

「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創成」
平成18年度採択研究代表者

前田 英明

(独)産業技術総合研究所 ナノテクノロジー研究部門
マイクロ・ナノ空間化学グループ長

マイクロ空間場によるナノ粒子の超精密合成

§ 1. 研究実施の概要

本研究は、マイクロ空間化学合成技術、いわゆるマイクロリアクター技術をナノ粒子合成反応の精密解析ツールとして応用し、ナノ粒子生成過程を精査・解析することで、ナノ粒子利用時に要求される種々の付帯的要件を満足するような最適合成ルートを選定指針確立と製造プロセスへの展開を目的とする。本年度は、以下の項目に関して検討した。

1) コンビナトリアル合成システムの構築: 昨年度 (H20 年度) に試作したコンビナトリアルシステムに関し、再現性の向上を目的にハードウェア的視点から種々の改良・改善を加えた。その結果、長時間 (数週間) に渡り非常に安定した合成が実施でき、かつ得られた合成データの再現性・信頼性が向上した。

2) in-situ 測定システム的设计と構築: H21 年度には CdSe ナノ粒子を対象として、多重散乱を考慮した EXAFS 精密解析を行い Se-Cd 結合から CdSe ナノ粒子成長の初期過程のキネティクスを評価した。この結果をナノ粒子モデルと UV-vis 吸収データを用いるとナノ粒子サイズと粒子濃度を独立に評価できることを見出した。

3) 計算機シミュレーション技術の開発: 分子シミュレーションについては、ナノ粒子成長過程のシミュレーション手法開発の第一段階として、核発生の基本となる Cu および CdSe クラスターの安定構造計算を電子状態理論に基づいて実施した。さらに、分子モデリングおよび計算処理の自動化を進めた。また、ニューラルネットワークを用いた解析システムが、大規模なコンビナトリアル合成実験データに対応可能であること、構築したネットワークが蛍光ピーク波長などのナノ粒子特性に対して高い予測能力を持つことを確認した。加えて、ネットワークの予測能力向上を目指してアンサンブル学習の手法を適用し、その効果を検証した。

4) 各種材料合成: Cu ナノ粒子に関しては、原料系探索のためのモデルケースとし、バルブを用

いた原料溶液選択システムを構築し、コンビナトリアル装置による反応系の探索を試みた。この探索システムにより1実験あたり15分程度の時間での実験が可能だった。ZnO ナノ粒子に関しては、Alドーピング量に対する加熱プロファイルの影響を検討し、加熱速度がZnOに対するAlドーピング量に影響を与えることを見出した。さらに、有機光導電体であるチタニルフタロシアニン(TiOPc)を、一般的なアシッドペースティング法により高い再現性で得るための方法を検討した結果、貧溶媒が混合されて粒子形成がなされる数10ミリ秒間の温度が、最終的な結晶相に対して大きく影響を与えることが分かった。温度制御性の高いマイクロリアクターを用いることにより、この間の温度制御による結晶相の制御が可能で、OPC特性の高いY型TiOPcが高い再現性で得られることが分かった。また、本年度よりタンパク質の結晶化実験を開始し、マイクロ空間を用いて核発生頻度を制御できる可能性を見出した。

§ 2. 研究実施体制

(1) (独)産業技術総合研究所

① 研究分担グループ長: 前田 英明 ((独)産業技術総合研究所 グループ長)

② 研究項目

- (1) コンビナトリアル合成システムの構築
- (2) in-situ測定システムの設計と構築
- (3) 計算機シミュレーション技術の開発
- (4) 各種材料合成

§ 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

(1) コンビナトリアル合成システムの構築: 昨年度(H20年度)に試作したコンビナトリアル合成システム⁴⁾を用いて合計で4134通りの合成実験を行い、当該データを基にその後の解析を試みたところ、データの信頼性が極めて低い(再現性が低い)ことが判明した。そこで、送液部、混合部、反応部、分析部の各部位における問題点を抽出し、改良・改善を施した。その結果、装置の再現性・安定性が確保され、再度約4000条件下でのコンビナトリアル合成実験を実施した。現在までに約1000合成データの解析を終えたところであるが、相関係数0.9以上の良好な予測精度を確認出来ており、引き続き解析を進める予定である。また、高圧送液型分流器の検討を行い、十分な分流精度が得られる条件範囲などの基本的な知見を得た上で、これを用いた並列化の検討を行っているところである。

(2) in-situ 測定システムの設計と構築: 本研究はマイクロリアクター中のナノ粒子初期成長過程

を X 線吸収分光 (EXAFS, XANES) でその場観察することにより、ナノ粒子の局所構造と反応キネティクスに関する情報を得るためのものである。これらを組み合わせて、ナノ粒子のマイクロ (原子) レベル評価を行い、初期成長過程の最適化を行うことが目標である。放射光を光源とする X 線吸収分光とマイクロリアクターを組み合わせたナノ粒子成長実験は世界初の試みである。多変量パラレル合成実験 (コンビナトリアル合成) と並行して進められる本課題の組み合わせで、反応初期過程のマイクロ評価から最適反応条件の検証まで一貫した解析評価が効率的に行える。

H21 年度には X 線ビームが任意の限定空間を選択して照射するマイクロリアクター精密位置制御装置の改良を行った。マイクロリアクターは基本的にコンビナトリアル合成グループが使用するものと同一規格で、反応時間の精密制御と時間軸の空間展開 (1msec を 1mm に展開) を可能にしたものである。放射光ビームをマイクロリアクターのチャンネルの任意のマイクロ空間 (500・m 幅) に照射し、内殻励起蛍光 X 線を放出させて、収量を計測することにより、高感度 EXAS 法により特定原子の局所構造を時間 (空間) 分解測定する装置を設計製作することとした。EXAS 法は長距離秩序に依存しないため溶液から固相にいたる注目する原子の局所構造を観察できる点、および高感度 (mM/l) に微量 (マイクロ空間) の対象を調べることができる特徴を持つ。

リアクタセルにそった連続的な測定により原料溶液からナノ粒子にいたる成長初期過程を高精度に計測するため、リアクタセルの水平および垂直移動範囲は、 $\pm 20\text{mm}$ とし計算機により高精度 ($\pm 0.01\text{mm}$) で位置制御を行う初期仕様はリアクタセルの全長 80mm の全領域をスキャンするには不足していた。また、当初はセルを水平配位置していたが後に壁析出を防止するため垂直配置が必要となり、新たに粗動 X ステージを追加し水平と垂直配位に対応できるように改良を行った。

計測系は小型 X 線検出器 (シリコンドリフトダイオード) をリアクタに接近させて配置し、蛍光 X 線強度をモノクロメータ走査に同期して、XANES、EXAFS を測定し H21 年度後半には 6.5GeV AR リング NW2 ステーションの高輝度放射光を利用した。リアクタの位置を精密に制御して高輝度放射光ビームをマイクロリアクタセルに照射して、観測空間 (X 線ビームの照射領域) 位置を $0.1\mu\text{m}$ 精度で制御できることを確認した。放射光ビームラインに測定システムを持ち込んで立ち上げ調整を行いナノ粒子の「その場」測定を試みた。図 1 に装置の構成を模式的に示す。

H21 年度には CdSe ナノ粒子を対象として、その場 XAS 測定を行い局所構造と反応キネティクスを評価した。原料には TOP-Se と Cd 酢酸塩を含む ODE 溶液を用い、 240°C で全長

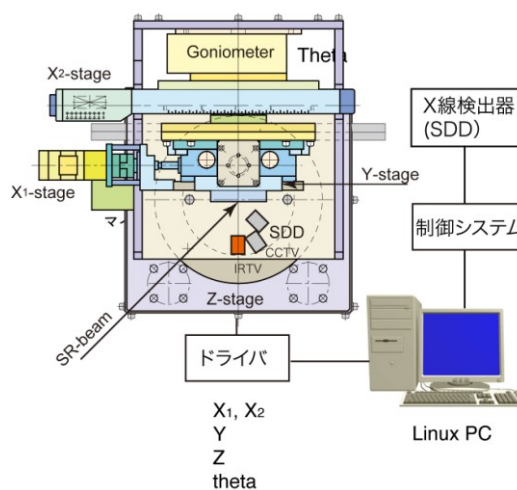


図1 in-situ X 線吸収分光測定装置

70mm の Kapton 製リアクタチューブに流速 7.6mm/s で反応を観測した。多重散乱を考慮した EXAFS 精密解析を行い Se-Cd 結合から CdSe ナノ粒子成長の初期過程のキネティクスを評価した。この結果をナノ粒子モデルと UV-vis 吸収データを用いるとナノ粒子サイズと粒子濃度を独立に評価できることを見出した²⁾。結合の生成を直接観測してキネティクスから粒子サイズと粒子濃度を直接的に観測する手法は本研究グループが独自に開発したもので UV-vis 分光による評価が不可能な初期成長にも適用できる強力な評価ツールとなり得る。

なお、研究解析法の開発を並行してすすめた結果、In-situ XAS 測定データから得られる結合生成キネティクスとナノ粒子モデルを UV-vis 吸収実験で校正することにより、以下のようにナノ粒子サイズ $R(t)$ と密度 $N(t)$ を独立に評価する新手法を見出した³⁾。

$$R(t) = 3kV_m[\text{Se}]_0 \frac{p(t)(0.4 - p(t))}{dp(t)/dt}, \quad N(t) = \frac{1}{36\pi k^3 V_m^2 [\text{Se}]_0^2} \frac{(dp(t)/dt)^3}{p^2(0.4 - p(t))^3}.$$

ここで $p(t)$ は EXAFS から評価される結合分解・生成反応の収量で実験から決まるが、その他のパラメータは既知である。ナノ粒子の基本的な情報であるナノ粒子サイズ $R(t)$ と密度 $N(t)$ が独立に得られることにより成長条件の最適化への見通しがたつた。

次に、CdSe ナノ成長をモデル系として選択し新しい解析法で表面修飾効果を評価した。CdSe ナノ結晶の成長では原料には TOP-Se と Cd 酢酸塩を含む ODE 溶液を用い、240°C で全長 70mm の Kapton 製リアクタチューブに流速 7.6mm/s で原材料と表面修飾用アミン (DDA) 溶液を混合して導入した。反応開始地点から位置を変化させて時間分解 EXAFS(a) を測定しフーリエ変換した結果(b) を図 2 に示す。CdSe 結晶の成長に伴い Se-P 結合が分解し Cd-Se 結合が生成されることが示されている。

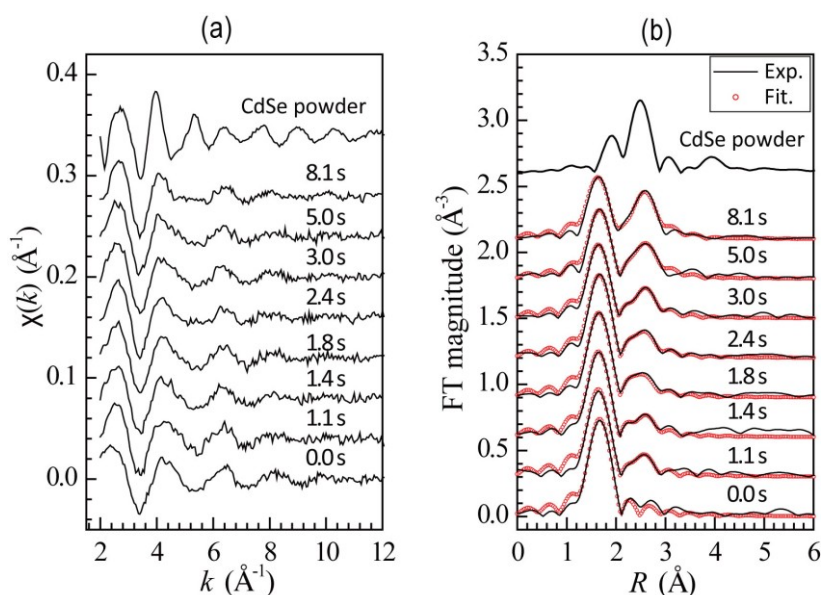


図 2 CdSe 成長中の Se K-EXAFS(a)およびフーリエ変換(b)

ここで新しい解析法により結合キネティクスを解析し DDA 濃度を変えて得られた粒径と濃度を図3に示した。DDA 濃度が5%, 10%である以外は同一条件で反応を観測した結果、反応初期(1~1.5sec)ではナノ粒子径は急速に増大して飽和するが、その立ち上がり方は5%に比べて10%DDA 濃度の方が鋭く、粒子径はそれを反映して DDA 濃度が高い方が大きい。またその濃度は逆に低い DDA 濃度の方が大きい。このことから DDA の効果は主に反応初期過程に顕著で、DDA 濃度の低い場合は、小さい粒子が高濃度に成長する、逆に高濃度の表面修飾アミンを添加すると、低濃度で大きいサイズの粒子径が大きく成長することを示している。このように *in-situ* EXAFS と新しい解析法によりナノ粒子の基本情報が得られることが実証された。これによりリアクタの壁相互作用、反応温度、添加剤などの諸条件を変化させ、粒子成長の定量的な評価が可能になった。

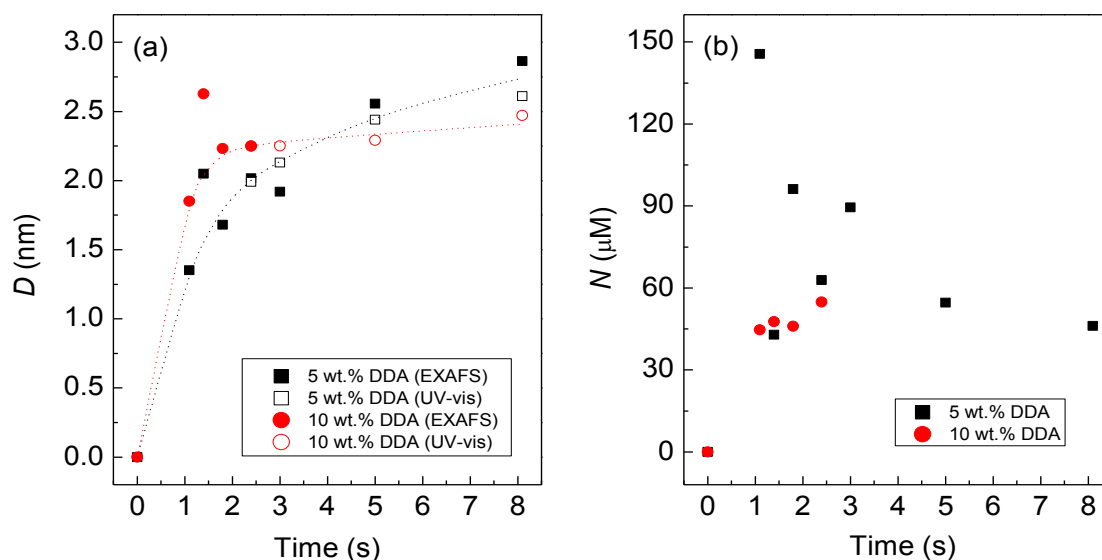


図3 CdSe ナノ結晶成長初期過程の粒子径(a)と濃度(b)の DDA 依存性

現在は放射光ビームとしてより輝度の高い集光ビームラインの利用を目的として装置の改修を終え、年度後半から高輝度ビームを用いて高精度化を予定である。具体的にはリアクタの任意の場所を観測できるように X ステージを2段としたこと(図1参照)、位置精度の向上のためにファイバー照明付き顕微鏡を整備したこと、および従来の水平配位置の他、垂直配位置が可能になるようにゴニオメータを90度回転した事、などである。リアクタの垂直配置は壁への析出効果を防止するワインディング法の利用に必要となる。また Cu ナノ粒子系の予備実験を行い、成長初期過程を XANES スペクトルで観測し、多重散乱理論による解析をすすめている。Cu ナノ粒子系の反応条件の最適化には高効率実験系の整備が不可欠である。新年度の実験では高度化した実験システムの稼働によりこの系での実験が軌道に乗る見込みである。

3) 計算機シミュレーション技術の開発: 昨年度構築したニューラルネットワーク(NN)を用いた解

析システムが、大規模なコンビナトリアル合成実験データに対応できることを確認するため、次の解析を行った。H21年度新たに実施した CdSe ナノ粒子のコンビナトリアル合成データの一部(1500 実験)を、ニューラルネットワークにより解析した。1500 実験結果から、ピーク強度が低いものなどを除いた 1008 実験を抽出し、合成条件(反応温度:5条件、反応時間:5条件、Cd 濃度:3条件、Cd:Se モル比:4条件、ドデシルアミン(DDA)濃度:5条件)と、ナノ粒子特性(蛍光ピーク波長、量子収率、蛍光ピーク半値幅)のデータベースを作成した。データベースからランダムに選出した 500 組のデータを用いて、320 通りの学習条件でニューラルネットワークを構築した(図4上)。学習データ以外の 400 組のデータを用いて、最適なネットワークを選定した。学習および選定の両方に使用していない 108 組の実測データを確認データとして、ニューラルネットワークの予測性能を調べた。確認データに対する蛍光ピーク波長の予測値と実測値の関係(図4下)に示されるように、構築したネットワークは高い予測能力を持っており、1000 件程度のコンビナトリアル合成データを安定して解析可能であることを確認した。さらに、ネットワークの予測能力向上を目指し、複数のネットワークを利用するアンサンブル学習の手法を適用した。予測精度、および、予測の安定性について一定の能力向上が見られることが分かった。構築したニューラルネットワーク解析システムは、コンビナトリアル合成データ解析の実用ツールとして十分な性能を有していると考えられる。今後、本システムの解析・予測能力向上のための検討をさらに行っていくと共に、各種手順の自動化を進め、ツールとして完成させていく。

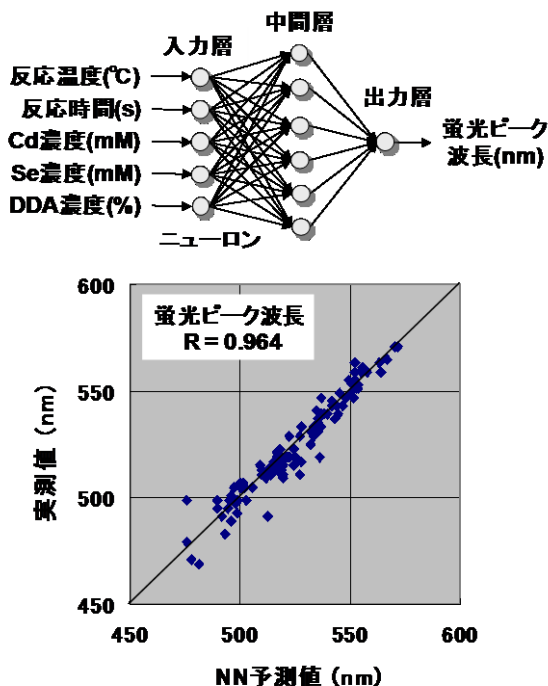


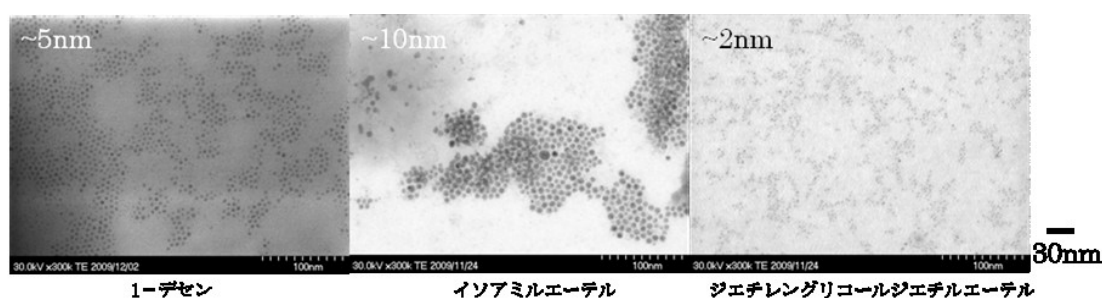
図4 NN 構造(上)と蛍光ピーク波長実測値に対する予測性能(下)

分子シミュレーションについては、密度汎関数法を用いて、核発生解析の基本となる Cu および CdSe クラスターの安定構造計算を開始した(非経験的分子軌道計算ソフトウェア「Gaussian」を使用)。Cu については、原子数 2 個～9 個までのクラスター安定構造探索を実施し、核発生解析を行うためのデータベース構築を行った。また、一連の探索計算を効率的に行うため、多様な初期構造を自動発生させる分子モデリングのプログラム開発をはじめ、計算の入出力をリンクさせて計算結果に基づいて次回の処理の判断・制御を行う連続計算の自動化を進めた。今後、安定構造探索をさらに高精度に行うための計算手法改良を行い、データベースを拡充させていく。

4) 各種材料合成: 粒子の合成法を最適化する場合、通常、方法(たとえば、水熱合成法、ゾルゲル法、ホットソープ法など)→原料系(原料に用いる錯体・溶媒・添加剤の種類)→合成条件(反

応温度・濃度・時間など)の順番で最適化を行う。今回は、マイクロリアクターを用いるナノ粒子合成で、原料系→合成条件の最適化を行うシステムを構築することにしており、Cu, ZnO および、フタロシアニンの3種について検討を行った。

多様な反応系からの合成が可能なCuナノ粒子は、原料系探索のためのモデルケースとし、バルブを用いた原料溶液選択システムを構築し、コンビナトリアル装置による反応系の探索を試みた。この探索システムにより1実験あたり15分程度の時間での実験が可能だった。このシステムを使って、Cuナノ粒子の粒子径に対する溶媒効果が示された(図5)。さらに、テフロンキャピラリーを利用して、少なくとも2時間以上、壁面への析出がなく製造可能な反応系を10種類以上見つけることができた。



原料塩：酢酸銅、還元剤：ジメチルフェニルシラン、界面活性剤：オクチルアミン、加熱条件：175℃、1.8h

図5 Cuナノ粒子の粒子径に対する溶媒効果

さらに、沸点が100℃程度と低いエチレンジアミンジメチルエーテルを溶媒として用いて、背圧を調整しながら沸点以上の温度で合成をおこなった。沸点がすべて200℃以下の反応系という条件で、Cuナノ粒子の形成が確認された。この銅ナノ粒子コロイドを洗浄し、スライドガラス上で乾燥したところ、金属光沢が見られ(図6参照)、上述の反応で得られたナノ粒子を使って、Cu薄膜が作製可能なことが分かる。この原料のスクリーニング実験に要した時間は、1実験あたり約15~20分程度であった。

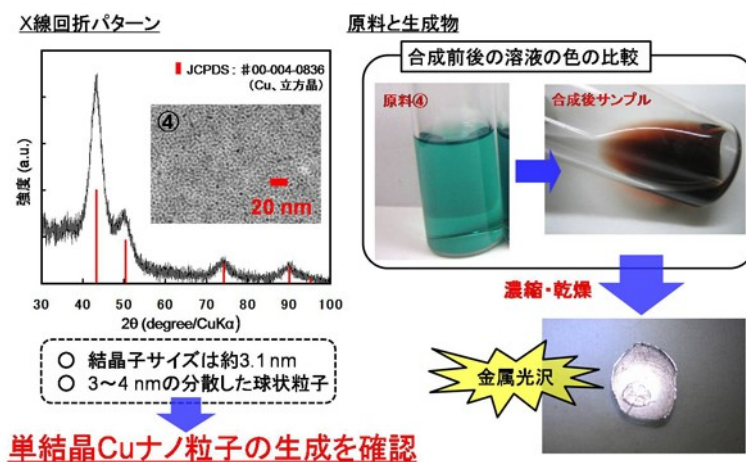


図6 低沸点溶媒から合成したCuナノ粒子

ZnO ナノ粒子では、ドーピング量に対する加熱プロファイルの影響を検討し、加熱速度が低い方が ZnO へのアルミニウムドーピング量が上昇することが分かった。本法のように、加熱をトリガーとして反応を開始させる場合、反応器のスケールアップは加熱速度の低下と加熱速度分布の増大につながり、粒子形成のキネティクスに影響を与える。今回行ったような加熱速度の影響の調査は、加熱速度が生成物の特性に与える影響をクリアにすることができるので、マイクロリアクターを使ったスクリーニングによって得られた反応系をスケールアップする際の指針を与える重要な基礎データになると考えている。

さらに、有機光導電体(OPC)であるチタニルフタロシアニン(TiOPc)を、一般的なアシッドペースティング法により高い再現性で得るための方法を検討した結果、貧溶媒が混合されて粒子形成がなされる数 10 ミリ秒間の温度が、最終的な結晶相に対して大きく影響を与えることが分かった。温度制御性の高いマイクロリアクターを用いることにより、この間の温度制御による結晶相の制御が可能で、OPC 特性の高い Y 型 TiOPc が高い再現性で得られることが分かった。

また、本年度より、マイクロ流体デバイスを用いたタンパク質の結晶化について試験を開始した。本年度は液滴を生成するチャンネル構造と、生成した液滴を合流させるデバイスを組み合わせて、タンパク質液滴と沈殿剤液滴を合流させ、

チャンネル内で結晶化させるデバイスの開発を行った(図7)。液滴の生成は、T字型流路を用い、これに液滴合流のための液だめ構造を持つ流路を組み合わせたマイクロ流体チップを設計した。まずモデルとなる高粘度のグリセロール溶液を用いて流路構造の検討を進め、95%以上の確率で液滴合流が可能となる候補の流路構造を得た後、タンパク質溶液のモデルとしてリゾチーム溶液を用いて流路構造の最適化を行った。

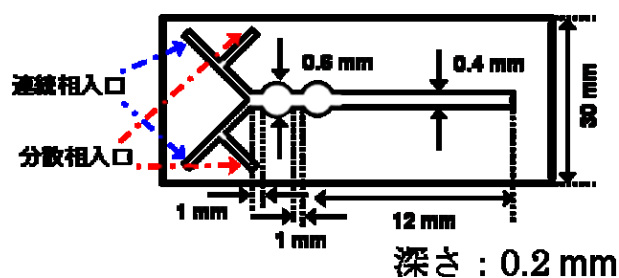


図7 タンパク質結晶化用マイクロ流体チップ

その結果、98%以上の確率で液滴の合流が可能となった。また、マイクロチャンネル内での結晶化を試みるため、このチップの流路の末端にテフロンキャピラリーを接続して生成した液滴をチューブ内に回収し、キャピラリーの末端をワックスで封じて恒温槽内でインキュベートした。その結果を図8に示す。マイクロキャピラリー内ではマクロスケールでは微結晶が多く得られた条件でも数個の比較的大きな結晶が生成していた。これは、マイクロ空間内での核発生頻度がマクロ系に比べ著しく小さいことを示唆している。この原因として、図8から推測できるように、マイクロ空間内では器壁との接触面積が増大するため、核発生サイトとなる液-液界面積が減少した結果と思われる。実際、マイクロバッチで生成した液滴(図8左下)においては、結晶は液滴中ではなく液-液界面に析出しているのが観察された。これまで、大型のタンパク質結晶を得るために核発生頻度を抑制すべく析出条件等の広範かつ詳細な試験が実施されてきたが、本結果はマイクロ空間を用いた液-液界面積の制御によってタンパク質結晶の核発生頻度を制御できる可能性を示唆しており、マイクロ空間の有する大きい表面積(S)/体積(V)比の効果と考えられる。現在、別種のタンパク

質を用いてこの現象の普遍性の検証を行っているところである。

リゾチーム結晶化

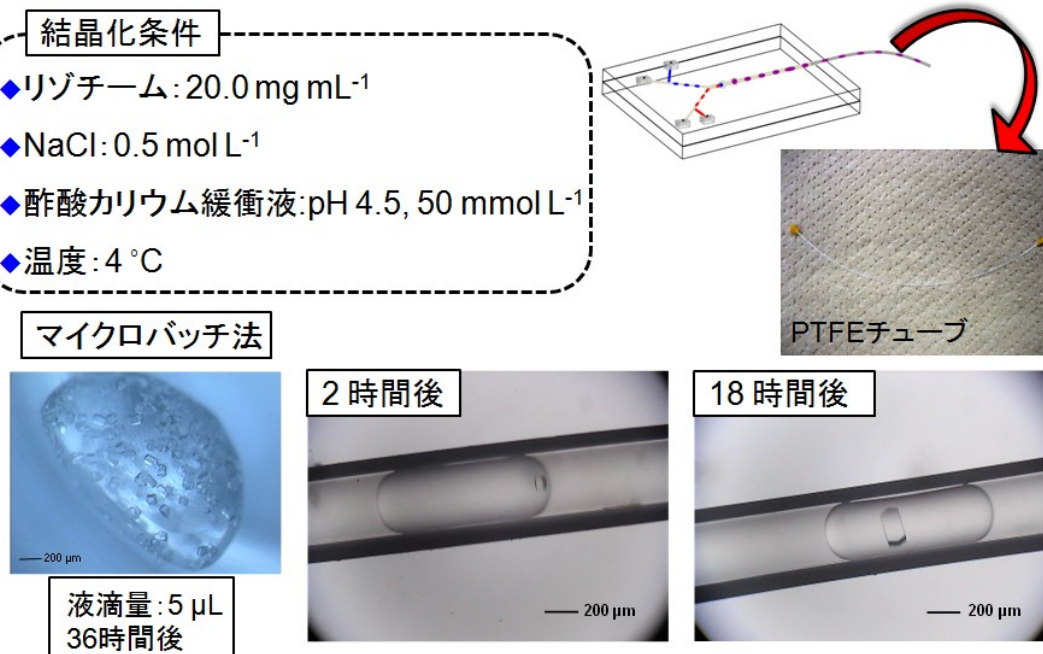


図8 リゾチームの結晶化試験

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

- (1) Z.Sun, H. Oyanagi, et.al, Structure determination of W-capsulated Si cage clusters by x-ray absorption fine structure spectra, J. Physics D: Applied Phys. 42, 015412(2009), DOI: 10.1088/0022-3727.
- (2) M. Uehara, Z. H. Sun, H. Oyanagi, K. Yamashita, A. Fukano, H. Nakamura, and H. Maeda, In situ extended x-ray absorption fine structure study of initial processes in CdSe nanocrystals formation using a microreactor, Appl. Phys. Lett. 94, 063104 (2009), DOI: 10.1063/1.3080660.
- (3) Z. Sun, H. Oyanagi, M. Uehara, H. Nakamura, K. Yamashita, A. Fukano and H. Maeda, Study on Initial Kinetics of CdSe Nanocrystals by a Combination of in Situ X-ray Absorption Fine Structure and Microfluidic Reactor, J. Phys. Chem. C 113, 18608 (2009), DOI: 10.1021/jp907481q.
- (4) Toyota, Ayumi; Nakamura, Hiroyuki; Ozono, Haruka; Yamashita, Kenichi; Uehara, Masato; Maeda, Hideaki, Combinatorial Synthesis of CdSe Nanoparticles Using

Microreactors", J.Phys.Chem. C., (accepted)

(4-2) 知財出願

① 平成 21 年度特許出願件数(国内 3 件)

② CREST 研究期間累積件数(国内 3 件)