図 1 TNO($x=0.06$)の XRD と偏光顕微鏡像の P_{O_2} 依存性

性を示す多結晶薄膜を得た。作製した試料は X 線回折法 (XRD) によって結晶構造を同定し、偏光顕微鏡によって結晶粒径や微細構造等の組織観察を行なった。4 端子抵抗率およびホール効果測定からキャリア濃度と移動度を求めた。アニール中の挙動および結晶化温度 T_{cr} を調べる為、非晶質 TNO を真空中 (3×10^{-4} Torr 以下) で高温電気抵抗率測定を行なった。また酸化雰囲気での TNO の導電性の振る舞いを調べる為、水素アニールで作製した低抵抗 TNO の大気中高温電気抵抗率測定を行なった。抵抗率測定は 3 k/min の温度掃引で行った。

3. 結果と考察

3. 1. 還元アニールで作製した TNO の諸特性の成膜条件依存性

3. 1. 1. 酸素分圧依存性

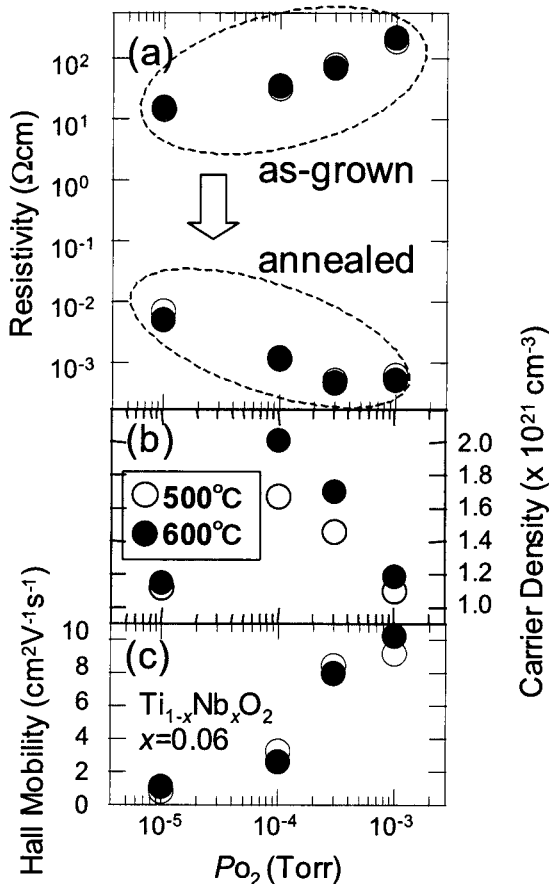


図 2 TNO($x=0.06$)の輸送特性の P_{O_2} 依存性

図 1 に $x = 0.06$ の XRD および偏光顕微鏡像の P_{O_2} 依存性を示す。低 P_{O_2} ではアナターゼ単相にはならずルチル相との混相になり、結晶粒も小さい。しかし P_{O_2} が増加するとアナターゼの単相になり、結晶粒も大きく発達する。図 2 に室温の輸送特性の P_{O_2} 依存性を示す。非晶質の抵抗率は P_{O_2} の増加と共に単調に増加する。非晶質の導電性は主に酸素欠損由来であり、 P_{O_2} の増加と共に単調に酸素欠損が減少していると考えられる。還元アニールによって抵抗率は大きく減少し $P_{O_2} = 3 \times 10^{-4}$ Torr で最低値 $4.6 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ を示す。これより低 P_{O_2} 側では抵抗率が急激に増大する。これはアナターゼの結晶性が悪化する事、高抵抗のルチル相[4]が生成する事が原因であると考えられる。一方、高 P_{O_2} 側では抵抗率が緩やかに増大する。これは主にキャリア濃度が減少している為である。低アニール温度側、高 P_{O_2} 側ほどキャリア濃度が減少している事から、高 P_{O_2} 側は膜中酸素量が過剰であり還元不足の状態であると考えられる。

図 3 に真空中の高温電気抵抗率を示す。昇温過程の低温側は非晶質であり高抵抗で半導体的な温度依存性を示す。300~400℃程度で結晶化に伴って急激に抵抗が減少しアナターゼの金属的な温度依存性が見られる。低 P_{O_2} 側(酸

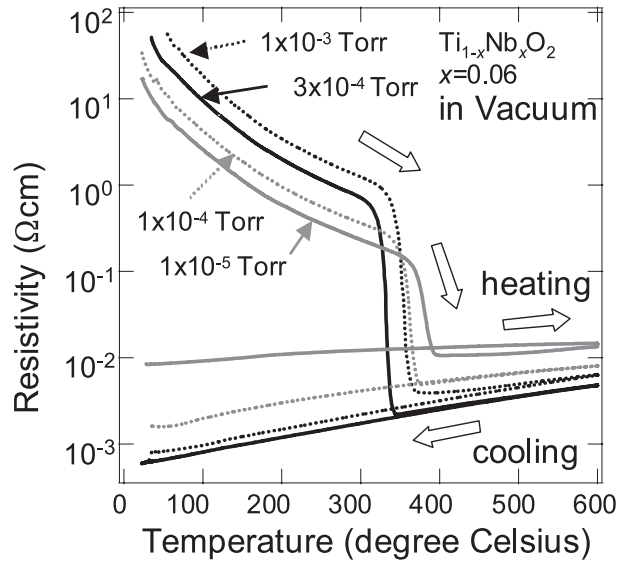


図 3 TNO($x=0.06$)の真空中高温電気抵抗率

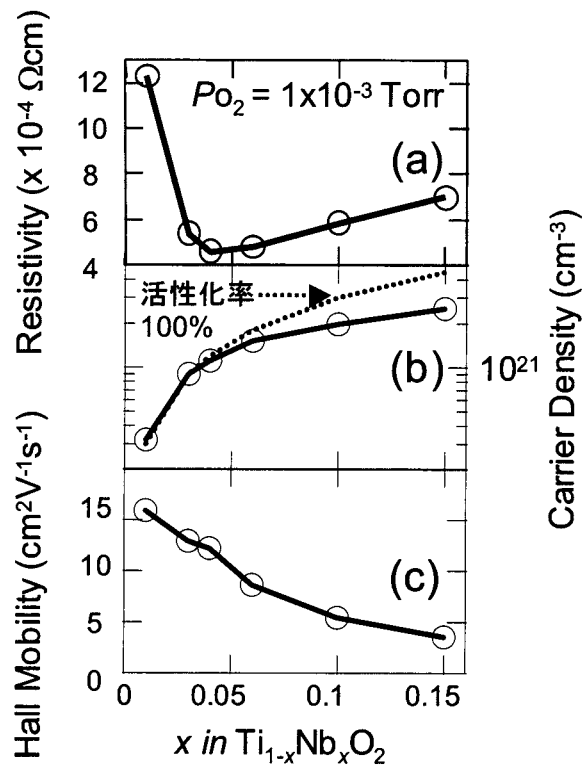


図 4 TNO($P_{O_2}=1 \times 10^{-3}$ Torr)の輸送特性の x 依存性

素不足側)では測定中にルチル相の生成が進むため、昇温過程より降温過程が高抵抗になり、昇温過程と降温過程が交差する。また保持中も抵抗率の上昇が見られる。一方、高 P_{O_2} 側(酸素過剰側)では測定中に還元が進むために昇温過程より降温過程が低抵抗になりヒステリシスが開く。一方、最適酸素分圧では昇温過程と降温過程はほぼ一致する。すなわち高温電気抵抗率の昇温過程と降温過程の振り舞いから膜中酸素量の判定が可能である事が明らかになった。

3. 1. 2. Nb 濃度依存性

図4に $P_{O_2} = 1 \times 10^{-3}$ Torr の室温の輸送特性の x 依存性を示す。この P_{O_2} においては抵抗率の最低値は $x=0.04$ の $4.6 \times 10^{-4} \Omega\text{cm}$ であった。これはエピタキシャル膜[5]と同様に移動度とキャリア濃度が x に依存する為である。

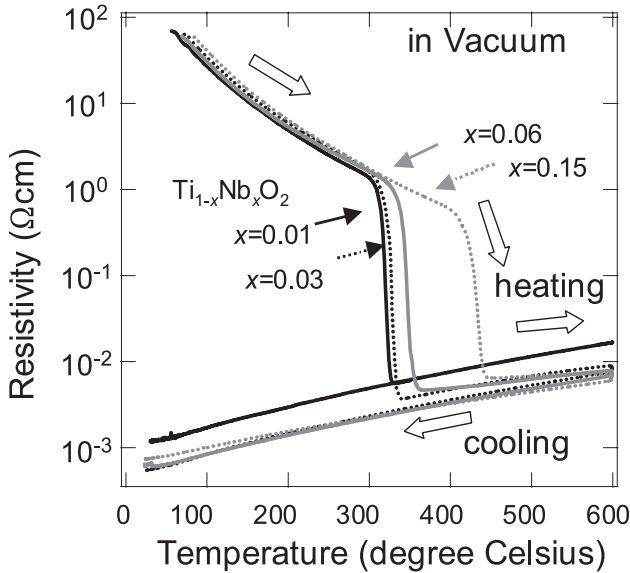


図 5 TNO($P_{O_2}=1 \times 10^{-3}$ Torr)の真空中高温電気抵抗率

図5に真空中の高温電気抵抗率を示す。同じ P_{O_2} で成膜された事を反映して as-depo の抵抗率はほぼ同じ値であり、酸素欠損量は同程度であると考えられる。しかしながら結晶化後の昇温過程と降温過程の振る舞いは Nb 濃度が増えるにしたがって最適側から酸素過剰な振る舞いになる。これは次のように理解出来る。すなわち、ターゲットが TiO_2 と Nb_2O_5 の混合物であることから非晶質 TNO は $(\text{TiO}_{2-d})_{1-x}(\text{Nb}_2\text{O}_{5-d})_x$ である。アニール後はアナターゼ構造に結晶化しているため $\text{Ti}_{1-x}\text{Nb}_x\text{O}_{2.6}$ である。その為、非晶質における酸素欠損量が同じでも x が増加すると膜中酸素量は増加する事になる。

3. 2. アニール条件の検討

3. 2. 1. 結晶化温度 T_{cr}

図3および図5から求めた T_{cr} の P_{O_2} および x 依存性を図6に示す。 T_{cr} は抵抗率の一次微分のピークとして定義した。

T_{cr} は P_{O_2} に対しては導電性に対する最適膜中酸素量の

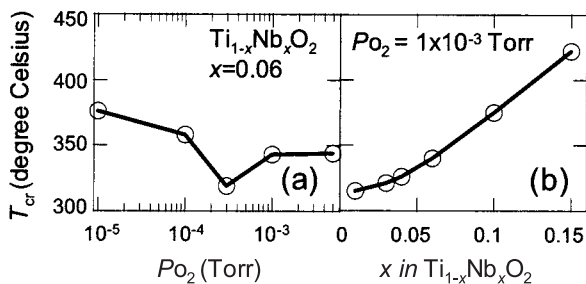


図 6 結晶化温度の成膜条件依存性

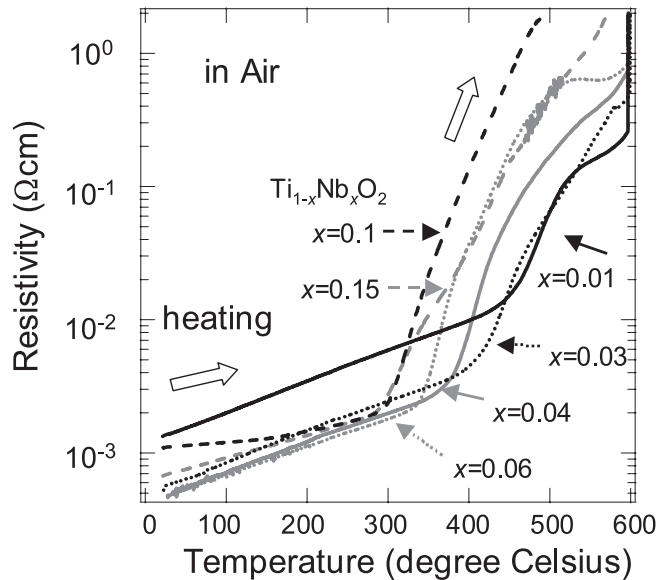


図 7 TNO($P_{O_2}=1 \times 10^{-3}$ Torr)の大気中高温電気抵抗率

時にもっとも低温になる。酸素不足側の T_{cr} の上昇はアナターゼ構造が抑制されている事から理解出来る。その一方酸素過剰側で T_{cr} が上昇する理由は今の所不明である。

一方 x に対して T_{cr} はほぼ単調に増加する。この変化の幅は先の P_{O_2} 依存性の変化量より大きく、 x の増加に伴う膜中酸素量の増加の効果だけでは説明できない。その為 Nb 濃度の増加に対して T_{cr} は上昇する事が示唆される。この結果は不純物置換によって結晶化が阻害されていると解釈できる。

3. 2. 2. 劣化温度 T_d

図7に大気中高温電気抵抗率の x 依存性を示す。全ての組成において 300~400°C において抵抗率が急激に上昇する事が分かった。この温度を超えると抵抗率の温度依存性は金属的から半導体的に変化し、導電性が大きく劣化する。この温度を導電性劣化温度、劣化温度 T_d と定義する。 T_d は還元雰囲気では観測されない事から膜中への酸素の取込を反映していると考えられる。 T_d はエピタキシャル薄膜では見られない事、酸化雰囲気では T_d 以上の温度のアニール

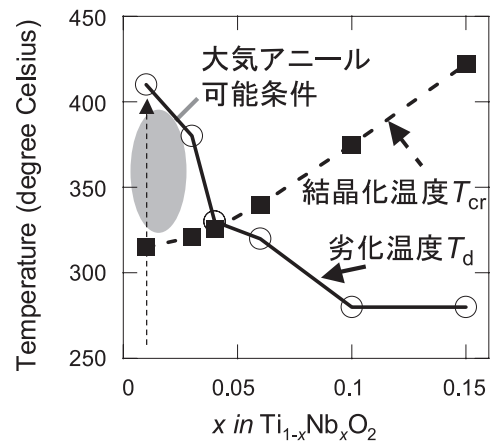


図 8 TNO($P_{O_2}=1 \times 10^{-3}$ Torr)の結晶化温度と劣化温度

ルを経た TNO がバリスタ特性を示す事から、 T_d は粒界での輸送特性の劣化である事が明らかになった。 T_d は図 7 から明らかなように x に強く依存するが今の所この理由は明らかではない。

3. 2. 3. 大気アニールの検討

図 8 に T_d と $T_{c,r}$ の x 依存性を示す。 T_d はやや定義に曖昧さが残るが一次微分の折れ曲がりをも T_d として定義した。

$x > 0.04$ の広い Nb 濃度において $T_d < T_{c,r}$ となっている。

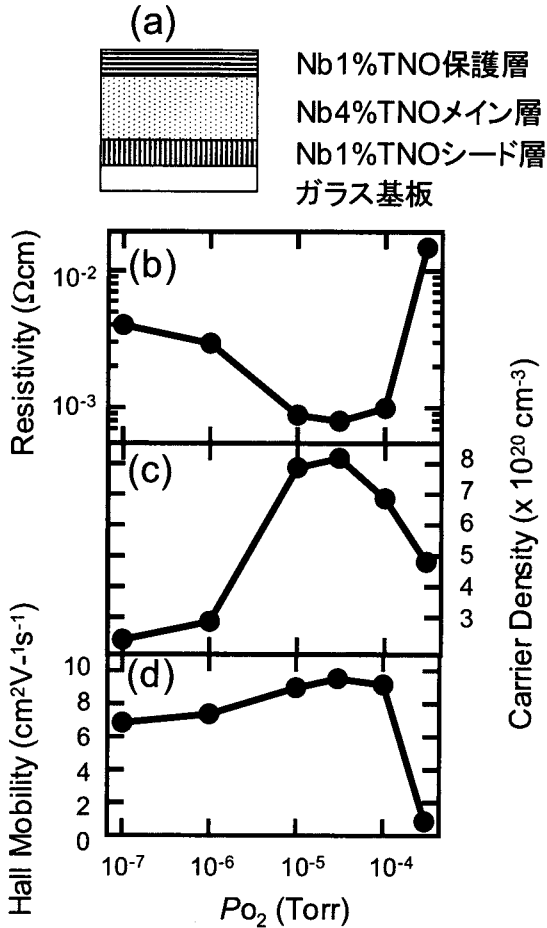


図 9 三層構造の輸送特性の作成条件依存性

この事から還元アニールが過剰な酸素を薄膜から取り除く効果だけでなく、薄膜に雰囲気中の酸素が取り込まれ導電性が劣化する事を防ぐ役割も果たしていた事が分かる。

一方 $x < 0.03$ の Nb 低濃度側では $T_d > T_{c,r}$ となっている。そこで $0 < x < 0.03$ 、 $T_{c,r} < \text{アニール温度} < T_d$ という条件であれば大気アニールでも低抵抗 TNO を作製する事が期待できる。例えば $x = 0.01$ (図中破線矢印) においてはアニール中に 320℃ で結晶化して低抵抗になるが、400℃ までは導電性の劣化が起こらず低抵抗が維持される。実際この

範囲の Nb 濃度、アニール条件で 10⁻³ Ωcm 台前半の導電性を得た。

3. 2. 4. 多層構造による低抵抗化

以上の結果から $x < 0.03$ の Nb 低濃度の組成においては大気アニールでも低抵抗化が可能なる事が明らかになった。しかしながら得られた薄膜はもっとも導電性が良い物でも 1.3 x 10⁻³ Ωcm であり 10⁻⁴ Ωcm 台は達成できなかった。

低抵抗を達成するには $x = 0.04 \sim 0.06$ の組成を使うのが望ましいが、この組成は結晶化時に雰囲気から酸素が取り込んでしまう。その為、酸素の取り込みをブロックする保護層が必要である。一方 Nb 低濃度側が大気アニールで低抵抗化が可能であるのは結晶化時に膜中に酸素が取り込まれない為であり、保護層として使える可能性がある。そこで導電性で有利な Nb 高濃度側をメイン相とし、Nb 低濃度側を保護層として用いる多層構造を作製する事でお互いの短所を補い、大気アニールで更なる低抵抗 TNO を作製する事を試みた。

図 9 に作製した多層構造と成膜条件、およびその抵抗率を示す。なお結晶性を補う為に、シード層を導入している。ここでシード層と保護層の Po₂ は固定とし、メイン層の Po₂ 依存性を調べた。アニール条件は大気中 325℃ 1 時間であった。その結果 Po₂ = 1 x 10⁻⁴ ~ 1 x 10⁻⁵ Torr の範囲で 10⁻⁴ Ωcm 台を得る事に成功した。最低値は Po₂ = 3 x 10⁻⁵ Torr で 8.0 x 10⁻⁴ Ωcm であり、これは水素アニールでの最低値に比べても 1.5 倍程度と低い値であった。

4. まとめと今後の展望

本研究では PLD 法で種々の条件で非晶質 TNO を作製し、その還元アニール後の諸特性を詳細に調べた。その結果、非晶質での膜中酸素量がアニール後の導電性に大きく影響を与えており、最適膜中酸素量が存在する事が分かった。またアニール条件を詳細に検討した結果、大気アニールでも低抵抗化が可能である事が明らかになった。

今後の展望としては実用的な成膜方法であるスパッタ法での検証が待たれる。

また本研究で TNO 作製条件のうち、アニール雰囲気は還元雰囲気から大気へと大幅に緩和されたと言える。今後アニール温度をさらに低下させる事が出来れば TNO を様々な用途に応用できる事が期待できる。

【参考文献】

1. Furubayashi *et al.*, *Appl. Phys.Lett.*, 86, 252101 (2005).
2. Hitosugi *et al.*, *Appl. Phys.Lett.*, 90, 212106 (2007).
3. Yamada *et al.*, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 46, 5275 (2007).
4. Furubayashi *et al.*, *Appl. Phys.Lett.*, 88, 226103 (2006).
5. Furubayashi *et al.*, *J. Appl. Phys.*, 101, 093705 (2007).

アナターゼ型 $Nb_xTi_{1-x}O_2$ の光学的有効質量の結晶異方性

廣瀬 靖

1. はじめに

アナターゼ型 $Nb_xTi_{1-x}O_2$ (TNO) 薄膜は希少金属である In を含まず、化学的安定性に優れた新規透明導電体として急速に注目を集めている[1]。TNO は良質なバルク単結晶を得ることが困難なため、その基礎的な物性は主にエピタキシャル結晶薄膜を用いて研究されている。アナターゼ型 TiO_2 のエピタキシャル成長では、(001)配向膜については成長法が確立され高品質な結晶が作製されているが、他の配向に関してはわずかな報告例しか存在しない[2]。このため、各種物性の結晶異方性に関しては不明な点が多い。

本研究では、配向制御による TNO 多結晶薄膜の高性能化を念頭に置き、電子輸送特製に関する最も基本的な物性値の一つである伝導電子の有効質量の結晶異方性を明らかにした。具体的には、(012)配向した TNO エピタキシャル薄膜をパルスレーザー堆積(PLD)法により作製し、偏光赤外分光スペクトル測定と Drude モデルによる解析を行った。

2. 実験と結果

2.1 TNO(012)薄膜のエピタキシャル成長

Kennedy らによる報告[2]を参考にして、ペロブスカイト型酸化物 $LaAlO_3(110)$ 、 $SrTiO_3(110)$ 、 $(LaAlO_3)_{0.3}(SrAl_{0.5}Ta_{0.5}O_3)_{0.7}$ (LSAT)(110)、 $NdGaO_3(100)$ の各単結晶基板上に、PLD 法を用いて TNO 薄膜($x = 0, 0.01, 0.03, 0.06$)を堆積した(図 1)。

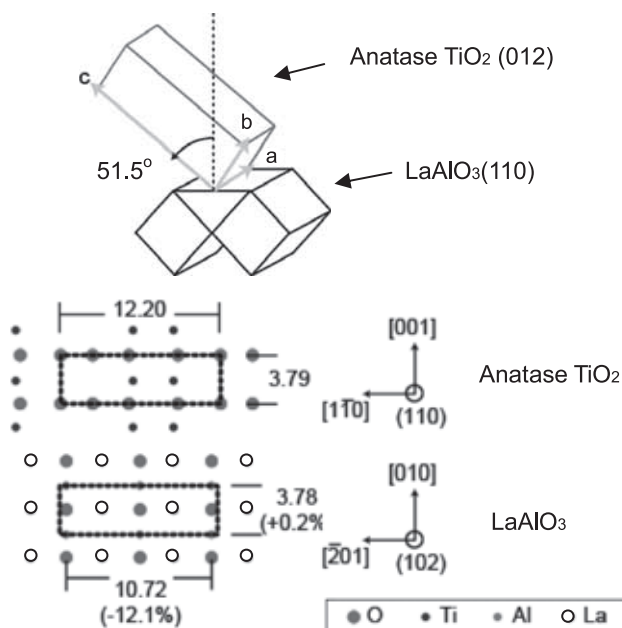


図 1. アナターゼ (012)/ $LaAlO_3(110)$ エピタキシャル成長の模式図(上)と格子のマッチング(下)

成長条件を最適化するために、基板温度(T_s)を $350 \sim 550^\circ C$ 、酸素分圧(P_{O_2})を $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-5}$ Torr の範囲で変化させた。X 線回折(XRD)測定により結晶構造を評価したところ、 $T_s = 550^\circ C$ 、 $P_{O_2} \geq 1 \times 10^{-4}$ Torr の領域ではアナターゼ $TiO_2(012)$ エピタキシャル薄膜が単相成長した(図 1)。一方、TNO 薄膜が高い電気伝導性を示す $P_{O_2} \leq 1 \times 10^{-5}$ Torr の領域では、アナターゼ $TiO_2(012)$ エピタキシャル薄膜とルチル $TiO_2(110)$ エピタキシャル薄膜との混相となった(図 2)。

高 P_{O_2} 条件で作成したアナターゼ TNO(012)エピタキシャル薄膜を還元雰囲気中でポストアニールしてもルチル相への転移は見られなかった。そこで、ヘテロエピタキシャル成長の初期段階におけるルチル相の生成を抑制すれば、低 P_{O_2} 条件においても単相のアナターゼ型 TNO(012)エピタキシャル薄膜を得ることができると考え、メイン層(膜厚 500nm)の成長を行う前に、バッファ層として $T_s = 550^\circ C$ 、 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-3}$ Torr の条件で約 3nm の TNO を堆積した。その結果、 $T_s = 550^\circ C$ 、 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-5}$ Torr の条件で低抵抗アナターゼ TNO(012)エピタキシャル膜を単相成長させることに成功した(図 2)。

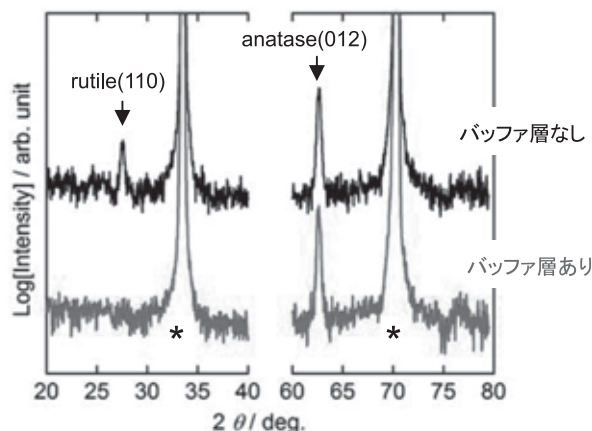


図 2. $T_s = 550^\circ C$ 、 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-5}$ Torr で作成した TNO 薄膜の θ - 2θ XRD パターン(*は $LaAlO_3$ 基板の回折ピーク)

2.2 Drude モデルを用いた偏光赤外スペクトル解析

次に、TNO(012)エピタキシャル薄膜の偏光赤外スペクトルを測定した。測定にはフーリエ変換赤外分光光度計を用い、ワイヤーグリッド偏光子により入射赤外光の光電場を TNO 結晶の[100]方向に平行または垂直に設定して行った(図 3)。

図 4 に赤外スペクトルの偏光依存性を示す。 $x = 0$ では、赤外領域はほぼ透明で偏光依存性はみられない。一方、 $x > 0.01$ では、TNO(001)エピタキシャル薄膜についての報告[3]と同様に赤外領域で自由電子による光吸収の増大が観測された。また、その吸収波長は顕著な偏光依存性を示した。自由

電子による光吸収はプラズマ周波数

$$\omega_p = \sqrt{\frac{N_e e^2}{\epsilon_\infty m_{opt}^*}} \quad (1)$$

で特徴づけられる。ここで、 N_e は電子濃度、 e は電子の電荷、 ϵ_∞ は光学的誘電率である。光学測定では光の電場に対する自由電子の応答を観測することから、 ω_p の偏光依存性は伝導帯の底で m_{opt}^* が結晶異方性を持つことを強く示唆する。

そこで、Drude モデルを用いて m_{opt}^* の定量的な解析を試みた。 m_{opt}^* と散乱時間 τ をパラメータとし、薄膜内部での多重反射光の干渉を考慮したモデルを用いて、透過率および反射率スペクトルに対して最小二乗フィッティングを行った(図 5)。ここで、 N_e は Hall 効果測定から求め、 ϵ_∞ は文献値[4]を用いた。ふいティングの結果、いずれの条件においても赤外スペクトルは Drude モデルと良い一致を示した。

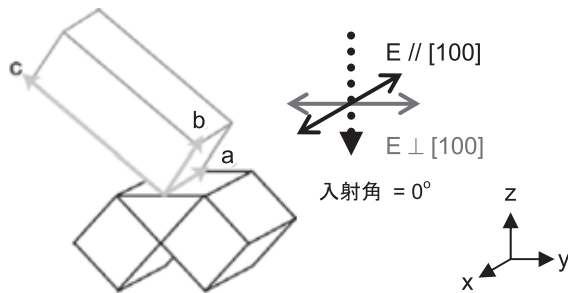


図 3. 偏光赤外スペクトル測定の光学配置

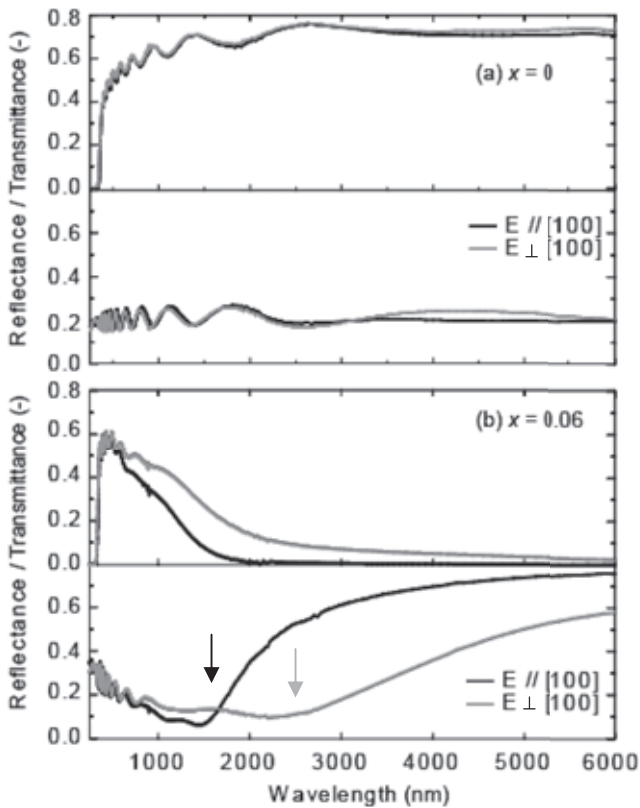


図 4. (a) $\text{TiO}_2(012)$ および (b) $\text{Nb}_{0.06}\text{Ti}_{0.94}\text{O}_2(012)$ エピタキシャル薄膜の偏光赤外透過率(上)と反射率(下)スペクトル。矢印は自由電子吸収の極大波長を示す。

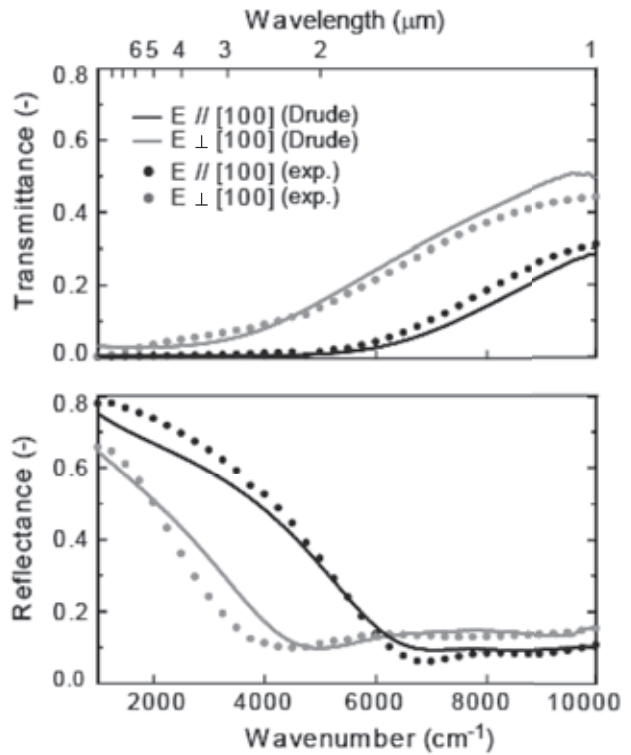


図 5. $\text{Nb}_{0.06}\text{Ti}_{0.94}\text{O}_2(012)$ エピタキシャル薄膜の偏光赤外スペクトル (丸印) と Drude モデルによるフィッティング(実線)

フィッティングにより求めた m_{opt}^* の偏光依存性を図 6a に示す。光電場が TNO[100] に平行な条件では $m_{opt, //}^* = 0.5 \sim 0.7m_0$ となり、TNO(001) エピタキシャル膜とほぼ一致した。一方、光電場が[100]に垂直な条件では $m_{opt, \perp}^* = 0.8 \sim 1.3m_0$ と明らかかな増大が見られた。ここで、TNO の結晶構造の対称性を考慮すると、図 3 の光学配置で観測される有効質量テンソルは

$$m^{*-1} = R(\theta) \begin{pmatrix} m_a^{*-1} & 0 & 0 \\ 0 & m_a^{*-1} & 0 \\ 0 & 0 & m_c^{*-1} \end{pmatrix} R(\theta)^{-1} \quad (2)$$

$$R(\theta) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & -\sin\theta \\ 0 & \sin\theta & \cos\theta \end{pmatrix} \quad (3)$$

によって、結晶座標系に変換することができる。ただし、 $m_{opt, a}^*$ 、 $m_{opt, c}^*$ は TNO の a 軸および c 軸に平行な方向における有効質量であり、 θ は c 軸と試料法線がなす角(= 51.5°)である。(2)、(3)式から $m_{opt, a}^*$ と $m_{opt, c}^*$ を計算すると、 $m_{opt, a}^* = 0.5m_0$ ($x=0.01$) $\sim 0.7m_0$ ($x=0.06$)、 $m_{opt, c}^* = 2.0m_0$ ($x=0.01$) $\sim 4.9m_0$ ($x=0.06$) となり、Nb 濃度の増大に伴って結晶異方性が大きくなることがわかった(図 6b)。

3. 考察及び今後の展望

TNO(012) エピタキシャル薄膜の偏光赤外スペクトルを測定し、Drude モデルで解析した。その結果、TNO の光学的有効質量 m_{opt}^* が c 軸に平行な方向では a 軸に平行な方向の 4-7 倍程度大きいことを明らかにした。この結果は透明導電膜としての応用には c 軸配向 TNO 膜が有利であることを示している。すなわち、テンプレート層などを用いた配向制御により多結晶

TNO 薄膜の性能を向上できると期待される。 m^*_{opt} の大きな結晶異方性の起源やその Nb 濃度依存性については現在検討中である。

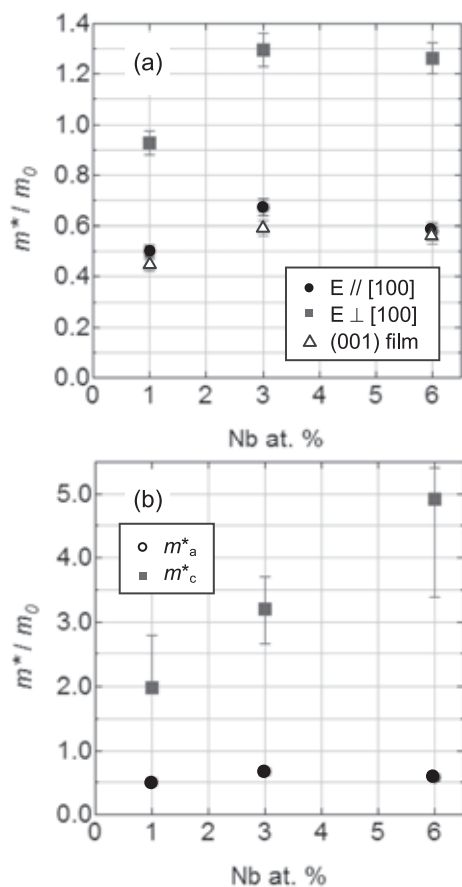


図 6. (a)TNO(012)薄膜の m^*_{opt} の偏光依存性および(b)TNO の m^*_{opt} の結晶異方性

【参考文献】

1. Y. Furubayashi, T. Hitosugi, Y. Yamamoto, K. Inaba, G. Kinoda, Y. Hirose, T. Shimada, T. Hasegawa, *App. Phys. Lett.*, **86**, 252101 (2005) .
2. R. J. Kennedy, P. A. Stampe, *J. Cryst. Growth*, **252**, 333 (2003).
3. Y. Furubayashi, N. Yamada, Y. Hirose, Y. Yamamoto, M. Ohtani, T. Hitosugi, T. Shimada, T. Hasegawa, *J. App. Phys.*, **101**, 093705 (2007).
4. N. Hosaka, T. Sekiya, C. Satoko, S. Kurita, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **66**, 877 (1997).

EuTiO₃のエピタキシャル成長

一杉太郎、畑林邦忠

1. はじめに 背景と目的

近年、EuTiO₃は磁性と誘電物性に関して興味深い物性が報告され、急速に関心が高まっている材料である。その物性はSrTiO₃を出発点として考えると理解しやすい。EuTiO₃はSrTiO₃と同様の立方晶ペロブスカイト構造(ABO₃)をとり、BサイトのTiがどちらも4価をとることから、電気的・誘電的物性に両者には類似点が見られる。両者の格子定数は等しく($a = 0.3905$ nm)、La³⁺をAサイトに置換すると金属転移を示す点も共通である。大きく異なる点は、AサイトのEu²⁺(4f⁷)が局在スピンを有することである。EuTiO₃は、ネール温度5.3 KのG型反強磁性体であり、キャリアドーピングにより強磁性転移を示すことが知られている[1]。また、磁性と誘電物性のカップリングも報告されており[2]、その物性応用が期待される。

この物質に圧縮ストレスを加えると、マルチフェロイック物性が発現することが2006年に理論予測された[3]。マルチフェロイック物性とは、強磁性と強誘電性がカップリングしている状態であり、磁場印加や電圧印加により、強磁性や強誘電性を制御することができ、新デバイスへの展開が期待されている。薄膜の場合、基板結晶構造の利用によりストレス制御が容易であるが、EuTiO₃エピタキシャル薄膜の成長例は非常に少なく、数例を数えるのみである[4,5]。高品質な薄膜作製が課題となっており、バルクで観察されていた反強磁性は、いまだ薄膜では観察されていないのが現状である。そこで、高品質な薄膜を作製し、エピタキシャル基板の格子定数を変化させることによりEuTiO₃にストレスを加え、マルチフェロイクス物性の実証が期待される。その第一歩として、本研究ではEuTiO₃単相エピタキシャル薄膜の成長条件の検討を行った。

2. 高品質薄膜に向けて

高品質薄膜作製において、特に注意しなければならないことが二つある。

1) 酸素欠損の制御

今回狙っているマルチフェロイクス物性では、絶縁体となっていることが必要である。EuTiO₃に酸素欠損が導入されるとキャリア電子が生成し、導電性を有してしまう。そこで、酸素欠損量を減らすことが重要であり、酸化雰囲気下での成膜が必要である。この酸素欠損量については、導電性、および格子定数を測定することにより、評価することができる。

2) RHEEDを用いたレイヤーバイレイヤー成長

レイヤーバイレイヤー成長の実現は高品質薄膜作製に大きく寄与する。ステップ&テラスがAFM観

察できる基板上に、RHEED(反射高速電子線回折)振動をモニタしながら一層ずつ堆積していく手法を用いると、高品質薄膜が実現できる。

以上を鑑み、本研究では、Eu₂Ti₂O₇をターゲット原料として成膜を行った。このターゲットは、Eu、Ti量に対し、モル比で3.5倍のOを含むため、EuTiO₃よりも酸化条件で成膜していることになる。それにより、チャンバーに導入する酸素量を少なくすることができ、RHEED振動を観察しながらレイヤーバイレイヤー成長を行うことが可能となる。

以上の点に留意することにより、高品質なEuTiO₃エピタキシャル薄膜の成長に成功したので、本稿にて報告する。

3. 実験手順

パルスレーザー堆積(PLD)法によりSrTiO₃(100)基板上にEuTiO₃薄膜を成長させた。KrFエキシマレーザー(波長248nm)を用い、酸素分圧(P_{O_2} , 10^{-5} - 10^{-8} Torr)をパラメータとして成長条件の検討を行った。基板温度は650°C、レーザーフルーエンスは300 mJ/cm²、繰り返し周波数を5 Hzに固定した。薄膜の厚みはおおよそ90 nmであった。ターゲットとしてEu₂O₃とTiO₂を1400°Cで焼結したEu₂Ti₂O₇多結晶焼結体を用いた。基板としてステップ&テラス構造が観察できるSrTiO₃(100)基板を用い[6]、その基板を真空チャンバーに導入後、900°Cで30分間真空アニールしたのちに成膜を行った。磁化測定にはQuantum Design社

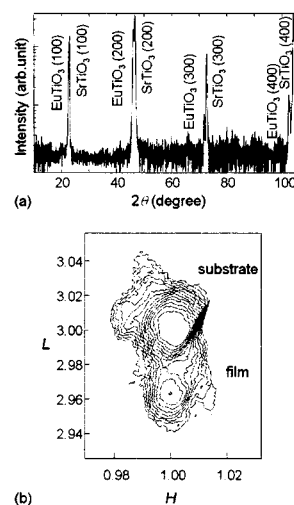


図1.(a) EuTiO₃薄膜のX線回折パターン。単相薄膜が得られている。(b) (30-1)付近の逆格子マッピング図。

MPMS を用い、磁場は基板面に平行に印加した。

3. 結果と考察

図 1(a)に $P_{O_2} = 1 \times 10^{-7}$ Torr、基板温度 650°C の条件で得られた EuTiO_3 薄膜の X 線回折パターンを示す。単相の EuTiO_3 薄膜が得られ、ポールフィギュア測定から、エピタキシャル薄膜になっていることを確認した。 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-8}$ Torr において成膜した試料についても同様に単相エピタキシャル成長を確認した。しかし、 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-5}$ Torr ではアモルファス薄膜、 $P_{O_2} = 1 \times 10^{-6}$ Torr では、単斜晶の $\text{Eu}_2\text{Ti}_2\text{O}_7$ [7]が生成した。

図 1(b)に (30-1) 付近の逆格子マッピングを示す ($P_{O_2} = 1 \times 10^{-7}$ Torr)。これより、 SrTiO_3 上に EuTiO_3 が基板とコヒーレントな成長をしていることがわかる。また、c 軸方向へ単位格子が伸びていることから、酸素欠損が導入されていることがわかる。しかし、c 軸長(0.395 nm)は過去の報告[5]より小さい値であることから、酸素欠損がより少ない薄膜を作ることができたと結論できる。

薄膜成長中には明確な RHEED 振動を観察することができ(図 2(a))、レイヤーバイレイヤー成長することに成功した。また、AFM 観察より、ステップ&テラス構造が観察され(図 2(b))、高品質薄膜成長が実現したことから、反強磁性の発現が期待できる。

図 3(a)に磁化率の温度依存性を示す。印加磁場を 0.01 T としたときには、3.7 K 付近にカスプが観察され、薄膜試料においてはじめて反強磁性の観察に成功した。ネール温度は 3.7 K 付近であり、この値はバルクの EuTiO_3 で報告されているネール温度 5.5 K よりも低い温度となっている。これには、薄膜中の酸素欠損が関与している可能性がある。

印加磁場を 0.1 T に増加させると、10 K 付近から磁化は急激に増加し、強磁性的な振る舞いが観察された(図 3(a))。磁化の印加磁場依存性(図 3(b))から、3K における飽和磁化は $5 \mu_B/\text{Eu}$ 原子と見積もられた。バルクでは $7 \mu_B/\text{Eu}$ が報告されており、それには若干及ばない。磁化曲線よりヒステリシスが観察され、強磁性状態を示すことがわかった。

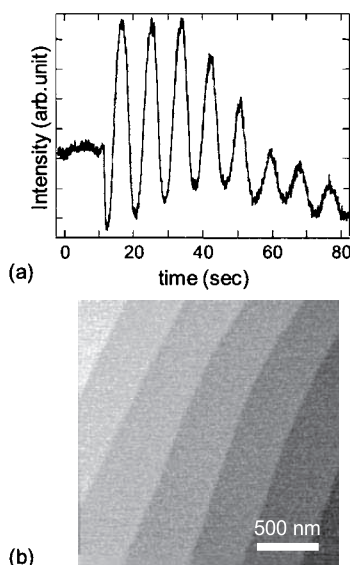


図 2. (a) EuTiO_3 成膜中の RHEED 振動。(b) 薄膜表面の AFM 像。明確なステップ&テラス構造が観察できる。

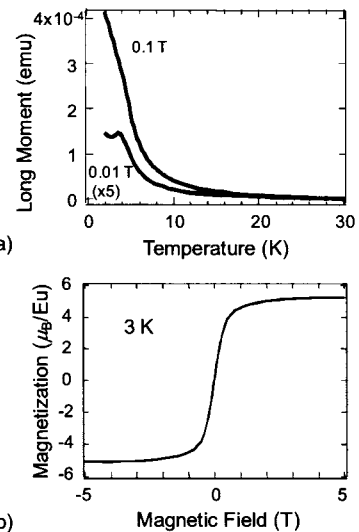


図 3. (a) EuTiO_3 薄膜の磁化の温度依存性(印加磁場 0.1 T と 0.01 T)。 SrTiO_3 基板の寄与は補正していない。(b) EuTiO_3 薄膜の磁化の磁場依存性。どちらのデータも磁場は薄膜面に垂直である。基板の効果は補正済みである。

5. まとめと今後の展望

本研究において、反強磁性が発現する EuTiO_3 エピタキシャル薄膜をはじめ成長することに成功した。 $\text{Eu}_2\text{Ti}_2\text{O}_7$ ターゲットを利用することにより実効的酸素分圧を上げ、RHEED 振動を観察しつつレイヤーバイレイヤー成長を実現した。その結果、酸素欠損が少ない薄膜を製作することに成功した。

今後、様々な基板上に EuTiO_3 薄膜を成膜し、ストレス制御することを予定している。 LaAlO_3 基板とはミスマッチが 3.03%、LSAT とは 0.95%あり、どちらも EuTiO_3 に圧縮応力を印加することができる。そして、強誘電性と強磁性のカップリング(マルチフェロイクス物性)を活用して、新規エレクトロニクスデバイスへ展開していきたい。

【参考文献】

1. H. Takagi and Y. Tokura, *Phys. Rev. B.*, 60, R15021 (1999).
2. T. Katsufuji and H. Takagi, *Phys. Rev. B.*, 64, 054415 (2006).
3. C. J. Fennie and K. M. Rabe, *Phys. Rev. Lett.*, 97, 267602 (2006).
4. Hu-H. Wang, A. Fleet, J. D. Brock, D. Dale, and Y. Suzuki, *J. Appl. Phys.*, 96, 5324 (2004).
5. K. Kugimiya, K. Fujita, K. Tanaka, and K. Hirao, *J. Mag. Mag. Mat.*, 310, 2268 (2007).
6. M. Kawasaki, K. Takahashi, T. Maeda, R. Tsuchiya, M. Shinohara, O. Yonezawa, M. Yoshimoto, and H. Koinuma, *Science*, 266, 1540 (1994).
7. N. L. Henderson, J. Baek, P. S. Halasyamani, and R. E. Schaak, *Chem. Mat.*, 19, 1883 (2007).

LiCoO₂ 薄膜のエピタキシャル成長

一杉太郎、鶴浜哲一

1. はじめに

LiCoO₂ は携帯電話・ノートパソコンなどに搭載されるリチウムイオン電池の電極材料として広く応用されている。リチウムイオン電池により電子機器の長時間駆動が実現し、モバイルコンピューティングやユビキタスネットワーク社会が到来したと言っても過言ではない。LiCoO₂ の結晶構造は CoO₂ 層と Li が交互に積層した layered rhombohedral 構造となっており(図 1)、リチウムイオン電池では、Li が CoO₂ 層間にインターカレーションされる現象を活かして充放電している。電池応用に向けた LiCoO₂ 関連の研究開発は非常に活発であるが、LiCoO₂ は大型単結晶を作ることができないため、その固体物性に関しては実は未開拓といつてよい。

この物質は CoO₂ 層を有しているため、ドーピングや薄膜ヘテロ構造を作製することにより、様々な物性を引き出せる可能性がある。CoO₂ 層は、強相関効果により優れた熱電変換特性(Na_xCoO₂)[1]や超伝導(Na_xCoO₂·yH₂O)[2]を示すことが知られており、エピタキシャル成長が可能となれば、ヘテロ構造や基板ストレスなどにより物性制御や新物性が期待できる。しかし、従来の研究においてはエピタキシャル成長の結晶方位に着目したものが多く[3, 4]、ヘテロ構造に由来する物性制御に着目したものは皆無である。そもそも、レイヤーバイレイヤー成長できるほど平坦な薄膜はいまだ報告されていない。そこで本研究では、レイヤーバイレイヤー成長するエピタキシャル薄膜を得ることを念頭に、様々な基板上に LiCoO₂ の成長を試みた。

本報告では Al₂O₃(0001)面に着目する。この表面の最近接 Al 間距離は 0.275 nm であり、LiCoO₂ の格子定数(0.281 nm)と比較すると、ミスフィットは約 2.2%である。また、この表面はアニール処理により容易にステップ&テラス

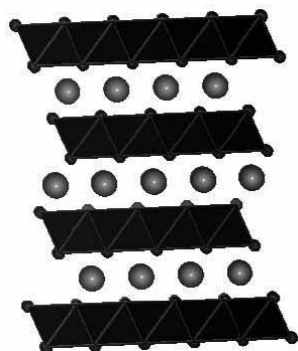


図 1. LiCoO₂ 結晶構造(layered rhombohedral)の模式図。灰色部分が CoO₂ 層(小球が酸素)を示し、大きな球が Li を示す。

構造を得ることができ、高品質な薄膜成長が期待できる。本稿では、この Al₂O₃(0001)表面上における LiCoO₂ のエピタキシャル薄膜成長について報告する。

2. 実験手順

パルスレーザーデポジション(PLD)法により、Al₂O₃(0001)基板上に LiCoO₂ を堆積し、X 線回折(XRD)により結晶性を、AFM により薄膜の表面状態を評価した。蒸着中に Li が脱離して欠損気味になるのを防ぐため、Li リッチな組成(Li_{1.3}CoO₂)のターゲットを使用した。酸素分圧は 1x10⁻³ Torr とし、基板温度 T_s を室温 - 650°C の範囲で条件を振った。KrF エキシマレーザー(波長 248 nm)を用い、フルーエンスと繰り返し周波数はそれぞれ、1.64 mJ/cm²、2 Hz であった。薄膜の厚みは 80 nm 程度である。

3. 結果および考察

LiCoO₂ 薄膜の膜質および結晶性は基板、酸素分圧、基板温度など、製膜パラメータにより顕著な変化を示した。室温 - 650°C の成膜温度では、薄膜は 4 種類に分類され(表 1)、Al₂O₃(0001)基板上において、250 - 300°C の間で LiCoO₂ が単相エピタキシャル成長することを見いだした。図 2 に T_s = 300°C で成長した薄膜の XRD パターン(θ - 2θ)を示す。LiCoO₂(003), (006), (00 12)回折ピークが観察される。この θ - 2θ だけでは、目的の LiCoO₂ が得られているのかわからないため、非対称反射を丹念に調べ、単相であることを確認した。ポールフィギュア測定により、エピタキシャル成長していることを確認し、図 2(b)に示すように

表 1. 成膜時の基板温度と薄膜の組成

基板温度 (°C)	物質
650	LiCo ₃ O ₄ (+LiCoO ₂)
500	LiCoO ₂ (+Co ₃ O ₄)
400	
350	
300	LiCoO ₂ 単相
250	
200	LiCoO ₂ の組成を持つが Li と Co の原子配列がランダムな物質
室温	

[101]c-Al₂O₃ // [100]LiCoO₂ の関係を示すことがわかった。

T_s = 室温 - 200°C では、layered rhombohedral 構造の (006) と (00 12) ピークに対応する位置付近にのみピークが観察され、LiCoO₂ の結晶構造ではあるが、Li と Co がランダムに配列した構造になっている。また、350°C 以上では、Co₃O₄ や LiCo₃O₄ などの不純物相ができることが明らかになった。

図 3(a), (b) に、 T_s = 500°C (LiCoO₂ と Co₃O₄ の混相薄膜) と T_s = 250°C (LiCoO₂ 単相エピタキシャル薄膜) の条件下で作製した薄膜の AFM 像を示す。 T_s = 500°C で成膜したものは三角形のアイランド状成長をしており、そのアイランドの配向は基板の対称性を反映して六回対称になっていることがわかった。一方、LiCoO₂ 単相エピタキシャル薄膜では平均面荒さ R_a は 0.4 nm 程度であり、平坦な表面が得られることがわかった。以上より、 T_s = 250-300°C で成膜することにより、平坦な LiCoO₂ 薄膜を得ることに成功した。

T_s と面荒さの関係を調べてみると、 T_s を下げるほど、 R_a が小さくなり、平坦な薄膜表面が得られることがわかった。すなわち、室温で成膜した薄膜が最も平坦となり、 R_a = 0.1 nm 程度であった。この薄膜は LiCoO₂ と同じ組成であるが、Li と Co がランダムに配置している薄膜である。そこで、300-500°C で大気アニールを試みた結果、Li と Co が配置を換え、目的物質である層状構造 (layered rhombohedral) の LiCoO₂ エピタキシャル薄膜が得られた。ステップ&テラス構造が観察されるよう平坦化処理した Al₂O₃(0001) 基板上に LiCoO₂ を室温で蒸着して大気アニールしたところ、 R_a ~ 0.2 nm を示す薄膜を得ることに成功した。

4. まとめと今後の展望

本研究では平坦な LiCoO₂ 単相エピタキシャルを得ることを目的として実験を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

1) 基板温度を 250-300°C に保ちつつ、Li_{1.3}CoO₂ ターゲットを用いてパルスレーザーデポジション法による成膜を行うと、表面が平坦 (R_a ~ 0.4 nm) な LiCoO₂ 単相エピタキシャル薄膜が得られた。

2) 室温で成膜を行うと、目的とする LiCoO₂ 薄膜と類似な結晶構造であるが、Li と Co がランダムに配置している薄膜が得られる。その薄膜を 300-500°C で大気アニールすることにより、 R_a ~ 0.2 nm を示す平坦な LiCoO₂ エピタキシャル薄膜が得られた。

今後、面内の電気伝導や磁性などの評価を行う予定である。また、Co サイト、Li サイトへのドーピングによる物性制御も期待できる。ステップ&テラス構造が観察される平坦基板上への成膜を試み、RHEED 振動が見えるような薄膜の作製が今後の課題である。また、この LiCoO₂ 薄膜をバッファ層として使い、平坦な薄膜作製の報告が無い物質の合成も考えられる。たとえば LiMnO₂ は LiCoO₂ と同様の結晶構造をとれば、ハーフメタルなど興味深い物性

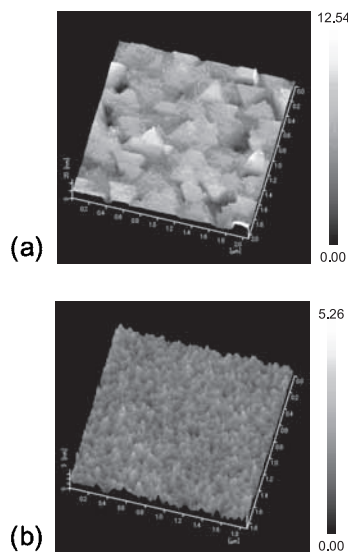


図 2. (a) T_s = 500°C (LiCoO₂ と Co₃O₄ の混相薄膜) と、(b) T_s = 250°C (LiCoO₂ 単相エピタキシャル薄膜) の条件下で作製した薄膜の AFM 像。

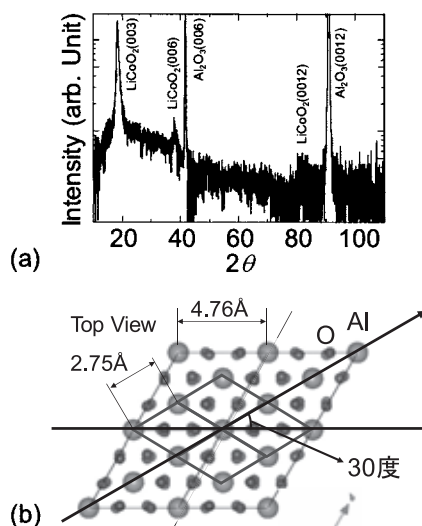


図 3. (a) LiCoO₂ 薄膜の XRD パターン。(b) Al₂O₃(0001) 面上のユニットセルの配置。

が期待できる。LiMnO₂ と LiCoO₂ ヘテロ構造を作製し、界面における磁性や電気伝導など、新規な物理・化学現象を探索する計画である。

【参考文献】

1. I. Terasaki, *Phys. Rev. B*, 56, R12685 (1997).
2. K. Takada *et al.*, *Nature*, 422, 53 (2003).
3. M. Hirayama *et al.*, *Journal of Power Sources*, 168, 493 (2007).
4. A. Mizutani *et al.*, *Crystal Growth & Design*, 8, 755 (2008).

アナターゼ型 TiO₂ の室温エピタキシャル成長

一杉太郎、奥本高行

1. はじめに

これまでに合成できなかった物質を合成する、というのは科学者の永遠の夢である。薄膜作製においては、そのような挑戦に加え、大型単結晶を作ることができなかった物質を、高品質薄膜化するというアプローチが物性研究に大変有効である。エピタキシャル薄膜では、粒界の影響を少なくして物質固有の物性評価が可能となり、物性の結晶方位依存性も明らかにすることができる。また、基板からのストレスを活用した物性制御や超格子などのヘテロ構造を作製することにより、新物性を引き出すことも可能となる。したがって、高品質エピタキシャル薄膜作製技術は極めて重要である。

本研究では二酸化チタン(TiO₂)薄膜作製に注力した。TiO₂薄膜は典型的な二元遷移金属酸化物として、光触媒効果[1]を筆頭に、活発な物性研究が行われている。近年、強磁性や透明導電性、抵抗変化メモリ現象の発現などが契機となり、エレクトロニクス応用への期待が高まっている。そのような機能を引き出すために用いられている技術がドーピングである。ドーパントを選択することにより、様々な機能を実現することができるのだが、蒸気圧が高い元素は高温での成膜中に脱離してしまい、効果的にドーピングすることができない。したがって、低温で成膜するプロセスが必要となる。

本研究では、固相エピタキシャル成長に着目した。固相エピタキシャル成長とは、まずアモルファス薄膜を作製し、その後アニールして結晶化することによってエピタキシャル薄膜を得る手法である。固相エピタキシャル成長を低温で行えば、室温でアモルファス薄膜を堆積するため、蒸気圧が高い物質を薄膜内部に取り込むことが期待できる。

我々はすでにAl₂O₃(10-12)面上にルチル型TiO₂の固相エピタキシャル成長に成功している[2]。次にアナターゼの固相エピタキシャル成長に取り組んだところ、格子定数のミスマッチはルチルの場合に比べて小さい基板を用いているのだが、固相エピタキシャル成長が起きなかった。そこで、シード層を導入してアモルファス薄膜を作製したところ、室温エピタキシャル成長することを見いだした。これにより、蒸気圧が高い元素のドーピングが期待できる。本稿では、アナターゼ型 TiO₂ の室温エピタキシャル成長に至る道筋を述べる。

2. 実験手法

パルスレーザー蒸着法(PLD)を用いて TiO₂ 薄膜作製

を行った。KrF エキシマレーザー(波長 248nm)を用い、レーザーフルエンスは 1.64 mJ/cm² とした。基板は光学研磨した LSAT[(LaAlO₃)_{0.3}(Sr₂AlTaO₆)_{0.7}](100)、LAO(LaAlO₃)(100)、または LSAO(LaSrAlO₄)(100)を用いた。アナターゼ型 TiO₂ との格子ミスマッチ $[\text{=(格子定数}_{\text{基板}}\text{-格子定数}_{\text{薄膜}}\text{)}/\text{格子定数}_{\text{基板}}]$ はそれぞれ、2.15%(伸張)、0.13%(伸張)、0.80%(圧縮)であり、いずれの基板において、高温の製膜でアナターゼが得られることが知られている。

3. アナターゼの固相エピタキシャル成長の試み

アモルファス TiO₂ 薄膜を LSAT、LAO、LSAO の 3 種類の基板上に成膜した。酸素分圧 $P_{\text{O}_2} = 1 \times 10^{-3}$ Torr とし、約 90 nm のアモルファス薄膜を堆積し、500°C で真空中アニール(1×10^{-4} Torr)したところ、固相エピタキシャル成長は起きず、アナターゼ多結晶薄膜が得られた。図 1(a)に LSAT 上に作製したアニール後の薄膜の XRD パターンを示す。アナターゼ(1 0 1)と(0 0 4)の回折ピークが観察され、多結晶体であることが明らかになった。LAO、LSAO 上でも同様に多結晶体を得られ、ルチルでは固相エピタキシャル成長できるのだが、アナターゼは固相エピタキシャル成長しない。ルチルの場合、格子定数ミスマッチが(001)方向に 3.57%(伸張)、(010)方向に 8.03%(圧縮)であり、今回の成膜に比べてより大きなミスマッチにもかかわらず、固相エピタキシャル成長が起きるのは対照的である。この理由については現在検討中である。

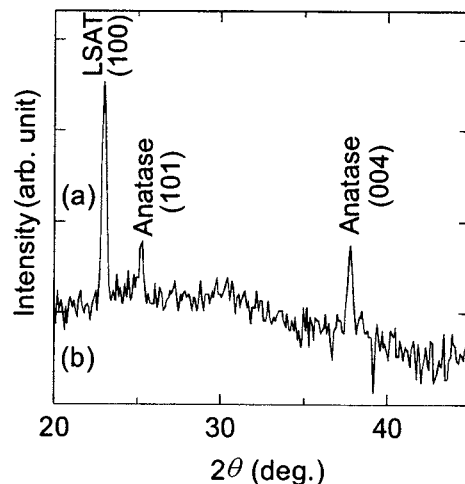


図 1. LSAT 上に室温でアモルファス薄膜を成長した後に真空アニールした TiO₂ 薄膜の XRD パターン。

4. アナターゼの室温エピタキシャル成長

アナターゼでは固相エピタキシャル成長が起きないことが明らかになった。そこで、シード層を導入し、エピタキシャル薄膜を得る試みを行った。シード層はバッファ層とも呼ばれ、高品質なエピタキシャル薄膜を得るための条件(成長温度や基板との格子整合など)を緩和することが期待できる。そこで、シード層を用いたアナターゼ型 TiO₂ 薄膜のエピタキシャル成長の研究に取り組んだ。

図 2(a)にシード層を導入した場合の薄膜の層構成をしめす。基板には平坦化処理をおこなった LSAT または LAO(100)基板を用い、シード層は P_{O₂} = 1×10⁻³ Torr, 500℃ でアナターゼ TiO₂ を 15 nm エピタキシャル成長させた。このシード層成長中にも反射高速電子線回折(RHEED)強度振動を観察し、成膜後の表面はストリーク状の RHEED パターンとなっていることを確認した。この基板を室温まで冷却し、TiO₂ 薄膜を堆積した後、500℃でアニールしたところ、アナターゼエピタキシャル薄膜を得ることができた(図 2(b))。以上より、シード層導入はアナターゼ TiO₂ 薄膜のエピタキシャル成長に有効であると結論することができる。

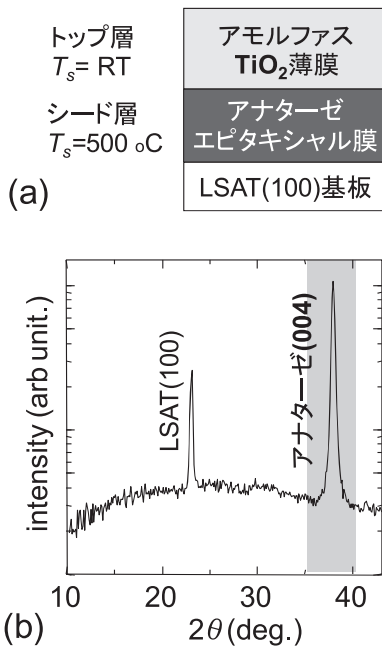


図 2. (a) シード層を導入した薄膜の層構造(LSAT の場合)。(b) LSAT 上に室温でアモルファス薄膜を成長した後に真空アニールした TiO₂ 薄膜の XRD パターン。

この実験において、室温で TiO₂ を堆積している最中に RHEED 強度振動が観察された(図 3(a))。これは、室温

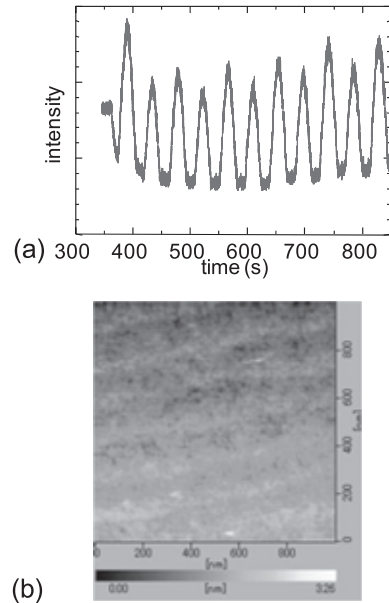


図 3. (a) 上の層を成膜している最中の RHEED 振動。(b) 薄膜の AFM 像。ステップ&テラスが観察される。

でレイヤーバイレイヤー成長していることを意味しており、室温でエピタキシャル成長が起きていることが明らかになった。その結果、室温において、ステップ&テラス構造を観察することができる薄膜を得ることができた(図 3(b))。現在、作製した薄膜の結晶性を評価し、高温で成膜したエピタキシャル薄膜と比較している段階である。

5. まとめと今後の展望

本研究では、シード層を導入することによりアナターゼ型 TiO₂ の室温エピタキシャル成長を実現した。今後の展望として、二つのことが期待できる。

- 1) 蒸気圧が高いため成長が困難な物質の薄膜作製。
- 2) シード層の効果による、これまで作製できなかった物質の高品質エピタキシャル薄膜成長。

本研究では、ミスマッチが小さい基板を選んでいるのかかわらず、アナターゼが固相エピタキシャル成長しなかったことが興味深い。シード層は薄膜作製において、重要な役割を担っている。今後、これまでエピタキシャル成長できなかった薄膜についてこのシード層技術を適用し、高品質エピタキシャル薄膜を得ることを試みる。

【参考文献】

1. K. Hashimoto, H. Irie, A. Fujishima, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**, 8269 (2005).
2. Okumoto *et al.*, in preparation.

業 績

【原著論文】

1. T. Hitosugi, A. Ueda, Y. Furubayashi, Y. Hirose, S. Konuma, T. Shimada and T. Hasegawa.
Fabrication of TiO₂-Based Transparent Conducting Oxide Films on Glass by Pulsed Laser Deposition
Jpn. J. Appl. Phys., 46, L86-L88 (2007).
2. Y. Furubayashi, N. Yamada, Y. Hirose, Y. Yamamoto, M. Otani, T. Hitosugi, T. Shimada and T. Hasegawa
Transport Properties of d-Electron-Based Transparent Conducting Oxide: Anatase Ti_{1-x}Nb_xO₂
J. Appl. Phys., 101, 093705/1-093705/5 (2007).
3. T. Hitosugi, A. Ueda, S. Nakao, N. Yamada, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada and T. Hasegawa
Fabrication of Highly Conductive Ti_{1-x}Nb_xO₂ Polycrystalline Films on Glass Substrates via Crystallization of Amorphous Phase Grown by Pulsed Laser Deposition
Appl. Phys. Lett. 90, 212106/1-212106/3 (2007).
4. N. Yamada, T. Hitosugi, N. L. H. Hoang, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada and T. Hasegawa
Fabrication of Low Resistivity Nb-doped TiO₂ Transparent Conductive Polycrystalline Films on Glass by Reactive Sputtering
Jpn. J. Appl. Phys., 46, 5275-5277 (2007).
5. T. L. Chen, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Hitosugi, T. Shimada and T. Hasegawa
Anatase Phase Stability and Doping Concentration Dependent Refractivity in Codoped Transparent Conducting TiO₂ Films
J. Phys. D: Appl. Phys., 40, 5961-5964 (2007).
6. Y. Hirose, T. Hitosugi, J. Kasai, Y. Furubayashi, K. Nakajima, T. Chikyow, S. Konuma, T. Shimada, and T. Hasegawa
Heteroepitaxial Growth of Ferromagnetic Rutile Co_xTi_{1-x}O_{2-δ} on GaN (0001)
Appl. Phys. Lett. 92, 042503/1- 042503/3 (2008).
7. T L Chen, Y Hirose, T Hitosugi and T Hasegawa
One Unit-Cell Seed Layer Induced Epitaxial Growth of Heavily Nitrogen Doped Anatase TiO₂ Films
J Phys. D: Appl. Phys., 41, 062005 (2008).

【総説】

1. 山田直臣、一杉太郎、長谷川哲也
二酸化チタンをベースとした透明導電体"

真空, 50, 37-39 (2007)

2. 一杉太郎、長谷川哲也
TiO₂ でつくる新しい透明導電体
化学, 62, 38-41 (2007)
3. 一杉太郎、山田直臣、長谷川哲也
TiO₂ 系透明導電体のスパッタ成膜技術
表面技術, 58, 798-803 (2007)

【口頭発表】

1. ホアンゴクランフン、一杉太郎、山田直臣、笠井淳平、古林寛、島田敏弘、長谷川哲也、" スパッタ法による様々な基板上への Nb : TiO₂(TNO)透明導電膜の作製"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
2. 山田直臣、笠井淳平、一杉太郎、ホアンゴクランフン、中尾祥一郎、廣瀬靖、古林寛、島田敏弘、長谷川哲也、" 2 段階スパッタ法による透明導電性 Nb ドープ TiO₂ 多結晶薄膜の作製"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
3. 一杉太郎、神坂英幸、山下晃一、近松彰、組頭広志、尾嶋正治、能川玄之、鶴浜哲一、ホアンゴクランフン、中尾祥一郎、古林寛、笠井淳平、広瀬靖、山田直臣、島田敏弘、長谷川哲也、" アナターゼ型 TiO₂ 系透明導電体の透明導電メカニズム"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
4. 中尾祥一郎、一杉太郎、山田直臣、古林寛、廣瀬靖、島田敏弘、長谷川哲也、" 非晶質 Nb:TiO₂ の成膜時酸素分圧とアニール後の電気伝導性の相関"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
5. 能川玄之、一杉太郎、神坂英幸、山下晃一、近松彰、組頭広志、尾嶋正治、尾祥一郎、島田敏弘、長谷川哲也、吉松公平、古林寛、廣瀬靖、" アナターゼ型 Ti_{0.94}Nb_{0.06} 薄膜の酸素アニールによる電子状態変化"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
6. 奥本高行、一杉太郎、中尾祥一郎、笠井淳平、山田直臣、島田敏弘、長谷川哲也、" ルチル型 TiO₂ の固相エピタキシャル成長"、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日

7. 廣瀬靖、山田直臣、中尾祥一郎、一杉太郎、島田敏宏、長谷川哲也、“アナターゼ TiO₂(102)エピタキシャル薄膜の異方性評価”、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
8. 坂井延寿、一杉太郎、島田敏宏、廣瀬靖、長谷川哲也、“強磁性アナターゼ型 Fe:TiO₂における磁気特性の酸素分圧依存性”、第 68 回応用物理学会学術講演会、北海道工業大学、2007 年 9 月 4 日-9 月 8 日
9. 一杉太郎、神坂英之、山下晃一、古林寛、能川玄之、島田敏宏、長谷川哲也、“アナターゼ型 Nb ドープ TiO₂の非金属 - 金属転移”、日本物理学会第 62 回年次大会、北海道大学、2007 年 9 月 21 日-9 月 24 日
10. 長谷川哲也、“二酸化チタン系透明導電体の開発”、第 46 回セラミックス基礎科学討論会、名古屋国際会議場、2008 年 1 月 10 日-11 日
11. ホアン・ゴク・ラン・フン、一杉太郎、山田直臣、笠井淳平、中尾祥一郎、島田敏宏、長谷川哲也、“ガラス上への TiO₂系透明導電体の作製と評価”、名古屋国際会議場、2008 年 1 月 10 日-11 日
12. 大槻匠、長谷川哲也、“アナターゼ型 Co:TiO₂/LaTiO₃ 二層膜における交換バイアス”、日本物理学会第 63 回年次大会、2008 年 3 月 22 日-26 日
13. 竹内詩人、一杉太郎、鶴浜哲一、畑林邦忠、島田敏宏、長谷川哲也、“アナターゼ型 W:TiO₂ エピタキシャル薄膜の電気伝導性”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
14. 木村賢一、一杉太郎、山田直臣、中尾祥一郎、ホアンゴクランフン、島田敏宏、長谷川哲也、“レーザー光照射による TiO₂系透明導電膜の結晶化”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
15. 山田直臣、一杉太郎、笠井淳平、ホアンゴクランフン、中尾祥一郎、廣瀬靖、島田敏宏、長谷川哲也、“低級酸化物ターゲットを用いた Ti_{0.94}Nb_{0.06}O₂(TNO)透明導電膜のスパッタ成膜”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
16. 中尾祥一郎、一杉太郎、山田直臣、笠井淳平、廣瀬靖、島田敏宏、長谷川哲也、“大気アニールによる多結晶 Nb:TiO₂透明導電薄膜の作製”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
17. 奥本高行、一杉太郎、廣瀬靖、中尾祥一郎、山田直臣、笠井淳平、島田敏弘、長谷川哲也、“シート層導入によるアナターゼ型 TiO₂ 薄膜のエピタキシャル成長”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
18. 大野紗和子、畑林邦忠、一杉太郎、岡崎壮平、廣瀬靖、島田敏宏、長谷川哲也、“LaCoO₃ 薄膜の基板による格子定数変化”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
19. 鶴浜哲一、一杉太郎、島田敏宏、長谷川哲也、“LiCoO₂ 薄膜のエピタキシャル成長”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
20. 畑林邦忠、一杉太郎、廣瀬靖、島田敏宏、長谷川哲也、“EuTiO₃ エピタキシャル薄膜成長条件の検討”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
21. 坂井延寿、一杉太郎、島田敏宏、廣瀬靖、長谷川哲也、“Fe:TiO₂の酸素欠損誘起強磁性”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
22. 平林英史、廣瀬靖、島田敏宏、長谷川哲也、“過渡反射法による ZnO の Coherent Acoustic Phonon の観察”、第 55 回応用物理学会学術講演会、2008 年 3 月 27 日-30 日
23. T. Hitosugi, H. Kamisaka, K. Yamashita, A. Chikamatsu, H. Kumigashira, M. Oshima, H. Nogawa, T. Tsuruhama, S. Nakao, Y. Furubayashi, Y. Hirose, N. Yamada, T. Shimada, and T. Hasegawa, "Nonmetal-metal transition in anatase Nb-doped TiO₂", The 14th International Workshop on Oxide Electronics, Jeju island, Oct. 7-10 (2007)
24. T. Hitosugi, N. Yamada, Y. Furubayashi, S. Nakao, Y. Hirose, A. Ueda, T. Shimada, and T. Hasegawa; "Electronic and Optical Properties of TiO₂-based Transparent Conducting Oxide", American Vacuum Society 54th International Symposium & Exhibition, Seattle, Oct. 14-19 (2007)
25. N. Yamada, H. L. Hoang, J. Kasai, T. Hitosugi, T. Shimada, and T. Hasegawa, "Niobium-doped Titanium Oxide Transparent Conducting Films", 17th International Photovoltaic Science and Engineering Conference, Fukuoka, Dec 3-7 (2007)
26. T. Hitosugi H. Kamisaka, K. Yamashita, S. Nakao, H. Nogawa, N. Yamada, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada and T. Hasegawa "Nonmetal - metal transition in anatase Nb-doped TiO₂", American Physical Society March Meeting, New Orleans, March (2008).
27. H. Nogawa, T. Hitosugi, H. Kamisaka, K. Yamashita, A. Chikamatsu, K. Yoshimatsu, H. Kumigashira, M. Oshima, S. Nakao, Y. Furubayashi, Y. Hirose, T. Shimada, T. Hasegawa, "Carrier compensation mechanism of highly conductive anatase Ti_{0.94}Nb_{0.06}O₂ epitaxial thin films", MRS Spring

Meeting, San Francisco, March 24-28 (2008).

【特許】

- (1)国内特許出願 6 件
- (2)国外特許出願 1 件

横山「高分子ナノメディカル」

研究期間：平成 16 年 4 月～平成 21 年 3 月

横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト

プロジェクトリーダー 横山 昌幸

【基本構想】

本プロジェクトは、合成高分子材料を用いてナノサイズのデバイスを作成して、それを医療に応用することを目的とする。

現在、ナノテクノロジーは広範に研究・開発されてはいるが、「真のナノテクノロジー」という用語が出現するように、ナノサイズであることによって従来にはない画期的な性能・物性が得られることの重要性が認識され始めている。生体を対象とした医療においても、ナノサイズのどの側面が優れた診断と治療技術に結実するかが注目されるようになってきている。ナノサイズは、従来の医療で扱われてきたサイズより桁違いに小さいのであるが、その医療応用には、身近なヒントがある。血液での輸送現象である。腎臓ではナノサイズのフィルター機能により、高分子物質のタンパク質は尿には移行しないが、特定の部位では血管に開いたナノサイズの穴から、組織に移行する。この現象を「薬物ターゲティング」に役立てることが可能であると考えられる。

「薬物ターゲティング」とは薬物治療が必要な部位のみに薬物を運んで効かせることで、薬効を飛躍的に高める方法論である。このために、高分子ミセルというナノサイズの運搬体に薬物を載せてターゲティングを行う。本プロジェクトの目標の一つは、血管にナノサイズの穴が多い固形ガン組織に、抗がん剤をターゲティングすることである。また、高分子ミセルにMRI造影剤を載せれば、微小なガンを早期に診断することに活用され得る。また、診断と治療が同じキャリアーシステムを用いるために、画像診断で抗がん剤治療の効果が予想できる可能性があり、患者個人へのオーダーメイド治療を目指す点も大きな特長である。なお、本プロジェクトの一部は、厚生労働省およびNEDOの事業を受けて実施している。

1. 平成19年度の研究目的

プロジェクト4年目となる平成19年度は、以下の各項目を重点に研究を推進した。

(1) 薬物封入高分子ミセルの作成と性能評価

高分子ミセルドラッグキャリアーシステムは図1に示すように、合成高分子が数百分子会合しその内核に疎水性薬物を保持し、標的部位に選択性高く運搬することで、飛躍的に薬効を高め、副作用を減少させることができる。特に10～100nmの直径の極めて小さなナノサイズでありながら、多量の疎水性薬物を安定に封入できることで、固形がんなどのターゲティングに有用なキャリアーシステムである

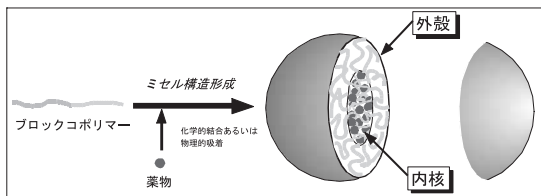


図1 高分子ミセル薬物キャリアーシステム

既に、抗がん剤アドリアマイシン、タキソール内包等の4種類の高分子ミセル製剤で、がん組織への選択性の高

い集積が得られ、ヒトでの臨床試験が進行中である。

ミセル内核には疎水性の抗がん剤を封入する。この高分子ミセルは、固形がん組織の微小血管が高分子物質を非常に透過させやすくなっている性質によって固形がんへ選択的に運搬、すなわちターゲティングされる。このターゲティング戦略はEPR効果(Enhanced Permeability and Retention effect)と呼ばれる。図2に示すように、

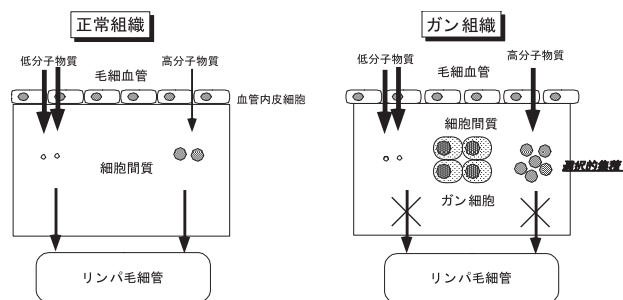


図2 EPR効果による固形がん組織へのターゲティング

固形がん組織では種々のサイトカインの働きによって血管内皮細胞の細胞間の間隙が広がったり、細胞内の透過チャンネル経由の透過作用が亢進したりして、高分子物質の透過性が正常組織に比べて3～10倍位に亢進している。また、正常の組織ではリンパ管への排出があるのに対し、がん組織ではリンパ排出が欠損するか著しく減少してい

これらブロックコポリマーを用い、従来から行っているエバポレーション法で4-HPR封入高分子ミセルを作製した。表1に示すように、4-HPRの回収率について、直鎖型のヘプチル基およびノニル基を導入したポリマーミセルでそれぞれ36%、26%であったのと比較し、ベンゼン環を有するベンジル基およびフェニルプロピル基を導入したものでそれぞれ49%、56%と高く、4-HPRおよびポリマーミセル構造間の π - π 結合を介した封入の有用性が伺えた。調製した4-HPR封入ポリマーミセルはそれぞれ粒子径が170~220 nm、Z電位が-3~-1 mVであった。また4-HPR封入ポリマーミセルの粒子径は室温保存においても1ヶ月以上変化が認められなかったことから、4-HPR封入ポリマーミセルの高い安定性が示された。

さらに、難溶性薬物の可溶化剤として良く用いられる界面

表1 4-HPR封入ポリマーミセルの収率及び物理的性質

	4-HPR recovery (%)	particle size (nm)	Z-potential (mV)
heptyl (65%)	35.9 ± 2.6	223 ± 1.4	-1.3 ± 0.4
benzyl (77%)	48.9 ± 1.4	175 ± 7.9	-1.4 ± 1.2
nonyl (84%)	26.3 ± 1.0	214 ± 13.4	-2.9 ± 1.2
phenylpropyl(77%)	56.2 ± 2.1	190 ± 2.8	-1.1 ± 0.8

活性剤のHCO-60では4-HPRを約0.5 mg/mLまでしか可溶化できないのに対し、ポリマーミセルでは5 mg/mLの濃度で可溶化でき、4-HPRの高投与量設計が可能であった点も高分子ミセルシステムが優れていた。

次に、調製した4-HPR封入ポリマーミセルの静脈内投与1時間後の体内動態を評価した結果、各々4-HPR封入ポリマーミセルについてHCO-60に溶解したものと比較し、8~12倍の血中4-HPR濃度の上昇が認められた(図5)。

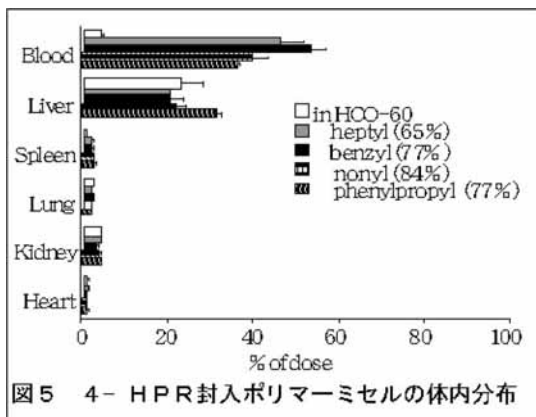


図5 4-HPR封入ポリマーミセルの体内分布

これらの結果より脂溶性官能基導入がもたらす疎水の相互作用により4-HPRが血中において安定に保持され、さらに外殻を構成するPEGにより細網内皮系の貪食を回避することで高い血中滞留性を獲得していることが示唆された。中でもベンジル基を導入したもので最も高い血中4-HPR濃度を示した。そこでベンジル基の導入率を変化さ

せ同様に体内動態を評価したところ、ベンジル基導入率が77%以上のもので4-HPRの血中滞留性向上作用がみられるのに対し、69%以下ではみられなかった。

前述の結果から、ベンジル基導入率77%のポリマーミセルは血中滞留性向上作用に付随したEnhanced Permeability and Retention (EPR)効果に基づく癌治療効果が期待される。そこでB16BL6 担癌マウスを用いて抗腫瘍効果を評価した、ベンジル基導入率77%の4-HPR処理群では、PBSおよびポリマーミセル単独処理群と比較し、腫瘍体積増加が有意に抑制できた(図6)。またこの際体重減少は見られなかったことから深刻な毒性は無いことが示された。

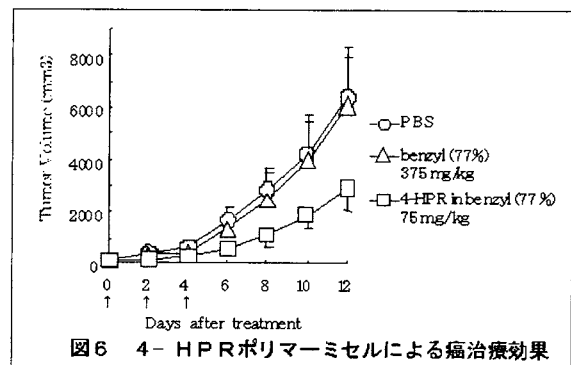


図6 4-HPRポリマーミセルによる癌治療効果

以上より、前年にターゲティングに成功したレチノイン酸の疎水性誘導体である4-HPRにおいてターゲティングによる固形がんへの高活性を得たことは、意義深い。また、4-HPRのような疎水性の強い薬物の血中滞留性向上を目的としたポリマーミセルを開発する上で、内核の疎水環境構築が重要であり、ベンジル基といったベンゼン環を有する疎水性基がミセル内核成分として有用であることが判明した。

・ウィンドウチャンパー法による高分子ミセルがん集積挙動解析

高分子ミセルの腫瘍内動態解析のためには図7に示す、FITCで蛍光標識をした平均分子量15,000のPEG₁₂-PBLA₁₄-FITCから成る高分子ミセルを用いた。腫瘍には吉田腹水肉腫の変異株LY80を用いた。また、FITCミセルの腫瘍内移行を経時的に解析するために、同一部位で長時間の計測が可能なラット透明窓生体観測システムを用いて、生育する腫瘍と腫瘍血管を直接観察した。

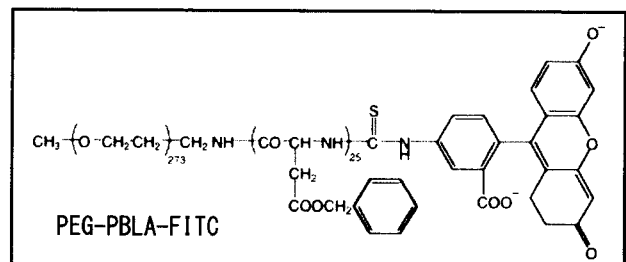


図7 ウィンドウチャンパー法観察に用いたブロックコポリマー

FITC ミセルを静脈内投与した後、正常皮下組織と腫瘍組織における組織内濃度を、同一部位で12時間、経時的に計測した結果を図8に示す。正常皮下組織では、静脈内投与されたFITC ミセルは、細動脈、毛細血管、集合細静脈、細静脈と通過していくが、毛細血管からの漏れは、12時間の経過観察中ごくわずかであった。一方、腫瘍組織では、投与直後から、腫瘍血管から漏れ始め、約1時間でピークに達した。分子量4,000のFITC デキストランを静脈内投与した場合には、腫瘍組織に分布した蛍光色素は約2時間で完全に抜けるのに対し、FITC ミセルは、12時間経過後も、腫瘍組織からほとんど抜けなかった。なお、画像解析により、FITC ミセルの血中半減期は9~10時間と算出された。

A
投与1時間後の腫瘍組織 投与1時間後の正常組織

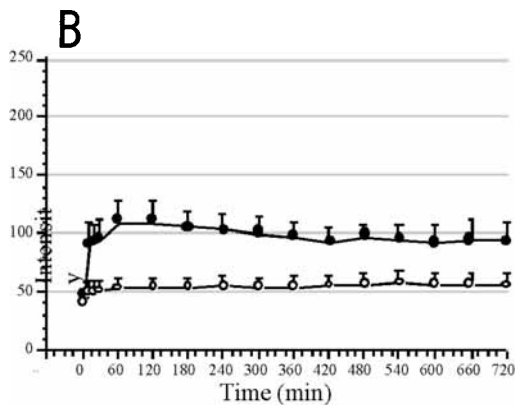


図8 FITCミセルの組織移行性
A. 組織観察像 B. 輝度の定量
○:正常皮下組織、●:腫瘍組織

次に、がん組織の中で壊死巣を伴う部分を観察した結果が図9である。興味深いことにこの観察では、高分子ミセルは長時間経過すると血管のない壊死組織にも分布するようになる。投与直後、ミセルは腫瘍血管から漏れ、腫瘍内の viable な領域 [各写真の右側の領域 (v)] に移行する。壊死領域 [各写真の左側の領域 (n)] には血管がないため、最初は移行しないが、時間経過と共に、この領域にもミセルが徐々に浸透し、蓄積されることが見られる。その蛍光強度の経時変化の定量化したグラフを図10に示す。以上の事実は、腫瘍壊死組織内には血流はないが、周辺の変性組織に分布した高分子ミセルがゆっくりした間質液の流れに乗って壊死組織内に移動することが示唆された。

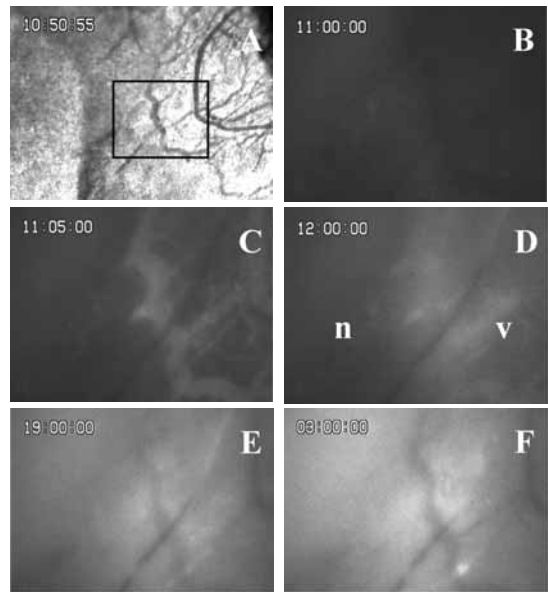


図9 壊死近傍領域における高分子ミセルの移行性

BからFまでの蛍光観察は、Aの黒四角の枠内で得られた。B、投与前；C、投与5分後；D、投与1時間後；E、8時間後；F、投与16時間後。

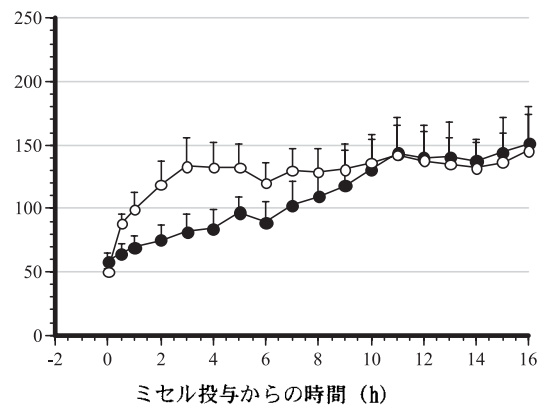


図10 蛍光強度の時間推移

○, viable領域 (n=5) ; ●, 壊死領域 (n = 5).

一般に、腫瘍が大きくなりその組織の中心部分が壊死するようになると、血流が消失するのでその部分への抗がん剤のデリバリーは不可能となる。しかし、本観察から壊死組織周辺の血管から高分子ミセルは活発に漏れた後、壊死組織に徐々に分布してゆくことがわかった。この知見は、高分子ミセルターゲティングの適用可能性を広げると共に、新しい併用両方の戦略を提起する。すなわち、この壊死周辺組織のような血管透過性を示す状態を腫瘍血管破断薬などの薬物によって人工的に作り出した後に、高分子ミセル抗がん剤をより効果的にターゲティングするものである。

カンプトテシン内包高分子ミセルの作製

原田 佳子

1. はじめに

本研究では抗がん活性物質であるカンプトテシンを内包するドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発を行った。カンプトテシンは *Camptotheca acuminata* という樹木から発見された、トポイソメラーゼ I 阻害剤である。S 期にある細胞に選択的に働くため、主にがん細胞などの増殖の激しい細胞の DNA 合成を阻害する。しかしカンプトテシンは高い抗がん活性を持つ一方で、強い毒性を持つ難溶性の物質であり、pH 7.4 以上では構造変化が起き抗がん活性を失う (図 1)。カンプトテシンの誘導体であるイリノテカンは肺がんや大腸がんの治療に使用されているが、激しい下痢などの副作用が問題となっている。

我々はカンプトテシンを高分子ミセルに内包させることにより、薬剤を可溶化し、抗がん活性を保ちながら、がん細胞へのターゲティング能を持つ DDS 製剤の開発を目指した。今回用いた薬物キャリアーは、ポリエチレングリコールとポリアスパラギン酸を基本構造とするブロックコポリマーである。アスパラギン酸部には薬物保持に適した benzyl 基を適量導入した (図 2)。我々はこれまでも同様のキャリアーを用い、カンプトテシン内包の高分子ミセルを作製してきたが、今回新たに薬物の結晶化に関する知見を得たので報告する。

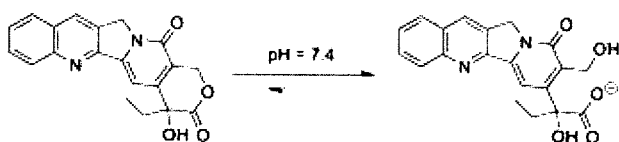


図 1: カンプトテシンの構造

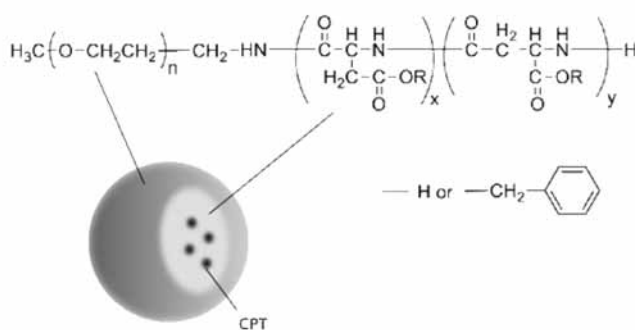


図 2: ポリマーとカンプトテシン内包ミセルの概要

2. 実験方法

2.1 ミセルの作製

薬物キャリアーには、分子量 5000 のポリエチレングリコール (PEG) とユニット数約 27 のポリアスパラギン酸から成るブロックコポリマーの、アスパラギン酸部の約 74% を benzyl 基で修飾したポリマーを用いた。このキャリアーを以下 5-27 PEG-pAsp (benzyl 74%) と略す。カンプトテシンは 2,2,2-trifluoroethanol、dimethylsulfoxide (DMSO)、もしくは chloroform に溶かし使用した。5-27 PEG-pAsp (benzyl 74%) 5 mg に 1 mg/mL カンプトテシン (CPT) 溶液を適量加え、攪拌しながら溶媒を窒素気流下で蒸発させることによりフィルムを作製した。このフィルムに水 4 mL を加えて超音波照射を行い、遠心分離により沈殿物を取り除いた。上清をフィルターで精製し、得られた水溶液の分析を行った。血中濃度測定の場合は 0.9 wt% になるよう NaCl を加えた。

AFM による観察には、ミセル溶液を mica 基板上に滴下し、数分間接触させた後に水で洗浄し、窒素気流で乾燥させたフィルムを用いた。

2.2 測定方法

ミセルの粒径測定は dynamic light scattering (DLS) で、水溶液中で行った。CPT の濃度は UV-VIS 測定で求めた。AFM 測定は Asylum MFP-3D-SA、AC mode で大気中で行った。血中濃度は、ddY マウス (雄性、4-5 週齢) に CPT ミセル (2.5 mg/kg) 溶液を尾静脈内投与後、4 時間における血漿中濃度を HPLC により測定した。

3. 結果と考察

3.1 カンプトテシン内包ミセルの作製

CPT 内包ミセルの作製は、我々が evaporation 法と呼んでいる方法で行った。この手法では、ポリマーと CPT を溶媒中で混合し溶媒を蒸発させることにより、ポリマー中に CPT が分散したフィルムを得る。更なるそのフィルムに水を加え超音波照射を行うことにより、CPT 内包の高分子ミセルの水溶液を作製する。ミセル溶液は精製し、粒径や濃度測定に使用した。

CPT/TFE 溶液を用いて、CPT をポリマーの重量に対して 10%、もしくは 100% の量で添加し、高分子ミセルを作製したところ、図 3 に示すような粒径分布を持つ粒子が得られた。キュムラントで表すとそれぞれ 106 nm、170 nm の粒

径となり、添加した薬剤の量が多い方が大きな高分子ミセルを形成した。CPT を含まない、「空ミセル」の状態ではキュムラント粒径は 50 nm 程度であり、CPT を加えることにより粒径が大きくなるのが分かる。この他にも 5%、20%、40% の CPT 含有ミセルを作製したが、一般的に薬剤の量が多くなるとミセルの粒径が大きくなった。

また高分子ミセル溶液に含まれる CPT の濃度は、10% CPT ミセルでは約 42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100% CPT ミセルでは約 191 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。仕込み比に対して、最終的に回収される CPT の量はそれぞれのミセル溶液で 34%、15%であり、

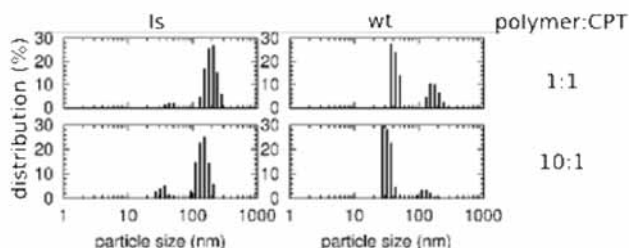


図 3 : DLS 測定から求めたミセルの粒径

CPT 仕込み比が高い場合、得られる CPT の量は多くなるものの回収効率は低くなるのが分かった

図 4 に 10% CPT ミセルと 100% CPT ミセルから作製したフィルムの AFM 観察の結果を示す。フィルムはミセル水溶液を乾燥させて作っているため、通常水溶液中に分散しているミセルの、自然な状態を正しく表現してはいない。しかしイメージングによって今まで不明だった点が分析可能になった。図 4a は 10% CPT ミセルの height 画像である。糸のような付着物に混ざり、ところどころに 1 μm 四方程度の、コントラストが明るい部分がある。これらはおそらくカンプトテシン内包の高分子ミセルの凝集だと思われる。図 4b は 100% CPT ミセルの height 画像である。10% CPT ミセルと比べ、1 μm 程度の大きなかたまりが目立つ。そのほかに、ミセルの凝集であろう数十 nm から数百 nm の円形の island も観察された。数百 nm 程度の小さな island は、周辺との高さの差が数 nm であるが、1 μm 程度の大きなかたまりは周囲と比べ 30 nm 程高い。図 4c は 4b の phase 画像である。この画像では、height 画像で見られた大きなかたまりの上に、短冊状の、コントラストが暗い部分が存在することが分かった。この結晶のような構造がポリマー由来と考えるのは難しく、CPT が結晶化したものと思われる。同様の構造が SEM でも確認された。また同じサンプル内の別の箇所では、CPT の結晶がポリマーで覆われたような、数十 nm x 1 μm の長方形の構造が観察された。これらの結晶構造は 10% CPT ミセルでは観察されなかったことから、ミセル作製の際の過剰な CPT が結晶化し、ミセルのサンプルに混在していると考えた。

AFM, SEM 測定で得られた画像から、CPT の結晶がミセルサンプルに混入していることが疑われたため、CPT の各種溶媒への溶解度を調査することにした。CPT の溶解性は、

CPT 溶液の UV 測定を行い、600 nm でのピーク値 (濁度) を求めることで得た。chloroform, 2, 2, 2-trifluoroethanol,

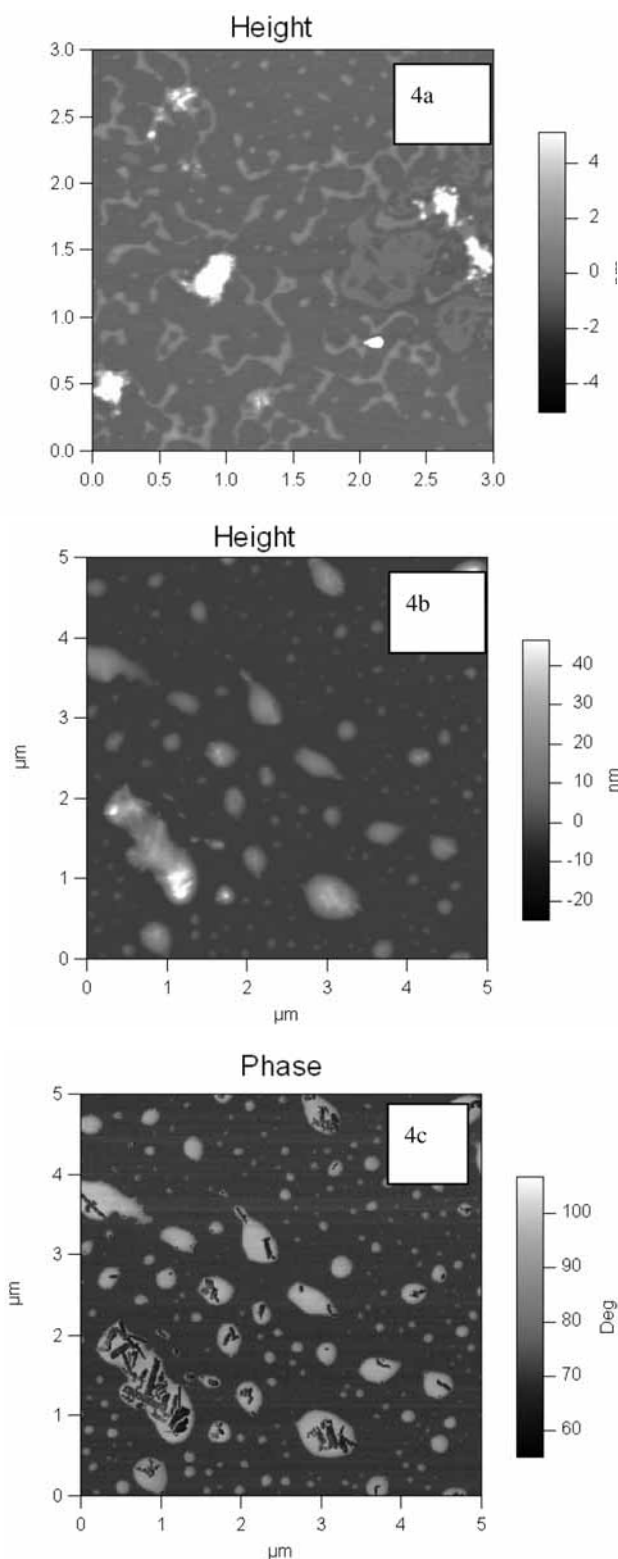


図 4 : CPT ミセルの AFM 画像

DMSO を溶媒とし、CPT の濃度を振ったときの UV 測定の結果が図 5 である。このグラフから CPT は 5 mg/mL 以下では DMSO に比較的よく溶けることが分かる。反対に

chloroform への溶解性は低い。CPT は 1 mg/mL 以下では chloroform によく溶けるが、それ以上高濃度になると溶解性が極端に下がる。同様の現象は THF、1,4-dioxane でも認められた。溶解性を重視すると、CPT の DMSO 溶液を使用するのが好ましいが、先に述べたように、evaporation 法で CPT ミセルを作製する際に溶媒を蒸発させる必要があるため、DMSO のような沸点の高い (189 °C) 溶媒は扱いにくい。その点 TFE の沸点は 74 °C で、我々の作業に適している。CPT の溶解性も実験に必要な約 1~5 mg/mL の範囲で比較的良好。そのほか一般的に使用される溶媒への溶解性も調査したが、CPT の溶解性と溶媒の沸点を検討したところ、最も優れている溶媒は 2,2,2-trifluoroethanol であった。

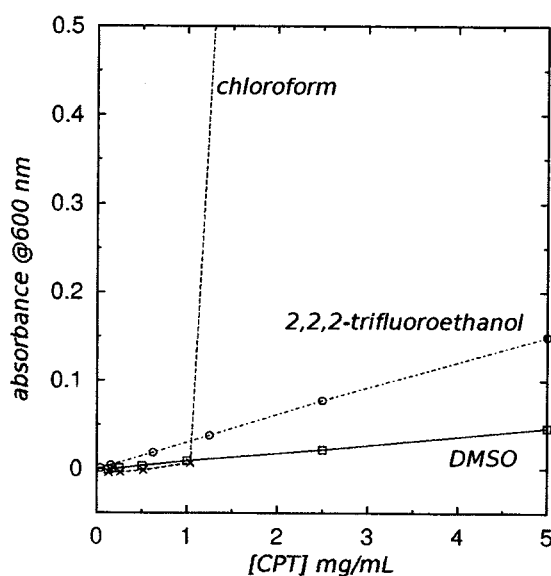


図 5 : CPT 溶液の濁度測定の結果

CPT の結晶化を確認するため、1-5 mg/mL の範囲で CPT を各種溶媒に溶かし、その溶液をスライドガラス上で乾固させたものを光学顕微鏡で観察した。CPT の溶解性が悪い chloroform 溶液では、濁度が低い 1 mg/mL でも直方体のような結晶が観察された。5 mg/mL では結晶の数、大きさが増大した。これらの結晶は蛍光を発するため、CPT だと思われる。DMSO 溶液では、溶媒の蒸発が遅く、dendritic な結晶が観察された。TFE 溶液の場合、1 mg/mL では数μm 程度の円形の island が見られ、5 mg/mL では数十μm の楕円形の island に穴が開いたような構造が観察された。いずれも蛍光を発するため CPT であることが確認された。

CPT 内包高分子ミセルを作製する際には、高分子と CPT の混合フィルムを作製する。そのため CPT が高分子に分配されれば、CPT の結晶化は起こりにくだろう。しかし chloroform 溶液などでは、ある一定の濃度以上では溶液中で既に結晶化が起きており、ポリマーと混合する時点では分子同士の相互作用ではなく、CPT の結晶をポリマーが覆う状態であることが推察される。AFM の画像などから判断すると、比較的 CPT の溶解性が高い TFE 溶液でも、過剰

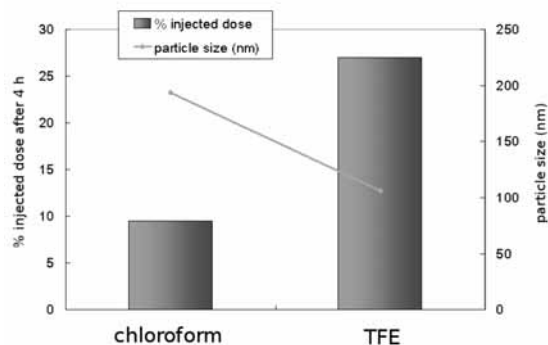


図 6 : CPT ミセルの血中滞留性

の CPT はこのように結晶化しており、その周りをポリマーフィルムが包むような状態だと思われる。ポリマーコートされた CPT の結晶は、安定に水溶液中に存在する可能性がある。しかし我々の目的とする DDS 製剤では、高い血中滞留性とターゲティング能を要求するため、ミセルの粒径を 200 nm 以下にする必要がある。よって CPT の結晶がある程度以上の大きさに達すると、それを内包する高分子ミセルも大きくなり、DDS 製剤を作製する上では不都合である。実際に CPT ミセルを chloroform 溶液から作製した場合と、TFE 溶液から作製した場合では TFE 溶液から作ったミセルの方が粒径が小さかった (図 6)。

3.2 カンプトテシン内包ミセルの血中濃度測定

これまでの結果より、CPT 内包の高分子ミセルを DDS 用に作製する際には、低濃度の CPT/TFE 溶液を用い、溶液中での CPT 結晶化を防ぐことが重要であることが分かった。今回新たに、CPT/TFE 溶液を使用して作製した CPT 内包高分子ミセルをマウスに投与したところ、以前 chloroform 溶液から作製したミセルに比べ、薬剤の血中滞留性が大幅に上昇した (図 6)。粒径の小さい、より質の良いミセルを開発することにより、治療効果も上がることが期待される。

4. 今後の展望

今回の報告では、CPT ミセルの作製には CPT の結晶化が問題になることを示した。溶液に溶けない過剰な CPT が存在する条件下で作製したミセルには、CPT の大きな結晶を高分子が覆った粒子が、ミセルと混在すると思われる。CPT の溶解性が高い条件で作製したミセルは粒径も小さく、薬剤の血中滞留性も上がる事が分かった。

現在我々は、CPT ミセル作製時の CPT の結晶化について更に調査を進めている。同様の現象は他の難溶性の薬剤にも共通している可能性が高く、CPT の系で明らかになった特徴を応用し、薬剤内包ミセル作製の一般化を目指す。

【参考文献】

1. T. Yamamoto, M. Yokoyama, P. Opanasopit, A. Hayama, K. Kawano, Y. Maitani, *J. Controlled Release*, 123, 11(2007)

Am80 および LE540 封入高分子ミセルの調製と放出性評価

佐藤 琢

1. はじめに

1.1 レチノイド

レチノイドはビタミン A の活性体であるレチノイン酸およびその類縁化合物である。核内転写因子であるレチノイン酸受容体 (retinoic acid receptor / RAR) およびレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor / RXR) と結合してそれらの転写活性を調節し、細胞の増殖・分化・成長を制御する重要な因子である。内在性のレチノイドである *all-trans* レチノイン酸 (*all-trans* retinoic acid / ATRA) および *9-cis* レチノイン酸 (*9-cis* retinoic acid / *9-cis* RA) の作用機序の概略を図 1 に示す。RAR および RXR にはそれぞれ α 、 β 、および γ の 3 種のサブタイプが存在する。現在、それぞれのサブタイプに対する結合性が異なるレチノイドが多く合成され、その結合性の差異が転写調節に与える効果が精力的に研究されている^{1,2)}。このようなレチノイドの調節機能の利用は抗がん治療の分野においても展開されている。

レチノイドの抗がん剤としての有効性を臨床で示したのは急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia / APL) に対する ATRA の適用である³⁾。これは染色体の転座により生じた異常 RAR- α の転写機能を ATRA により活性化し、APL 細胞の分化を促進することにより寛解導入するものである。以後、作用機序が異なるものを含め、さまざまなレチノイドについて抗がん活性が示されてきた。代表的なものとして 4-HPR や CD437 によるアポトーシス誘導がよく研究されている^{4,5)}。また、本研究で使用している Am80 (図 2) は再発または難治性 APL に対する適用が認可されている⁶⁾。

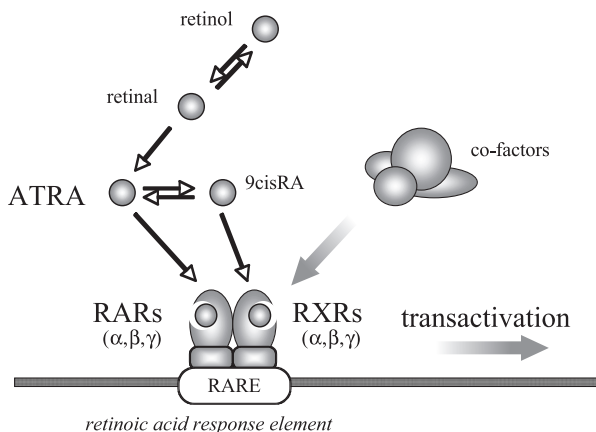


図1. ATRA および 9cisRA の作用機序.

こうしたレチノイドの抗がん治療効果を固形がんにおいて向上させることを目的として、当プロジェクトではレチノイドの高分子ミセルへの封入・解析を進めている。高分子ミセルは多量の疎水性薬物を内核に安定に封入することができ、さらに EPR 効果⁷⁾に基づく固形がん組織への標的性を示す。したがって高分子ミセルはレチノイドを含む疎水性抗がん剤に対し、治療効果を高めるために有用な薬物送達方法を提供することができる。

1.2 Am80 および LE540

Am80 は ATRA と比較して熱・光・酸化に対する安定性が高く、また、細胞内レチノイン酸結合タンパク質 (cellular retinoic acid binding receptor / CRABP) との親和性が小さいために薬理活性濃度が維持されやすいといった特徴がある。さらに Am80 は RAR- α/β 選択的アゴニスト (作動剤) であり、皮膚組織における主要なサブタイプである RAR- γ には作用しない。そのため皮膚に対する刺激性が低く抑えられると考えられている。前述のように Am80 は APL に対する治療薬として認可されており、さらにその適用拡大が検討されている。血管新生阻害に基づいた抗多発性骨髄腫効果が動物実験で報告されており⁸⁾、固形がんに対する有効性は大いに期待できる。

一方、LE540 (図 2) は RAR アンタゴニスト (拮抗剤) として作用する。薬理効果についても Am80 とは逆に血管新生効果が報告されており⁹⁾、虚血性疾患に対する適用が期待される。構造から予想されるように非常に疎水性が強い薬剤であり、高分子ミセル封入による水溶化は LE540 の使用方法を拡張することに寄与するであろう。

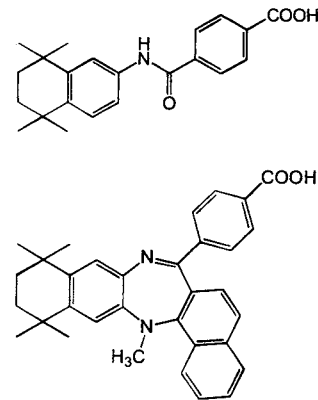


図2. Am80 (上) および LE540 (下).

本研究は Am80 および LE540 の高分子ミセルへの封入、ならびにミセルからの放出特性を *in vitro* で評価することを目的として行った。また、LE540 と Am80 の封入/放出特性を比較することで、これらの特性を制御する要素を明らかにすることも検討した。

2 実験と結果

本研究で使用した Am80 および LE540 はそれぞれ財団法人乙卯研究所・首藤教授ならびに東京医科歯科大学・影近教授の好意により提供いただいた。

2.1 Am80 および LE540 の溶解性

有機溶媒に対する Am80 および LE540 の溶解性は、薬剤 (0.5 mg) を各種溶媒 (3 mL) に加えて 50 °C で攪拌した後、目視により確認した。両レチノイドともにメタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン (THF)、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、およびジメチルスルホキシド (DMSO) に対して良好な溶解性を示した。アセトニトリルには難溶であった。

水系溶媒に対する飽和溶解度は、レチノイド (0.5 mg) を各種溶媒 (2.5 mL) に加えて室温で攪拌した後、遠心分離により不溶分を除去し、上清に含まれるレチノイドを逆相 HPLC (東ソー TSK-gel ODS-80TS) で定量することにより決定した (吸収波長は Am80; 290 nm, LE540; 356 nm)。水および生理食塩水に対しては両レチノイドともにほとんど溶解性を示さなかったが、PBS (pH 7.4) 中では Am80 が濃度 0.2 mg/mL で溶解した。LE540 は PBS に対しても不溶であった。

2.2 ブロックコポリマー

ミセル化に使用した 7 種のブロックコポリマーの構造を表 1 に示した。ここでポリマーの構造表示について PEG-P (Asp (Bzl 80%)) 5-24 を例に説明する。PEG; ポリエチレングリコール、P (Asp (Bzl 80%)); ベンジル修飾ポリアスパラギン酸 (修飾率 80%)、5-24; PEG 鎖分子量 5-kDa ならびにアスパラギン酸重合度 24 の主鎖構造であることを示す。その他、C11; *n*-ウンデシル、C4; *n*-ブチル、P (Glu); ポリグルタミン酸、PLA; ポリ乳酸を示す。Am80 は全 7 種、LE540 はポリマー 1 および 2 で封入操作を行った。

表1. ブロックコポリマー組成.

ポリマー	構造
1	PEG-P(Asp (Bzl 80%)) 5-24
2	PEG-P(Asp (Bzl 53%)) 5-24
3	PEG-P(Asp (Bzl 70%)) 5-52
4	PEG-P(Asp (C11 68%)) 5-22
5	PEG-P(Asp (C4 67%)) 5-23
6	PEG-P(Glu (Bzl 74%)) 5-21
7	PEG-PLA (5.3/3.1-kDa)

2.3 ミセル調製

レチノイドのミセルへの封入方法は 1) エバポレーション法および 2) 透析法の 2 種類を用いた。手順は下記のとおりである。1) エバポレーション法: レチノイドとブロックコポリマーをメタノールに溶解し、溶媒を蒸発させてフィルム化した後、水を加えて超音波照射することにより高分子ミセルを調製。2) 透析法: レチノイドとブロックコポリマーを DMSO に溶解し、水に対して透析処理することにより高分子ミセルを調製。一部の系を除き、レチノイドの仕込量はポリマーに対して 10 wt% とした。得られたミセル溶液は、遠心分離・濾過により不溶成分を除去した後分析評価に使用した。

ミセルに封入されたレチノイドは紫外可視吸光法または逆相 HPLC 法で定量した。また、ミセル粒子径を動的光散乱法により測定した。結果を表 2 に示す。Am80 は PEG-P (Asp) のベンジルまたは直鎖アシル修飾ポリマーのミセルに対して高い封入率を示した (ポリマー 1-5。エバポレーション法; ポリマー 3 において封入率が小さいのはミセル形成の不良による)。PEG-P (Glu) のベンジル修飾ポリマーならびに PEG-PLA のミセルでは回収率は 25% 以下に留まった。エバポレーション法と透析法で調製したミセルを比較したとき、Am80 回収率、粒子径ともに顕著な差異は認められなかった。また、LE540 もポリマー 1 および 2 のミセルに対して良好な封入効率を示した。

表2a. Am80 封入における Am80 回収率およびミセル粒子径.

ポリマー	エバポレーション法		透析法	
	Am80 回収率 (%)	粒子径 (nm)*	Am80 回収率 (%)	粒子径 (nm)*
1	67**	21	85	21
2	50**	17	78	23
3	9	148	55	154
4	105	121	86	142
5	100	29	93	25
6	-	148	25	201
7	19	-	18	34

* Cumulant diameter. ** 仕込量 5 wt%.

表2b. LE540 封入における LE540 回収率およびミセル粒子径

ポリマー	エバポレーション法	
	LE540 回収率 (%)	粒子径 (nm)*
1	68	47
2	68	33

* Cumulant diameter.

2.4 放出性評価(1):透析法

ポリマー 1 および 2 からなるミセルからのレチノイド

の放出挙動を、水および PBS 中で透析法により評価した。方法は次の通りである。レチノイド封入ミセル溶液（ポリマー濃度 5.0 mg/mL、1.0 mL）を透析チューブ中に入れ、外部透析液（水または PBS、100 mL）に対して透析処理を行った。外部透析液中のレチノイドを所定時間ごとに逆相 HPLC 法により定量し、レチノイドの放出量を決定した。

Am80 は水中で徐放性を示したが、PBS 中では 24 時間以内に全量が放出された（図 3）。一方、LE540 は両溶媒中ではまったく放出されずに安定に維持された（図 2 の LE540 放出においてポリマー 1 と 2 のグラフは重なっている）。この試験中、透析チューブ内にレチノイドやポリマー成分の沈殿は観察されなかった。

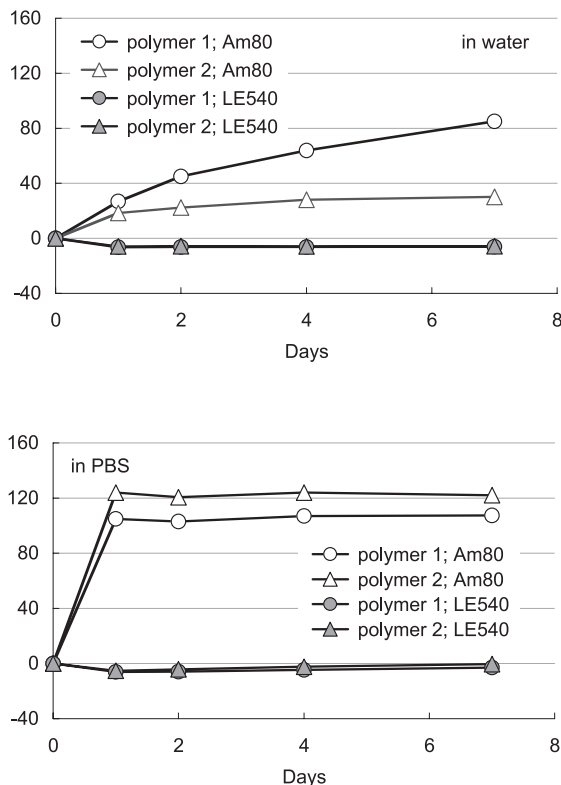


図3. 透析法によるレチノイド放出挙動評価(上:水中、下:PBS中).

2. 5 放出性評価(2):GPC 法

ポリマー 1 および 2 のミセルに封入したレチノイドの安定性を GPC カラム（東ソー TSK-gel G4000PWXL）により評価した（移動相；水、流速 1.0 mL/min、40 °C）。示差屈折 (RI) によりミセル成分を、紫外吸光 (UV) によりレチノイド成分を検出した。カラムを取り外した系と比較することにより、カラム内でのミセルならびにレチノイドの損失量を評価した。

カラム未装着の系と比較して、TSK-gel G4000PWXL カラム系では IR ピーク面積、すなわちミセル濃度が 24-34%、

UV ピーク面積、すなわちレチノイド濃度が 34-91%減少した（表 3）。

表3. TSK-gel G4000PWXL カラム内でのミセルおよび薬剤の損失.

ポリマー	薬剤	UV 面積 減少率 (%)	RI 面積 減少率 (%)
1	Am80	75	24
1	LE540	91	38
2	Am80	34	38
2	LE540	63	29

3 考察と今後の展望

3. 1 Am80 および LE540 の封入性

Am80 および LE540 は多くの汎用有機溶媒に対して良好な溶解性を示す一方、水に対しては不溶性であり、疎水性相互作用を駆動力とするミセル封入において極めて有利な性質を有している。実際、両レチノイドは PEG-P (Asp) のベンジルまたは直鎖アシル修飾ポリマーに対して良好な封入性を示した（表 2）。Am80 封入ミセルはポリマー種により粒子径 20 nm 前後のものものと 120-200 nm のものが得られた。ポリマー 1 と 2 のミセルについて比較すると、LE540 を封入した場合は Am80 より大きなミセル (30-50 nm) が形成されるようである。

3. 2 放出性

透析法による放出性評価試験において、Am80 は PBS 中で 24 時間以内にポリマー 1 と 2 のミセルから放出された（図 3）。これは水中と比較すると極めて速やかな放出である。Am80 は水および生理食塩水中では溶解性が小さいが、PBS (pH 7.4) に対しては 0.2 mg/mL で溶解する。これは Am80 のカルボキシル基の解離によるものと推定される。PBS 中でのミセルからの放出挙動は溶解性の増大が強く影響していると考えられる。一方、同条件では LE540 の放出は確認されなかった。水および PBS に対する溶解性が極めて小さいことと、Am80 と比較して疎水性が強いことがミセル中に安定に保持される理由であろう。

Am80 と LE540 のミセルからの放出は、GPC カラム中でさらに強く促進された。ミセル自体も 3 割程度がカラム中で吸着されたが、レチノイドの損失率はミセルのそれと比例せず、さらに大きな損失率を示した（表 3）。GPC クロマトグラムの溶出時間からミセルの構造は維持されていることが示されており、レチノイドが強制的に放出されていると推測される。Am80、LE540 とともにポリマー 2 の方がよく保持されており、以上の結果は GPC 解析を詳細に行うことでポリマー種による薬剤保持性能を評価できる可能性を示唆している。

3. 3 今後の展望

Am80 および LE540 はともに高分子ミセルへの封入性に

優れており、研究展開の選択肢を広げている。放出性については生理条件下で Am80 を安定に保持することが求められる。現在、ポリマー種を選択により Am80 の安定化が可能か検討を進めている。

In vivo 試験に関しては現在、腹膜播種モデルに対する Am80 封入ミセルの抗がん活性を京都大学・川上研究室で、血管狭窄モデルに対する LE540 封入ミセルの血管新生効果を東京大学・真鍋研究室で評価いただいている。これらの結果を有効なレチノイド封入ミセルの設計に役立ててゆく。

【参考文献】

1. H. Kagechika, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 591-608.
2. H. Kagechika and K. Shudo, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5875-5883.
3. L. Degos and Z. Y. Wang, *Oncogene*, **2001**, *20*, 7140-7145.
4. D. Shan, A. K. Gopal, and O. W. Press, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, *7*, 2490-2495.
5. D. Schadendorf, M. A. Kern, M. Artuc, H. L. Pahl, T. Rosenbach, I. Fichtner, W. Nurnberg, S. Stuting, E. von Stebut, M. Worm, A. Makki, K. Jurgovsky, G. Kolde, and B. M. Henz, *J. Cell. Biol.*, **1996**, *135*, 1889-1898.
6. T. Tobita, A. Takeshita, K. Kitamura, K. Ohnishi, M. Yanagi, A. Hiraoka, T. Karasuno, M. Takeuchi, S. Miyawaki, R. Ueda, T. Naoe, and R. Ohno, *Blood*, **1997**, *89*, 967-973.
7. Y. Matsamura, and H. Maeda, *Cancer Res.*, **1986**, *46*, 6387-6392.
8. T. Sanda, T. Kuwano, S. Nakao, S. Iida, T. Ishida, H. Komatsu, K. Shudo, M. Kuwano, M. Ono, and R. Ueda, *Leukemia*, **2005**, *19*, 901-909.
9. A. Saito, A. Sugawara, A. Uruno, M. Kudo, H. Kagechika, Y. Sato, Y. Owada, H. Kondo, M. Sato, M. Kurabayashi, M. Imaizumi, S. Tsuchiya, S. Ito, *Endocrinology*, **2007**, *148*, 1412-1423.

アドリアマイシン封入高分子ミセルと CED 法を 組み合わせた脳腫瘍化学療法の開発と抗がん活性評価

西原 正通

1. はじめに

脳腫瘍の一種である神経膠腫に対しては、これまでに種々の治療法（外科的手術、放射線療法、化学療法、免疫療法、遺伝子治療、分子標的療法など）により治療が試みられている¹⁾。この神経膠腫の中でも特に悪性なもの（退形成性星細胞腫、神経膠芽腫）は、腫瘍周辺の組織や神経繊維に沿って拡散するため、外科的手術により完全に摘出することは困難とされており、手術のみによる平均生存期間は17週と十分な治療効果が得られていないのが現状である¹⁾。悪性神経膠腫の治療は現在、外科的手術だけでなく、放射線療法や抗がん剤を用いた化学療法を併用し、治療が試みられている。多くの固形がん治療で用いられる抗がん剤の全身投与による化学療法は、神経膠腫においても有用な治療法であるが、脳腫瘍の場合、脳の物質輸送機構である血液脳関門 (blood brain barrier (BBB)) の働きにより、他の固形がんのような有効性を示さない。BBBは、血管内皮細胞が密接に結合することにより、親水性的な薬剤は物理的に流入が制限される。さらにそれでも脳内へ移行してくる疎水性の薬剤も、BBB表面に多量に発現しているp-糖タンパク質によって血液側へ吐き出されてしまう。このBBBの働きのために、全身投与により血液を介して抗がん剤を脳へ移行しようとしても、脳腫瘍の治療効果が得られる濃度まで、脳腫瘍部位での薬剤濃度を確保できない。たとえこのBBBの排出能力を超える抗がん剤を投与し、患部へ十分な治療効果を見込める抗がん剤を透過させることができたとしても、多量の抗がん剤の投与による全身への副作用の問題が生じる。このように、脳腫瘍への抗がん剤による化学療法は、薬剤投与量が制限されるため、治療効果もそれに伴い制限される。

1.1 convection-enhanced delivery (CED)法

抗がん剤の全身投与のような制限を受けない脳腫瘍への新しい薬剤投与方法として、convection-enhanced delivery (CED)法が近年注目されている²⁾。CED法は薬剤を腫瘍患部に注入する局所投与方法であるが、従来の局所投与方法とは原理的に異なる。従来の局所投与は、薬剤溶液を患部に投与し、そこからの薬剤溶液が患部全体に拡散していく手法であった。ただこの方法では、投与した薬剤溶液の体積分だけ脳への機械的損失を与えるだけでなく、溶液の薬剤はすみやかに血中へと移行し十分な治療効果を上げることができない。

これに対してCED法では、薬剤溶液を微量注入ポンプを用いてきわめて低い速度(1~5 μ L/min)で持続注入することで、脳細胞間隙に流れる脳脊髄液に陽圧をかけて薬剤の注入点から全方向へ向けて対流を起こさせる。このため、脳に機械的な損傷を与えることなく、薬剤を広範囲に高濃度で分布させることができる。さらにCED法は、全身投与による血液からの薬物分布とは異なり、直接腫瘍患部へ抗がん剤を投与する。この局所投与により、血管からの投与で起こるBBBによる抗がん剤の排出を回避することができる。また、脳腫瘍への局所投与に必要な薬剤は、全身投与と比較し格段に少量ですむ。このため抗がん剤による副作用も劇的に減少できる。

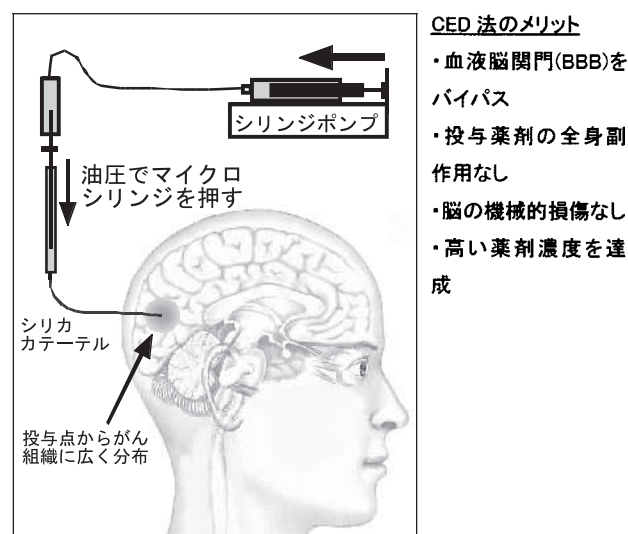


図1. convection-enhanced delivery (CED)法の概念図

このCED法に適用できる薬剤も多岐にわたっており、低分子量の抗がん剤^{3, 4)}だけでなく、中性子捕捉療法を目的としたホウ素化合物⁵⁾、分子認識部位と殺細胞部位を結合させたイムノトキシン⁶⁾などの使用例がある。

このように脳腫瘍患部への局所投与方法として、広い応用性とメリットを持つCED法ではあるが、解決すべき問題点もある。その中でも重要な問題が、低分子量の薬剤を使用する場合、投与薬剤の血管への移行速度が非常に速く、腫瘍患部において十分な薬物分布と薬剤濃度を達成することができない点である。

1.2 高分子ミセルと CED 法の組み合わせによる腫瘍組織への効果的な抗がん剤の分布

低分子量薬剤の血中への移行速度を抑える手法の一つとして、薬剤を薬物キャリア内に封入し、投与方法がある。薬物キャリアを利用した例として、CPT-11 を封入したリポソーム²⁾が報告されている。単独で CED 法により投与された CPT-11 と比較すると、リポソームに封入することで腫瘍組織への薬剤の保持時間が 22 倍も高く、毒性もほとんど見られていない。この様にリポソームでは CED 法との組み合わせが検討されてきているが、高分子ミセルについては、CED 法のための薬物キャリアとして全く研究されていない。リポソームと比較すると、高分子ミセルは疎水性薬物の封入に適しており、薬剤の放出速度をポリマーの組成をコントロールすることにより制御できるという利点がある。リポソーム同様、高分子ミセルも CED 法に応用することによって、血中への投与薬剤の移行を抑制することができるだけでなく、さらに薬剤の徐放が可能となれば、薬剤を必要な範囲に必要なタイミングで放出することができ、脳腫瘍治療における非常に効果的な薬剤投与方法となると考えられる。

本研究では、抗がん剤であるアドリアマイシン(ADR)を封入した高分子ミセルを用いて、CED 法による 9L ラット脳腫瘍モデルおよび正常なラットに対する ADR の脳内分布、毒性、抗腫瘍効果の評価を行った。

2. 実験と結果

2.1 用いた高分子ミセルとラット種

ADR 封入高分子ミセルは、既報に従い調製した⁷⁾。ADR を封入する高分子ミセルには、PEG₁₂-P(Asp)₂₂ (PEG12: 分子量 12000 のポリエチレングリコール、P(Asp): アスパラギン酸ユニット数 22) に ADR を化学的に結合させた PEG₁₂-P(Asp(ADR))₂₂ (ADR 結合率: 59%) が用いられた。この高分子からなる高分子ミセル 13mg/ml 中に物理的に ADR 単剤が 2mg/ml 封入されている (micellar ADR)。ここでポリマーに結合している ADR は、抗がん活性を示さず、物理封入した ADR のみが、抗腫瘍効果を示す。

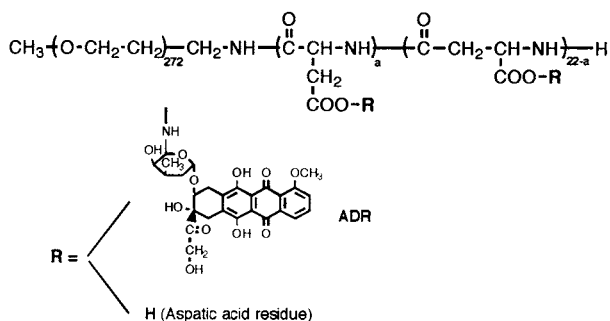


図2. PEG₁₂-P(Asp(ADR))₂₂の構造

比較として、ADR 単剤を含まない PEG₁₂-P(Asp(ADR))₂₂

(ADR 結合率: 68%) のみから作製されたからの高分子ミセル(empty micelle)と ADR 封入リポソーム(liposomal ADR)も用いられた。

ラットは Sprague-Dawley ラットと 9L 脳腫瘍を持つ Fischer 344 ラットが用いられた。9L 腫瘍細胞は、5 x 10⁵ の 9L 細胞懸濁液 10μl をラット頭蓋骨のプレグマから 0.5mm 前方、3mm 側方、深さ 4.5mm の部位に 2 分間かけてまず 5μl 注入した。その 2 分後に深さ 4.0mm の部位に同懸濁液を 2 分間かけて残り 5μl 注入し、9L 脳腫瘍モデルを作製した。

2.2 CED 法による高分子ミセルの投与

注入針をホルダに固定し、脳内の腫瘍部位に刺し、micellar ADR、ADR 単剤、liposomal ADR、empty micelle、リン酸緩衝生理食塩水 PBS のそれぞれを 0.2μl/min で 15 分、0.5μl/min で 10 分間、0.8μl/min で 15 分間かけ、計 20μl を注入した。

2.3 正常脳モデルでの ADR の脳内分布の評価

Sprague-Dawley ラット (正常脳モデル) に、2mg/ml ADR 単剤、liposomal ADR (物理的に封入された ADR 単剤: 2mg/ml)、micellar ADR (物理的に封入された ADR 単剤: 2mg/ml、化学的に結合された ADR: 4.3mg/ml)、empty micelle (化学的に結合された ADR: 7.9mg/ml) を、それぞれ 20μl ずつ CED 法を用いて脳内に注入した (各群 5 匹)。注入後、安楽死させたラットの脳の凍結切片 (25μm) を作製し、光学顕微鏡観察及び蛍光顕微鏡により ADR の脳内分布を観察した。Empty micelle も化学結合した ADR を持つため、同様に蛍光観察を行った。

2.4 9L 脳腫瘍モデルでの ADR の脳内分布の評価

9L 腫瘍細胞を移植 7 日後の Fischer 344 ラットに、2mg/ml ADR 単剤と micellar ADR (物理的に封入された ADR 単剤: 2mg/ml、化学的に結合された ADR: 4.3mg/ml) を、それぞれ 20μl ずつ CED 法を用いて脳内に注入した (各群 5 匹)。注入後、安楽死させたラットの脳の凍結切片 (25μm) を作製し、光学顕微鏡及び蛍光顕微鏡により ADR の脳内分布を観察した。

2.5 Micellar ADR の毒性評価

Sprague-Dawley ラット (正常脳モデル) に、0.1、0.2、0.4、1.0 mg/ml の ADR 単剤を含む micellar ADR、ADR 単剤、liposomal ADR、empty micelle を、それぞれ 20μl ずつ CED 法を用いて脳内に注入した (各群 5 匹)。Empty micelle は micellar ADR のポリマー濃度に合わせて投与した。投与後のラットの状態と体重の確認を行い、CED 処理 3 週間後に安楽死させ、ラット脳切片の顕微鏡観察を行った。

2.6 Micellar ADR の抗腫瘍効果の評価

9L 腫瘍細胞を移植 7 日後の Fischer 344 ラットに、PBS (n=17)、ADR 単剤 (n=10)、liposomal ADR (n=14)、micellar ADR (n=11) をそれぞれ CED 処理した (ADR 単

剤：0.2mg/ml、注入量 20 μ l)。投与後のラットの状態と体重の確認を行い、CED 処理後 90 日で終了とした。生存したラットは安楽死させ、脳切片の顕微鏡観察を行った。

3. 考察及び今後の展望

3.1 正常脳内の ADR の分布評価

ADR 単剤の脳内分布と比較すると、micellar ADR、liposomal ADR、empty ADR いずれも脳内への広い分布が確認された (図 3 (b))。その分布面積はそれぞれ、13.9 \pm 1.2 mm³、64.3 \pm 7.8 mm³、60.5 \pm 5.7 mm³、54.7 \pm 4.4 mm³ であった (図 3 (a))。Micellar ADR が empty micelle よりもやや広い分布を示したのは、ミセル内から ADR 単剤が放出されたためと考えられる。リポソーム、高分子ミセル間では、大きな差が見られないことから、薬物キャリアとしての分布能力はほぼ同程度であると示唆される。これらの結果から、高分子ミセルはリポソーム同様、脳内における薬剤の速い血中への移行を抑え、広範に薬剤を分布させる能力を持つとすることができる。

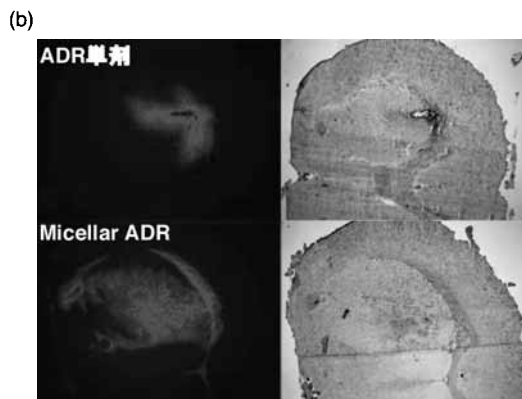
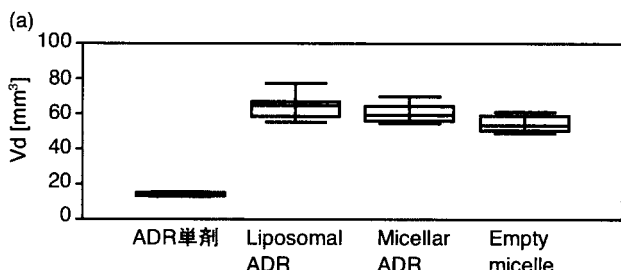


図3. 正常脳での各試料の分布体積(a)と脳切片の顕微鏡観察結果(b左:蛍光顕微鏡観察、b右:光学顕微鏡観察)。

3.2 9L脳腫瘍モデルでの ADR の脳内分布

9L 脳腫瘍モデルにおいても、正常脳モデルと同様に ADR 単剤と比較して、micellar ADR で脳内への広い分布が確認された (図 4)。特に micellar ADR は、腫瘍境界近傍を含む腫瘍組織全体において分布していることが確認された。

3.3 Micellar ADR の毒性評価

Sprague-Dawley ラット (正常脳モデル) に、0.1、0.2、0.4、1.0 mg/ml の ADR 単剤を含む試料を投与し、その神

経毒性と脳組織の損傷の観察を行った (図 5)。Micellar ADR では、いずれの濃度も顕著な神経毒性は確認されなかった。一方、脳組織への損傷については、0.1mg/ml の場合にはほとんど見られなかったが、0.2mg/ml や 0.4mg/ml では損傷が見られた。ADR 単剤においても、目立った神経毒性は確認されなかったものの、0.1mg/ml で脳組織の損傷が確認された。逆に liposomal ADR では、0.4mg/ml においても脳組織の損傷は小さく、神経毒性も確認されなかった。これは、ADR がリポソームから放出される速度が、高分子ミセルから送出される速度に比べ遅いため、脳組織に損傷を与えなかったと示唆される。比較として用いた ADR 単剤を含まない empty micelle は脳組織への損傷も、神経毒性も確認されなかった。

これらの結果から、micellar ADR における ADR の最大投与量を 0.2mg/ml と設定し、ミセルを用いた脳腫瘍への抗腫瘍効果の評価を行った。

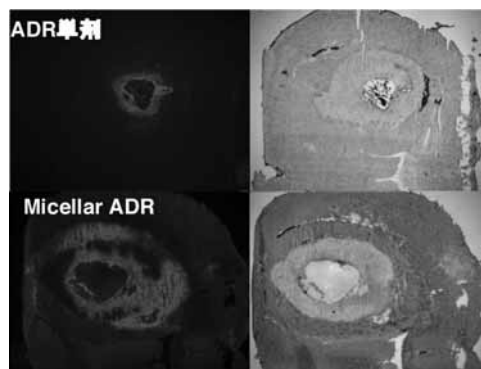


図4. 9L脳腫瘍モデルでのADR単剤およびmicellar ADRの脳切片の顕微鏡観察結果(左:蛍光顕微鏡、右:光学顕微鏡)。

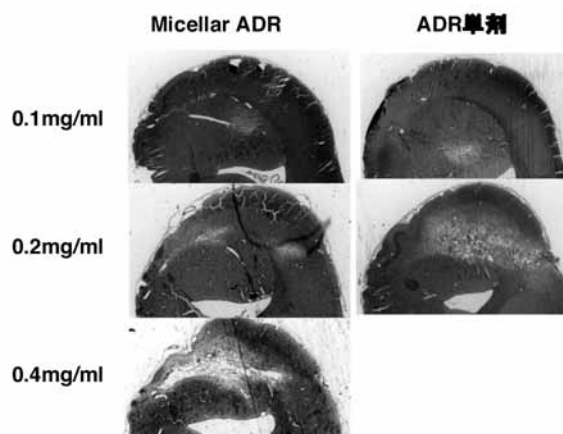


図5. 濃度の異なるmicellar ADR、ADR単剤の脳組織に与える損傷の評価。

3.4 Micellar ADR の抗腫瘍効果の評価

比較として PBS のみを投与したラットは、腫瘍細胞を播種後 10 日から 21 日に成長した腫瘍の影響から来る神経症状が現れた。この PBS 群の平均生存日数は 16.9 日間であった。一方、ADR 単剤を CED により投与したラットで

は、PBS 群よりも神経症状が現れるのが遅く、細胞播種後 16日から33日、平均生存日数は19.6日であった。Liposomal ADRではADR単剤よりもむしろPBSに近い結果を示し、平均生存日数は16.6日であった。

これに対して、micellar ADRでは、11匹中2匹は90日間生存し、その平均生存日数は36日と、他の試料と比較しても、劇的にその延長が確認された。Micellar ADRを投与したラットの脳にはADRによる損傷が確認されたことから、ADR単剤で起こるBBBによる速い血中への移行を抑制し、ミセル内からADRが放出されることにより抗腫瘍効果が得られたと考えられる。

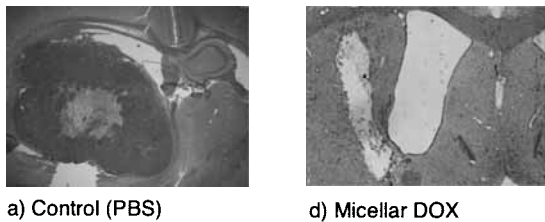
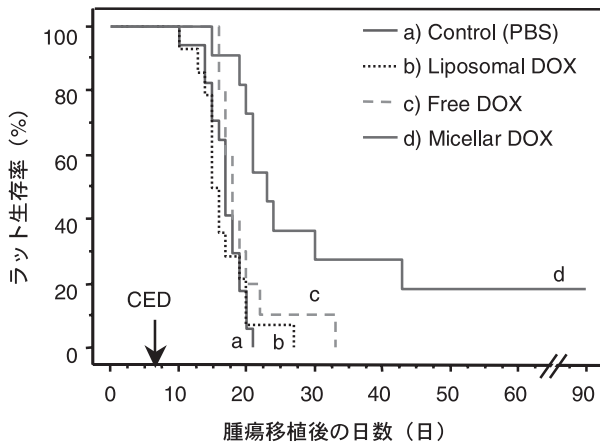


図6. CED処理後のラットの生存率と脳切片。CED処理は腫瘍移植後7日目に行い、0.2mg/mlのADRを投与。a)では腫瘍が成長しているが、d)では腫瘍部が消失している。

3.5 今後の展望

高分子ミセルをCED法に適用させることで、従来のCED法で問題となっていた低分子量抗がん剤のBBBによる脳組織からの速い排出機構を抑制し、腫瘍組織への広範な抗がん剤の分布と抗がん活性を確認することができた。同じ薬物キャリアであるリポソームと比較すると、高分子ミセルは同等の薬剤分布能を示しながら、抗腫瘍効果については顕著な改善が見られた。これはリポソームの薬物放出速度が高分子ミセルに比べ、遅いために起こったものと思われる。

高分子ミセルは薬物キャリアの特徴であるBBBの回避能力だけでなく、疎水性薬剤の安定な封入や封入薬剤の容易な放出制御などの性質を持ち合わせている。これらの性質から、高分子ミセルとCED法と組み合わせることにより、従来のCED法では用いることが難しかった疎水性抗がん剤の適用や、症状にあわせた薬剤の徐放などが可能と

なり、CED法による脳腫瘍の化学療法の効果を最大限引き出すことができるようになる。さらに高分子ミセルに種々のイメージング用プローブを導入しCED処理することによって、薬剤の分布を確認しながら治療を行うことが可能となる。

これら高分子ミセルとCED法を組み合わせた脳腫瘍化学療法技術の確立は、前述のように治療が難しいとされる悪性神経膠腫のような腫瘍に対しても大変有用な治療法になりうると考えられる。今後、本プロジェクトでは、ADRだけでなく、他の抗がん剤を封入した高分子ミセルの開発とCED処理による抗がん活性の評価を進めていく。

【参考文献】

- 1 有吉寛, 上田龍三, 西條長宏, 峠哲哉, 福岡正博, “臨床腫瘍学”, 癌と化学療法社, p.888 (2004).
2. C. O. Noble, M. T. Krauze, D. C. Drummond, Y. Yamashita, R. Saito, M. S. Berger, D. B. Kirpotin, K. S. Bankiewicz, J. W. Park, *Cancer Res.*, 66, 2801 (2006).
3. J. W. Degen, S. Walbridge, A. O. Vortmeyer, E. H. Oldfield, R. R. Lonser, *J. Neurosurg.*, 99, 893 (2003).
4. M. G. Kaiser, A. T. Parsa, R. L. Fine, J. S. Hall, I. Chakrabarti, J. N. Bruce, *Neurosurgery*, 47, 1391 (2000).
5. G. Wu, W. Yang, R. F. Barth, et al., *Clin. Cancer Res.*, 13, 1260 (2007).
6. S. Kunwar, M. D. Prados, S. M. Chang, et al., *J. Clin. Oncol.*, 25, 837, (2007).
7. M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, et al., *Cancer Res.*, 50, 1990 (1693-1700).

高分子ミセル型MRI造影剤の開発

白石貢一

1. はじめに

医療用画像診断法の1つであるMRI（核磁気共鳴画像）はX線の被爆のない低侵襲性の診断方法という大きな特長を有する。2003年にアメリカがん治療学会（American Society for Clinical Oncology）において最も優れた乳がんの画像診断法であることが報告され、X線CT、超音波、PETなどととも益々MRIの重要性は高まると考えられる。

その中でMRI造影剤を用いて画像化することはより明瞭な画像を得ることができるため、有用性が高い。Gd-DTPAに代表されるMRI造影剤は低分子化合物であり、標的特異性はなく、血中半減期が12分と非常に短い。このため、脳腫瘍、及び血管造影のような造影剤の注入と同時に、拡散する撮像法に用いることができる。このような手法の場合、造影剤がどのように体内で送達されるかという要素は全く問題にならず、投与後に近傍への拡散が起これば問題がない。

MRI造影剤を体内へ送達するために最も多い研究例はガドリニウムイオンからなる錯体をキャリアーに結合させてMRI造影剤を高分子化する例が挙げられる。高分子としてデキストランやポリ(L-リシン)などに結合させることで血液中での滞留性が向上することが報告されている。高分子に結合させる利点は、高分子の運動性が抑制され、ガドリニウムイオン1つあたりの画像強調能力が向上することである。高分子に結合させるもう一つの利点は、固形がんの血管は正常組織に比べて透過性が高く、たまりやすい性質をもつ、いわゆるEPR効果によって投与された高分子-造影剤が固形がん組織にターゲティングされる点である。ただし、これらの研究では、血中での十分な滞留性を得るために大きな分子量を必要としていることが問題となる。

EPR効果による固形がんへの集積性を有する高分子物質も、現状ではがん選択的な造影剤にはいたっていない。Weisslederらのグループは、ポリ(L-リシン)にPEG鎖をグラフトさせたポリマーに部分的にガドリニウム錯体をつけ、長い血中半減期と固形がんへのMRI造影剤の送達を達成したが、がん選択的なMR画像は報告されていない。この際の問題は、血中滞留性だけでなく、標的特異性ととも標的部位と血管などの外部との画像のコントラストをとることが出来なかったことが原因であると考えられる。血液中に循環する造影剤と、がん組織に集積した造影剤がともに造影剤としての機能を発揮するために、画像のバックグラウンドとなる正常組織（血管）と固形がん組織の対比をとれないことが大きな問題であった。

1.1 高分子ミセル型MRI造影剤の概念

本研究はがん組織を選択的に造影する高分子ミセル型

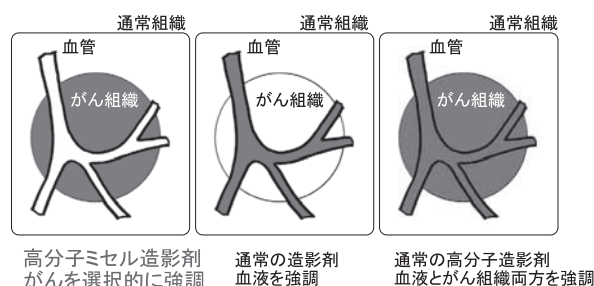


図1 MRI造影剤の比較

MRI造影剤を提案する。

ガドリニウムイオンからなるMRI造影剤はガドリニウムイオン周囲に存在する水分子のプロトンの T_1 緩和時間短縮させる作用を利用して T_1 強調画像を得ることができる。このため、高分子ミセルの特長を活かし、ガドリニウムイオンを高分子ミセルの疎水性内殻に内包することで、ガドリニウムイオンの水分子との相互作用を妨げ、緩和能を低く抑えることができる。一方で高分子ミセルが固形がん組織に集積した後に解離し、ガドリニウムイオンが水分子と接近すると元のブロックコポリマーに由来される短い T_1 緩和時間を示すため、緩和能は高く表れる。

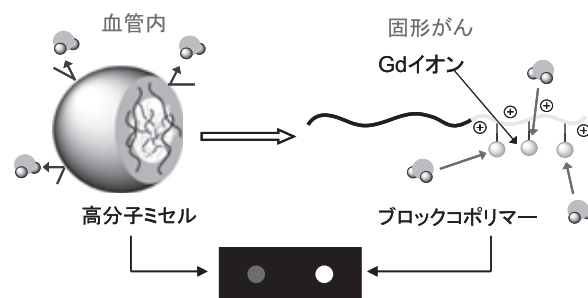


図2 高分子ミセル型MRI造影剤概念図

この結果、このMRI造影剤は血管を強調せず、がん組織に集積した後に造影能を発揮するため、図1(左)に示したようにがん組織だけを選択的に強調した画像が得られることになる。

本研究は固形がんを集積するまでの間は高分子ミセルとして造影効果を示さず、固形がんを集積後に高分子ミセルがゆっくりと解離をして造影効果を示すMRI造影剤を提案している。その結果、血液とがん組織との間で高いコントラスト比を有する、言い換えると固形がん組織をより強調でき、早期診断のできるMRI造影剤となると期待される。

1.2 高分子ミセル型MRI造影剤の構造

設計した高分子は、ポリエチレングリコール鎖(PEG)と

ポリ(L-リシン) (P(Lys))誘導体からなるブロックコポリマーであり、ポリ(L-リシン)の側鎖部分に強力なキレート基であるDOTA基を有し、Gdイオンを配位した構造を有する。

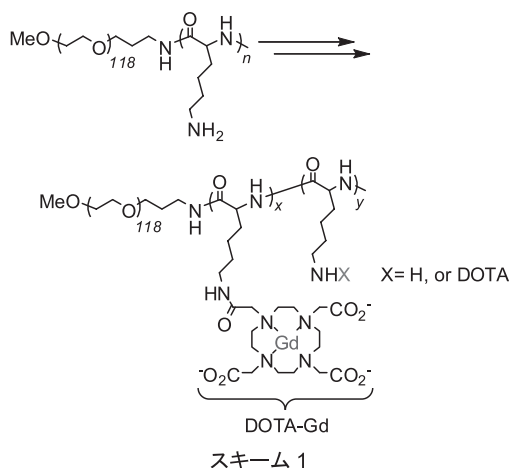
このブロックコポリマーを高分子ミセル化し、*in vitro* 及び *in vivo* 評価を行った。

2. 実験と結果

2.1 ブロックコポリマーの合成と結果

既知の分子量をもつ PEG-NH₂ をアニオン重合開始剤として異なる鎖長を有するブロックコポリマー (PEG-PLys(Z)) を合成・脱保護をし、PEG-P(Lys)を得た。

側鎖のアミノ基に種々の導入率で DOTA 誘導体を導入し、塩化ガドリニウム(GdCl₃)を反応させ下記スキームに示す構造を有するブロックコポリマー (PEG-P(Lys-DOTA-Gd))を得た(スキーム 1)。



合成したブロックコポリマーの縦緩和時間(T_1)を反転回復法を用いて測定し、各ブロックコポリマーの緩和能(R_1)を求めたところ 9.4T において 5.6–7.1mM⁻¹s⁻¹となった。

すでに昨年報告したが、この緩和能は低分子 MRI 造影剤である Gd-DTPA と比較して、2 倍ほど高い緩和能を与えている。これは高分子に結合した Gd イオンの分子運動が低分子の Gd-DTPA の分子運動の速さに対して、非常にゆっくりとした運動をとるために水との相互作用を起こしやすくなるためである。

2.2 高分子ミセル形成と緩和能

PEG-P(Lys-DOTA-Gd)は DOTA 基の導入量により、その性質が二分される。つまり、スキーム 1 の X が H の場合には、ポリマー荷電が正荷電となるが、X=DOTA 基の場合にはポリマー荷電が負荷電となる。これにより、それぞれに対応する反対の荷電を有するポリイオンを添加し、ポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルを形成させた。

2.2.1 ポリメタクリル酸との PIC ミセルの挙動

いくつかのポリアニオンを用いて PIC ミセルを作製し、その緩和能を測定し、PIC ミセル形成前と比較した。昨年までに、すでに正荷電を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)にポリメタクリル酸またはデキストラン硫酸をポリアニオンとして用いて検討を行ったが、ポリメタクリル酸を用いた際に 15%の緩和能の減少が確認されていた。

そこで粒子径及び緩和能の関係をアニオン/カチオン比の関係から検討した。その比が 1/1 の際に粒子径は最小を与えるが、逆に緩和能は 1 以上でより下がった。

この粒子径の変化は余分な荷電を保持することで凝集を引き起こすことを示している。緩和能についてはそれほど大きな変化ではないが、余分な荷電によって緩和能が減少する傾向が得られた。多点のイオンコンプレックスを形成させ高分子ミセルを作製する本方法では、余分な荷電を有する PIC ミセルが反対の荷電を有するポリマーによってさらなる凝集が形成されることは容易に考えられる。それに対応して、緩和能も大きな凝集構造のほうがより疎水性が高い、つまり水との相互作用が起こりにくいことが原因と考えられる。

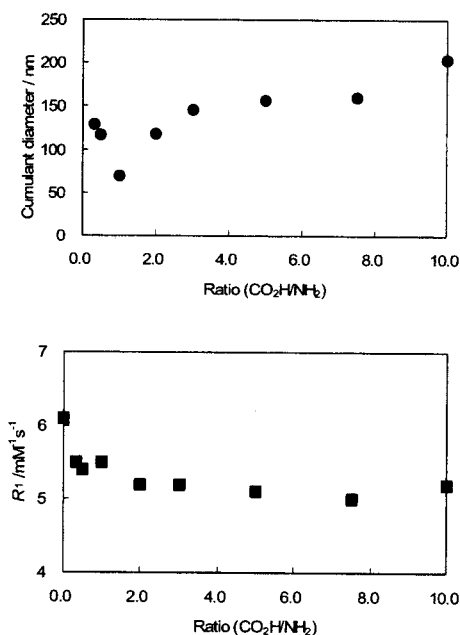


図 3 粒子径の変化(A)と緩和能の変化(B)

カウンターとなるポリアニオンの種類を数種用いて PIC ミセルを形成し、緩和能の測定を行ったが、一様に緩和能の減少は 10–20%程度に留まり、ヘパリン(分子量 8000)を用いた際に最小となり 20%の差を示した。

2.2.2 疎水性の置換基の効果による緩和能の変化

この正荷電を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)に PEG-ポリアスパラギン酸をカウンターアニオンとし、アスパラギン酸鎖に疎水性基であるベンジル基を導入することによ

て、疎水性の効果と緩和能の関係を検討した。同じ長さをもつアスパラギン酸鎖に種々の割合でベンジル基を導入した PEG-P(Asp-Bzl)との PIC ミセル形成による緩和能の結果を表3に示す。

表3 PEG-P(Lys-DOTA-Gd)と PEG-P(Asp-Bzl)からなる PIC ミセルの緩和能

Run	ベンジル化率 / %	R_1^{-1} $l mM^{-1} s^{-1}$
0	-	5.5
PEG-P(Asp-Bzl), Asp=22unit		
1	26	4.8
2	41	5.4
3	79	4.6
PEG-P(Asp-Bzl), Asp=44unit		
4	28	5.1
5	45	5.4
6	83	4.8

*1 400MHz (9.4T), pH=7.1-7.4.

アスパラギン酸鎖を2種類検討した結果、どちらも興味深い結果を示した。予想通り、疎水性効果で緩和能が下がるとともに、疎水性基を低い割合で導入した PIC ミセルの緩和能も同時に下がった。このことは高分子ミセルが疎水性の効果が必要な要因となり形成し、緩和能が減少した Run 3, 6 と、PIC が主な要因となり高分子ミセルを形成した Run 1, 4 との違いであると考えられる。PIC と疎水性を相補に保ち高分子ミセルを形成させた場合が考えられるが、ベンジル基の代わりに長鎖アルキル基であるヘキサデシル基 ($C_{16}H_{33}$) を用いて同様の実験を行ったが、期待したほどの緩和能は得られず、Run 1 に示した低導入率ベンジル化との PIC ミセルと同程度であった。

これら2つの検討により、高分子ミセルの際に緩和能を低くすることは達成されたが、ブロックコポリマーとの差はそれほど大きくない。しかしながら、上記実験において、PIC 形成と疎水性のどちらも兼ね備えることが緩和能を下げるには必要であることが明らかとなった。今後、疎水性効果によって高分子ミセルの緩和能がブロックコポリマーの半分以下になることを目指す。

2.3 In Vivo 動物実験

2.3.1 高分子ミセルの血液中濃度の評価

作製した高分子ミセルのうち正電荷を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とデキストラン硫酸、もしくは、負電荷を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とポリアリルアミンからなるそれぞれの高分子ミセルを用いてマウスへの投与を行い、血中動態を検討した。

まず、正電荷を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とデキストラン硫酸の血中濃度は低分子である Gd-DTPA に比べて、

血中での滞留性の延長が認められた。ブロックコポリマー単独で高分子ミセル形成なしに投与を行うと、2時間以内に急性毒性を示した。これは正電荷を有するポリマーの毒性が原因と考えられる。一方で、高分子ミセル化することで、急性毒性は見られなかったことは、高分子ミセル内殻

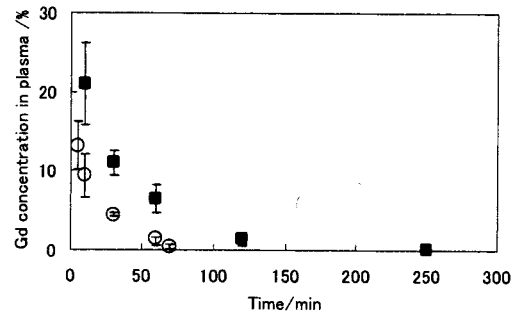


図4 PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とデキストラン硫酸からなる高分子ミセル(■)と Gd-DTPA(O)の血中濃度変化

に毒性を示す正電荷部分を PIC という形で隠し、ゆっくりと高分子ミセルが解離していくことで毒性を示さなかったと考えられる。ただし、この結果は十分な血中滞留性を有しているとはいえないため、より安定な高分子ミセルの形成が必要とされる。

負電荷を有する PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とポリアリルアミンからなる高分子ミセルを投与すると、こちらも急性毒性を示した。この原因は高分子ミセルを作製する際に加えている正電荷を有するポリアリルアミンであると考えられる。一方で、ブロックコポリマー単独で投与すると興味深いことに非常によい血中滞留性を示すことが明らかと

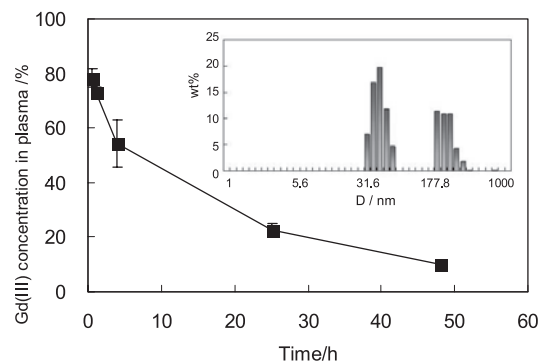


図5 PEG-P(Lys-DOTA-Gd)からなる高分子ミセルの血中濃度変化(■)とDLS

なった図(5)。この負電荷を有するブロックコポリマーはブロックコポリマー単独で高分子ミセルを形成することが明らかとなり、それによって血中を安定に滞留した。この高分子ミセルは、ブロックコポリマー内に存在する Gd(III)の配位していない DOTA 基の正電荷及び負電荷から形成される PIC ミセルと考えている

2.3.2 高分子ミセルの腫瘍集積性と体内分布

安定に血液中を循環できる高分子ミセルを用いて、マウスへ投与 24 時間後の体内分布を評価した。24 時間後に 20%以上の投与した高分子ミセルが血液中に残っていることは、先に示した実験で明らかとなったが、腫瘍への分布は投与量の 7.9 ± 1.0 (Mean \pm SD)%/g となった。その他の臓

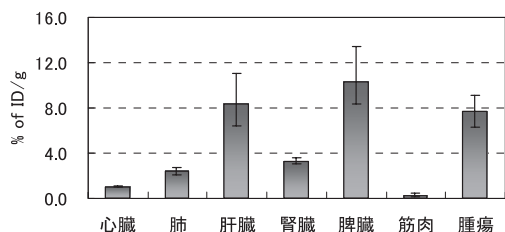


図6 24時間後の体内分布

器に比べ選択性を有して集積していることが分かる。この腫瘍への集積量は高分子ミセルに抗がん剤であるアドリアマイシンを封入した際のアドリアマイシンの集積量に近い値となった。アドリアマイシン内包高分子ミセルの24時間後の血液中濃度と、この高分子ミセル型MRI造影剤の値が非常に近い値であることから、集積量は予想通りと考えられる。一方で薬物キャリアーによる薬物の運搬は薬物の濃度で測定を行うため、実際にキャリアーの動きは追うことが難しい。この作製した高分子ミセルMRI造影剤は高分子ミセルの体内での挙動を直接観測することができ、薬物の動きとこれまで見ることが困難であったキャリアーの動きが、一致していることを明らかにしている。

2.3.3 MRIによる評価

MRI造影剤投与後の体内分布をMRIによって評価した。MRIは9.4Tの磁場の下、1%のイソフルラン麻酔下、グラジエントエコー法(TR/TE=6.9/3.5, matrix size=192x192, FOV=5.3x3.0cm, Flip angle=30°, 厚み=2mm)で測定を行い、MRI造影剤投与前、投与後の画像から比較検討した。

(A)PICミセル投与後15分後の様子

2種類の高分子ミセルを投与した場合に顕著に違いが現れた。正電荷を有するPEG-P(Lys-DOTA-Gd)からなる高

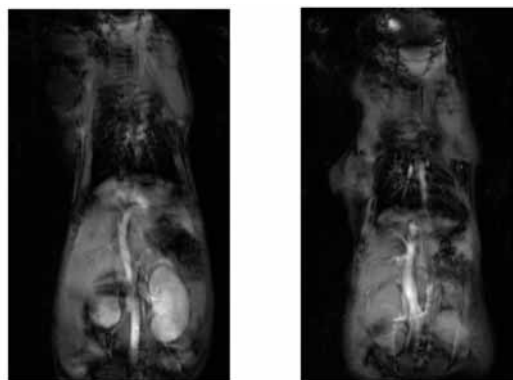


図7 (左)PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とデキストラン硫酸からなる高分子ミセル(右)PEG-P(Lys-DOTA-Gd)とポリアルリルアミンからなる高分子ミセル。

分子ミセルを投与した場合には投与直後に腹部大動脈を流れる様子が伺えるものの、腎臓へ流れ込んでいる様子が確認された。腎臓への排出は高分子ミセルがすでに解離をし、すでに腎臓から排出できる大きさになってしまっていることを示している。一方、負電荷を有するPEG-P(Lys-DOTA-Gd)とポリアルリルアミンからなる高分子ミセルは上述したような腎臓への投与直後からの排出はそれほど見られず、むしろ非常によく血管を流れている様子が伺える。この高分子ミセルの性質としてはよいものの、加えたポリアルリルアミンの毒性が大きな問題となることが分かる。

(B)血中滞留性を示す高分子ミセル型MRI造影剤

24時間後も血液中を投与量の20%以上が残存していることから、下記Axial画像の中心部に見られる心臓が非常に明るく現れていることが分かる(図8)。その左側に位置する腫瘍の画像強度は、24時間後におよそ2倍まで増加した。この高分子ミセル型MRI造影剤の画像強度を48時間まで追うと、24時間で最大となり48時間ではやや落ちることが分かったが、この挙動もアドリアマイシン内包高分子ミセルの集積量の変化と一致していることから、高分子ミセルのキャリアーとしての挙動を抗がん剤封入高分子ミセルの挙動と一致させることのできるMRI造影剤であると考えられる。

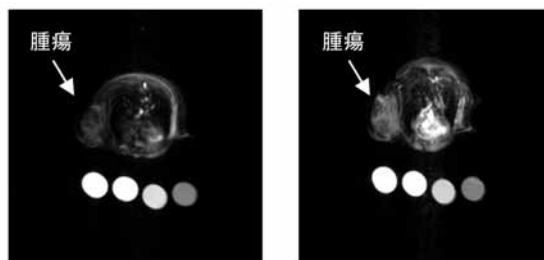


図8 高分子ミセル型MRI造影剤投与前と投与24時間後のMRI(下はリファレンス溶液)腫瘍における画像強度は2倍まで増加

3. 考察と今後の展望

本年度は高分子ミセル型MRI造影剤の*in vitro*と*in vivo*評価を行った。特に、血液中で安定に循環できる高分子ミセルを作製し、腫瘍への集積評価、腫瘍の画像評価を行った。これにより、高分子ミセルをキャリアーとした薬物の挙動を高分子ミセルの診断薬として観察することができると考えられる。一方で、診断薬としての安全性評価など、キャリアーとしての毒性を検討する必要がある。

PICミセルは緩和能のより大きな変化を有する造影剤の作製と*in vivo*における十分に長い血中滞留性を目指し、安定性に優れた高分子ミセルを作製する必要がある。

業 績

【原著論文】

- 1) Y. Murakami, M. Yokoyama, T. Okano, H. Nishida, Y. Tomizawa, M. Endo and H. Kurosawa, A novel synthetic tissue-adhesive hydrogel using a crosslinkable polymeric micelle
Journal of Biomedical Materials Research: 80 A: 421-427, (2007)
- 2) M. Nakayama, J. E. Chung, T. Miyazaki, M. Yokoyama, K. Sakai, T. Okano
Thermal modulation of intracellular drug distribution using thermoresponsive polymeric micelles
Reactive & Functional Polymers, 67 (2007) 1398-1407
- 3) T. Yamamoto, M. Yokoyama, P. Opanasopit, A. Hayama, K. Kawano, Y. Maitani,
What are determining factors for stable drug incorporation into polymeric micelle carriers? Consideration on physical and chemical characters of the micelle inner core,
J. Controlled Release, 123, 11-18 (2007)
- 4) Akihiro Hayama, Tatsuhiro Yamamoto, Masayuki Yokoyama, Kumi Kawano, Yoshiyuki Hattori, Yoshie Maitani, Polymeric micelles modified by folate-PEG-lipid for targeted drug delivery to cancer cells in vitro, J. Nanoscience and Nanotechnology, 8, 1- 6 (2007)
- 5) Narin Chansri, Shigeru Kawakami, Masayuki Yokoyama, Tatsuhiro Yamamoto, Pensri Charoensit, Mitsuru Hashida
Anti-tumor Effect of All-Trans Retinoic Acid Loaded Polymeric Micelles in Solid Tumor Bearing Mice
Pharmaceutical Research, 25, 428-434 (2008)
- 6) T. Okuda, S. kawakami, M. Yokoyama, T. Yamamoto, F. Yamashita, and M. Hashida, Block copolymer design for stable encapsulation of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide into polymeric micelles in mice
International J. of Pharmaceutics (Note), **Accepted**,
- 7) T. Okuda, S. kawakami, Y. Higuchi, T. Satoh, Y. Oka, M. Yokoyama, and M. Hashida,
Enhanced antitumor activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide by polymeric micelles following intravenous injection into tumor-bearing mice,
Cancer Science, **Accepted**

- 8) Y. Murakami, M. Yokoyama, H. Nishida, Y. Tomizawa and H. Kurosawa
A simple hemostasis model for the quantitative evaluation of hydrogel-based local hemostatic biomaterials on tissue surface
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **Accepted**

【総説】

- 1) 横山昌幸
特集1 分子イメージング：MRIからのアプローチ
「薬物ターゲティングとMRI造影剤」
映像情報 Medical 39 (4)、398-404 (2007)
- 2) Masayuki Yokoyama
Nanoparticles for Pharmaceutical Applications, Chapter 2
Polymeric Micelles as Nanosized Drug Carrier Systems
American Scientific Publishers, 63-72 (2007)
- 3) 横山昌幸
特集 バイオ関連材料と技術の最近の話題
DDS (ドラッグデリバリーシステム)
月刊 マテリアルインテグレーション 20 (9) 38-43
TIC(株)
- 4) 横山昌幸
高分子ミセルの薬物キャリアーシステムとしての可能性 (1)
製剤と機械 第332号 製剤技術 2-4 (2007.4.15)
- 5) 横山昌幸
高分子ミセルの薬物キャリアーシステムとしての可能性 (2)
製剤と機械 第333号 製剤技術 2-4 (2007.5.15)
- 6) 横山昌幸
特集I 先端医療を切り拓くナノメディシン
高分子ミセルターゲティング
炎症と免疫 16 (1) 21-26
株式会社 先端医学社
- 7) 白石貢一、横山昌幸
特集 分子イメージングとDDS
ターゲティングを用いたMRI造影剤
Drug Delivery System 23 (1) 33-39 2008
- 8) 横山昌幸
バイオエンジニアリング (DDS)
人工臓器 36 (3) 210-212 (2007)
- 9) 横山昌幸

高分子ミセルターゲティング
炎症と免疫、16 (1) 21-26 (2008)

【口頭発表】

- 1) 横山昌幸
高分子会合体を利用したがん診断と治療
第46回日本生体医工学大会、2007年4月、仙台
- 2) 奥田知将、川上茂、山本竜広、横山昌幸、山下富義、橋田充
4-HPR封入ポリマーミセル製剤による新規癌治療への応用展開
日本薬剤学会第22年会、2007年5月、埼玉
- 3) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝
薬物封入状態に対する高分子ミセル内核主鎖構造の影響
第56回高分子学会年次大会、2007年5月、京都
- 4) 白石貢一、横山昌幸
PEG-PLLからなるMRI造影剤の高分子ミセル形成
第23回日本DDS学会、2007年6月、熊本
- 5) Masayuki Yokoyama
Polymeric micelles as drug targeting vehicles
2007 Asian-Pacific Advanced Drug Delivery Symposium、2007年6月、台湾
- 6) 白石貢一、横山昌幸
Gd-DOTAを内核に有する高分子ミセルの作製と緩和能
第2回日本分子イメージング学会総会、
2007年6月、福井
- 7) 西原正通、村上義彦、横山昌幸
Synthesis of novel liquid crystalline block copolymer for effective encapsulation of drugs
The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society
2007年7月、アメリカ
- 8) 白石貢一、横山昌幸
PEG Based Block Copolymers as MRI Contrast Agent, their longitudinal Relaxivity and Micelle Formation
The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society
2007年7月、アメリカ
- 9) Tatsuhiro Yamamoto, Masayuki Yokoyama, Akihiro Hayama, Kumi Kawano, and Yoshie Maitani
Incorporation Behavior of Camptothecin into Polymeric Micelles in Various Isomerization Ratios and Hydrophobic Group Contents of Inner Block
The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society
2007年7月、アメリカ
- 10) 西原正通、村上義彦、横山昌幸
薬物封入向上を志向した新規液晶性ブロックコポリマーの合成
第36回医用高分子シンポジウム、2007年7月、東京
- 11) 白石貢一
高分子ミセルを用いたMRI造影剤
—薬物ターゲティングとMRI造影剤—
第3回日本医科大学・医用磁気共鳴分析施設公開セミナー、2007年8月、東京
- 12) Kouichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama,
PEG-PLL Based MRI Contrast Agent Preparation of Polymeric Micelles, and Relaxivity
Joint Molecular Imaging Conference,
2007年9月、アメリカ
- 13) 勢子祐貴、羽山明宏、山本竜広、横山昌幸、小野瀬絵理、川野久美、服部善之、米谷芳枝
新規葉酸修飾カンプトテシン封入高分子ミセルの体内分布と抗腫瘍効果
第51回日本薬学会 関東支部大会、
2007年10月、東京
- 14) 西原正通、村上義彦、横山昌幸、山本潤
薬物封入効率の向上を目指した新規液晶性ブロックコポリマーの合成と薬物封入効率の評価
神奈川県ものづくり技術交流会、
2007年10月、神奈川
- 15) 横山昌幸
固形がんターゲティングのための高分子ミセルキャリアー
第1回 DDS NEDO 特別講座シンポジウム、
2007年10月、東京
- 16) 横山昌幸
再生医療と DDS
理研シンポジウム 第三回バイオ医工学シンポジウム
「再生医療への基盤技術」
2008年3年、東京

【特許】

- | | |
|-----------|----|
| (1)国内特許出願 | 2件 |
| (2)国外特許出願 | 0件 |

原「工コ固体酸触媒」

研究期間：平成 19 年 4 月～平成 23 年 3 月

原「エコ固体酸触媒」プロジェクト

プロジェクトリーダー 原 亨和

【基本構想】

硫酸は様々な石油化学製品、化成品の原料、汎用薬品、医薬品の製造、そしてバイオエタノールやバイオディーゼルといったバイオフェューエル製造に必要な不可欠な触媒である。しかし、硫酸は繰り返しリサイクルできる触媒ではなく、中和等による硫酸と製品の分離、廃酸処理には多くのエネルギーと労力が必要である。このため、年間 1500 万トンを超える硫酸が「リサイクルできない触媒」として消費され、膨大なエネルギーの浪費と廃棄物の排出が環境に大きな負荷を与えている。また、硫酸は毒性と腐食性が高いため、安全性の確保、プラントの維持にかかる労力を無視することはできない。硫酸に依存する触媒反応プロセスをできるだけ環境に負荷を与えない高効率なプロセスに変えることは、今後の化学産業にとって、また持続的社会的実現にとって大きな課題である。繰り返し使用でき、分離・回収が容易で毒性の少ない固体の酸—固体酸—はこの課題をクリアする一つのキーワードである。本プロジェクトは大量かつ安価な天然有機物から合成されるカーボン材料—高密度のスルホ基を結合した大きさ 1 nm 程度のカーボンシートで構成されるアモルファスカーボン—をベースに、バイオフェューエルと工業的に重要な化学資源の生産を革新する固体触媒・プロセスを創生し、その実用化することを目的としている。また、上記材料から新しい反応、高度な反応を進める高効率触媒・材料を創生することも本プロジェクトの目的の一つである。さらに、上記研究を礎に神奈川県下だけでなく国内の民間企業が抱える問題のソリューションを進めることも本プロジェクトの重要な目的である。

1. 平成 19 年度の研究目的

プロジェクト初年度である平成 19 年度は、(1) 固体触媒によるセルロースの糖化プロセスの実現、(2) 高機能触媒の創生、(3) 固体触媒の製造プロセスの確立を重点項目として研究開発を進めた。

(1) 固体触媒によるセルロースの糖化プロセスの実現

カーボンをベースにした固体酸触媒を用いてバイオエタノール製造のキーテクノロジーであるセルロースの糖化を実現する。触媒・反応条件を最適化し、革新的実用プロセスを提案する。平成 19 年度では硫酸触媒能の 30% 以上の性能を有する固体触媒の開発を目標とする。

(2) 高機能触媒の創生

プロジェクト全期間にわたって、カーボン系触媒への分子性触媒の付加、官能基によるカーボン系触媒の修飾等、触媒の複合化により高選択性・高効率触媒を創成する。

(3) 固体触媒の製造プロセスの確立

カーボンをベースにした固体触媒の大量製造プロセスを確立する。純粋な試薬からだけでなく、廃木材、農業廃棄物、産業廃棄物を原料とした高性能触媒の製造を目指す。また、実際に触媒を大量生産することによってプロセスの大型化研究の支援、民間企業へのサンプル供与、触媒販売を行なう。平成 19 年度では高純度試薬を原料とし、1 バッチ当たり 20 g 以上のカーボン系触媒製造プロセスの確立を目標とする。

2. 平成 19 年度の研究成果

以下に挙げるのは、平成 19 年度の具体的な研究成果で

ある。

(1) 固体触媒によるセルロースの糖化プロセスの実現

本プロジェクトにおける「(2) 高機能触媒の創生」と「(3) 固体触媒の製造プロセスの確立」と連携することにより、セルロースを糖化できる触媒の創生、およびこの触媒の性能を最大限に発揮できるプロセスの創出に成功した。

部分炭化したセルロースを発煙硫酸でスルホ化することによって当該固体酸触媒を簡便に合成できることが見出された。そして、部分炭化条件、スルホ化条件を最適化することによりセルロースを効率的に糖化できる触媒を構築することに成功した。この触媒の構造模式図を図 1 に示す。この材料はスルホ基の他にフェノール性水酸基、カルボン酸基を結合した大きさ 1 nm 程度のグラフェンから

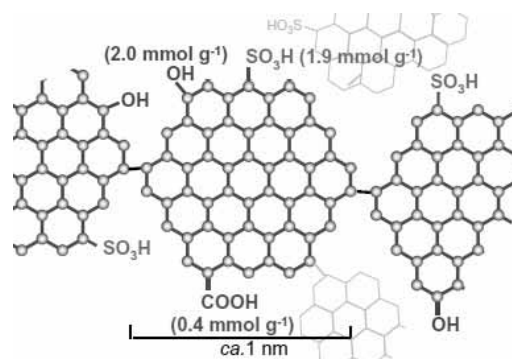


図 1 セルロース糖化用カーボン系固体酸触媒の構造模式図

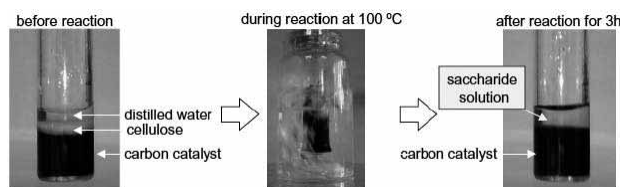


図2 カーボン系固体酸触媒を用いたセルロースの糖化反応

なるアモルファスカーボンであり、バルク内部に親水性の溶媒やリアクタントを取り込み、バルク内部も反応場として利用できることが明らかになった。この触媒を用いたセルロース糖化反応の結果を図2に示す。試験管に水、触媒、結晶性セルロースを入れ、100℃に加熱すると、反応後白色の結晶性セルロースは消滅し、触媒と水溶液のみが残ることを図2は示しており、この水溶液にはセルロースの加水分解によって生成したグルコースと水溶性オリゴ糖が溶解していることが確認された。反応後、触媒は沈殿するため、糖水溶液と容易に分離できる。この反応は既存の固体酸触媒では起こらず、カーボン系固体酸のみ触媒できる反応である。なお、カーボン系固体酸触媒存在下でのセルロースからグルコースを生成する反応の活性化エネルギーは 110 kJ mol^{-1} と見積もられた。この値は硫酸を触媒とした最適条件での反応の活性化エネルギー (170 kJ mol^{-1}) よりかなり小さく、カーボン系固体酸を触媒としたセルロース糖化は硫酸を触媒としたセルロースの糖化より効率的であることが明らかになった。本プロジェクトでは平成19年度に硫酸触媒能の30%以上の性能を有する固体触媒を開発し、平成20年度ではその性能を硫酸の50%まで上げることを計画していたが、大幅に前倒して研究開発が進んだ。

上記の研究過程で、セルロースの糖化反応に対してカーボン系固体酸触媒の能力を最大限に引き出すには少量の水の存在下、80℃～100℃で触媒とセルロースを効率的に混合する必要があることが予想された。しかし、かような反応条件は既存のプロセスを用いて低エネルギーで実現できないため、本プロジェクトではプロセス自体を新たに創出した。創出したプロセスは回転攪拌を基本としたリアクターを中心に構成されており、攪拌に大きなトルクが必要ないため、低エネルギー消費で最適な反応条件を実現できる。このプロセスを用いると、図2に示した試験管内の反応より5倍以上大きい反応速度でセルロースを糖化できるだけでなく、廃木材、稲わら等の天然セルロース資源やおから等の廃食材の糖化が可能となる。

(2) 高機能触媒の創生

①セルロース糖化触媒の構築

上述のように部分炭化温度、およびスルホ化条件の最適

化によりセルロース糖化に最適なカーボン系固体酸触媒を創成することに成功した。多角的なアプローチにより、セルロースに対する吸着能が固体酸触媒によるセルロースの加水分解を支配する因子であることを始めて見出し、この知見に基づいてセルロースを糖化できる唯一の固体酸触媒を構築することに成功した。

②高表面積カーボン系固体酸触媒の構築

上述のようにカーボン系固体酸触媒はバルク内部に親水性の溶媒、リアクタントを取り込み、バルク内部も反応場として利用できるため、セルロースの糖化のような親水性の酸触媒反応に高い触媒活性を示す。一方、疎水性の溶媒、リアクタントはバルク内に取り込めないため、ハイオクタン合成に必要な不可欠なアルキレーション、炭化水素の異性化といった工業上重要な疎水性の酸触媒反応は触媒表面でしか進行しない。しかし、従来のカーボン系固体酸触媒の表面積は数 m^2g^{-1} 程度であるため、この触媒上で疎水性の酸触媒反応はほとんど進行しない。この問題を解決するため民間企業との共同研究により高表面積カーボン系固体酸の開発を進めた。廃木材に化学処理を施した後、部分炭化を行なうと数 nm のメソ細孔を有する炭素体が得られ、これをスルホ化することにより、 $400 \sim 600 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ の高表面積を有するカーボン系固体酸を合成することに成功した。この触媒は従来のカーボン系固体酸触媒では触媒できなかったアルキレーション等の疎水性の酸触媒反応を効率的に進めることが出来る。平成20年度では民間企業による高表面積カーボン系固体酸触媒の大規模生産が検討される。

(3) 固体触媒の製造プロセスの確立

実用的な触媒プロセスの構築には均質な高性能触媒を大量に必要とするが、実験室レベルでは1バッチあたり5g(1週間)程度の触媒量しか合成できず、これがプロセス化への大きな障害となっていた。本プロジェクトでは均質な高性能触媒を大量に製造するための検討も行なわれた。実験室レベルで炭化炉、スルホ化装置を作成し、炭化、スルホ化、スルホ化後の洗浄操作の条件を詳細に検討することにより、小規模の実験器具で1バッチあたり100g(最短3日)の性能保証された均質な高性能触媒を製造できることを確認した。実験器具の大容量化、複数化で容易に増産できることも確認されており、実験室レベルでの触媒プロセス構築には十分な量の高性能触媒を確保できるようになった。本プロジェクトでは平成19年度に1バッチ当たり20g以上、平成20年度に1バッチ当たり50g以上のカーボン系触媒製造プロセスを確立することを目標としているが、大幅な前倒しでこの目標を上回る成果を達成した。

現在、このプロセスで製造した触媒は民間企業、公的研究機関、大学に数十g～数kgのサンプルとして有償(調製実費のみ)配布されている。

セルロース糖化を目的としたカーボン系固体酸の開発

北野 政明

1. はじめに

化石燃料の枯渇が叫ばれている現在、石油化学品をバイオマス由来品に代替することは、CO₂の循環を改善し、地球温暖化防止に寄与することから、様々な研究がおこなわれている。グルコースは、デンプンやセルロースのような多糖類を加水分解することによって得られ、合成繊維、生分解性ポリマー、バイオエタノールなどの工業的に重要な化学資源の原料となるため、化石燃料の代替として期待されている^{1,2)}。特に、セルロース系バイオマスを糖化しグルコースを得ることは、廃木材、農村廃棄物、雑草等の有効利用の観点から非常に魅力的である³⁾。しかし、デンプンのような α -1,4結合を有する多糖類の加水分解は容易であるが、セルロースは β -1,4結合を有した糖鎖がそれぞれ水素結合により強固に会合しており、その加水分解は極めて困難である⁴⁾。セルロースを効率よく加水分解する方法として硫酸のような均一系酸が使用されている。これらの均一系酸触媒は、使用方法が容易であり、高い反応活性を有する反面、生成物との分離が困難であり、反応装置が腐食されることや、廃酸処理による廃棄物が大量に出る等の問題点を抱えている。一方、反応後の回収が容易であり、繰り返し使用することができる固体酸触媒は、環境にやさしい触媒として期待されている⁵⁻⁷⁾。近年、スルホ基を有したアモルファスカーボン材料(カーボン系固体酸触媒)が、様々な酸触媒反応に対して高い活性を示し、硫酸と同等の活性を有することが報告されている⁸⁻¹²⁾。そこで、本研究では、カーボン系固体酸触媒や既存の様々な固体酸触媒を用いて、セロオリゴ糖の加水分解を行い、その触媒活性と触媒構造との相関関係を調べることで、セルロース糖化に最適な固体酸の探索を行った。さらに、そこで得られた知見に基づいて、セルロース糖化に最適な固体酸触媒の構築を試みた。

2. 結果と考察

2.1 セロオリゴ糖の加水分解に対する触媒活性と触媒構造の相関関係

セルロースを炭化して得たアモルファスカーボンをスルホ化することでカーボン系固体酸を合成した。活性を評価するために、セルロース糖化のテストリアクションとして、セルロースと同じ β -1,4結合を有するセロピオース(2糖)の加水分解反応を行った。表1に、既存の固体酸触媒とカーボン系固体酸触媒を用いたセロピオースの加水分解反応における触媒活性を示す。カーボン系固体酸は、既存の固体酸と比べて3倍以上高い活性を示すことが明らかになった。さらに、反応後の液に5-ヒドロキシメチルフルフラールやレブリン酸のような過分解物質は検出されないこともわかった。図1にセロピオースの加水分解反応を繰り返し行った結果を示す。カーボン系固体酸の次に

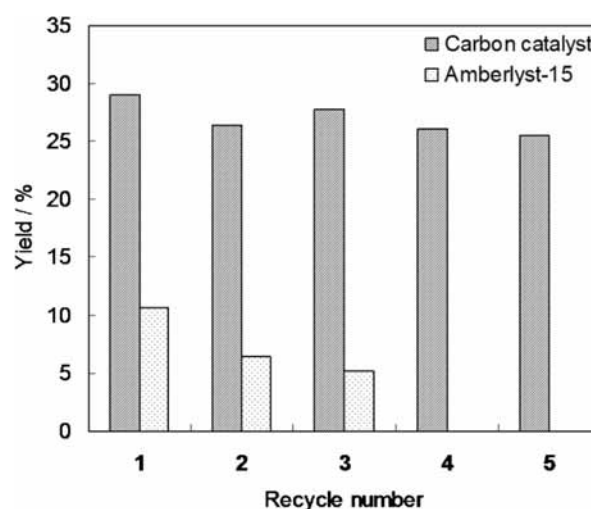


図1. 各固体酸によるセロピオースの加水分解における繰り返し反応

表1. 各固体酸によるセロピオースの加水分解

Catalyst	Acid density (mmol g ⁻¹)	Maximum acidity (H ₀)	Surface area (m ² g ⁻¹)	Rate of glucose formation (μmol h ⁻¹)	TOF (h ⁻¹)
Carbon catalyst	1.54	-8~-11	2	87.0	0.282
Nafion-silica	0.12	-11~-13	344	4.7	0.196
Amberlyst-15	4.8	-2.2	50	27.5	0.029
Nafion NR50	0.9	-11~-13	<1	25.9	0.144
niobic acid	0.4	-5.6	128	5.1	0.064
H-mordenite	1.52	-5.6	360	0.6	0.002

反応条件: 触媒, 0.10 g; セロピオース, 0.12 g; 水, 0.70 g; 反応温度, 90℃

活性が高かった Amberlyst-15 では、繰り返し 3 回目の活性が、初期活性の半分以下に低下することがわかった。一方、カーボン系固体酸では、反応初期に活性が少し低下するものの、2 回目以降は触媒活性に大きな変化がなく、ほぼ一定であることが確認された。なお、触媒を 5 回繰り返し使用した後のターンオーバー数は 3.1 であり、触媒的に反応が進行していることが確認できた。さらに、各反応後の元素分析の結果から、活性点である SO₃H 基は、ほとんど外れていないことから、カーボン系固体酸は、加水分解反応に対して高活性で安定な触媒として機能することが明らかとなった。

次に、6 糖であるセロヘキサオースの加水分解反応について検討した。セロヘキサオースはセロピオースと比べて会合しやすく、水に溶けにくいセルロース糖化のテストリアクションとしてより好ましいと考えられる。図 2 にはセロヘキサオースの加水分解反応を行った結果を示す。既存の固体酸触媒はセロヘキサオースをほとんど加水分解できないが、カーボン固体酸は、既存の固体酸と比べて 10 倍以上高い活性を示した。表 1 の結果から、セロオリゴ糖の加水分解に対するカーボン系固体酸の高活性の原因は、酸量、酸強度そして表面積等では十分に説明できないことがわかる。そこで、セロヘキサオースの各固体酸に対する吸着特性を調べた。図 3 に示すように、SO₃H 基のみを有する固体酸や、H-mordenite のように細孔構造をもつ固体酸は全くセロヘキサオースを吸着できないのに対し、OH 基を持つ含水ニオブ酸(niobic acid)や、カーボン系固体酸はセロヘキサオースを吸着できることがわかった。また、スルホ化前のカーボンもセロヘキサオースを吸着できないことから、カーボン担体にはセロヘキサオースは吸着しないこともわかった。このことから、OH 基や COOH 基がセロヘキサオースの吸着に関与していることがわかった。つまり、SO₃H 基のみを有する固体酸は、セロヘキサオースを吸着できないため酸点を有効利用することができない。また、含水ニオブ酸の水酸基はセロヘキサオースを吸着することはできるが、含水ニオブ酸は水存在下でも機能する強いブレンステッド酸点をもたないため、セロヘキサオースを加水分解できない。一方、カーボン系固体

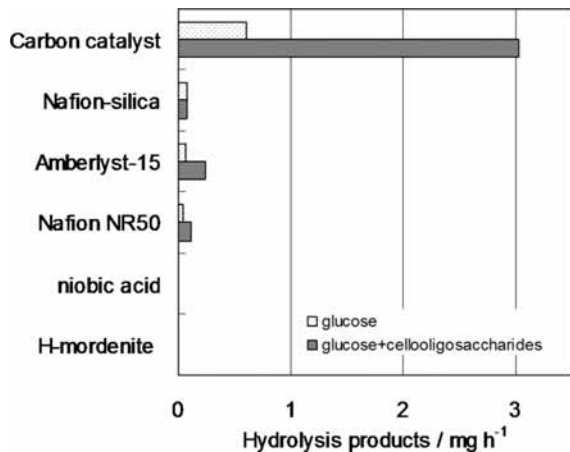


図2. カーボン系固体酸によるセロヘキサオースの加水分解

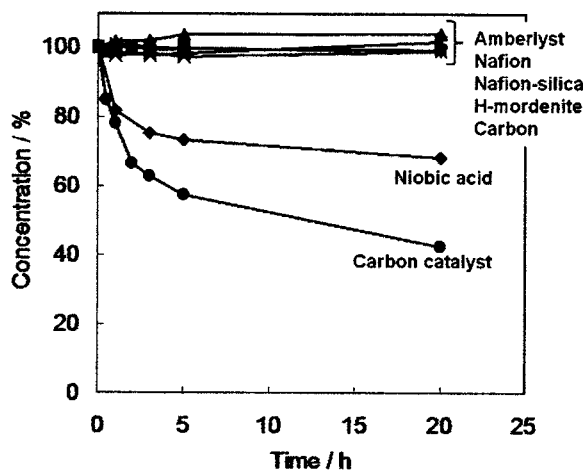


図3. 各固体酸によるセロヘキサオース吸着の経時変化

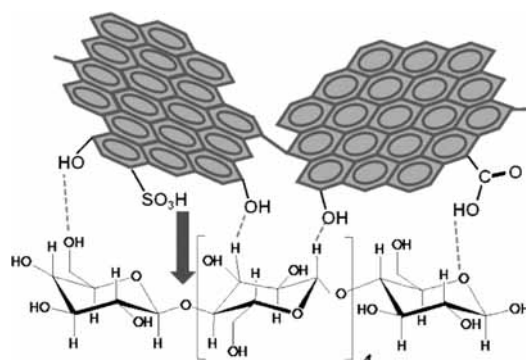


図4. カーボン系固体酸触媒によるセロヘキサオース加水分解の反応メカニズム

酸は、図 4 に示すように OH 基や COOH 基によって、SO₃H 基の近傍に反応基質を吸着できるため β-1,4 グルカンの加水分解に非常に高い活性を示すと考えられる。さらに、セロヘキサオースの吸着量から、セロヘキサオースは触媒表面だけでなく触媒内部にも取り込まれていることがわかった。このことから、カーボン系固体酸に含まれるすべての酸点が効率よく使われていることが明らかとなった。これらの結果から、カーボン系固体酸はセルロース糖化に対して有効な固体酸であると考えられる。実際に、各固体酸を用いてセルロース糖化を行うと、既存の固体酸触媒では全く反応が進行しないのに対し、カーボン系固体酸はセルロースを効率よく加水分解できることが明らかとなった。このように、セルロース糖化に対する吸着能が固体酸触媒によるセルロース糖化の重要な因子であることを初めて見出した。

2.2 カーボン系固体酸触媒の合成条件の最適化

上記の結果から得られた知見に基づいてセルロース糖化に対して最適なカーボン系固体酸触媒の創生を試みた。セルロースを原料として、窒素気流下 300℃~450℃で加熱することで、アモルファスカーボンを作成し、15% 発煙硫酸でスルホ化、洗浄することでカーボン固体酸を作成した。このように作成したカーボン系固体酸触媒の活性をセ

ロビオースの加水分解反応で評価したところ、400℃で炭化した触媒が最も高い活性を示した。炭化温度が400℃以下になると、スルホ化時にカーボンの構造が壊れ、水に溶解するため、不溶性の固形物が得られない。一方、炭化温度を400℃以上に高くすると、導入されるSO₃H基、COOH基およびOH基の量が減少することが元素分析によって確認されており、この官能基の減少が活性低下の原因となる。次に、炭化温度を400℃に固定し、スルホ化温度を40℃から150℃に変化させて作成したカーボン系固体酸によるセロビオースの加水分解の結果を図5に示す。スルホ化温度が高くなるにつれて活性は向上し、スルホ化温度が120℃付近で最も高い活性を示すことが明らかとなった。表2に示すように、SO₃H基の量は大きな違いは見られないが、COOH基およびOH基はスルホ化温度の上昇と共に増加することがわかった。最適なカーボン系固体酸触媒の構造解析を行ったところ、窒素吸着測定、XRD、SEM、Raman分光法により、約2 m²/gの比表面積を有した数十μmの大きな粒子であり、約1 nmのグラフェンシートからなるアモルファスカーボンであることがわかった。さらに、元素分析、中和滴定、XPS、¹³C CP/MAS NMR分光法の結果から、触媒の組成はCH_{0.64}O_{0.49}S_{0.032}であり、スルホ基(SO₃H基:1.54 mmol/g)、カルボキシル基(COOH基:0.98 mmol/g)、ヒドロキシル基(OH基:5.42 mmol/g)がそれぞれグラフェンシートに官能基としてついていることが明らかとなった。上述の検討により本研究では、1バッチ100 gの最適化カーボン系固体酸触媒を合成することに成功した。現在、合成した触媒を民間企業、研究機関に配布している。

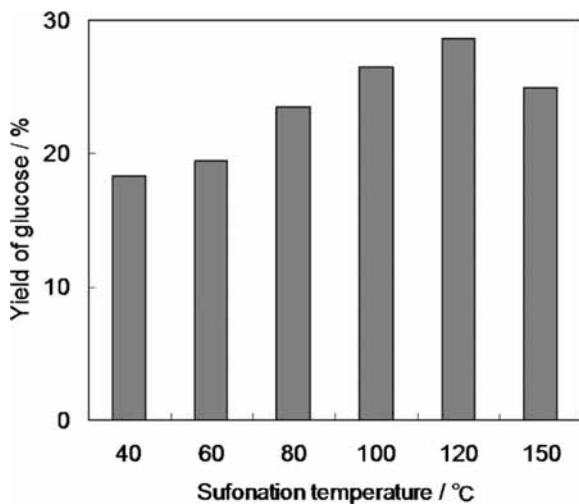


図5. 各温度でスルホ化したカーボン系固体酸によるセロビオースの加水分解

表2. 各温度でスルホ化したカーボン系固体酸触の組成および官能基量

Sulfonation temperature (°C)	Acid density (mmol/g)			Total
	SO ₃ H	COOH	OH	
40	1.40	0.66	4.52	6.58
60	1.66	0.73	4.43	6.81
80	1.66	0.78	4.99	7.43
100	1.60	0.87	5.41	7.88
120	1.54	0.98	5.42	7.94
150	1.42	1.22	5.17	7.81

3. まとめ及び今後の展望

各固体酸を用いたセロオリゴ糖の加水分解の実験結果より、セルロースおよびセロオリゴ糖に対する吸着能が固体酸触媒によるセルロース加水分解を支配する因子であることを初めて見出し、この知見に基づいてセルロースを糖化できる唯一のカーボン系固体酸触媒を構築することに成功した。

今後の展望としては、セルロース糖化のより詳細な反応メカニズムの解析やセルロース糖化をさらに効率よく進行させる高機能固体酸触媒の構築を行う計画である。

【参考文献】

1. A. J. Ragauskas, C. K. Williams, B. H. Davison, G. Britovsek, J. Cairney, C. A. Eckert, W. J. Frederick, J. P. Hallett, D. J. Leak, C. L. Liotta, J. R. Mielenz, R. Murphy, R. Templer, T. Tschaplinski, *Science*, 311, 484 (2006).
2. B. Hahn-Haegerdal, M. Galbe, M. F. Gorwa-Grauslund, G. Liden, G. Zacchi, *Trends in Biotechnology*, 24, 549 (2006).
3. J. N. Chheda, G. W. Huber, J. A. Dumesic, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 7164 (2007).
4. D. Klemm, B. Heublein, H. P. Fink, A. Bohn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 3358 (2005).
5. B. Harton, *Nature*, 400, 797 (1999).
6. J. H. Clark, *Acc. Chem. Res.*, 35, 791 (2002).
7. T. Okuhara, *Chem. Rev.*, 102, 3641 (2002).
8. M. Hara, T. Yoshida, A. Takagaki, T. Takata, J. N. Kondo, K. Domen, S. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2955 (2004).
9. M. Toda, A. Takagaki, M. Okamura, J. N. Kondo, S. Hayashi, K. Domen, M. Hara, *Nature*, 438, 178 (2005).
10. M. Okamura, A. Takagaki, M. Toda, J. N. Kondo, K. Domen, T. Tatsumi, M. Hara, S. Hayashi, *Chem. Mater.*, 18, 3039 (2006).
11. A. Takagaki, M. Toda, M. Okamura, J. N. Kondo, S. Hayashi, K. Domen, M. Hara, *Catal. Today*, 116, 157 (2006).
12. K. Nakajima, M. Hara, S. Hayashi, *J. Am. Ceram. Soc.*, 90, 3725 (2007).

セルロース糖化におけるカーボン系固体酸触媒の性能評価

山口 大造

1. はじめに

本プロジェクトは、大量かつ安価な天然有機物から合成されるカーボン材料をベースに、バイオフィューエルと工業的に重要な化学資源の生産を革新する固体触媒・プロセスを創生しその実用化をはかることを目的としている。この実現のために、(1)固体酸触媒によるセルロースの糖化プロセスの実現、(2)高機能触媒の創生、(3)固体酸触媒の製造プロセスの確立、以上を重点項目と定め研究開発を進めている。これらのうち、(1)および(3)を担当し年度目標を上回る成果を達成した。特に(1)については、新たにリアクターの設計・製作を行い、従来のものに比して5倍以上の反応速度でセルロースの糖化を実現するプロセスを開発した。そして統計的手法により、糖化反応を支配する重要因子の特定および相対的寄与率の評価を行うことにより、攪拌操作を伴い個体の触媒と基質および水からなる糖化反応は、これらが複雑に相互作用を及ぼしながら進行していること、また固体酸触媒性能を最大にするためにはこれら因子を総合的に最適化する必要があることを明らかにした。また、ニューラルネットワークにより反応モデルを構築することにより、パフォーマンスマップを作成し、糖化反応における固体酸触媒の性能を可視化し因子分析の結果と統合することにより糖化反応プロセスを完全に掌握（制御可能に）した。以上について報告する。

2. 実験と結果および考察

2.1 カーボン系固体酸触媒

カーボン系固体酸触媒はセルロースを 400℃で 1 h, N₂ 気流下で炭化し、得られた炭化物を硫酸と発煙硫酸中（混合重量比 1:1, N₂ 気流下）、80℃で 10 時間スルホ化し、洗浄、乾燥することにより得た。カーボン系固体酸は BET 比表面積 2 m² g⁻¹ の 6–15 μm の大きな粒子からなる黒色粉末で、水を含めたほとんど全ての溶媒に不溶であり、溶媒中で速やかに沈殿する。粉末 X 線回折、¹³C-CP/MAS-NMR、ラマン分光から、カーボン系固体酸は大きさ 2nm 未満のグラフェンシートが乱雑に集合したアモルファスカーボンであり、そのグラフェンシートにはスルホン酸基の他、カルボン酸基、フェノール性水酸基が結合していることが明らかになっている⁽¹⁾⁽²⁾。それぞれの密度は 1.6, 0.8, 5.0 mol g⁻¹ と見積もられている。

2.2 セルロース糖化

自作した攪拌装置付反応容器（90ml）を用い、応答曲面法（Box-Behnken 計画⁽³⁾）により作成した二つの実験計画（Exp. No. 1-15; 16-30 in Table 1）に従い実験を行った。広

範囲の計画は実験が可能な範囲であり、狭い範囲の計画は最適点が存在すると考えられる最も興味のある範囲である。実験因子はそれぞれ 3 水準であり、反応基質であるセルロース量、水量および攪拌速度を採り上げた。最も影響が大きいと考えられる反応温度と時間の影響についてはここでは議論しない。その他の条件、触媒量（3 g）、温度（100℃）および時間（3 h）は一定とした。糖化反応後、遠心分離により得た糖液を高速液体クロマトグラフィーにより分析した。その結果、水の少ない条件において過分解生成物が確認されたが、主な生成物はグルコースおよびオリゴ糖であった。オリゴ糖は糖液を 121℃で 1 時間 4%（w/w）希硫酸中にて加水分解を行うことにより、糖液中に含まれるグルコースの増加量として定量した。

Table 1. Box- Behnken design arrangements, responses, data for modeling by artificial neural-networks and validation test.

Exp. No.	Cellulose, g	Water, ml	Speed, rpm	Coded cellulose	Coded water	Coded speed	Oligosaccharide, mg	Glucose, mg
1	3.000	7.00	300	1	1	0	0.10	12.45
2	1.625	7.00	100	0	1	-1	7.10	8.75
3	3.000	4.00	100	1	0	-1	65.40	69.00
4	1.625	1.00	100	0	-1	-1	51.07	8.63
5	1.625	4.00	300	0	0	0	43.32	60.54
6	3.000	1.00	300	1	-1	0	92.55	17.72
7	0.250	1.00	300	-1	-1	0	15.52	4.22
8	0.250	4.00	100	-1	0	-1	4.77	6.37
9	0.250	4.00	500	-1	0	1	5.35	7.66 ^b
10	1.625	4.00	300	0	0	0	37.01	52.47
11	0.250	7.00	300	-1	1	0	1.62	1.98
12	3.000	4.00	500	1	0	1	52.08 ^a	69.08 ^{a,b}
13	1.625	1.00	500	0	-1	1	93.47	20.34
14	1.625	7.00	500	0	1	1	10.12	10.50
15	1.625	4.00	300	0	0	0	30.01	42.36
16	3.000	2.25	500	1	0	1	32.26	111.24
17	0.250	0.50	400	-1	-1	0	5.72	1.08
18	0.250	2.25	500	-1	0	1	16.24 ^c	22.09 ^c
19	1.625	2.25	400	0	0	0	96.78	90.82
20	3.000	2.25	300	1	0	-1	164.42	107.04
21	0.250	2.25	300	-1	0	-1	15.69	21.08
22	1.625	4.00	300	0	1	-1	13.16	21.24
23	1.625	2.25	400	0	0	0	102.07	80.36
24	3.000	4.00	400	1	1	0	27.47	33.26
25	1.625	0.50	500	0	-1	1	36.26	9.37
26	1.625	0.50	300	0	-1	-1	20.19	3.65
27	1.625	4.00	500	0	1	1	14.89	21.14
28	3.000	0.50	400	1	-1	0	33.02	5.60
29	1.625	2.25	400	0	0	0	95.02	77.06
30	0.250	4.00	400	-1	1	0	3.02	2.94
31	0.900	3.75	370				7.85	12.92
32	0.900	1.00	370				33.04	8.40
33	0.500	2.00	450				35.80	33.69
34	2.000	1.00	400				83.86	22.13
35	2.500	0.70	370				43.95	10.41
36	2.500	1.80	425				119.97	83.19
37	2.800	2.25	305				156.12	120.16

^a outlier in the modeling by neural network

^b outlier in the analysis of wide range experimental design

^c outlier in the analysis of narrow range experimental design

Table 2. Regression coefficients and coefficient of determination of predicted quadratic polynomial models.

Regression coefficient	Wide range		Narrow range	
	Oligosaccharide, mg h ⁻¹	Glucose, mg h ⁻¹	Oligosaccharide, mg h ⁻¹	Glucose, mg h ⁻¹
Water	-0.693 ***	-0.075	-0.075	0.139
Cellulose	0.543 **	0.182	0.162 *	0.306
Speed	0.097	0.099	0.033	0.178
Water \ Cellulose	-0.330 *	-0.019	-0.008	0.086
Water \ Speed	-0.165	-0.062	-0.041	-0.019
Cellulose \ Speed	-0.058	-0.443 *	-0.652 ***	-0.191
Water \ Water	-0.006	-0.778 **	-0.799 ***	-0.870 **
Cellulose \ Cellulose	-0.145	-0.153	-0.064	-0.018
Speed \ Speed	0.066	-0.087	-0.023	0.021
R ² of the model*	0.951 **	0.974 *	0.995 ***	0.941 *

* Significance levels of 5% (*), 1%(**) and 0.1% (***) in two-side *t* test

* Significance levels of 5% (*), 1%(**) and 0.1% (***) in *F* test

2.2.1 因子分析

得られた結果を式(1)の二次モデル関数⁽⁴⁾にあてはめ、それぞれの係数の推定値を得た。その結果を Table 2 に示す。

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^3 \beta_i x_i + \sum_{i=1}^3 \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \beta_{ij} x_i x_j \quad (1)$$

ここで、 y : グルコースまたはオリゴ糖生成速度、 x_i , x_j : コード化された実験因子、 β_0 , β_i , β_{ii} , β_{ij} : それぞれ切片、一次項の回帰係数、二次項の回帰係数、交互作用項の係数である。Table 2 より、水量の寄与が高いことがわかる。これは糖化反応が加水分解反応であることに起因すると考えられる。また、二次項が負の符号を持つことから実験範囲内に水量の最適点をもつことがわかる。基質量と攪拌速度には相互作用が確認され、例えば、基質量 2.4 g の場合攪拌速度は 370 rpm というように互いが互いの最適条件をもつというこの加水分解反応の複雑性が明らかになった。さらに、この相互作用項が負の符号をもつことは攪拌速度の増加が加水分解を促進させることを示唆している。これらの結果より、攪拌を伴う固体の触媒と基質、および水からなる糖化反応はこれらが複雑に相互作用を及ぼしながら進行していること、また固体酸触媒性能を最大にするためにはこれら因子を総合的に最適化する必要があることが明らかになった。

2.2.2 パフォーマンスマップ

人工ニューラルネットワーク (ANN) により Table 1 に示す実験データ (No.1-32) を用いてモデルを構築した。活性化関数としてロジスティック関数を用いた。モデルは教師なしモデルである one-hidden layer first-stage-logistic, second-stage-identity model⁽⁴⁾を用いた。モデル推定の際にオーバーフィットを防ぐため、weight-decay-stabilized Gauss-Newton method⁽⁴⁾を採用した。Figure 1 は上記モデル構築によって得られたマップであり、異なった水量 (オリゴ糖: 1.6, グルコース: 2.5 ml) でオリゴ糖とグルコースの生成速度が最大になることを示している。濃硫酸法によるセルロース糖化において、固体セルロースから水溶性オリゴ糖を得るには糖鎖間の水素結合と糖分子間の β -1,4 グリコシド結合の双方の切断が必要であるため、高い酸強度、すなわち水量の少ない高濃度の硫酸が要求される。一方、

セルロースの加水分解によって生成したオリゴ糖を β -1,4 グリコシド結合の切断によって単糖までに分解するには加水分解平衡の観点から水量の多い、低濃度の硫酸が必要とされる。上記の結果はカーボン系固体酸触媒でも硫酸と同様の反応が進行しており、濃硫酸法と同様に二段階による糖化が有効であることが期待される。

攪拌速度 370 rpm において、オリゴ糖の生成速度は、セルロース量 2.4 g の場合に最大になるが、これは攪拌速度の減少、および水量とセルロース量の増大とともに増加する。これは、固体の触媒と基質の接触機会を減少させ反応において水の効率的な利用ができていないことを示す。従って、反応がグルコースまで進行せずオリゴ糖の生成速度が増加すると考えられる。グルコース生成速度の場合、水量は攪拌速度の減少とともに増加する (2 から 3ml の範囲)。この結果からも大きい攪拌速度が水の効率的な利用を促進させていることが明らかである。これらの結果は因子分析の結果と一致した。

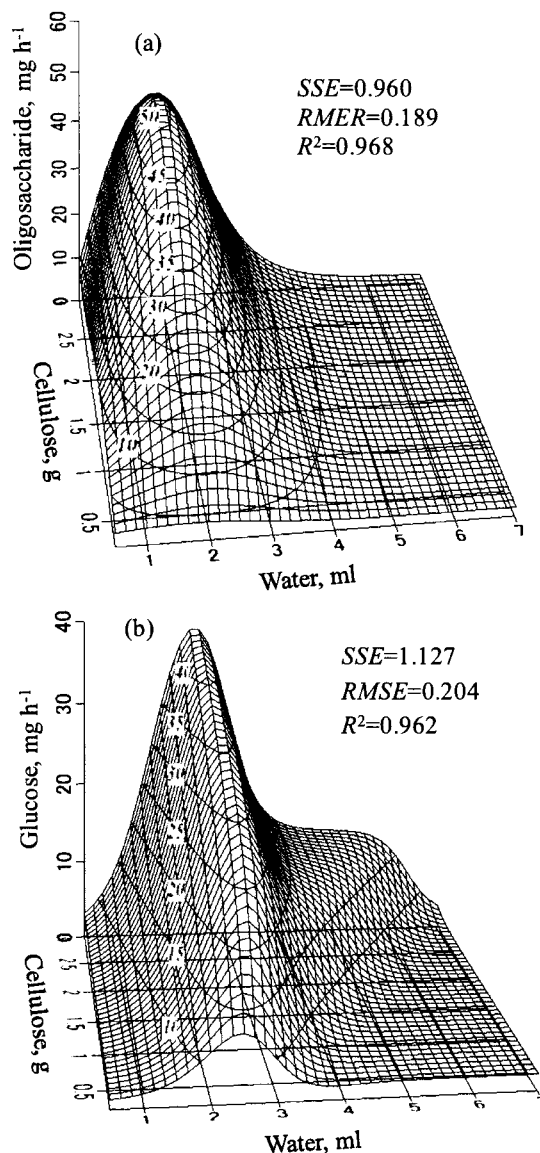


Figure 1. Performance map for transformation ratio of (a) oligosaccharide and (b) glucose.

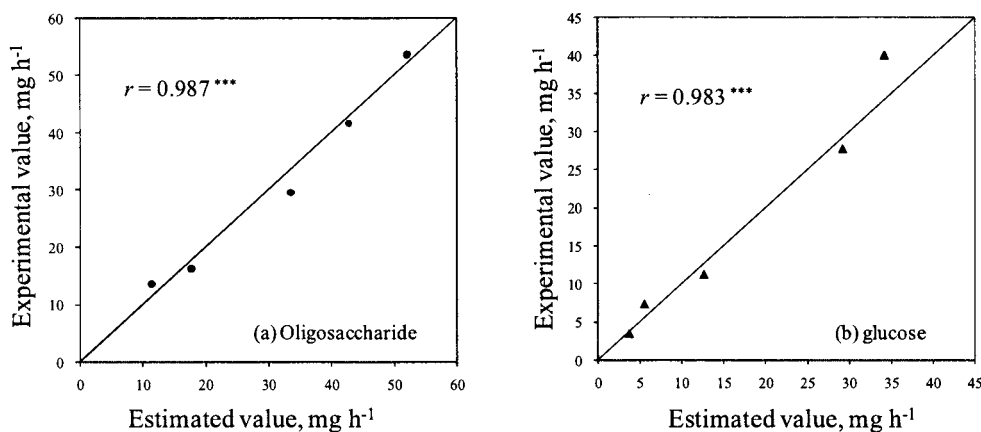


Figure 2. Comparison of actual and ANN approach values for transformation ratio of (a) oligosaccharide and (b) glucose.

Figure 2 に構築した ANN モデルの検証試験結果を示す。モデルにより推定した値は実験値 (No. 33-37 in Table 1) と高い相関関係があることから、作成したモデルの有効性が実証された。実験を行った範囲で、因子分析および ANN モデルの結果を統合することにより、実験を行った範囲でカーボン系固体酸によるセルロース糖化反応を完全に制御可能にした。

2.2.3 硫酸との比較

カーボン系固体酸(3 g)と同じ酸量の硫酸 (1.992 mol l⁻¹) 2.5 ml を用いて比較試験を行った。条件は 100 °C, 3 h, セルロース 0.9 g で行った。Fig. 3 より、固体酸触媒によるグルコース生成量は水量 2.5 ml の条件において硫酸触媒を上回ったが、全体的な加水分解能は硫酸のほうが高かった。これは、硫酸が液体であることに起因していると考えられる。濃硫酸法と同様に、オリゴ糖を水量 1.6 ml の条件で生成させた後に水を 2.5 ml まで加え連続的に加水分解させるプロセスを構築することができれば、固体酸触媒はより高い活性を示すと考えられる。

3 今後の展望

セルロースの糖化試験結果より、室温においても糖化反応が進行している可能性が示唆された。この結果を受けて今後は室温での糖化試験を行い、反応条件の検討を行う。また、糖化装置の改良および設計パラメータの特定を行い、プロセス研究を新たな段階へ進める。新規高効率糖化プロセスの探索も並行して進めていく。

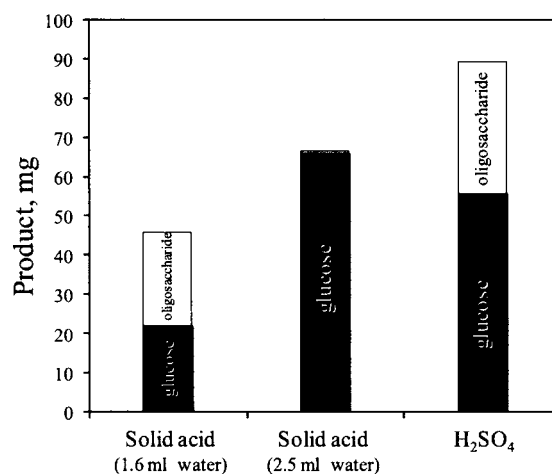


Figure 3. Comparison of performance of solid acid and H₂SO₄ at same acid content.

【参考文献】

- (1) Hara, M., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2955.
- (2) Okamura, M., et al., *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 3039.
- (3) Box, G. E. P.; Behnken, D. W., *Technometrics*, **1960**, 2, 455.
- (4) SAS Institute Inc, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, **2007**, 565.

業 績

【原著論文】

1. K. Nakajima, S. Hayashi, M. Hara,
Environmentally Benign Production of Chemicals and
Energy Using a Carbon-Based Strong Solid Acid
J. Am. Ceram. Soc., 90, 3725 (2007).

【口頭発表】

1. 北野政明、山口大造、菅沼学史、市川景子、中島清隆、
加藤英樹、林繁信、原亨和
カーボン固体酸触媒を用いたオリゴ糖の加水分解
日本化学会第 88 回春季年会、2008 年 3 月、東京
2. 山口大造、菅沼学史・中島清隆・加藤英樹・北野政明・
林繁信、原亨和
カーボン系固体酸触媒によるセルロース糖化条件の
最適化
日本化学会第 88 回春季年会、2008 年 3 月、東京
3. 山下信也、中島清隆、加藤英樹、林繁信、原亨和
固体酸触媒によるフルフラール類の合成
日本化学会第 88 回春季年会、2008 年 3 月、東京
4. 菅沼学史、山口大造、北野政明、中島清隆、加藤英樹、
林繁信、原亨和
セルロース糖化におけるカーボン系固体酸の反応特
性
日本化学会第 88 回春季年会、2008 年 3 月、東京

【特許】

- (1)国内特許出願 1 件
- (2)国外特許出願 0 件

重点研究室 マイクロ化学グループ

重点研究室 マイクロ化学グループ

グループリーダー 北森 武彦

【基本構想】

平成15年3月までの5年流動プロジェクト「インテグレートド・ケミストリー」で、マイクロ化学の方法論および基盤技術を世界に先駆けて構築した。さらにこれらの成果展開を図るべく、当重点研究室「マイクロ化学グループ」は、平成15年4月に発足した。重点移行後の5年間は、基盤技術の整理・体系化および高度化を推進するとともに、さまざまなプロトタイプシステムを実現してきた。また、新しい科学技術領域として、拡張ナノ空間の新しい科学を大学との連携により創成した。さらに、実用化研究では、産学官連携により分析・診断・合成などの分野で様々なプロトタイプシステムを実現してきた。いよいよマイクロ化学システムが実用フェーズに入ってきた。そこで、当グループは、マイクロ・ナノ化学の高度基盤技術を引き続き強化するとともに、積極的な地域連携・産学官連携によりマイクロ化学システムを広く実用化していくことを目標とする。

1. 平成19年度の研究目的

マイクロ化学チップの研究開発は、昨年度同様世界的に急速に進展してきている。世界中でさまざまな基礎・基盤技術が提案され、その中から重要な技術が抽出されていくとともに、より実用的なシステムの開発にフェーズが移ってきた。特に、基盤技術については、本年度も当グループが独自に提案してきた汎用マイクロ化学システムの方法論が急速に広がっており、当グループも追われる立場になってきている。

重点研究室に移ってからは主に基盤技術研究と応用・実用化研究に主眼をおいてきた。基盤研究では、マイクロ単位操作の整理・体系化に加え、加工技術・検出技術・流体制御技術などにおいて独自の方法を築いてきた。また、応用実用化研究に関しては、分析・診断・合成の分野においてプロトタイプシステムを実現してきた。5年間の流動プロジェクトと5年間の重点研での研究により、方法論や技術が皆無であった状態から実用目前のシステムが完成して、いよいよマイクロ化学が本格的な実用化のフェーズに入ってきた。

昨年度からマイクロ化学の重点事項として、より実用を重視したマイクロ化学のエンジニアリングに取り組んでいる。流体制御においては、多相層流が崩れても回復する方法や液滴を用いたプロセスなど頑健な手法が実現しつつある。また、熱レンズ顕微鏡やマイクロ化学プロセスの設計法の確立も重点を置いて幅広い応用展開のための基盤を固めつつある。

また、新しいサイエンス領域として、東京大学との共同研究により、10-1000nmの拡張ナノ空間化学に取り組んでいる。これまで、当グループでは拡張ナノ空間で水が構造化することや粘度が上昇することなどさまざまなユニークな物理化学特性を見出してきて、その成果は重要国際雑誌の表紙に掲載されるなど、世界的に評価されつつある。この新しい拡張ナノ化学を広く展開するための基盤技術を構築できれば、マイクロ・ナノ化学両面において広く世

界をリードできると考える。

さらに、実用展開においては、昨年度から引き続き積極的に取り組んでおり、一部プロトタイプシステムが出来てきている。神奈川県企業や当グループ発のベンチャー企業であるマイクロ化学技研株式会社との強力な連携のもと、来年度の本格的実用化のための基盤を固めつつある。

そこで、これら拡張ナノ空間における新しい科学および実用展開に主眼をおいて、重点研究室「マイクロ化学グループ」の研究方針として、平成19年度は次の三点を重点目標に置いた。

- 1) 拡張ナノ化学の基盤技術研究
- 2) マイクロ化学基盤技術の高度化・設計法の確立
- 3) 応用実用化研究

2. 平成19年度の研究成果

10-1000nmの拡張ナノ空間の化学に関しては、これまで見出してきたユニークな物理化学特性をベースに応用展開を図るべく、昨年度から拡張ナノ空間 ELISA 法の開発を推進している。昨年度は加工・流体制御・計測 (TLM) の基盤技術を確立して、拡張ナノ ELISA の動作確認をした。今年度は、繰り返し実験のための抗体の固定化法を確立して、定量分析法としての性能を評価した。その結果、はじめて拡張ナノ空間で数10分子レベルのELISAを実現した。本法は単一細胞分析・診断など次世代のバイオ・医療への展開が期待される。また、TLMによる単一分子カウンティングを目指して、新しい原理のTLMを開発して、単一分子カウンティングが実現しつつある。

マイクロ化学基盤技術に関しては、設計法の開発に重点を置いている。当グループ独自の計測法であるTLMの光学系を設計するための流体・光学計算法を確立して、実験との整合性を検証して、本法が有効であることを実証した。また、マイクロ単位操作などの要素技術をどのようにして組

み合わせ、トータルシステムを構築していくかという連続流化学プロセスシステム設計法の体系化についても、これまで経験やトライアルアンドエラーによって行っていた部分を、CADシステムへとまとめていくための開発を行っている。また、基盤技術の高度化も引き続き推進した。流体制御では液滴を用いた化学プロセスを開発して、より頑健な流体システムを実現した。実際に、溶媒抽出などの有効であることを実証して、特許出願した。検出技術に関しては、科学技術振興機構の「先端計測分析技術・機器開発事業」プロジェクトにおいて、光学系・信号処理・電源がすべて組み込まれたスタンドアローンのモバイル型熱レンズ顕微鏡を実現した。これは今後小型マイクロ分析システムへの搭載が期待される。

3) の応用技術研究では、経済産業省の「高度分析器開発実用化プロジェクト」の中で、マイクロ化学技研株式会社と共同研究しているガス中の微量アンモニアの検出システムの実用化研究を推進した。性能に関してはほぼ目標を

達成して、プロトタイプシステムを開発できた。また、別の共同研究では、燃料電池溶液内の微量不純物検出システムの開発を進めており、来年度プロトタイプシステムを製作する。

また、詳細は紹介できないが、神奈川県地域企業2社と連携して、合成分野への実用化研究を進めている。

これら、分析・診断・合成分野において、地域連携・産学官連携のもとに8件の実用化研究を現在進めている。

人員体制として、グループリーダー、サブリーダー、常勤研究員2名、技術補佐員1名、事務員1名、非常勤研究員6名、民間企業からの派遣研究員1名、研究協力員4名の計17名で、機動力のある研究室体制を構築した。今年度の成果は、原著論文22報、総説・解説4編、書籍1冊、学会発表67件、招待講演42件、新聞発表3件、特許3件であった。

本年度の具体的研究成果については、基盤技術を中心として、後続の個々の研究員の成果報告に詳細を記す。

拡張ナノ空間を利用した免疫分析法（ELISA 法）の開発

馬渡 和真

1. はじめに

近年、単一細胞レベルでのポストゲノムとして新たにプロテオミクスやメタボロミクスの研究が盛んになってきている。それらの研究においては、膨大な種類のタンパク質や代謝物の中から特定の分子を単一分子レベルで認識する高度な分子認識に対する要求が高まっている。当研究グループではこれまで、マイクロチップと熱レンズ顕微鏡（TLM）を利用してこれまでさまざまな分析・合成の高速化・微量化・小型化・高機能化などを実現してきた。特に、マイクロ空間を利用した ELISA 法（Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）では、1000 分子レベルの試料分子を数分レベルで認識するという飛躍的な高機能化を実現した。

さらに最近ではマイクロ空間から拡張ナノ空間へと展開している。拡張ナノ空間では、マイクロ空間の特性がさらに飛躍的に向上することに加えて、粘度やプロトン移動度が上昇するなどの新しい拡張ナノ空間特有の物理化学が明らかになりつつある。さらには、これらの拡張ナノ空間特有の物性を利用した高度な分析・合成システムが構築できることが期待できる。特に、拡張ナノ空間で ELISA 法を実現すれば、酵素増幅反応による色素生成過程において、拡張ナノ空間による色素の閉じ込め効果に加え、粘度の増加による拡散速度の減少により、生成色素を高濃度に蓄積することが可能であり、高感度な測定が実現できると期待される。また、当グループオリジナルの超高感度検出器である TLM を組み合わせてスキャンすることで、拡張ナノ空間で免疫反応を利用して単一分子レベルの高度な分子認識が可能になると着想した。

そこで、本年度は拡張ナノ空間中で ELISA 分析を行うための抗体固定化法を確立して、TLM と組み合わせて単一分子レベルの ELISA を実現することを目的とした。

2. 実験と結果

2. 1 マイクロ・ナノ複合チップとナノ流体制御

図 1 のようなマイクロ・ナノ複合チップを作製した。免疫分析場である拡張ナノチャンネルは幅 3 mm × 深さ 300 nm × 長さ 3 mm とした。試料や試薬は、圧力コントロールにより導入した。具体的には、圧力コントローラにより 100 kPa でマイクロチャンネルに液体を選択的に導入し、400 kPa でナノチャンネルへ液体を導入するようにした。導入体積は導入時間によりコントロールした。今回の実験では 10 分間拡張ナノチャンネルに導入し、その結果約 60 pL の量で ELISA を実施した。

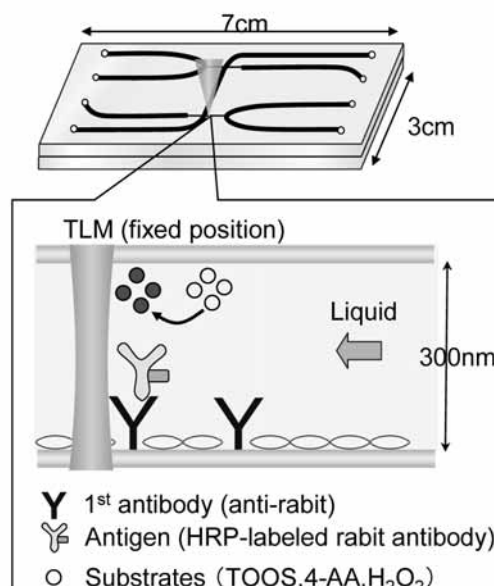


図 1. 作製したマイクロ・ナノ複合チップ

2. 2 拡張ナノチャンネル壁面への抗体化学固定化

従来、マイクロ ELISA においてはビーズ表面に抗体を固定化して、せき止め構造を利用してビーズをマイクロチャンネルに導入することにより、効率的な ELISA を実現した。また、試料の濃度を変える場合など実験を繰り返す場合には、新たにビーズを導入することにより、同一チップでの測定を実現していた。一方、本研究である拡張ナノ空間の ELISA では、もともと比界面積がビーズを用いたマイクロ ELISA よりも 1 桁程度大きいため、ビーズの導入は不要であり、壁面に抗体を固定化することで十分に効率的な測定が可能である。しかし、実験を繰り返す場合には、壁面に固定化した抗体を一度炉などで数時間焼いて完全に剥離する必要がある。この場合、表面状態が変化することによって抗体の吸着量が変化すること、また測定のスループットが悪く、検量線などの定量データの取得が困難であるという問題点があった。

そこで、今回抗体をガラス壁面に化学結合を利用して固定化して、免疫分析のあとの試料・2次抗体複合体を酸性条件で剥離することで、はじめて繰り返し測定を可能にした。固定化のプロトコルの詳細はここでは省略する。表面の拡大図を図 2 に示す。基本的にはアルデヒド基付のシランカップリング剤をガラス表面の OH 基に結合させ、

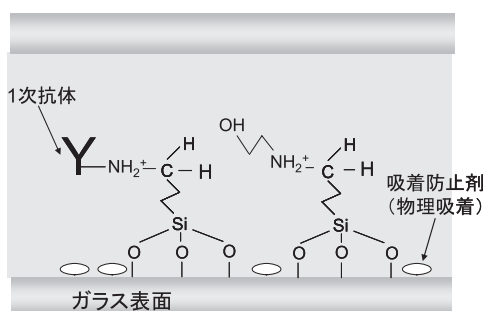


図2. 繰り返し測定のための1次抗体の化学的固定化

その後、1次抗体のアミノ基に反応させることにより、1次抗体を表面に化学的に結合させる。

2. 3 拡張ナノ空間のELISA法の性能評価

次に拡張ナノ空間ELISA法の性能を評価するための免疫分析を実施した。

抗原にはウサギ由来のHRP標識抗体を、1次抗体には抗ウサギIgGを用いた。1次抗体は前述の方法に従って、ガラス表面に化学的に固定した。TLM検出のために基質溶液を導入して、HRPとの反応により生成する色素分子をTLMにより定量した。

結果を図3に示す。試料の濃度を変化させてTLM信号を測定したところ、濃い条件ではブリーチングと思われる信号の緩やかな低下が観測されたが、安定な信号が観測された。実際に、TLMの検出領域 $1\mu\text{m}^2$ に116抗原分子という条件で実測することができ、 $S/N=2$ での検出下限は約20分子であった。

3. 考察及び今後の展望

本研究により拡張ナノ空間中のELISAのための基盤技術を確認して、実際にはじめて拡張ナノ空間でのELISAに

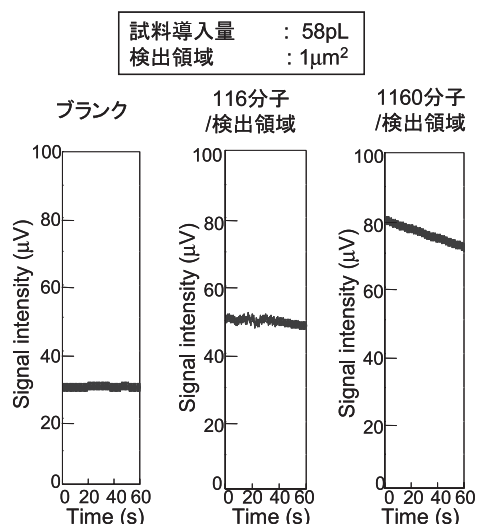


図3. 拡張ナノ空間ELISAの結果

成功した。ピコリットルという極微量でのELISA分析自体はじめてである。今回の実験から、検出下限は約20分子程度であり、感度としては単一分子レベルの測定に十分な感度を有していると考えられる。しかし、今回の測定からブランクの信号が比較的高くでていることがわかった。これは、繰り返し実験時の洗いの条件（流速や時間）や非特異吸着防止剤が不十分であることなどが考えられる。今後は、MPCなどの非特異吸着防止剤などを検討して、単一分子測定を実現する。また、単一細胞パターンニングなどと組み合わせることで、単一細胞レベルでの発現解析が可能であることを実証して、次世代の医療・バイオ研究手法としての優位性を確立していく。

クリーンルーム中のアンモニア分析システムの開発

青田 新

1. はじめに

半導体微細加工は、電子産業において重要であることは言うまでもない。半導体微細加工プロセスでは、クリーンルーム中のアンモニアが 1 ppb 以上になると、加工パターンの不良が生じる問題がある。現在のクリーンルーム中アンモニア分析は、捕集したアンモニアを分析センターに搬送するため、分析結果を得るまでに最低 3 日必要であり、分析結果を得るまでの 3 日間に作製した半導体デバイスは全て不良となってしまふ。そのため、オンサイトかつ連続モニタリング可能な高感度分析装置が要求されている。一方当研究グループでは、マイクロチップ中で大気中ホルムアルデヒドの連続モニタリングかつ高感度検出が可能なガス分析システムを開発した。(図 1) [1]

そこで、本年度はホルムアルデヒドで実証したガス分析システムをアンモニアに応用し、オンサイトで分析可能な微小量アンモニア連続モニタリングシステムを開発することを目的とした。具体的には、高流量比での相分離法の開発、マイクロチップ中でアンモニア 100%捕集と濃縮システムの検討、熱レンズ顕微鏡による 0.1 ppb レベルの高感度検出、プロトタイプ的设计と試作をした。

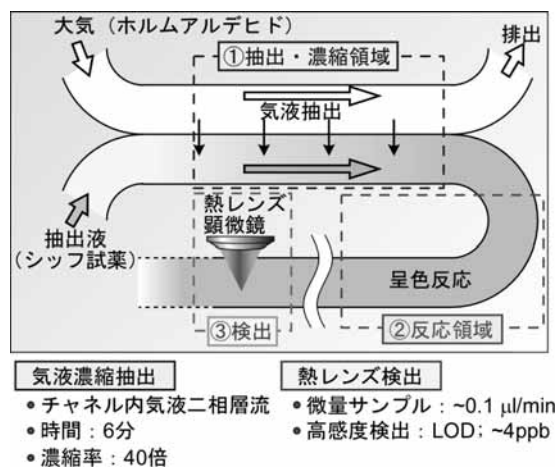


図 1. マイクロチップアンモニア分析システム

2. 実験と結果

2. 1 アンモニアの捕集と濃縮システムの検討

従来のマイクロガス分析システムは、平行マイクロ気液二相流を利用した。本研究では、さらに高効率な捕集と濃縮を実現するため、液膜二相流による手法を考案した。0.1 ppb レベルのアンモニアを検出するためには、濃縮率を

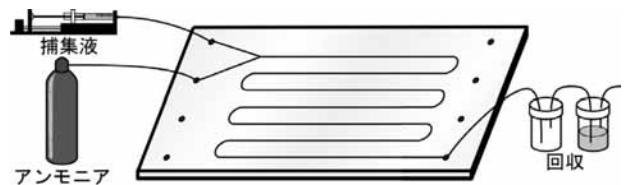


図 2. アンモニアの捕集と濃縮システム検討

100 倍程度にする必要がある。つまり、流量比を 10 万倍にする必要がある。幅 500 μm、深さ 200 μm、長さ 30 cm のマイクロチャネルを作製し、シュウ酸溶液と標準アンモニアガスをそれぞれ 3.5 μL/min、100 mL/min で送液した (図 2)。下流で気液を回収し、定量したところ、接触時間 50 ms で捕集率 99-100%、濃縮率 79 倍を実現した。

2. 2 高流量比での相分離法の開発

従来のマイクロチップ中相分離は流量比が最大でも 100 倍程度である。そのため、従来の相分離法が適用できず、新規相分離法の開発が必要である。そこで、気液の密度差が大きいことに着目した。マイクロ空間は重力よりも界面張力が 1000 倍以上優勢なため、重力と界面張力が同程度となる 2 mm の貫通穴を相分離部に作製し、重力による相分離を着想した (図 3)。幅 500 μm、深さ 200 μm、長さ 30 cm のマイクロチャネルを作製し、下流に貫通穴を作製し、相分離条件を検討した。水、窒素ガスをそれぞれ 2.8 μL/min、100 mL/min で送液したところ、6 時間以上安定な相分離を実現した。しかし、微弱な振動やポンプの不安定性により貫通穴からの溶液漏れや下流への空気の混入が観察された。

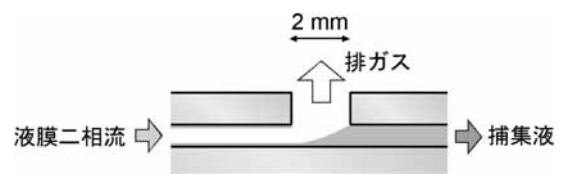


図 3. 重力を利用した気液相分離法

2. 3 熱レンズ顕微鏡による 0.1 ppb レベルの高感度検出の検討

アンモニアの発色にはインドフェノール法を用いた。バルクでアンモニア溶液を調整し、発色反応後、熱レンズ顕微鏡で検出した。作成した検量線を図 4 に示す。定量限界を検討した結果、0.22 ppb であった。

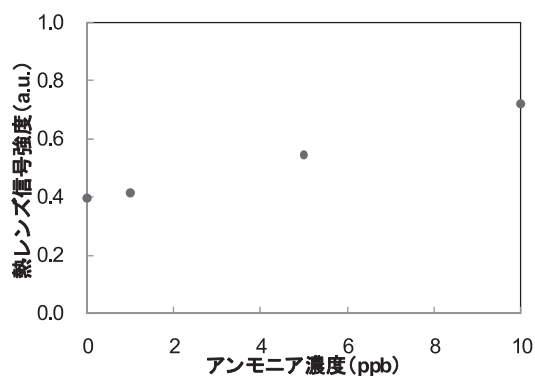


図 4. アンモニア濃度に対する検量線

2. 4 熱レンズ顕微鏡による 0.1 ppb レベルの高感度検出の検討

捕集・濃縮部と相分離部、発色反応部を組み合わせたマイクロチップを作製した。発色反応は昨年度の検討から、

反応時間 10 分で定量可能であることがわかっている。マイクロチップと大気供給、溶液供給の小型システムを組み合わせたプロトタイプシステムを設計し、現在試作中である。

3. 考察及び今後の展望

アンモニアの捕集・濃縮プロセスと発色反応、熱レンズ顕微鏡検出の各操作はプロトタイプに適用できるものである。しかし、長時間安定な相分離法及び送液の乱れによる熱レンズ信号強度の揺らぎが問題である。相分離には貫通穴のサイズ依存検討や部分的表面化学修飾による流体制御法を考案・検討する必要がある。信号の揺らぎは低流量で安定なポンプの選定・改良が必要である。

【参考文献】

1. M. Tokeshi *et al.*, *Proceedings of micro total analysis systems 2004*.

液滴分散を用いる高速抽出チップの開発

火原 彰秀

1. はじめに

マイクロチップを利用した化学操作の高速化・効率化が盛んに研究されている。当研究グループでは、平行二相流の大きな比界面積を利用することで、バルクスケールに比べて高速な溶媒抽出技術を開発してきた。この技術の適用範囲を拡大するため、平行流が崩れても元に戻せる機構の開発が求められている。平行二相流が乱雑になった場合に、油水二相流の分離が可能な技術があれば、操作の安定性が飛躍的に向上する。さらにこの考えを進めて、油水の液滴を利用して抽出した後、二相分離すれば、抽出速度の高速化にも使えろと考えた。本研究の目的は、液定生成と相分離を自在に制御する流体操作の開発と分析チップの開発である。19年度前期までに液滴分散・合一・二相分離を一枚のチップに集積する流体操作を実現した。

2. 実験と結果

これまでに、油水界面の濡れ性に注目して表面修飾を制御したマイクロ流路を用いて、図1に示すような、液滴生成、液滴合一、油水完全分離を実現した。

高速抽出を実証するために、有機相に溶解したキレート抽出試薬であるジチゾンを用いて水中の亜鉛イオンのキレート抽出を行った。このキレート抽出系は界面反応あり、比界面積の大きさが抽出時間に影響を与える。液滴の有用性を示すために、液滴とプラグ流でそれぞれ抽出を行った(図2)。ジチゾンの吸収スペクトルの変化から、吸光度法を用いて抽出率を求めた。抽出率を流速および油水の接

触時間に対してプロットした結果を図3に示す。

液滴流れでは $6 \mu\text{L}/\text{min}$ まですべての流量で抽出率がほぼ 100%に達した。それ以上の流量では徐々に大きな液滴となり、抽出率も低下した。また、プラグ流や平行二相

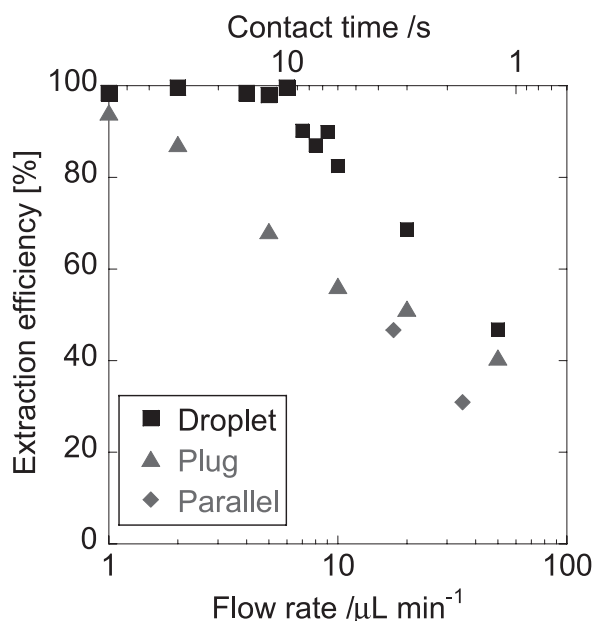


図3. 各流体における抽出効率

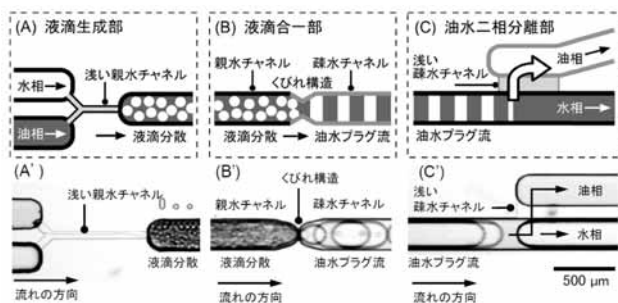


図1. 液定生成・合一・二相分離の各流体操作

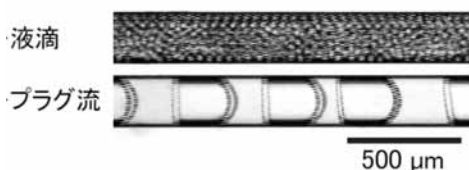


図2. 液滴流れとプラグ流の顕微鏡写真

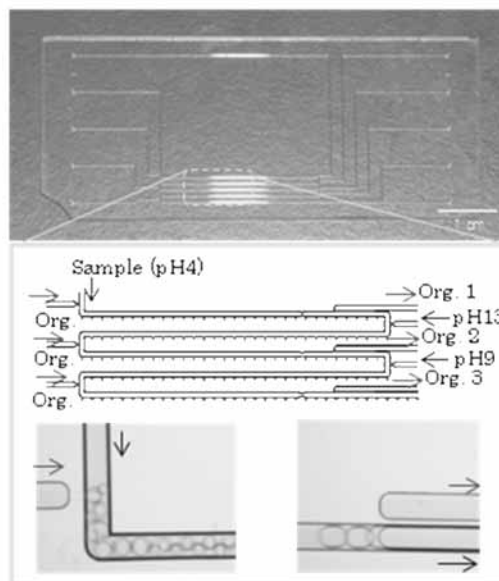


図4. 油水合流と油水分離を3回、pH調整を2回繰り返す三段抽出マイクロチップ

流を用いた従来の抽出より 10 倍、バルクスケールより 1000 倍程度高速な抽出が実現できることが分かった。以上から、液滴を用いた新規溶媒抽出法の有効性が検証された。

以上の知見をもとに抽出を 3 段階行うチップを開発した (図 4)。モデルとして、覚せい剤分析の前処理へ応用した。覚せい剤の分析は、pH を酸性、強塩基性、弱塩基性

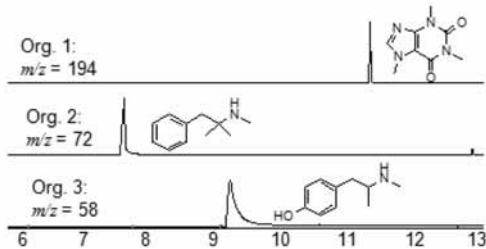


図 5. 三段抽出により得られた各分画の GC-MS クロマトグラム。目的成分がそれぞれの分画に抽出された。

に振り、それぞれの pH で油水抽出し、得られた分画を GC-MS で分析する。本実験では覚せい剤と類似の物質を混合し、同様の操作をマイクロチップで行った。実試料の分析時間を大幅に短縮する可能性が示された。

3. 考察及び今後の展望

本研究により、多相層流が不安定化した場合でも、それを回復して再び連続流化学プロセスにつなげるための新しいマイクロ流体制御法を実現した。今後は抽出などの分析システムだけではなく、合成などの新しい応用展開が期待される。

拡張ナノ空間内における気液相転移現象の解明

塚原 剛彦

1. はじめに

近年我々は、マイクロ化学チップからナノテクへの技術移行領域である数十～数百 nm の空間に着目し、この空間を拡張ナノ空間と名付け、我々独自のマイクロ・ナノ加工技術を駆使して拡張ナノ空間の加工、流体制御、計測技術の開発を進めると共に、拡張ナノ空間中の溶液物性について様々な研究を進めてきた。これらの技術を応用し、ナノ空間の毛管凝縮現象を利用したナノ蒸留デバイスの開発にも成功している。しかし、空間の形状・性状・温度・蒸気圧（気液平衡点）を規定しうる実験システムが存在せず、拡張ナノスケールにおける気液相転移現象は未解明のままであった。そこで、本研究では、拡張ナノ空間内で生じる気液相転移現象を正確に計測しうる実験システムを開発し、拡張ナノ空間内溶液の気液相転移特性およびそのメカニズムを解明することすることを目的とする。

2. 実験と結果

2. 1 実験システム

電子線描画及びプラズマエッチングによって、石英基板上に相当直径 100 - 500 nm の櫛型の拡張ナノ流路を作製した。さらに、蒸気導入用のマイクロ流路 (500 μm) をナノ流路と接続する構造とした。この加工基板と上板を真空炉内の熱融着 (1080 $^{\circ}\text{C}$) し、測定用チップを作製した。また、温度調節装置の設定温度を変えながら、チャンネル内の温度を熱電対により直接測定し、流路内外の温度差および応答時間を補正した。マイクロ流路に接続したバイアル瓶内の液体に圧力コントローラーにより圧力を印加することで、飽和蒸気をナノ流路内に連続的に導入できるよう設計した。この際、実験系全体が一定の飽和蒸気圧で満たされているかを出口側に温湿度計を接続して確認した (図 1)。これにより、気液相転移を平衡論的に解析することが可能となった。

2. 2 毛管蒸発現状の観測

毛管蒸発現象の計測手順であるが、まず毛管力で拡張ナノ空間内を水で満たした後、マイクロ流路内を一定の飽和水蒸気 (22.0 $^{\circ}\text{C}$) で満たし、チップの温度を 21.9 $^{\circ}\text{C}$ から 22.0 $^{\circ}\text{C}$ へ徐々に上げた。この時、マイクロ流路内に一部残った水が蒸発する様子が位相差顕微鏡で観測できた (図 2)。

しかし、チップの温度を 22.0 $^{\circ}\text{C}$ に保ったまま静置してもナノ流路内の水が蒸発することはなかった。そこで、設定温度をさらに 0.2 度上げ、22.2 $^{\circ}\text{C}$ で静置したところ、ナノ流路内の蒸発が始まった。図 3 に示すように、ナノ流

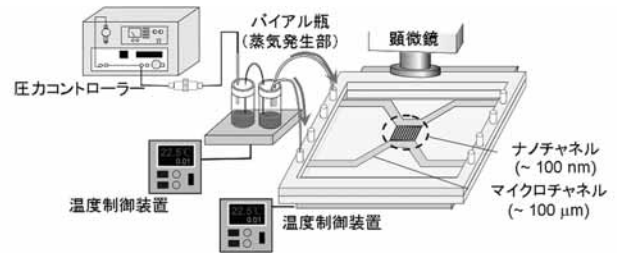


図 1. 実験システム概略図

路の出口側から内側へ気液界面が移動していくプロセスで、蒸発が進行することが分かった。

さらに、100 nm ナノ流路用い、水、エタノール、アセトニトリル、ヘキサン、ベンゼン、ジメチルスルホキシド (DMSO) といった各溶媒の毛管蒸発を調べた。バイアル瓶内設定温度は 22.0 $^{\circ}\text{C}$ のまま、チップの温度を徐々に上げていき、チャンネル内の溶媒の蒸発が観察できる温度を測定し

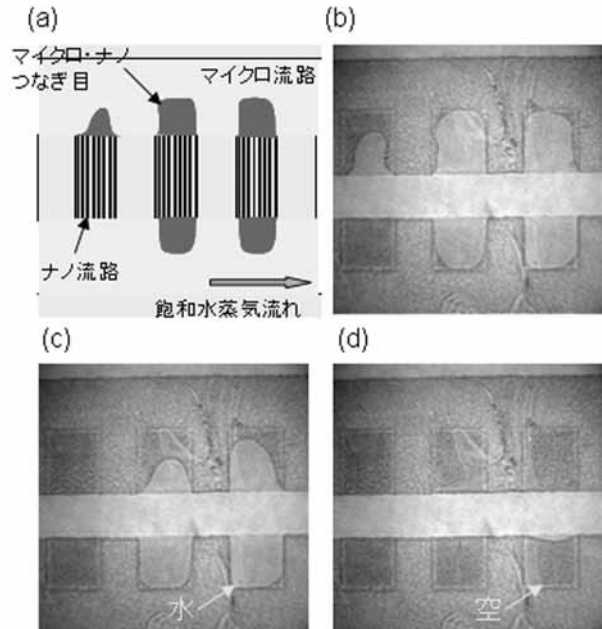


図 2. マイクロ流路内の水の蒸発経過。(a) マイクロ・ナノ流路のつなぎ目に水が一部残った初期状態の概略図。(b) (a) の観察画像。(c) 15 秒後。(d) 60 秒後

た。得られた結果と理論式(ケルビンの式)を比較すると、ナノ流路表面と親和性の高い極性溶媒(水や DMSO) は理論式よりも低い蒸気圧で相転移を起こし、逆に親和性の低

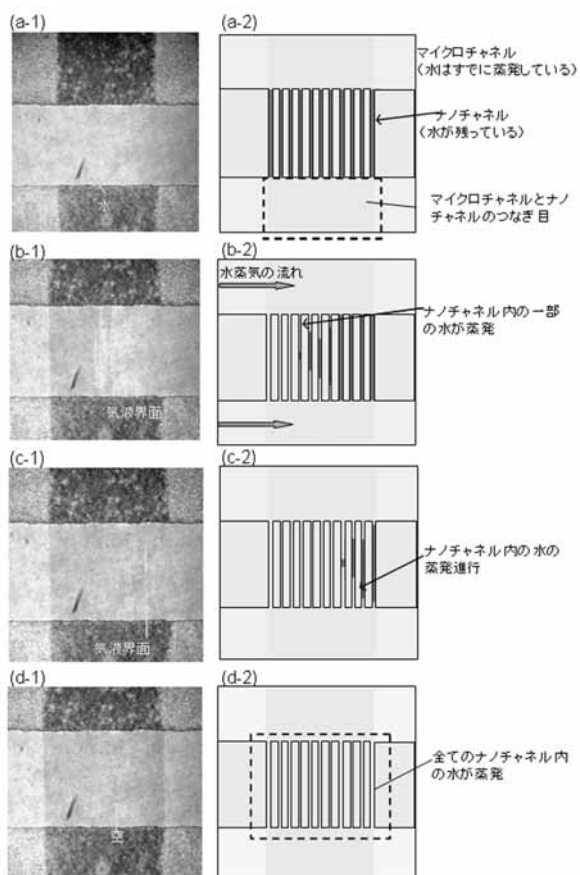


図3. ナノ流路内の水の蒸発経過。(a-1) ナノチャンネルに水が残っている状態(観察画像)(a-2) (a-1)の概略図 (b) 16秒後 (c) 24秒後 (d) 32秒後 全ての水が蒸発

い溶媒は理論値より高い蒸気圧で相転移を起こすことが分かった。拡張ナノ空間における気液相転移は、表面への分子吸着過程が重要な役割を果たしていると考えられる。

3. 考察及び今後の展望

本研究は、拡張ナノ空間内で生じる気液相転移現象を実験的に観測した初めての結果であるといえる。今後、気液相転移特性の解明を推し進めれば、既存のケルビンの式を修正するような、新しい物理化学を構築できると期待できる。しかし、さらに一桁小さい数 nm ~ 数十 nm の解析を行う場合、本研究で用いた顕微鏡観察では空間分解能に限界があり、気液相転移の判断を行うのは難しい。顕微鏡観察に変わる新たな測定方法を考案する必要があり、現状では、当グループで考案された交互回折格子分光法などが有効な手段として期待できる。

業 績

【原著論文】

1. Arata Aota, Masaki Nonaka, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
Countercurrent Laminar Microflow for Highly Efficient Solvent Extraction
Angewandte Chemie International Edition, 46(6), 878-880 (2007)
2. Yo Tanaka, Kae Sato, Tatsuya Shimizu, Masayuki Yamato, Teruo Okano, Takehiko Kitamori
A micro-spherical heart pump powered by cultured cardiomyocytes
Lab on a Chip, 7(2), 207-212 (2007)
3. Adelina Smirnova, Kiyohito Shimura, Akihide Hibara, Mikhail A. Proskurnin, Takehiko Kitamori
Application of a micro multiphase laminar flow on a microchip for extraction and determination of derivatized carbamate pesticides
Analytical Sciences, 23(1), 103-107 (2007)
4. Takehiko Tsukahara, Akihide Hibara, Yasuhisa Ikeda, Takehiko Kitamori
NMR Study of Water Molecules Confined in Extended-Nano Spaces
Angewandte Chemie International Edition, 46(7) 1180-1183 (2007) (Highlighted in the inside cover)
5. Arata Aota, Akihide Hibara, Kyosuke Shinohara, Yasuhiko Sugii, Koji Okamoto, Takehiko Kitamori
Flow Velocity Profile of Micro Counter-Current Flows
Analytical Sciences, 23(2), 131-133 (2007)
6. Yo Tanaka, Yuji Kikukawa, Kae Sato, Yasuhiko Sugii, Takehiko Kitamori
Culture and leukocyte adhesion assay of human arterial endothelial cells in a glass microchip
Analytical Sciences, 23(3), 261-266 (2007)
7. Makiko Goto, Takehiko Tsukahara, Kae Sato, Tomohiro Konno, Kazuhiko Ishihara, Kiichi Sato, Takehiko Kitamori
Nanometer-scale Patterned Surfaces for Control of Cell Adhesion
Analytical Sciences, 23(3), 245-247 (2007)
8. Shinichiro Hiki, Manabu Tokeshi, Masaya Kakuta, Kazuma Mawatari, Yoshikuni Kikutani, Kiichi Sato, Akihide Hibara, Kiyohito Shimura, Naoyuki Uchida and Takehiko Kitamori
Highly Sensitive Detection of Non-Labeled Peptides Using UV Excitation Thermal Lens Microscope/Liquid Chromatography
Bunseki Kagaku, 56(1), 1-8 (2007)
9. Yoshitaka Akiyama, Keisuke Morishima, Atsuna Kogi, Yoshikuni Kikutani, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori
Rapid bonding of Pyrex glass microchips
Electrophoresis, 28(6), 994-1001 (2007)
10. Y. Takahashi, M. Nakakoshi, S. Sakurai, Y. Akiyama, H. Suematsu, H. Utsumi, and T. Kitamori
Development of an NMR Interface Microchip "MICCS" for Direct Detection of Reaction Products and Intermediates of Micro-syntheses Using a "MICCS-NMR"
Analytical Sciences, 23(4), 395-400 (2007)
11. Go Takei, Mari Nonogi, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori and Haeng-Boo Kim
Tuning microchannel wettability and fabrication of multiple-step Laplace valves
Lab on a Chip, 7(5), 596-602 (2007)
12. Arata Aota, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
Pressure Balance at the Liquid-Liquid Interface in Micro Counter-Current Flows in Microchips
Analytical Chemistry, 79(10), 3919-3924 (2007)
13. Kenji Katayama, Yoshikuni Kikutani, and Takehiko Kitamori
Flow Velocity Detector in a Microchip Based on Photothermally Induced Grating
Analytical Sciences, 23(6), 639-643 (2007)
14. Kiyohito Shimura, Yutaka Koyama, Kae Sato, and Takehiko Kitamori
On-Chip Connector Valve for Immunoaffinity Chromatography in a Microfluidic Chip
J. Separation. Science., 30, (10) 1477-1481 (2007)
15. Makiko Goto, Takehiko Tsukahara, Kiichi Sato, and Takehiko Kitamori
Micro- and nanometer-scale patterned surface in a microchannel for cell culture in microfluidic devices
Analytical and Bioanalytical Chemistry, 390(3), 817-823 (2007)
16. Ryo Anraku, Takahiro Asai, Kenji Uchiyama, Akihiko

Hattori, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori
Simulation Examination for Multilayer Flow System
IFMBE Proceedings, 14(5), 318-320 (2007)

17. Kihoon Jang, Kae Sato, Kazuyo Igawa, Ung-il Chung, and
Takehiko Kitamori
Development of an osteoblast-based 3D
continuous-perfusion microfluidic system for drug
screening
Analytical and Bioanalytical Chemistry, 390(3), 825-832
(2007)

18. Kenji Katayama, Uchimura Hisato, Hitomi Sakakibara,
Yoshikuni Kikutani, and Takehiko Kitamori
In situ microfluidic flow rate measurement based on
near-field heterodyne grating method
18. Review of Scientific Instruments, 78(8) 083101
(2007)

19. Kazuma Mawatari, Shun Kubota, and Takehiko Kitamori
Circular Dichroism Thermal Lens Microscope in UV
Wavelength Region (UV-CD-TLM) for Chiral Analysis on
Microchip
Analytical and Bioanalytical Chemistry, in press (2008)

20. Yoshikuni Kikutani, Kazuma Mawatari, Kenji Katayama,
Manabu Tokeshi, Takashi Fukuzawa, Mitsuo Kitaoka, and
Takehiko Kitamori
Flowing thermal lens micro flow velocimeter
Sensors and Actuators B: Chemical,
doi:10.1016/j.snb.2008.02.001 (2008)

21. Yo Tanaka, Kae Sato, Tatsuya Shimizu, Masayuki Yamato,
Teruo Okano, Ichiro Manabe, Ryozo Nagai, and Takehiko
Kitamori
Demonstration of a bio-microactuator powered by vascular
smooth muscle cells coupled to polymer micropillars
Lab on a Chip, 8(1), 58-61 (2008)

22. Ryo Anraku, Kazuma Mawatari, Manabu Tokeshi,
Masatoshi Nara, Takahiro Asai, Akihiko Hattori, Takehiko
Kitamori
Numerical analysis of thermal lens effect for sensitive
detection on microchip
Electrophoresis, 29(9), 1895-1901 (2008)

【総説】

1. 馬渡和真、北森武彦
光熱変換分光法
ぶんせき進歩総説、7月号、p350-355 (2007)
2. 馬渡和真、北森武彦 化学会レポート分析化学会デイビ

ジョン「フォトサーマル分光」(日本化学会)(2007).

3. Yo Tanaka, Kae Sato, Tatsuya Shimizu, Masayuki Yamato,
Teruo Okano, Takehiko Kitamori
Biological cells on microchips: New technologies and
applications
Biosensors and Bioelectronics, 23(4), 449-458 (2007)
4. 佐藤香枝、田中陽、北森武彦
細胞集積化マイクロ・ナノ化学チップ
分子細胞治療、7(1)、p3-9 (2008)

【書籍】

1. Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori
Detection using thermal lensing
Encyclopedia of Micro- and Nanofluidics

【招待講演】

1. Takehiko Kitamori
Strategy and Method for Construction of Micro-Nano
Chemical Process on Microchip
MRS Springer Symposium、2007年4月11日、USA
2. 北森武彦
マイクロ・ナノ化学システムのバイオ技術への応用有
機エレクトロニクス材料研究会、2007年4月16日、
自動車会館(市ヶ谷)
3. 火原彰秀
マイクロ・ナノ流体の制御と解析
(社)日本化学会東海支部若手研究者フォーラム、2007
年4月20日、名古屋大シンポジオンホール
4. Takehiko Kitamori
Keynote lecture: Micro and nano chemical systems on chips
for analytical and biological sciences
Pharmaceutical Science World Congress(PSWC2007)、
2007年4月25日、The Netherlands
5. 北森武彦
ナノチップ技術第46回日本生体医工学会大会、2007
年4月27日、仙台国際センター
6. Takehiko Kitamori
 μ -TAS TPC meeting、2007年5月4-5日、Gordes, France
7. 北森武彦
日瑞研究交流ワークショップ、2007年5月23-25日、
Stockholm, Sweden
8. 北森武彦
さきがけ領域会議、2007年5月31日-6月2日、小樽

グランドホテル

9. 北森武彦
薬学系大学院講義：生体分析化学、2007年6月8日、
東京大学薬学部
10. Takehiko Kitamori
Plenary: Micro and Nano Chemical Systems on Chip
Transducers'07、2007年6月11日、France
11. Takehiko Kitamori
Keynote lecture: Extended-Nano chemical system on chip
31st international symposium on high performance liquid
phase separations and related techniques (HPLC2007)、
2007年6月19日、Belgium
12. Takehiko Kitamori
Unilever 訪問、2007年6月20日、London, UK
13. Takehiko Kitamori
Advisory: Extended-Nano chemical system on chip
International Conference on Materials for Advanced
Technologies 2007 (ICMAT2007)、2007年7月2日、
Singapore
14. 北森武彦
KAST 教育講座、2007年7月10日、K S Pホール
15. 北森武彦
マイクロ&ナノ化学チップの創成-新しい科学と産業
のツール
工学概論、2007年7月11日、東京大学駒場キャン
パス
16. 北森武彦
DrPD 就職説明会、2007年7月26日、東京大学本郷キ
ャンパス
17. Takehiko Kitamori
ACS meeting、2007年8月16-18日、USA
18. 北森武彦
文部科学省ナノテクサマースクール、2007年8月26-27
日、富士吉田研修センター
19. 北森武彦
東京コンファレンス、2007年8月29-31日、幕張メッ
セ
20. Takehiko Kitamori
Special lecture: Extended-Nano Chemical System on Chip
The third International Forum on Post-Genome
Technologies (IFPT 2005)、2007年9月11日、China
21. Takehiko Kitamori
Keynote lecture: Single molecule detection and counting by
Thermal Lens Microscope and Extended-Nano Channel on
Chip
35th Colloquium Spectroscopicum Internationale (CSI
XXXV)、2007年9月23-27日、Xiamen, CHINA
22. Takehiko Kitamori
The 11th International Conference on Miniaturized Systems
for Chemistry and Life Sciences (μ TAS 2007)、2007年10
月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
23. 北森武彦
マイクロ・ナノ化学システムの現状と展望
次世代センサ協議会：センサテクノスクール、2007年
10月12日、中央大学駿河台記念館
24. Takehiko Kitamori
Plenary: Nano Fluidic Systems on Chip and Application to
Chemistry and Bio-technology
First Shenyang International Colloquium on Microfluidics
(SICOM I)、2007年10月21-24日、Shenyang, CHINA
25. 北森武彦第16回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、
2007年10月29-31日、産業技術総合研究所 つくば研
究センター
26. Takehiko Kitamori
Nanochemical system on chip
CNSI Symposium on NanoBiotechnology、2007年11月
1-2日、UCLA, Los Angeles, USA
27. 北森武彦シスメックス社で講演、2007年11月5日、
シスメックス社
マイクロチップとバイオ分析
28. 北森武彦
マイクロから拡張ナノ空間化学システムへ電気学会講
演、2007年11月6日、原子力機構東海研究開発セン
ター
29. 北森武彦
マイクロ化学チップの応用可能性と今後の課題
KAST 教育講座：使ってみよう！マイクロ化学チップ、
2007年11月9日、かながわサイエンスパーク
30. 北森武彦
マイクロ・ナノ化学チップの世界と NMR 日本電子ユ
ーザーズミーティング、2007年11月27-28日、東京大
学武田先端知ビル

31. 北森武彦
博士と企業シンポジウム、2007年12月5日、東京大学
32. 北森武彦
マイクロ・ナノ化学システムにおける先端環境技術
VINNOVA 先端環境技術交流セミナー、2007年12月
12日、東京大学
33. 北森武彦
まとめ・今後の技術課題など
KAST 教育講座、2007年12月12日、かながわサイエ
ンスパーク
34. 北森武彦
さきがけ研究報告会、2007年12月13-14日、東京大学
弥生講堂
35. Takehiko Kitamori
Keynote lecture
Singapore International Chemistry Conference 5 (SICC-5)
and 7th Asia-Pacific International Symposium on
Microscale Separation and Analysis (APCE 2007)、2007年
12月17-19日、Suntec Singapore International Convention
and Exhibition Centre, SINGAPORE
36. Takehiko Kitamori
Nanyang Technological University 訪問、2008年2月19
日、SINGAPORE
37. Takehiko Kitamori
UNSW INTERNATIONAL RESEARCH WORKSHOP、
2008年2月20-22日、The University of New South Wales,
Sydney, Australia
38. Takehiko Kitamori
Keynote lecture
Pittcon 2008、2008年3月2-7日、New Orleans, Louisiana,
USA
39. Takehiko Kitamori
Keynote lecture : Extended-Nano space for analysis at
single molecule level
22nd International Symposium on Microscale
Bioseparations (MSB2008)、2008年3月9-13日、Berlin,
GERMANY
40. Takehiko Kitamori
Extended Nano Space for Analysis at Single Molecule
Level
Seminar at Institute for Analytical Sciences (ISAS)、2008
年3月14日、Dortmund, GERMANY
41. Takehiko Kitamori
IBM Watson Research Center 訪問、2008年3月20日、
IBM Watson Research Center, USA
- 【口頭発表】**
- 竹井豪、火原彰秀、北森武彦、金幸夫
マイクロチャンネル内セグメント流の二相分離第 68 回
分析化学討論会、2007年5月19-20日、宇都宮大学
 - 長岡恭介、塚原剛彦、火原彰秀、金幸夫、北森武彦
NMR による拡張ナノ空間内アセチルアセトン水溶液
の keto-enol 互変異性の解析第 68 回分析化学討論会、
2007年5月19-20日、宇都宮大学
 - 田中陽、菊川雄司、佐藤香枝、杉井康彦、北森武彦
ガラスマイクロチップを用いた血管内皮細胞のバイオ
アッセイ
第 68 回分析化学討論会、2007年5月19-20日、宇都宮
大学
 - 青田新、火原彰秀、杉井康彦、北森武彦
マイクロ向流中液液界面形状と圧力の関係第 68 回分
析化学討論会、2007年5月19-20日、宇都宮大学
 - 野々木麻里、火原彰秀、菊谷義国、北森武彦
ラプラスバルブと気液二相流操作を利用したマイクロ
滴定
第 68 回分析化学討論会、2007年5月19-20日、宇都宮
大学
 - 志村清仁、北森武彦
統合型タンパク質分析チップ
平成 19 年度電気学会センサ・マイクロマシン部門総合
研究会、2007年7月2-3日、筑波大学
 - 井戸田直和、塚原剛彦、火原彰秀、北森武彦
高分子固定化微細パターンニング表面上における細胞接
着/脱着の配向制御
平成 19 年度電気学会センサ・マイクロマシン部門総合
研究会、2007年7月2-3日、筑波大学
 - 火原彰秀、塚原剛彦、玉木栄一郎、北森武彦
拡張ナノ空間化学のためのナノ流体制御法平成 19 年
度電気学会センサ・マイクロマシン部門総合研究会、
2007年7月2-3日、筑波大学
 - 馬渡和真、北森武彦
円二色性熱レンズ顕微鏡の開発
東京コンファレンス 2007、2007年8月29-31日、幕張
メッセ国際会議場

10. 青田新、火原彰秀、北森武彦
高回収率マイクロ溶媒抽出の実現
東京コンファレンス 2007、2007年8月29-31日、幕張メッセ国際会議場
11. 塚原剛彦、火原彰秀、北森武彦
NMR 緩和測定による拡張ナノ空間内の液体ダイナミクスと空間制限効果解析
第46回 NMR 討論会、2007年9月11-13日、札幌コンベンションセンター
12. 加藤大、山本竜広、北森武彦
CE を用いた β アミロイドの重合反応の解析日本分析化学会第56年会、2007年9月19-21日、徳島大学
13. 塚原剛彦、火原彰秀、北森武彦
NMR 緩和を利用した拡張ナノ空間中における極性及び無極性分子の回転・並進ダイナミクス解析日本分析化学会第56年会、2007年9月19-21日、徳島大学
14. 笠井洸、火原彰秀、北森武彦
連続流マイクロ化学プロセスにおけるエマルション生成法と二相分離法
日本分析化学会第56年会、2007年9月19-21日、徳島大学
15. 石橋亮、北森武彦、志村清仁
マイクロチャンパーアレイ等電点電気泳動チップ
日本分析化学会第56年会、2007年9月19-21日、徳島大学
16. 伴康俊、森田泰治、菊谷善国、原田雅幸、池田泰久、渡慶次学
マイクロ化学チップを用いた微小流路内における TODGA の Nd(III)抽出分離特性
日本原子力学会 2007 年秋の大会、2007 年 9 月 27-29 日、北九州国際会議場
17. 青田新、火原彰秀、杉井康彦、馬渡和真、北森武彦
マイクロ油水平行向流の流動解析
日本原子力学会 2007 年秋の大会、2007 年 9 月 27-29 日、北九州国際会議場
18. 佛坂裕泰、原田雅幸、池田泰久、菊谷義国、渡慶次学、北森武彦
電極集積型マイクロ化学チップを用いた金属イオンの迅速分析法の検討；矩形波ポルタンメトリー (SWV) による電気化学活性種の定量分析
日本原子力学会 2007 年秋の大会、2007 年 9 月 27-29 日、北九州国際会議場
19. 菊谷義国、池田秀松、渡慶次学、原田雅幸、池田泰久、北森武彦
N-cyclohexyl-2-pyrrolidone (NCP) 水溶液の熱応答性分相と微小流路を利用した新規相分離手法
日本原子力学会 2007 年秋の大会、2007 年 9 月 27-29 日、北九州国際会議場
20. Go Takei, Arata Aota, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori, Heang-Boo Kim
Phase Separation of Segmented Flow by the photocatalytic Wettability Patterning and Tuning of Microchannel Surface
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
21. Yasuhiro Uozumi, Yoichi Yamada, Tomohiko Beppu, Naoshi Fukuyama, Masaharu Ueno, Takehiko Kitamori
Instantaneous Carbon-Carbon Bond Formation Using a Microchannel Reactor with a Catalytic Membrane
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
22. Akihide Hibara, Mari Nonogi, Takehiko Kitamori
Microchip Titration by Utilizing Laplace Valve
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
23. Yuki Tanaka, Atsuki Tachihara, Kae Sato, Jenny Go'ransson, Jonas Jarvius, Takehiko Kitamori, Mats Nilsson
Single Bacterial DNA Detection Using Rolling-Circle Amplification In Microfluidic Chips
22nd International Symposium on Microscale Bioseparations (MSB2008)、2008 年 3 月 9-13 日、Berlin, Germany
24. 張氣薫、佐藤香枝、金野智浩、石原一彦、北森武彦
光化学反応を利用した選択的な細胞接着表面修飾法
日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 26-30 日、立教大学
25. 立原淳貴、佐藤香枝、佐藤記一、田中有希、Jarvius, Jonas, Nilsson, Mats、北森武彦
マイクロチップ内ビーズ上 RCA 法による、単一 DNA 分子検出法の開発
日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 26-30 日、立教大学
26. 清水久史、馬渡和真、北森武彦
非蛍光性の単一分子検出を目的とした微分干渉熱レンズ顕微鏡の開発

日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 26-30 日、立教大学

第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学

【ポスター発表】

1. 塚原剛彦、玉木栄一郎、火原彰秀、北森武彦
ナノ流体制御装置を用いた拡張ナノ空間内化学反応の解析
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
2. 山本竜広、加藤大、北森武彦
キャピラリー電気泳動法によるナノファイバーの精密分析法の開発
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
3. 後藤真紀子、塚原剛彦、佐藤香枝、井戸田直和、金野智浩、石原一彦、北森武彦
ナノ構造体表面への選択的細胞接着挙動の解析
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
4. 馬渡和真、小嶋竜、北森武彦
拡張ナノ空間への ELISA 法の集積化
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
5. 佐々木直樹、北森武彦、金幸夫
交流熱動電流を利用した高速マイクロミキサー
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
6. 清水久史、馬渡和真、北森武彦
微分干渉熱レンズ顕微鏡の開発
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
7. 青田新、火原彰秀、杉井康彦、北森武彦
マイクロ向流中液液界面の境界条件
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
8. 火原彰秀、東新邦彦、塚原剛彦、馬渡和真、北森武彦
ガラスマイクロチップ中ナノピラーにおける毛管凝縮現象のサイズ依存
第 15 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007 年 5 月 25-26 日、東北大学
9. 長岡恭介、塚原剛彦、火原彰秀、金幸夫、北森武彦
NMR を用いた拡張ナノ空間内におけるケト-エノール互変異性化反応の研究

10. 青田新、火原彰秀、北森武彦
マイクロ多相流の流体力学的解析と応用
第 30 回分析若手交流会、2007 年 6 月 29 日、つくばグランドホテル
11. 菊谷義国
フローイング熱レンズマイクロ流量センサ
東京コンファレンス 2007、2007 年 8 月 29-31 日、幕張メッセ国際会議場
12. 塚原剛彦
拡張ナノ空間内溶液化学の解明とナノ化学プロセスへの応用
東京コンファレンス 2007、2007 年 8 月 29-31 日、幕張メッセ国際会議場
13. Ki Hoon Jang, Kae Sato, Tomohiro Konno, Kazuhiko Ishihara, Takehiko Kitamori
An Efficient Surface Modification for Selective Control of Cell Attachment using Photochemical Reaction
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
14. Kazuma Mawatari, Ryo Kojima, Bjorn Renberg, Takehiko Kitamori
Nano ELISA System for Realizing Highly Efficient and Sensitive Molecular Recognition
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
15. Takehiko Tsukahara, Eiichiro Tamaki, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
A Nanofluidic-Based Enzymatic Reaction on a Chip
Dynamics Measurement of Structural Change of Helical Polymer using Thermal Lens Microscopy and Microfluidic Technique
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007 年 10 月 7-11 日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
16. Keiko Osato, Manabu Tokeshi, Noritada Kaji, Ryo Anraku, T. Asai, Akihiko Hattori, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Eiji Yashima, Yoshinobu Baba
Dynamics Measurement of Structural Change of Helical Polymer using Thermal Lens Microscopy and Microfluidic Technique
The 11th International Conference on Miniaturized Systems

- for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
17. Kenji Uchiyama, Mari Sasaki, Yuko Kihira, K. Kuriyama, Yoshikuni Kikutani, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori
Ultra-Trace Gas Analysis System of Ammonia in Clean Room
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 18. Ryo Ishibashi, Takehiko Kitamori, Kiyohito Shimura
Isoelectric Focusing in a micro Chamber Array
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 19. Takehiko Tsukahara, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
NMR Relaxation Studies on the proton Transfer Dynamics of Water Confined in Extended-Nano Spaces on a Chip
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 20. Yuki Tanaka, Henrik Johansson, Chatarina Larsson, Jonus Jarvius, Takehiko Kitamori, Mats Nilsson
DNA Damage Analysis in Microfluidic Chips
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 21. Yoshikuni Kikutani, Hidematsu Ikeda, Masayuki Harada, Yasuhisa Ikeda, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori
N-Cyclohexyl-2-Pyrolidone/Water System in a Microchannel and Phase Separation using Viscosity Difference
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 22. Naoki Sasaki, Takehiko Kitamori and Heang-Boo. Kim
Rapid Mixing by AC Electrothermal Flow
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 23. Arata Aota, Akihide Hibara, Yasuhiko Sugii, Takehiko Kitamori
Relationship Between Flows and Shapes of the Liquid-Liquid Interface in Micro Counter-Current Flows
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 24. Kiyohito Shimura, Takehiko Kitamori
An Integrated Protein Analysis Chip: On-Chip Combination of Immunoaffinity Chromatography and isoelectric Focusing
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 25. Yasuyuki Sakamoto, Kiichi Sato, Takehiko Tsukahara, Takehiko Kitamori, I. Matsumoto, K. Abe, Etsuro Yoshimura
Development of Nanostructures for Cell Adhesion Surface and Biological Analyses of Human Cells Cultured on the Surface
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 26. Naokazu Idota, Takehiko Tsukahara, Akihide Hibara, Teruo Okano, Takehiko Kitamori
Direct Polymerization Patterning Based on EB Lithography for Control of Cell Adhesive Orientation
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 27. Kazuma Mawatari, Koichiro Oda, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
Refractive index Detector for Nanochannel using Alternative Diffraction Grating Nanochannel
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 28. Hisashi Shimizu, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori
Development of Differential Inferential Interference Contrast Thermal Lens Microscope
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 29. Tobias T. Rossteuscher, Akihide Hibara, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori
Observation of Biofilm in Microchannel with Thermal Lens Microscopy
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
 30. Yo Tanaka, Yoshikuni Kikukawa, Kae Sato, Yasuhiko Sugii,

- Takehiko Kitamori
Glass Microchip-Based Bioassay System using Human Arterialendothelial Cells
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
31. Atsuki Tachihara, Kae Sato, Kiichi Sato, Yuki Tanaka, Jonas Jarvius, Mats Nilsson, Takehiko Kitamori
Single DNA Molecule Detection by On-Bead Rolling Circle Amplification in a Microchip
The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2007)、2007年10月7-11日、Cite des Sciences et de Industrie, FRANCE
32. Tobias. T. J. Rossteuscher, Akihide Hibara, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori
Amplitude and Phase Signals of Scanning Thermal Lens Microscopy in Biofilm Observation
Seventh International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2007)、2007年10月29-31日、Tsukub, Ibaraki, Japan
33. Kihoon Jang, Kae Sato, Tomohiro Konno, Kazuhiko Ishihara, Takehiko Kitamori
An Efficient Surface Modification for Selective Control of Cell Attachment Using Photochemical Reaction
Seventh International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2007)、2007年10月29-31日、Tsukub, Ibaraki, Japan
34. Adelina Smirnova, Kiyohito Shimura, Akihide Hibara, Takehiko Kitamori
Hydrodynamic Injection from Continuous Sample Flow and CE Separation for Pesticide Determination on a Microchip
Seventh International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2007)、2007年10月29-31日、Tsukub, Ibaraki, Japan
35. 塚原剛彦、加知良浩、渡慶次学、池田泰久、北森武彦
マイクロ・ナノ空間における β -ジケトナート錯体の配位子交換反応と分子間相互作用解析
第16回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007年10月29-31日、産業技術総合研究所 つくばセンター
36. 小山雄高、火原彰秀、北森武彦、志村清仁
マイクロチャンネルを用いた過冷却等電点電気泳動によるタンパク質複合体分析法の開発
第16回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007年10月29-31日、産業技術総合研究所 つくばセンター
37. 及川研、火原彰秀、北森武彦
二次元光熱変換効果検出における同期検出法の検討
第16回化学とマイクロ・ナノシステム研究会、2007年10月29-31日、産業技術総合研究所 つくばセンター
38. Kazuma Mawatari, Arata Aota, Yoshikuni Kikutani, Nobuyuki Hanaoka, Takehiko Kitamori
Microchip-Based Gas Analysis System Utilizing Gas/Liquid Multiphase Flow
9th Asian Conference on Analytical Chemistry (Asianalysis IX)、2007年11月4-8日、Jeju island, Korea
39. 高橋克佳、丸尾祐二、志村清仁、北森武彦
走査型蛍光検出キャピラリー等電点電気泳動装置のための新規キャピラリー保持システムの開発
第27回キャピラリー電気泳動シンポジウム、2007年11月14-16日、クリエート浜松
40. 石橋亮、北森武彦、志村清仁
マイクロチャンバーアレイチップを用いた2方向等電点電気泳動法の開発
第27回キャピラリー電気泳動シンポジウム、2007年11月14-16日、クリエート浜松
41. 志村清仁、高橋克佳、小山雄高、佐藤香枝、北森武彦
マイクロ流体操作で区切られた分離チャンネルでの等電点電気泳動
第27回キャピラリー電気泳動シンポジウム、2007年11月14-16日、クリエート浜松
- 【新聞・報道】
1. 日経産業新聞、2007年4月25日
オンチップラボに心臓を
 2. 日経サイエンス、2007年6月1日
実験用の微細なモデル血管ガラスチップ内に作製
 3. 日経産業新聞、2007年6月8日
ウイルス検出手軽に卓上型
- 【特許】
- (1)国内特許出願 3件

重点研究室 光機能材料グループ

重点研究室 光機能材料グループ

グループリーダー 益田秀樹

【基本構想】

本研究グループでは、アルミニウムを陽極酸化することにより形成される多孔性材料ある「アルミナナノホールアレー」の構造制御と機能的な応用に関して検討を加えることを目的に研究を実施している。「アルミナナノホールアレー」は、陽極酸化時の条件にもとづいて高度に制御されたナノスケールの多孔質構造を容易に形成できるという特徴を有しており、様々なナノデバイスを構築する上で有用な素材として重要な地位を占めつつある。研究グループでは、これまでの検討で高度に幾何学形状が制御された「アルミナナノホールアレー」の作製手法に関して多くの知見を集積してきており、他の手法では作製困難なナノ構造を実現している。一方、機能的な応用面に関しても、光機能デバイス、高密度磁気記録媒体、バイオデバイスをはじめとする様々な分野へと展開している。これらの多くは、高度に規則化された微細な構造を高スループットで形成することが必要とされる分野であり、「アルミナナノホールアレー」の特徴を生かすことができる分野であるといえる。平成19年度は、「アルミナナノホールアレー」の更なる構造制御に関し検討を加えると同時に、高密度磁気記録媒体の作製、光反射防止構造の形成、生体関連分子の規則配列構造の構築、膜乳化プロセス等への応用に関し検討を加えた。

1. 平成19年度の研究目的

アルミニウムを酸性電解液中で陽極酸化することで形成されるアルミナナノホールアレーの形状制御技術の確立と、機能的な応用に関して検討を行うことを目的とする。平成19年度は、特に、細孔配列の制御に用いるモールドパターンの微細化技術の確立と、いくつかの応用分野に関し検討を行った。具体的に重点を置き検討を加えた応用分野として、1) 高密度磁気記録媒体、2) ポリマー反射防止構造、3) 生体関連分子の規則配列、4) 膜乳化プロセスがあげられる。

2. 平成19年度研究成果

1) 高規則性アルミナナノホールアレー形成技術の確立

モールドによりAl表面にテクスチャリング処理を施し、細孔配列の高度な制御を行う手法においては、テクスチャリングに用いるモールドの作製技術の確立が重要な課題となる。本年度は、これまでのポジ型レジストに代え、ネガ型レジストを採用し、モールド作製の検討を行った。ポジ型レジストの中でもカリックスアレーンは、低分子量であることに由来し、高い解像度、パターンの平

滑性が期待できる。このほか、ネガ型レジストでは、突起配列からなるレジストパターンが得られることから、前年度から検討を加えている、レジストにAlを真空蒸着し、その後、剥離することによりテクスチャリングを施す手法に適している。カリックスアレーンをスピコートした後、種々の条件下、最適描画条件の検討を行い、周期2.2.5nmのパターン描画が可能であることを確認した。この他、今回検討を行ったカリックスアレーンは、これまで検討を行ってきたポジ型レジストに比較して、基板からの後方散乱の影響を受けにくいことが明らかとなった。この結果、これまでポジ型レジストにおいて高解像度描画に必須であった薄膜基板が不要となり、大面積描画が可能となった。形成されたレジストパターンに真空蒸着法によりAl層を形成後、これを剥離することで、レジストパターンに対応したテクスチャリングパターンを有するAlを得、陽極酸化時の孔発生点とすることで細孔が理想配列したアルミナナノホールアレーを得た。この手法では、従来行われてきたモールドを用いたインプリント手法に比較して、高い圧力が不要であることから、微細な周期を有するナノホールアレーの形成に適しているといえる。

カリックスアレーンにより形成されたレジストパターンとAlの真空蒸着を組み合わせたプロセスにもとづき、周期25 nmで細孔が理想配列したアルミナナノホールアレーの形成が可能なことを確認した。

2) アルミナナノホールアレーにもとづく光機能デバイスの作製

アルミナナノホールアレーの規則構造を出発構造とすることで、様々な光機能デバイスの作製が可能となる。本年度は、アルミナナノホールアレーにもとづくプラズモンデバイス、並びに反射防止構造に関して検討を加えた。

微細な金属微粒子の局在プラズモンにもとづく光機能デバイスに関し、これまで検討を行ってきたアルミナナノホールアレーをマスクとして作製する2次元ドットアレー構造に加え、アルミナマトリクス内に金属微粒子を3次元状に規則配列させた3次元金属微粒子配列の作製に関して検討を行った。陽極酸化と電気化学的な金属析出を交互に行うことにより、アルミナマトリクス内に金属が規則配列した構造を得た。得られた金属微粒子の規則配列構造は、局在プラズモンに由来する光電場の増強効果をもたらすことから様々な光機能が期待される。応用の一例として、入射光の電場増強により引き起こされる表面増強ラマン散乱(SERS)に微粒子規則配列構造を適用した結果、SERSが効率的に引き起こされることが確認された。

このほか、アルミナナノホールアレーをモールドとして用い、ポリマーにインプリント処理を行うことで表面にテーパ形状の突起配列を形成し、反射防止層とする試みに関しても引き続き検討を行った。アルミナホールアレーをモールドとし、光インプリント処理を用いることで、高スループットで反射防止構造が形成可能なことを確認した。反射防止特性には、突起の形状が影響を及ぼすが、FDTD法による計算にもとづき反射率の形状依存性の検討を行なった結果、最適な形状を求めることに成功した。このほか、種々のポリマー反射防止構造を効率的に形成することを目的に、ロール状金属モールドをはじめとする様々なモールドの作製に関し検討を行った。インプリント対象素材としては、これまで検討を行ってきたポリマー系素材に加え、無機系素材に関しても検討を開始した。ガラスの前駆体であるスピノングラスにインプリント処理を施し、その後、加熱・ガラス化処理を行うことで、ガラス素材からなる反射防止構造の形成が可能なことを確認した。

3) パターンド磁気記録媒体の作製

記録密度の向上に伴い、記録ビットの熱揺らぎによる不安定化が大きな問題となってくる。この問題を解決する手段として、磁性体を非磁性体で分離し磁性体間の相互作用を減少させることで磁化の安定化をはかるパターンドメディアが注目を集めている。アルミナナノホールアレーの細孔内に強磁性体を充填したコンポジット構造は、磁性体が非磁性体であるアルミナにより分離した構造をとることから、パターンドメディアとして利用することができる。本年度は、特に信号の記録再生を行うことを目的に、細孔が同心円状に配列したアルミナナノホールアレーの形成と細孔内にCoを充填することによるパターンドメディアの作製を中心に検討を行った。r- θ 形式で同心円状の描画が可能な電子ビーム描画機を用いレジストにパターンを形成後、導電化処理、並びに電析を行うことで金属(Ni)モールドを得た。結晶化ガラス基板上に形成したAlにモールドを用いプレス処理を行ない、テクスチャリング処理を施した。陽極酸化後、細孔内にCoを電気化学的に充填し、表面の平滑化処理を行うことでパターンドメディアを得た。今回の検討では、1インチ基板に対し、細孔周期100 nm~50 nmのコンポジット構造の形成を行った。得られた試料に対して、記録・再生特性の評価を行った結果、周期80 nmのコンポジット構造に対し、孤立Co磁石からの信号を読み出すことに成功した。今後、用いるヘッドのサイズを微細化することにより、より高密度記録が可能なメディアの作製が可能になるものと期待される。

4) バイオデバイスの作製

バイオデバイスの高性能化をはかることを目的に貫通孔を有するアルミナナノホールアレーをマスクとして深紫外光を照射することで生体関連分子のパターニングを行う手法について検討を行っている。本手法では、大気中でパターニングが可能なことから、生体関連分子の活性を損なうことなく高スループットでのパターニングが可能となる。本年度は、本手法を、これまで検討を行ってきたDNAに加え各種酵素のパターニングに適用し、ナノスケールのパターニングが実施可能なことを確認した。今後、より微細な細孔周期のアルミナナノホールアレーをマスクとして用いることで、様々なバイオデバイスの高機能化が可能になるものと期待される。

このほか、生体関連分子の反応の解析を目的とした微小電極の作製に関しても検討を加えた。ア

ルミナナノホールレー細孔内に金属を選択的に充填可能な手法を新たに開発し、電極間距離を任意に制御可能な微小電極の作製手法を確立した。

5) アルミナナノホールレーにもとづく膜乳化プロセスの開発

膜乳化プロセスは、均一な細孔を有するメンブレンを介して液滴を押し出すことで、単分散性に優れた液滴の分散系を得る手法である。膜乳化で得られる液滴のサイズ分布は、乳化に用いられ多孔質膜における細孔径の均一性に依存する。微細で均一なサイズの細孔が規則配列したアルミナナノホールレーは、膜乳化用メンブレンとして有望な素材であるといえる。本年度は、光分散にもとづいて粒子サイズ分布の評価が可能な測定系の導入を行うとともに、様々な物質による単分散微粒子の形成に関して検討を加えた。これまで検討を行ってきたポリマー系微粒子に加え、無機系単分散微粒子の形成についても検討を加えた。微細な1次粒子を含む水溶液を液滴として油相に分散し、その後、乾燥・固化させることにより、種々の無機素材による単分散無機微粒子を得た。膜乳化プロセスでは、形成される微粒子のサイズは、乳化に用いるメンブレンの細孔径に依存する。本年度の検討の結果、極く微細な細孔径を有するアルミナナノホールレーを乳化膜として用いることで、100nm以下の粒子サイズの単分散無機微粒子の形成が可能なが確認された。

EB 描画にもとづく微細規則パターンの形成とポーラスアルミナ作製への応用

益田秀樹, 西尾和之

1. はじめに

これまでの検討で、ポジ型レジストを用いた電子ビームリソグラフィと電鍍プロセスにより円柱状突起配列を有する金属モールドを作製し、Al へのナノインプリントによりポーラスアルミナを形成してきた。一般的に、微細なレジストパターンを作製する手法として、描画条件、現像条件の最適化、レジストの薄膜化等が考えられる。しかし、25nm 未満の周期でドット配列の形成を行った場合、これらの条件を最適化しても形成が困難であった。これは、レジストの解像度の問題と考えられる。

高解像度なレジストとして、ネガ型レジストのクロロメチルメトキシカリックス[4]アレーン(以下カリックスアレーン)が知られている(図1)¹⁻³⁾。高解像度を得るためには低分子量であることが重要となるが、カリックスアレーンの分子量は674と小さいため、従来のネガ型レジストよりも高分解能となる。また、環状構造を有するため、分子量が小さくても固体でありレジストとして使用できる。さらに、分子の直径が0.7 nmと小さいため、ラインエッジラフネスも小さい。

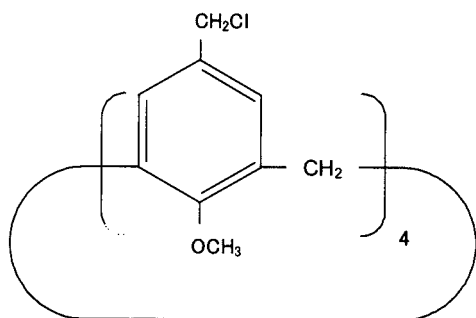


図1 カリックスアレーンの分子構造

図2に、ネガ型レジストとポジ型レジストの特徴について示す。これまでの検討で使用してきたポジ型レジストは、電子線照射部の C-C 結合が切断される。そのため、照射部(露光部)のレジストは、非露光部と比較して低分子量となり、現像液に浸漬すると優先的に溶解する。一方、ネガ型レジストの場合は、電子線照射部で架橋反応がおこるため、ポジ型とは逆に、露光部のレジストが非露光部よりも溶解し難くなる。ネガ型レジストを用いたスポット描画ではドット配列が形成されるため、レジストパターンへの電

鍍によりドットパターンモールドを作製することは困難である。そのため、ネガ型レジストのドット配列にもとづくポーラスアルミナを作製しようとした場合、テクスチャリングプロセスも重要な課題となる。本研究では、カリックスアレーンを用いて、レジストパターンの微細化を検討した。次に、カリックスアレーンからダイレクトに Al へテクスチャリングを行い、ポーラスアルミナを作製する検討を行った結果を述べる⁴⁾。

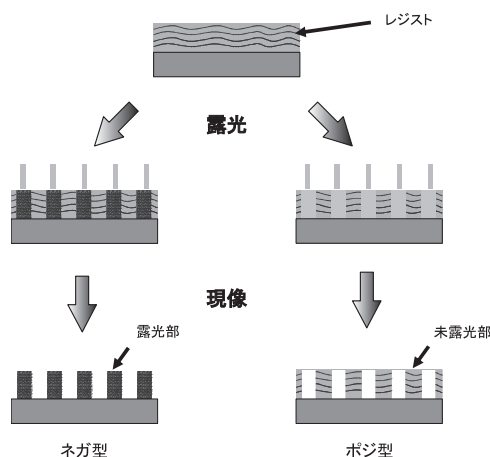


図2 レジストのタイプとパターン形成(左:ネガ型, 右:ポジ型)

2. 実験と結果

2.1 実験

カリックスアレーンを、数10nmの膜厚となるようにスピコートによりSi基板に塗布した。Si基板は、レジストとの接着性を上げるために、あらかじめ疎水化処理を行った。プリバーク後、電子ビーム描画機(エリオニクス;ELS-7500)により三角格子配列でドットパターンの露光を行った。このとき、各ドットに対し1点、所定時間電子線を照射するスポット描画によりパターンを形成した。

図3に、レジストのドット配列を用いたAlのテクスチャリングによるポーラスアルミナの作製プロセスを示す。ドット配列のレジストパターンを形成後、スパッタリング装置を用いてその表面にAlを析出された。Al層をレジストパターンから剥離後、所定の条件で陽極酸化を行い、その細孔配列を高分解能の走査型電子顕微鏡により観察した。

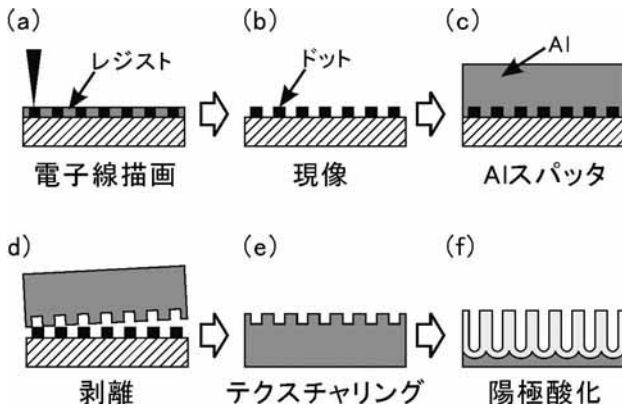


図3 ネガ型レジストのドット配列を用いた Al のテクスチャリングによるポーラスアルミナの作製プロセス

2.2 結果と考察

図4に 200nm 周期のドット配列を形成したカリックスアレーンの表面 SEM 像を示す。ドーズタイムは各ドットに電子線を照射した時間(μs)を表している。ドーズタイムを 5, 10 μs と長くするとドットの径が大きくなったが、20 μs では、ドット間に未溶解のレジストが確認された。これは、過剰な後方散乱電子により、ドット以外の領域もレジストの架橋が進行したためと考えられる。次に、レジストパターンの微細化の検討を行った。

図5に、ビーム電流 100pA で微細周期のドットパターン形成について検討した結果を示す。図5 a 及び図5 b から、30nm 周期までは無欠陥でドットパターンが形成できる事が分かった。しかし、25 nm 周期での描画では、隣接したドットが互いに接合した部分が観察され(図5 c)、22.5 nm 周期の描画では、更に顕著になった(図5 d)。そこで、基板に入射した電子線の後方散乱の影響について確認することを目的とし、 Si_3N_4 薄膜(膜厚約 50 nm)を基板として微細化の検討を行った。その結果を図6 に示す。 Si_3N_4 薄膜を用いる事で、25nm 周期でも欠陥の無いドット配列を得ることができた。しかし、22.5nm 周期では、改善はあまり見られず、多くの領域でドットが繋がった構造となってしまった。これは、現像、洗浄時の毛管力や膨潤によるものと考えている。また、20nm 周期での描画を行ったところ、ドット配列を形成することはできなかった。

図7にカリックスアレーンレジストへの電子線描画により 30nm 周期のドット配列を形成し、Al をスパッタ後剥離することにより作製したポーラスアルミナの SEM 像を示す。広範囲にわたり三角格子状に配列した直径 10nm 程度の細孔が観察された。ポジ型レジストを用いたこれまでの検討では、図7の様な規則配列を得ることはできなかったことから、カリックスアレーンを用いる本手法は、微細な周期で理想細孔配列のポーラスアルミナを形成する際に有効であることが示された。

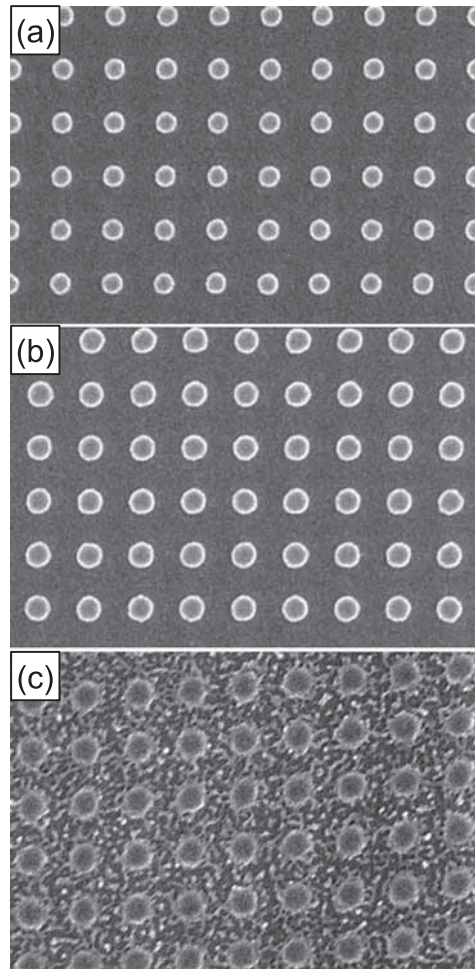


図4 カリックスアレーンレジストを用いて作製した 200nm 周期のドット配列：(a) 5, (b) 10, (c) 20 μs

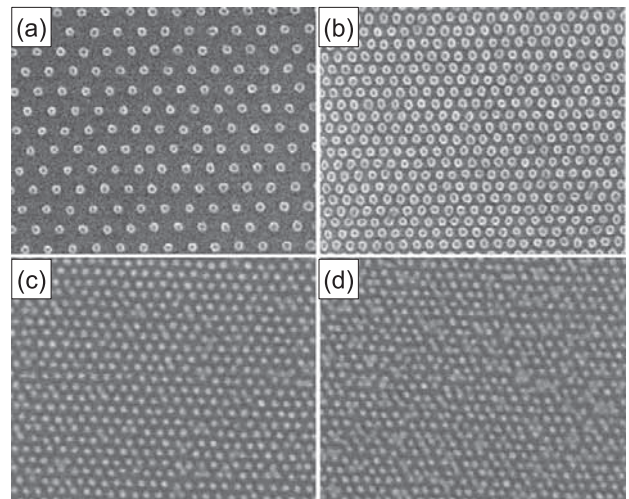


図5 カリックスアレーンレジストを用いたドット配列の微細化：(a) 50, (b) 30, (c) 25, (d) 22.5 nm 周期。

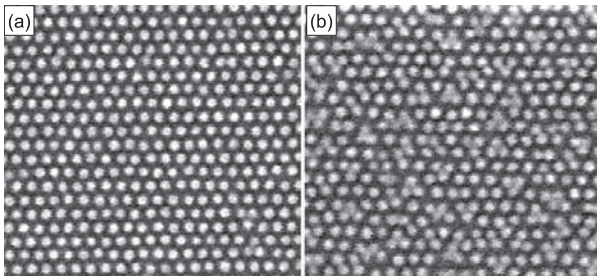


図6 Si_3N_4 薄膜を基板に用いたドット配列の微細化：
(a) 25, (b) 22.5 nm 周期.

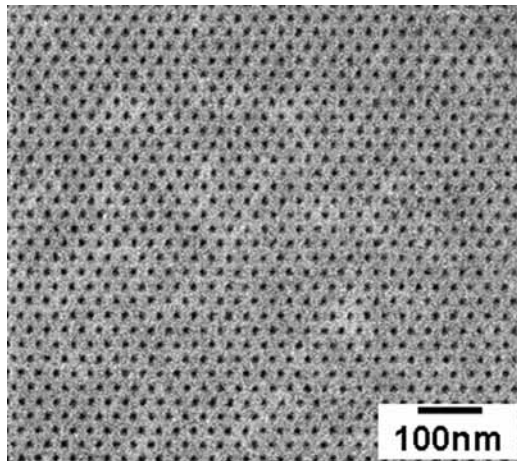


図7 カリックスアレーンへの電子線描画にもとづき作製された 30nm 周期高規則配列ポーラスアルミナ

3. まとめ, 今後の展望

高解像度レジストであるカリックスアレーンを用いた電子線描画により, Si 基板上で 30nm 周期の三角格子ドット配列を形成することができた. また, 基板を Si_3N_4 薄膜 (膜厚約 50 nm) とすることにより, 25nm 周期まで微細化を進めることが可能であった. 30nm 周期のレジストのドット配列をもとに, 理想細孔配列ポーラスアルミナを形成可能であることも確認された.

今後, より微細な配列においてドット同士が接合する原因を解明し, その対策を進めることで, 更に微細な周期で欠陥の無い細孔配列を有するポーラスアルミナの作製, 及びその応用展開を進める計画である.

【参考文献】

1. S. Manako, Y. Ochiai, J. Fujita, N. Samoto, and S. Matsui, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **33**, 6993 (1994).
2. J. Fujita, Y. Ohnishi, S. Manako, Y. Ochiai, E. Nomura, T. Sakamoto, and S. Matsui, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **36**, 7669 (1997).
3. M. Ishida, J. Fujita, T. Ogural, Y. Ochiai, E. Ohshima and J. Momoda, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42**, 3913 (2003).
4. K. Nishio, T. Yanagishita, S. Hatakeyama, M. Maekawa, and H. Masuda, *J. Vac. Sci. Technol. B*, **26**, L10 (2008).

高規則性ポーラスアルミナを鋳型とするナノインプリント

柳下 崇

1. はじめに

基板の表面にナノスケールの微細パターンを高スループットに形成可能な手法として、ナノインプリント法が関心を集めている^{1,2}。この手法によれば、微細な凹凸パターンを有するモールドを基板表面に押し付けることにより、ナノメートルスケールのパターンを基板表面に一括転写することが可能である。そのため、ナノインプリント法は、反射防止膜やフォトニック結晶、細胞培養シートのような各種機能性デバイスを高効率で作製するための手法として期待されている。ナノインプリント法では、得られるパターンの構造は用いるモールドの表面構造に依存したものととなるため、モールド作製技術が重要となる。通常、ナノインプリントに用いられるモールドの作製には、電子ビームリソグラフィとドライエッチングを組み合わせた手法が用いられている。これらの手法を用いれば、所望のパターン形成を行うことが可能であるが、高アスペクト比のパターンや大面積のパターン形成が難しいといった問題点があるため、既存のモールドを用いたナノインプリント法では得られるパターンに制限があった。

アルミニウムを酸性浴中で陽極酸化することにより得られる陽極酸化ポーラスアルミナは、サイズの均一な細孔が規則的に配列したホールアレー構造を有していることから、様々なナノ構造を作製するための出発構造として関心を集めている³。我々のグループではこれまでに、陽極酸化ポーラスアルミナをナノインプリント法のモールド材料として適用することにより、高アスペクト比構造や、大面積の規則パターンを有するポリマー規則表面の形成に関し検討を進めてきた^{4,5}。本報告では、ポーラスアルミナを鋳型として作製した金属モールドによるナノインプリントにより、ポリマーホールアレーの作製を行った結果を示す。また、本手法の応用として、ナノインプリントプロセスによるポリマースルーホールメンブレンの作製⁶、反射防止構造の形成⁷に関する検討結果を合わせて示す。

2. ポーラスアルミナを用いた鋳型プロセスによる金属モールドの形成とナノインプリント

図1に、ポーラスアルミナを鋳型とする金属モールドの作製プロセスを示す。鋳型となるポーラスアルミナの表面にスパッタプロセスにより、電析の際に電極層として機能する金属の薄膜を形成した。その後、電析により細孔内および試料の表面にNi充填を行い、最後に鋳型を溶解除去することでNiモールドを得た。

得られたNiモールドを用いたインプリントには、光硬化性樹脂であるPAK-01（東洋合成工業社製）を用いた。



図1 ポーラスアルミナを鋳型とする金属モールド作製プロセス

光硬化性モノマーを滴下した基板に、Niモールドを押し付け、その後、基板を介して紫外光を照射することにより樹脂の硬化を行った。光硬化性樹脂が完全に硬化したのち、モールドを剥離することにより、ポリマーホールアレーを得た。

図2には、ポーラスアルミナを鋳型として作製した高アスペクト比NiモールドのSEM像を示す。図2に示したNiモールドの作製は、陽極酸化に先駆けてテクスチャリング処理を施す手法で得られる理想配列ポーラスアルミナを用いた。SEM像より、サイズの均一な高アスペクト比の突起が試料全面にわたって規則的に配列している様子が観察できる。得られる突起の直径、高さ、周期は、鋳型として用いるポーラスアルミナ構造を変化させることで制御することが可能であった。

図3は、Niモールドを用いた光インプリントにより得

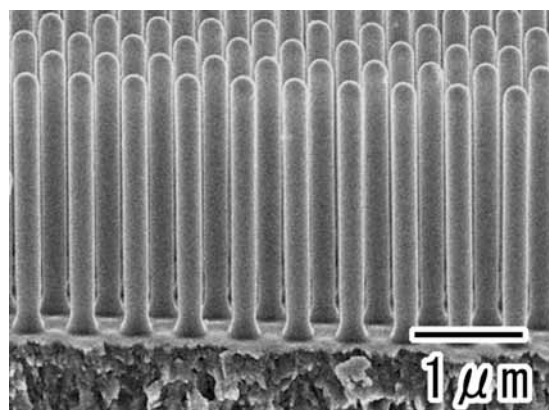


図2 Niモールド

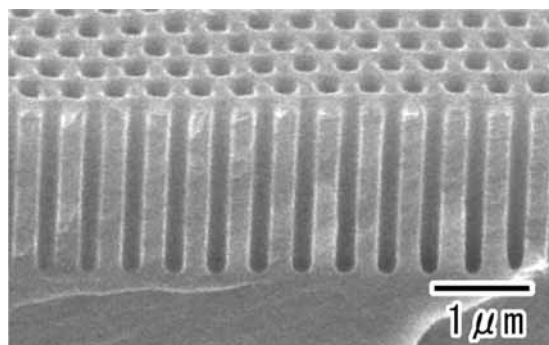


図3 ポリマーホールアレー

られたポリマーホールアレーの典型的な SEM 像である。SEM 像より、サイズの均一な細孔が規則配列している様子が観察され、Ni モールドの規則構造がポリマーに精度良く転写されている様子が確認された。本手法を用いれば、アスペクト比 10 以上のポリマーホールアレーの形成が可能であった。

3. ナノインプリントプロセスによるポリマースルーホールメンブレンの形成

これまでに示したように、ポーラスアルミナを鋳型として作製した Ni モールドを用いれば、高アスペクト比のポリマーホールアレーの形成が可能である。そのため、本手法は、自立膜としてハンドリング可能な膜厚を有するポリマースルーホールメンブレンを高効率に形成するための手法として期待できる。通常、インプリント法では、モールドの凸部と基板の間にはポリマーの残膜層が形成されるため、既存の手法では、各細孔が貫通したポリマーホールアレーを得ることは困難である。そこで、インプリント法により貫通孔を形成するため、2層構造を有するポリマー基板に転写を行う手法について検討を行った(図4)。本手法では、下地ポリマー層をコートしたガラス板をナノインプリント用の基板として採用し、基板の上に光硬化性樹脂からなるポリマースルーホールアレーの形成を試みた。光硬化性樹脂を用いたナノインプリントによりポリマーホールアレーを形成する際に、突起の先端部が下地ポリマー層に、到達するまでモールドに荷重を加え、その状態で紫外光を照射し樹脂の硬化を行った。モールドを剥離したのち、二層ポリマー構造の下地層を溶解除去することでスルーホールメンブレンの形成を行った。

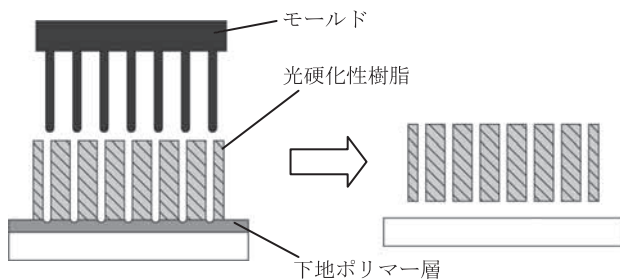


図4 ポリマースルーホールアレー形成プロセス

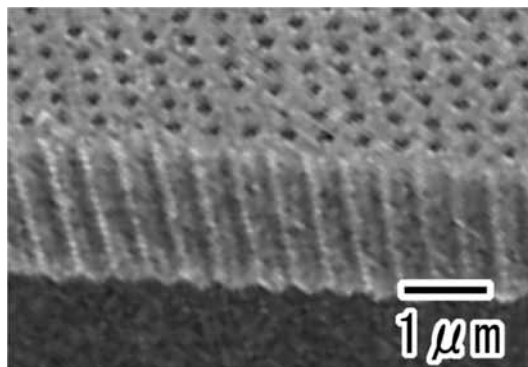


図5 ポリマースルーホールメンブレン

図5は、本手法で得られたポリマースルーホールメンブレンの SEM 像である。サイズの均一な貫通孔が規則的に配列した様子が観察できる。得られたポリマースルーホールメンブレンの膜厚は 3 μm であり、自立膜としてハンドリング可能な機械強度を有していることが確認された。

4. ポリマーホールアレーの反射防止構造への応用

ナノインプリント法は、反射防止構造を高スループットに形成するための手法として有望である。反射防止構造の特性は、形成される構造に大きく依存することが知られているが、優れた反射防止効果を得るためには、基板表面の見かけの屈折率が連続的に変化するテーパー状の構造形成が求められる。陽極酸化ポーラスアルミナは、作製条件を制御することにより、テーパー状の細孔を有するポーラスアルミナの作製も可能であり、反射防止構造形成用の鋳型材料として有望であることが確かめられている⁸。ここでは、鋳型プロセスで作製したテーパー形状の突起を有する Ni モールドを用いたインプリントプロセスによりホールアレー型の反射防止膜の形成に関し検討した結果を示す。ホールアレー型の反射防止構造は、ピラーアレー型の反射防止構造に比べ、耐殺傷性など機械強度の向上が期待できる。

図6は、インプリントプロセスで形成したホールアレー型の反射防止構造の SEM 像である。本実験では、自己組織化プロセスで形成されたポーラスアルミナを鋳型として用いた。SEM 像より、サイズの均一なテーパー形状の細孔が規則配列している様子が観察できる。

図7は、得られた反射防止膜の光透過率測定を行った結

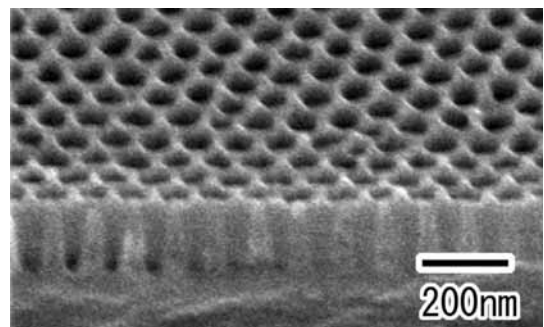


図6 テーパー状細孔を有するポリマーホールアレー

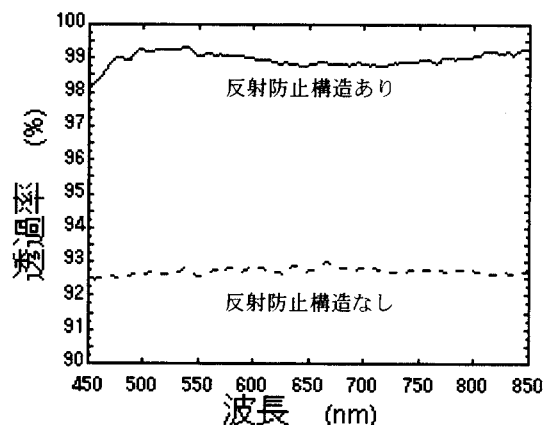


図7 透過スペクトル

果である。平滑なポリマーシートに比べ、ポリマーホールアレーを形成した基板では、光透過率が向上している様子が観察でき、表面反射が大きく抑えられていることがわかった。

5 . まとめ

高規則性ポーラスアルミナを用いた鋳型プロセスによる高アスペクト比の突起が規則配列したメタルピラーアレーの作製が可能であることがわかった。得られたメタルピラーアレーは、ナノインプリント用モールドとして有効であり、光硬化性樹脂に構造転写を行うことで、高アスペクト比のポリマーホールアレーが作製可能であることが確かめられた。また、構造転写を行う基板として、ポリマー二層構造を採用することで、各細孔が貫通したポリマーホールアレーメンブレンの形成も可能であった。更には、テーバー形状の突起が規則配列したメタルモールドを用いたインプリント法により、ホールアレー型の反射防止構造を高スループットかつ大面積で形成可能であることも確かめられた。本手法によれば、高アスペクト比構造や、大面積の微細パターンを高スループットで形成可能であることから、様々な機能性デバイスの形成法として期待できる。

【参考文献】

1. S. Y. Chou, P. R. Krauss, and P. J. Renstrom, *Science* **272**, 85 (1996).
2. J. Haisma, M. Verheijien, K. Heuvel, and J. Berg, *J. Vac. Sci. Technol. B* **143**, 4124 (1996).
3. H. Masuda, K. Fukuda, *Science*, **268**, 1466 (1995).
4. T. Yanagishita, K. Nishio and H. Masuda, *Jpn. J. Appl. Phys.* **45**, L804 (2006).
5. T. Yanagishita, N. Kumagai, K. Nishio, and H. Masuda, *J. Photopoly. Sci. Technol.*, **20**, 569 (2007).
6. T. Yanagishita, K. Nishio, and H. Masuda, *J. Vac. Sci. Technol. B*, **25**, L35 (2007).
7. T. Yanagishita, K. Nishio, and H. Masuda, *Appl. Phys. Exp.*, **1**, 067004 (2008).
8. T. Yanagishita, K. Yasui, T. Kondo, Y. Kawamoto, K. Nishio, and H. Masuda, *Chem. Lett.*, **36**, 530 (2007).

高規則性金属ナノドットアレーのSERS応用

近藤 敏彰, 益田 秀樹

1. はじめに

近年,局在表面プラズモン(LSP)を利用したセンシングデバイスの作製手法が関心を集めている。化学物質や生体分子の高感度センシングに,貴金属ナノ微粒子の表面近傍に形成されるLSPに由来した増強光電場の利用が提案されている¹⁻⁶。特に,1分子検出の期待される表面増強ラマン散乱(SERS)においては,光電場の強い増強が必要とされている。光電場の増強度を決定するLSP特性は微粒子の幾何形状と配置に大きく依存することから,センシング感度の向上にはそれらの最適化が重要である^{7,8}。しかし,SERS活性を最適化する金属ナノ構造体の規則配列の作製に関する検討は多数報告されているが^{9,10},簡便にナノ構造体の形状制御を行えるプロセスは未だ確立されていない。我々はこれまでに,陽極酸化ポーラスアルミナを蒸着マスクとして利用した高規則性金属ナノドットアレーの作製手法と,ドットアレーのLSP特性の制御について検討を行ってきた¹¹⁻¹⁴。その結果,基板上に高密度で規則配列した金属ナノドットの形成と,ドット形状の変化によってプラズモン吸収波長のシフト量が制御可能であることを確認した。陽極酸化ポーラスアルミナをマスクとした真空蒸着法によりSERS基板を作製する手法の利点として,金属ナノドットの形状制御に加えドットの高規則配列の形成が容易である点が挙げられる。本研究では,陽極酸化ポーラスアルミナを蒸着マスクとして形成された金属ナノドットアレーにおけるドット形状の精密制御,及び表面増強ラマン散乱(SERS)応用について検討を行った。ここでは,シリコン基板上におけるAuナノドットアレーのドット形状の制御と,ドット形状がSERS信号強度に与える影響について示す。

2. Auナノドット形状の制御

陽極酸化ポーラスアルミナのスルーホールメンブレンをマスクとした真空蒸着により,Auナノドットアレーを形成した。電解研磨した高純度アルミを酸性電解液中で陽極酸化することでポーラスアルミナを得た。その後,アルミ地金の一部と細孔底部を溶解除去することで,ポーラスアルミナのスルーホールメンブレンを得た。Auはアルミナマスクを通してシリコン基板上へ真空蒸着させた。蒸着後にマスクを除去することでAuナノドットアレーを得た。図1にシリコン基板上に形成されたAuドットアレーのSEM観察像を示す。基板上にAuナノドットアレーが確認された。図1(a)より,ナノドットの直径と周期はそれぞれ70 nmと100 nmであった。これらは,蒸着マスクであるポーラスアルミナの細孔形状と配列を反映していた。図1(b)にはドットアレーの傾斜像を示す。ドットの高さは40 nmであった。また,蒸着時のマスクのシャドウイング効果のためドットは円錐形状になっていた。

図2に高さの異なるドットアレーのSEM観察像を示す。Auドットの高さは蒸着時間を調節することで制御した。用いた蒸着マスクの厚さは240 nmであり,得られたドットの高さは20 nm~100 nmであった。このときのドットのアスペクト比は0.3~1.4である。

3. Auナノドットアレーを用いたピリジン分子のSERS測定

図3の模式図に示すように,Auドットアレーに吸着したピリジン分子のSERS測定を行った。測定には顕微ラマン分光装置を用いた。He-Neレーザー(波長:633 nm)を対物レンズでドットアレー上に集光照射した。このときの焦点直径は約13 μm ,レーザーパワーは1.6 μW であ

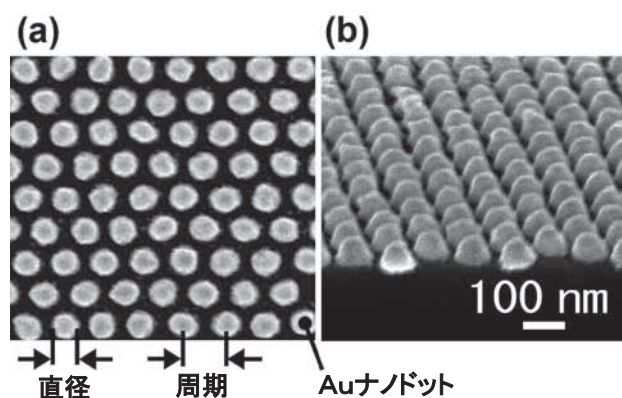


図1. ポーラスアルミナマスクを用いて作製したAuナノドットアレー
(a)表面像,(b)傾斜像

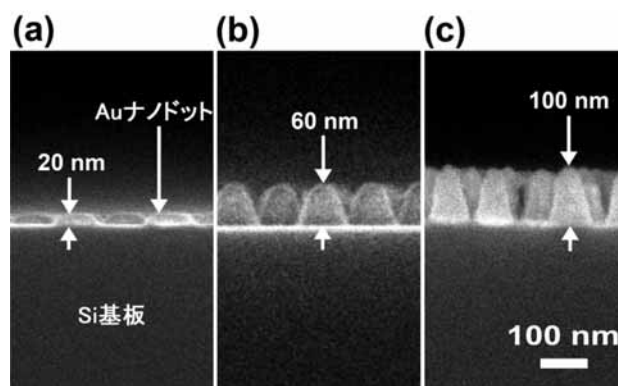


図2. Auナノドットアレーの断面像
Auドットの高さ:(a) 20 nm,(b) 60 nm,(c) 100 nm

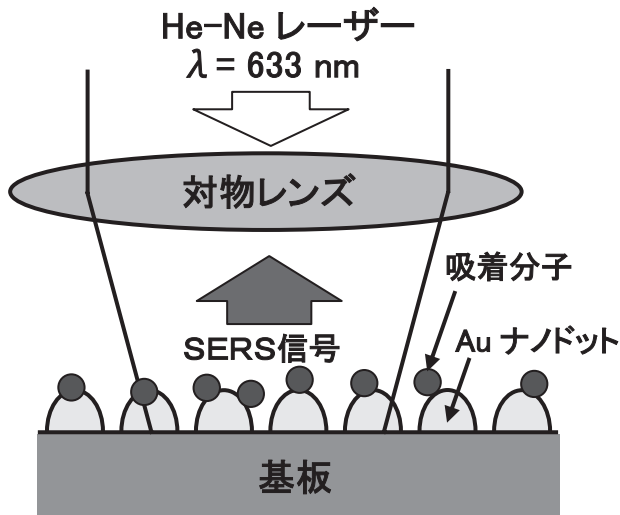


図3. SERS測定の様式図

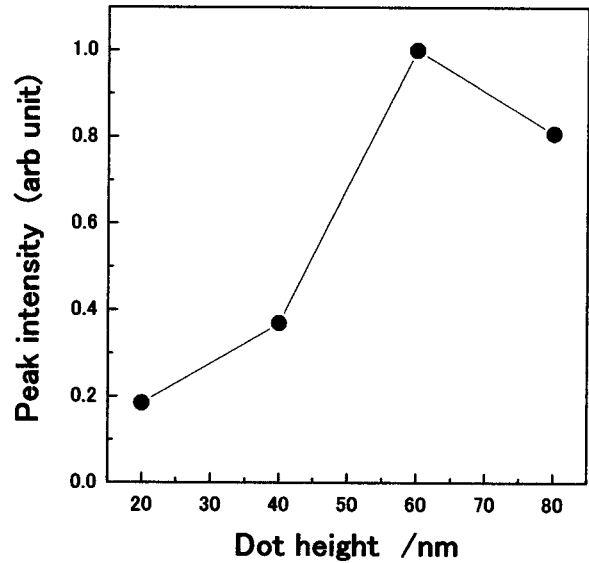


図5. SERS信号強度のドット高さ依存性

った。ピリジン分子をAuドットへ吸着させるために、SERS測定の前、ドットアレーをピリジン溶液中に浸して取り出し、空气中で乾燥させた。

図4には、異なる高さを有するドットアレーを用いたSERS測定結果を示す。その結果、 1014 cm^{-1} と 1040 cm^{-1} 付近にピリジン分子由来のSERS信号が観察された。またドット高さの違いによる信号強度の変化が確認された。比較のために滑らかなAu表面を用いて同様の測定を行ったが、SERS信号は観測されなかった。以上より、SERS信号強度はドット形状に依存することが確認された。

図5にAuナノドットの高さとSERS信号強度の関

係を示す。 1014 cm^{-1} におけるSERS信号強度をドット高さに対してプロットした。高さ60 nmのときの信号強度を1として標準化を行った。その結果、ドット高さが高くなるに従って信号強度の増加が確認された。ドット高さが60 nmのときの信号強度は最大となり、高さ20 nmの場合の約5倍であった。高さ80 nmでは強度は低下していた。これは、プラズモン吸収効率がドット形状に依存しており、高さ60 nmが最適形状であったためだと考えられる。また、プラズモン吸収効率のドット形状への依存性はFDTDシミュレーションの結果とよく一致していた。以上のことから、最適形状を有するドットにおいてSERS効率がもっとも高くなると考えられる。そして、ポラスアルミナを蒸着マスクとした本作製手法は、簡便かつドット形状の制御性も優れておりSERS基板の形成手法として有効であると言える。

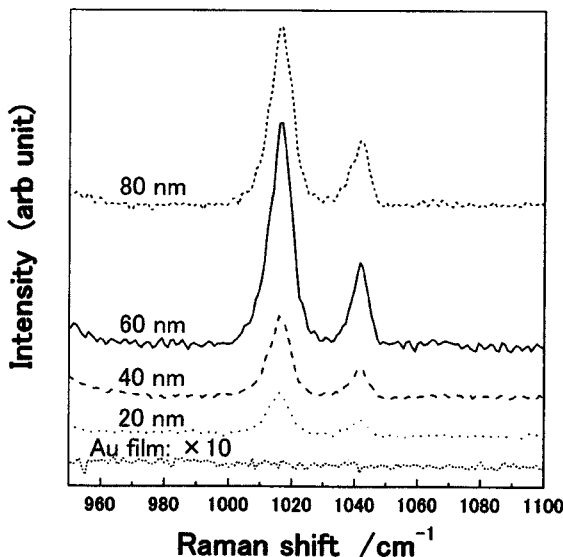


図4. 異なる高さのAuドットアレーを用いたピリジン分子のSERS測定結果

4. Auナノドットのギャップ間距離制御

2個以上のAuナノ微粒子をナノメートルオーダーまで近接させると、微粒子間には1粒子の場合と比較して強く光電場が増強されることが報告されている。そこで本研究では、陽極酸化ポラスアルミナのナノ細孔の配列周期を制御することで、Auナノドット間距離の制御を試みた。

陽極酸化条件を適切に制御して、ナノ細孔の配列周期が63 nmのポラスアルミナを得た。そしてこのポラスアルミナを蒸着マスクとしてAuナノドットアレーの形成を行った。図6に63 nm周期AuナノドットアレーのSEM像を示す。ドットの直径は約43 nmであった。ドット間距離は約20 nmであり、図1に示したドットアレーのドット間距離(約30 nm)と比較すると約10 nmの減少が確認された。得られたアレーは、ドット間距離が短縮されたことからSERS活性のより高い基板としての活用が期待できる。

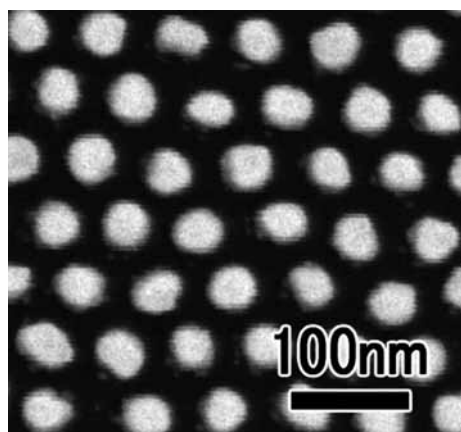


図6. 63nm周期 Au ナノドットアレー

5. まとめ

陽極酸化ポーラスアルミナを蒸着マスクとして用いて作製したAuドットアレーにおけるSERS測定を行った。ドット形状の精密制御によってSERS信号強度の最適化が行われた。本研究における作製手法は、所望の基板へのドットアレーの形成を可能にする。蒸着マスクの細孔配列の変化によって、ドットの配列周期やドット間距離の制御が可能であることが観察された。また、本作製手法は電子線描画を用いた手法と比較して金属ナノドットアレーの形成が容易である。ここで得られたAuナノドットアレーをSERS基板として用いることで高感度なラマン測定が可能である。

【参考文献】

1. K. Ueno, S. Juodkazis, M. Mino, V. Mizeikis, H. Misawa, J. Phys. Chem. C 2007, 111, 4180.
2. Y. Niidome, H. Takahashi, S. Urakawa, K. Nishioka, S. Yamada, Chem. Lett. 2004, 33, 454.
3. V. Malyarchuk, M. E. Stewart, R. G. Nuzzo, J. A. Rogers, Appl. Phys. Lett. 2007, 90, 203113.
4. N. Yang, X. Su, V. Tjong, W. Knoll, Biosens. Bioelectron. 2007, 22, 2700.
5. B. I. Ipe, K. Yoosaf, K. G. Thomas, J. Am Chem. Soc. 2006, 128, 1907.
6. G. Duan, W. Cai, Y. Luo, Z. Li, Y. Li, Appl. Phys. Lett. 2006, 89, 211905.
7. C. L. Nehl, H. Liao, J. H. Hafner, Nano Lett. 2006, 6, 683.
8. F. Wang, Y. R. Shen, Phys. Rev. Lett. 2006, 97, 206806.
9. Y. Sawai, B. Takimoto, H. Nabika, K. Ajito, K. Murakoshi, J. Am Chem. Soc. 2007, 129, 1658.
10. N. Felidj, J. Aubard, G. Levi, Phys. Rev. B 2002, 65, 075419.
11. H. Masuda, M. Satoh, Jpn. J. Appl. Phys. 1996, 35, L126.
12. H. Masuda, K. Yasui, K. Nishio, Adv. Mater. 2000, 14, 1031.
13. F. Matsumoto, M. Ishikawa, K. Nishio, H. Masuda, Chem. Lett. 2005, 34, 508.
14. K. Yasui, Y. Sakamoto, K. Nishio, H. Masuda, Chem. Lett. 2005, 34, 342.

ポーラスアルミナを用いた膜乳化による単分散微粒子の形成

柳下 崇

1. はじめに

サイズの制御された単分散エマルションは、食品、化粧品、医薬品等様々な分野への応用が期待できることから関心を集めている。エマルションの作製には、通常、攪拌や高圧ホモジナイザーなど、液滴を機械的にせん断する手法が用いられるが、これら汎用の乳化技術では、単分散な液滴を作製することは困難である。様々な乳化手法が検討されている中で、単分散エマルションが作製可能な手法として、膜乳化法が提案されている^{1,2}。この手法によれば、お互いにまじりあわない二つの溶液の一方を、サイズの均一な細孔を有する多孔質膜を介して、もう一方の溶液中に押し出すことで、サイズ均一性に優れた液滴の形成を行うことができる(図1)。得られた液滴を反応場として利用すれば液滴サイズに対応した固化粒子の形成が可能となることから、膜乳化法は、単分散なエマルションの形成法としてだけでなく、サイズ均一性に優れた固化粒子の作製法としても有効である。また、膜乳化法で得られる液滴のサイズは、用いる多孔質膜の細孔径に依存することから、乳化膜の細孔径を変化させることで、サイズが制御された単分散エマルションの作製を行うこともできる。そのため、微細なサイズの細孔を有する多孔質膜を用いれば、ナノメートルスケールの単分散エマルションの形成も可能となるものと期待できる。しかしながら、サイズ均一性に優れたナノスケールの細孔を有する多孔質膜の入手が困難なことから、膜乳化法によるナノメートルサイズの単分散エマルションの作成は、未だ実現されていない。

我々のグループではこれまでに、陽極酸化ポーラスアルミナを膜乳化法の乳化膜として適用し、ナノメートルサイ

ズの単分散エマルションの形成を行う試みに関し検討を進めてきた³。本報告では、ポーラスアルミナを用いた膜乳化法により、単分散な有機系微粒子および無機系微粒子の形成を行った結果を示す。

2. 単分散有機系微粒子の形成

膜乳化法による単分散有機系微粒子の形成を行うために、光硬化性モノマー溶液を分散相として用いた。光硬化性モノマー溶液を、界面活性剤を溶解した水相中に押し出すことで液滴を形成し、得られたエマルション溶液に紫外光を照射することにより、モノマー液滴を重合固化しポリマー粒子を得た。

図2には、膜乳化に用いた典型的な高規則性ポーラスアルミナのSEM像を示す。サイズの均一な細孔が試料全面にわたって、500nm周期で規則配列している様子が確認された。図に示したポーラスアルミナの細孔径は、130nmであるが、膜乳化に用いるポーラスアルミには、適宜ウェットエッチング処理を加えることにより、所望の細孔径に調節した試料を乳化膜として用いた。

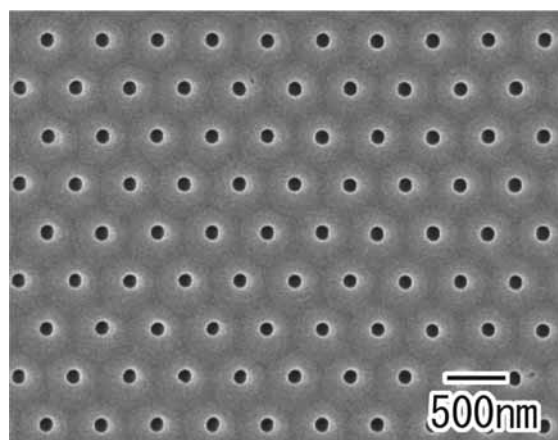


図2 高規則性ポーラスアルミナ

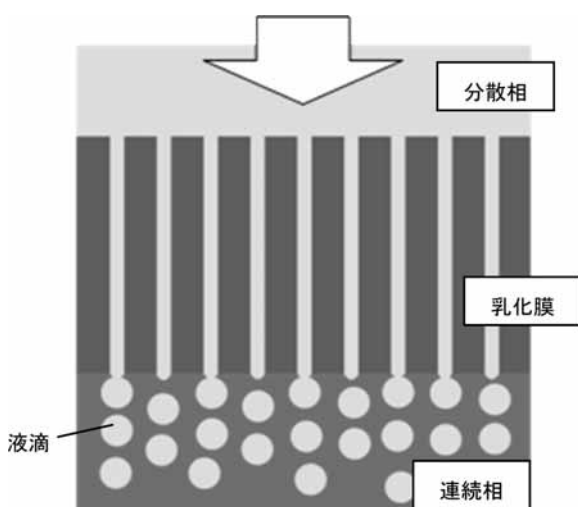


図1 膜乳化法による単分散エマルションの形成

図3には、本検討で得られたポリマー粒子の典型的なSEM像を示す。実験には、細孔径を220nmに調節したポーラスアルミナを用いた。SEM像より、サイズの均一な球形粒子が形成されている様子が観察された。

図4は、図3に示した微粒子の粒度分布を示したものである。図4に示した粒度分布は、SEM観察の結果より、1000個以上の微粒子のサイズを測定することで求めたものである。得られた粒度分布より、粒子の平均粒子径は418nmであることがわかった。また、粒子サイズのばらつきを示す相対標準偏差の値は9.6%であった。

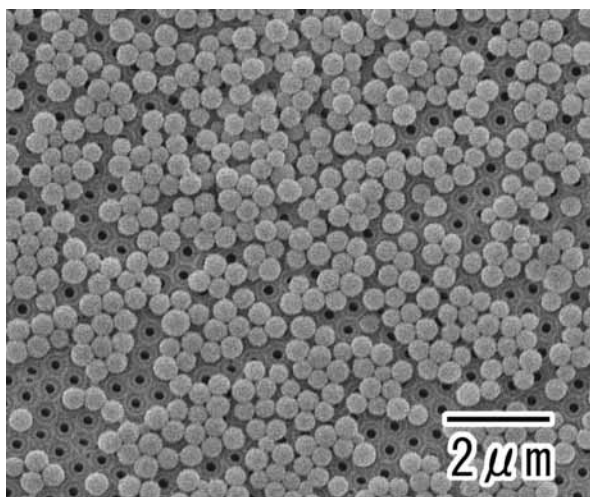


図3 膜乳化プロセスで形成した単分散ポリマー微粒子

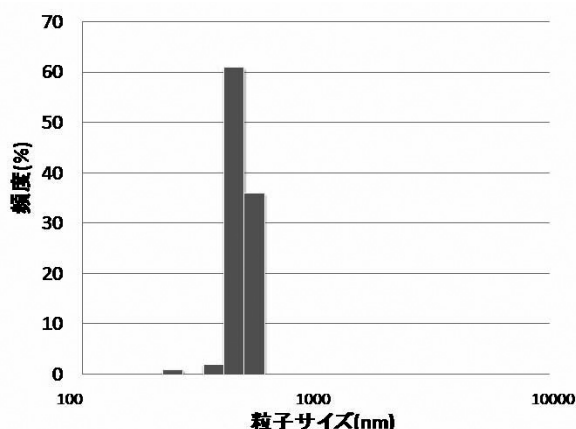


図4 ポリマー微粒子の粒度分布

3. 単分散無機系微粒子の形成

これまでに述べてきたように、光硬化性樹脂を用いた膜乳化法によりサイズ均一性に優れたポリマー微粒子の形成が可能であることが確かめられた。そこで、用いる分散相溶液を変化させることで、単分散無機系微粒子の形成を試みた結果を次に示す。実験には、ポーラスアルミナの細孔に対し十分に小さいサイズの無機系ナノ粒子が分散したゾル溶液を用いた。ゾル溶液を界面活性剤を溶解した油相中に押し出し、液滴を形成したのち乾燥固化することで、単分散無機系微粒子を形成した。

図5には、本検討で得られた無機系微粒子の観察結果を示す。実験には、TiO₂ゾル溶液を用いた。図5に示したSEM像は、膜乳化法により作製した微粒子をフィルター

上にトラップし観察したものであるが、サイズ均一性に優れたTiO₂微粒子が形成されている様子が観察された。このことから、本手法では、膜乳化によって形成された単分散エマルションが、サイズ均一性を保持したまま乾燥された結果として、単分散な固化粒子が形成されたものと考えられる。

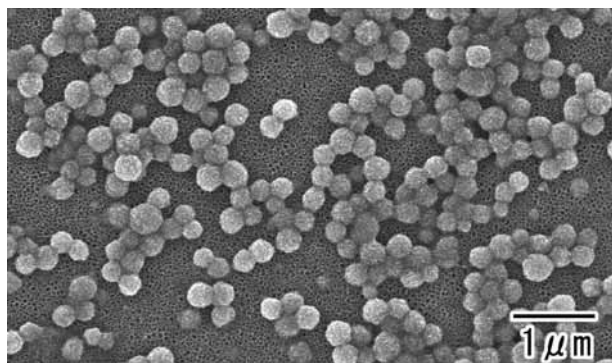


図5 膜乳化法により形成された単分散TiO₂微粒子

4. まとめ

高規則性ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスにより、サイズ均一性に優れたエマルションの形成が可能であることが確かめられた。また、得られた液滴に固化処理を施すことにより、単分散なポリマー粒子や無機系粒子の形成が可能であることが確認された。ポーラスアルミナの細孔径は、作製条件を変化させることにより制御可能であることから、本手法によれば、所望のサイズに制御された単分散固化粒子の形成が可能であると考えられる。また、より微細な細孔を有するポーラスアルミナを用いれば、100nm以下の単分散微粒子の形成も可能となると期待できる。

【参考文献】

1. T. Nakashima, M. Shimizu, and M. Kukizaki, *Key Eng. Mater.* **1991**, 61, 513.
2. T. Kawakatu, Y. Kikuchi, and M. Nakajima, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1997**, 74, 317.
3. T. Yanagishita, Y. Tomabechi, K. Nishio, and H. Masuda, *Langmuir* **2004**, 20, 554.

業 績

【原著論文】

1. T. Yanagishita, K. Nishio, and H. Masuda
Polymer Through-Hole Membrane Fabricated by Nanoimprinting Using Metal Molds with High Aspect Ratios
J. Vac. Sci. tech. B, **25**, L35 (2007).
2. T. Yanagishita, N. Kumagai, K. Nishio, and H. Masuda
Nanoimprinting Using Highly Ordered Anodic Porous Alumina with Reduced Hole Periods
J. Photopolymer Sci. Tech., **20**, 569 (2007).
3. M. Harada, S. Murata, T. Yanagishita, H. Sugimura, K. Nishio, H. Masuda
Patterning of Self-Assembled Thin Films Using VUV Irradiation through Anodic Porous
Chem. Lett., **36**, 1266 (2007).
4. T. Yanagishita, k. Yasui, T. Kondo, Y. Kawamoto, K. Nishio, and H. Masuda
Antireflection Polymer Surface Using Anodic Porous Alumina Molds with Tapered Holes
Chem. Lett., **36**, 530 (2007)
5. H. Oshima, H. Kikuchi, H. Nakao, T. Kamimura, T. Morikawa, K. Matsumoto, J. Yuan, S. Ishio, K. Nishio, H. Masuda, and K. Itoh
Dynamic Write/read Characteristics of Alumina Nanohole Patterned Media with a Soft Underlayer Measured with a Perpendicular Magnetic Head
IEEE Trans. Magn. **43**, 2148 (2007).
6. H. Oshima, H. Kikuchi, H. Nakao, K. Itoh, T. Kamimura, T. Morikawa, K. Matsumoto, T. Umada, H. Tamura, K. Nishio, and H. Masuda
Detecting Dynamic Signals of Ideally Ordered Nanohole Patterned Disk Media Fabricated Using Nanoimprint Lithography
Appl. Phys. Lett. **91**, 22508 (2007).
7. Y. Wada, T. Yanagishita, and H. Masuda
Geometries of Ordered Porous Alumina and Surface Metals Conferring Surface-assisted Laser Desorption/ionization of Biomolecules
Anal. Chem., **79**, 9122 (2007).
8. Y. Kanai, Y. Nakai, Y. Iwai, K. Nishio, H. Masuda, and Y. Yamazaki
Auger electrons emitted from nitrogen ions passing through a metallic microcapillary
J. Phys., **58**, 335 (2007).
9. T. Kondo, F. Matsumoto, K. Nishiho, and H. Masuda
Surface Enhanced Raman Scattering on Ordered Au Nanodot Arrays Prepared from Anodic Porous Alumina Mask
Chem. Lett. **37**, 466 (2008).
10. T. Yanagishita, K. Nishio, and H. Masuda.
Two Dimensional Photonic Crystal Composed of Ordered Polymer Nanopillar Arrays with High Aspect Ratios Using Anodic Porous Alumina Templates
Appl. Phys. Exp., **1**, 012002 (2008).
11. K. Nishio, T. Yanagishita, S. Hatakeyama, M. Maekawa, and H. Masuda.
Fabrication of Ideally Ordered Anodic Porous Alumina with Large Area by Vacuum Deposition of Al onto Mold
J. Vac. Sci. tech. B, **26**, L10 (2008).
12. H. Oshima, H. Kikuchi, H. Nakao, K. Itoh, T. Morikawa, H. Tamura, K. Nishio, and H. Masuda
Magnetic Nanodot Array Formation by Exfoliation of Sputter-Deposited Magnetic Thin Films
Appl. Phys. Exp., **1**, 054001 (2008).

【書籍】

1. 益田秀樹, 西尾和之 (分担)
微細加工と表面機能 ナノ・マイクロ構造による光学, 摩擦, めれ等の機能実現, リアライズ理工センター, P. 190-197 (2007).
2. 益田秀樹 (分担)
自己組織化ナノマテリアル, 情報技術センター, (2007).
3. 益田秀樹, 西尾和之 (分担)
有機・無機・金属ナノチューブ非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開, フロンティア出版, P. 254-258, (2008).
4. 益田秀樹, 西尾和之 (分担)
多孔体の精密制御と機能・物性評価, サイエンスアンドテクノロジー, P. 71-75 (2008).

【口頭発表】

1. 益田秀樹
アルミナナノホールアレーにもとづくバイオセンシングデバイス
第 68 回分析化学討論会, 2007 年 5 月, 栃木
2. 益田秀樹
アルミナナノホールアレーの形成と微細加工への応用
日本応用磁気学会第 154 回研究会, 2007 年 5 月, 東京
3. T. Yanagishita, N. Kumagai, K. Nishio, and H. Masuda
Fabrication of Polymer Nanostructures with High Aspect Ratios by Nanoimprinting Using Anodic Porous Alumina
211th Electrochemical Society Meeting (2007.5 USA)
4. 和田芳直, 柳下 崇, 益田秀樹
表面支援レーザー脱離イオン化のための多孔アルミナ試料板における規則性細孔構造と表面金属
第 55 回質量分析総合討論会, 2007 年 5 月, 広島
5. 佐藤崇文, 佐藤貴弥, 田村淳, 和田芳直, 柳下崇, 益田秀樹
マトリックスフリープレートによる合成ポリマーのレーザー脱離イオン化
第 55 回質量分析総合討論会, 2007 年 5 月, 広島
6. 佐藤崇文, 佐藤貴弥, 田村淳, 和田芳直, 柳下崇, 益田秀樹
プラチナ蒸着したポーラスアルミナプレートによるマトリックスフリーレーザー脱離イオン化
第 55 回質量分析総合討論会, 2007 年 5 月, 広島
7. 柳下 崇, 益田 秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナを用いたモスアイ型反射防止構造 (I) -モスアイ構造形成の基礎
昆虫ミメティクスとナノマテリアル, 2007 年 6 月, 宮城
8. 魚津 吉弘, 柳下 崇, 益田 秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナを用いたモスアイ型反射防止構造 (II) -製造プロセスの検討
昆虫ミメティクスとナノマテリアル, 2007 年 6 月, 宮城
9. 益田秀樹
アルミナナノホールアレーの形成とナノインプリントへの応用
2007 年度第 2 回ナノインプリント技術研究会 荷電粒子ビームの工業への応用第 132 委員会第 176 回研究会, 2007 年 6 月, 東京
10. T. Yanagishita, N. Kumagai, K. Nishio, and H. Masuda
Nanoimprinting Using Highly Ordered Anodic Porous Aluminum with Reduced Hole Periods
第 24 回フォトポリマーコンファレンス, 2007 年 6 月, 千葉
11. H. Kikuchi, H. Oshima, H. Nakao, K. Itoh, and H. Masuda
Alumina Nanohole Patterned Media, The 4th Asia Forum on Magnetism
National Yunlin University of Science & Technology, 2007 年 7 月, Taiwan
12. 前川弘明, 島山 翔, 菊池英幸, 中尾 宏, 大島弘敬, 伊藤健一, 西尾和之, 益田秀樹
r- θ 系 EV 描画によるインプリント用モールドの作製とアルミナナノホールアレー形成への応用
第 68 回応用物理学会学術講演会 2007 年 9 月, 北海道
13. 近藤敏彰, 石井智紘, 西尾和之, 益田秀樹
ポーラスアルミナマスクを用いた 30 nm 周期 Au ナノドットアレイの作製と光学特性
第 68 回応用物理学会学術講演会 2007 年 9 月, 北海道
14. 近藤敏彰, 西尾和之, 益田秀樹
Au ナノ微粒子 3 次元規則配列における微粒子間ギャップの制御と SERS 特性
第 68 回応用物理学会学術講演会 2007 年 9 月, 北海道
15. 原田真宏, 村田 直, 西尾和之, 益田秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナマスクにもとづく生体関連分子微細パターンの形成
第 68 回応用物理学会学術講演会 2007 年 9 月, 北海道
16. 熊谷奈緒子, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹
陽極酸化プロセスにもとづくナノインプリント用光透過性モールドの作製
第 68 回応用物理学会学術講演会 2007 年 9 月, 北海道
17. 原田真宏, 孫 香姫, 西尾和之, 益田秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナにもとづく生体関連分子微細規則配列構造の形成
2007 年電気化学秋季大会 2007 年 9 月, 東京
18. 近藤敏彰, 夏井竜一, 西尾和之, 益田秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナを用いた三次元規則配列構造体の作製と光学特性
2007 年電気化学秋季大会 2007 年 9 月, 東京
19. 藤村 涼子, 柳下 崇, 西尾 和之, 益田 秀樹
ポーラスアルミナを用いた膜乳化による単分散ポリ

- マ-素粒子の作製
第 60 回コロイドおよび界面化学討論会 2007 年 9 月, 長野
20. 柳下 崇, 藤村 涼子, 西尾 和之, 益田 秀樹
高規則性ポーラスアルミナを用いた膜乳化による無機系単分散ナノ素粒子の作製
第 60 回コロイドおよび界面化学討論会 2007 年 9 月, 長野
21. 益田 秀樹, 木村 哲, 柳下 崇, 西尾 和之
陽極酸化プロセスにもとづく中空多孔性単離微粒子の作製
第 60 回コロイドおよび界面化学討論会 2007 年 9 月, 長野
22. 益田秀樹, 和田芳直
アルミナナノホールアレーにもとづく表面支援レーザー脱離イオン化
日本化学会 第 1 回関東支部大会(2007)2007 年 9 月, 東京
23. 中尾宏, 菊地英幸, 大島弘敬, 馬田孝博, 田村浩晃, 伊藤健一, 西尾和之, 益田秀樹
ダイレクトインプリントによる秩序配列アルミナナノホールパターンディスクメディアの作製と記録再生評価
第 31 回日本応用磁気学会学術講演会 2007 年 9 月, 東京
24. 大島弘敬, 菊地英幸, 中尾宏, 上村拓也, 森河剛, 松本幸治, 馬田孝博, 田村浩晃, 王涛, 石尾俊二, 西尾和之, 益田秀樹, 伊藤健一
ナノインプリントリソグラフィ法による秩序配列ナノホールパターンディスクメディアの作製と動的再生信号の検出
第 31 回日本応用磁気学会学術講演会 2007 年 9 月, 東京
25. 柳下 崇, 遠藤剛英, 西尾 和之, 益田 秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナを用いたナノインプリントによる規則性ガラス表面の形成
第 27 回表面科学講演大会, 2007 年 11 月, 東京
26. T. Yanagishita, R. Fujimura, K. Nishio, and H. Masuda,
Preparation of monodisperse nanoparticles by membrane emulsification using anodic porous alumina, 2007 MRS fall meeting, 2007 年 11 月, Boston
27. T. Kondo, K. Nishio, and H. Masuda,
Fabrication and optical properties of cross-striped ordered arrays of Au nanoparticles in anodic porous alumina, 2007 MRS fall meeting, 2007 年 11 月, Boston
28. 大村純平, 原田真宏, 西尾和之, 益田秀樹
- 間隔を制御した微小電極アレーの作製と電気化学特性
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
29. 遠藤剛英, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹
ナノインプリントプロセスによる TiO₂ ピラーアレー構造の高スループット形成
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
30. 近藤敏彰, 夏井竜一, 西尾和之, 益田秀樹
陽極酸化ポーラスアルミナを用いた金属酸化物ナノ粒子の三次元規則配列構造の作製
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
31. 村田 直, 原田真宏, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹
ポーラスアルミナにもとづく規則ナノピラーアレーの作製と DNA 分離への応用
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
32. 西尾和之, 近藤敏彰, 益田秀樹
パープルゴールド (Al₂Au) のアノード酸化による Au ナノ粒子の形成と光学特性
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
33. 柳下 崇, 熊谷奈緒子, 西尾和之, 益田秀樹
光透過性ポーラスアルミナモールドの作製と光インプリントへの応用
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
34. 柳下 崇, 前島有加里, 藤村涼子, 西尾和之, 益田秀樹
高規則性ポーラスアルミナを用いた膜乳化プロセスにもとづく単分散無機系ナノ粒子の形成
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
35. 森下翔斗, 渡邊正義, 柳下 崇, 西尾和之, 益田秀樹
ポーラスアルミナにもとづくナノポーラスカーボンの作製
電気化学第 75 回大会, 2008 年 3 月, 山梨
36. 柳下 崇, 遠藤剛英, 西尾和之, 益田秀樹
高規則性ポーラスアルミナを用いたナノインプリントによる無機系規則構造の形成
第 55 回応用物理学関係連合講演会, 2008 年 3 月, 千葉
37. 近藤敏明, 福島達郎, 西尾和之, 益田秀樹
金マイクロナノ階層構造の作製と SERS 応用
第 55 回応用物理学関係連合講演会, 2008 年 3 月, 千葉

【特許】

- (1)国内特許出願 10 件
(2)国外特許出願

重点研究室 ナノフォトバイオグループ

重点研究室 ナノフォトバイオグループ

グループリーダー 鈴木 孝治

【基本構想】

汎用性の高い小型分析機器としての高感度光検出型バイオセンサの開発が目的である。現場（その場）で測定できる環境計測用途、および臨床検査などがベッドサイドで測定可能な臨床検査機器として使用できる装置開発を目標とする研究を行った。

研究開発の特徴は、高感度が期待できるエバネッセント励起の光増強蛍光検出法と、電子励起を可能にする表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を試料物質検出のための励起源として導入する点にある。このことにより、蛍光情報と SPR 情報の両検出が可能になり、新たなバイオセンサを実現できる。

1. 平成19年度の研究目的

本研究開発を進めるために、下記に示す研究開発項目を、慶応義塾大学（鈴木・齋木・三木・チツテリオおよび関連する院生）と㈱テクノメディカの協力により主に実施した。研究予算は KAST のほか、平成 18, 19 年度 NEDO のプロジェクトを受託して行った。

1) 光増強マルチ検出モード小型光学装置設計技術開発

2) 金属ナノ基板光増強センサチップの製作技術開発

以下に研究内容を記す。

2. 平成19年度の研究成果

平成 19 年度の主要な研究成果は以下に列挙するとおりである。

1) 光増強マルチ検出モード小型光学装置設計技術開発（鈴木・テクノメディカ）

ベースとなる基本的な機器設計を実施し、エバネッセント波を励起光として、蛍光および SPR が測定できるベース機器を 1 台試作開発した。

開発装置を完成させる過程で光学系の設定および検出性能を確認するために、蛍光色素を用いての光学測定を実施した。蛍光色素にはカルセインブルー（励起波長； $\lambda_{Ex}=360$ nm、蛍光波長； $\lambda_{Em}=445$ nm）を用いた。蛍光測定サンプルには、カルセインブルーの水溶液（ $100 \mu\text{mol}/\ell$ ）を調整し、この溶液を段階的に希釈して、検量用の試料として用いた。光源には、紫外線 LEDKASSKA として NS360L-5RLO（波長：360 nm メーカー：エピテックス）を使用した。また、プリズム一体型セルとして、BK-7（高屈折率ガラス）を材料とした台形型レンズを試作して使用した。このプリズムセルの上に測定サンプルを $50 \mu\ell$ 滴下し、蛍光スペクトルを測定して評価した。試作機器の光学的測定のための初期性能を確認できたので、続いて光学系、測定部および検出部の最適化や詳細設計を実施した。それにより測定感度の増強、測定の安定化等を進め、高感度光検出型バイオセンサの開発のための要素技術に関する研究開発として蛍光測定機器を試作した。

試作蛍光測定機器の基本性能を確認する目的で、蛍光色素による光学測定を実施した。蛍光色素には CyTM 5.5 Mono NHS ESTER（励起波長； $\lambda_{Ex}=675$ nm、蛍光波長； $\lambda_{Em}=694$ nm）を用いた。測定サンプルには、CyTM 5.5 Mono NHS ESTER 水溶液（ $10 \mu\text{mol}/\ell$ ）を調整し、この溶液を段階希釈して、検量用の溶液とした。専用のセンサーデバイスを作製し、ここに測定サンプルを導入し、蛍光強度を測定して評価したところ、実用上十分な検出感度を有していた。

2) 金属ナノ基板光増強センサチップの製作技術開発（鈴木・三木・齋木・チツテリオ）

ガラス基板上（全面）に銀鏡反応をベースに銀ナノ粒子を析出させるセンサ基板作製技術を開発し、評価した。まず (a) 硝酸銀溶液に、アンモニア水溶液を沈殿がなくなるまで加えた後、分散剤を添加する。これを銀ナノ粒子溶液と呼ぶこととする。(b) 銀ナノ粒子溶液に、還元剤であるヒドラジンを加えると同時に、ガラス基板を溶液中に浸漬すると、ガラス基板表面への銀ナノ粒子の析出が開始する。ガラス基板上に析出した銀ナノ粒子は 10-50nm で粒子が均一に析出する。総製作時間は 15 分であり、極めて安価、短時間のプロセスである。

銀ナノ粒子センサ基板を評価するために、代表的な蛍光色素のローダミン 6G による蛍光スペクトル測定および蛍光増強サイト観察をおこなった。作製した銀ナノ粒子センサ基板上に、 $10\text{mM}/1$ 、 $100 \mu\text{M}/1$ 、 $10\text{nM}/1$ の溶液を滴下、乾燥させた後、蛍光スペクトル（蛍光増強ラマンスペクトル）を測定した。この結果、ガラス基板上での $10\text{mM}/1$ のローダミン 6G の信号と比較し、格段に大きな蛍光信号が得られた。増強度は極めて大きく、およそ 10 の 6 乗であった。このように極めて大きい蛍光増強がみられた。

本研究開発が目指す SPR デバイスは金属ナノ粒子基板では、センサー基板上での光の 3 次元的な局在と増強（ホットスポット）を利用する。ホットスポットの観察にあたっては通常、蛍光分子を基板上に適当に分散させた乾燥状態の試料を使用する。しかしこの場合、ホットスポットに蛍光分子が偶然配置された場合にのみ信号が得られたため、

基板の評価方法としては適切でない。溶液中で蛍光分子をブラウン運動させ、あらゆる配置を通してホットスポットを観察する必要がある。ただし、光が局在している領域からは非常に強い信号が得られるが、他の大部分の領域からの蛍光は大きな背景光となって測定感度を低下させてしまう。そこで、これらの問題に向けて、ホットスポットを観察する技術を確立すべく、近接場光学プローブを用いたナノ領域蛍光相関分光法の開発に取り組んだ。

まず、作製された銀プラズモン基板の基本性能をエバネッセント照明蛍光顕微鏡観察を組み上げて評価した。測定用の試料は、銀鏡反応による銀プラズモン基板上にローダミン 6G 溶液を滴下し、カバーガラスで覆うことによって作製した。蛍光励起用の光源には Nd:YVO4 固体レーザー第 2 高調波を使用し、全反射配置で照明した。プラズモン基板からの発光分布を CCD カメラ上に結像し、その時間変化を計測した。個々のホットスポットについて、励起光強度と蛍光信号強度の関係を調べたところ、励起光強度の増大とともに、蛍光信号強度が非線形に増大することが確認された。これは、不確定ではあるが、ホットスポットにおける光電場により蛍光分子がトラップされている（励起強度の増大によりホットスポットにおける滞在時間が長くなり、結果的に蛍光信号強度が大きくなる）という可能性を示唆している。

センサチップ内に銀ナノ粒子を有する検出サイトを製作するためには、銀ナノ粒子を局所的に析出させる必要がある。そこで、自己組織単分子膜 (SAM) のマイクロコンタクトプリント法によるガラス基板上へのパターニングを利用した銀ナノ粒子の局所析出法を開発した。マイクロコンタクトプリント法は、ポリマーなどで成型された鋳型に SAM を塗布し、基板に物理的に押し付けることにより、SAM を転写、パターニングするトップダウンプロセスである。光学機器を用いないため、安価にナノメートルサイズの微細なパターニングができる。本研究ではガラス基板上に単分子膜を形成するオクタトリクロロシラン (OTS) を用いた。OTS をパターニング後、銀ナノ粒子を析出させることで、SAM が無い場所のみ銀ナノ粒子が局所的に析出する。このプロセスの成否はマイクロコンタクトプリント法による SAM のパターニングに依存しており、特に、コンタクトプリント後、基板を加熱することにより SAM の成膜を促進することが最も重要であることがわかった。ナノインプリント用モールドから、サブマイクロメートルのパターンを持つ PDMS 鋳型を製作し、これを用いて OTS をコンタクトプリントすることで、数百ナノメートル角型の銀ナノアイランド製作にも成功した。この基板は表面プラズモン共鳴法 (SPR) への応用が期待される。

銀ナノ基板光増強センサチップに加えて、より高感度を期待した安価な金ナノ基板光増強センサチップ開発を行った。銀は表面が速く酸化されるが、金では安定であるため、現状では金基板の方がよく使われている。

光増強を実現するため、金基板にナノパターンを作製することが有効であるが、通常はリソグラフィ法や電子ビーム描画法などで作製されている。これらの方法では、低

スループット、高コストであることが課題である。それに対して、インクジェットプリンターは高スループット、低コストな技術として知られているのでこれを選択した。

まず、センサー用途の金基板をインクジェットプリンター技術により作製することを試みた。金ナノ粒子基板作成用の金のインクとして、さまざまな溶媒を試したが、最適であったテトラデカンを溶媒とした金ナノ粒子を用いた。金ナノ粒子は有機被覆物により保護されているため、ガラス基板上ではよく分散された状態になるため、インクジェットプリンターで吐出可能である。300℃以上の加熱により被覆物は蒸発し、金の凝集が起こることにより、粒径は大きくなる。加熱が終わると、蛍光増強が起こると考えられる 10 ~ 50nm にまで達する。

蛍光増強現象を確認するために 2 つのアプローチをとった。Qdot 585 (585 nm に最大蛍光波長を有する蛍光色素) の水溶液中で金基板とガラス基板上の蛍光強度を比較することと、Qdot をポリマー中に分散させ、その溶液をスピニングにより、金基板上で膜にして蛍光強度を比較することである。両アプローチとも金基板上の蛍光強度がガラス基板上の蛍光強度よりも強くなることが確認された。

蛍光増強を起こすためには、蛍光色素と金の間に 10 ~ 20 nm の距離が必要とされている。今回用いた Qdot 585 は、ポリエチレングリコール PEG で約 20 nm 被膜されている。乾燥後の顕微鏡像で増強されていることから、この PEG が今回、スパーサーとして機能した。この金基板作製技術は蛍光センサーチップの低コストな大量生産法に活用することが期待できる。

ナノ蛍光相関分光法の開発

齋木 敏治

1. はじめに

蛍光相関分光法(Fluorescence Correlation Spectroscopy 以下 FCS)は、溶液中に分散する蛍光粒子の局所的な拡散係数や濃度といった他の方法では得られない情報を取得することができる蛍光分光法である[1]。FCS では通常、共焦点顕微鏡下で溶液中に微小な光スポット(観察領域)を形成し、ブラウン運動に起因する観察領域中の蛍光強度の揺らぎに対して統計的解析をおこなう。例えば自己相関関数は揺らぎの平均的な振幅、時間スケールを反映し、これらの値から蛍光粒子の拡散係数や濃度を知ることができる。ただし、観察体積中の蛍光粒子数は十分な揺らぎが観測できる程度に少数である必要があり、通常の顕微鏡下での FCS では溶液の濃度がピコモラー～ナノモラーの範囲となるように、試料を十分に希釈して測定をおこなわなくてはならない。このため、これまで酵素など生体分子を測定する場合、本来の生体内環境とは大きく異なる低濃度で測定せざるを得なかった。

そこで本研究では、近接場光学顕微鏡(Near-field Scanning Optical Microscope、以下 NSOM)用の開口型光ファイバプローブを使用し、観察領域を大幅に微小化することにより、高空間分解能かつ高濃度溶液に適用可能な新しい FCS 技術を開発することを目的とする。

NSOM プローブを用いた FCS は高空間分解能での光学像の取得と特定の位置での粒子の運動の観察が同時に可能となる。また、微小観察領域を実現する他の方法と異なり、測定位置に関する制限が無く、任意の位置で測定可能というメリットを持っている。しかしこれまでのところ NSOM プローブを利用した FCS については報告がない。これは、プローブの光透過効率が低いことと、光ファイバからの背景光が無視できないことの二つの原因による。そこでわれわれは、光ファイバからの発光の影響を抑えるよう蛍光色素、蛍光フィルターの組み合わせを慎重に選択し、また、透過効率の非常に高い2段テーパー型プローブ[2,3]を用いることで、局所励起・局所集光モードにおいても十分な感度で FCS 測定を行うことに成功した[4]。異なる半径を持つ二つの粒子の拡散係数の違い理論値と比較することで測定の有効性を確認した。

2. 実験と結果

2.1 蛍光粒子とフィルターの選定

前述のとおり、プローブを用いた FCS の測定感度は光ファイバからの発光、ラマン散乱の影響を受け低下する。本実験

ではその影響を抑えるために光ファイバの発光・ラマンスペクトルを測定し、その影響を抑えるように蛍光粒子と蛍光フィルターを選定した。光ファイバの発光スペクトルは透過型の回折格子と CCD カメラによる簡易分光系を構築し測定した。図1に光ファイバの発光・ラマンスペクトルを示す。

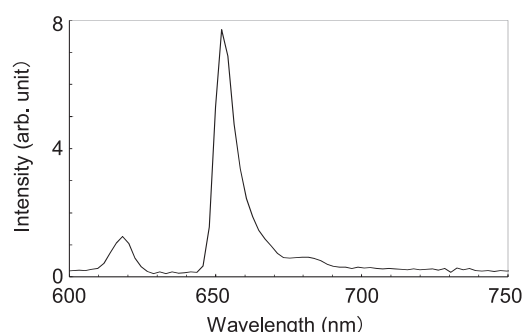


図1 光ファイバからの背景光

この結果を考慮し、690～740nmの範囲の蛍光を取得することとし、観察粒子として Invitrogen 社の蛍光ビーズ T8878、T8870 を選定した。これらはポリスチレンビーズ中に数種の蛍光色素をドープしたもので、励起波長から大きく長波長にシフトした蛍光を発する特徴を持っている。直径はそれぞれ 44nm、100nm である。本実験ではこれらを水中に分散させた溶液を室温で測定した。

2.2 測定方法

実験系の模式図を図2に示す。ヘリウムネオンレーザー(波長 632.8nm)をファイバプローブ後端にカップリングし、プローブ先端に開口径程度の広がりを持つ近接場光を発生させた。近接場光の領域に存在する蛍光粒子が発する蛍光を再びプローブ開口により集光した。ノッチフィルターとバンドパスフィルターによって励起光、ならびにファイバからの発光を除去した。

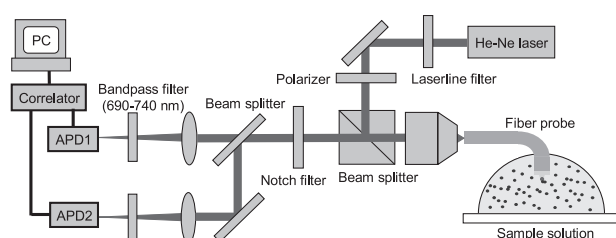


図2 近接場 FCS 測定配置図

蛍光信号はビームスプリッターで2つに分けられ、2台のAPDで検出した。検出された蛍光強度の時間変化に対し、相関器によって相互相関関数を計算した。2つの検出器を用いて相互相関関数を測定した理由は、自己相関測定では検出器固有のアフターパルスがグラフをゆがめてしまうためである。結果の解釈は自己相関関数の場合と同様におこなうことができる。

3. 考察及び今後の展望

得られた測定結果を図3に示す。□及び△がそれぞれ直径44 nm、100 nmのビーズの相互相関関数である。それぞれのグラフは遅延時間が0のときの値が1となるように規格化されている。これらのデータを、ガウシアンプロファイルをもつ観測領域を仮定した以下のモデル曲線によってフィッティングした。

$$G(\tau) = \frac{1}{N} \left(1 + \frac{\tau}{\tau_D}\right)^{-1} \left(1 + \frac{\tau}{K^2 \tau_D}\right)^{-1/2} + 1$$

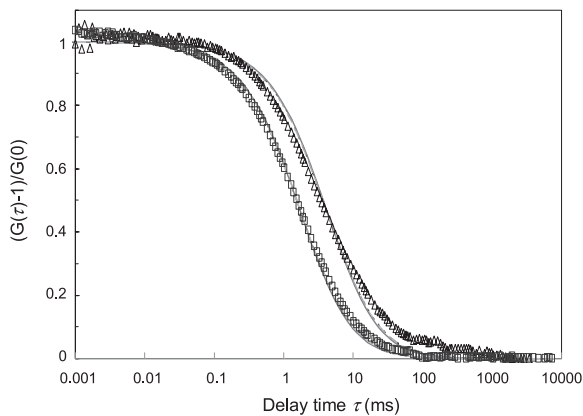


図3 蛍光ビーズに対して測定した相互相関関数

τ_0 は横方向の拡散時間、 N は観察領域内の平均粒子数、 K は観察領域形状の縦横比をそれぞれあらわしている。本測定では近接場プローブを用いているため、その観察領域の形状はガウシアンプロファイルから大きくずれており、 K の妥当な数値を見積もるには詳細なシミュレーションを必要とする。ここでは、いくつかの K の値を仮定してフィッティングをおこなった。フィッティングの結果は図3の曲線で示している。 K の値にかかわらず、2種類のビーズに対する τ_0 の比はほぼ一定値(=0.42)となっている。ストークス・アインシュタインの関係式より、拡散時間の比はビーズサイズの比となることが予想され、実際、サイズ比0.44と良い一致を示している。以上より、近接場プローブを用いたFCS測定が正常におこなわれていることが確かめられた。

今後は観察領域の形状、大きさを含め、より定量的な情報を引き出せるよう、測定データの蓄積と計算機シミュレーションをおこなう。またこれらと並行して、本測定技術を界面現象や細胞の観察へと応用していく。

【参考文献】

1. R. Rigler and E. L. Elson ed., *Fluorescence Correlation Spectroscopy: Theory and Applications* (Springer-Verlag, Berlin, 2001).
2. T. Saiki, S. Mononobe, M. Ohtsu, N. Saito, and J. Kusano, *Appl. Phys. Lett.* **68**, 2612 (1996).
3. T. Saiki and K. Matsuda, *Appl. Phys. Lett.* **74**, 2773 (1999).
4. M. Suzuki and T. Saiki, submitted to *Applied Physics Letters*.

金属ナノ基板光増強センサチップの製作

三木 則尚

1. はじめに

近年環境物質や抗体、がんマーカーなどを高感度に、かつ現場やベッドサイドなどその場（オンサイト）にて検出することができる生化学分析システムが注目を集めている。ナノフォトバイオグループでは、高感度が期待できるエバネッセント励起の光増強蛍光検出法と、電子励起を可能にする表面プラズモン共鳴(SPR)法を試料物質検出のための励起源とする高感度光検出バイオセンサの開発を目指している。蛍光情報と SPR 情報両方の検出は、ユーザーからの強いニーズである。

三木はこのうち銀ナノ粒子、および検体ハンドリングをおこなうマイクロ流体素子を備えたバイオセンサチップの開発に従事した。光増強蛍光や SPR の増強度は、金属ナノ構造に極めて強く依存する。例えばナノ粒子を用いた場合、増強に最適なサイズは 10~100 ナノメートルと言われている。このサイズを半導体回路や MEMS の微細加工に用いられるフォトリソグラフィにより実現するためには、極めて高額な機器が必要となり、それに伴いバイオセンサチップが実用化に耐えないほど高価になってしまう。我々のグループでは、銀鏡反応を利用した非真空液相プロセスにより、極めて安価にかつ均一性よく銀ナノ粒子を析出させるプロセスをすでに開発している。コストおよびスループットの面で、フォトリソグラフィを用いるいわゆるトップダウンプロセスに対して大きな優位性を有する。本年度は、当プロセスに自己組織単分子膜のパターニングを組み合わせることにより、銀ナノ粒子を局所的に、検出サイトにのみ析出させるプロセスの開発、さらには、検体をハンドリングするマイクロ流路および電極の製作プロセスを開発し、銀ナノ粒子を有するバイオセンサチップのプロトタイプを実現した。

2. 実験と結果

2.1 銀ナノ粒子局所析出プロセス

センサチップ内に銀ナノ粒子を有する検出サイトを製作するためには、銀ナノ粒子を局所的に析出させる必要がある。そこで、自己組織単分子膜 (SAM) のマイクロコンタクトプリント法によるガラス基板上へのパターニングを利用した銀ナノ粒子の局所析出法を開発した(図1)。マイクロコンタクトプリント法は、ポリマーなどで成型された鋳型に SAM を塗布し、基板に物理的に押し付けることにより、SAM を転写、パターニングするトップダウンプロセスである。光学機器を用いないため、安価に微細なパターニングができる。本研究ではガラス基板上に単分子膜を形成するオクタトリクロロシラン (OTS) を用いた。

OTS をパターニング後、銀ナノ粒子を析出させることで、SAM が無い場所にのみ銀ナノ粒子が局所的に析出する。このプロセスの成否はマイクロコンタクトプリント法による SAM のパターニングに依存しており、特に、コンタクトプリント後、基板を加熱することにより SAM の成膜を促進することが最も重要であることがわかった。

図2に示すように、購入したナノインプリント用モールドから、サブマイクロメートルのパターンを持つPDMS鋳

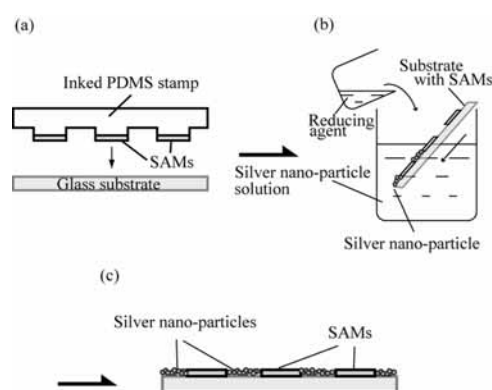
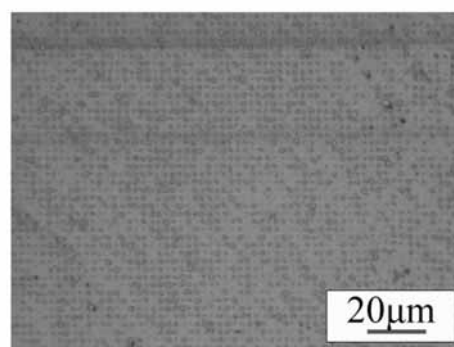
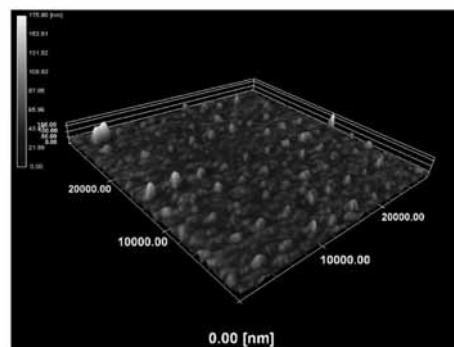


図1. 銀ナノ粒子局所析出プロセス



(a)



(b)

図2. 銀ナノアイランド (a) 光学顕微鏡写真 (b) AFM 写真

型を製作し、これを用いて OTS をコンタクトプリントすることで、 $1\mu\text{m}$ 角以下の銀ナノアイランド製作にも成功した。この基板は表面プラズモン共鳴法 (SPR) への応用が期待される。

2. 2 銀ナノ粒子を有するバイオセンサチップ

開発した銀ナノ粒子の局所析出プロセスと、金電極のバターニングおよび PDMS 構造体の接合プロセスを用い、検出サイトに加え、検体操作のためのマイクロ流路や電極を有するセンサチップを実現した。図 3 に製作プロセス、図 4 に製作したバイオセンサチップの写真を示す。マイクロシリンジポンプを用い、マイクロ流路内にサンプルを導入し電気泳動により検体を分離、濃縮することが可能である。尚、本センサチップの製作においては、上述したようにガラス基板上に OTS をバターニングするだけでなく、金電極上にも銀が析出しないようオクタデカンチオール (ODT) を新たにバターニングした。イソプロパノール中で正電荷を帯びるローダミン 6G を検体とし、その効果を証明した。図 5 に示すように、電気泳動による検体誘導により、濃度が上昇し信号強度が増加した。本研究の最終目標である、超高感度、オンサイト計測が可能、金属ナノ基板光増強センサチップの実現に向けた最初のプロトタイプである。

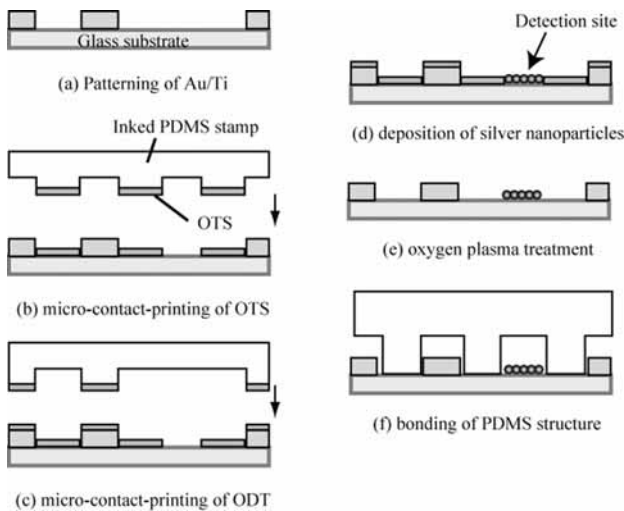


図 3. 銀ナノ粒子を含むバイオセンサチップ製作プロセス

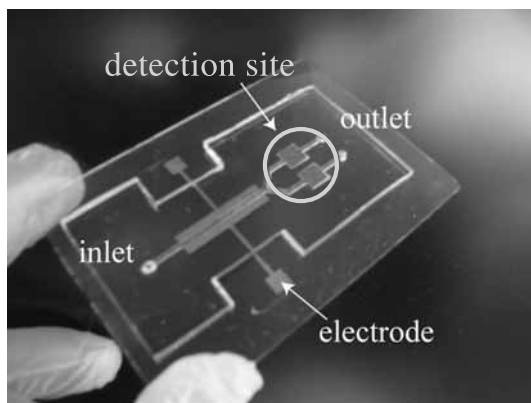


図 4. 製作したバイオセンサチップ

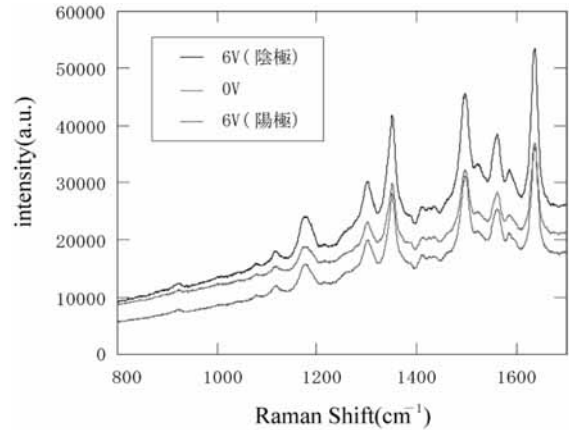


図 5. 電気泳動により検体誘導後のラマンスペクトル

3. 考察及び今後の展望

以上、本研究においては、ボトムアップ手法である銀ナノ粒子の析出プロセスと、トップダウン手法である SAM のマイクロコンタクトプリント法によるバターニングを組み合わせることにより、超高感度およびオンサイト計測を実現する金属ナノ基板光増強センサチップのプロトタイプを実現した。従来の手法に比べ、コスト、スループットに優れた製作手法を開発したと言える。特に開発した手法は、これまでに研究開発されてきた様々なバイオセンサチップ製作手法と極めて互換性が良いため、より高機能なバイオセンサチップへの発展が期待される。また銀ナノ粒子からなるナノアイランドは、表面プラズモン共鳴法への応用も期待されるものである。

センサチップのさらなる高感度化のためには、銀ナノ粒子配列の最適化と、最も信号増強度が高いナノ粒子間隙への検体トラップを実現する必要がある。本研究では SAM を銀ナノ粒子のパターニングに用いているが、このとき銀ナノ粒子は SAM が無い部分のガラス基板上に析出する。すなわち、SAM がパターニングされている場所は銀ナノ粒子の間隙となる。よって SAM に検体をトラップできる機能性タンパク質、相補 DNAなどを固定することで、増強度が高いホットスポットに検体をトラップすることができる。現在は、まず SAM のマイクロコンタクトプリント法によるパターニングの最適化を行っている。これにより銀ナノ粒子を、nm オーダーの間隙を持ちながら単層で析出するように制御する。その後、検体トラップ機構を組み込み、かつマイクロ流体要素を有するセンサチップ内に作りこむことで、超高感度オンサイト金属ナノ基板光増強センサチップを実現する。

業績

【原著論文】

1. R. Kubota, K. Nakashima, D. Mizuno, T. Saiki, M. Sakai, K. Matsuda, and T. Ishizuka, "Near-infrared near-field photoluminescence imaging spectroscopy of exciton localized states in GaInNAs/GaAs quantum wells due to nonuniform distribution of nitrogen", *J. Nanophotonics*, 1, 011592 (2007).
2. N. Hosaka, M. Obata, M. Suzuki, T. Saiki, K. Takeda and M. Kuwata-Gonokami, "Nano-sized crystallites of charge-transfer complex of 9-methylanthracene and 1,2,4,5-tetracyanobenzene for bright and optically anisotropic fluorescent probes", *Appl. Phys. Lett.*, 92, 113305 (2008).
3. T. Saiki "Nano-optical Visualization of Quantum States Confined in Nanostructures", International 21st Century COE Symposium on Atomistic Fabrication Technology 2007, October 15-17, Osaka (2007). 【INVITED】
4. K. Suzuki, "Chemical Sensors Based on Chemical Sensing Probes and Devices", Pittcon 2008, March 3, New Orleans, USA (2008). 【Session Invited】
5. M. Suzuki and T. Saiki, "Fluorescence Correlation Spectroscopy at High Concentration Using Apertured Fiber Probes", The 6th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, June 13-17, Yellow Mountain, China (2007).

【総説】

1. 齋木敏治, 「量子ドットにおけるナノスケールでの光と電子の相互作用」, 固体物理 第42巻, 第11号, pp. 815-822 (2007).
2. 齋木敏治, 「ナノスケール光学が拓く新たな計測技術」, M&E, 2007年5月号 (2007).

【書籍】

1. T. Saiki, "Near-field optical spectroscopy of single quantum constituents" in *Applied Scanning Probe Methods IX*, edited by B. Bhushan, H. Fuchs, and M. Tomitori, Springer, pp. 351-372 (2007).
2. 齋木敏治, "近接場光学顕微鏡による単一ナノ蛍光体分光", 「ナノ蛍光体の開発と応用」, シーエムシー出版, pp. 75-87 (2007).
3. 齋木敏治, "近接場光学顕微鏡によるナノ分光測定", 「ナノテクのための物理入門」, 菅原康弘, 粉川良平編, 共立出版, pp. 111-124 (2007).

【口頭発表】

1. T. Saiki, R. Kubota, K. Nakashima, and D. Mizuno "Near-infrared Near-field Imaging Spectroscopy of Semiconductor Quantum Structures for Optical Communication Devices" The 7th Pacific Rim Conference Lasers and Electro-Optics, August 26-31, Seoul, Korea (2007). 【INVITED】
2. T. Saiki, "Near-Field Fluorescence Correlation Spectroscopy at High Concentration", 2007 Japan-Germany Nanophotonics Seminar, September 24-28, Yonago (2007). 【INVITED】
3. T. Saiki "Nano-optical Visualization of Quantum States Confined in Nanostructures", International 21st Century COE Symposium on Atomistic Fabrication Technology 2007, October 15-17, Osaka (2007). 【INVITED】
4. K. Suzuki, "Chemical Sensors Based on Chemical Sensing Probes and Devices", Pittcon 2008, March 3, New Orleans, USA (2008). 【Session Invited】
5. M. Suzuki and T. Saiki, "Fluorescence Correlation Spectroscopy at High Concentration Using Apertured Fiber Probes", The 6th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, June 13-17, Yellow Mountain, China (2007).
6. M. Suzuki and T. Saiki, "Fluorescence Correlation Spectroscopy using a Probe for Near Field Scanning Optical Microscopy", KEIO International Symposium on Photonics and Molecular Therapy, Keio University Hospital, 6-7 August, Tokyo (2007).
7. R. Kubota, K. Nakashima, D. Mizuno, T. Saiki, M. Sakai, K. Matsuda and T. Ishizuka, "Near-infrared Near-field Imaging Spectroscopy of Localized Electronic States due to Composition Fluctuation in GaInNAs Quantum Wells", The 7th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics, August 26-31, Seoul, Korea (2007).
8. K. Kurooka, K. Deguchi, and N. Miki, "Site-Selective Deposition of Silver Nano Particles for Surface Enhanced Raman Scattering," 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, MicroTAS 2007, October, Paris, France (2007)
9. M. Suzuki and T. Saiki, "Fluorescence Correlation Spectroscopy at High Concentration Using Apertured Fiber Probes", 10th Workshop on FCS and related methods, November 26-28, Sapporo (2007).
10. 齋木敏治, 「ナノ光学と近接場光学顕微鏡の基礎」, マイクロ・ナノスケールの熱物性とシステムデザイン第5回研究会, 東京, 2007年5月
11. 齋木敏治, 「近接場光プローブ顕微分光の新たな展開」, 日本学術振興会光エレクトロニクス第130委員会研究会, 東京, 2007年5月

12. 齋木敏治, 「近接場イメージング分光による GaNAs, GaInNAs における局在電子状態の解明」, 日本顕微鏡学会第 63 回学術講演会, 新潟, 2007 年 5 月
13. 鈴木基彦, 齋木敏治, 「近接場プローブを用いた蛍光相関分光法の開発」, ナノオプティクス研究グループ第 16 回研究討論会, 神戸, 2007 年 7 月
14. 黒岡克仁, 三木則尚, “銀鏡反応を利用した表面増強ラマン分光用銀微粒子基板の開発” ナノオプティクス研究グループ第 16 回研究討論会予稿集, 神戸, 2007 年 7 月
15. 小幡昌宏, 鈴木基彦, 齋木敏治, 福田浩章, 山口隆行, 「蛍光相関分光法を用いた微小開口プローブの評価 (2)」, 第 68 回 応用物理学会学術講演会, 札幌, 2007 年 9 月
16. 中島幸次, 久保田良輔, 水野大, 齋木敏治, 佐久間芳樹, 臼杵達哉, 「1.55 μ m 帯発光 InAs/InP 単一量子ドットの近接場分光」, 第 68 回 応用物理学会学術講演会, 札幌, 2007 年 9 月
17. 久保田良輔, 中島幸次, 水野大, 齋木敏治, 佐久間芳樹, 臼杵達哉, 「InAs/InP 量子ドットにおける InAs 濡れ層の近接場イメージング分光」, 第 68 回 応用物理学会学術講演会, 札幌, 2007 年 9 月
18. 鈴木基彦, 齋木敏治, 「近接場ファイバースコープを用いた蛍光相関分光法」, 日本分光学会顕微分光部会シンポジウム, 東京, 2007 年 10 月
19. 齋木敏治, 「近接場イメージング分光による局在電子状態の解明」, 日本学術振興会半導体界面制御技術第 154 委員会第 60 回研究会, 東京, 2007 年 10 月

重点研究室 光触媒グループ

重点研究室 光触媒グループ

グループリーダー 藤嶋 昭

【基本構想】

本グループは、光触媒技術に関する研究、光触媒オープンラボおよび光触媒ミュージアムの運営について活動を行っている。

光触媒技術に関する研究では、光触媒として実用的に使用されている酸化チタンをベースとして光触媒活性を向上させることを目的とした基礎研究および光触媒技術の実用化を目指した応用研究などを行っている。平成19年度は企業との共同研究、NEDOプロジェクトおよび文部科学省・振興調整費による日中共同研究などに注力した。特に企業との共同研究では光触媒を使用したオフセット印刷用PS版への応用研究において実用可能な技術を確認したこと、また光触媒を用いた空気清浄機付人工観葉植物の開発を進め製品化の目処が立ったことが成果として挙げられる。

光触媒オープンラボでは光触媒製品の性能評価機器を企業や大学等への開放利用サービス、また光触媒技術情報誌を編集し会員への発行を行っており、光触媒分野の研究開発や商品開発などに貢献できるよう活動を行っている。光触媒業界では現在光触媒性能評価方法に関するJIS制定が進められており、そのJISの試験方法に沿った試験設備の整備を進めている。また可視光応答型光触媒に関するJIS標準化委員会においてJIS制定のための標準化活動も行っている。

光触媒ミュージアムでは光触媒の原理や効果をデモ機や応用製品の展示などにより解りやすく解説し、関連企業だけでなく一般の消費者の方々にも光触媒の技術や効果を理解していただき、光触媒の普及を目指し健全な光触媒産業の発展に寄与することを目的として活動している。光触媒技術に関する技術相談、地域小中学校などへの出前授業、また夏休み期間中には光触媒実験教室の開催など積極的な光触媒の普及活動および地域への貢献を目指している。

光触媒市場は急速に成長しつつあり今後も大幅な成長が予測されている。その市場が拡大していくためには可視光応答型光触媒の研究開発や光触媒性能評価基準の制定などが必要不可欠となっている。このような市場動向に基づいた研究開発、NEDOやJIS標準化委員会などへの参画、光触媒実験教室の開催や出前授業などによる地域への貢献を遂行していく。

1. 平成19年度の研究目的

当グループは光触媒技術に関する基礎研究および応用研究を行い、光触媒分野における技術の向上および光触媒技術を用いた実用化を目指した応用研究を遂行することで光触媒業界の更なる進展に寄与することを研究目的とする。そのために企業との共同研究、文科省科学技術振興調整費による日中共同研究、NEDOプロジェクトなど積極的に取り組んで研究を遂行している。光触媒グループとして3年目となる平成19年度は、以下の各項目を重点項目として研究活動を推進した。

(1) 酸化チタンナノチューブの研究

酸化チタン光触媒の光触媒活性を向上させることを目的として陽極酸化法による酸化チタンナノチューブに注目し、ナノチューブの生成条件および光触媒活性などの評価を行った。また、光触媒ナノチューブの応用としてオフセット印刷への適用について検討した。

(2) 超親水性/超撥水性パターニングの研究

酸化チタン膜は光照射により超親水性を発現する。この上に超撥水性薄膜を形成させることで超親水性/超撥水性のパターニングを形成することができる。この技術を確認し、オフセット印刷への応用を図っていく。

(3) ZnOを用いた絶縁体上への金属微細配線の形成

ガラス等の絶縁体に金属メッキを行う場合、その絶縁体と金属間の接合強度、作製プロセスの煩雑さなどの問題がある。光触媒の一つである酸化亜鉛を用いてインクジェット方式によりガラスなどに直描パターニングしてコーティングし、無電解金属メッキを施すことで安価で簡便な接合強度の高い金属メッキを得ることを目的とし、そのプロセスの確認および物性評価を行った。

(4) 感光性金属酸化物の合成とその応用研究

チタンアルコキシドなどの金属アルコキシドにβジケトンを追加することにより安定なキレート環構造を形成し、ゲル膜としての制御が可能となる。ゾルゲル法を利用した感光性金属酸化物ゲル膜についてその技術確認を行い、ゲル膜の物性を評価する。更にこの技術を応用し機能性材料への応用研究を検討する。

(5) 低反射率/セルフクリーニングガラスに関する研究

ベーマイト[Al(O)OH]は焼成することによりアルミナとなり硬い膜が得られる。このベーマイトと酸化チタン光触媒を用いて薄膜を形成させ、低反射でセルフクリーニング性を併せ持つ薄膜への応用について検討した。

(6) BDD電極/光触媒ハイブリッド系での水質浄化試験

水質浄化への応用研究として、BDD（ボロンドープダイヤモンド）電極と光触媒のハイブリッド系での水質浄化試験を試みた。

(7) 酸化チタン/ペーマイト系超親水性/超撥水性パターンニングの形成

酸化チタン薄膜上に自己組織化単分子膜を用いて酸化チタン光触媒とペーマイトを前駆体とするアルミナからなる超親水性/撥水性パターンニングの新規の機能性材料について作製条件や機能特性などを検討した。

(8) 太陽光照射での光触媒による水質汚染物質の光分解

環境に負荷をかけないことを目指し、太陽光エネルギーを利用した光触媒による水質浄化技術について光触媒や担持体の最適条件などについて検討した。

(9) 企業との共同研究

企業との共同研究において、光触媒技術の応用研究を検討した。特に、平成19年度は酸化チタン光触媒と撥水性単分子膜を用いた親水性/撥水性パターンニング技術のオフセット印刷への応用研究に注力した。

また、光触媒を用いた空気清浄機を組み込んだ人工観葉植物について実用化を目指した研究開発を行った。

(10) 科学技術振興調整費による日中共同研究

「環境にやさしい水質浄化技術の研究開発」の課題でBDD（ボロンドープダイヤモンド）電極による電気化学酸化分解と光触媒による光酸化分解のハイブリッド系での水質浄化技術の確立を目的とする。平成19年度は水質浄化試験機を製作し応用研究を行った。

(11) NEDO プロジェクト

NEDO プロジェクトの「環境社会構築型光触媒産業創成プロジェクト」に KAST として下記3グループが参画し、研究開発を遂行している。

- ①「光触媒材料の性能評価試験」(村上 G)
 - ②「酸化チタン光触媒を用いた撥水性表面の新機能開発」(中島 G)
 - ③「抗ウイルス・抗菌性能評価方法の確立」(窪田 G)
- 本プロジェクトは主に可視光応答型光触媒の光触媒効果を従来の10倍に向上させることを目標とし、平成19年度にキックオフされた。

2. 平成19年度の研究成果

以下に挙げるのは、平成19年度の具体的な研究成果であり、詳細については各研究員の報告書を参照されたい。

2-1. 研究成果

(1) 酸化チタンナノチューブの研究

図1のように陽極に金属チタン箔、陰極に白金を用いて0.01M NaSO₄の電解質を含んだ水溶液中にフッ化水素を添加し陽極酸化することによって、チタン箔表面に酸化チタンのナノチューブ皮膜を得た。陽極酸化条件の検討結果、0.5%フッ化水素水溶液中、チタン箔に20Vの電圧を印加し、6時間の陽極酸化により図2に示すように外径100nm、長さ17μmのナノチューブが得られた。

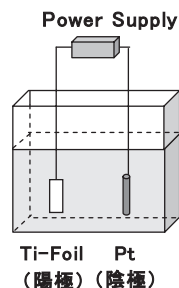


図1. 陽極酸化試験

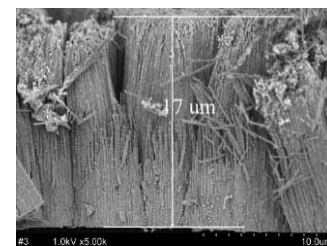


図2. 酸化チタンナノチューブ

このナノチューブの光触媒活性をアセトアルデヒドの光分解法により評価した結果、図3に示すように酸化チタン微粒子と比較して光触媒活性が25%程度向上することが解った。

また、この技術の応用として、オフセット印刷技術への応用が見込まれ、そのためのスケールアップ試験および印刷テストを行った結果、印刷が可能であることが解った。

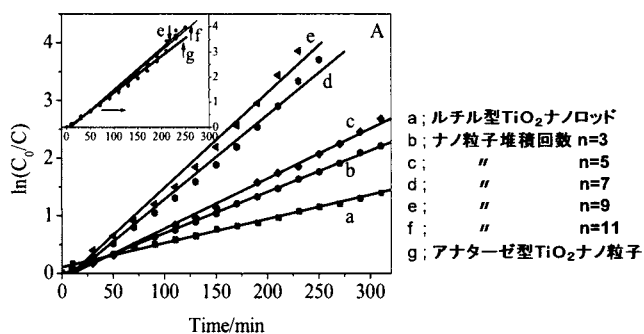


図3. ナノチューブの光触媒活性評価

(2) 超親水性/超撥水性パターンニングの研究

ガラス等基板上にTiO₂をコーティングし、その上にODP (octadecylphosphonic acid)などの撥水性モノレイヤー薄膜(SAM)を形成させ、フォトマスクを用いてUV照射することにより照射部のSAMを分解除去して、超親水性/超撥水性のパターンニングを得た。この技術を応用して企業との共同研究においてオフセット印刷への応用研究を進めた。オフセット印刷への応用研究では図4に示すように陽極酸化アルミ板を基材としてTiO₂をコーティングし、ODP形成後、パターンニングのためにフォトマスクの代わりに水性インキをインクジェットにより直接パターンニングする方法を取った。印刷テストは印刷業者でのオフセット印刷機を使用して量産ベースでの印刷テストを行い、モノクロ印刷および4色カラー印刷(図5)が十分可能であることが解った。この技術に関し、特許を11件申請している。

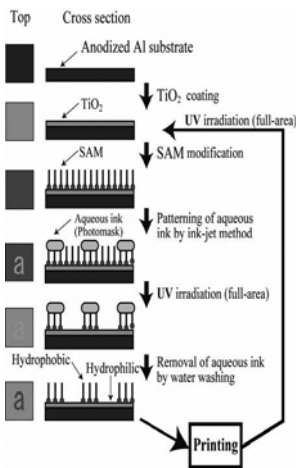


図4. 印刷プロセス



図5. カラー印刷結果

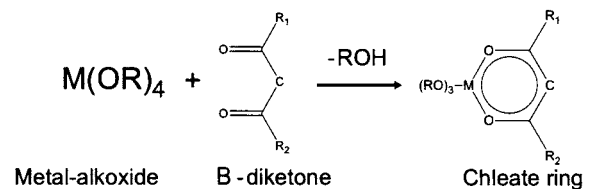


図8. 反応式

(3) ZnOを用いた絶縁体上への金属微細配線の形成

ガラス基板に撥水性に表面改質しインクジェット法により硝酸亜鉛を塗布し、焼成処理することにより直描のZnOパターンを形成させる。更にPd活性し、無電解Cuメッキ処理を行うことでガラス基板上にCuメッキパターンが得られた。そのプロセスを図6に示す。パターンングとして線幅4.5 μmの配線パターンの試作に成功した。図7に作成したCuメッキ配線パターンとメッキの厚みと線幅の結果を示す。

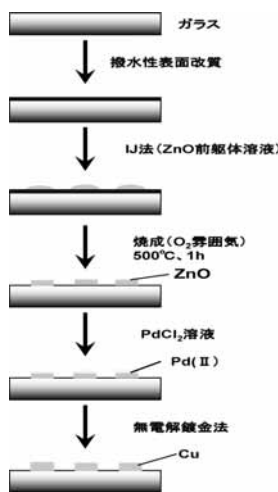


図6. ZnO/Cu形成プロセス

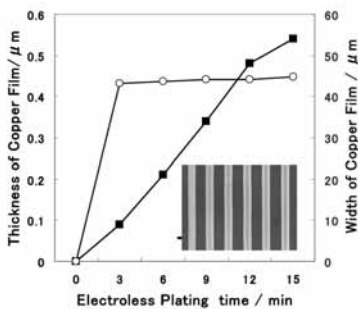


図7. Cu配線パターンとCu膜厚

(4) 感光性金属酸化物の合成とその応用

金属アルコキシドをβジケトンで化学修飾したキレート環構造膜は紫外線照射により膜が硬化するという感光特性を持つ。その反応式を図8に示す。Siウェハ等の基板に酸化チタン感光性ゲル膜を塗布し、フォトマスクを用いてUV照射することによりゲル膜がキレート環の開裂により硬化される。その後、硝酸水溶液でエッチング処理し、500℃で焼成することにより酸化チタンの線幅10 μmのラインパターンングを得た。今後更に、Ag-TiO₂薄膜の光電流の評価、光触媒活性評価など検討を進めていく。

(5) 低反射率/セルフクリーニングガラスに関する研究
ガラス板上にペーマイト [Al (OH)₃] および酸化チタンを順次コーティングし、これを数回繰り返し積層した後、500℃で焼成処理することで、酸化チタンとアルミナの複合薄膜が得られた。この複合膜の光線透過率を測定した結果、図9に示すように光線透過率が96%でガラスのみの場合(92%)と比較して数%向上することが解った。

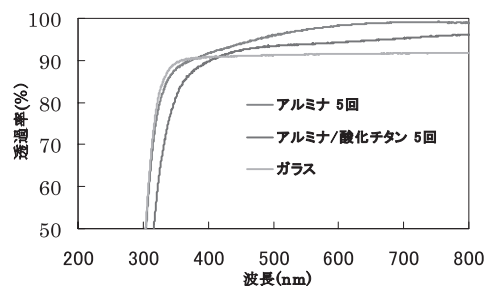


図9. 光線透過率測定結果

この複合物の光線透過率が向上するメカニズムはペーマイトを焼成し生成したアルミナ薄膜の構造がポーラス状になっており(図10)、これが光線透過率を向上させる要因となっていることがわかった。

また、得られたアルミナ/酸化チタン薄膜にオレイン酸を塗布し、UV照射することによって接触角を測定した結果、図11に示すように超親水性を示し、セルフクリーニング性が可能であることが解った。

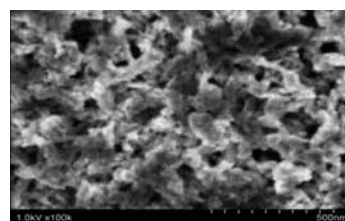


図10. アルミナ薄膜表面

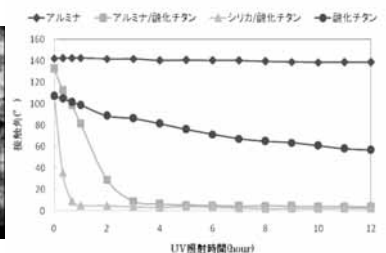


図11. 接触角測定結果

(6) 酸化チタン/ペーマイト系超親水性/超撥水性パターンニングの形成

図12に示すようにSi基板に酸化チタンおよび自己組織化単分子膜であるODS (octadecyltrineoxy silane) を施し、フォトマスクを使用してUV照射により親水性/撥水性パターンングを形成させた。次にペーマイト水溶液をディップコートすることにより親水性部にのみペーマイトを処理し、500℃で加熱処理する。このときXRD分析結果からペーマイトはγ-Al₂O₃に

なっていることが確認された。

更にODSを施しUV照射することにより酸化チタン露出部のODSが酸化分解除去され超親水性/超撥水性パターンニングが得られた。図13に作成した線幅5μmのラインパターンを示す。

アルミナ面のODS部は接触角165°の超撥水性を示し、UV照射10日後でも超撥水性は維持され、撥水性を安定的に維持することが解かった。

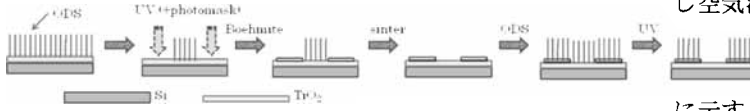


図12. 親水性/撥水性パターンニングプロセス

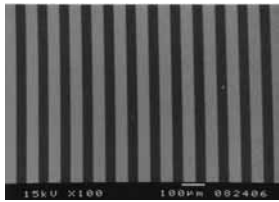


図13. 線幅5μmラインパターンニング

(7) 太陽光照射での光触媒による水質汚染物質の光分解

本研究は科学技術振興調整費による「環境にやさしい水質浄化技術の研究開発」の一環として取り組んだ。

環境に負荷をかけないことを目指し、太陽光エネルギーを利用して光触媒による水質浄化について検討した。実験に当っては図14に示すような小型光触媒水質浄化試験機を試作し、光触媒活性効率が

高くなるような光触媒や担持体の種類などについて最適条件など検討した。

水質汚染モデル物質としてメチレンブルーを用いて太陽光照射下での光触媒によるメチレンブルーの光分解について分光光度計を用いて定量分析した。担持体として一般に使用されているセラミックフィルターを比較として、安価で入手できるガラスウールやアルミナボールなどを選定し、光触媒を担持しメチレンブルーの光分解試験の結果、図15に示すようにガラスウールが最もメチレンブルー分解効率が高いことが解った。

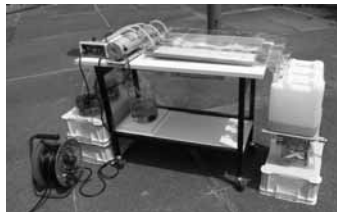


図14. 水質浄化試験機

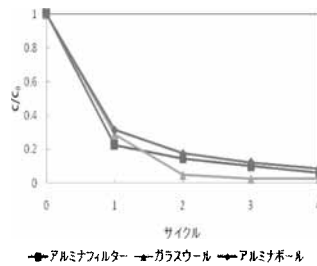


図15. 担持体の選定

(8) 空気清浄機付人工観葉植物の研究開発

企業との共同研究において、室内空気浄化を目的として植木鉢に光触媒を用いた空気清浄機を組み込んだ人工観葉植物を研究開発した。開発のポイントは植木鉢に組み

込めるコンパクトタイプで空気浄化効率の高い空気清浄機であること、および製造コストを極力抑えることが重要課題であった。特に製造コストを抑えるために光触媒を担持する材料の選択を検討し、リサイクル発泡ガラスに注目してその適用を試みた。リサイクル発泡ガラスの種類、大きさおよび酸化チタン光触媒の種類など最適条件を検討した後、試作した空気清浄機に組み込み、更に空気清浄機を鉢の中に組み込み、更にその上に人工観葉植物をセットし空気清浄機付人工観葉植物とした。

試作した空気清浄機付人工観葉植物を図16に示す。それを1m³の密封槽内にセットしアセトアルデヒドガスを封入し空気清浄機を運転することにより、槽内のアセトアルデヒド濃度を検知管にて定量分析した。その結果を図17に示す。1m³の空間で20ppm濃度のアセトアルデヒドが60分で、60ppm濃度の場合では約2時間で浄化



図16. 空気清浄機付人工観葉植物

今後は製品化に向けた検討を進めていく。

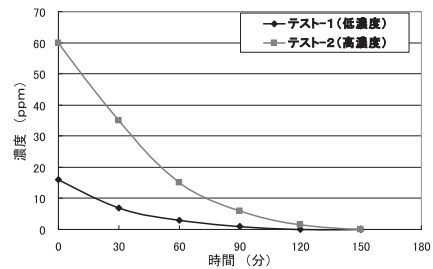


図17. アセトアルデヒド除去試験結果

(9) 環境にやさしい水質浄化技術の研究開発

文部科学省科学技術振興調整費による日中共同研究で、日中の共通課題として「水質浄化」を取り上げ、水質汚染物質のポロンドープダイヤモンド(BDD)電極による電気化学酸化分解および光触媒による光酸化分解のハイブリッド系での水質浄化を研究課題として取り組んでいる。共同研究体制として国内ではKASTおよび横浜市立大学、中国では中国科学院理化技術研究所、同化学研究所および中国東南大学の共同研究体制とし、各機関での研究および中国から研究者をKASTに招聘するなどして研究を遂行している。

平成19年度は本プロジェクトの2年目で応用研究を主に行った。BDD電極および光触媒を用いて実用化を目指した水質浄化の応用試験を行い、それぞれ水質浄化試験機を製作した。

今後はこの水質浄化試験機を用いて実用化試験およびハイブリッド系での試験を行っていく。

(10) 超撥水表面での空気層保持能力の検討

超撥水性表面が水に浸された場合、微細な凹凸構造に空

気が保持され、水と固体表面の間に空気層を形成する。これは、水と固体表面との間の相互作用を低下させ、粘性抵抗力の発生を抑制する役割をもつ。各種送液管（流路）の内壁に粘性抵抗を低減させるために超撥水処理が施された状態を想定し、各送液条件（流速・圧力・液体の粘性・表面張力）において空気層の保持能力評価を可能にした、計測原理と方法を確立した。

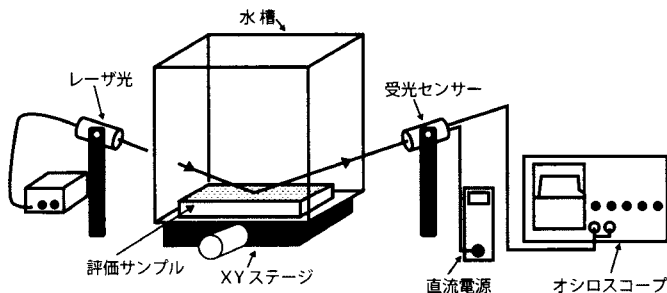


図 18. 気層保持評価のための実験装置の概要

(11) 固液界面の液体の速度勾配の可視化による評価方法の検討

液滴転落時の内部流動の可視化による研究成果から、液滴の転落時には「すべり」と「回転」の流動現象が存在し、「すべり」の割合が大きい程、転落速度が大きいことが明らかにされている。この「すべり」の存在は、各固体表面と水の界面での粘性抵抗力の違いにより、水の運動性に大きく影響することを示唆することから、液滴の転落性及び流動現象に与える粘性の影響について精査した。

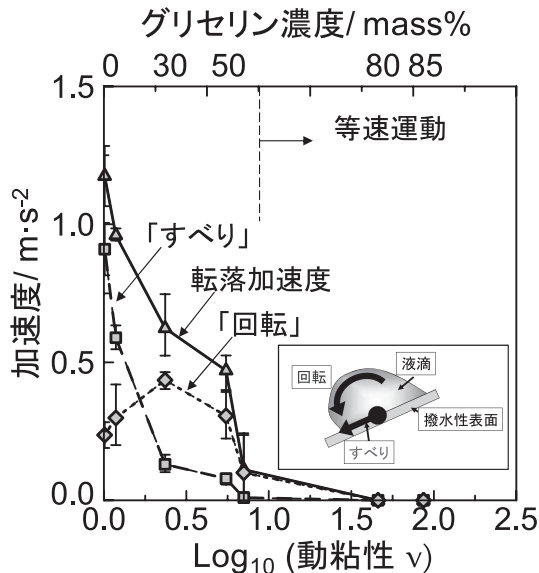


図 19. グリセリン/水混合系での液滴の転落挙動

2-2. 光触媒オープンラボ

光触媒オープンラボでは光触媒性能試験機器の利用サービスや光触媒技術情報誌の編集・提供などを主に行っている。原則的に会員制をとっており、平成19年度末現在で27会員となっている。またオープンラボ利用件数は年間で27件であり、対前年比13%減であった。

空気浄化やセルフクリーニングなど光触媒評価方法のJIS制定が整備されてきており、JIS試験方法に則った試験装置の整備を進めている。平成19年度はアセトアルデヒドおよびトルエンを対象とした空気浄化性能試験装置の整備を行った。

(独)製品評価技術基盤機構(JNLA)からJIS 1701-1「光触媒材料の空気浄化性能試験方法—窒素酸化物の除去性能」に関する評価機関認定のための試験を行い、平成20年度に認定される見込み。

また、現在日本ファインセラミックス協会が主催している可視光応答型光触媒のJIS標準化が進められており、その委員会に参画しNOx除去試験条件等の検討を行っている。

2-3. 光触媒ミュージアム

平成19年度の光触媒ミュージアムの実績は以下のとおりであった。括弧内は平成18年度の実績を示す。

- ①来館者数 ; 6,765名(7,204名)
- ②開設からの累計 ; 28,944名
- ③団体見学件数 ; 113件(99件)
- ④取材件数 ; 12件(12件)

来館者数の推移は図20に示すように対前年比6%減であった。また、団体見学件数は対前年比14%の増加であった。

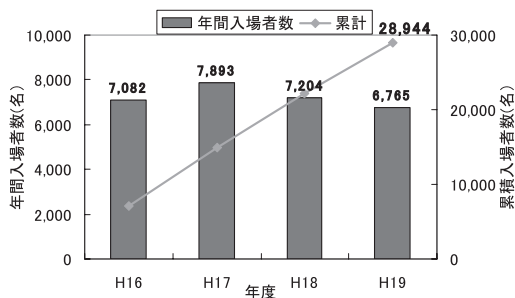


図 20. 来館者数推移

平成19年度の活動として企画展を4回実施した。その中で夏休み期間中(平成19年7月27日~8月28日)に小中学生・一般の方を対象に「光触媒おもしろ実験教室」を開催した。この企画は第3回目となり、期間中延べ8回の実験教室を実施し、累計で739名の参加者があり、非常に大盛況であった。平成20年度も開催の予定。

その他企画展として平成19年9月~平成20年3月にかけて川崎市居住できりえ作家の「藤田正俊氏のきりえ展」を、また平成20年3月17日~3月31日にかけて「春休み企画展“花粉症対策と光触媒を体験してみよう”」を開催し、地域社会への貢献および光触媒の普及に努めた。

Highly Ordered TiO₂ Nanotube Arrays with Controllable Length for Photoelectrocatalytic Degradation of Phenol

Zhaoyue Liu

1. Introduction

Since the first report on photo-splitting of water on a single-crystal TiO₂ electrode by Fujishima and Honda¹, extensive research has shown that TiO₂ is an excellent material for photodegradation of organic pollutants in water.² While many of such studies have been carried out on suspended or immobilized TiO₂ materials by photocatalytic (PC) means, there has been great interest in the photoelectrocatalytic (PEC) degradation of organic pollutants with TiO₂ nanoparticulate films immobilized on conductive substrates. In the latter case, photogenerated electrons can be effectively extracted to the outer circuit by applying a positive bias across the TiO₂ film, which results in the improved separation of photogenerated electron-hole pairs and the better use of photogenerated holes. TiO₂ particulate film made of three-dimensional networks of interconnected nanoparticles shows a porous surface and a quite large surface area. However, the kind of film suffers from the structural disorders and vast grain boundaries, which bring obstacles to the electron transport and affect the charge separation efficiency. These drawbacks make the TiO₂ particulate film far from an ideal PEC material, and restrict its application in PEC process.

It has been reported that highly ordered TiO₂ nanotube arrays with a large internal surface area can be conveniently prepared by a potentiostatic anodization of Ti foils.³⁻⁸ Resembling with a perpendicular ZnO nanowire structure, the ordered nanotube architecture is possible to provide a unidirectional electric channel for the transport of the photogenerated electrons. Therefore, TiO₂ nanotube array seems to be a good PEC material for water purification applications. Some reports have concerned on its potential application as an electrode material for PEC degradation of organics pollutants. However, no information was available about the dependence of the PEC activity for degrading pollutants on the length of the nanotube arrays. In this paper, we investigated the PEC degradation of phenol using highly ordered TiO₂ nanotube arrays with controllable length, and studied the recombination effects in the long nanotube arrays. It was found that the present nanotube array displayed a remarkably improved PEC activity comparing with a P25 particulate film.

1.1 Preparation of the nanotube arrays. Highly ordered TiO₂ nanotube arrays were prepared by a potentiostatic anodization in a two-electrode electrochemical cell. A 0.25-mm-thick titanium foil with

a size of 1 cm × 5 cm (99.7%, Adrich) was used as a working electrode and a platinum foil with a size of 2 cm × 2 cm served as a counter electrode. The interval between working electrode and counter electrode was about 2 cm. The voltage was applied by a DC power supply (Model E3612A, Agilent Technologies). A short TiO₂ nanotube array was formed by anodizing the Ti foil in 40 ml of 0.5 %wt HF solution (Wako chemicals) at 20 V for 20 min, same with the reported method.^{3,4} The length of the nanotube array could be increased to over ten micrometers at same applied voltage by using 40 ml of organic electrolyte, which showed a dependence on the anodization time. The present organic electrolyte was 0.27 M ammonium fluoride (97.0%, Wako chemicals) in formamide (98.5%, Wako Chemicals) containing 3 % volume Milli-Q water, similar with the report of Grimes et al. with only a slight change of water content.^{5,7} Broken nanotubes and other debris were formed generally on the surface of the nanotube array, which could be removed by washing the samples in the isopropanol (Wako Chemicals) ultrasonically. The crystallization of TiO₂ was realized by annealing the as-prepared film at 500 °C under air ambient for 3 h.

1.2 Photoelectrocatalytic Experiment. The PEC degradations of phenol were carried out in a standard three-electrode configuration with a Pt rod counter electrode and a saturated Ag/AgCl reference electrode. The working electrode was the TiO₂-nanotube-array or TiO₂-nanoparticle on titanium foil with a geometric area of 1.9 cm². A copper wire was attached on the backside of the titanium foil using conductive paste (D-550, Fujikura Kasei Co. LTD). The exposed titanium foil and copper wire were insulated by epoxy resin. The applied positive bias was supplied by a Hokuto Denko HZ-5000 potentiostat. A 70-mL portion of phenol (Wako, 99 %) solution with a concentration of 20 mg/L was used as initial solution. 0.01 M Na₂SO₄ (Kanto Chemical Co. Inc) was used as supporting electrolyte. Irradiation of the working electrode by ultraviolet light (UV) from the side of TiO₂ was carried out through a quartz-window with a mercury-xenon lamp (Hayashi LA-310UV-1, wavelength range of 250-450 nm). The irradiance of the UV light on the surface of electrode was about 3.1 mW/cm² measured with a power meter (Hamamatsu Photonics, C9536-01). Before PEC degradation, the working electrodes were illuminated under air ambient by the UV light for 30 min to clear ubiquitous organic pollution on the surface, and then put into the target phenol solution with a vigorous

stirring. After adsorption for 15 min, the concentration of phenol did not show a decrease, and then the UV illumination started. The concentrations of phenol at appropriate intervals were measured by HPLC using a Shimadzu LC 2010 instrument, equipped with an Ultron VX-ODS column. The detection with UV absorption was performed at 210 nm. The mobile phase for HPLC was a mixture of water and acetonitrile (Wako, HPLC) in a ratio of 40:60 (v/v). Anodic photocurrent responses during PEC degradation of phenol were recorded by the Chronoamperometry (CA). For comparison, we also measured the anodic photocurrents of the TiO₂ electrodes in 0.01 M Na₂SO₄ electrolyte without phenol.

2. Experiments and Results

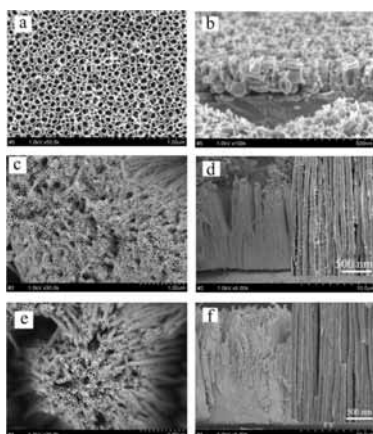


Figure 1 Top view and cross-sectional images of TiO₂ nanotube arrays prepared by anodizing Ti foil at 20 V in 0.5 %wt HF solution for 20 min (a, b), formamide-based electrolyte for 1 h (c, d) and formamide-based electrolyte for 6 h (e, f).

Figure 1 shows the cross-sectional and top view images of the TiO₂ nanotube arrays prepared in different electrolytes. In 0.5 %wt HF solution, a titanium foil is anodized at 20 V for 20min, resulting in a nanotube array with a length of about 0.21 μm , a tube outer diameter of about 80-100 nm and a wall thickness of about 14 nm. The length of the nanotube can not be increased by prolonging the anodization time, due to the equilibration between the field-assisted dissolution and chemical dissolution of TiO₂, as reported by Grimes et al. However, in a formamide-based electrolyte, after the titanium foil is anodized at 20 V for 6 h, as shown in Figure 1 e and f, we can get a regular and well-aligned nanotube array with a length of about 17 μm , an average tube outer diameter of about 100 nm and a wall thickness of about 8 nm. By changing the anodization time, the nanotube array with a length of 4 μm and 12 μm can also be fabricated. The cross sectional images indicates that the nanotube arrays are highly ordered, and perpendicular to the titanium substrate. The crystallization of nanotube arrays are anatase TiO₂ confirmed by XRD measurement.

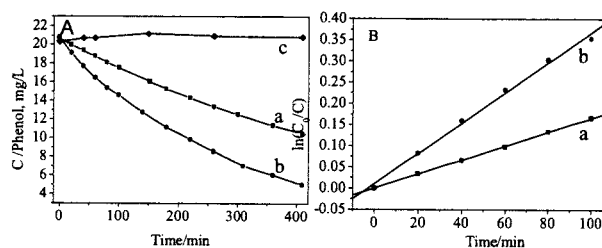


Figure 2. (A) The variation of the phenol concentration in PC process (a), PEC process at +0.6 V bias (b) and electrochemical process at +0.6 V without UV illumination (c) for a 12 μm -long-nanotube array. (B) The dependence of $\ln(C_0/C)$ on reaction time t in PC (a) and PEC (b) process.

We investigate the PC and PEC degradation of phenol by a TiO₂ nanotube array with a length of 12 μm , and studied the role of the applied positive bias (Figure 2). The PEC degradation is carried at +0.6 V versus the Ag/AgCl reference electrode. Figure 2 A indicates clearly that PEC process is much more effective for phenol degradation than the PC process. As shown by the HPLC spectra, some intermediates are produced by the degradation of phenol, which result in three new peaks in the HPLC spectra with retention time of 2.75, 2.88 and 3.28 min. Several studies^{9,10} have reported that the main intermediates products in the photocatalytic phenol degradation by TiO₂ are benzoquinone, hydroquinone and catechol. Figure 2 B indicates that the initial degradation of phenol in both PC and PEC processes follows the quasi-first-order-type kinetics, as evidenced by the linear plot of $\ln(C_0/C)$ versus reaction time t in min. Here, C_0 is the initial concentration of phenol, and C is the concentration of phenol after reaction for t . The initial rate constant (k) for phenol degradation in PEC process is 0.215 h^{-1} , which is twice as much as that in the PC process (0.100 h^{-1}). It should be noted that the applied +0.6 V bias is lower than the oxidation potential of phenol, and no electrochemical oxidation contributes to the degradation of phenol, as evidenced by the constant phenol concentration in the electrochemical process at +0.6 V without UV illumination (Figure 2). It is reasonable to conclude that the improved activity in PEC process results from an effective electron-hole separation by the applied positive bias, which forms an electric field within the TiO₂ nanotube arrays and makes the photogenerated electrons and holes diffuse in reverse directions.

Figure 3 shows the PEC degradation of phenol by the nanotube arrays with length of 0.21 μm , 12 μm and 17 μm . The plot of initial rate constant vs. the length of nanotube arrays is also provided. It is surprising that the increased length of nanotubes array does not increase, however, reduce the PEC activity. The nanotube array

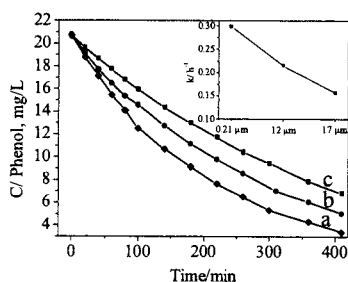


Figure 3. The variation of the phenol concentration in PEC degradation at +0.6 V bias by the nanotube arrays with lengths of 0.21 μm (a), 12 μm (b) and 17 μm (c). Inset: The initial rate constant (k) vs. the length of nanotube arrays.

with a length of 0.21 μm shows a highest PEC activity with an initial rate constant of 0.298 h^{-1} . The 12- μm -long nanotube array, which is about 60 times as long as the 0.21- μm -long nanotube, only shows an initial rate constant of 0.215 h^{-1} . Increasing the length of nanotube array to 17 μm further reduces the initial rate constant to 0.156 h^{-1} , which is only one half of that of the 0.21- μm -long nanotube. The dependence of the activity on the nanotube length in PEC process is exactly contrary with that in PC process. In the PC degradation of phenol by the nanotube arrays, the increased length improves the activity greatly, and till to a saturated capacity. The initial rate constants for PC degradation of phenol by the nanotube arrays with a length of 0.21 μm , 12 μm and 17 μm are 0.041 h^{-1} , 0.100 h^{-1} and 0.097 h^{-1} respectively. The increased length of the nanotube arrays favors the light trapping, which results in more photogenerated charges and an enhanced PC activity. The saturated PC activity can be explained by considering the saturated light trapping by the nanotube arrays and the limited diffusion distance of the phenol solution into the nanotube arrays.

However, in the PEC process, the applied positive bias plays a more important role on the phenol degradation than the light trapping. Although the increased length of the nanotube arrays will generate more photogenerated charges by the UV light; at the same time, it will also increase the recombination between electrons and holes greatly. Two possible reasons can be ascribed to the increased recombination effect. The first one is that the increased length will increase the resistance of the TiO_2 film, which reduced the intensity of the electric field within the TiO_2 film under same applied bias. This weak potential gradient will degrade the charge separation, and increase the charge recombination. The second one is that, in a long nanotube array, the photogenerated electrons will track a long distance through TiO_2 nanotube to the outer circuit, which will increase the probability of the charge recombination.

We compare the PEC degradation of phenol by a

12- μm -long nanotube array and a 9.3- μm -thick P25 TiO_2 film with same geometric areas. The P25 TiO_2 particulate film was deposited on the titanium foil substrate by doctor-blade method using slurry of 20 % P25 TiO_2 in ethanol, similar with the reported method, however, without a post treatment of pressing. The as-prepared film was reinforced by annealing at 500 $^\circ\text{C}$ under air ambient for 3 h, same annealed conditions with nanotube arrays. As shown by the image of surface, the P25 TiO_2 film is unorderly and porous, consisting of randomly packed and interconnected TiO_2 nanoparticles with a size of about 25 nm. A similar porous TiO_2 particulate film has been used for PEC degradation of 4-chlorophenol by Kamat et al, although their preparation method and thickness are different with the TiO_2 film as described here. The data in Figure 4 indicates that the TiO_2 nanotube arrays show a much better PEC activity for phenol degradation than the P25 TiO_2 particulate film. The initial rate constant of the nanotube array for phenol degradation is 0.215 h^{-1} , which is almost twice as much as that of P25 TiO_2 particulate film (0.116 h^{-1}). Since the thickness of the two kinds of TiO_2 film is similar, even the nanotube array is a little thicker; we conclude that it is the superior electron transport in the highly ordered nanotube architecture contributes to the improvement of PEC activity.

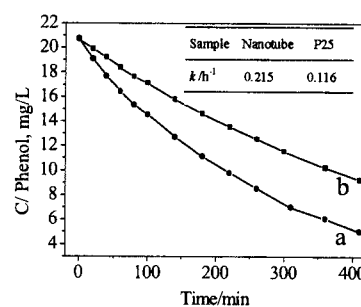


Figure 4. The variation of the phenol concentration in PEC degradation at +0.6 V bias by a nanotube array with a length of 12 μm (a) and a P25 TiO_2 particulate film with a thickness of 9.3 μm (b). Inset: The initial rate constant (k) of PEC phenol degradation by nanotube arrays and P25 particulate film.

The photocatalytic degradation of some organic pollution is proposed to be powered by hydroxyl radicals generating from the oxidation of hydroxyl ions, accompanying with the scavenging of the photogenerated electrons by oxygen in the solution. Such a process is also considered as a major route for photocatalytic degradation of phenol¹⁰. Kamat et al. also found that the activated oxygen species, generating from reduced oxygen by the photogenerated electrons did not contribute much to PEC degradation of 4-chlorophenol by using two-compartment cell, where the activated oxygen species was separated from the active TiO_2

electrode. Furthermore, in our reaction system, oxygen bubbles are not introduced. So, we suggest that the PEC degradation of phenol in our experimental conditions is powered mainly by the oxidative intermediates, which are generated from the trapping of the photogenerated holes by the water or the hydroxyl on the surface of TiO₂. Thus, the lifetime of holes on the surface of TiO₂ is of prime importance to the degradation of phenol. The present nanotube array is perpendicular to the substrate and has a continuous architecture from the surface to the substrate. Illuminated by UV light, the applied positive bias can drive the photogenerated electrons in a unidirectional channel to transport quickly to the counter electrode, which increases the lifetime of photogenerated holes and improves the degradation rate of phenol. However, in the P25 particulate film, the grain boundaries between the nanoparticles and the convoluted channels for electron transport increases the competition of charge recombination, resulting in a weak PEC activity. In fact, for the present 9.3- μm -thick P25 particulate film, the degradation of phenol in the PEC process at +0.6 V does not show any improvement comparing with that in the PC process, possibly due to this serious charge recombination.

3. Conclusion and Perspective

In summary, we have demonstrated a remarkable improvement for the PEC degradation of phenol by using highly ordered TiO₂ nanotube arrays with controllable length. The unique architecture of the nanotube arrays can be achieved conveniently by anodizing a titanium foil in the water or organic electrolyte, which provides a possible unidirectional channel for the transport of the photogenerated electrons and reduces the charge recombination. The length of the nanotube arrays shows a pronounced influence on the PEC activity, which is discussed by the different recombination effects. The

present nanotube arrays shows a better PEC activity for the degradation of phenol with an initial rate constant of 0.215 h⁻¹, which is almost twice as much as that of a P25 TiO₂ particulate film (0.116 h⁻¹) with similar thickness and geometric active area. We expected that the present highly ordered TiO₂ nanotube array can serve as an effective photocatalyst for PEC water purification, provided by the optimization of the length and diameter of the nanotube arrays.

[References]

- (1) Fujishima, A; Honda, K. *Nature*, 1972, 238, 37-38.
- (2) Hoffmann, M. R.; Martin, S. T.; Choi, W.; Bahnemann, D. W. *Chem. Rev.* 1995, 95, 69-96.
- (3) D. Gong, C. A. Grimes, O. K. Varghese, *J. Mater. Res.* 2001, 16, 3331-3334.
- (4) Q. Cai, M. Paulose, O. K. Varghese, C. A. Grimes, *J. Mater. Res.* 2005, 20, 230-236.
- (5) K. Shankar, G. K. Mor, A. Fitzgerald, C. A. Grimes, *J. Phys. Chem. C.* 2007, 111, 21-26.
- (6) M. Paulose, K. Shankar, S. Yoriya, H. E. Prakasam, O. K. Varghese, G. K. Mor, T. A. Latempa, A. Fitzgerald, C. A. Grimes, *J. Phys. Chem. B.* 2006, 110, 16179-16184.
- (7) K. Shankar, G. K. Mor, H. E. Prakasam, S. Yoriya, M. Paulose, O. K. Varghese, C. A. Grimes, *Nanotechnology*, 2007, 18, 065707.
- (8) Macak, J. M.; Tsuchiya, H.; Taveira, L.; Aldabergerova, S.; Schmuki, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 7463-7465.
- (9) Nogueira, R. F. P.; Alberici, R. M.; Mendes, M. A.; Jardim, W. F.; Eberlin, M. N. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1999, 38, 1754-1758.
- (10) Okamoto, K.; Yamamoto, Y.; Tanaka, H.; Tanaka, M.; Itaya, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2015-2022.
- (11) Macák, J. M.; Ghicov, A.; Hahn, R.; Tsuchiya, H.; Schmuki, P. *J. Mater. Res.* 2006, 21, 2824-2828.
- (12) Nakamura, R.; Nakato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1290-1298.

酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版の開発

西本 俊介

1. はじめに

疎水性自己組織化単分子膜(SAM)で表面修飾された酸化チタン薄膜に、位置選択的に紫外光を照射することで、撥水・超親水パターンを形成できることが知られている。本研究では、この酸化チタン光触媒によるパターンニング手法のオフセット印刷版作製技術への応用を試みた(図1)。

この応用技術には、従来のオフセット印刷版作製

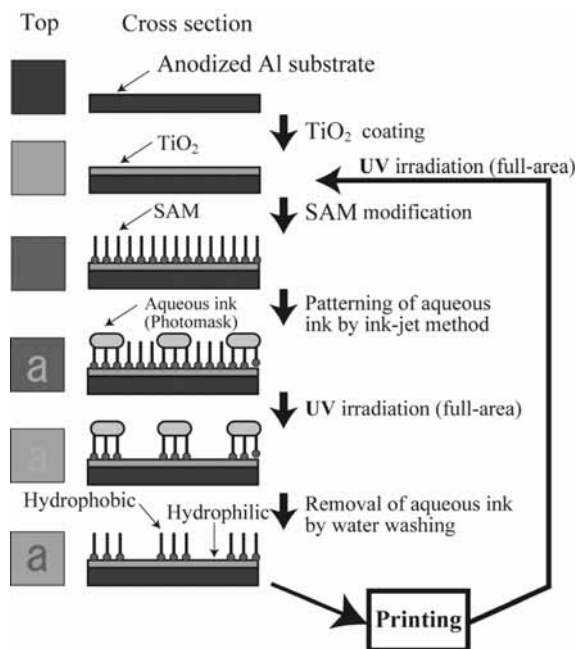


図1. 酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版作製手順

技術に比べて、「パターン作成時に現像処理が不要」、「現像処理に伴う有機廃液の排出がない」、「CTP (Computer To Plate)で画像を描くことができる」、「印刷後の版を再利用できる」というメリットが期待できる。すなわち、本研究により、環境にやさしい印刷版製造システムを構築できると期待できる。

2. 実験

市販のオフセット印刷版(陽極酸化アルミニウム板)の感光性ポリマーを除去したものを基盤に用いた。基盤への酸化チタンのコーティングはディップコート法により行われた。コーティング後、印刷版を100℃で1時間乾燥し、紫外光(1 mW/cm²)を12時間照射することにより印刷版の洗浄を行った。次に、オクタデシルホスホン酸(ODP)/IPA 溶液に印刷版を所定時間浸漬することで印刷版表面のSAM修飾が

行われた。得られた印刷版にインクジェットで画像を描き、紫外光照射、水洗処理を行うことで撥水・超親水パターンの形成を行い、オフセット印刷試験を実施した。さらに、印刷試験後の印刷版のインキをふき取り、紫外光を照射することで版の再生処理を行った。再生処理後に得られた印刷版を用いて、初回とは異なる画像を同様な手法によりパターンニングし、再度印刷試験を行った。また、印刷版はSEM観察、水接触角測定等により評価された。

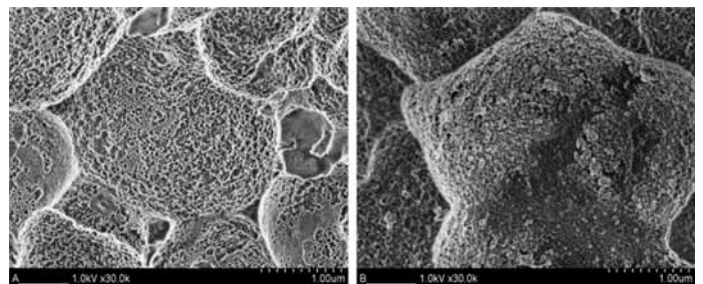


図2. 印刷版表面のSEM写真

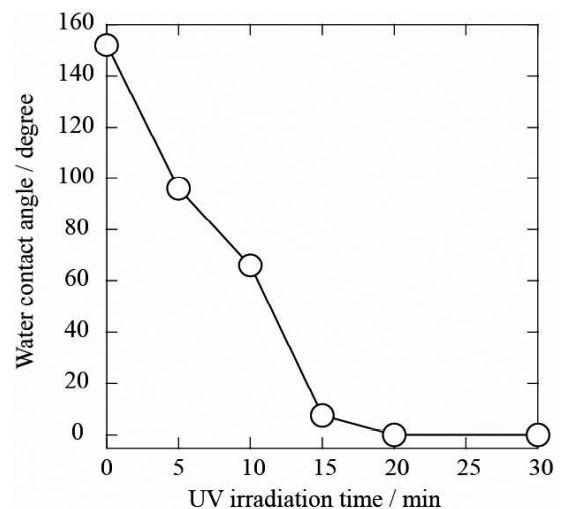


図3. 紫外光照射下でのSAM (ODP)修飾された印刷版の水接触角変化

2. 結果と考察

図2に酸化チタンコーティング前後の印刷版表面のSEM写真を示す。基盤として使用した陽極酸化アルミ板は、クレーター構造からなるラフな表面を有していた。酸化チタンコーティング後には、クレーター内部に酸化チタン粒子が存在していることが分かった。また、水接触角測定から、SAM (ODP)修飾された試料表面は超撥水性を示すことが分かった

(図3)。

この結果は、陽極酸化アルミニウム板のポーラスな表面構造によって撥水性が強調されたためと考えられた。さらに、この試料に紫外光(7.0 mW/cm²)を照射することにより、水接触角が徐々に減少し、最終的には超親水性を示した。以上の結果から、酸化チタンによるSAMの分解及び酸化チタンの超親水化により、濡れ性を超撥水性から超親水性へと制御できることが分かった。

図4に輪転機を用いたオフセット印刷試験の結果得られた印刷物の写真を示す。酸化チタン光触媒を用いた超撥水・超親水パターンはオフセット印刷版

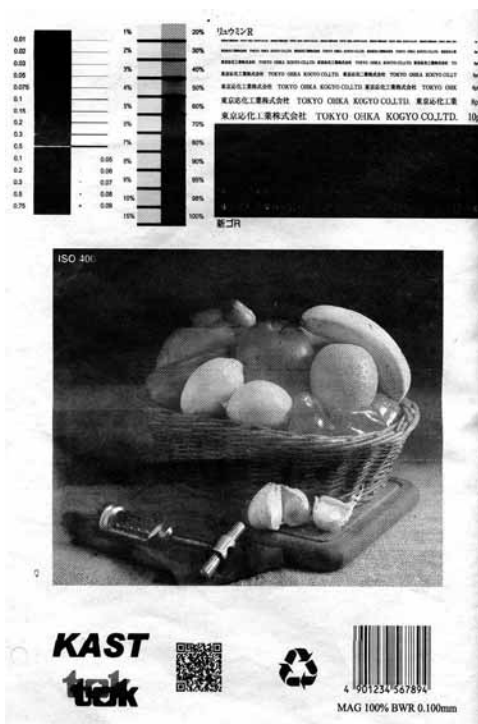


図4. 輪転機での印刷結果 (サイズ: 570 * 309 mm)

として機能することが明らかにされた。解像度は45 Line/inch、印刷スピードは15000-40000 copy/hourで印刷ができることが分かった。また、耐刷性も十分であった。

図5にカラー印刷試験の結果得られた印刷物の写真を示す。酸化チタン光触媒を用いた超撥水・超親水パターンを用いて、カラー印刷も可能であった(解像度: 133 Line/inch)。

図6に再生処理試験結果を示す。この結果から同じ版を用いて異なる画像を印刷できることが分かった。すなわち、再生処理によって、版を初期の状態にリセットできることが明らかにされた。

3. まとめと今後の展望

本研究によって、酸化チタン光触媒を用いた新しいオフセット印刷版が開発された。本技術は、従来のオフセット印刷版作製技術に比べて、「パターン作成時に現像処理が不要」、「現像処理に伴う有機廃液の排出がない」、「CTP (Computer To Plate)で画像を描くことができる」、「印刷後の版を再利用できる」というメリットを有していることが明らかにされた。今後は、処理プロセスの最適化を図る予定である。



図5 カラー印刷結果 (サイズ: 570 * 309 mm)



図6 カラー印刷結果

左: 初版使用、右: 再生版使用

酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版の開発

中田 一弥

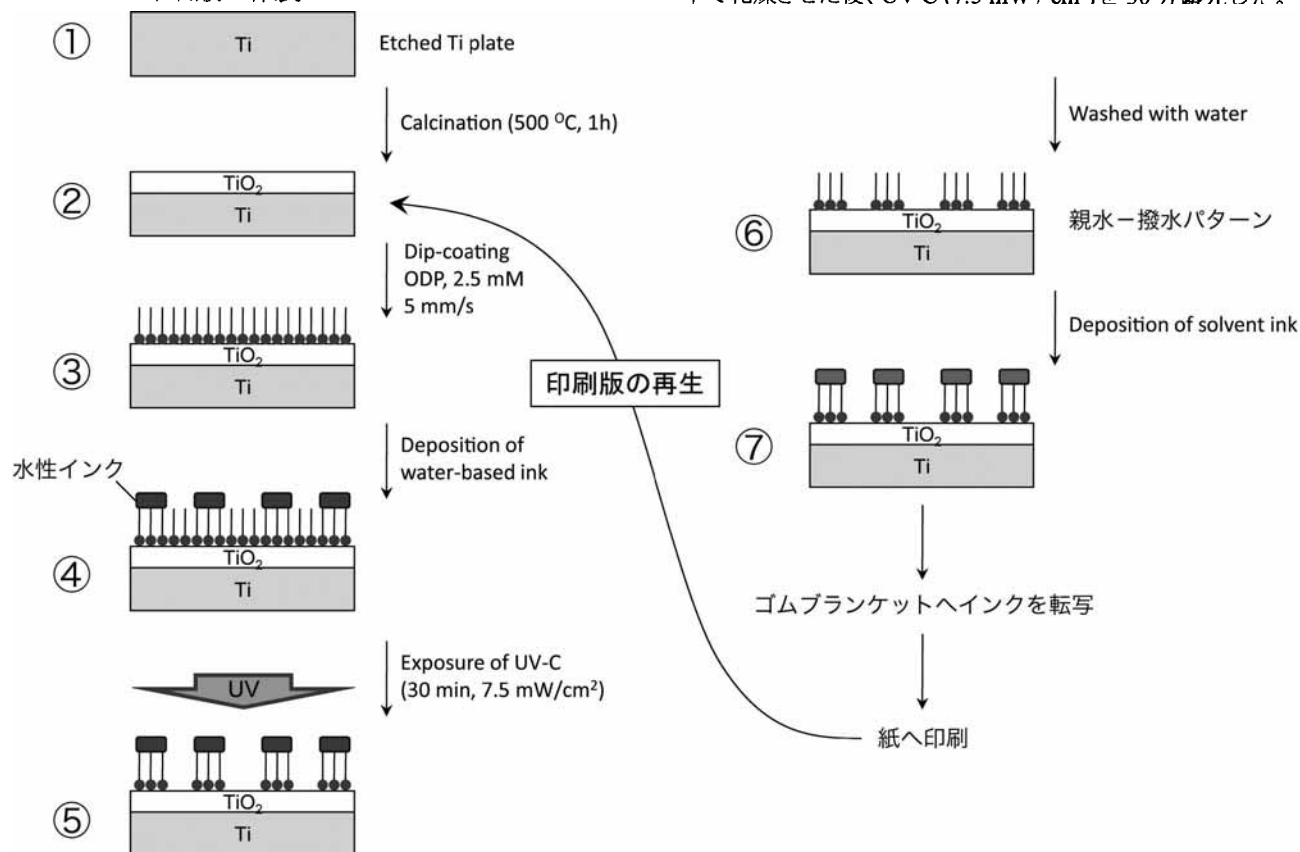
1. はじめに

酸化チタン上にコーティングされた疎水性自己組織化単分子膜(SAM)は、位置選択的な紫外光照射により疎水(撥水も含む)・親水パターンを形成する。本研究では、酸化チタン光触媒によるパターニング手法をオフセット印刷版作製技術へ応用することを試みた。この応用技術には、従来のオフセット印刷版作製技術に比べて、「パターン作成時に現像処理が不要」、「現像処理に伴う有機廃液の排出がない」、「CTP (Computer To Plate)で画像を描くことができる」、「印刷後の版を再利用できる」というメリットが期待できる。また、従来のオフセット印刷版はアルミニウム基板が用いられていたため、印刷過程で表面が摩擦しやすく、耐久性に問題があった。そこでTi板のような硬質な基板を用いれば、上記の問題が解決される可能性がある。

2. 実験と結果

2. 1 実験

2. 1. 1 Ti印刷版の作製



Ti印刷版の作製は図1にしたがって行った。Ti板を室温にて70%硫酸水溶液に浸漬させ、24時間後に取り出したTi板を大量のエタノール、水の順で洗い、100°Cで1時間乾燥させた。得られたTi板に、オクタデシルホスホン酸 (ODP)を2-プロパノールに溶かした溶液 (2.5 mM) をディップコーティング (引き上げ速度: 5 mm/s) し、100°Cで1時間乾燥した。次に、インクジェット法により 130lpi および 150lpi の解像度を持つ水性インクのパターンを上記のTi板上に塗布し、UV-C (7.5 mW / cm²)を30分露光した。水洗いにより水性インクパターンを洗浄した後、空気中で乾燥させることでTi印刷版を得た。

2. 1. 2 印刷プレテスト

前述で作製したTi印刷版を水で湿し、インク塗布用ハンドローラーを用いて油性インクをTi印刷版に塗布し、パターン形成の有無を確認した。

2. 1. 3 再生テスト

2. 1. 2の後、プレートクリーナー (TC-2, 東京インキ株式会社製)を用いて油性インクを除去した。続けて水洗いし、空気中で乾燥させた後、UV-C (7.5 mW / cm²)を30分露光した。

図1. Ti印刷版の作製手順

2. 1. 1で行った手順を再度行い、初回とは異なる画像を同様な手法によりパターンニングして印刷版を作成した後、2. 1. 2の手順で再度、印刷プレテストを行った。

2. 1. 4 オフセット印刷物の作製

2. 1. 1で作製した印刷版をオフセット印刷機 (KOMORI製) にセットし、7000部/1hのスピードで35kの上質印刷紙を用いて1000部を印刷した。

2. 2 結果と考察

2. 2. 1 Ti印刷版の作製

2. 2. 1. 1 Ti板のエッチング

Ti板の表面に表面粗さを付加するために、硫酸によるエッチングを行った。市販のPS版は0.7 μm 程度のRaをもつため、Ti板のRaも同程度であることが望まれる。そこで、浸漬時間、浸漬温度、硫酸の濃度、を調整し、市販のPS版に近いRaをもつTi板の作製を検討した。

まず始めに浸漬時間を検討するために、50%硫酸を用いて40 $^{\circ}\text{C}$ にて1, 6, 24時間Ti版をエッチングした。その結果、Ti板のRaはそれぞれ0.30 μm , 1.5 μm , 5.54 μm となった。6時間エッチングしたものが適切な値と考えられるが、表面にRaの値のムラがあり、印刷版に適していないと判断した。次に、浸漬温度を検討した。40 $^{\circ}\text{C}$, 50 $^{\circ}\text{C}$, 60 $^{\circ}\text{C}$, 70 $^{\circ}\text{C}$, 90 $^{\circ}\text{C}$ にて、50%硫酸を用い1時間エッチングを行った。それぞれのRaの値は、0.30, 1.0, 1.2, 2.6, 3.0となったが、いずれのサンプルもRaの値に大きなムラがあり、印刷版に適していなかった。次に50%, 70%, 90%硫酸を用いて、室温で24時間エッチングを行った。その結果、Raの値はそれぞれ6.5, 2.5, 0.36 μm となり、70%硫酸(室温、24時間)を用いたものが適していると結論された(図2)。

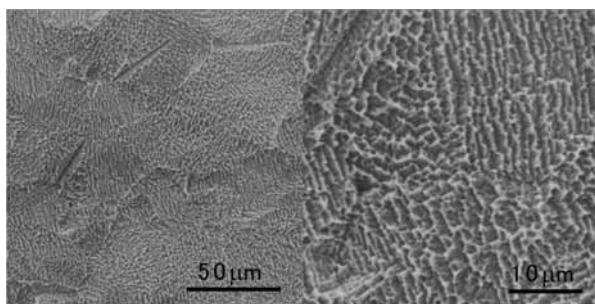


図2. エッチングされたTi板のSEM写真

2. 2. 1. 2 Ti板の熱処理

Ti板表面にTiO₂を析出させるために、Ti板の熱処理を行った。適切な条件を検討するために、各種温度および熱処理時間を検討した。

まず始めに1000 $^{\circ}\text{C}$ にて、1min, 5min, 10min, 15min, 20min, 30min, 40min, 1h, 3h, 5h熱処理を行った。15min以下のサンプルでは、Ti板上に白い被膜が析出した。20min~3hのサンプルでは、白い被膜が同様に析出し、かつ自然剥離した。5hのサンプルでは白い被膜が析出したものの、自然剥離は見ら

れなかった。自然剥離後に残ったTi板は、SEMによる観察から表面粗さが付加されており、Raの値は0.83~1.7 μm となった。ただし、このTi板は曲折に対してもろく、55 $^{\circ}$ 以上の曲率で破断が見られた。

そこで次に、500, 600, 700, 800, 1000 $^{\circ}\text{C}$ にて1時間熱処理をそれぞれ行った(図3)。800 $^{\circ}\text{C}$ 以上では白い皮膜の析出と剥離が見られ、曲折に対するTi版の破断も観測された。一方、500~700 $^{\circ}\text{C}$ のサンプルでは、曲折に対しての破断は見られなかった。

そこで次に500~700 $^{\circ}\text{C}$ のサンプルの表面をXRDで観測したところ、ルチル型TiO₂に由来するピークが観測され、Ti板上にTiO₂が析出していることがわかった。

さらにこれらのサンプルの光触媒活性を調べるために、それぞれのサンプル上にODS (octadecylsulfonic acid)をCVD法により蒸着し、UV (UV-A, 30mW/cm²)を照射して、照射時間に対する水接触角の変化を調べた。その結果、500 $^{\circ}\text{C}$ のサンプルは600 $^{\circ}\text{C}$ および700 $^{\circ}\text{C}$ のサンプルに比べて水接触角の変化が大きく(撥水性から超親水性へ)、光触媒活性が高いことが示唆された。

以上の結果から、印刷版作製に適したTi板の熱処理条件は、500 $^{\circ}\text{C}$ で1時間の熱処理が良いと結論された。

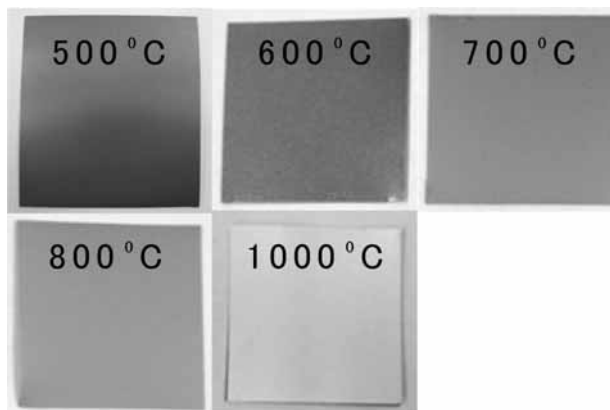


図3. 各熱処理温度におけるTi板の光学写真

2. 2. 1. 3 SAMのコーティング

上記の作製したTi板にSAMをコーティングする方法を検討した。用いたSAMはODSおよびODP (octadecylphosphonic acid)である。これらはSAMを形成した時に疎水性および撥水性を示し、印刷版の画線部となる。まず、ODSをCVD法により120 $^{\circ}\text{C}$, 3h蒸着させ、Ti板の水接触角を測定した。120 $^{\circ}$ の水接触角が観測され、撥水性を示していることがわかった。一方、ODPを浸漬法(2.5 mM in isopropanol, 1 week)によりコーティングしたところ、同様に120 $^{\circ}$ の水接触角が観測され、撥水性を示していることがわかった。また、コーティング時間短縮のために、上記のODP溶液をディップコーティングした(引き上げ速度: 5 mm/s)。同様に120 $^{\circ}$ の水接触角が観測され、撥水性を示していることがわかった。

したがって、SAMのコーティング法としては、処理時間の観点からディップコーティングが適していると判断した。

2. 2. 1. 4 インクジェットによる水性インクの塗布

インクジェット法による水性インクの塗布を検討した。インクジェット機により 133lpi および 150lpi のパターンを塗布し、続けて UV-C (7.5 mW / cm²) を 30 分露光した (図 4 左)。水洗いにより水性インクパターンを洗浄した後、空气中で乾燥させることで Ti 印刷版を得た。また光学顕微鏡による拡大写真からも、画線部および被画線部とも適切な印刷パターンが得られていることが明らかになった (図 4 右)。

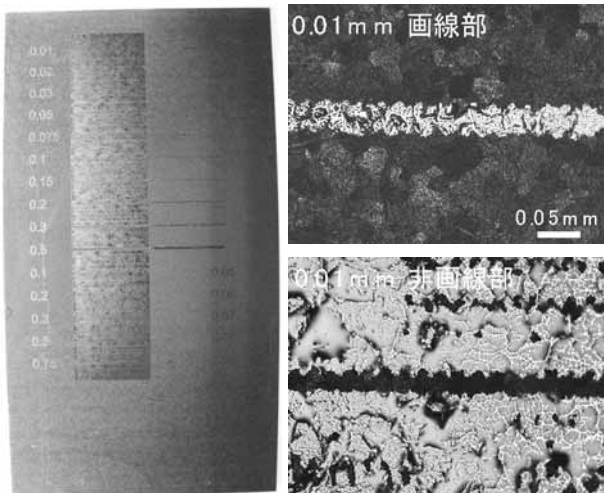


図 4. 水性インクパターン (左) と拡大図 (右)

2. 1. 1. 5 印刷プレテスト

上記で作製した Ti 印刷版を水で湿し、ローラーを用いて油性インクを Ti 印刷版に塗布し、テストパターンの形成を確認した (図 5 左)。適切なインクパターンが得られ、該 Ti 板が印刷版として用いることができる可能性があることがわかった。また、光学顕微鏡による拡大写真からも、画線部および被画線部とも適切な印刷パターンが得られていることが明らかになった (図 5 右)。

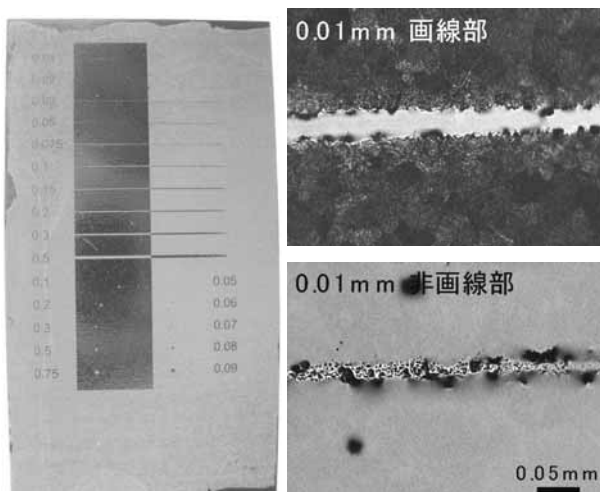


図 5. 水性インクパターン (左) と拡大図 (右)

2. 1. 1. 6 再生テスト

Ti 板が印刷版として再生可能であるかを調べるために、図 1 に示した一連のプロセスを 10 回繰り返した。その結果、10 回再生した後も適切なインクパターンをのせることができ、印刷

版として再生可能であることがわかった (図 6)。

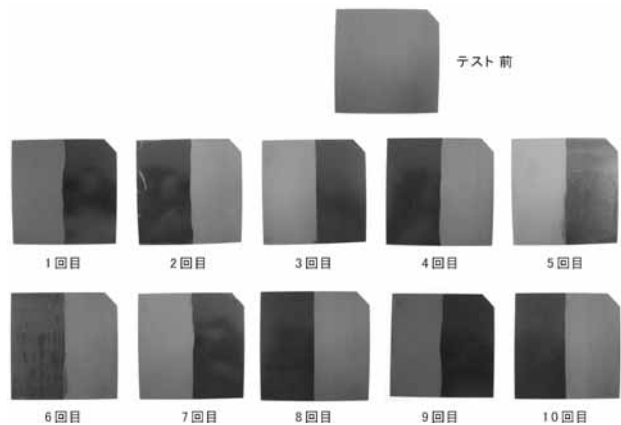


図 6. 再生テスト結果

2. 1. 1. 7 オフセット印刷物の作製

図 7 に枚葉機を用いたオフセット印刷試験の結果から得られた印刷物の写真を示す。該 Ti 板はオフセット印刷版として機能することが明らかになった。また、初刷りから終刷りまで印刷パターンに変化は見られず、印刷版として十分な耐刷性であることも分かった (図 7)。

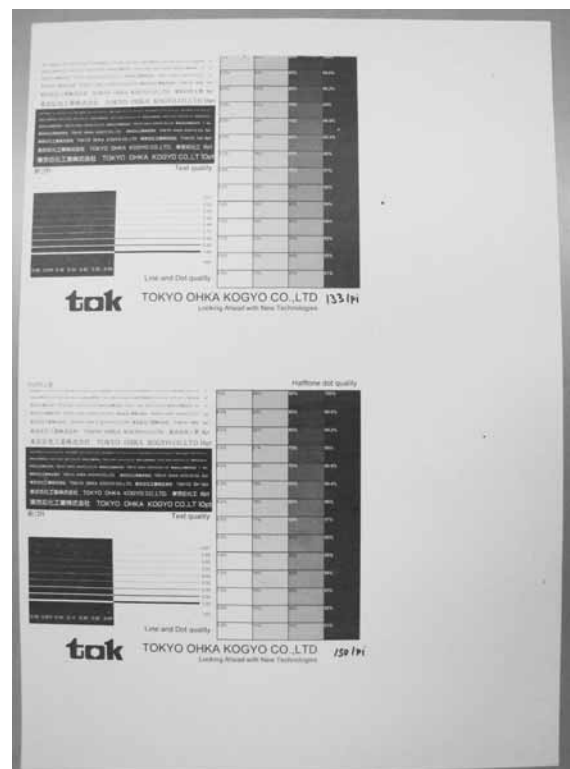


図 7. オフセット印刷の結果

3. 考察及び今後の展望

以上の結果から、該 Ti 板はオフセット印刷版として用いることができることが明らかになった。今後は再生試験をオフセット印刷機にて実施すると共に、耐刷性についても従来の PS 版と比較検討を行う予定である。また、4 色カラー印刷についても検討を行う。

ZnO ダイレクトパターンニングを用いた金属微細配線の形成

河野 広希

1. はじめに

絶縁基盤上に金属配線を施す技術は電子モジュールに使用されるプリント配線板に必要不可欠な技術である。しかしながら一般的に金属配線作製時には、スパッタ装値などの高価な装値を必要とし、さらにはフォトリソグラフィなどの多数の工程を必要とする。また近年、製造工程における消費エネルギーの低減や、材料資源の有効利用等、環境への配慮が強く求められている。従って、安価で簡便な工程であり、かつ配線パターンとして必要な領域のみに金属膜を形成する方法が必要とされている。

一方、半導体薄膜である ZnO は、無電解鍍金処理時に必要な触媒核となる Pd イオンを特異的に吸着することが報告されている¹⁾。従って、この性質を利用し、さらに ZnO 薄膜をダイレクトに絶縁基盤上にパターン化できれば、プロセス過程の大幅な削減と低コスト化が期待できる。

よって本研究では、インクジェット法を使用することで、ZnO 薄膜をダイレクトに絶縁基盤上にパターン化し、上記の課題を解決するような新しい金属微細配線加工技術を開発することを目的とした。

2. 実験手順

固体基板への濡れ性を制御する過程において、洗浄したガラス基盤表面上に、シランカップリング剤を使用した CVD 法もしくは液着法により自己組織化単分子膜 (以下 SAMs) を形成させることで、撥水性に表面改質を行なった。今回使用したシランカップリング剤は、(3-aminopropyl)triethoxysilane (以下 APS)、n-(6-aminoethyl)aminopropyltrimethoxysilane (以下 AHAPS)、5-6-epoxyhexyltrimethoxysilane (以下 EHS)、3,3,3-trifluoropropyltrimethoxysilane (以下 FAS-3)、n-octadecyltrimethoxysilane (以下 ODS)、heptadecafluoro-1,1,2,2-tetrahydro-decyl-1-trimethoxysilane (以下 FAS-17) の 6 種類を使用した。ZnO の前駆体溶液としては、平均分子量が 35000 の polyvinylpyrrolidone (以下 PVP)、 $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ を蒸留水に溶解させることで調整した。調整した溶液をインクジェット法により数百-数十 pl の量として、表面改質した基盤上に吐出させた。

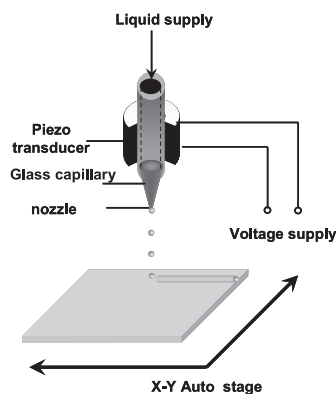


Fig. 1 インクジェット概略図

パターン化はインクジェットのノズルを固定化し、ターゲットとなる基盤を載せた X-Y オートステージを可動させることで行なった。パターン化した試料はすぐに酸素雰囲気下で 500℃、3 時間焼成した。そして触媒化処理として、MeOH を含んだ $PdCl_2$ 水溶液 (1.13mM、pH3.0) に試料を浸漬させ、上方から紫外線 (25 mW/cm²) を 5 秒程度照射した。最後に無電解銅鍍金浴に触媒化した試料を浸漬させることで、試料表面上に銅微細配線を形成させた。

得られた試料の表面自由エネルギーまたは動的接触角を接触角計、表面形状を FE-SEM、SEM、AFM、表面形状測定レーザー顕微鏡、XRD により評価した。また、Fig.1 に本研究におけるインクジェットの概略図を示した。

3. 結果及び考察

FAS-3 の SAMs 形成後の試料表面形状を AFM により評価したところ、表面の粗さを示す高低差の二乗平均の平方根 (RMS) は 0.13 nm であった。高配列・高密度に SAMs が形成している場合、RMS は 1 nm 以下になることが報告されていることから²⁾、非常に高配列な膜が形成されているものと考えられる。また水の動的接触角の測定において、前進接触角が 88.5°、後退接触角が 78°、転落角が 13.3° の結果を示したことから、理想的な平滑膜の構造であることが示唆された。また、最適でない条件で SAMs を形成させた場合、RMS 値が 1 nm 以上となり非常に粗くなる傾向にあった。この粗い SAMs 膜と平滑な SAMs 膜とでは、後のインクジェットによる着弾後の液滴の位置決め精度や形状に影響を与えることが認められているため、理想的な SAMs 膜を形成させることは非常に重要な過程であると考えられた。また 6 種類のシランカップリング剤による SAMs 形成後の表面エネルギーの測定結果を Table.1 に示した。

Table. 1 SAMs 形成後の接触角と表面自由エネルギー

Surface	Contact angle θ_c / deg.		Surface free energy γ^* (mJm ⁻²)			
	γ^* (mNm ⁻¹)	Methylene iodide	Water	$\gamma^{s,d}$	$\gamma^{s,p}$	γ^*
		51	72			
Glass	29.7	<3	28.4	44.9	73.3	
APS	42.9	43.9	29.2	27.4	56.6	
AHAPS	35.2	58.7	35.2	14.9	50.1	
EHS	39.5	68.7	34.7	9.6	44.3	
FAS-3	73.4	88.2	18.0	6.2	24.2	
ODS	72.7	99.9	20.0	1.7	21.7	
FAS-17	91.2	107.5	10.9	2.0	12.9	

表面自由エネルギーは水とヨウ化メチレンの静的接触角により Owens の式から導いた。表の上付きの d と p はそれぞれ分散力成分と極性力成分を示している。この結果から、異なる成分のシランカップリング剤を使用することで基盤表面の粗さ変動なく、表面自由エネルギーを 12.9-73.3 mJ/m² と制御可能であることが判明した。この表面自由エネルギーの変化に関しては、SAMs の末端にある基の組成に最も強く依存すると考えられるが、APS と AHAPS や FAS-3 と FAS-17 を比較して分かるように、SAMs の鎖の長さにも依存した。今回は 6 種類のシランカップリング剤を使用した。他のシランカップリング剤を使用することで、さらに詳細に固体表面の濡れ性を制御できるものと考えられる。

次に調整した Zn 前駆体溶液の粘性を評価し、その結果を Fig.2 に示した。PVP の添加量を増加させると粘性は増加する傾向が見られ、20 wt % においては 20 mPa・s 付近までになることが確認でき、さらに Zn イオンの濃度の増加に伴う粘性の増加も認められた。本研究で使用しているインクジェットに用いる溶液の粘性は 20 mPa・s が上限であり、このことから PVP の濃度を 15 wt% 以下にすることが望ましいと考えられる。

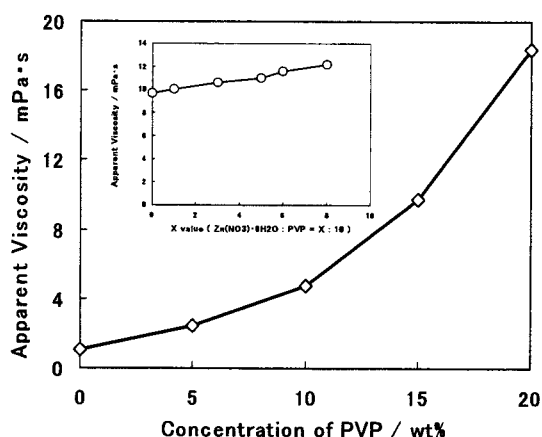


Fig. 2 ZnO 前駆体溶液の粘性評価

また、調整した溶液の粘性とインクジェットの液滴の量の関係の評価したところ、粘性の増加に伴い、液滴の量の減少が認められた。インクジェットの液滴の挙動として、吐出時には長い尾を引いた液柱状態であるが、液柱破断後は表面張力による表面積最小化の作用により、球形状を形成しようとして、主滴と一つのサテライトを生成し、最終的には主滴とサテライトが一つとなる。粘性が高いとサテライトの部分がノズルから吐出されずに引き込まれることから、微小な液滴を形成するものと考えられた。実際に吐出された液滴を理想的な球状と仮定すると、溶液の粘性が 9.7 mPa・s の場合、吐出された液滴の量は 13.3 pl の値を示した。

次に、PVP の添加量を 5、10、15 wt% とした溶液をインクジェットで表面改質した基盤上へ吐出させ、その着弾後の液滴の膜幅を評価し、その結果を Fig.3 に示した。この結果から基盤上の撥水性の向上と溶媒の粘性の増加が着弾後の液滴の径の微小化に起因することが認められた。イ

ンクジェット法の場合、インクの粘性が低い (20 mPa・s 以下) ことから、濡れ性の良い基盤上では着弾時に広がりやすい。よって微細化に伴い、基盤とインクの濡れ性は重要な因子である。SAMs による表面改質は液滴の滲みを最小限に留めることが可能であるため、50 μm レベルの微細な径が形成できたものと考えられた。

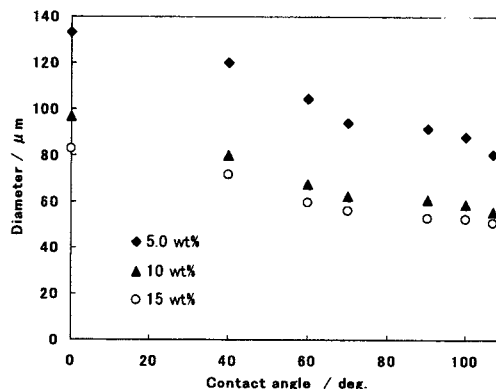


Fig. 3 基盤上における PVP 添加量と液滴の径の関係図

次に、X-Y オートステージの速度を制御することで、ドット形状の液滴を繋ぎ、ライン形状にパターン化することを検討した。その結果 APS、AHAPS、EHS、FAS-3 はラインパターンを得ることができたが、ODS、FAS-17 においてはラインパターンを得ることが出来なかった。この要因として、90° 以上の撥水性表面の場合、液滴着弾後に動的な作用が過剰に働き、位置決め精度に影響を及ぼし、結果としてだまを形成し、ラインパターンが得られないものと考えられた。この考察は今後液滴の流動形状を詳細に評価することで詰めていきたいと考えている。

以上のことから、微細化を検討する目的として、PVP の添加量を 15 wt%、基盤の表面改質に FAS-3 を使用することが望ましいと考えられ、今後はこの条件を用いた。

Zn(NO₃)₂・6H₂O と PVP のモル比を 6:10 に調整した溶液をインクジェットを使用して、表面改質した基盤上に吐出させた。その試料の焼成前と焼成後を Fig.4 に示した。

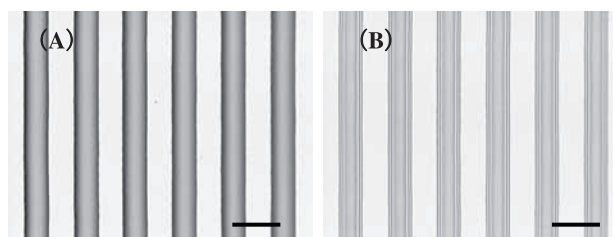


Fig. 4 ZnO ラインパターン (A) : 焼成前、(B) : 焼成後

Scale bar : 100 μm

光学顕微鏡、SEM の写真から精度よく膜幅約 45 μm のラインパターンが形成していることが認められた。また焼成後の膜厚は約 550 nm を示しており、鍍金をする中間層としては十分な値であると考えられる。また焼成後の XRD パターンを Fig.5 に示した。この 2θ=31.8°、34.5°、36.3°、47.7°、56.9° の回折ピークはそれぞれ ZnO 結晶面の(100)、

(002)、(101)、(102)、(102)を示していることから、作製されたラインパターンは ZnO と同定された。

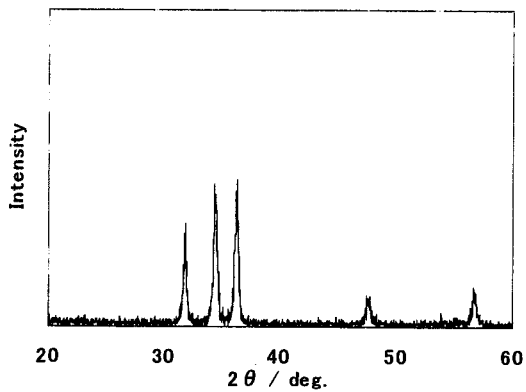


Fig. 5 焼成後の ZnO 薄膜の XRD パターン

作製された ZnO パターンの試料を触媒化処理し、その前後の形状を表面形状レーザー顕微鏡により評価した。その結果 ZnO の膜厚は変化なく、膜幅に関しては $1\mu\text{m}$ 程度の減少が認められた。5 秒程度と短い時間にもかかわらず、鍍金を施すことができたことから、十分に Pd が吸着しているものと考えられる。無電解鍍金の時間と Cu の膜厚と膜幅の関係を Fig.6 に示した。

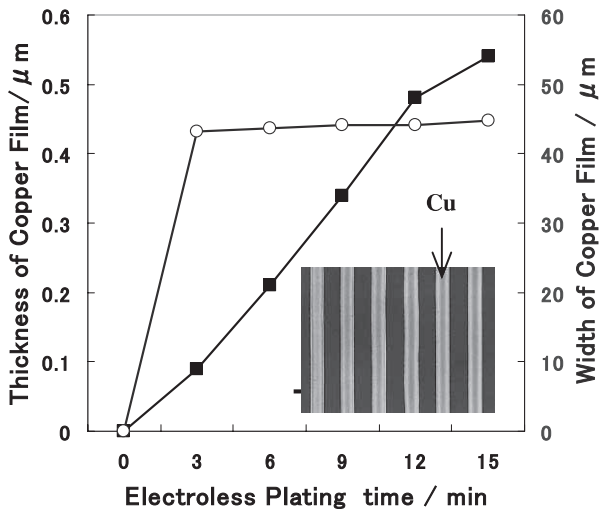


Fig. 6 無電解鍍金時間と Cu の膜厚、膜幅の関係図

無電解鍍金時間の増加に伴い Cu の膜厚の増加が認められ、Cu の膜幅に関しては緩やかに増加した。また、鍍金処理過程において ZnO と Cu の剥離は認められなかった。このことは触媒化処理過程において酸による ZnO 薄膜の表面がエッチングされ、微細な凸凹構造が形成し、それが ZnO と Cu の界面においてアンカー効果をもたらしたものと考えられた。

4. 総括

以上の結果からインクジェット法を使用することでガラス基盤上に ZnO をダイレクトにパターン化する方法を

確立した。さらに基盤表面を SAMs で修飾することで表面自由エネルギーを制御し、その結果 ZnO のパターン幅を制御するだけでなく、最小約 $45\mu\text{m}$ まで微細化することに成功した。さらに触媒化処理過程を通して無電解鍍金を施すことで銅微細配線の形成にも成功した。よって大幅なプロセス簡容化と環境負荷を考慮したプロセスの開発に期待できる結果となった。今後は配線の電気特性や密着性などを詳細に評価していくとともに、さらなる微細化の検討をしていきたい。

4. 参考文献

- 1) H. Yoshiki, K. Hashimoto and A. Fujishima, J. Electrochem. Soc., 142, 428 (1995)
- 2) A. Hozumi, K. Ushiyama, H. Sugimura, and O. Takai, Langmuir, 15, 7600-7604 (1999)

感光性酸化チタンゲル膜の合成とその応用

宇田川 敬造

1. はじめに

光触媒 (TiO_2) に光を照射をすることにより、酸化還元反応や超親水性を発現することは広く知られているが¹⁾、その活性は主に紫外線 (UV, $\lambda < 380 \text{ nm}$) で得られることや、励起された電子と正孔の再結合による低量子効率のために応用範囲が限定的になっていた。量子効率を向上させるために Ag・Au・Pt 等の貴金属を担持した高活性光触媒の研究が盛んに行われている²⁾。一方、金属アルコキシド (Ti-, Zr-, Al-等) を β -ジケトンで化学修飾したゲル膜は、UV 照射を行うと硬化するという特徴 (感光性) を持つ^{3,4)}。

本研究では、 β -ジケトンで化学修飾した Ti アルコキシドに Ag を加えたゾル溶液を用いることにより、感光性を持つ酸化チタンゲル膜を合成することを目的とした。更にゲル膜の感光特製を用いて、Ag を含む TiO_2 パターン表面の作成方法の最適化を行った。

2. 実験と結果

2.1 実験方法

ゾル溶液は、チタンテトラブトキシド ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$)、ベンゾイルアセトン (BzAcH)、メタノール (MeOH)、水 (H_2O) を混合攪拌することにより作成した。次に、Ag の前駆体となる硝酸銀 (AgNO_3) を添加し、混合攪拌して Ag を含有したゾル溶液を作成した。このゾル溶液をコーティング溶剤として、ディップコートし、基板上 (Si wafer・シリカコートガラス) にゲル膜を成膜した。ゲル膜にフォトマスクを介して UV (300 ~ 400 nm, 20 ~ 25 mW/cm²) を照射し、未硬化部分をエッチング処理によって除去することにより、パターン構造を持つ表面を得た。このゲル膜の物性評価には、紫外可視吸収スペクトル、フーリエ変換赤外吸収スペクトル、X 線光電子分光、X 線回折等を用いた。またパターン構造の表面状態は、レーザー顕微鏡によって観察した。

2.2 酸化チタンゲル膜の物性評価

ゾル溶液を合成する際に使用した試薬 $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ 、BzAcH、MeOH とゲル膜の紫外可視吸収スペクトルを測定した (図 1)。

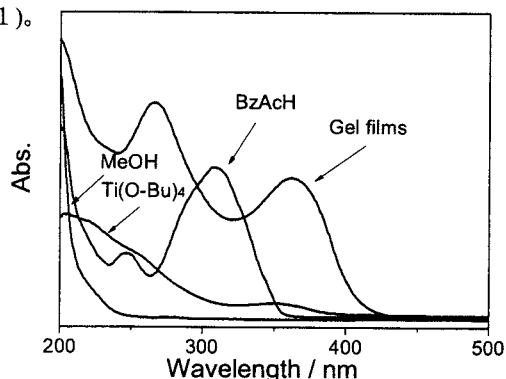


図 1 $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ 、BzAcH、MeOH とゲル膜の紫外可視吸収スペクトル

BzAcH の吸収ピークが 310 nm 付近を示したのに対して、ゲル膜の吸収ピークは 365 nm を示し、長波長側への吸収ピーク位

置のシフトが確認された。このシフトは、 $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ が BzAcH とキレート環を形成することにより生じた π - π^* 遷移によるものだと考えられる。また、ゲル膜のフーリエ変換赤外吸収スペクトルからも、1535 cm⁻¹ 付近に $\nu(\text{C}=\text{C})$ 由来のピーク、1570・1600 cm⁻¹ 付近に $\nu(\text{C}=\text{O})$ 由来のピークがそれぞれ確認された (図 2)。

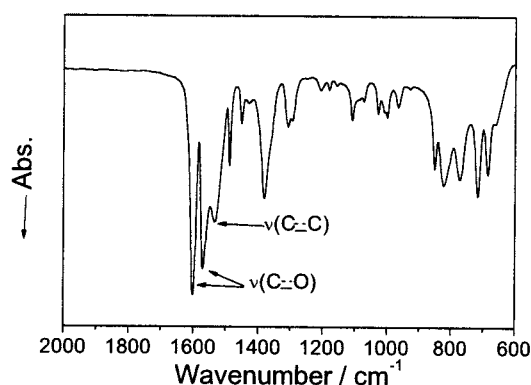


図 2 ゲル膜のフーリエ変換赤外吸収スペクトル

UV 照射後のゲル膜は、UV 照射前のゲル膜と比較して 265 nm・365 nm 付近の吸収ピーク強度の減少が確認された (図 3)。

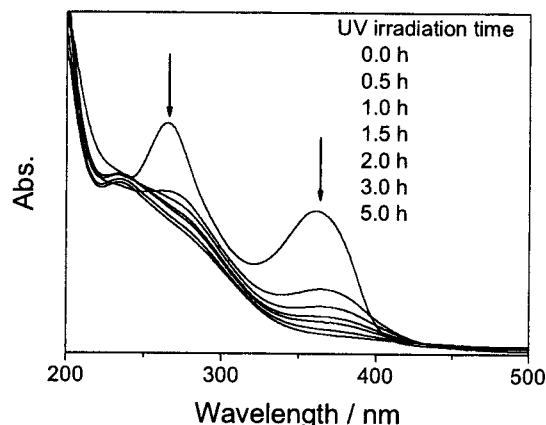


図 3 UV 照射によるゲル膜の紫外可視吸収スペクトル変化

フーリエ変換赤外吸収スペクトルでも、同様のピーク強度の減少が確認された。これらの変化は、ゲル膜が UV 照射されたことにより、キレート環構造が開裂して Ti-O-Ti 結合が形成したため起こったと考えられる。この酸化チタンゲル膜を焼成処理した時の結晶性の変化は、X 線回折により測定された。500 度に焼成することによりアナターゼ

型の X 線パターンを強く示し、有機物質が分解し透明な薄膜になった。600 度に焼成するとアナターゼ型とルチル型が共存することが観測された。

2.3 Ag 含有感光性酸化チタンゲル膜

次に、Ag 含有感光性酸化チタンゲル膜の物性について評価した。紫外可視吸収スペクトルでは、波長帯の変化は確認されなかったが、UV 照射による吸収ピークの減少速度が変化し、Ag の混合比率が大きくなるにつれて硬化速度が低下することが確認された。これは、Ag が UV を遮蔽し、-Ti-O-Ti-結合の形成を妨害したためであると考えられる。UV 照射された後のゲル膜の組成を X 線光電子分光により測定すると 374 eV に Ag の $3d_{3/2}$ 軌道、368 eV に Ag の $3d_{5/2}$ 軌道由来のピークが確認された。さらに、ゲル膜作成に用いたゾル溶液を乾燥後、500 度に焼成処理するとアナターゼ型の X 線パターンとともに、 44.5° 付近に Ag の (200)、 65° 付近に (220)、 77.5° 付近に (311) 面の X 線パターンを示した。

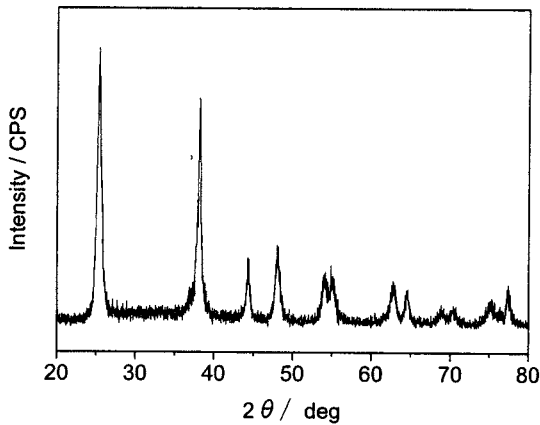


図 4 XRD パターン

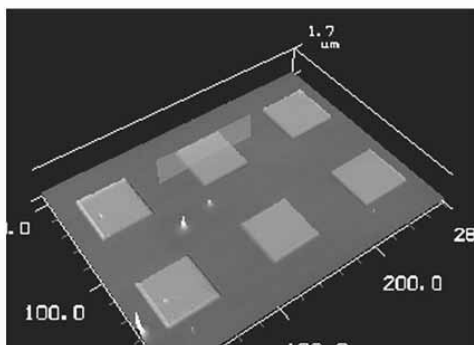


図 5 レーザー顕微鏡による Ag 含有酸化チタンの $50 \mu\text{m}$ ドットパターン観察

この Ag 含有感光性酸化チタンゲル膜を用いてフォトリソグラフィー法によりパターンが作成可能であるか検討を行った。その結果、Ag を添加しても $50 \mu\text{m}$ ドットパターンの形成が可能であることが確認された。

3. まとめ

ベンゾイルアセトンと Ti アルコキシドで構成されたゲル膜は、UV 照射されることにより紫外可視吸収スペクトル、フーリエ変換赤外吸収スペクトル

が変化することが確認された。これらの変化は、ベンゾイルアセトンと Ti アルコキシドが形成したキレート環構造が、UV 照射により開裂したために起こったと示唆される。ゲル膜は、焼成処理すると透明な薄膜になり、 TiO_2 のアナターゼ型やルチル型の結晶構造を形成することが確認された。

更に、このゲル膜は Ag を添加しても感光性を示すことが確認された。Ag 含有感光性酸化チタンゲル膜はフォトリソグラフィー法によって $50 \mu\text{m}$ ドットパターンの形成が可能であることが確認された。今後は、Ag の他にも様々な金属で複合化が可能であるかを検討する。

【参考文献】

1. K. Katsumata et al. *J. Photochem. Photobiol. A:Chem.* 180, 75 (2006)
2. T. Hirakawa. Et al. *J. AM. CHEM. SOC.* 127, 3928 (2005)
3. N. Tohge. Et al. *J. Sol-gel Sci. Technol.* 2, 581 (1994)
4. M. M. SaiFullah. Et al. *Jpn. J. Appl. Phys.* 38, 7052 (1999)

超撥水表面上における空気層保持能力の評価方法の検討と、液滴転落挙動への粘性抵抗力の寄与

酒井 宗寿、中島 章

1. 超撥水表面上における空気層保持能力の評価方法の検討

1. 1. はじめに

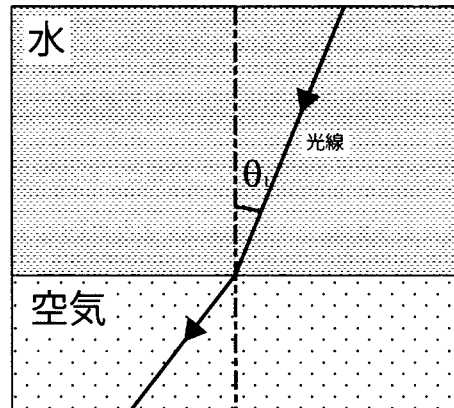
近年、低エネルギー表面に適当な凹凸構造を持たせることにより、超撥水性表面（接触角 $>150^\circ$ ）が得られるという概念は広く認知され、多くの超撥水性表面の作製事例が報告されている¹⁻³⁾。固体表面に凹凸構造をもつ濡れ性は、Wenzel モード（凹凸構造の底部まで液体の侵入を想定した状態⁴⁾）と、Cassie モード（空気が噛み込むことで凹凸構造の底部まで液体は侵入せず、凹凸構造の凸部分の先端で液体を支える状態⁵⁾）の2つに大別され、一般に超撥水性表面は Cassie モードを好適に実現することで得られる。従って、超撥水性表面に水が接触した場合、薄い空気層が水と固体表面の間に挟まれる状態になり、水と固体表面との間の粘性抵抗を著しく低減させる効果をもつ。例えば、一定の傾斜角で超撥水表面上を液滴が転落する場合、ほぼ斜面方向の重力加速度 $a = g \cdot \sin \theta$ (g : 重力加速度, θ : 表面の傾斜角) で転落することが明らかにされている⁶⁾。

本研究では、各種送液管（流路）の内壁に粘性抵抗を低減させるために超撥水処理が施された状態を想定し、各送液条件（流速・圧力・液体の粘性・表面張力）において空気層の保持能力評価を可能にした、計測方法について報告する。

1. 2. 計測原理

光が液相から気液界面に達した場合、入射角の違いにより、気液界面到達後の光路が異なり、臨界角（液体と気体の屈折率により決定）以上で光が入射された場合、気液界面上で光が全反射される（図1）。超撥水性表面を液中に設置した場合、臨界角以上の角度から超撥水性表面を観察すると、空気層が鏡面のように輝いて見える（図2）。この鏡面の存在を利用し、光を臨界角以上で評価サンプル表面に照射し、反射した光の強度を得ることで、空気層の有無を評価する（図3）。空気層に接する液体の条件（流速・圧力・粘性・表面張力・密度）を変化させた際に、水の流れて空気層が剥離されたり、凹凸構造に液体の侵入が大きくなってきた場合には、評価サンプル表面上の凹凸構造での光の散乱が大きくなる。この光の散乱は、反射率の低下を招く。このように、静水圧下での反射光の強度から低下した場合を、空気層の厚みの減少とみなすことができる。ただし、同一光源を用いた際の反射率は、同一の液体及び静水圧下でも、表面粗さの違いによる散乱や基材の色彩による吸収率の違いにより、固有の最大強度を持つ。

a) 光が光学的に密の媒質から光学的に疎の媒質に入射する時



b) 入射角が臨界角以上である時

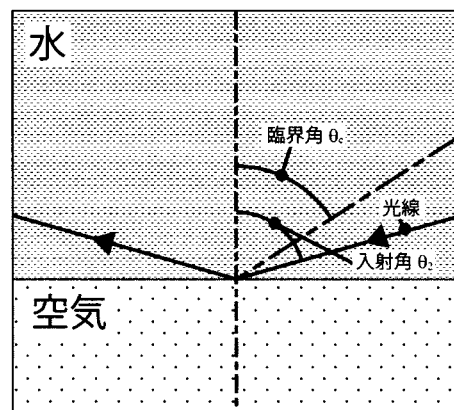


図1. 気液界面での光学的特性

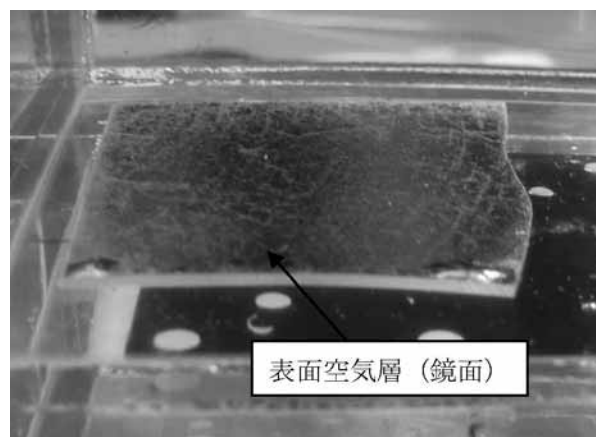


図2. 超撥水性表面上にある空気層

1. 3. 空気層の評価方法

図4に、空気層評価に用いた実験装置の概要を示す。評価対象の超撥水性表面は、水槽の底に設置する。水槽内の評価サンプルに向けて照射される光源は、単一波長に近く強い光線を得られる半導体レーザー（発光強度 4.5 mW、波長 670 nm）を用いた。レーザーヘッドは、ヘリコイド調整機能で焦点位置を可変できる機構を持ち、気液界面上でのビームサイズを変更できる。加えて、レーザーヘッドは回転ホルダーに固定され、臨界角以上（水と空気の場合だと 49 度以上）の任意の角度で固体表面に光線を照射できる。空気層で反射された光は、受光センサーでとらえ、光の強度を計測する。レーザーヘッド及び受光センサーには、光軸ずれを補正するために水平・奥行き・上下・回転方向の微調整機構を配置した。また、受光センサーは、図5に示すような回路に組み込まれ、120Vの印加電圧を与えた。

1. 4. 計測例

超撥水性表面は、超撥水性塗料（HIREC 450）をガラスに塗布したものをを用いた。水槽内（水深：10 cm、溶媒：水 73 mN/m）に評価サンプルを設置し、入射角 75 度でレーザー光を照射した。この場合、照射と同時に、空気層で反射した光は、受光センサーで捉えることができた（図6）。空気層を物理的に剥離させた場合、反射光を捕らえることはできない。また、入射角は同様で、溶媒がグリセリン（63.4 mN/m）の場合、多少反射強度が低下した（図6）。これは、表面張力が水より表面張力が低いグリセリンは、水よりも微細構造に深く侵入したことを示唆している。（屈折率の違いによる僅かな光路の違いは、本システムの配置ではほとんど影響を与えない。）さらに表面張力が低いエタノール（22.3 mN/m）を溶媒として用いた場合、固体表面の微細構造に完全に侵入し、空気層による反射光を得られない。

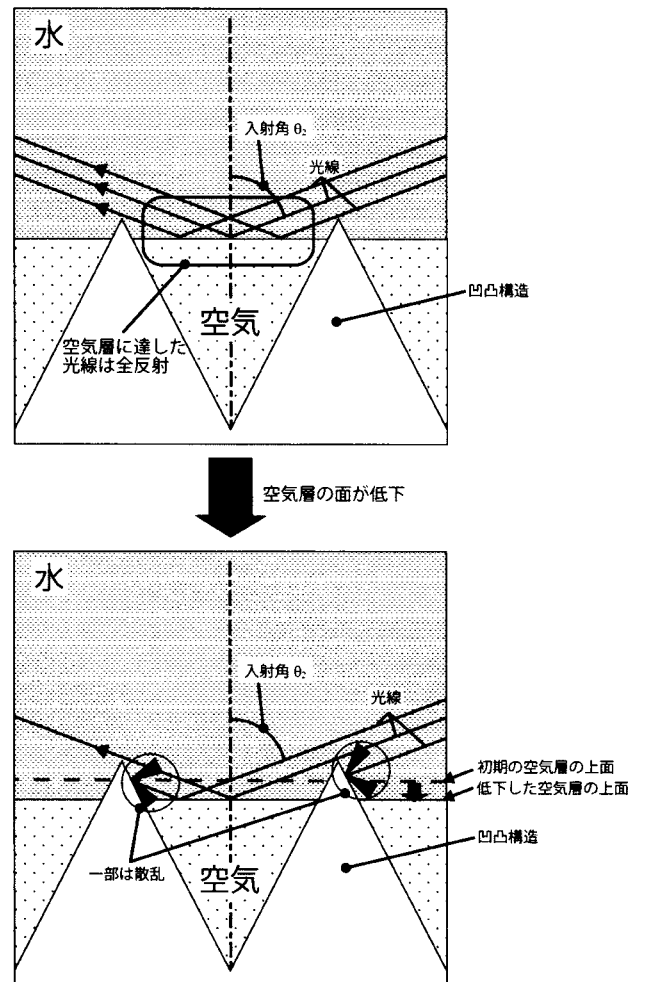


図3. 超撥水表面の凹凸構造に空気層による光の反射と、反射率が変化する原理

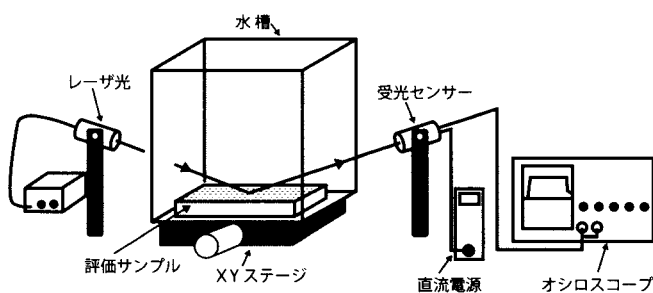


図4. 空気層保持評価のための実験装置の概要

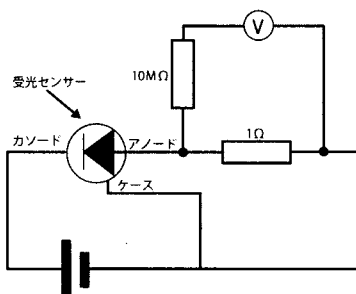


図5. 受光センサーを含む回路図

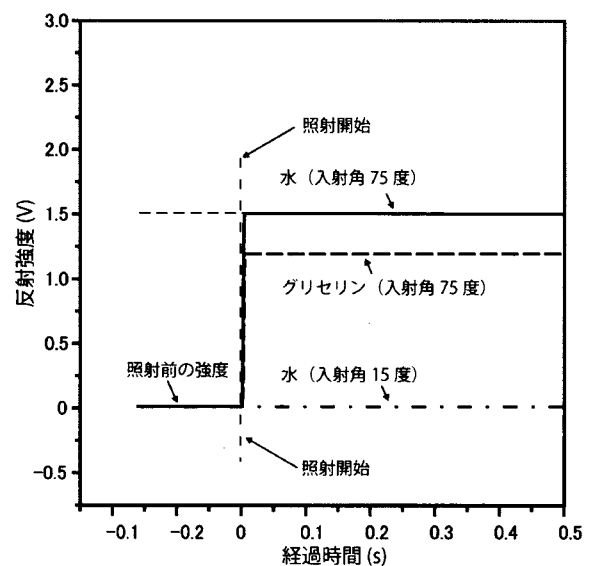


図6. 水とグリセリンの空気層の反射強度の特性

2. 液滴転落挙動への粘性抵抗力の寄与

2. 1. はじめに

液滴転落時の内部流動の可視化による研究成果から、液滴の転落時には「すべり」と「回転」の流動現象が存在し、「すべり」の割合が大きい程、転落速度が大きいことが明らかにされている。この「すべり」の存在は、各固体表面と水の界面での粘性抵抗力の違いにより、水の運動性に大きく影響する可能性がある。そこで液滴の転落性及び流動現象に及ぼす粘性の影響について検討した。

2. 2. 実験方法

今回用いた撥水性表面は、シリコン基板上に FAS17 ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$; 水接触角 106° , 転落角 9°) を CVD コーティングして作製した。液滴に用いる溶液は、グリセリン/水の混合割合で粘度を調整し、 $3\ \mu\text{m}$ の蛍光粒子 (組成: ポリスチレン, 密度: $1.05\ \text{cm}^3/\text{g}$, 励起波長: $542\ \text{nm}$, 発光波長: $612\ \text{nm}$) を $0.06\ \text{wt}\%$ 添加して作製した。 35° 傾斜させた評価サンプル上に $35\ \mu\text{L}$ の液滴を設置し、転落時の内部流動を蛍光粒子で可視化した。レーザーシート光学系 (強度, $1000\ \text{mW}$; 波長, $488\ \text{nm}$ と $512\ \text{nm}$) を用いて、液滴内に粒子の光の断面を作り出し、 $1024 \times 1024\ \text{pixel}$ の解像度をもつ高速度カメラで映像を取得した⁸⁾。高速度カメラのレンズの前面には、散乱した光を透過しないように、カラーガラスフィルターを設置した。PIV 解析に用いたアルゴリズム方式は、濃度相関法を用いた。

2. 3. 粘性と液滴の転落の関係

図7に、同一撥水性表面上での液滴の粘度と転落加速度の関係を示す。粘度が上昇すると、転落加速度は減少することが判る。この加速度の減少には、「回転」と「すべり」の加速度の減少と同時に、その割合が逆転することが寄与している (図8)。また、この液滴の「回転運動」は、中心から円周方向に対して比例関係で速度上昇するような Rankin's vortex の回転運動をとり、剪断変形が見受けられない。これらは、粘度が上昇すると固液界面での粘性抵抗力が上昇することから、「すべり」速度が小さい領域で終端に達し、粘性の影響が相対的に低い「回転運動」で、主に速度が得られていたことを示唆している。

3. まとめ

超撥水性表面が液中にある際に、空気層の有無を評価するための計測原理と方法を確立した。現在、液体が速度と圧力を持った状態での空気層保持能力の評価のために、加圧タンクを有する水流評価実験系を製作中である。また、粘度が上昇すると、転落加速度は減少し、加速度に対して、「回転」と「すべり」の寄与が逆転することが明らかになった。今後、これらの知見をもとに、管の送液抵抗の低減に向けた応用展開を実施する。

本研究の一部は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業において行われている。

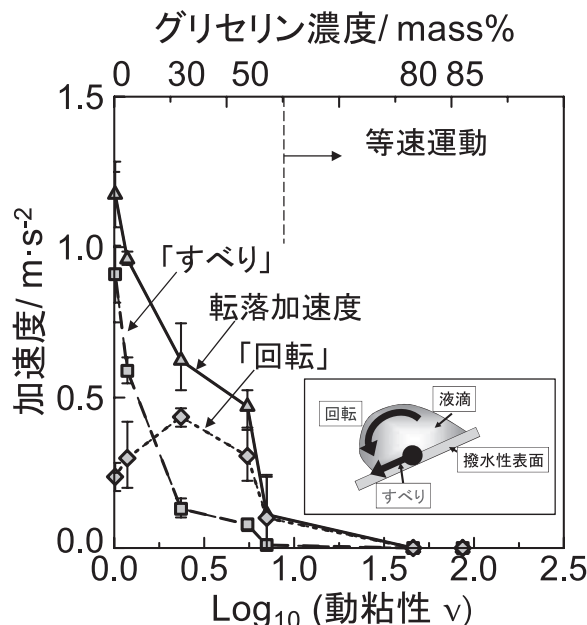


図7. グリセリン/水混合系での液滴の転落加速度

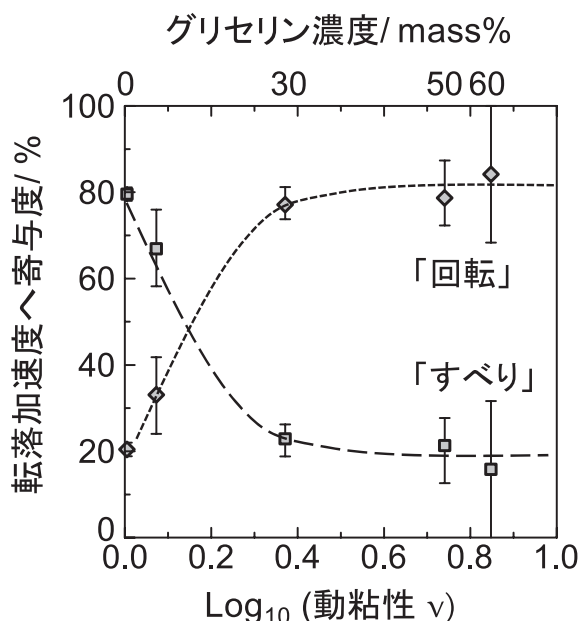


図8. グリセリン/水混合系での「回転」と「すべり」成分の変化

【参考文献】

- Onda, T., Shibuichi, S., Sato, N., Tsujii, K., Langmuir, 80, 3213 (1997).
- Tadanaga, K., Katata, N., Minami, T., J. Am. Ceram. Soc., 80, 3213 (1997).
- Nakajima, A., Fujishima, A., Hashimoto, K. and Watanabe, T., Adv. Mater., 11, 1365 (1999).
- R. N. Wenzel, J. Phys. Colloid Chem. 53, 1466 (1949).
- A. B. D. Cassie, Discuss. Faraday Soc., 3, 11 (1948).
- Miwa, M., Nakajima, A., Fujishima, A., Hashimoto, K. and Watanabe, T., Langmuir, Vol 16, p. 5754-5760 (2000).
- Sakai, M., Song, J-H., Yoshida, N., Suzuki, S., Kameshima, Y. and Nakajima, A., Langmuir, 22, 11, 4906 (2006).
- Sakai, M., Hashimoto, A., Yoshida, N., Suzuki, S., Kameshima, Y. and Nakajima, A., Rev. Sci. Instrum., 78, 045103 (2007).

光触媒反応による抗ウイルス評価試験方法の確立

中野 竜一、石黒 斉

1. はじめに

酸化チタン (TiO_2) に紫外線を照射することにより誘導される反応 (光触媒反応) は強力な酸化・還元力を持ち、あらゆる有機物を分解する。更にこの機能を利用することによって汚れの分解、抗菌効果、浄水作用などの様々な効果を持つことがあきらかとなっている。そのため、この光触媒反応機能を応用した新たな製品開発の可能性が非常に高く、大きな産業として今後広がりを見せると考えられている。また、世界中でも大きな関心を集め、多くの研究や開発がなされている。実際に現在において、すでにこの光触媒反応の技術を応用した様々な製品が抗菌、抗ウイルス性を謳い、市場に登場している。

このような状況の中で、光触媒反応による抗菌効果については以前に JIS 規格 (JIS R 1702、2006 年制定) や ISO (2008 最終審議中) として制定された一方で、光触媒反応による抗ウイルス効果に対する研究は非常に乏しい。そのため、光触媒反応による抗ウイルス評価法を制定すること、及び抗ウイルス作用の機構を解明することが重要と考えられる。

ウイルスの最大の特徴は宿主が存在しなければ増殖することが出来ず、バクテリア類のような自己増殖が不可能ということである。また、その大きさは様々であるが、バクテリア類と比較すると $1/10 \sim 1/1000$ と非常に小さい。また、ウイルスを研究に使用するには特別な設備の整った実験室内で使用しなければならず、人体に対して少なからず危険性を持つ。これらのことは光触媒反応を含めた様々な抗ウイルス性の評価や抗ウイルス機構についての研究を困難なものにしている一つの理由である。

一方、ウイルスと似た挙動を示すものとしてバクテリオファージウイルスがある。バクテリオファージウイルスはウイルスと同様に宿主内で増殖するが、ウイルスと比較して扱いやすく、また宿主がバクテリア類ということから使用の際に安全であることからウイルスを使用しない代替法としてバクテリオファージウイルスの応用方法が研究されている。

このような背景を基にして、本研究では JIS 規格として光触媒反応による抗ウイルス効果の評価試験法を確立することと抗ウイルス作用の機構の解明を目指した基礎研究をおこなった。それとともに、ウイルスの代替モデルとしてのファージウイルス利用について検討をおこなった。

2. 実験と結果

実験のために使用するウイルスサンプルとしてインフルエンザウイルスを使用した。また、ウイルスに対する代替モデルとして検討するファージウイルスについては Q β ファージウイルスを使用した。

2.1 インフルエンザウイルスとファージウイルスの精製

2.1.1 インフルエンザウイルス溶液の調整と精製

インフルエンザウイルス液を第 12 日目齢卵 210 個に接種、感染させたものを 35.5℃ で 2 日間培養し糞尿液を回収する。得られた液 (約 2 L) を精密濾過 (卵由来雑居物除去) し、更に限外濾過 (不純物除去、ウイルス濃縮) をおこなう。更に超遠心によるショ糖密度勾配沈降速度法 (5-50% ショ糖 Linear Gradient、28,000 rpm、3 時間) により精製し、実験に使用した。

2.1.2 ファージウイルス溶液の調整

NB 寒天培地より宿主大腸菌のシングルコロニーをピックアップし、NB 培地で 1 日間、37℃ で浸透培養した後、その一部を NB 培地に再懸濁し、37℃ で再度浸透培養たものを感染に使用した。Q β ファージウイルス液 100 μl と宿主大腸菌 100 μl を混合し、37℃ で 10 min 静置後、NB 軟寒天培地 3 ml を加え、NB 寒天培地に重層した後、1 日間 37℃ で培養した。培養後、NB 軟寒天部分を SM バッファー中にかきとり、1 日間 4℃ で Q β ファージウイルスを溶出し、遠心 (5,000 rpm、30 min)、フィルターろ過 (0.22 μm) により精製したものを使用した。

2.2 光触媒反応試験

光触媒サンプルは TOTO より提供された T3 (T3: ガラス板に TiO_2 をコーティングしたもの) を使用した。この製品は抗菌試験 JIS 規格制定時に使用しているものである。またコントロールとしては TiO_2 をコーティングしていないガラス板を使用した。サンプルの処理方法は抗菌試験 JIS 規格 (JIS R 1702) を参考におこなった。

設置方法はプラスチックディッシュ底部に滅菌水を含ませた濾紙を入れ、その上にガラス U 字管を設置した。U 字管上に T3 もしくはコントロールガラスを乗せた後、精製したインフルエンザウイルスもしくは Q β ファージウイルスを 100 μl 接種し、フィルムでカバーした。最後にプラスチックディッシュをガラス板で密閉し、ブラックライトによる紫外線照射をおこなった。

検討項目により、ブラックライト (352 nm) ランプによる紫外線照射時間を 0~24 時間、紫外線照射量については 0~0.25 mW/cm^2 の強度となるように調整した。各反応終了後にインフルエンザウイルスを生理食塩水、Q β ファージウイルスを PBS+0.1% Tween 20 溶液で回収した。

回収したインフルエンザウイルスは段階希釈後に MDCK 細胞 (イヌ腎臓由来株化細胞) に感染させ、37℃、 CO_2 濃度 5% で 5 日間培養した。培養後、細胞の形態変化 (細胞変

性効果: CPE)の有無を観察し、Reed-Muench法により50%培養細胞に感染した量を算出し、1ml当たりのウイルス感染価(TCID₅₀/ml)に換算した。

回収したQβファージウイルスについてはインフルエンザウイルス同様に段階希釈後、宿主大腸菌に感染させ、37℃で1日間培養後、得られた溶菌プラーク数を測定し、1ml当たりのファージウイルス量(PFU/ml)を測定した。

2.2.1 光触媒反応による抗ウイルス試験

始めに、インフルエンザウイルスに対する紫外線照射の影響を検討する目的で、コントロールガラス上で紫外線の照射強度、照射時間を変えて紫外線を照射した。その結果、0.01, 0.1mW/cm²の条件で紫外線を照射した場合、24時間までは影響がなかった(図1)。

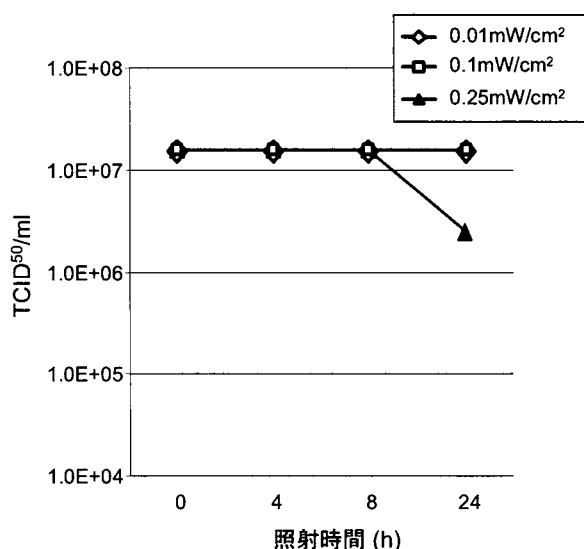


図1. ウイルスに対する紫外線照射の影響

一方、0.25 mW/cm²ではインフルエンザウイルスの細胞感染価が減少しており、紫外線による影響を受けていると思われた。このことから、光触媒による抗インフルエンザウイルス効果試験では、0.25mW/cm²未満の条件であれば紫外線によるウイルスの不活性化を受けずに測定することができると考えられた。

次に、暗条件にてT3とインフルエンザウイルスを接触させた場合の感染価の減少について検討した。その結果、24時間までは感染価の減少を確認できなかった(図2)。

そこで、紫外線照射した場合のT3のインフルエンザウイルスに対する効果について検討をおこない、光触媒反応により抗ウイルス効果が得られるかを検討した。

T3に0.1 mW/cm²の紫外線を照射した場合、4時間以降に感染価が減少していることが確認された(図3)。特に0.1 mW/cm²の条件では8時間目以降に明らかな感染価の減少が確認された。また、弱い紫外線強度(0.01 mW/cm²)であっても24時間後では0.1 mW/cm²の条件と同等の抗インフ

ルエンザウイルス作用を示していた。

以上の結果から、光触媒反応によってインフルエンザウイルスの不活性化が起こることを明らかとした。

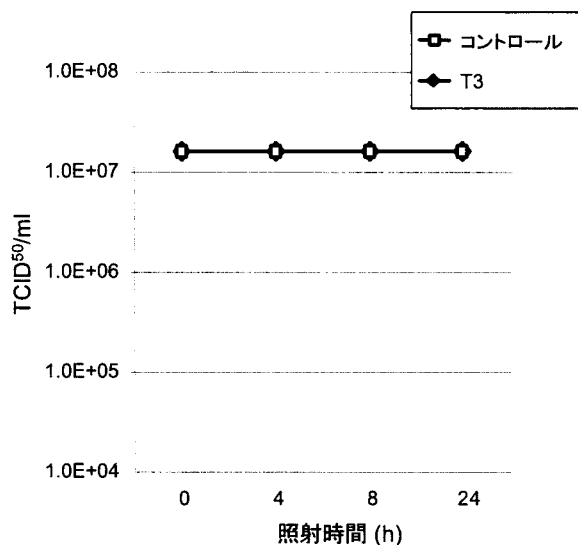


図2. ウイルスに対する酸化チタンサンプルの影響

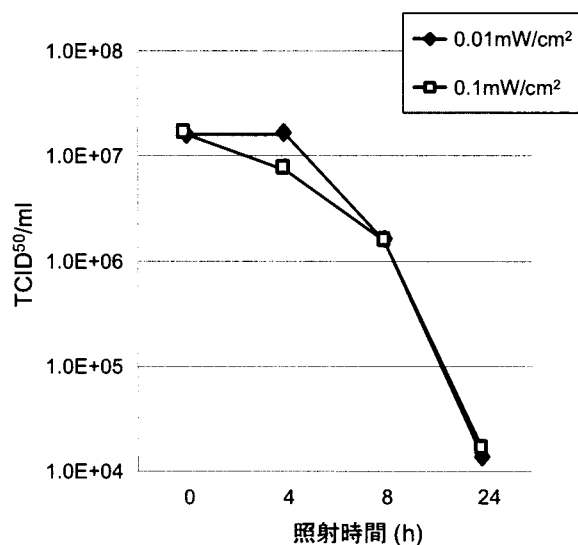


図3. 紫外線照射した場合のウイルスの不活化

2.2.2 光触媒反応による抗ファージウイルス試験

光触媒反応による抗ウイルス効果のモデルとしてファージウイルス使用の可能性について、Qβファージウイルスを用いて光触媒反応による抗ファージウイルス試験をおこなった。前述のインフルエンザウイルスを使用した結果から0.25 mW/cm²の紫外線照射量の場合、24時間後に紫外線照射のみであっても抗インフルエンザウイルス効果が検出されていたことから、最大紫外線照射量を0.1 mW/cm²として、紫外線照射による抗ファージウイルス効果を検討した。

図4はコントロールガラスを使用して紫外線のみによるファージウイルス量の変化を検討した図であるが、0.1 mW/cm² 以下の紫外線によるファージウイルスの不活性化はインフルエンザウイルス同様にほとんど起こらないことを確認した。

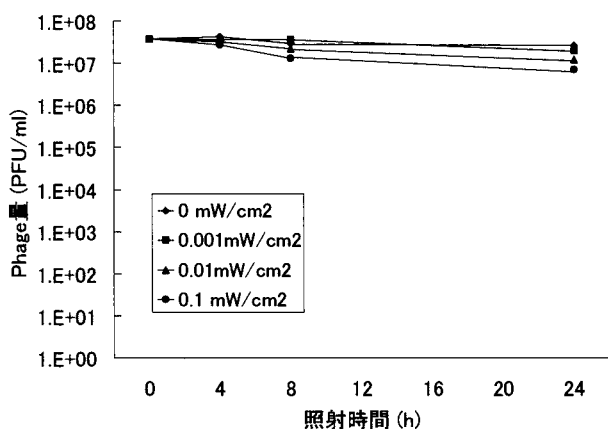


図4. 紫外線照射量及び時間に対する抗ファージウイルス効果

続いて、0 mW/cm²における光触媒サンプルT3によるQBファージウイルスの不活性化について検討を試みた。その結果、T3に紫外線照射を行わない場合、24時間後であってもコントロールガラスと同様にT3による抗ファージウイルス効果は得られなかった(図5)。

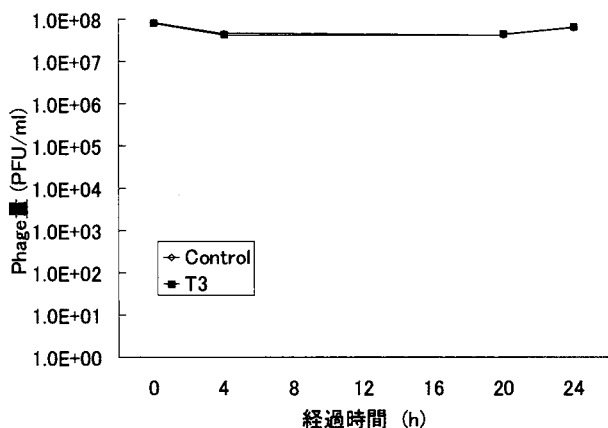


図5. 暗所条件におけるT3による抗ファージウイルス効果

ファージウイルスに対して紫外線強度、照射時間が影響しないことを確認した後、光触媒サンプル上における抗ファージウイルス効果について検討をおこなった。その結果、T3サンプルに対して、紫外線を照射することで、高い抗ファージウイルス活性が得られた。また、紫外線照射量が増加した場合にファージウイルスの不活性化量が増加した。さらに、光照射時間を延長した場合についても検討し、光照射量と同様にファージウイルスの不活性化量が増加した。(図6)

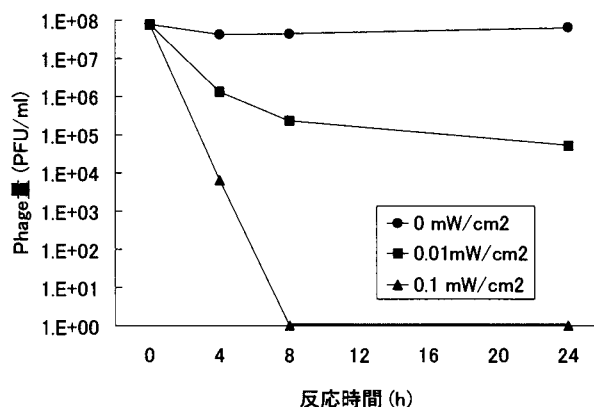


図6. T3を使用した光触媒反応による抗ファージウイルス効果

3. 考察と今後の展望

本研究の結果から、バクテリア類と同様に光触媒反応によってインフルエンザウイルス及びQBファージウイルスが効果的に不活性化されることを示した。また、紫外線強度、照射時間によってもウイルス不活性の量に違いが見られた。この結果は紫外線照射量、紫外線照射時間の増加に伴い、得られるエネルギーも増加するためと考えられる。

一方で、ファージウイルスがある程度不活性化された後では不活性化効率が弱くなった結果を得た。これは光触媒反応によって不活性化したファージウイルス分解産物に対して光触媒反応効果が消費されてしまう結果、活性を持つファージウイルスに対しての作用が減弱した可能性が考えられる。

ウイルスの不活性化を確認する際にはおよそ3~4logの不活性化を確認することが出来れば十分と考えられるため、光触媒反応による抗ウイルス評価試験法として、光触媒反応によって3~4log以上の活性減少量が得られる紫外線強度、反応時間を設定していくことが好ましいと考える。

今後の研究の方向、展開として光触媒サンプルに含まれるTiO₂の違いと抗ウイルス効果の違いについて検討する。また、現存しているウイルス種は多種多様であり、ウイルス種の違いによる抗ウイルス効果の検討をおこなうことも重要と考える。これに関して、今回使用したウイルス、ファージウイルスはRNAウイルス種であることから、現在DNAウイルス種を使用した検討に取り組んでいるところである。また、光触媒反応による抗ウイルス、抗ファージウイルス効果の測定方法として迅速で定量的に検討するために定量的RT-PCRの応用についても取り組みを始めている。

更に、今回の検討で使用した平板光触媒サンプル製の製品以外にも、フィルターやメッシュ状の光触媒反応を使用した製品が多数販売、開発されている。そのようなサンプルに対する抗ウイルス効果についても今後検討する必要がある。

今後これらの検討を更に積み重ねていき、世界に向けた抗ウイルス性能評価試験法を確立していくとともに、光触媒反応による抗ウイルス機構を解明していく。

本研究は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業において行われている。

業 績

【原著論文】

1. X. Zhang, M. Jin, Z. Liu, D. A. Tryk, S. Nishimoto, T. Murakami, A. Fujishima
Superhydrophobic TiO₂ Surfaces: Preparation, Photocatalytic Wettability Conversion, and Superhydrophobic - Superhydrophilic Patterning
J. Phys. Chem. C, 111(39), 14521-14529 (2007)
2. Z. Liu, X. Zhang, S. Nishimoto, M. Jin, T. Murakami, A. Fujishima
Anatase TiO₂ Nanoparticles on Rutile TiO₂ Nanorods: A Heterogeneous Nanostructure via Layer-by-Layer Assembly
Langmuir, 23(22), 10916-10919 (2007)
3. T. Kondo, S. Aoshima, K. Honda, Y. Einaga, A. Fujishima, T. Kawai
Fabrication of Covalent SAM/Au Nanoparticle / Boron-Doped Diamond Configurations with a Sequential Self-Assembly Method
J. Phys. Chem. C. 111(3), 12650-12657 (2007)
4. M. Jin, X. Zhang, S. Nishimoto, Z. Liu, D. A. Tryk, A.V. Emeline, T. Murakami, A. Fujishima
Light-Stimulated Composition Conversion in TiO₂-Based Nanofibers
J. Phys. Chem. C. 111(2), 658-665 (2007)
5. T. A. Ivandini, K. Honda, T. N. Rao, A. Fujishima, Y. Einaga
Simultaneous Detection of Purine and Pyrimidine at Highly Boron-Doped Diamond Electrodes by Using Liquid Chromatography
Talanta 71, 648-655 (2007)
6. C. Pan, C. Sun, H. M. Wei, G. Z. Han, J. Zhong, A. Fujishima, Z. Z. Gu
Bio-Inspired Titanium Dioxide film with Extremely Stable Super-Amphiphilicity
Material Research Bulletin 42, 1395-1401 (2007)
7. T. Spataru, N. Spataru, A. Fujishima
Detection of Aniline at Boron-Doped Diamond Electrodes with Cathodic Stripping Voltammetry
Talanta 73, 404-406 (2007)
8. A. Fujishima, X. Zhang, D.A. Tryk
Heterogeneous Photocatalysis: from Water Photolysis to Applications in Environmental Cleanup
International Journal of Hydrogen Energy 32, 2664-2672 (2007)
9. K. Prabakar, T. Takahashi, T. Nezuka, K. Takahashi, T. Nakashima, Y. Kubota, A. Fujishima
Visible Light-Active Nitrogen-Doped TiO₂ Thin Films Prepared by DC Magnetron Sputtering used as a Photocatalyst
Renewable Energy 33, 277-281 (2007)
10. T. Takahashi, K. Prabakar, M. F. Hossain, A. Fujishima
Dependence of Target-Substrate Distance on Crystallographic and Optical Properties of WO₃ Films Prepared by Reactive Ratio Frequency Magnetron Sputtering
Thin Solid Films 515, 6567-6571 (2007)
11. K. Prabakar, T. Takahashi, T. Nezuka, K. nakashima, Y. Kubota, A. Fujishima
Annealing Effect on Structural, Morphological, and Optical Properties of Reactive Sputted WO₃ Films for Mediated Heterogeneous Photocatalyst
Journal of Vacuum Science & Technology A, Second Series 25(4), 1029-1033 (2007)
12. S. Biswas, K. Prabakar, T. Takahashi, T. Nakashima, Y. Kubota, A. Fujishima
Study of Photocatalytic Activity of TiO₂ Thin Films Prepared in Various Ar/O₂ Ratio and Sputtering Gas Pressure
Journal of Vacuum Science & Technology A, Second Series 25(4), 912-916 (2007)
13. K. Prabakar, T. Takahashi, T. Nezuka, K. nakashima, Y. Kubota, A. Fujishima
Preparation and Photocatalytic Activity of TiO_xN_y/CdS Heterojunctions"
Journal of Vacuum Science & Technology A, Second Series 25(4), 1188-1192 (2007)
14. M. Sakai, A. Hashimoto, N. Yoshida, S. Suzuki, Y. Kameshima, A. Nakajima
An Image Analysis System for Evaluating Sliding Behavior of a Liquid Droplet on a Hydrophobic Surface
Review of Scientific Instruments, 78, 045103 (2007)

15. A. Nakajima, A. Imase, S. Suzuki, N. Yoshida, M. Sakai, A. Hashimoto, Y. Kameshima, H. Toshiyoshi, K. Okada
Effect of Electrification Conditions on the Freezing of Supercooled Water Droplets on a Hydrophobic Coating”
Chem. Lett. 36(8), 1020-1021 (2007)
16. S. Suzuki, A. Nakajima, N. Yoshida, M. Sakai, A. Hashimoto, Y. Kameshima, K. Okada
Hydrophobicity and Freezing of a Water Droplet on Fluoroalkylsilane Coatings with Different Roughness
Langmuir 23(17), 8674-8677 (2007)
17. S. Suzuki, A. Nakajima, N. Yoshida, M. Sakai, A. Hashimoto, Y. Kameshima, K. Okada
Freezing of Water Droplets on Silicon Surfaces Coated with Various Silanes
Chem. Phys. Lett., 444, 37-41 (2007)
18. A. Suzuki, T. A. Ivandini, A. Kamiya, S. Nomura, M. Yamanuki, K. Matsumoto, A. Fujishima, Y. Einaga
Direct Electrochemical Detection of Sodium Azide in Physiological Saline Buffers using highly Boron-doped Diamond Electrodes
Sensors and Actuators B 120, 500-507 (2007)
19. A. Suzuki, T. A. Ivandini, K. Yoshimi, A. Fujishima, G. Oyama, T. Nakazato, N. Hattori, S. Kitazawa, Y. Einaga
Fabrication, Characterization, and Application of Boron-Doped Diamond Microelectrodes for in Vivo Dopamine Detection
Anal. Chem., 79, 8608-8615 (2007)
20. M. Chiku, T. A. Ivandini, A. Kamiya, A. Fujishima, Y. Einaga
Direct Electrochemical Oxidation of Proteins at Conductive Diamond Electrodes
J. Electroanal. Chem., 612, 201-207 (2007)
21. M. Murata, T. A. Ivandini, M. Shibata, S. Nomura, A. Fujishima, Y. Einaga
Electrochemical Detection of Free Chlorine at highly Boron-doped Diamond Electrodes
J. Electroanal. Chem., 612, 29-36 (2007)
22. Y. Sekiguchi, Y. Yao, Y. Ohko, K. Tanaka, T. Ishido, A. Fujishima, Y. Kubota
Self-sterilizing Catheters with Titanium Dioxide Photocatalyst Thin Films for Clean Intermittent Catheterization: Basis and Study of Clinical Use
International Journal of Urology, 14, (5)426-430 (2007).
23. B. Guan, J. Zhi, X. Zhang, T. Murakami, A. Fujishima
Electrochemical Route for Fluorinated Modification of Boron-doped Diamond Surface with Perfluorooctanoic Acid
Electrochemistry Communications 9, 2871-2821 (2007)
24. M. Jin, X. Zhang, S. Nishimoto, Z. Liu, D. A. Tryk, T. Murakami, A. Fujishima
Large-scale Fabrication of Ag Nanoparticles in PVP Nanofibres and Net-like Silver Nanofibre Films by Electrospinning
Nanotechnology 18, 075605(7pp) (2007)
25. X. Zhang, H. Kono, Z. Liu, S. Nishimoto, D. A. Tryk, T. Murakami, H. Sakai, M. Abe, A. Fujishima
A Transparent and Photo-patternable Superhydrophobic Film
Chem. Commun., 4949-4951 (2007)
26. K. Tamura, Y. Ohko, H. Kawamura, H. Yoshikawa, T. Tatsuma, A. Fujishima, J. Mizuki
X-ray Induced Photoelectrochemistry on TiO₂
Electrochimica Acta 52, 6938-6942 (2007)
27. S. Suzuki, A. Nakajima, K. Tanaka, M. Sakai, A. Hashimoto, N. Yoshida, Y. Kameshima, and K. Okada
Sliding Behavior of Water Droplets on Line-Patterned Hydrophobic Surfaces
Appl. Surf. Sci., 254[6], 1797-1805 (2008)
28. T. Kondo, H. Ito, K. Kusakabe, K. Ohkawa, K. Honda, Y. Einaga, A. Fujishima, T. Kawai
Characterization and Electrochemical Properties of CF₄ Plasma-treated Boron-doped Diamond Surfaces
Diamond & Related Materials 17, 48-54 (2008)
29. N. Spataru, X. Zhang, T. Spataru, D. A. Tryk, A. Fujishima
Anodic Deposition of RuO_x·nH₂O at Conductive Diamond Films and Conductive Diamond Powder for Electrochemical Capacitors
Journal of The Electrochemical Society, 155 (1) D73-D77 (2008)
30. M. Jin, X. Zhang, A. V. Emeline, T. Numata, T. Murakami, A. Fujishima
Surface Modification of Natural Rubber by TiO₂ Film
Surface & Coating Technology 202, 1364-1370 (2008)
31. S. Suzuki, A. Nakajima, M. Sakai, Y. Sakurada, N. Yoshida, A. Hashimoto, Y. Kameshima, K. Okada
Slipping and Rolling Ratio of Sliding Acceleration for a Water Droplet Sliding on Fluoroalkylsilane Coatings of

Different Roughness
Chem. Lett., 37, 58-59 (2008)

32. N. Spataru, X. Zhang, T. Spataru, D. A. Tryk, A. Fujishima
Platinum Electrodeposition on Conductive Diamond Powder and Its Application to Methanol Oxidation in Acidic
Journal of The Electrochemical Society, 155 (3), B264-B269 (2008)

【総説】

1. 藤嶋 昭
ピラミッドは上からは作れはしない
化学と教育, 55[1], 巻頭言, (2007)
2. 藤嶋 昭
台上一分 鐘 台下十年功
Green & Sustainable Chemistry Network Newsletter 22,
巻頭言, (2007)
3. 藤嶋 昭
理科離れを少しでも防ぎたい
神奈川県庁内報「かもめ広場」いずみ欄, (2007)
4. 藤嶋 昭
光触媒が拓く 21 世紀の住まいと暮らし
バナホーム情報誌「すまいと暮らし」特別インタビュー,
(2007)
5. 藤嶋 昭
日本独自の光触媒技術で世界の環境浄化へ
Photocatalysts Made in Japan with Help Purify the Global Environment
「True Nano」文部科学省編, (2007)
6. 藤嶋 昭
研究にはセンスと雰囲気、それにプラス α が大切
－光触媒を例にして－
東海化学工業会 254, 1-9 (2007)
7. 藤嶋 昭
光触媒技術の現状と展望
触媒学会年鑑 (2007)
8. 藤嶋 昭
天寿を全うするための科学技術
東京工業大学総合研究院 そりゅーしょん通信 第 6
号 12-13 (2007)
9. 藤嶋 昭
The Most Important Thing in Research is the Sense of
Skillful Conception
NIMS NEWS 「NIMS NOW」 International 5(6), 4-5
(2007)
10. 藤嶋 昭
光エネルギーを利用する光触媒の現状
光資源を活用し、創造する科学技術の振興
(文部科学省科学技術・学術審議会 資源調査分科
会報告会) (2007)
11. 藤嶋 昭
くらべてはぐくむ量の感覚 (人類が使った石油は富
士山何杯か)”
オームプレテン 通巻 175 号 43, 夏号 (2007)
12. 藤嶋 昭
還暦を迎えた『化学と工業』
化学と工業 60(9) 853 (2007)
13. 中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(1)
～静的撥水性と動的撥水性～
コーンバーテック, 412(7), 46-48 (2007)
14. 中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(2)
～動的撥水性を支配する因子～
コーンバーテック, 413(8), 45-50 (2007)
15. 酒井 宗寿・中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(3)
～動的撥水性の計測(1)～
コーンバーテック, 414(9), 101-105 (2007)
16. 酒井宗寿・中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(4)
～動的撥水性の計測(2)～
コーンバーテック, 415(10), 34-39 (2007)
17. 田中耕一・鈴木俊介・中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(5)
～動的撥水性を利用した水滴の誘導・選別～
コーンバーテック, 416(11), 42-46 (2007)
18. 橋本 綾子・朝倉 広子・中島 章
転落加速度によるコーティング面の撥水性評価(6)
～風圧と磁場による液滴の挙動～”
コンバーテック, 417(12), 96-99 (2007)
19. 中島 章
異なる粗さを組み合わせた固体表面での撥水性
表面技術, 58(8), 455-460 (2007)

20. 藤嶋 昭
光エネルギーを利用する光触媒の現状
光資源を活用し、創造する科学技術の振興
文部科学省科学技術・学術審議会 資源調査分科会報告会 (2007)
21. 藤嶋 昭
研究にはセンスと雰囲気、それにプラス α が大切
～光触媒を例にして～
爆発する光科学の世界 (クバプロ) (2007)
22. 藤嶋 昭
巻頭言 「金属錯体の光化学」
錯体化学選書 (2007) 三共出版
23. 藤嶋 昭
巻頭言 「身のまわりのものに関心を持とう」
日経サイエンス No.12 (2007)
24. 藤嶋 昭
巻頭言 「研究現場から教育問題への一つの提言」
広領域教育 No.67 (2007)
25. 藤嶋 昭, 村上 武利, 西本 俊介
環境にやさしい水質浄化技術の研究開発
リサーチ・ナビ Vol.7 No.12 (2007)
26. 藤嶋 昭
光触媒の広がりとは将来の楽しみ
化学と工業 Vol.61-1 January 2008
27. 藤嶋 昭
水の光分解の Nature 論文の前後
Electrochemistry Vol.76 No.1 (2008)
28. A. Fujishima, X.-T. Zhang
Chapter 9 Solid-State Dye-Sensitized Solar Cells
Elsevier 「Nanostructured Materials for Solar Energy Conversion」 Edited by Tetsuo Soga P225 (2008)
29. 藤嶋 昭
巻頭言 「小学生のすばらしい質問に驚いた」
化学と教育 Vol.56 No.1 (2008)
- 【書籍】
1. 藤嶋 昭
光触媒特性
ナノマテリアルの技術 普及版 (2007) シーエムシー出版
2. 藤嶋 昭
研究はセンスと雰囲気、それとプラス α が大切
～光触媒を例にして～
爆発する光科学の世界 (2007) クバプロ
3. 中島 章, 酒井宗寿
濡れと超撥水、超親水技術、そのコントロール
～実用化および表面処理・試験評価・商品展開～
第2節 動的撥水性 (転落挙動) 測定・評価手法の開発
技術情報協会, 69-75 (2007) (分担執筆)
4. 中島 章
固体表面の濡れとその制御”
内田老鶴圃, (単独執筆) (2007)
5. 藤嶋 昭
生徒たちに感動する心を育てよう”
東京書籍 (2007)
6. 藤嶋 昭
水分解光触媒技術 一太陽光と水で水素を造る一
第一章 酸化チタン電極による水の光分解の発見
シーエムシー出版 普及版 (2007)
7. 藤嶋 昭, 井上 春夫監修, 佐藤銀平著
家電製品がわかる I 「インシュタインの冷蔵庫」
東京書籍 (2007)
8. 藤嶋 昭, 井上 春夫監修, 佐藤銀平著
家電製品がわかる II 「相対性理論で正しく動く GPS」
東京書籍 (2007)
- 【招待講演】
1. 藤嶋 昭
光触媒と環境浄化 一現状と将来の課題一
環境科学センター研修会, 2007.4. 神奈川
2. 藤嶋 昭
光触媒の現状と将来の課題
第104回微小光学研究会, 2007.5. 慶応義塾大学
3. 藤嶋 昭
日本化学会の最近の活動と光触媒のひろがりについて
日本化学会近畿支部幹事会 2007.7. 大阪
4. 藤嶋 昭
環境と光エネルギー：光触媒のひろがり
化学イノベーションシンポジウム 2007.8. 名古屋
5. 藤嶋 昭
周りのものを化学の目で見る楽しさ
日本化学会西日本大会 2007.11. 岡山

6. 藤嶋 昭
感動する化学を
中化連大会 2007.11. 三重
- 【一般講演】
1. 西本俊介、X. Zhang, Z. Liu、村上武利、藤嶋昭、
酸化チタン薄膜上への銀の光析出を利用した親水・撥
水パターンの作製
日本化学会第1回関東支部大会 2007.9. 東京
2. 酒井宗寿、橋本綾子、鈴木俊介、吉田直哉、亀島欣
一、杉淵美穂、中島 章
撥水表面上で転落する液滴のダイナミクス
-PIV法を用いた内部流動の可視化-
可視化情報学会、2007.9. 岐阜
3. 吉田直哉、鈴木俊介、酒井宗寿、橋本綾子、亀島欣
中島章、渡部俊也
自己組織化単分子膜を用いた動的撥水性の制御
第20回日本セラミックス協会秋季シンポジウム、
2007.9. 名古屋
4. 中島 章
撥水性固体表面における水滴の動的挙動とその流動
ダイナミクスの評価
第20回日本セラミックス協会秋季シンポジウム、
2007.9. 名古屋
5. 朝倉広子、中島章、鈴木俊介、亀島欣一、吉田直哉、
酒井宗寿、橋本綾子、岡田清
表面エネルギー傾斜撥水膜上での液滴の転落挙動
第20回日本セラミックス協会秋季シンポジウム、
2007.9. 名古屋
6. 鈴木俊介、中島章、亀島欣一、岡田清、酒井宗寿、
吉田直哉
撥水コーティングを施したSi基板上での水滴のすべ
りと回転運動
第20回日本セラミックス協会秋季シンポジウム、
2007.9. 名古屋
7. 中島 章
ナノ構造を制御した撥水性固体表面における水滴の
固-液界面流動ダイナミクス
第41回日本セラミックス協会基礎科学部会セミナー、
2007.7. 物質材料研究機構
8. 酒井宗寿、橋本綾子、鈴木俊介、吉田直哉、亀島欣
一、中島 章
撥水性固体表面上における「液滴転落挙動解析シス
テム」の開発(2)
日本セラミックス協会 2008年會、2007.3. 長岡
9. 宇田川敬造、Zhang Xintong、Liu Zhaoyue、西本俊介、
酒井秀樹、村上武利、阿部正彦、藤嶋昭
貴金属粒子を含んだ感光性酸化チタンゲル膜の合成
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
10. 西本俊介、関根瞳、Liu Zhaoyue、Zhang Xintong、村上
武利、小出芳弘、藤嶋昭
酸化チタン/ペーライト系薄膜上に作製された超撥
水・超親水パターン
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
11. 河野広希、Zhang Xintong、Liu Zhaoyue、西本俊介、酒
井秀樹、村上武利、阿部正彦、藤嶋昭
インクジェット法と無電解鍍金法による超撥水・超親
水パターン表面上への金属微細配線の形成
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
12. 西本俊介、久保安通史、野原憲史、Zhang Xintong、種
市順昭、奥井俊樹、Liu Zhaoyue、中田一弥、酒井秀樹、
村上武利、阿部正彦、小峰孝、藤嶋昭
酸化チタン光触媒を用いたオフセット印刷版の開発
電気化学会 第75回大會、2008.3. 甲府
13. 平田孝輔、近藤剛史、青島信介、藤嶋 昭、河合武史
UV/オゾン処理多結晶ダイヤモンド表面における金ナ
ノ粒子の選択的吸着
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
14. 田中与子、宮本真由美、田代友里、田中まゆみ、古田
真治、藤嶋 昭、本多謙介
不純物ドーブ法によるダイヤモンドライクカーボンの
薄膜の作成とその電気化学特性
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
15. 古田真治、宮本真由美、田中与子、田代友里、田中ま
ゆみ、藤嶋 昭、本多謙介
窒素ドーブによるn型半導体 DLC の作製と光電気化
学特性
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
16. 近藤剛史、保志光、田村暁、藤嶋 昭、河合武史
金属錯体修飾によるダイヤモンド表面の機能化
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
17. 知久昌信、藤嶋 昭、栄長泰明
ダイヤモンド電極を使用した直接電子移動による無金
属タンパク質の変性状態の検出
日本化学会 第88春季年會、2008.3. 東京
18. 今井順一、庭野悠、近藤剛史、藤嶋 昭、河合武司
カルボン酸修飾ダイヤモンド電極におけるドーパミン
の電気化学増幅検出

電気化学会 第75回大会、2008.3. 甲府

19. 近藤剛史、田村暁、藤嶋 昭、河合武司
コバルトニロシアニン錯体修飾ダイヤモンド電極を用いた過酸化水素の高感度検出
電気化学会 第75回大会、2008.3. 甲府

【国際会議／招待講演】

1. A. Fujishima
TiO₂ Photocatalysis and Diamond Electrode
The Seminar of the Kyushu Branch of the Chemical Society of Japan and Busan Branch of the Korean Chemical Society 2007.5.
2. A. Nakajima
Wettability Conversion and Roughness Variation on the Surface of TiO₂ under UV illumination
International Conference on Materials for Advanced Technologies Suntec Singapore International Convention Center, MA10-OR25 2007.7.
3. A. Fujishima
Photo-Functional Interface
1st Asian Conference on Coordination Chemistry 2007.7. Okazaki
4. A. Fujishima
The Increasing Contribution of Photocatalysis to Comfort and Safety in the Urban Environment
IUPAC Congress 2007.8. Italy
5. A. Fujishima
Water Photolysis and Photocatalysis-How to extend Fundamental Findings to Actual Applications
ACC-12 2007.8. Malaysia
6. A. Fujishima
Photocatalytic Coating: Present Situation and Future Direction
AVS 54th International Symposium & Exhibition (Washington state Convention & Trade Center) 2007.10. U.S.A
7. A. Fujishima
Photocatalytic coating: Present Situation and Future Direction
The 14th China-Japan Bilateral Symposium on Intelligent Electrophotonic Materials and Molecular Electronics (SIEMME'14) 2007.11. China

【国際会議／一般講演】

1. N. Arimitsu, A. Nakajima, Y. Kameshima, and K. Okada
Study on Photoinduced Surface Structure Change of Titanium Dioxide Thin Film
International Symposium on Interdisciplinary Science of Nanomaterials, Sendai, Jan. , 1S-20, pp36-37 in proceedings (2007)
2. S. Suzuki, K. Tanaka, M. Sakai, J-H. Song, A. Hashimoto, N. Yoshida, Y. Kameshima, K. Okada, A. Nakajima
The Observation of Sliding Behavior of Water Droplet on Surfaces Treated by Various Silanes
International Symposium on Interdisciplinary Science of Nanomaterials, Sendai, Jan.,1S-19 , pp34-35 in proceedings (2007)
3. Z.-Y. Liu, X.-T. Zhang, S. Nishimoto, M. Jin, D. A. Tryk, T. Murakami, A. Fujishima
Highly Ordered TiO₂ Nanotube Arrays with Controllable Length for Photoelectrocatalytic Degradation of Phenol
The 14th China-Japan Bilateral Symposium on Intelligent Electrophotonic Materials and Molecular Electronics (SIEMME'14) 2007.11. China
4. S. Nishimoto, A. Kubo, X.-T. Zhang, N. Taneichi, T. Okui, Z.-Y. Liu, T. Murakami, T. Komine, A. Fujishima
Fabrication of TiO₂-Based Superhydrophilic-Superhydrophobic Pattern for Offset Printing
The 14th China-Japan Bilateral Symposium on Intelligent Electrophotonic Materials and Molecular Electronics (SIEMME'14) 2007.11. China
5. A. Fujishima,
TiO₂ Photocatalysis Fundamental and Applications
International Symposium on Metallomics 2007 (2007.12.) Nagoya
6. A. Fujishima
Water Photolysis and Photocatalysis —How to extend Fundamental Findings to Actual Applications
Committee of Asian Standardization for Photocatalytic Material and Products (2007.12.) Tokyo
7. A. Nakajima, S. Suzuki, M. Sakai, A. Hashimoto, N. Yoshida, Y. Kameshima, K. Okada
Sliding Behavior of a Water Droplet Between Two Hydrophobic Coatings by Self-Assembled Monolayer
AVS 54th International Symposium and Exhibition, Seattle, USA. (2007)

8. A. Fujishima
TiO₂ Photocatalysis-New Application for Printing by Use of Strong Decomposition Power and Wettability Conversion Eighth International Symposium on Biomimetic Materials Processing (BMMP-8) (2008.1.) Nagoya
9. A. Fujishima
TiO₂ Photocatalysis based on nanotechnology
First HOPE Meeting Japan Society for the Promotion of Science (2008.2.) Tsukuba

【特別講義】

1. 藤嶋 昭
科学への招待 ―豊かな環境の創造に向けて―
首都大学東京 都市文明講座 (2007.4.) 東京
2. 藤嶋 昭
研究にはセンス、雰囲気、そしてプラスαが大切
東電記念科学技術研究所 (2007.4.) 日本工業倶楽部 東京
3. 藤嶋 昭
先生が燃えると子供たちも燃える
神奈川県公立小学校長会 (2007.5.) 川崎市教育文化会館 神奈川
4. 藤嶋 昭
理科が好きな子供たちを増やそう
川崎理科教育研究会 (2007.5.) 東住吉小学校 神奈川
5. 藤嶋 昭
身のまわりのものに関心を持とう
21世紀川崎教育フォーラム (2007.5.) 橘高校 神奈川
6. 藤嶋 昭
快適な未来と光触媒の活用
土木技術講習会 (2007.6.) 東京
7. 藤嶋 昭
研究開発に必要なこと
―センス、雰囲気、そしてプラスα―
シーズとニーズ (2007) 夏の集い 商工会館 東京
8. 藤嶋 昭
光触媒のはたらき～汚れず、曇らず、驚きの作用～
川崎市鷺沼小学校、(2007.6.) 川崎
9. 西本 俊介
光触媒の原理とその応用～身近なところで使われて

いる技術を体験しよう～
柏陽高校サイエンスワークショップ (2007.7)
神奈川

10. 藤嶋 昭
研究開発にはセンス、雰囲気、そしてプラスαが大切
～光触媒を例にして～
高分子夏期大学 (2007.7.) 北海道
11. 藤嶋 昭
Photo-Functional Interface
ICYS-ICMR サマースクール (2007.7.) つくば
12. 村上 武利、西本俊介、野村知生、
汚れないガラス、曇らないガラス
～光触媒の不思議～
川崎市麻生文化センター (2007.7.) 川崎
13. 藤嶋 昭
身の回りのなんだろう？をなるほど納得
東門前小学校 出前講義 (2007.7.) 川崎
14. 西本 俊介
すごいぞ！光パワー 光触媒の秘密
横浜市教育センター (2007.8) 神奈川
15. 藤嶋 昭
科学的センスをみがこうファラデーのローソクの科学に学”
旭川工業高等専門学校 (2007.7.) 北海道
16. 酒井 宗寿
水玉のふしぎ
川崎市立 有馬小学校 サマーチャレンジ
(2007.7.) 神奈川
17. 藤嶋 昭
理科を楽しくするコツ すばらしい雰囲気を作ろう
第46回九州高等学校理科教育研究会 (2007.7.)
長崎
18. 藤嶋 昭
身のまわりのものから科学の面白さを知る
応用物理創刊 75周年記念 (2007.8.) 科学技術館 東京
19. 酒井 宗寿
水玉のふしぎ
神奈川県青少年センター主催 子ども科学探検隊
(2007.8.) 神奈川

20. 藤嶋 昭
身近なサイエンス ～光触媒を中心として～
スーパーサイエンス記念講演会 (2007.8.) 三重
21. 藤嶋 昭
身近な科学について考える
第3回家庭教育学級 (2007.9.) 神奈川
22. 藤嶋 昭
光触媒の広がり科学の楽しさ
大分大学特別講義 (2007.9.) 大分
23. 藤嶋 昭
光触媒の広がり科学的考えの面白さ
パナホーム技術講習会 (2007.9.) 名古屋
24. 藤嶋 昭
化学の面白さを広く伝えよう
日本化学会東北支部 2007.9.22 山形
25. 藤嶋 昭
身のまわりのものから化学の重要性を伝えたい
日本化学会関東支部 (2007.9.) 東京
26. 藤嶋 昭
身のまわりの「なんだろう？」をなるほど納得
愛川町立菅原小学校 出前授業 (2007.9.) 神奈川
27. 藤嶋 昭
身のまわりのことからサイエンスが楽しくなる
横浜サイエンスフロンティア高校記念講演 (2007.9.)
神奈川
28. 酒井 宗寿
水玉のふしぎ
横浜市立 野庭中学校 (2007.9.) 神奈川
29. 藤嶋 昭
科学するところを育てる読書 ～読書と好奇心～
かわさき市民アカデミー2007 年度後期 (2007.10.)
神奈川
30. 藤嶋 昭
光触媒のふしぎな力
川崎市立 南河原小学校 出前授業 (2007.10.)
神奈川
31. 藤嶋 昭
科学するところを育てる
昭奈良女子大学共生科学研究センター (2007.10.)
奈良
32. 藤嶋 昭
アサガオはいつ花を開くのか～身のまわりのものの
不思議から感動する心を育てよう
東北理科教育研究大会 (2007.11.) 北上市
33. 藤嶋 昭
研究にはセンス、雰囲気、それにプラス α が大切
第34回新技術発表会 (2007.12.) 東京
34. 藤嶋 昭
21世紀の科学技術、日本の希望と危機
新経営研究会発足25周年記念大会 (2007.12.) 東京
35. 藤嶋 昭
光触媒の不思議な力 ～よごれず、くもらず、おどろ
きの作用～
川崎市立 向丘小学校 出前授業 (2008.1.)
36. 藤嶋 昭
身の回りものに関心を持つ楽しさ
第507回経営者モーニングセミナー 川崎市倫理法
人会 経営者異業種交流会 (2008.1.) 神奈川
37. 藤嶋 昭
研究にはセンスと雰囲気が大切～化学を楽しく～
化学への招待 ー講演会ー 日本化学会関東支部
(2008.2.) 桐生
38. 藤嶋 昭
光が水を分解するー光触媒の驚き
三省堂サイエンスカフェ (2008.2.) 東京
39. 藤嶋 昭
基調講演;私たちの生活と先端科学
第1回神奈川県理科教育シンポジウム
財団法人中央教育研究所 (2008.2.) 神奈川
40. 藤嶋 昭
研究にはセンス、雰囲気、それにプラス α が大切・・・
光触媒を例にして
豊田工大 ハイテク・リサーチセンター第9回シン
ポジウム
豊田工大 先端フォトンテクノロジー研究センター
(2008) 名古屋

【特許】

- (1)国内特許出願 11件
(2)国外特許出願 1件

平成 19 年 度 研 究 概 要

平成20年7月3日発行

発 行 財団法人神奈川科学技術アカデミー
川崎市高津区坂戸 3 - 2 - 1 / 〒213-0012
TEL (044) 819 - 2034

印 刷 株式会社ポートサイド印刷
TEL (045) 776 - 2671

● 無断転載・複製を禁じます。

