

称号及び氏名 博士（工学） 水谷 直也

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 31 日

論文名 ビルドアッププロセスにおける結晶性ナノ粒子の
粒子形成機構の解析と粒子径制御に関する研究

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 足立 元明
副査 岩田 政司
副査 岩崎 智宏

論文要旨

ナノ粒子は化粧品、触媒、顔料、医薬品など数多くの産業分野で利用されており、無機及び有機化合物のナノ粒子の合成方法や特性に関するさまざまな検討が盛んに行なわれている。たとえば、医薬品分野では難水溶性の有機化合物（薬物）粒子の比表面積を増大させることが、その溶解性の改善、すなわち体内への吸収を促進させる効果的な手法の一つとして広く用いられていることから、微粒化（ナノサイズ化）した薬物粒子の合成が重要となっている。また、これによって少量の薬物でも効果が出やすくなるため、薬物粒子の微粒化は患者への薬物投与量と副作用リスクの低減に寄与し、さらにはコスト削減にもつながる。一方、機能性の無機化合物が求められる材料分野でもナノテクノロジーに対する期待は大きい。たとえば、光の波長よりも小さいナノ粒子を用いると、その分散液の透明性を高くできるため、ナノ粒子コーティングやナノ化粧品などに応用されている。また、ナノ粒子は表面原子の割合が大きく反応性が高いため、高活性のナノ触媒として利用されることも多い。このように、ナノサイズ化した物質はバルク粉体には無い特性や緻密な集積性などの利点をもつため、さまざまな分野でその適用が注目されている。

微粒子やナノ粒子の調製プロセスは二つに大別され、一つがブレイクダウンプロセスで、機械的粉碎法が代表的な手法であり、乾式では数百 nm、湿式の場合は数十 nm 程度の粒子を調製することができる。もう一つがビルドアッププロセスで、結晶核から結晶成長により微粒子を生成（晶析）させる方法であり、数 nm 程度の超微粒子から数十 μm の微粒子まで粒度分布がシャープな結晶性の粒子を得ることが可能である。近年、ブレイクダウンプロセスでは得ることが困難な数 nm～数十 nm でシャープな粒度分布の結晶性ナノ粒子が医療分野や工業分野などの幅広い分野で必要となっており、大量生産が可能な液相のビルドアッププロセスにおいて粒子径を精密に制御する用途が増えている。

一般に、結晶性ナノ粒子が生成するまでの粒子成長過程は古典的核生成理論にしたがい、(1)結晶核の生成、(2)生成した結晶核の成長、及び(3)成長した結晶の分散の順に進行する場合がほとんどである。古くから工業材料として広く用いられている酸化鉄のマグネタイト (Fe_3O_4) は結晶構造が比較的単純で、上記のメカニズムにしたがって結晶性の粒子が生成することが知られている。そこで本研究では結晶性 Fe_3O_4 ナノ粒子を取り上げ、ビルドアッププロセスを用いた粒子径制御に関する詳細な検討を行った。

Fe_3O_4 ナノ粒子は強磁性と優れた電気伝導性に加え、良好な生体適合性を示すことから、その特性を利用したさまざまな応用展開が期待できる。最近では、生体適合性を利用した *in vivo* 実験が数多く報告されており、10~30 nm 程度の結晶性 Fe_3O_4 ナノ粒子はナノバイオサイエンスやナノバイオテクノロジーの分野で必要とされている。たとえば、がん治療法の一つとして研究が進められている磁気ハイパーサーミア（温熱治療）は、磁性ナノ粒子の発熱によってがん組織を破壊する手法であり、患者への身体的及び精神的負担の小さい治療法として注目されている。 Fe_3O_4 ナノ粒子では交流磁場中で磁気モーメントの緩和が遅れることで磁気エネルギーが熱に変換され、比較的大きい発熱量が得られるが、粒子径によって発熱量が著しく変化するため粒子径は極めて重要な物性である。

本研究では液相のビルドアッププロセスを用いた結晶性ナノ粒子の調製に関して、 Fe_3O_4 ナノ粒子の共沈及び水熱合成法に着目し、その粒子生成メカニズムに基づく精密な粒子径制御を行った。 Fe_3O_4 ナノ粒子の調製における粒子形成過程において、中間生成物の水酸化鉄コロイドの分散安定性や反応速度に着目し、共沈及び水熱合成における各種条件が生成物の物性に与える影響を明らかにするとともに、簡便かつ精密に粒子径の制御が可能な手法を提案した。さらに、実験計画法を用いて得られたデータを統計解析することで、水熱合成プロセスにおいて添加剤を用いることなく結晶性 Fe_3O_4 ナノ粒子の粒子径を安定して制御できる調製条件を明らかにした。

本論文は以上の研究成果をまとめたものであり、全5章で構成されている。

第1章では、本研究の背景及び目的について述べるとともに、結晶性ナノ粒子の生成過程や調製方法、また Fe_3O_4 ナノ粒子の合成において各種条件が粒子形成過程に与える影響や、実験計画法を用いたナノ粒子の調製などに関する既往の研究をまとめた。

第2章では、結晶性 Fe_3O_4 ナノ粒子の共沈及び水熱合成プロセスにおいて、出発原料の鉄イオンの対イオン（アニオン）が粒子生成反応に及ぼす影響を利用することで、簡便に粒子径の制御が可能な手法を提案した。ここでは、 Fe_3O_4 の生成過程において乳酸 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$) イオンは Fe_3O_4 ナノ粒子の微粒化を促進し、硫酸 (SO_4^{2-}) イオンは粗大化を促進することを明らかにし、これを利用することで粒子径制御を行った。すなわち、 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ イオン存在下では Fe(III) イオンが $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ イオンと安定な錯体を形成することで溶液内のイオン強度が低下し、 SO_4^{2-} イオン存在下の場合に比べて Fe_3O_4 の生成反応の速度が増加することに加え、結晶核の生成から粒子形成においてコロイドの分散性が向上すると考えられる。また、 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ イオンが共存する場合には非加熱でも中間生成物の鉄水酸化コロイドの反応速度が共沈時から増大することも確認した。さらに、 Fe_3O_4 ナノ粒子のゼータ電位の絶対値が増加したことから、 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ イオンは加熱期間中も静電的な斥力によって高い分散安定性を維持するため、微小な Fe_3O_4 ナノ粒子が生成することを明らかにした。以上より、乳酸鉄、硫酸鉄、あるいはこれらの混合物を出発原料に用いることで、5 nm の微小粒子から 39 nm の粗大粒子まで容易に粒子径制御が行えることを示した。

第3章では、結晶性 Fe_3O_4 ナノ粒子の水熱合成プロセスにおいて精密な粒子径制御を行うために、出発溶液に含まれる Fe(II) イオンと Fe(III) イオンのモル比、鉄イオン濃度、出発溶液を調製する際の pH と温度、水熱処理における温度と時間等を種々変化させて合成実験を行い、生成物の粒子径や結晶性、磁気特性などの物性の変化に基づいて Fe_3O_4 ナノ粒子の生成メカニズムを解析した。その結果、操作パラメータに関する詳細な知見が得られ、操作パラメータのなかで Fe(II)/Fe(III) モル比、鉄イオ

ン濃度、水熱処理時の加熱時間が粒子生成メカニズムに非常に大きな影響を与えることを明らかにした。また、これらの操作パラメータを適切に調整することにより、結晶性の高い強磁性の Fe_3O_4 ナノ粒子の粒子径制御が行えることを示し、本実験の条件範囲内では約 20~120 nm の範囲で粒子径を制御することができた。

第 4 章では、最小限の実験回数で多くの情報が取得できる 2 水準全因子計画などの実験計画法を用い、得られたデータを統計解析することで作成した応答曲面より、操作パラメータが粒子径などの物性に与える影響を評価した。合成条件（出発原料中の $\text{Fe(II)}/\text{Fe(III)}$ モル比、 Fe(II) イオン濃度、加熱時間）を実験計画法にしたがって変化させて Fe_3O_4 ナノ粒子を調製し、測定した物性値の分散分析と回帰分析により、これらの操作パラメータが Fe_3O_4 ナノ粒子の粒子成長に与える影響を評価した。これにより、 Fe_3O_4 ナノ粒子の水熱合成における粒子成長は、 $\text{Fe(II)}/\text{Fe(III)}$ モル比と Fe(II) イオン濃度の相互作用の影響を最も強く受け、さらに Fe(II) イオン濃度によって粒子成長メカニズムが変化することを示した。また、応答曲面を用いて粒子径制御を試みたところ、目標とする粒子径の Fe_3O_4 ナノ粒子を高精度で得ることができた。また、一部実施実験計画を用いて Fe(II) イオン濃度の操作範囲を広げた場合についても解析を行ったところ、結晶子径は $\text{Fe(II)}/\text{Fe(III)}$ モル比の影響度が最も大きく、次いで加熱時間が大きく影響することを明らかにした。一方、粒子径は Fe(II) イオン濃度、加熱時間の順に影響度が大きいことが確認できた。以上の結果より、応答曲面法を粒子径制御に利用することで、結晶性ナノ粒子の生成メカニズムを解析することができ、さらに精密な粒子径制御が可能となることを示した。したがって本章で示した手法は、結晶性ナノ粒子の調製においてロバストな粒子設計と精密な物性制御へ展開できるツールとして非常に有用であることを示した。

第 5 章では、本研究で得られた知見を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、液相のビルドアッププロセスにおける結晶性ナノ粒子の粒子形成メカニズムの解析とこれを利用した精密な粒子径制御について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 結晶性マグネタイトナノ粒子の生成過程において、反応溶液に乳酸イオンが存在する場合はマグネタイトナノ粒子の微粒化が促進され、硫酸イオンが存在する場合は粗大化が促進されることを見出した。乳酸鉄、硫酸鉄、あるいはこれらの混合物を出発原料に用いることで、結晶性マグネタイトナノ粒子の共沈及び水熱合成プロセスにおいて簡便に粒子径の制御が可能な手法を提案した。
- (2) 結晶性マグネタイトナノ粒子の水熱合成プロセスにおいて精密な粒子径制御を行うために、条件を種々変化させて合成実験を行い、生成物の粒子径や結晶性、磁気特性などの物性の変化に基づいてマグネタイトナノ粒子の生成メカニズムを解析した。出発溶液中の第一鉄と第二鉄のモル比、鉄イオン濃度、加熱時間が粒子生成メカニズムに非常に大きな影響を与えることを明らかにし、これらの操作パラメータを適切に調整することにより、結晶性の高い強磁性のマグネタイトナノ粒子の粒子径制御が行えることを示した。
- (3) 水熱合成プロセスにおける合成条件を実験計画法にしたがって変化させてマグネタイトナノ粒子を調製し、測定した物性値の分散分析と回帰分析により、出発溶液中の第一鉄と第二鉄のモル比、第一鉄イオン濃度、加熱時間がマグネタイトナノ粒子の粒子成長に与える影響を評価した。また、得られたデータを統計解析することで作成した応答曲面を利用することで、結晶性ナノ粒子の生成メカニズムを解析でき、その結果、精密な粒子径制御が可能となった。これらのことから、本手法が結晶性ナノ粒子の調製においてロバストな粒子設計と精密な物性制御へ展開できるツールとして非常に有用であることを示した。

以上の諸成果は、結晶性ナノ粒子の粒子形成メカニズムの解析と精密な粒子径制御に関する重要な知見を与えており、本分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。学位論文審査委員は、本論文の審査の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。