

研究成果報告書

研 究 題 目		小さくても光る生体イメージング用 NASICON 型希土類複合リン酸塩蛍光体の合成	実 施 年 度 2018年度
代 表 研 究 者	所 属	国立大学法人鳥取大学・大学院工学研究科・化学・生物応用工学専攻	
	氏 名	増 井 敏 行 印	
<p>1. 研究の目的・背景</p> <p>細胞内の分子を蛍光体で標識し、そこから発せられる蛍光を画像化して動態や機能を可視化する蛍光生体イメージングは、医療や生命科学分野で重要な技術である。既存の材料としては、インドシアニングリーンとよばれる蛍光有機色素、あるいは半導体ナノ粒子、近赤外光を可視光に変換するアップコンバージョン蛍光体などが知られている。しかしながら、インドシアニングリーンは蛍光強度が弱いこと、半導体ナノ粒子には Cd や Pb などの有毒な元素が含まれているものが多いこと、そしてアップコンバージョン蛍光体は量子収率が低いことに加え、発光で生じる可視光がメラニンやヘモグロビン、水などに吸収されてしまうため生体透過率が低いことがそれぞれ課題となっている。</p> <p>本研究では、既存のインドシアニングリーン、半導体ナノ粒子、アップコンバージョン蛍光体とは一線を画す、新しい蛍光体の実現を目指した。そのため、①これまで蛍光体としては注目されてこなかった 3 次元網目構造を有する複合リン酸塩を母体材料に選択し、さらに、②近赤外光で励起、発光する希土類イオン特有の性質を積極的に利用した。リン酸塩は鉱物として存在していることから安定で無害であるうえ、近赤外光は生体透過性が良好であることから、新たな生体イメージング材料の創出が期待できる。</p> <p>一般的に 700~1400 nm の近赤外線は、生体透過性が良好であることが知られており、生体イメージング材料ではこの波長範囲内の光を利用するのが望ましい。この波長領域の光で励起・発光する希土類イオンとしては、Pr³⁺、Nd³⁺、Sm³⁺、Yb³⁺が知られている。また、希土類のリン酸塩は、水に不溶で毒性の心配がない。</p> <p>これらの知見を踏まえ、希土類複合リン酸塩を母体とし、700~1400 nm の光で励起・発光する蛍光体を合成すれば、生体深部まで可視化できる新しいイメージング材料を創製できるのではないかと考えた。すなわち本研究では、近赤外光で励起され、近赤外光を発光する Nd³⁺ イオンを含有し、3 次元網目構造を有する NASICON (Na⁺ ion super ionic conductors) 型希土類複合リン酸塩 (M_{1/3}Zr₂(PO₄)₃, M = Nd, Gd) を合成し、その近赤外励起・発光特性を明らかにすることを目指した。</p>			
			

2. 研究成果及び考察（申請時の計画に対する達成度合を織込む）

1. NASICON 型希土類複合リン酸塩を母体とする近赤外微粒子蛍光体の合成

1.1 試料合成

試料合成はゾルゲル法により行った。Nd₂O₃、Gd₂O₃、ZrCl₂O·8H₂O 粉末を化学量論比で秤量し、Nd₂O₃とGd₂O₃を硝酸に、ZrCl₂O·8H₂Oを脱イオン水に各々溶解させた。これらの溶液を混合後、H₃PO₄を化学量論比に加え、50°Cで1時間攪拌した。その後、80°Cで12時間蒸発乾固し、大気中800°Cで5時間焼成して目的の試料を得た。組成が仕込み通りであることを蛍光X線分析により確認した。

1.2 キャラクターゼーション

1.1で合成した試料について、結晶構造を同定するために粉末X線回折測定を行った。次いで、蛍光分光光度計を用いて発光スペクトルの測定を行った。発光スペクトルは試料を波長824nmの近赤外光で励起した。また、合成した試料の粒子形状と粒子径を確認するために透過型電子顕微鏡観察を行った。

2. 基礎物性の評価と組成の最適化

2.1 粉末X線回折測定

合成した(Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 1)の粉末X線回折の結果を図1に示す。いずれの組成においても、目的相であるNASICON型3次元網目構造が単相で得られた。また、合成した(Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 1)の粉末X線回折図の回折角から格子体積を算出した。そのGd³⁺濃度依存性を図2に示す。各試料の格子体積はGd³⁺の濃度が増加するにつれて減少することが分かった。これはNd_{1/3}Zr₂(PO₄)₃中のNd³⁺サイトがNd³⁺(6配位:0.0983 nm³)よりもイオン半径の小さいGd³⁺(6配位:0.0938 nm³)で部分置換されたためであると考えられる。よって、合成した(Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 1)は固溶体を形成したことが明らかとなった。

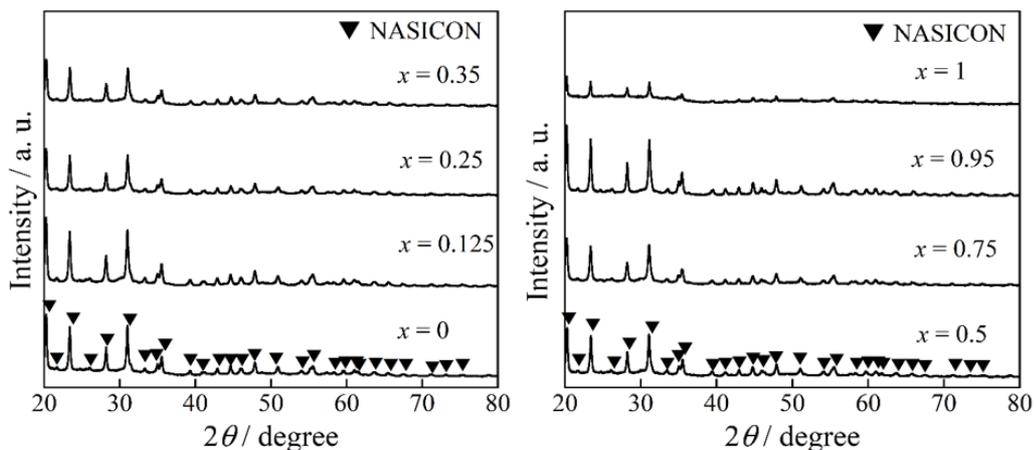


図1 (Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 1)の粉末X線回折図

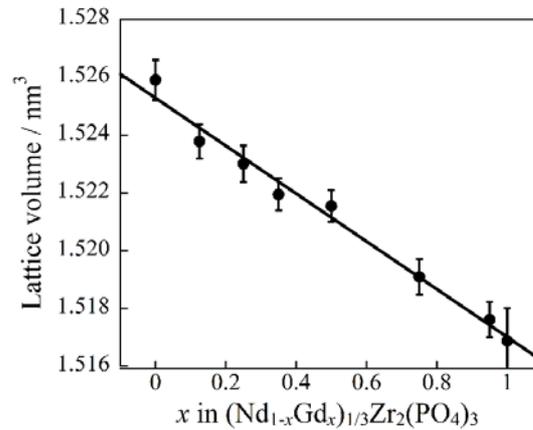


図2 (Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 1) の格子体積の Gd 濃度依存性

2.2 発光スペクトル測定

励起波長 $\lambda_{\text{ex}} = 824 \text{ nm}$ における (Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ (0 ≤ x ≤ 0.95) の発光スペクトルを図3に、発光強度の Gd³⁺濃度依存性を図4にそれぞれ示す. 図3の発光スペクトルは、Nd³⁺の ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_J$ ($J = 9/2, 11/2, 13/2$) 遷移に帰属され、 ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$ 遷移に基づく 1072 nm の発光が最も強く観測された. また図4より、合成した組成においては、 $x = 0.25$ すなわち Nd = 75%, Gd = 25% のときに最も強く発光することがわかった.

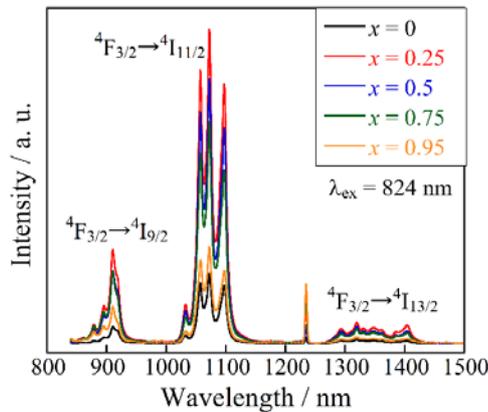


図3 (Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ の発光スペクトル

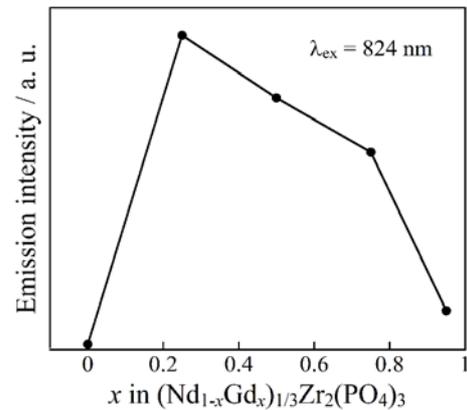


図4 励起波長 $\lambda_{\text{ex}} = 824 \text{ nm}$ における (Nd_{1-x}Gd_x)_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ の発光強度の Gd³⁺濃度依存性

2.3 透過型電子顕微鏡観察

最も強く発光した (Nd_{0.75}Gd_{0.25})_{1/3}Zr₂(PO₄)₃ の透過型電子顕微鏡写真を図5に示す. 合成した試料には凝集が見られるものの (図5左), 一次粒径が約 40 nm の顆粒状微粒子であることがわかった (図5右). 凝集が課題ではあるが, 100 nm 以下の微粒子は血中滞留性や, 細

胞への取り込みが良いとされているので、本研究で合成した $(\text{Nd}_{0.75}\text{Gd}_{0.25})_{1/3}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$ はバイオイメージング材料に適した粒子径をもつ試料であることがわかった。

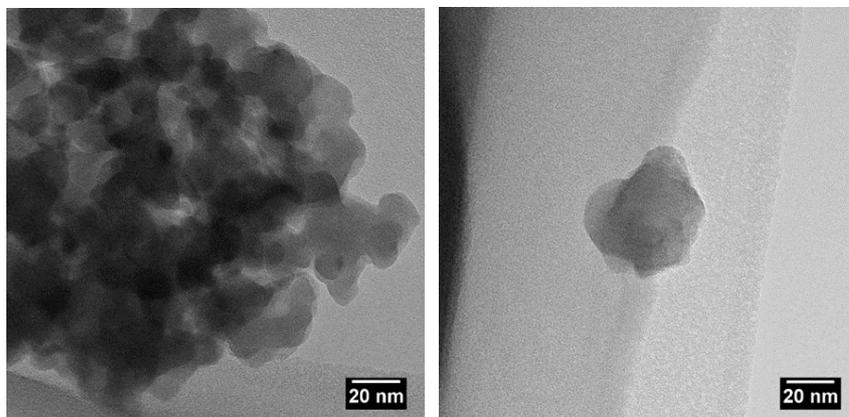


図5 $(\text{Nd}_{0.75}\text{Gd}_{0.25})_{1/3}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$ の透過型電子顕微鏡写真

3. 総括

本試験研究を行ったことにより、以下の知見が得られた。

- NASICON 型 3 次元網目構造を有する $(\text{Nd}_{1-x}\text{Gd}_x)_{1/3}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($0 \leq x \leq 0.75$) 近赤外蛍光体の合成を行った。合成した試料の中では $(\text{Nd}_{0.75}\text{Gd}_{0.25})_{1/3}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$ が最も高い発光強度を示した。凝集が見られるものの、一次粒径が約 40 nm の顆粒状微粒子であることが明らかとなった。
- 本研究で合成した蛍光体は、「生体の光学窓」領域内である 700~1400 nm の波長領域で励起・発光可能であるため、バイオイメージング材料への応用が期待できる。

引用文献

- 1) R. D. Shanon, *Acta cryst.*, **A32**, 751 (1976).

3. 経費の使用状況（申請時の計画に対する実績を記述）

研究経費は、試料合成に必要な試薬類や実験器具などの消耗品類の購入や、基礎物性測定（蛍光X線分析および粉末X線回折測定）に必要な共通機器の使用料に充てられた。また、近赤外光励起による発光強度の測定や透過型電子顕微鏡観察については、熊本大学や大阪大学の装置を借りて測定を行ったため、出張旅費と装置使用料を計上した。なお、希土類発光材料に関する情報収集のため、日本セラミックス協会秋季シンポジウムと、日本希土類学会の討論会と講演会に参加した。そのための旅費等を計上した。

4. 将来展望（今後の発展性、実用化の見込み等について記述）

本試験研究-(A)の実施により得られた $(\text{Nd}_{1-x}\text{Gd}_x)_{1/3}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($0 \leq x \leq 0.75$) 蛍光体は、一次粒径が約 40 nm の微粒子であり、824 nm の励起により、910 nm, 1072 nm, 1319 nm の発光が得られることが明らかとなった。この結果より、本研究の蛍光体は「生体の光学窓」領域内である 700~1400 nm の波長領域で励起・発光する新しいバイオイメージング材料としての応用が期待できる。

しかしながら、今後は合成した近赤外蛍光体微粒子を、生理食塩水、リン酸緩衝液、血液等と混合し、安定に分散するかを評価する必要がある。得られた粒子には凝集が見られることから、粒子の分散方法に関する検討を行い、そのうえで実験動物を用いた近赤外光による生体イメージング試験を実施することにより、より実用に近い応用研究への発展が見込まれる。実用化には、明瞭な画像が得られることはもちろん、毒性やアレルギー反応をはじめとする生体安全性の評価も必要となるため、もう少し時間を要する。

5. 成果の発表（学会での発表，学術誌への投稿等を記載．予定を含む）

学会発表

NASICON 型希土類複合リン酸塩を母体とする近赤外微粒子蛍光体の合成

伊藤正裕，渡邊美壽貴，瀬島康弘，岡 亮平，増井敏行

2019 年色材研究発表会にて発表予定

学術誌への投稿

Neodymium-doped NASICON-type Phosphor for Near Infrared Excitation and Emission, Watanabe, M.; Itoh, M.; Sejima, Y.; Oka, R.; Masui, T.

投稿準備中