

放射線を利用した独自ナノ粒子合成技術と 大学発ベンチャーでの実用化

大阪大学大学院工学研究科

ビジネスエンジニアリング専攻 准教授
株式会社アクト・ノンパレル 取締役CTO

清野 智史

1 はじめに

近年、大学研究室で生まれた技術シーズを事業化する一手段として、大学発ベンチャーが注目されている。2001年から経済産業省が施策を講じてきた「大学発ベンチャー1000社計画」をきっかけに日本でも多くの大学発ベンチャーが設立され、2008年には1800社を超えたと報告されている。そのような背景の中、筆者らも資本金600万円の小さな大学発ベンチャー企業、「株式会社アクト・ノンパレル」を2009年に設立した[1]。大学研究室で生み出された独自のナノ粒子合成法をコア技術として、ナノバイオ分野や触媒分野、抗菌分野等をターゲットに活動している。同手法は、何らかの担体材料の表面に貴金属ナノ粒子を担持固定化できることが特徴である。出発原料として貴金属イオン水溶液を準備し、その中に足場となる材料（担体）を分散させる。この原料水溶液に、医療器具の滅菌等に工業的に利用されているガンマ線や電子線といった放射線を照射するだけの簡便なプロセスである。得られた複合ナノ粒子のTEM画像の例を図1に示す。カーボンやセラミックス、繊維といった担体表面に貴金属ナノ粒子が分散担持した構造となっている。

筆者は2003年に大阪大学大学院工学研究科原子力工学専攻の博士後期課程を修了した。在学中に、放射線化学を利用したナノ粒子材料合成法を着想し、日本学術振興会特別研究員（PD）の研究テーマとして応募し採択された。2006年に同大学院ビジネスエンジニアリング専攻に教員と

して任用された以降も、上記ベンチャーのCTOを兼務しつつ、現在に至るまで同テーマの研究開発を継続して行っている。本稿では、そのナノ粒子合成法の概略と想定される応用分野、及び現在所属しているビジネスエンジニアリング専攻での教育活動に活用した事例について紹介する。

2 放射線を利用したナノ粒子合成法

コア技術である放射線を利用したナノ粒子合成法は、水溶液中で進行する放射線化学反応を利用する。貴金属イオン水溶液に放射線を照射することで貴金属コロイドが得られることは古くから知られている[2]。その生成機構を簡単に紹介する。水溶液に放射線が照射されると、体積の大部分を占める水の放射線分解反応が進行し、還元剤である水和電子やHラジカルが生成する。同時に生成する酸化性のOHラジカルは、2-プロパノール等のアルコールを添加しておくことで、還元性を示すアルコールラジカルへと変化する。生成した還元性の活性種を利用して貴金属イオンが還元され、ナノ粒子が生成する[3]。

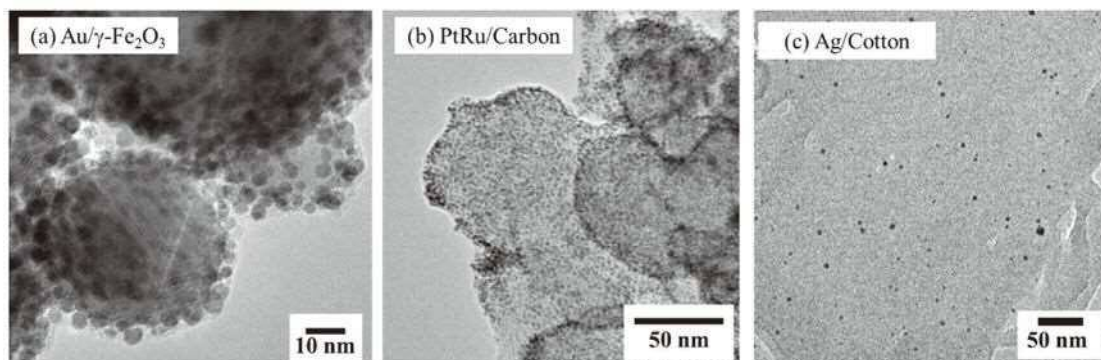
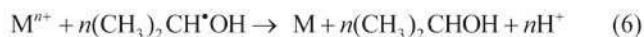
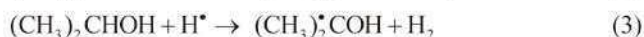
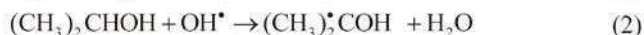


図1 放射線還元法により合成した複合ナノ粒子の例

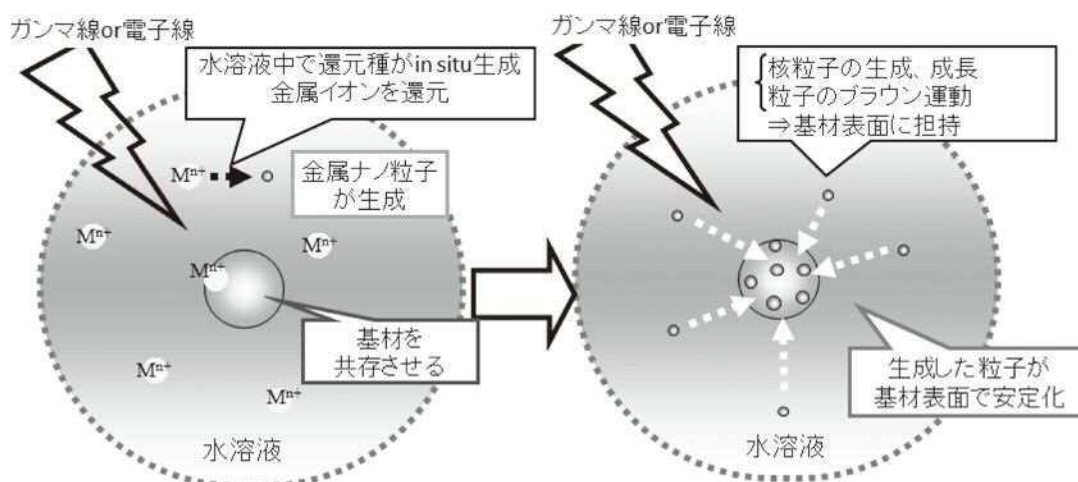


図2 放射線還元法による複合ナノ粒子の生成プロセス

これらの反応は、放射線照射下の水溶液中で、極めて均一に、加熱や攪拌なしに進行する。この反応場に足場となる材料（担体）を共存させることで、その表面に貴金属ナノ粒子が担持析出することを見出したのが、著者らの独自性となっている。生成過程の模式図を図2に示す。水溶液中に生成した貴金属ナノ粒子の表面は極めて不安定であり、その生成位置近傍に担体を提供することで、表面に担持し安定化するものと考えている[4,5]。担体として Fe_3O_4 、 Al_2O_3 、 TiO_2 、 ZnO 、 ZrO_2 、 CeO_2 等ほぼ全てのセラミックスナノ粒子や、カーボンナノ粒子が適用できる。担体形状もナノ粒子に拘らず、繊維（糸・生地）や木材、高分子（膜、板）等への展開も進めている。貴金属としては金、銀、白金、パラジウム、ロジウム等が適用可能であり、PtRuやPtCuといった二元系の合金を得ることに成功している。想定する目的や用途に応じて、担体と貴金属の組み合わせを選択することになる。

線源として商業用の加速器電子線（5～10 MeV）を使う場合には、わずか数秒から十数秒の照射で加工が完了するが、透過力がやや低い（厚さ数～十センチメートル程度）、被照射物の形態を適宜制御する必要がある。一方、ガンマ線は過力が高く、被照射物の形状自由度は高いが、数時間程度の照射時間が必要となる。生成する粒子の構造も異なることから、目的に応じて線源を選択する必要がある。なお、必要な放射線の線量は、医療器具の滅菌線量と同程度である。現在国内で利用されている使い捨て注射器の殆どは放射線滅菌されていることから、その処理能力の高さや処理コストの低廉さは想像できよう。また当然の事ながら、これらの処理において被照射物が放射能を持つことはない。極めて安全な手法であると言える。

3 金磁性ナノ粒子のナノバイオ分野への応用

最初に、金ナノ粒子と磁性酸化鉄ナノ粒子からなる複合材料（以下、金磁性ナノ粒子）のバイオ分野への展開事例について紹介する。磁性酸化鉄ナノ粒子は、外部から与える磁場により、その機能が発現する。永久磁石等の直流磁場により分離・回収・誘導といった操作が可能である。また交流磁場を印可することで、磁気緩和・発熱・励磁音響といった現象が見られる。これらの特性をバイオ分野で活用しようという発想から様々な研究開発が行われ、一部では実用化されている。代表的な例として、細胞やタンパク質を迅速かつ選択的に磁気分離する試薬や、肝臓がんの診断に用いるMRI造影剤といった商品がある。これら市販粒子の多くは高分子で被覆されており、その最表面には様々な官能基（-COOH基や-NH₂基）が標的分子との化学結合の足場として修飾されている。我々は、これら官能基の代わりに金ナノ粒子の表面特性を利用することを提案している。金表面は、チオール基（-SH）やジスルフィド結合（-S-S-）を介して、特定生体分子を選択的に固定化できるという特徴を有する[6]。このAu-S結合を利用して、金磁性ナノ粒子に任意の機能性高分子やDNAを固定化する等、容易に粒子表面の機能化が可能になり、バイオ分野での応用範囲が広がると期待される。同様の構造の複合ナノ粒子を得る合成法は他にも様々あるが、水溶液を反応場とし有害な界面活性剤等を使用せず合成できること、磁性粒子の水中の分散性を損なうことが無いこと等、バイオ分野で要求される条件を満たすことが特徴と言えるだろう。以下に、この金磁性ナノ粒子の用途をいくつか示す。

最初に、遺伝子導入補助試薬の例を図3に紹介する。金がタンパク質を物理的に吸着しやすい特性を利用し、粒子の表面にアデノウイルスベクター（遺伝子キャリア）を混

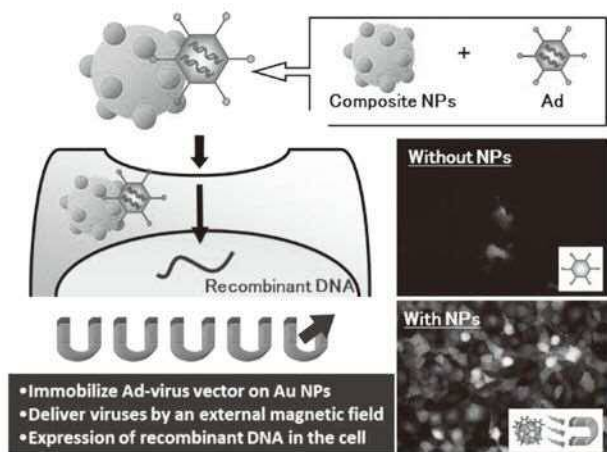


図3 金磁性ナノ粒子とアデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入法

合するだけの簡便な手法で固定化できる。これを磁力により標的細胞表面へと強制的に集積させることによって、効率の良い遺伝子導入を行うことができる[7]。ウイルス単独ではほとんど遺伝子導入できない細胞に対し、顕著な遺伝子発現の増強を確認している。なお、遺伝子導入が十分に行える量の粒子を用いても、細胞障害性はほとんど確認されず、生体適合性についても問題はない。さらに、細胞内に磁性粒子が導入されていることを利用し、遺伝子発現細胞のみを選択的に磁気分離・精製し利用できる。続いて、タンパク質生成システム「メチオニントグ」について紹介する。含硫アミノ酸であるメチオニンが複数個配列されたペプチドタグをタンパク質の末端に導入することで、金部位に対し選択的に結合する性能を付与することができるこ

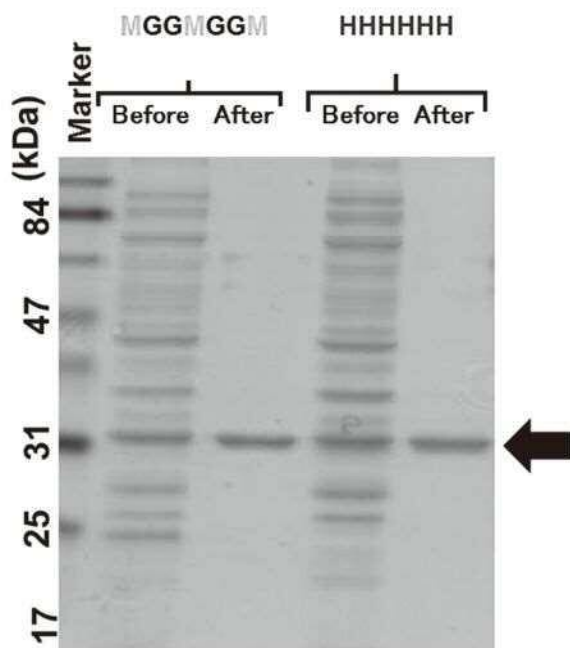


図4 金磁性ナノ粒子とメチオニントグシステムによるタンパク質の精製結果
左：開発したメチオニントグシステム
右：従来のヒスチジントグシステム

とを見出した。このシステムによれば、粒子との結合過程で化学反応を必要とせず、混合するだけという簡便かつマイルドな手法であることから、結合するタンパク質の機能を損なうことなく粒子表面に固定化することが可能となる。タンパク質の高効率分離精製を行った例を図4に示す。大腸菌細胞内でモデル標的タンパク質であるメチオニントグ付きGFPを発現させ、その細胞抽出液を試験液として用いた。粒子表面に結合したタグ付き標的GFPのみ(図中の矢印)が精製されていることが確認できる[8]。市販磁気ビーズによる精製システムであるヒスチジントグシステムと比較しても同等以上の性能が確認されており、新たなタンパク質精製システムとしての利用が期待される。その他にも、標的分子を高感度で定量分析する磁気イムノクロマト試薬や生体内で利用する新規MRI造影剤としての検討も行っている。

遺伝子導入補助試薬としての金磁性ナノ粒子は大学発ベンチャーからカタログ商品化しており、和光純薬工業社もしくはコスモバイオ社から購入できる。その他の用途に関しては、使用場面に応じて粒子材料に求められる物性(粒子径、分散性等)は大きく異なるため、ユーザー毎に複合粒子をカスタマイズして提供を行っている。

4 触媒材料への応用

貴金属の応用先として、触媒を外すことはできない。例えば、エネファームに代表される家庭用燃料電池や燃料電池自動車に用いられる固体高分子型燃料電池は、室温付近での動作を実現するためにPt系触媒が用いられている。Ptに他元素(Ru, Rh, Pd, Cu他)を添加した系について、その組成と内部構造を制御し高活性化を狙う研究が盛んに行われている。また担持触媒の性能は、活性点である合金粒子主触媒の組成や表面状態、主触媒と助触媒の担体上での位置関係等の微細構造に強く依存する。それらを精密に制御した合成法の開発は、触媒の高性能化に必須であるといえる。

放射線を利用した本手法により、Ptを主元素とする二元系ナノ粒子が担体表面に担持したナノ粒子触媒の合成を多数行ってきた。他の液相合成法では得られない複合粒子の合成にも成功している。例えば、PtRh/Cを一般的な液相還元法で合成する場合、還元電位差があるため均一組成を得ることが難しいとされていたが、本手法によれば同時還元反応が進行し均一な組成の合金粒子に成功している[9]。直接メタノール型燃料電池触媒としての活性を評価したところ、図5に示されるように市販品と比べてはるかに高い

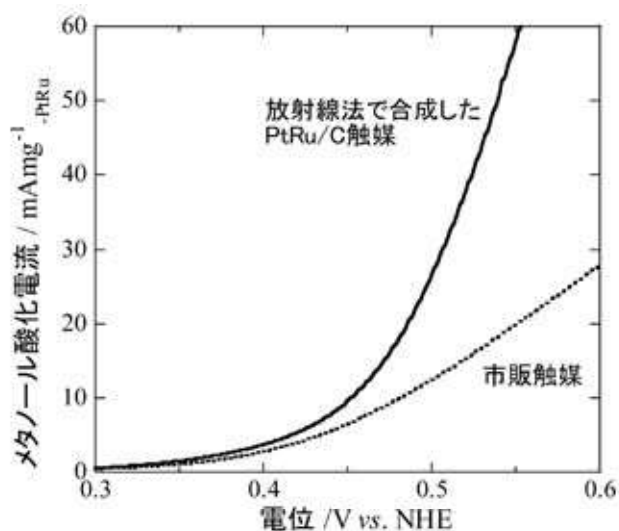


図5 放射線還元法で合成した PtRu/C 触媒のメタノール酸化活性

性能を示した。また、直接エタノール型燃料電池触媒である Pt-SnO₂/C の合成においては、助触媒 SnO₂ が主触媒 Pt の近傍に選択的に析出させる合成条件を見出すことにも成功している[10]。本手法の適用対象は燃料電池触媒に限定されず、Al₂O₃担体や CeO₂担体を用いた排ガス浄化触媒や TiO₂光触媒の高機能化等への展開も可能である。

5 銀ナノ粒子担持抗菌繊維への展開

貴金属ナノ粒子の足場として繊維材料を適用することで、その表面に貴金属ナノ粒子を固定化することも可能である。これまでに、銀ナノ粒子を繊維表面に固定化することで、繊維に抗微生物性能を付与する可能性について検討してきた。繊維表面にナノ粒子材料を固定化するには、一般的にバインダー法もしくは練り込み法が適用される。バインダー法では、繊維表面にナノ粒子を固定化するためにバインダー（いわゆる接着剤）を使用するが、洗濯操作により脱離しやすいため、洗濯耐久性を出すのが難しい。また、表面がバインダーで被覆されてしまい、せっかくのナノ粒子の機能が失活してしまう場合も多い。練り込み法では、ナイロンやポリエステルといった合成繊維を製造する際に、ナノ粒子材料を投入することで混練する。繊維表面に露出していない抗菌剤は作用しないため、過剰に抗菌剤を用いなければならない場合も多く、また合成繊維にしか適用できないという欠点も有する。

我々の開発した手法では、原料となる銀イオン水溶液に、足場となる繊維素材を浸漬させた状態で放射線を照射する。2節で示した化学反応は、放射線が照射された水溶液中であれば均一に進行する。即ち、繊維と繊維の隙間に浸透した原料銀イオン水溶液中であっても同様に銀ナノ粒子の生

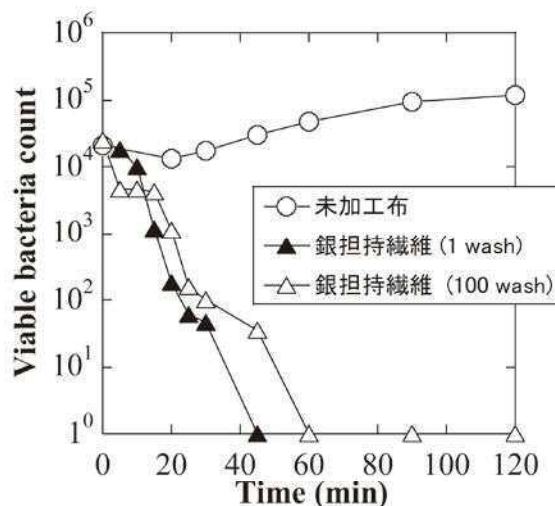


図6 銀ナノ粒子担持繊維の大腸菌 O-157 に対する抗菌特性

成反応が進行し、反応場近傍にある繊維表面に担持することで安定化するものと考えられる。銀ナノ粒子の合成と担持固定化を同時に行う極めてユニークなプロセスである。

銀ナノ粒子担持繊維の抗菌性を評価した例を図6に示す。基材である繊維種として、マイクロファイバー（ナイロン20%、ポリエステル80%）を用いており、担持している銀量は数十 $\mu\text{g/g-Fiber}$ と極微量である。銀担持加工されていない繊維では菌数が増加する試験環境において、銀担持繊維では、試験開始時に投入した大腸菌が、数十分以内に検出限界以下となったことがわかる。さらに驚くべきことに、100回洗濯後も抗菌性が維持されている。若干の性能低下は見られるものの、1時間程度に菌数は検出限界以下となった[11]。銀ナノ粒子担持繊維の安全性試験として、(株)生活科学研究所に依頼し、閉鎖式皮膚貼付試験を行った。被験者20名（男：10名、女：10名）を被験者としてパッチテストを行ったところ、全員に皮膚反応の変化は全く認められなかった。また、(財)日本紡績検査協会に依頼し、重金属類（カドミウムや鉛等）の含有量を調べた所、全く検出されなかった。これらの試験結果より、本技術による銀ナノ粒子担持繊維の安全性は極めて高いと判断している。

実用化の一例として、銀ナノ粒子マイクロファイバータオル（300 mm × 300 mm）を商品化している。商業用放射線照射施設を利用し、1ロットあたり1万枚の銀ナノ粒子加工を実現している。担持する銀ナノ粒子量を適宜制御することで、繊維の風合いを全く損なうことなく、100回洗濯後に抗菌性を発現させることができている。さらに、銀イオン系抗菌剤で頻発する、感光による変色等の問題も発生していない。

近年、銀ナノ粒子担持繊維がカビやウイルスに対しても

効果を及ぼすことを実験的に確認している。しかし、抗菌の場合と比較して、十分な抗カビ・抗ウイルス性能を得るために必要な銀量は多く、使用場面は限定的になることが予想される。また世界的に見ても、銀ナノ粒子の抗微生物機構は殆ど分かっておらず、その解明に向けた研究を鋭意進めている。

6 技術シーズの教育への活用

大学で扱われている研究の多くは、所属研究室の学生のテーマとして設定されている場合も多い。最先端の研究課題に触れることは、学生のモチベーションアップにも繋がり、高い教育効果が得られることは間違いない。また多くの研究成果が結果として得られることも事実であり、本稿で示した成果の幾つかも同様にして生み出されている。これは、研究と教育をリンクさせる一般的な形式と言えるだろう。本節では、紹介している放射線によるナノ粒子合成技術という技術シーズを、従来とは少し変わった切り口で、大学院生への教育に活用した例を紹介したい。

筆者の所属するビジネスエンジニアリング専攻は、2004年に新設された専攻である。工学知識を持つ技術者・研究者に経営的なセンスを持たせることにより、様々な分野でイノベーションを起せる人材、起業家精神を持つ人材などを育成することを目的としている。所属研究室において行われる修士論文研究を通じて専門知識を深めるという点では、他専攻と共通している。行われている講義に特徴があり、技術経営や知的財産、経済・経営に関する基礎知識等をアクティブラーニング形式で学ぶ教育プログラムが組まれている。その教育方法をOJE (On the Job Education) 法と名付け、10年以上の時間をかけてブラッシュアップを行っている[12]。特徴的な演習型講義である「ビジネスエンジニアリング研究」(以下、BE研究)では、4～5名で構成される班ごと担当教員がそれぞれ異なる演習課題を提示し、通年の演習活動を行い、最終的には修士論文並みの発表や報告書の作成をグループで行う。学部のない大学院のみの専攻であり、様々なバックグラウンドを持つ学生が集まる為、多くの学生は自らの専門性とは異なる分野の課題に取り組むことになる。

そのBE研究において、2007年度に筆者が指導教員として設定したテーマが『ベンチャー企業に貢献する新提案』である。2009年に教員が設立する予定のベンチャー起業(上述のアクト・ノンパレル社)に対し、本稿で紹介している独自ナノ粒子合成技術の新たな展開先を、技術面および事業面から検討することを課題とした。その成果として

生まれたのが、5節で紹介した「銀ナノ粒子担持抗菌繊維」への応用展開である。当時は担体材料として全く想定していなかった繊維を用い、貴金属の中で比較的安価な銀と組み合わせると着想し、文献調査やヒアリング調査、実験的検証さらには販売方法の検討までを学生自身が主導して行った。担当した学生4名の修士論文研究における専門分野は、『ナノ』とはほぼ無縁(都市工学やFRP複合材料等)であった。いわば、専門家である教員が思いつかなかった技術シーズの使い方を、専門外の学生が自由な発想で生み出したと言えるだろう。学生と共に行った実験的検証の様子を図7に示す。抗菌処理されていない靴下を量販店で購入し、同手法によって銀ナノ粒子の担持加工を行ったところ、市販品を遥かに超える抗菌性と洗濯耐久性を示すことを見出した。これらを基に、学生自身が明細書の原案作成から大学知的財産本部や弁理士との交渉を行ない、特許出願までを成し遂げるという成果を挙げた。わずか1年間の演習型講義であったにも関わらず、これだけの成果を上げたことは、教員としても驚きであった。大学における生きた技術シーズは、専門外の学生に対しても、優れた教育素材にもなり得るという実例を示せたと考えている。なお、演習終了後には、著者所属研究室及びアクト・ノンパレル社の研究・開発テーマとして引き継がれ、5節で示した様々な研究成果へとつながっている。

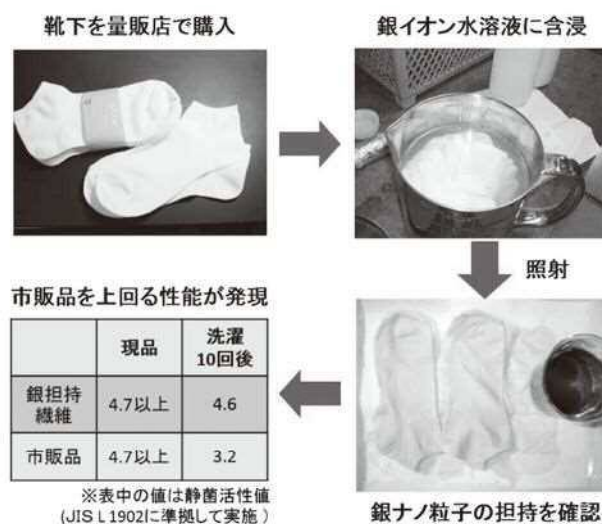


図7 BE研究での銀担持繊維の合成及び性能評価

7 おわりに

大学で生まれた独自ナノ粒子合成技術とその応用例について、大学及び大学発ベンチャーでの取り組みを紹介した。会社名のアクト・ノンパレル (Act Nonpareil) とは、ナノ粒子 (Nanoparticle) を文字列変換した造語である。

Nonpareilとは、「無類の」や「無比の」といった意味を持つ形容詞である。『大学発の、他に類のない独自の技術シリーズ (Nonpareil) を基盤として、技術知を社会に発信していく (Act)』ことを会社の理念とする意味を込めて名付けたものである。実際、ベンチャー企業という媒体を介することで、大学研究室で生まれた技術の使い方を、世の企業・研究者に使う機会を数多く得ている。実際、筆者には思いもよらなかった様々な用途で技術を「味見」して貰っている。本稿読者の皆様も、興味を持たれた際には、遠慮なく問い合わせ頂きたいです。

なお、本稿に記述した成果は、多くの共同研究者とのコラボレーションにより得られたものである。個々のお名前を挙げることは割愛させていただきますが、感謝の意を表します。また、本稿を執筆する機会を与えて下さった福田武司先生にも厚く御礼申し上げます。

References

1. <http://www.act-nonpareil.com/>
2. H. Fujita, M. Izawa and H. Yamazaki, *Nature*, 196, (1962) 666.
3. J. Belloni, *Catalysis Today*, 113, (2006) 141.
4. S. Seino, T. Kinoshita, Y. Otome, K. Okitsu, T. Nakagawa and T.

- A. Yamamoto, *Chemistry Letters*, 32, (2003) 690-691.
5. S. Seino, T. Kinoshita, T. Nakagawa, T. Kojima, R. Taniguchi, S. Okuda and T. A. Yamamoto, *Journal of Nanoparticle Research* 10 (2008) 1071-1076.
6. M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.*, 104 (2004), 293-346.
7. Kamei K, Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Yoshikawa M, Kiyohara G, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S, *Biomaterials* 30, 1809-1814 (2009).
8. 6. Yoshiaki Okada, Tomoko Y. Takano, Nozomi Kobayashi, Arisa Hayashi, Masaaki Yonekura, Yuji Nishiyama, Tomohiro Abe, Takuya Yoshida, Takao A. Yamamoto, Satoshi Seino, and Takefumi Doi, *Bioconjugate Chemistry*, 22 (5), (2011) 887-893.
9. S. Kageyama, S. Seino, T. Nakagawa, H. Nitani, K. Ueno, H. Daimon, T. A. Yamamoto, *Journal of Nanoparticle Research*, (2011) 13: 5275.
10. T. Okazaki, S. Seino, T. Nakagawa, J. Kugai, Y. Ohkubo, T. Akitam H. Nitani, T. A. Yamamoto, *Radiation Physics and Chemistry* 108 (2015) 1-6.
11. S. Seino, Y. Imoto, D. Kitagawa, Y. Kubo, T. Kosaka, T. Kojima, H. Nitani, T. Nakagawa, T. A. Yamamoto, *Journal of Nuclear Science and Technology* (2016) Vol. 53, No. 7, 1021-1027
12. 「うまくやれる工学のアクティブラーニング OJE」, 大阪大学工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻, 米谷淳 編 (2016).

(原子力 平成10年卒 12年前期 15年後期)