

氏 名 ひら い ゆう た ろう  
平井 裕 太 郎  
授 与 学 位 博士 (工学)  
学位授与年月日 平成31年3月27日  
学位授与の根拠法規 学位規則第4条第1項  
研究科, 専攻の名称 東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 応用化学専攻  
学 位 論 文 題 目 高分子微粒子の表面構造制御とセンシング材料への展開  
指 導 教 員 東北大学教授 三ツ石 方也  
論 文 審 査 委 員 主査 東北大学教授 三ツ石 方也 東北大学教授 笠井 均  
東北大学教授 長尾 大輔 東北大学准教授 藪 浩

## 論 文 内 容 要 旨

高分子微粒子は光学・電子部材、充填材、塗料など多岐に渡って応用されてきている。近年では微粒子を用いたセンシング技術も盛んに研究が進み、微粒子の機能設計が重要視されている。

抗原抗体反応を用いたセンシング手法の一つにラテックス凝集法が挙げられる。この手法では、まず表面に抗体を固定した高分子微粒子を検体と混合し、測定対象とする抗原が存在する場合、免疫複合体によって粒子間が架橋されて凝集体が形成されるものであり、凝集に伴う濁度の増加率を観測することで抗原量を検出することが可能となる。現在までにラテックス凝集法の高感度化を目指し、粒子の粒径や測定波長などの検討がなされてきた。さらなる感度の向上に向けて、本研究では粒子凝集体の構造制御に注目した。凝集体中の粒子充填密度が低いほど、同じ粒子数でも凝集体の粒径は大きくなるため、効率的な濁度の向上が期待される。さらに、二つの粒子間の架橋に寄与する免疫複合体の数を少なくするほど同じ抗原量で多数の粒子を架橋させることができるため、より粒径の大きな凝集体を形成できると期待される。これらの凝集体の構造は粒子表面の抗体の配置によって支配される。そこで、粒子表面の抗体配置制御を行うために、抗体の固定サイトとなるような表面微細構造を有する高分子微粒子の作製・制御に注目した。

またラテックス凝集法では、抗原が低分子化合物の場合、抗体との結合率が低く高感度検出が原理的に困難になる。そこで、免疫反応に頼らない分子検出法である表面増強ラマン散乱(SERS)測定に注目した。SERS測定は金属微細構造表面に形成される強力な電場増強場を使用し、金属微細構造表面に吸着した分子の振動伸縮由来のラマン散乱光を増強させるものであり、単分子レベルの高感度検出が可能であり、水の影響も少なく特別な前処理も不要である。特に生体分子の測定に応用が期待されており、分光学的手法であるためスペクトルから複数分子種の検出が可能である。SERS活性を有する微粒子を作製することで、検体と混合するだけで測定準備が整い、検体中に分散させることで3次元的なSERS測定が可能になると期待される。

本研究では高分子微粒子の作製に、微粒子内部の構造作製に優れた自己組織化析出法を用いた。この手法は高

分子溶液に溶媒と混和する貧溶媒を滴下し、良溶媒を選択的に蒸発させることで高分子の溶解度が下がり、微粒子状となって析出するものである。これまでに 2 種類のホモポリマーを混合した高分子溶液から、ヤヌス粒子もしくはコアシェル粒子を作製できることを見出しており、ブロックコポリマー(BCP)を用いることで、微細周期構造の作製にも成功している。さらに、ホモポリマーブレンド系と高分子被覆無機ナノ粒子を組み合わせることで、相選択的な無機ナノ粒子配列制御も可能にしている。さらには金ナノ粒子を高分子粒子表面に密に配列させたコアシェル粒子を作製し、この微粒子が SERS 活性を有することも見出している。

本論文では、ラテックス凝集法の高感度化および、SERS 活性を有する微粒子の高感度・高機能化に向けた粒子基材の設計についてそれぞれ検討を行った。

先に述べた高感度ラテックス凝集法用微粒子の設計から、最も高感度が期待されるのは、粒子表面に 3 つの抗体が等方的に配置された構造である。抗体の数を 3 つにすることで粒子間結合が 3 次的に広がり素早く架橋させることができ、等方的に配置することで粒子間架橋に必要な免疫複合体の数を少なくすることができる。第 2 章では、抗体を固定する基材として粒子表面を 3 等分した構造を有する微粒子の作製を行った。まず粒子表面に異なる高分子相を出すために必要な条件を明らかにするため、2 成分系の高分子微粒子の構造について界面張力の観点から議論を行った。2 成分系では、高分子-媒体間の界面張力と高分子-高分子間の界面張力の比をパラメータとして、これらの値が近いものがヤヌス構造を、値が大きく異なる組み合わせではコアシェル構造を形成することが示された。この知見をもとに、互いにヤヌス構造を形成するポリマーのうち 3 種類選り等量ずつ混合して、自己組織化析出法を用いて粒子の作製を行った。疎水性高分子同士の組み合わせでは、3 方向に高分子相が現れた粒子が得られ、Ashura 粒子と名付けた。構成成分がいずれも疎水性高分子であり、水媒体との親和性が同程度であるためだと考えられる。一方、一成分を親水性高分子にした組み合わせでは、コアシェル粒子のコア相がヤヌス構造を形成した Janus Core 粒子が得られた。水媒体との親和性が高い親水性高分子がシェル相を形成することで、自由エネルギーの減少が得られたと考えられる。

第 3 章では、粒子表面に周期的なドット状微細構造を作製した。将来的にドット上に選択的に抗体を配置することで理想的な構造を達成することを目指している。ドットの直径を抗体のサイズ(15 nm 程度)と同程度にすることで、抗体を表面上で均一に固定できると考えた。そこで、自発的に微細周期構造を作製可能な BCP に注目した。BCP はホモポリマーの末端を共有結合で結合させたポリマーであり、各セグメントが自発的に集合して高分子鎖長(10 数 nm)程度の周期構造を形成する。この構造はマイクロ相分離構造と呼ばれ、セグメントの体積分率によって様々な構造を取る。中でも、片方のセグメントの体積分率が 0.2 程度の時にバルク中でスフィア構造が形成されることが分かっている。そこで、スフィア構造を粒子表面に形成させることで粒子表面にドット構造を作製することを試みた。粒子表面に構造を作製するため、BCP を構成する両ポリマーはともに同程度の媒体親和性を有している必要がある。そこで、第 2 章の知見をもとに、疎水性ポリマー同士からなる BCP を用いた。自己組織化析出法によって作製された微粒子表面には、直径 20 nm 程度の周期的なドット構造が発現してお

り、ドットの直径は高分子鎖長によって制御することができた。さらに、制御可能な構造パターンを増やすため BCP とホモポリマーをブレンドした場合についての検討を行った。添加するホモポリマーの分子量が小さい場合、微粒子表面に発現されるマイクロ相分離構造が変化した。BCP とホモポリマーが混合することによって、見かけ上の体積分率が変化したことが原因だと考えられる。一方、ホモポリマーの分子量が大きい場合、粒子表面にはドット構造が現れた部分と構造がない部分が存在していた。BCP 中に混合できなかったホモポリマーは BCP とマクロ相分離したと考えられる。

第 2, 3 章を通して、ラテックス凝集法の高感度化に向けた粒子設計を行った。第 4 章前半では SERS 測定可能な微粒子の作製に注目し、有機無機コンポジット粒子における無機ナノ粒子の配列制御を行った。これまでに自己組織化析出法によって作製されてきた SERS 微粒子は、粒径 20 nm の金ナノ粒子をコンポジットしており、生体分子測定の際にサンプルダメージが少なくなる励起波長 785 nm に対して、吸収波長が 680 nm 程度と乖離があった。粒子の吸収波長を励起波長に近づけることによってさらに高いシグナル強度が得られると期待される。そこで、まず異なる粒径の金ナノ粒子(直径 30 nm, 50 nm, 80 nm)をコンポジットさせた粒子を作製した。粒径の異なる金ナノ粒子をコンポジットさせた場合でも従来と同様に粒子表面に密な金ナノ粒子配列構造を作製することができた。吸収波長を測定すると、金ナノ粒子の粒径が大きくなるにつれて、コンポジット粒子の吸収ピーク波長が長波長側にシフトした。これらの粒子を用いて励起波長 785 nm でラマン分光測定を行うと、粒径 50 nm の金ナノ粒子をコンポジットした粒子で最も大きなシグナル強度が得られた。今回作製した微粒子の中で粒径 50 nm の金ナノ粒子をコンポジットした粒子の吸収波長が最も励起波長との差が小さかったためだと考えられる。今回作製した SERS 微粒子はコア相に磁性ナノ粒子を導入した。そのため、この粒子は磁場によって泳動方向を制御することができるという機能を併せ持つ。検体中の一点に焦点を当てて SERS 測定を行うことも可能になると考えられる。

第 4 章後半ではヤヌス粒子を基材とした金ナノ粒子の配列制御を行った。2 成分ホモポリマーブレンド系に、1 種類のポリマーで被覆した金ナノ粒子を混合した場合、金ナノ粒子はどちらかの相に選択的に導入された。一方、金ナノ粒子を、ヤヌス粒子を構成する 2 種類のポリマーで被覆したものをを用いると、金ナノ粒子はヤヌス粒子の赤道上に配列した。金ナノロッドを同様の手法によってコンポジットすると、作製後すぐの場合、高分子 2 相界面に配列していたが、熱アニリング後、金ナノロッドは 3 相界面上に配列した。これらの結果から、金ナノ粒子の赤道配列メカニズムとして、高分子微粒子中に取り込まれた金ナノ粒子はまず熱力学的に安定な高分子 2 相界面に移動し、ポリマー被覆された無機な粒子は両親媒性を有していることから、3 相界面へと移動したと考えられる。この赤道上に金ナノ粒子が配列したコンポジット粒子は、ヤヌス粒子の界面活性能を利用して、界面選択的に金ナノ粒子配列構造を作製することができることから、界面に存在する分子のみ検出可能な新規 SERS 基材としての応用が期待される。

以上、本論文では微粒子を用いたセンシング技術に注目した高分子微粒子の表面構造制御を行った。従来では

困難であった Ashura 構造やドット構造、金ナノ粒子の配列制御などの構造制御が可能であることを実証した。今後はこれらの微粒子をもとに、センシング材料への応用といったライフサイエンス分野を含む様々な分野への波及が期待される。

# 論文審査結果の要旨

高分子微粒子は、数十ナノメートルからミリメートル径と幅広い大きさを有し、光学・電子部材、充填剤、塗料や化粧品と非常に多岐にわたる機能性材料として用いられている。本論文は、高分子微粒子の表面構造を自在に制御し、表面増強ラマン散乱等のセンシング材料としての応用展開について検討した研究の成果をまとめたものであり、全編5章より構成されている。

第1章は緒言であり、本研究の背景と目的が述べられている。

第2章では、前章のラテックス凝集法の高感度化の検討をもとに、3成分のホモポリマーからなる高分子微粒子の作製を論じている。自己組織化析出法により、ホモポリマー3成分が表面を占める Ashura 構造を有する高分子微粒子が作製できることを見出している。電子線トモグラフィ観察により、ホモポリマー3成分の組み合わせにより Ashura 構造や Janus Core 構造を有する高分子微粒子が作製できることを実証している。2成分の高分子微粒子の構造形成をもとに表面自由エネルギーに着目した熱力学的考察を行い、2成分系での Janus あるいは Core Shell 構造形成に各成分の表面自由エネルギーが大きく関与していることを見出している。高分子と溶媒の表面・界面における相互作用を考慮することが、高分子微粒子の構造制御については表面構造制御に有効であることを提案している。

第3章では、ブロック共重合体のマイクロ相分離構造を利用した高分子微粒子表面構造制御の検討を行っている。ポリスチレンとポリイソプレンからなるブロック共重合体にポリスチレンホモポリマーを混合し、ホモポリマーの長さおよび混合比を変えることで、高分子微粒子表面構造への影響を調べている。バルクで球状マイクロ相分離構造を有するブロック共重合体とホモポリマーを組み合わせることで、高分子微粒子表面に約 23nm 径の微小球が周期的に配列したドット状構造の作製に成功している。ブロック共重合体の分子量によりドットの周期間隔が制御できること、およびホモポリマーの分子量・混合比により高分子微粒子表面形態を制御できることを突き止め、球状マイクロ相分離構造を利用した高分子微粒子表面周期構造制御についての設計指針を明らかにしている。

第4章では、有機無機コンポジット微粒子の検討を行っている。まず、複数の無機ナノ粒子を有する高分子微粒子について、磁場応答を示す  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ナノ粒子を内包する高分子微粒子を自己組織化析出法により作製し、静電相互作用を利用して金ナノ粒子を高分子微粒子表面に担持するコンポジット粒子について議論している。得られたコンポジット粒子が、単粒子レベルでネオジム磁石の動きに追従すること、および局在表面プラズモンの波長を調節することで表面増強ラマン散乱が効率的に得られることを実証している。さらに、金ナノ粒子および金ナノロッドを2成分のポリマーで表面修飾することで、Janus 構造を有する高分子微粒子の3相界面に金ナノ粒子(金ナノロッド)を選択的に配列することに成功し、有機無機コンポジット粒子の高次表面構造制御を達成している。

第5章は本論文の総括である。

以上要するに本論文は、数百ナノメートルからマイクロメートル径の高分子微粒子作製法として優れる自己組織化析出法により、3相 Ashura 構造やドット構造、金ナノ粒子・ナノロッド界面配列構造など、従来困難であった高分子微粒子表面でのナノ構造制御が可能であることを実証した。さらにその表面構造制御の設計指針として、表面自由エネルギーを用いた熱力学的考察およびホモポリマー添加、両親媒性高分子修飾等のアプローチが有力な手段であることを提示した。磁場応答型表面増強ラマン散乱に見られるように、表面構造制御された高分子微粒子のさらなる機能化による応用展開の可能性、および自己組織化析出法による作製工程の簡素化への方法論を明示した。得られた研究成果は、高分子微粒子構造制御という学問的発展、および本論文で長期的目標に掲げている抗体修飾や表面増強ラマン散乱等のセンシング材料としての応用といったライフサイエンス分野を含む様々な分野への波及が大いに期待でき、高分子化学及び材料化学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。