

# 研 究 報 告 書

## 「有機ナノ結晶を用いた次世代型光機能材料の創出」

研究期間：平成19年10月～平成22年3月

研究者：笠井 均

### 1. 研究のねらい

本研究では、様々な $\pi$ 共役有機化合物のナノ結晶の作製法として、申請者らが開発した「再沈法」に結晶学的な視点を導入し、ストップフロー分光装置を用いて、結晶化過程を分光学的に究明することで、先ずナノ結晶化に至る時間を実測する。その後、そのナノ結晶化の速度を制御することにより、サイズ・晶形が完全制御された有機ナノ結晶の作製を達成する。次に、作製された有機ナノ結晶が有する巨大な双極子や磁気モーメントに従って、電場や磁場印加により配向制御できることを分散液中で確認した後、分散液中の有機ナノ結晶を、電場や磁場等による外場配向制御を行った状態のまま、同系を光硬化性ポリマーにより固定化させた材料(ナノ結晶配向材料)とするという従来にはない発想に基づく次世代型光機能材料(偏光発光材料や光スイッチング材料など)を創出、評価する。特に、偏光発光材料においては、世界最高値の偏光発光比を有する材料系の創製を目指すものである。また、本研究の成果を通して作製された有機ナノ結晶を光・電子機能材料や薬剤などの分野において、応用展開できる可能性があることを示す。

### 2. 研究成果

4つの大きな研究テーマを設定し、各々の研究成果を以下にまとめた。

#### (1)再沈法におけるナノ結晶化を要する時間の実測

「再沈法」とは、対象化合物の溶液を貧溶媒中に注入し、溶質を再沈澱させるという簡単な操作であり、同法により有機ナノ結晶が水分散液の状態で作られることが判明している。しかしながら、その結晶化過程は不明な部分が多かった。そこで、再沈法におけるナノ結晶化を要する時間の実測を目的として、ストップフロー分光装置を本申請の研究費から設備導入し、立ち上げた。本測定装置は、対象化合物の溶液と貧溶媒を別々のシリンジに入れ、圧縮ガスを用いて瞬時に押し出すことで、混合部を通過させた後、分光セル部で吸収スペクトルのミリ秒時間分解能で測定する仕組みである。ペリレンを対象化合物として取り上げて、ナノ結晶化の速度の実測を行ったところ、再沈操作後、数十ms程度におけるモノマーの減衰とナノ結晶の形成過程を観測することができた。(図1)

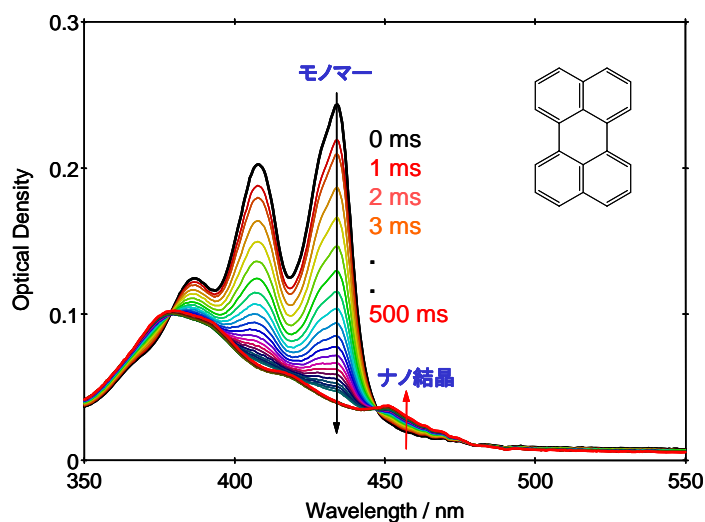


図1 ペリレンナノ結晶形成時の吸収スペクトル変化  
(20 ms まで 1 ms 毎, 以降 10 ms 毎のスペクトル)

## (2)有機ナノ結晶におけるサイズ・多形の完全制御の実現

(1)の結果を受けて、貧溶媒と混合させるペリレン溶液の濃度や貧溶媒の温度という再沈法の実験条件を変えることにより、ナノ結晶形成速度を制御できることが明らかとなった。加えて、再沈法によるナノ結晶形成の挙動は古典核形成理論に従うことや、貧溶媒中での過飽和度が大きいほどナノ結晶形成は速くなり(図2)、生成するナノ結晶のサイズが小さくなることが判明した(表1)。また、系に造核剤を入れた再沈法の場合、ナノ結晶形成は速くなるため、生成するナノ結晶のサイズが小さくなることも分かった。このことは、他の化合物系でも同様の結果となることが分かり、既に兆円産業を成しているナノ顔料やナノ薬剤の更なる微細化を行う際の大きな指針といえることから、本データは大変意義深い。

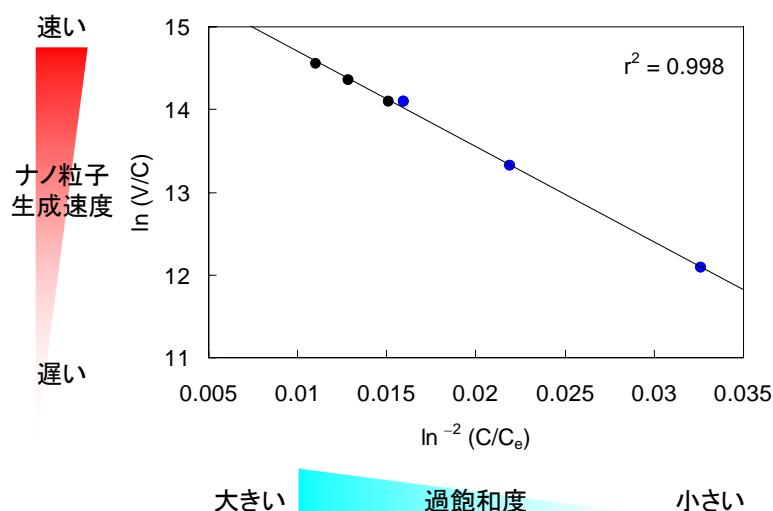


図2 ナノ粒子生成速度と過飽和度の関係

表1 ナノ粒子生成速度とペリレンナノ結晶の粒子サイズ

ナノ結晶化速度 / s <sup>-1</sup>	9	31	66	86
結晶サイズ/nm	300	200	120	80
SEM像				

## (3)ナノ結晶配向材料の作製およびその光学特性評価

磁場によるナノ結晶の配向に関しては、2T という高磁場を印加しても、大きな偏光度を有する偏光発光材料が得られなかった。電場配向に関しては、当初双極子を有するナノ結晶の分散系にのみ有効であると考えられたが、ポリジアセチレン(PDA)ナノファイバー分散液ならば、結晶内の分子配列に限らず、電場印加や自己組織化法による配向が可能であった。特に、図2のように、シャーレに水分散液を浸して、自然乾燥させるという自己組織化法において、 $\theta$ を $20^\circ$ に設置し、自然乾燥させた後、シャーレの裏側をSEM観測したものが、図3である。非常にきれいに並んでいるのが分かり、光吸収スペクトルにおける吸収の2色比が約4倍となる偏光材料が得られること

が分かった。これは、流動場効果に起因した現象であると考えられる。今後、PDAナノファイバー材料の光スイッチング特性の評価に大いなる期待がかかる。

発光材料としては、結晶状態で強い発光を有するフェニレンアセチレン系誘導体のナノロッド水分散系を作製したが、電場配向させたところ、短時間で凝集が起きた。そこで、自己組織化法を用いて、配向材料を作製し、偏光発光材料系を構築できた。現在、偏光発光比は2程度と高いとはいえないが、本法は将来的に実用化し得る方法であると断言できる。

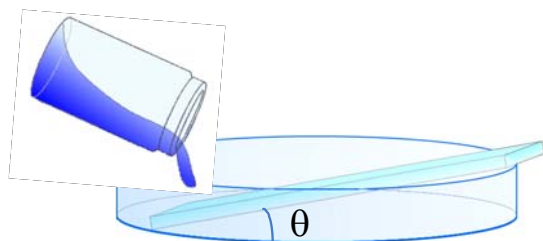


図3 自己組織化の様子

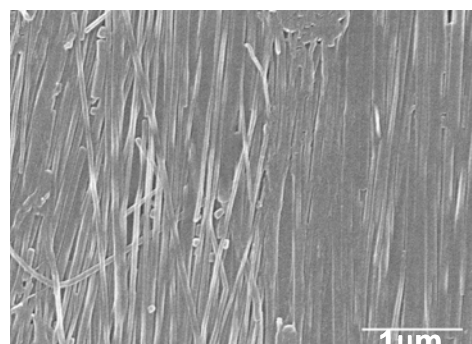


図4 PDAナノファイバー配向材料

#### (4) 本研究の成果を通して作製された有機ナノ結晶の応用展開

##### 1. 顔料ナノ結晶への展開

顔料ナノ結晶は、液晶ディスプレイなどのカラーフィルターに微細分散する形で実用化されているが、そのサイズは微小化すればするほど、コントラスト値がより向上するとされている。本研究で得られた知見を生かして、顔料ナノ結晶の生成速度を速めることにより、15nm 程度の顔料ナノ結晶を得ることができた。また、そのコントラスト値において、現行品よりも数倍向上していることが分かった。今後、カラーフィルターへの実用化が期待されるところである。

##### 2. ナノ薬剤への展開

現在、市場に出回っている医薬品の半分以上が、難水溶性化合物であるといわれている。その場合、通常微粒子化が施されることになるが、薬理活性化合物のみで構成されるナノ薬剤が、次世代薬剤の候補の一つとなり得ることは間違いない。そこで、既に市販されている抗癌性薬剤であるイリノテカンの活性代謝物であるSN-38に注目し、「再沈法」における本研究で得られた知見を生かした結果、2 量化 SN-38 を用いれば、50 nm 程度のナノ粒子(図 5)を作製でき、加えて、その水分散液は非常に安定な分散性を示すことが分かった。

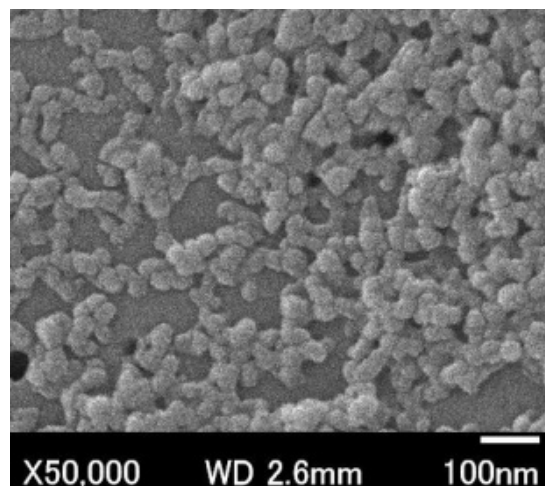


図5 SN-38 の2量化ナノ粒子

さきがけ「ナノ製造」同期生の村上達也先生との共同研究の下、図6の結果が得られた。図6は、イリノテカン水溶液(■)、SN-38 の2量体のナノ粒子水分散液(▲、◆)とこれを1週間エイジングしたもの(●、▼)を、それぞれ一定の濃度(0.01~10 μM)になるように調整し、ガン細胞(HepG2)培地に投入した後、48 時間後の細胞生存率を示したものである。SN-38 の2量体のナノ粒子では、溶液中の分子分散状態であるイリノテカン以上の効果が認められるとともに、再沈1週間経過したサンプルは、抗癌効果が高くなる傾向が認められた。この原因は、現在解明中であるが、非常に興味深い結果であるといえる。

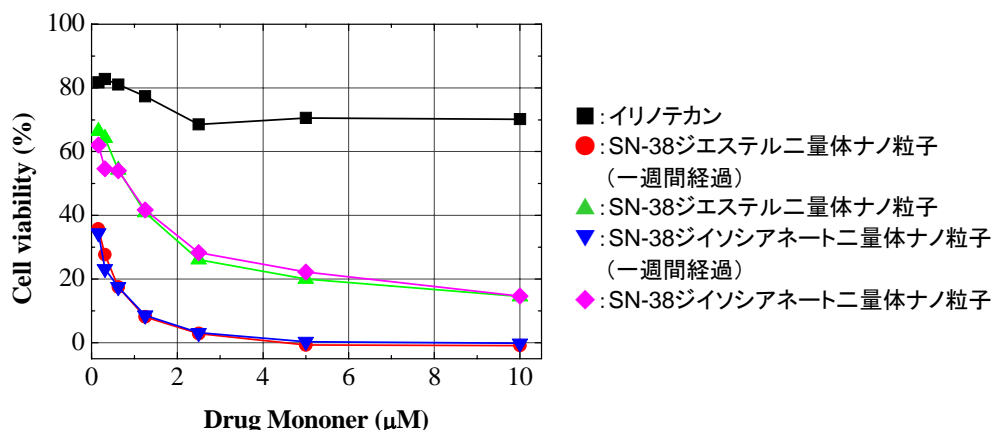


図6 投与後、48hにおけるガン細胞への抗癌作用に関する実験結果

### 3. 今後の展開

偏光発光材料に関しては、結晶性ナノファイバーが作製できて、且つそのファイバーが強い偏光発光を有することが可能となる分子が見出せれば、10から30くらいの偏光発光比を観測できることは確信を持たため、さきがけ終了後も継続していく予定である。本さきがけで行った材料化は、技術的に難しい処理がないため、良い材料さえ見出だせれば、実用化の可能性は大きく広がると考える。

顔料に関しては、ストップフロー法によるナノ粒子生成速度の評価が、デッドタイムに掛かってしまい、うまくいかなかったため、再沈時の色の变化を直視する実験設備を、最終年度にさきがけ予算で購入した。この設備を用いて、顔料のナノ粒子生成速度を明らかにして、10nm以下の超微細ナノ顔料を作製し、究極のコントラストを有するカラーフィルターを作製することが今後の目標である。

ナノ薬剤に関しては、良い雑誌への掲載や相当のプロジェクトを立てられるくらいの成果になりつつある。さきがけ研究員同士の共同研究として、良いモデルとなるべく、更なる成果をあげていければと思う。具体的には、次のステップとしては、マウスにおける血管中へのナノ粒子の滞留を明らかにすることであり、最終的には臨床応用を潜って、抗癌剤として実用化となることを大目標としている。

### 4. 自己評価

再沈法における有機ナノ結晶の生成メカニズムの初期過程が、解明できたことは大きな成果であったと考える。この成果は、様々な応用展開に関与するナノ結晶の更なる微細化に繋がることは、断言できるからである。

世界一の偏光発光比を有する材料の開発に関しては、道半ばといえる結果であるが、その研究過程で得られた、ナノファイバーの配列制御に関しては、今後新たな材料を設計するときの大きな知見になりうるものであった。また、ナノ顔料のカラーフィルターへの応用展開は、ある意味、課題名である「有機ナノ結晶を用いた次世代型光機能材料の創出」ともいえるものである。

ナノ薬剤に関しては、SN-38の2量体ナノ粒子が、強い抗癌特性を有するという非常に良い成果が得られている。本研究は、当初計画にはほとんど記載されていないが、同じさきがけの同期生と知り合うことができたからこそ遂行できた研究である。「さきがけ」プロジェクトの存在に大変感謝しております。

### 5. 研究総括の見解

独自に開発した有機ナノ結晶の作製法である「再沈法」を用いて、サイズ・晶形を制御した有機

ナノ結晶を実現し、これを電場・磁場により配向制御させること、またポリマーにより固定化させたナノ結晶配向材料を作製することで、従来にはない発想に基づく次世代型偏光発光材料を創出することを目指した。その結果、ナノ結晶化における時間分解能測定を導入することで、溶液濃度や貧溶媒の温度等の条件により、ナノ結晶形成速度を制御でき、古典核形成理論に従うこと、貧溶媒中での過飽和度が大きいほどナノ結晶形成が速くなり、生成するナノ結晶サイズが小さくなることなどを明らかにした。これらサイズ・晶形の制御が可能となったことで、ナノ顔料やナノ薬剤等有機ナノ結晶を利用する産業分野に対しても、超微細ナノ粒子化への貢献ができる意義は非常に大きい。なお有機ナノ結晶の配向制御ならびに次世代型偏光発光材料の創出に関しては、道半ばであり現段階では充分とは言えないが、電場印加による配向の確認、また自己組織化法によっても配向可能なことを見出し、現時点において数倍程度の偏光度が得られることを明らかにしたことで、引き続き新たな材料の展開も含めて継続した研究を望みたい。さらに応用展開として、最終年度における領域さきがけ研究者との共同研究連携により、ナノ薬剤への展開をはかり、抗癌性薬剤であるイリノテカンの活性代謝物である SN-38 に着目し、SN-38 二量体ナノ粒子を創生して強い抗癌特性が認められたという、有用で優れた成果が得られたことは、抗癌剤開発分野に対する大きな貢献であり、高く評価できる。今後は in vivo での有用性データやナノ抗癌剤の実用化に向けて鋭意努力して頂きたい。

## 6. 主要な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. "External field-induced orientation of DAST naocrystals in the dispersion state and the fixation", H. Kasai, Y. Kaneko, T. Onodera, H. Nakanishi, H. Oikawa, S. Okada, S. Shimada, T. Kimura, and H. Matsuda, *Proc. SPIE*, **6891**, 689114—1-6 (2008)
2. "Nanocrystallization Mechanism of Organic Compounds in the Reprecipitation Method by Stopped-Flow Analysis", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48**, 105003, 1-5 (2009).
3. "Fullerene Fine Crystals with Unique Shapes and Controlled Size", Z. Tan, A. Masuhara, H. Kasai, H. Nakanishi, and H. Oikawa, *Jpn. J. Appl. Phys., Rapid Comm.*, **48**, 050206, 1-3 (2009).
4. "Using an Organic Additive to Manipulate Sizes of Perylene Nanoparticles", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, *J. Cryst. Growth.*, **312**, 431-436 (2010).
5. "Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Thermo-Responsive Behavior of Fluorescent Organic Nanocrystals", K. Baba, H. Kasai, K. Nishida and H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **50**, 010202, 1-3 (2011).

### (2) 特許出願

研究期間累積件数: 1件(PCT 出願)

### (3) その他

・論文発表 30件  
(学術誌)

- 1) "External field-induced orientation of DAST naocrystals in the dispersion state and the fixation", H. Kasai, Y. Kaneko, T. Onodera, H. Nakanishi, H. Oikawa, S. Okada, S. Shimada, T. Kimura, and H. Matsuda, *Proc. SPIE*, **6891**, 689114—1-6 (2008)

- 2) "Fullerene Fine Crystals with Unique Shapes and Controlled Size", Z. Tan, A. Masuhara, H. Kasai, H. Nakanishi, and H. Oikawa, *Jpn. J. Appl. Phys., Rapid Comm.*, **48**, 050206, 1-3 (2009).
- 3) "Nanocrystallization Mechanism of Organic Compounds in the Reprecipitation Method by Stopped-Flow Analysis", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48**, 105003, 1-5 (2009).
- 4) "Using an Organic Additive to Manipulate Sizes of Perylene Nanoparticles", D. Oliveria, K. Baba, J. Mori, Y. Miyashita, H. Kasai, H. Oikawa, and H. Nakanishi, *J. Cryst. Growth.*, **312**, 431-436 (2010).
- 5) "Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Thermo-Responsive Behavior of Fluorescent Organic Nanocrystals", K. Baba, H. Kasai, K. Nishida and H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **50**, 010202, 1-3 (2011).

(招待発表) 11件

- 1) Hitoshi KASAI, "Fabrication of Organic Nanocrystals and Their Application", 2007 Korean-Japan Bilateral Symposium on Frontier Photoscience, 慶州(韓国) (2007.11).
- 2) Hitoshi KASAI, "Applications of Organic Nanocrystals Fabricated by The Reprecipitation Method", Organic Photonic Materials and Devices X, Conference 6891 of Photonics West 2008, San Jose (2008.1).
- 3) Hitoshi KASAI, "Fabrication of Size-Cotrolled Organic Nanocrystals and Their Application", The 4 th Asian Conference on Crystal Growth and Crystal Technology, Sendai, (2008.5.23) (**Key Note**)
- 4) 笠井 均, サイズ制御された有機ナノ結晶・ナノ粒子の作製とその応用展開, 日本セラミックス協会第21回秋季シンポジウム特定セッション、北九州、(2008.9.17)
- 5) 笠井 均, サイズ制御された有機・高分子ナノ結晶の作製と応用展開 JST コア・サイエンス・ティーチャー養成拠点構築事業, 信州大学教育、特別講義講師(2011.2.3)

(解説等) 9件

- 1) "有機・高分子ナノ粒子の作製と応用展開", 笠井 均, 石坂孝之, 及川英俊, 中西八郎, *光機能性高分子材料の新たな潮流, 第III編第3章*, シーエムシー出版, p. 187- p. 199(2008).
- 2) "有機ナノ結晶の作製とその実用化研究開発", 笠井 均, *究極の粉をつくる*, 日刊工業新聞社編, p.212-220(2008).
- 3) "顔料ナノ結晶の作製からその実用化", 笠井 均, 宮下陽介, 馬場耕一, 及川英俊, 中西八郎, *化学工業*, 化学工業社, **60**, 182-186 (2009).
- 4) "再沈法により齎(もたら)される顔料ナノ結晶の実用化", 笠井 均, 馬場耕一, 中西八郎, 宮下陽介, *色材協会誌*, **82**, 411-416 (2009)
- 5) "Organic Nanocrystals for Nanomedicine and Biophotonics", K. Baba, H. Kasai, K. Nishida and H. Nakanishi, *Nanocrystals*, ed., by Y. Masuda, Sciyo (Croatia) Chapter14, (2010).