

# 近未来型低侵襲癌治療のための瞬間発熱ナノ粒子の実現

研究代表者

生津資大 兵庫県立大学 准教授

共同研究者

菊池丈幸 兵庫県立大学 准教授

藪浩 東北大学 准教授



## 1. 研究の背景と達成目標

遷移金属と軽金属から成るナノ周期構造に外部から極微弱エネルギーを与えると、化合物生成に伴う発熱反応が生じる。研究代表者は到達温度や昇温時間等の発熱特性が2種元素の種類、原子比、厚み比、総体積等と相関があることを、スパッタ多層膜を対象としたこれまでの研究で明らかにしている。この知見をもとに、本研究では、霧化加熱時の自己組織化現象を巧みに利用してマイクロ～ナノ粒子内部の空孔・空隙を自由にデザインし、還元技術および局所成膜技術と融合させて0.1秒未満の極短時間に一粒で50～300℃に昇温可能な瞬間発熱ナノ粒子の製造を実現する。将来的には、癌細胞の非侵襲瞬間温熱治療への応用を目指す。

## 2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

・多孔質シリカナノ粒子の粒子径、空孔径、空隙率の自在化に成功

これまで困難であった直径1μm未満の多孔質ナノ粒子の粒径や空隙率等を自由に制御する技術を確認し、多孔質ナノ粒子の量産も実現。

・自己伝播発熱機能を持つナノ粒子作製に成功

外部からの微小なエネルギーのみで自発的に発熱するナノ粒子は世界に類を見ず、緻密な発熱性能制御が可能になれば医療や半導体産業での応用が期待。

## 3. 研究成果

図1に示すように、φ10nmのシリカナノ粒子とφ100～350nmの自作ポリスチレン(PS)ビーズを用いた霧化加熱自己組織化法で多孔質シリカナノ粒子の気孔率、空孔径、空孔数を制御し、そこに溶融塩やスパッタ等でTiを充填させて様々な発熱特性を持つTi/Siナノ粒子の製造技術を開発した。このナノ空間/空隙制御技術に基づき、様々な形状および発熱特性を巧妙かつ自由にデザイン可能な世界初の機能性微粒子製造に挑戦した。

霧化加熱時の電気炉温度、霧化振動数、窒素流速、PSビーズ径、PSビーズ濃度等を変化させ、様々な多孔質シリカナノ粒子を作製した。窒素流量が遅いほどシリカナノ粒子は真球状に近くなり、0.4l/min以下ではほぼ真球であった。PSビーズ径を変化させて作製した多孔質シリカナノ粒子の直径はほぼ等しく、これは、PSビーズ径によりシリカナノ粒子の空隙率を制御できることを示唆している。図2のようにPS粒子濃度を2.6～3.8wt%で変化させた結果、3.0wt%ではほぼ真球で空孔が均一配列した綺麗な多孔質シリカ粒子を作製できた。一方、低濃

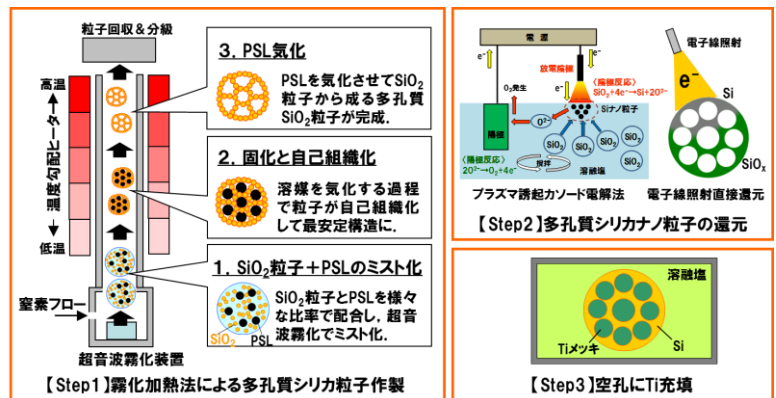


図1 本研究の取り組み概要

度では粒子内の空孔分布は不均一であり、高濃度では PS ビーズ過多のために表面に突起を多く含んでいた。これらの傾向は、PS 粒子径を変化させても同様であり、均一空孔配列を有する多孔質シリカナノ粒子の製造には、3.0wt%付近が最適とわかった。

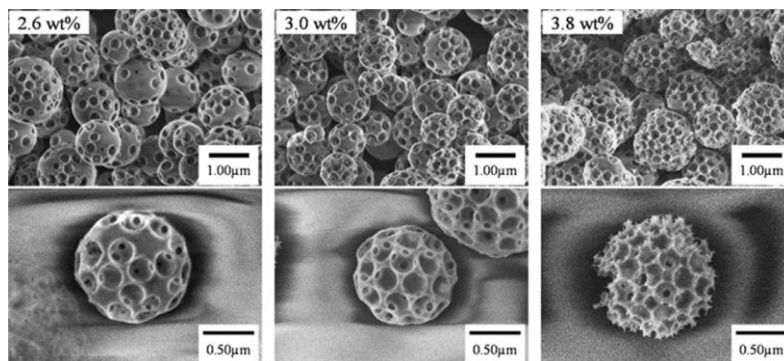


図2 多孔質シリカナノ粒子の PS ビーズ濃度依存性

次に、電子ビーム照射法、真空アニール法、水素還元法、熔融塩を用いたプラズマ還元法等の方法で、多孔質シリカナノ粒子の還元を試みた。詳細はここでは割愛するが、熔融塩プラズマ還元法により粒子形状を崩さずに酸素濃度を 27at%まで低下させることに成功した。しかし、完全還元はできなかつたため、酸素を 28at%含む  $\text{SiO}_x$  ターゲットと純 Ti ターゲットを用い、Ti/ $\text{SiO}_x$  多層膜をスパッタ製膜して発熱反応の有無を調査した。示差走査熱量分析 (DSC) ならびに X 線回折 (XRD) 結果より、Ti/ $\text{SiO}_x$  膜は Ti と Si の化合物反応に基づく発熱機能とテルミット反応による発熱機能の双方を有していることを確認した。このことは、多孔質シリカナノ粒子の空隙部分に Ti を充填できれば、テルミット反応を伴う自己伝播発熱反応を生じる可能性が高いことを示唆している。

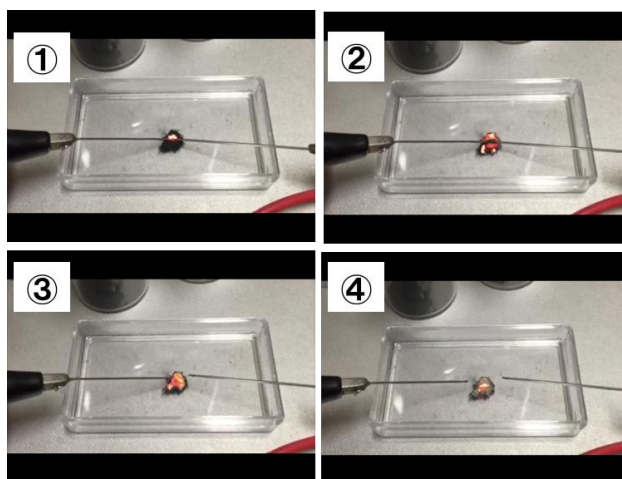


図3 Ti 被覆還元ナノ粒子群の発熱反応の様子

粒子表面ならびに空隙部分に Ti を堆積・充填させるため、熔融塩 Ti メッキやスパッタ製膜を試みた。熔融塩法では粒子表面への Ti 堆積は現時点ではできていない。一方、回転ステージ上に多孔質シリカ粒子を載せ、ブラシで攪拌しながら一方向から Ti スパッタ製膜する方法で、ナノ粒子表面への Ti 被覆に成功した。スパッタ Ti 被覆したシリカナノ粒子群に対して 2 本の電極で電気刺激を与えた結果、まずプローブ接触部分が局所的に橙色に変色し、その後に周囲へと広がった。つまり、“粒子群”では自己伝播発熱反応の誘起に成功した(図3)。この現象は、熔融塩還元した多孔質シリカナノ粒子表面に Ti 被覆した粒子では必ず生じた。一方、未還元粒子を用いた場合、および、空孔を持たないナノ粒子に Ti 被覆した場合は、同じ Ti 被覆量では未反応であった。シリカ粒子中の酸素含有量と Ti/ $\text{SiO}_x$  境界の面積の大きさが、自己伝播発熱反応の可否を決定していると言える。

#### 4. 今後の展開

今後は発熱性能を自由設定する技術の確立に挑むとともに、一粒の発熱性能を実測する技術構築を目指す。近い将来、製作した発熱ナノ粒子を、将来、癌細胞の瞬間温熱治療の熱源に利用できれば、治療時の患者の肉体的かつ精神的な負担軽減と死者数減少をもたらす可能性があり、安心・安全な社会実現に資すると期待できる。また、発熱ナノ粒子は、医療以外にも例えば半導体製造分野等での応用が期待できる。

#### 5. 発表実績

- (1) K. Inoue, K. Kiyohara, S. Inoue, and T. Namazu, “Finely Formed Porous Silica Nanoparticles and Their Strength Evaluation”, Proc. IEEE MEMS 2016, Shanghai, pp. 532-534, 2016.
- (2) K. Kiyohara, K. Inoue, S. Inoue, and T. Namazu, “Shape Control of Self-Organized Porous Silica Submicron Particles and Their Strength Evaluation”, Jpn. J. Appl. Phys. (In press)