

放射線を利用した金磁性ナノ粒子の合成

大阪大学大学院工学研究科 清野智史・山本孝夫

東京工業大学大学院理工学研究科 中川貴

大阪府立大学大学院工学研究科 木下卓也

大阪府立大学産学官連携機構 小嶋崇夫・谷口良一・奥田修一

Composite nanoparticles consisting of magnetic iron oxide nanoparticles and gold nanoparticles were synthesized using gamma-rays or electron beam. Ionizing irradiation induces the generation of reducing species inside the aqueous solution, and gold ions are reduced to form metallic Au nanoparticles. The size of Au nanoparticles depended on the dose rate and the concentration of support iron oxide. The gold nanoparticles on iron oxide nanoparticles selectively adsorb biomolecules *via* Au-S bonding. By using magnetic property of the support iron oxide nanoparticles, the composite nanoparticles are expected as a new type of magnetic nanocarrier for biomedical applications.

Key words: gamma-ray, electron beam, gold, iron oxide, composite nanoparticle

1. はじめに

ガンマ線や電子線といった放射線エネルギーを利用して、微小な金ナノ粒子が担体磁性酸化鉄ナノ粒子表面に担持した複合ナノ粒子の合成技術の開発を行っている^{1)~4)}。放射線を利用して金コロイド溶液が得られる現象は、1962年のFujitaらによって最初に報告されており、古くから知られている⁵⁾。最近ではフランス・パリ南大学のJ. Belloniらのグループが、放射線化学的側面

から積極的に研究を行っている^{6),7)}。放射線照射により水溶液中に生成する還元性活性種により貴金属イオンが還元され、貴金属ナノ粒子が生成する。筆者らは、このプロセスを複合ナノ粒子材料の合成技術へと発展させ研究を行ってきた。出発原料水溶液に放射線を照射するだけの簡便なプロセスで、担体表面に高密度に貴金属ナノ粒子を担持することが可能であり、有害な有機溶媒や界面活性剤、還元試薬を使用しない。貴金属の担持に一般に用いられている含浸法では、乾燥・熱処理などのプロセスで担体ナノ粒子の凝集が問題となる場合が多い。本手法では、水溶液中で担持処理を行うため、生成する複合ナノ粒子は良好な分散性を維持できるという特徴もある。

本稿では、微小な金ナノ粒子が担体磁性酸化鉄ナノ粒子表面に担持した「金磁性ナノ粒子」を例として、複合ナノ粒子の合成法、検討している生成プロセス、得られた粒子のキャラクタリゼーション、およびバイオ分野での応用例について紹介する。

2. 金磁性ナノ粒子の合成法

金イオン水溶液に担体ナノ粒子を分散させ、若干量のポリマーとアルコールを加えたものを出発原料水溶液とする。金イオン原料には塩化金酸(HAuCl₄)を用い、担体となる磁性酸化鉄ナノ粒子は市販の γ -Fe₂O₃、Fe₃O₄ナノ粒子を用いた。ポリマーは金粒子の保護剤であり、ポリビニルアルコール(PVA)やポリエチレングリコール(PEG)を用いた。アルコールは還元反応を補助する目的で添加し、2-プロパノールを用いている。この出発原料水溶液をガラス容器に封入し、ガンマ線もしくは加速器電子線で照射した。ガンマ線照射は、大阪大学産業科学研究所のコバルト60線源を用い、線量率2~3

Radiation-Induced Synthesis of Gold/Iron-Oxide Composite Nanoparticles

Satoshi SEINO (Graduate School of Engineering, Osaka University)

☎565-0871 吹田市山田丘2-1

大阪大学大学院工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻

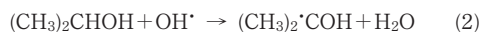
TEL: 06-6879-7887, FAX: 06-6879-7887

E-mail: seino@mit.eng.osaka-u.ac.jp

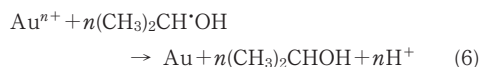
kGy/h で数時間照射した。照射中も担体ナノ粒子の分散状態を維持するため、かくはんしながら照射を行った。加速器電子線による照射は大阪府立大学先端科学研究所 (10 MeV) および日本電子照射サービス株式会社 (5 MeV) で行った。電子線照射では線量率 1~10 kGy/s と非常に高線量率での照射が可能であり、照射時間は 1~10 秒程度と短く、照射中のかくはんは行っていない。照射後の水溶液は、ナノサイズの金の表面プラズモン吸収に由来する赤色に着色し、金ナノ粒子の生成確認することができる。照射後の水溶液に、永久磁石を用いた磁気分離操作を行い、磁性成分と非磁性成分に分離し、磁性成分中から金/酸化鉄磁性ナノ粒子を得た。

3. 放射線照射による粒子の生成プロセスの検討

放射線照射下での貴金属イオンの還元反応は、Belloni らによってパルスラジオリシスを用いた手法で詳細に検討されている^{6), 7)}。水溶液に放射線を照射すると、水の放射線分解反応が進行する^{8), 9)}。



まず、水溶液中に水和電子、H ラジカル、OH ラジカルなどが生成する。水和電子は短寿命ではあるが非常に強力な還元種である。H ラジカルは還元種、OH ラジカルは酸化種として作用するが、水溶液に 2-プロパノールなどを共存させることで、還元種であるアルコールラジカルとなる。また、このラジカル捕捉反応により、共存ポリマーの分解・重合が抑制される。これら水溶液中に生成する還元種により金イオンの還元反応が進行する。以下に簡略化して示す。



この水溶液中に共存する水溶性ポリマーの保護効果により、金コロイド溶液が生成するとされている。複合ナノ粒子の典型的な合成条件において、金イオンのほとんどは水溶液中に存在し、一部が担体粒子表面に吸着していることから、ほとんどの金粒子はまず水溶液中で生成していると考えられる。金粒子が担持するメカニズムについては現在も検討中であるが、担体表面に担持すること

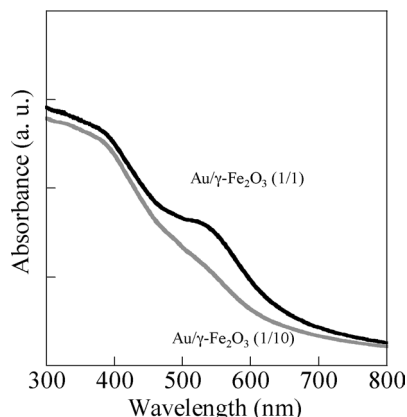


図1 ガンマ線で合成した金磁性ナノ粒子の磁性成分の UV-Vis 吸光度スペクトル。波長 500~600 nm に金表面プラズモン吸収が見られる ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3=0.1$ or 1.0 g/L, $\text{HAuCl}_4=0.5$ mM, $\text{PVA}=10$ g/L)。

による安定化が主な理由であると考えている。

本合成手法の最大の特徴は、金イオンの還元反応に放射線照射で生成する活性種を利用することにある。放射線の照射中、上記式 (1)~(6) は水溶液中の至る所で均一に進行する。通常の液相プロセスで用いる還元試薬による手法と比較して、金イオンの還元と金粒子の核生成が極めて均一に進行する反応場が得られていると言える。

4. 金磁性粒子のキャラクタリゼーション

得られた粒子の評価は、UV-Vis 吸光度分析、TEM 観察などで行った。担体として $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ナノ粒子 (NanoTek[®], 平均粒径 26 nm)、保護剤として PVA を用い、ガンマ線で合成した金/酸化鉄磁性複合ナノ粒子を合成した。図 1 に、磁性成分の吸光度スペクトルを示す。磁性成分に金の表面プラズモンに由来する吸収が見られることから、金と担体 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ナノ粒子が複合化していることが確認できる。出発原料中の担体粒子と金の比率により、に担持する金ナノ粒子量を制御できる。図 2 に、磁性成分から得た金/酸化鉄磁性複合ナノ粒子の TEM 写真を示す。平均粒径約 5 nm の金粒子が、担体粒子表面に分散して担持している様子が確認できる。金ナノ粒子の粒子径は、出発原料中の金イオン濃度、ポリマー種、ポリマー濃度によって制御できることを確認している。

放射線の線量率が金磁性ナノ粒子の構造に及ぼす影響について、ガンマ線と加速器電子線を用いて合成した場合について比較した。図 3 に、加速器電子線を用いて

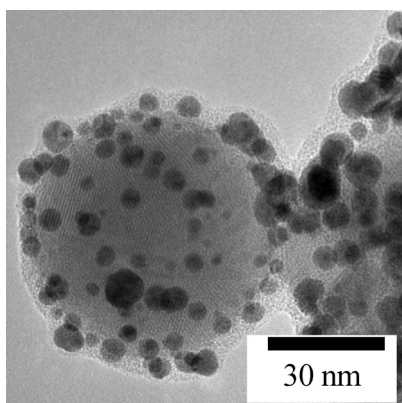


図2 ガンマ線で合成した金磁性ナノ粒子のTEM写真の例. 数十nmの磁性酸化鉄粒子表面に金ナノ粒子が分散して担持している ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 = 0.1 \text{ g/L}$, $\text{HAuCl}_4 = 0.5 \text{ mM}$, $\text{PVA} = 10 \text{ g/L}$).

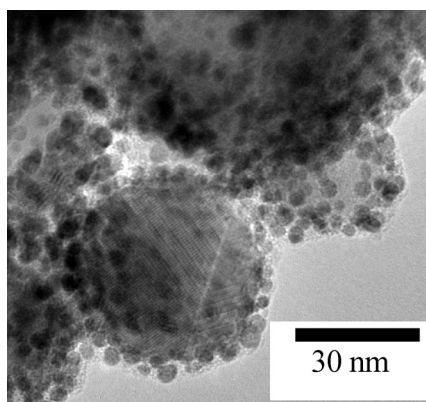


図3 加速器電子線で合成した金磁性ナノ粒子のTEM写真. 図2と比較して, 微小な金ナノ粒子が担持している ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 = 0.1 \text{ g/L}$, $\text{HAuCl}_4 = 0.5 \text{ mM}$, $\text{PVA} = 10 \text{ g/L}$).

合成した複合ナノ粒子のTEM写真を示す. ガンマ線で合成した場合 (図2) よりも微小な金粒子が多数担持していることが確認された. 図4に, 磁性酸化鉄表面に担持した金ナノ粒子の粒径分布を, ガンマ線合成と電子線合成のそれぞれについて示す. どちらの場合も, 粒径分布は狭く, 均一な金ナノ粒子が得られているが, 出発原料水溶液が同じ場合, 加速器電子線を用いたほうが微小な金粒子が担持していることがわかる. 既述したように, 金イオンの還元反応は上記(1)~(3)式で得られる還元種によって進行する. 高線量率が得られる加速器電子線を利用することで, 非常に高濃度の還元種が存在する

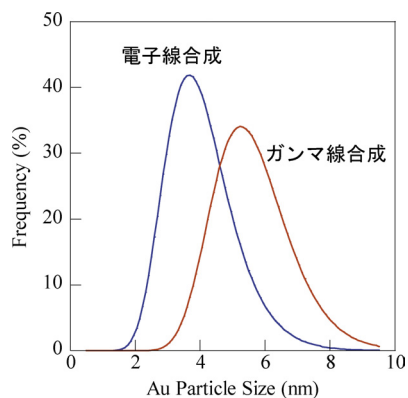


図4 磁性酸化鉄表面の金ナノ粒子の粒径分布 ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 = 0.1 \text{ g/L}$, $\text{HAuCl}_4 = 0.5 \text{ mM}$, $\text{PVA} = 10 \text{ g/L}$).

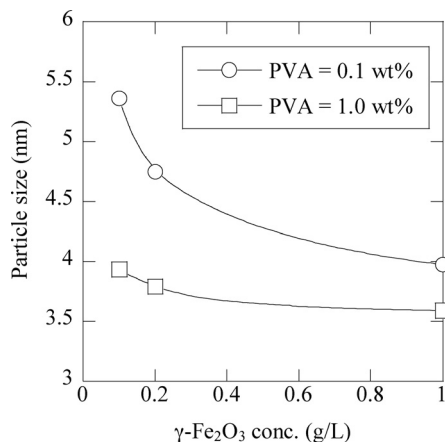


図5 担体酸化物濃度を変化させた場合の金粒径への影響 ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 = 0.1 \text{ g/L}$, $\text{HAuCl}_4 = 0.5 \text{ mM}$, $\text{PVA} = 1$ or 10 g/L)

反応場が得られたと考えられる. その反応場において金粒子の核生成が促進され, 結果としてより微小な金ナノ粒子が多数担持したものと考えられる.

担体酸化物濃度を変化させた場合の金粒子の平均粒径を図5に示す. 担体酸化物濃度が高い条件で微小な金粒子が得られることがわかった. 担体濃度を高くすることで, 水溶液中に生成する金粒子が安定化できる担体表面積が増加したことにより, 生成する金粒径が抑制されたと考えられる.

5. 金磁性ナノ粒子のバイオ分野への応用

放射線還元法で得られる金磁性ナノ粒子の具体的な応用例として, バイオ分野における新規磁気ビーズとして

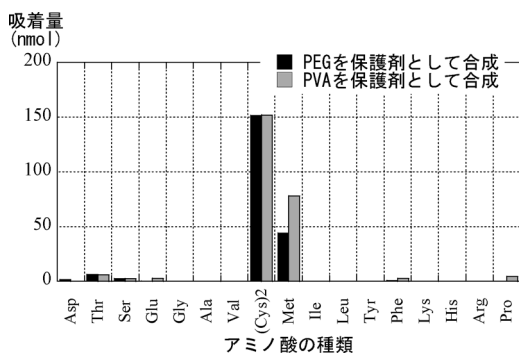


図6 金磁性粒子へのアミノ酸吸着特性 ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ = 0.1 g/L, HAuCl_4 = 0.5 mM, 電子線合成).

の展開を目指している。金はメルカプト基 (-SH 基) と強く結合するという特性を有しており、その特性を活かして DNA やタンパク質の分析へと適用しようとする研究が近年盛んに行われている^{10)~12)}。すなわち、磁性酸化鉄表面に金を担持することにより、ナノサイズの金の高比表面積を活用できるだけでなく、生体分子を選択的に結合する性能を付与することもできる。さらに、無害な原料から合成でき、水溶液中で良好な分散性を示すという放射線合成法の特徴は、バイオ分野への応用に適していると言える。

金磁性ナノ粒子の金部位の Au-S 結合活性を評価するため、保護剤として PVA もしくは PEG を用いて合成した金磁性ナノ粒子へのアミノ酸の吸着特性を評価した。17 種類のアミノ酸を含む水溶液に金磁性ナノ粒子を分散させた後に磁気分離を行い、金磁性粒子に吸着するそれぞれのアミノ酸量を評価した。結果の一例を図 6 に示す。含硫アミノ酸であるシスチンとメチオニンが選択的に金磁性粒子に吸着し、他のアミノ酸の吸着はほとんど吸着していないことがわかる。金磁性粒子中の金ナノ粒子が Au-S 結合を介して生体分子を固定化できること、合成時に用いるポリマーが Au-S 結合を阻害しないこと、また吸着したアミノ酸を磁気分離できることが確認された。SH 基修飾した一本鎖 DNA を結合量は、市販磁気ビーズの 10 倍以上であり、相補的な配列をもつ DNA を選択的に分離できることも確認している¹³⁾。これらの知見をベースとして既存品よりも高感度な磁気ビーズとしての応用や、MRI 造影剤や DDS の薬剤キャリアなどの生体内利用も目指した研究を展開中である。

6. おわりに

放射線還元法は、多種多様な組み合わせの貴金属担持複合ナノ粒子を簡便なプロセスで大量に合成できる技術

である。ガンマ線を線源として用いる場合は、その高い透過力を活かして、反応系を大規模に拡張できる。反応系を数十ミリリットル単位から数リットル規模に拡張しても、同様の複合粒子が得られることをすでに確認している。加速器電子線を用いる場合には、透過力が低く反応容器の大きさが制限されるという欠点はあるものの、照射時間が数秒で良いという利点がある。吸収線量は医療器具の滅菌などに利用されている線量と同程度であり、既存の医療器具の滅菌などに利用されている照射施設での合成が可能であることを確認している。担体としてほぼすべてのセラミックスが適用でき、金以外の貴金属ナノ粒子の担持も可能である。2 種以上の貴金属を出発原料とすることで、合金やコアシェルといった内部構造をもつ貴金属ナノ粒子の合成も可能である。これらの特徴を活かし、バイオや触媒分野での応用を狙い、合成技術を高度化していく予定である。

謝 辞 ガンマ線照射では大阪大学産業科学研究所の池田稔治先生に、電子線照射では日本電子照射サービス株式会社の上野浩二様に、またバイオ応用に関しては大阪大学大学院薬学研究科の土井健史先生、中川晋作先生らのご協力をいただきました。本研究は、NEDO 産業技術研究助成事業助成、大阪北部(彩都)地域知的クラスター創成事業・実用化研究、JST 独創的シーズ展開事業・大学発ベンチャー創出推進、などの援助を受けて行っている。

参考文献

- 1) S. Seino, T. Kinoshita, Y. Otome, K. Okitsu, T. Nakagawa, and T. A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **32**, 690 (2003).
- 2) S. Seino, T. Kinoshita, Y. Otome, T. Maki, T. Nakagawa, K. Okitsu, Y. Mizukoshi, T. Nakayama, T. Sekino, K. Niihara, and T. A. Yamamoto, *Scripta Materialia*, **51**, 467 (2004).
- 3) S. Seino, T. Kinoshita, Y. Otome, T. Nakagawa, K. Okitsu, Y. Mizukoshi, T. Nakayama, T. Sekino, K. Niihara, and T. A. Yamamoto, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, 144 (2005).
- 4) 中川 貴, 清野智史, 木下卓也, 牧 孝宣, 仁谷浩明, 山本孝夫, *Material Stage*, **5**, 111 (2006).
- 5) H. Fujita, M. Izawa, and H. Yamazaki, *Nature*, **196**, 666 (1962).
- 6) J. Belloni, *Catalysis Today*, **113**, 141 (2006).
- 7) E. Gachard, H. Remita, J. Khatouri, B. Keita, L. Nadjo, and J. Belloni, *New J. Chem.*, 1257 (1998).
- 8) R. Woods and A. K. Pilaev, "Applied Radia-

- tion Chemistry," John Wiley & Sons, New York, 1994.
- 9) J. W. T. Spinks and R. J. Woods, "An Introduction to Radiation Chemistry," 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1990.
- 10) C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, and J. J. Storhoff; *Nature*, **382**, 607 (1996)
- 11) K. Sato, K. Hosokawa, and M. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8102 (2003)
- 12) M. C. Daniel and D. Astruc, *Chem. Rev.*, **104**, 293 (2004)
- 13) T. Kinoshita, S. Seino, Y. Mizukoshi, T. Nakagawa, and T. A. Yamamoto, *J. Magn. Magn. Mater.*, **311**, 174 (2007).