

## 生体・医療用ナノクリスタルの高次構造制御と特異接合

大阪大学接合科学研究所

○大原 智、譚 振権、裘 南、山本 和広

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 永井 亜希子、野崎 浩佑、山下 仁大

Synthesis and joining of advanced nanocrystals towards bio-medical applications

by ○Satoshi OHARA, Zhenquan TAN, Nan QIU, Kazuhiro YAMAMOTO,

Akiko NAGAI, Kosuke NOZAKI and Kimihiro YAMASHITA

### 1. 研究目的

金属やセラミックス等の無機ナノクリスタルの新規化学プロセスの開発に着手している。水熱反応場に有機分子等を共存させ、そのキャッピング接合によりナノクリスタルのサイズ・形状・結晶面・結晶構造等を制御するものである<sup>1-3</sup>。このテーラーメイドナノクリスタルは、従来の同じ物質を凌駕する機能や新規物性の発現が確認されはじめている<sup>4-6</sup>。そこで本研究ではこれまでに引き続き、金属やセラミックス等の無機ナノクリスタルを活用した生体・医療材料開発に向け、ナノクリスタルの高機能化のための高次構造制御を実施する。また、ナノ粒子の超微細接合やバイオ分子等との特異接合に関する研究を行い、具体的には、バイオイメージング、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、バイオコーティング等への応用を検討する。

### 2. 研究成果

#### 2.1 セラミックスナノクリスタルの高次構造制御

チタニア (TiO<sub>2</sub>) は光触媒をはじめ種々の機能を有する機能性セラミックスの代表である。また、チタニアは紫外線や超音波等を照射することによりラジカルが発生するため、DDS等の医療用材料としても、近年、注目を集めている。我々はこれまでにラジカル発生量の向上を目指し、水熱法によるチタニアナノクリスタルのサイズ・形状 (結晶面) 等の高次制御を試みてきた。その結果、高活性 (001) 面を有するアナターゼ型チタニアナノクリスタル (ナノシート) の合成に成功し、世界トップレベルの光触媒機能を達成した<sup>7</sup>。本年度は光触媒機能の更なる向上を目的に、高次構造制御したチタニアナノシート (Fig.1 a) と金属ナノ粒子の超微細接合を試み、ナノシート上への数ナノメートルの金属ナノ粒子の高分散担持に成功した (Fig.1 b,c)。また、有機色素を用いて光触媒機能を評価した結果 (Fig.2 a)、得られたチタニアナノシート-金属ナノ粒子複合体は性能の更なる向上が確認できた (Fig.2 b)。

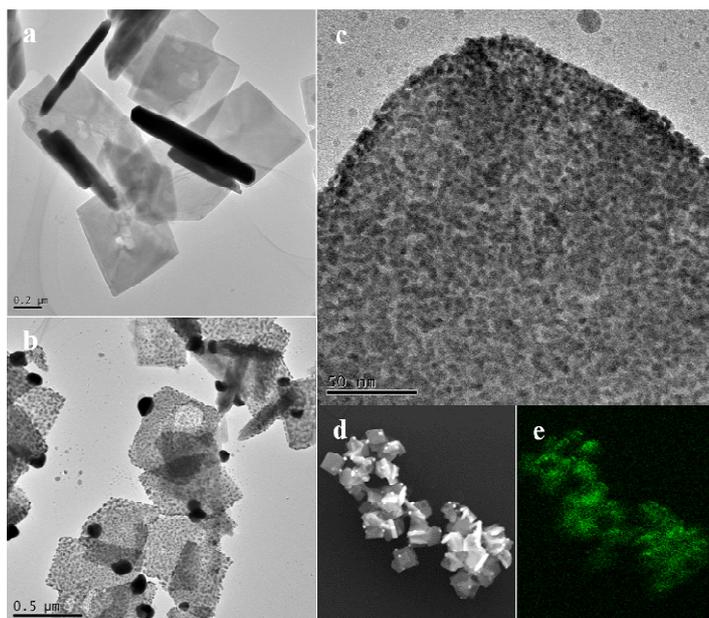


Fig.1 チタニアナノシート上への金属ナノ粒子の高分散担持

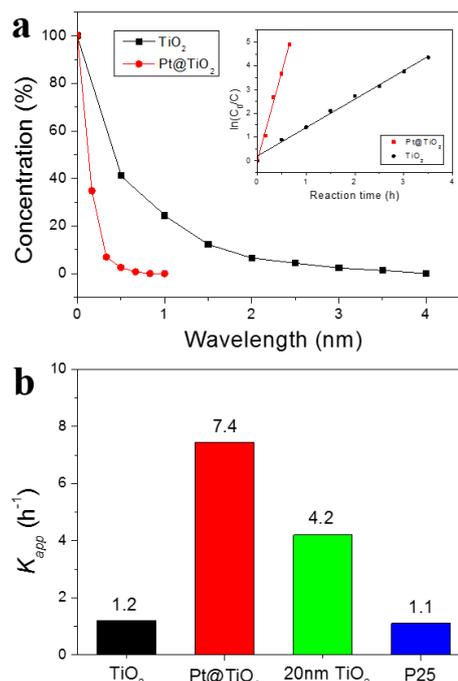


Fig.2 チタニアナノシート-金属ナノ粒子複合体の光触媒機能

## 2. 2 セラミックスナノクリスタルの特異接合

無機ナノクリスタルのバイオイメージング、ドラッグデリバリーシステム (DDS) 等への応用のためには、ナノ粒子を生体内の標的部位に選択的に送達させるのが大きな技術課題である。その一環として、我々はこれまでにナノクリスタルと抗体との接合に取り組んできた。また、抗体等の活性を低下させることなく無機ナノクリスタルと接合させる必要があり、我々はペプチドの持つ特異な無機物質認識・結合機構に注目し研究を進めてきた<sup>8,9</sup>。更に本年度からは、ナノ粒子送達のためにリポソームというアプローチを開始した。リポソームとはリン脂質からなる数十～数百 nm の粒径をもつ微小なカプセルであり、その内部に様々な分子やナノ粒子を封入することができる。また、生体適合性や生分解性にも優れていることから、その発見以来、薬物や生理活性物質の理想的な運搬体と考えられている。本研究ではまず、water/oil 型のエマルジョンを用いてチタニアナノ粒子を内包させたリポソームの作製を試みた。その結果、個々のリポソームはそれぞれが独立して水中に存在でき、非常に優れた分散性を有していることが分かった (Fig.3)。また、作製したリポソームを電子顕微鏡で観察した結果、リポソームの中心部分は比較的白く、多数のチタニアナノ粒子が内包されているものと推測された。

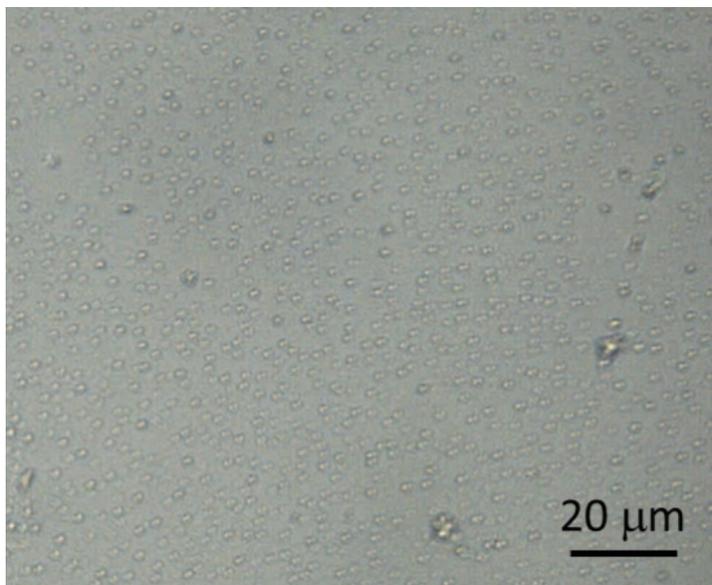


Fig.3 リポソームの光学顕微鏡写真

## 3. 参考文献

- (1) J. Zhang, S. Ohara, M. Umetsu, T. Naka, Y. Hatekeyama and T. Adschiri, Novel approach to colloidal ceria nanocrystals: Tailor-made crystal shape in supercritical water, *Adv. Mater.*, **19**, 203 (2007).
- (2) K. Sato, H. Abe and S. Ohara, Selective growth of monoclinic and tetragonal zirconia nanocrystals, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2538 (2010).
- (3) N. Qiu, J. Zhang, L. Zheng, G. Chang, T. Hashishin, S. Ohara and Z. Wu, Surface-binding-mediated growth of monodisperse cobalt-doped ceria Nanocrystals, *RSC Advances*, **4**, 16033 (2014).
- (4) J. Zhang, H. Kumagai, K. Yamamura, S. Ohara, S. Takami, A. Morikawa, H. Shinjoh, K. Kaneko, T. Adschiri and A. Suda, Extra-low temperature oxygen storage capacity of CeO<sub>2</sub> nanocrystals with cubic facets, *Nano Lett.*, **11**, 361 (2011).
- (5) J. Zhang, T. Naka, S. Ohara, K. Kaneko, T. Trevethan, A. Shluger and T. Adschiri, Surface ligand-assisted valence change in ceria nanocrystals, *Phys. Rev. B*, **84**, 045411 (2011).
- (6) K. Yamamoto, T. Hashishin, M. Matsuda, N. Qiu, Z. Tan and S. Ohar, High-performance Ni nanocomposite anode fabricated from Gd-doped ceria nanocubes for low-temperature solid-oxide fuel cells, *Nano Energy*, **6**, 103 (2014).
- (7) Z. Tan, K. Sato, S. Takami, C. Numako, M. Umetsu, K. Soga, M. Nakayama, R. Sasaki, T. Tanaka, C. Ogino, A. Kondo, K. Yamamoto, T. Hashishin, and S. Ohara, Particle Size for Photocatalytic Activity of Anatase TiO<sub>2</sub> Nanosheets with Highly Exposed {001} Facets, *RSC Advances*, **3**, 19268 (2013).
- (8) N. Yokoo, T. Togashi, M. Umetsu, K. Tsumoto, T. Hattori, T. Nakanishi, S. Ohara, S. Takami, T. Naka, H. Abe, I. Kumagai and T. Adschiri, Direct and selective immobilization of proteins by means of an inorganic material-binding peptide -Story on functionalization in the elongation to material-binding peptide, *J. Phys. Chem. B*, **114**, 480 (2010).
- (9) T. Hattori, M. Umetsu, T. Nakanishi, T. Togashi, N. Yokoo, H. Abe, S. Ohara, T. Adschiri and I. Kumagai, High-affinity anti-inorganic-material antibody generation by integrating graft and evolution technologies, *J. Biol. Chem.*, **285**, 7784 (2010).