

THE KANTO CHEMICAL CO., INC. Cica CHEMICAL TIMES

2015 No.2 (通巻236号)

ISSN 0285-2446

免疫工学による免疫システム分子機構の解析 II. T細胞抗原レセプター遺伝子トランスジェニックマウスを用いた免疫調節機構の解析	熊谷 善博	2
Fenton反応とヒドロキシルラジカル	西田 雄三	8
流体物理洗浄(1) 基本概念と微粒子の付着力	真田 俊之 渡部 正夫	17
最近のトピックス		24



免疫工学による免疫システム分子機構の解析

Analysis of molecular mechanisms in the immune system by immunoengineering

II. T細胞抗原レセプター遺伝子トランスジェニックマウスを用いた免疫調節機構の解析

— Mechanisms of immunoregulation analyzed by using T cell antigen receptor gene transgenic mice —

日本医科大学 医学部 医学科 微生物学・免疫学 熊谷 善博

Yoshihiro Kumagai

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School and Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

1. はじめに

このシリーズで紹介する免疫工学とは、免疫系の機能分子、担当細胞、個体を遺伝子工学、細胞工学、タンパク質工学、発生工学などの、いわゆる生命に手を加える手法で免疫機構の解明を試みたり、疾病の治療アイデアを提供する学問を指している。今回は下記の4回のシリーズのうち、第2回目として、T細胞抗原レセプター遺伝子トランスジェニックマウスを用いた免疫調節機構の解析について紹介する。

〈免疫工学による免疫システム分子機構の解析シリーズ〉

- I. T細胞抗原レセプター遺伝子トランスジェニックマウスを用いたアレルギー発症機構の解析¹⁾
- II. T細胞抗原レセプター遺伝子トランスジェニックマウスを用いた免疫調節機構の解析
- III. タンパク質工学と細胞工学を有効に利用した抗体の作製
- IV. エピトープ移植抗体抗体 —タンパク質工学によるワクチンの創製—

T細胞上のT細胞レセプター(TCR)分子が、共刺激分子の共役下で、抗原提示細胞上の主要組織適合性抗原複合体クラスIあるいはクラスII分子と共に提示された抗原ペプチドと反応すると、多くのT細胞は活性化される。活性化シグナルにより惹起される応答は単純ではなく、活性化条件により、クローン拡大(clonal expansion)、クローン欠失(clonal deletion)、エフェクター細胞機能の獲得、メモリー細胞機能の獲得(厳密

には、セントラルメモリー細胞とエフェクターメモリー細胞機能の獲得)などが観察される(図1)^{2),3)}。

このT細胞活性化と個々のT細胞クローンの運命は、暴露される抗原量によって大きく異なることが知られている³⁾。

我々は、シリーズIで紹介した、卵白アルブミンのアミノ酸配列(OVA323-339=ISQAVHAAHAEINEAGR)を、マウスクラスII組織適合性抗原複合体をI-A^dとともに認識するT細胞レセプター $\alpha\beta$ 鎖トランスジェニックマウス(OVA23-3マウス)を用いて、ナイーブCD4陽性T細胞が抗原の暴露条件によって、活性化プロファイルの質的量的な違いについて精査した⁴⁾⁻⁶⁾。解析内容は、活性化に伴う、早期活性化細胞表面分子の動的変化、サイトカイン産生、転写因子の発現やB細胞応答への影響等について、抗原暴露条件による差異を定量的に検討したものである。

2. ナイーブCD4陽性T細胞の初期活性化マーカー発現への暴露抗原濃度の影響

OVA23-3マウスのナイーブCD4陽性T細胞は、活性化前は、CD62L^{high}CD4⁺の表現型を示す。しかし、脾臓抗原提示細胞の存在下で、異なった抗原濃度で12時間刺激を与え、初期活性化マーカーであるCD69、CD25の発現量、ならびにTCRのダウンレギュレーションを比較した結果、初期活性化マーカー発現は抗原投与量とともに増大し500nMでプラトーに達し、一方TCR発現は50nM以上で急速に低下することが判明した(図2)。

3. 投与抗原量により、ナイーブCD4陽性T細胞の増殖とサイトカイン産生の抗原濃度の影響

脾臓抗原提示細胞の存在下で、異なった抗原濃度で12時間刺激を与え、細胞増殖とIL-4産生、ならびに、IFN- γ の産生量を比較した(図3)。その結果、細胞増殖は抗原濃度依存的に上昇し、500nM前後でプラトーに達した。IL-4産生は、抗原濃度依存性が高く、

50nMが至適濃度で、高濃度及び低濃度では産生が誘導されないか、減少した。IFN- γ は、50nM以上の刺激でしか産生は誘導されず、高濃度の抗原ペプチドで産生が上昇した(図3)。この結果は、細胞性免疫を増強する傾向を持つTh1(IFN- γ 産生)と抗体産生やクラススッチングを増強するTh2(IL-4産生)のバランスが、抗原暴露濃度に依存して形成されることを意味している。

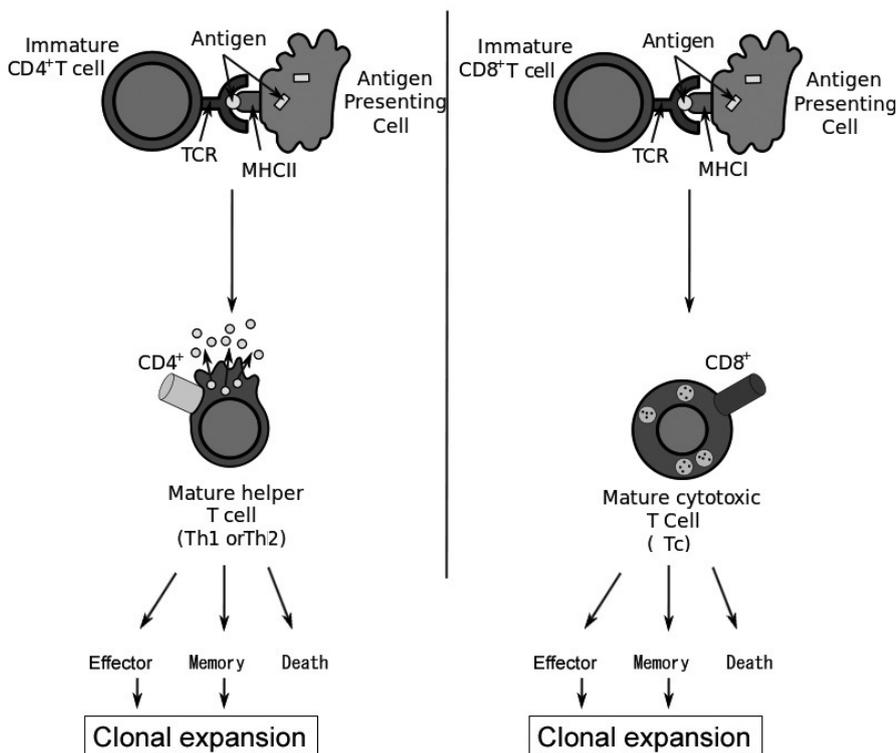


図1 T細胞と抗原提示細胞(Antigen Presenting cell)との相互作用によるT細胞活性化とT細胞クローンの運命
T細胞上のT細胞レセプター分子(TCR)が、共刺激分子の共役下で、抗原提示細胞上の主要組織適合性抗原複合体クラスIあるいはクラスII分子と共に提示された抗原ペプチドと反応すると、T細胞は活性化され、活性化条件により、クローン拡大(clonal expansion)、クローン欠失(clonal deletion=Death)、エフェクター細胞機能の獲得、メモリー細胞機能の獲得(厳密には、セントラルメモリー細胞とエフェクターメモリー細胞機能の獲得)に至る。

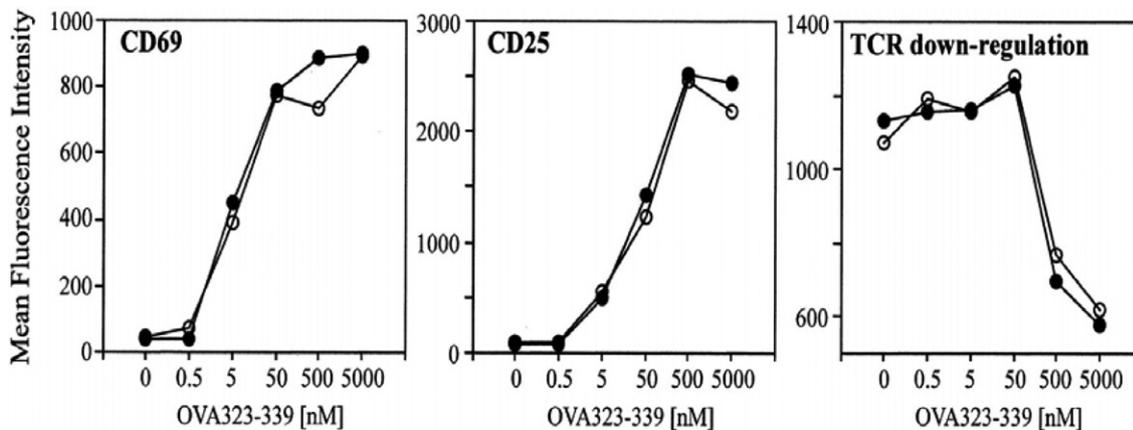


図2 ナイーブCD4陽性T細胞の初期活性化マーカー発現への暴露抗原濃度の影響
ナイーブCD4陽性T細胞を様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAHAHAEINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、12時間刺激を与えた。白丸(○)はOVA23-3マウスで、黒丸(●)はOVA23-3マウスとRAG2^{-/-}マウスの交配マウスF1マウスのデータを示す。両マウスともに、初期活性化マーカー(CD69、CD25)発現は抗原投与量とともに増大し500nMでプラトーに達することが判明し、一方TCR発現は50nM以上で急速に低下した。

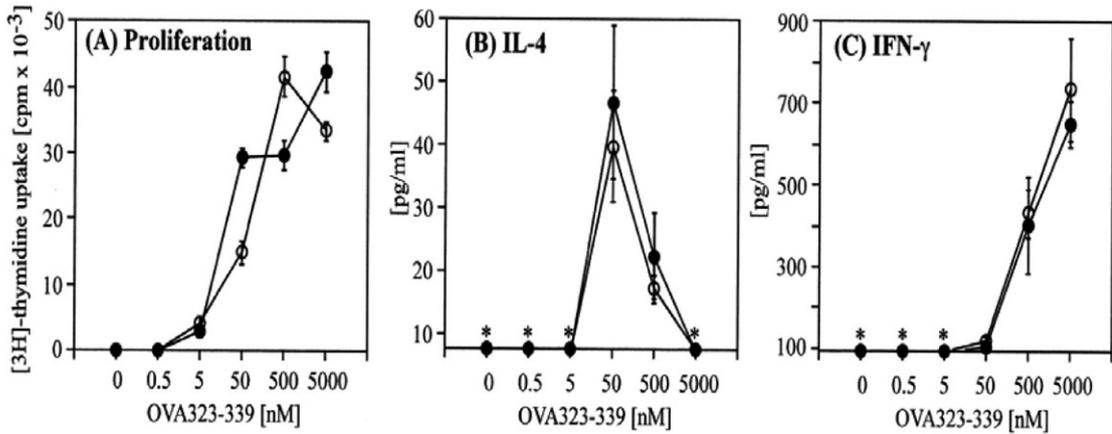


図3 抗原濃度に依存したナイーブCD4陽性T細胞の増殖とサイトカイン産生
 ナーブCD4陽性T細胞に、様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAHAHAEINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で刺激を与えた。白丸(○)はOVA23-3マウスで黒丸(●)はOVA23-3マウスとRAG2^{-/-}マウスの交配マウスF1マウスのデータを示す。ナイーブCD4陽性T細胞の増殖とサイトカインの産生は抗原濃度に依存する。(A)は刺激後48-72時間の³Hの取り込み、(B)は72時間後のIL-4産生、ならびに、(C)は72時間後のIFN- γ の産生を示す。

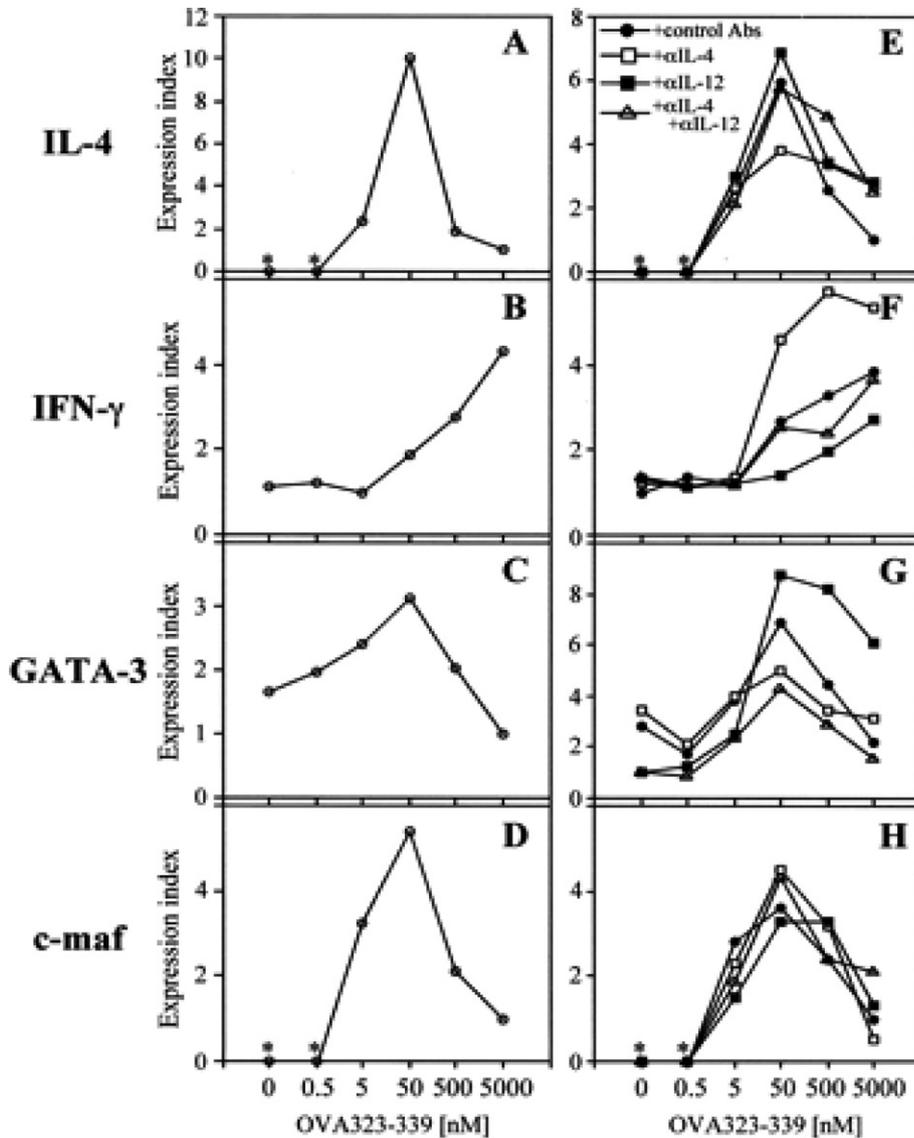


図4 抗原刺激後のサイトカインmRNAや転写因子mRNAの誘導
 ナーブCD4陽性T細胞を様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAHAHAEINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、24時間刺激を与えた。全RNAを抽出後、それぞれのサイトカインあるいは逆転写酵素で作成した転写因子のcDNAを定量(A、B、E、F)あるいは定量的リアルタイムPCR(C、D、G、H)で解析した。E、F、G、Hは、それぞれの発現パターンへのIL-4とIL-12の影響を調べるため、抗IL-4(α IL-4)あるいは抗IL-12(α IL-12)抗体存在下でのプロフィールを示している。

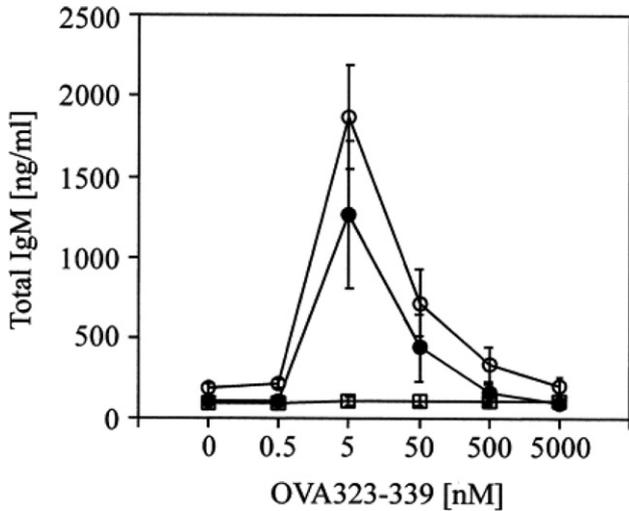


図5 ナイーブCD4陽性T細胞活性化に伴うB細胞のIgM産生形質細胞誘導への影響
 ナイーブCD4陽性T細胞を様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAAHA EINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、刺激を与えた。白丸(○)はOVA23-3マウスで黒丸(●)はOVA23-3マウスとRAG2^{-/-}マウスの交配マウスF1マウスのデータを示す。培養上清を7日後に採取し、総IgM産生量を酵素抗体法により測定した。四角(□)はT細胞非存在下のIgM産生を示す。

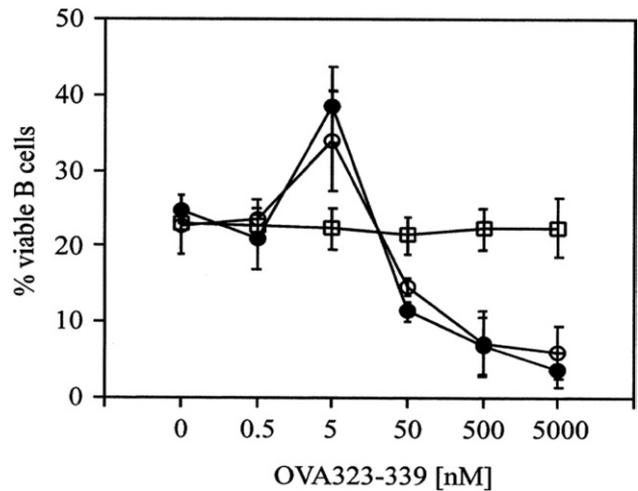
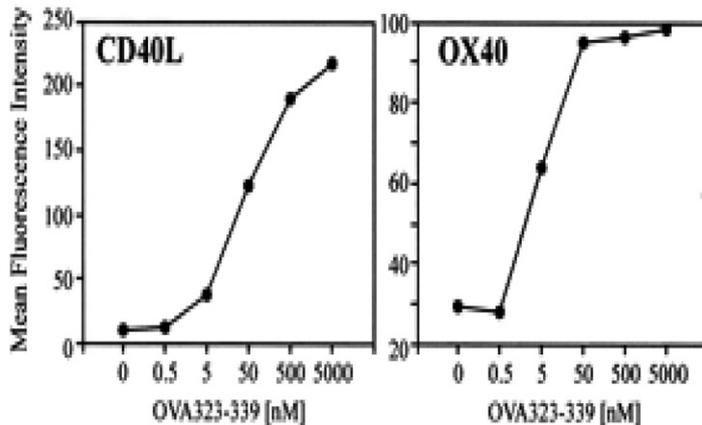


図6 様々な抗原濃度で刺激をうけたナイーブCD4陽性T細胞が、B細胞の細胞死に与える影響
 ナイーブCD4陽性T細胞を様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAAHA EINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、刺激を与えた。96時間後にB220陽性B細胞を採取し、抗アネキシンV(annexin V)でアポトーシス誘導細胞の有無を測定した。四角(□)はT細胞非存在下の生細胞率を示す。

A



B

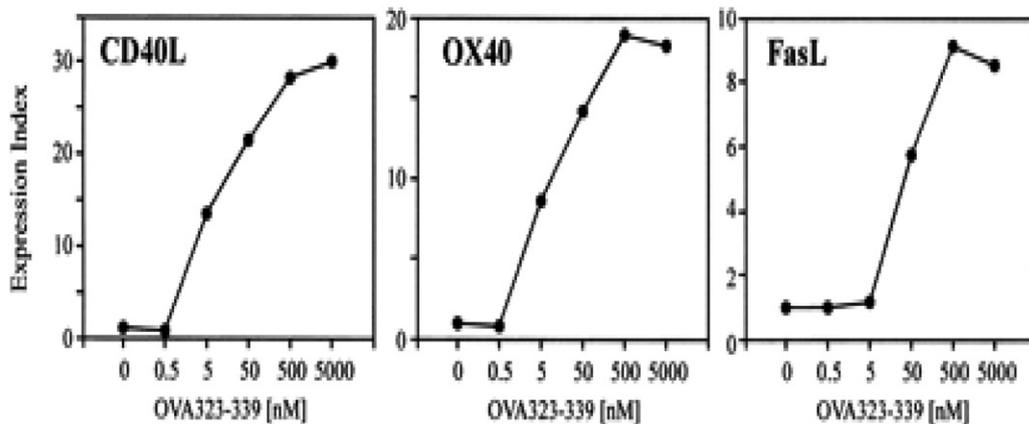


図7 様々な抗原濃度で刺激をうけたナイーブCD4陽性T細胞における、FasL、CD40L、ならびに、OX40の発現
 ナイーブCD4陽性T細胞に、様々な濃度のOVA323-339(=ISQAVHAAHA EINEAGR)ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、刺激を与えた。CD40Lは24時間後、OX40は48時間後にフローサイトメトリーで解析した(A)。また、細胞を12時間後に回収してCD40LとOX40のmRNAの測定、72時間後にFasLのmRNAを定量的リアルタイムPCRで測定した(B)。

抗原刺激の初期過程での違いを解析するため、OVA 323-339 (=ISQAVHAAHAEINEAGR) ペプチド刺激後 24 時間でのサイトカイン mRNA や転写因子 mRNA を定量した (図 4)。GATA-3 や c-maf のような Th2-特異的転写因子は IL-4 産生に伴い転写誘導されることが判明した。IFN- γ は濃度依存的に産生が誘導された。サイトカインあるいは転写因子の発現パターンへの IL-4 と IL-12 の影響を調べるため、抗 IL-4 (α IL-4) あるは抗 IL-12 (α IL-12) 抗体存在下でのプロフィールを調べた (図 4 の E、F、G、H)。IFN- γ の転写誘導は抗 IL-4 存在下で上昇し、GATA-3 の転写誘導は、抗 IL-4 存在下で減少することが判明した。それと対照的に、抗 IL-12 存在下では、IFN- γ の転写誘導は減少し、GATA-3 の転写誘導は、抗 IL-4 存在下で上昇した。興味深いことに、c-maf は抗 IL-4 と抗 IL-12 の大きな影響を受けなかった。

4. B細胞の抗体産生形質細胞への分化誘導とアポトーシス (apoptosis) の誘導に抗原刺激を受けたナイーブ CD4 陽性 T 細胞が与える影響

様々な抗原濃度で刺激を受けたナイーブ CD4 陽性 T 細胞は、B 細胞活性化に影響を与える。抗体産生形質細胞誘導には、至適抗原濃度が存在し (図 5)、また、50nM 以上の高濃度の OVA323-339 (=ISQAVHAAHAE

INEAGR) ペプチド存在下では、アポトーシスが強く誘導され、生細胞が減少していることが分かる (図 6)。

5. アポトーシス誘導に伴う Fas リガンド (FasL) の発現には、CD40L や OX40^{9),10)} より高濃度の抗原ペプチドを要する

アポトーシス誘導に伴う Fas リガンド (FasL) の発現には、CD40L や OX40^{9),10)} より高濃度の抗原ペプチドを要する (図 7)。また、抗体による阻害実験から、IL-4、CD40L、ならびに、OX40 を介したシグナルが、抗原刺激を受けたナイーブ CD4 陽性 T 細胞が抗体産生におけるヘルパー T 細胞機能を発現するために必要であることが推定された (図 8)。

6. まとめ

T 細胞上の T 細胞レセプター分子が、共刺激分子の共役下で、抗原提示細胞上の主要組織適合性抗原複合体クラス I あるいはクラス II 分子と共に提示された抗原ペプチドと反応すると、T 細胞は活性化されるが、暴露される抗原濃度により、各 T 細胞クローンの活性化の内容に違いが生じることを証明できた。サイトカイン産生や B 細胞の抗体産生細胞への分化への影響の中身が異なることが証明できた。図 9 にまとめたが、ナイーブ

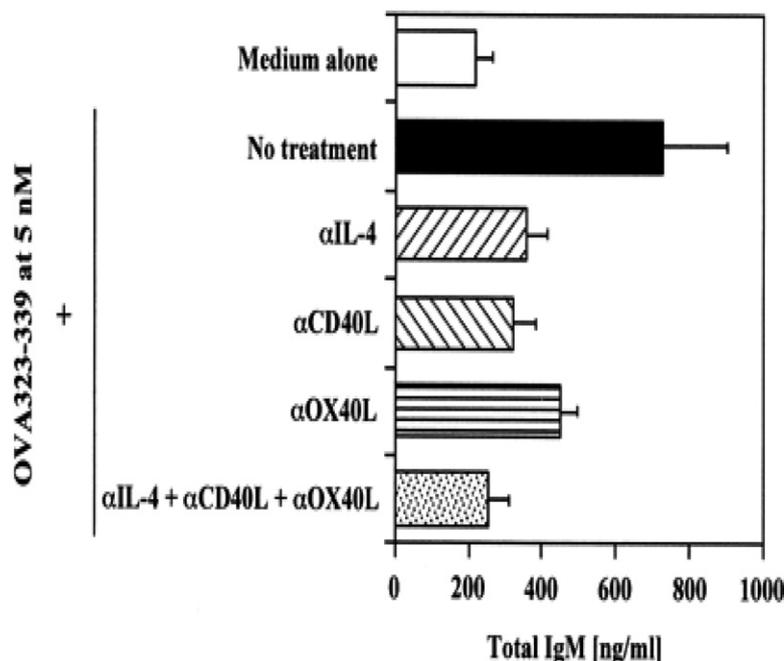


図 8 抗 IL-4、抗 CD40L、ならびに、抗 OX40 のナイーブ CD4 陽性 T 細胞による B 細胞への IgM 産生形質細胞誘導への影響
ナイーブ CD4 陽性 T 細胞に、様々な濃度の OVA323-339 (=ISQAVHAAHAEINEAGR) ペプチドと脾臓抗原提示細胞の存在下で、刺激を与えた。それぞれの単クローン抗体を 5 μ g/ml の濃度で加え、IgM 産生濃度を 7 日後に測定した。

CD4陽性T細胞初期活性化過程、サイトカイン産生、ヘルパー機能としてのT細胞-B細胞相互作用が、抗原への暴露条件(濃度)により応答が大きく異なることが判明した。様々な予防接種のワクチンの分子デザインと投与条件や方法を考案するための基礎情報の提供に貢献できるものと思われる。また、前回のシリーズI¹⁾で紹介した、免疫のパラダイム=自己非自己に対する免疫

応答のバランスゲームも抗原濃度依存的に形成されることも推定され、疾病の制御にも重要な情報を提供していると思われる。

今回紹介した研究の生データは、大阪大学免疫学フロンティア研究センター 伊勢渉博士の貢献を主としたものであることを最後に付記する。

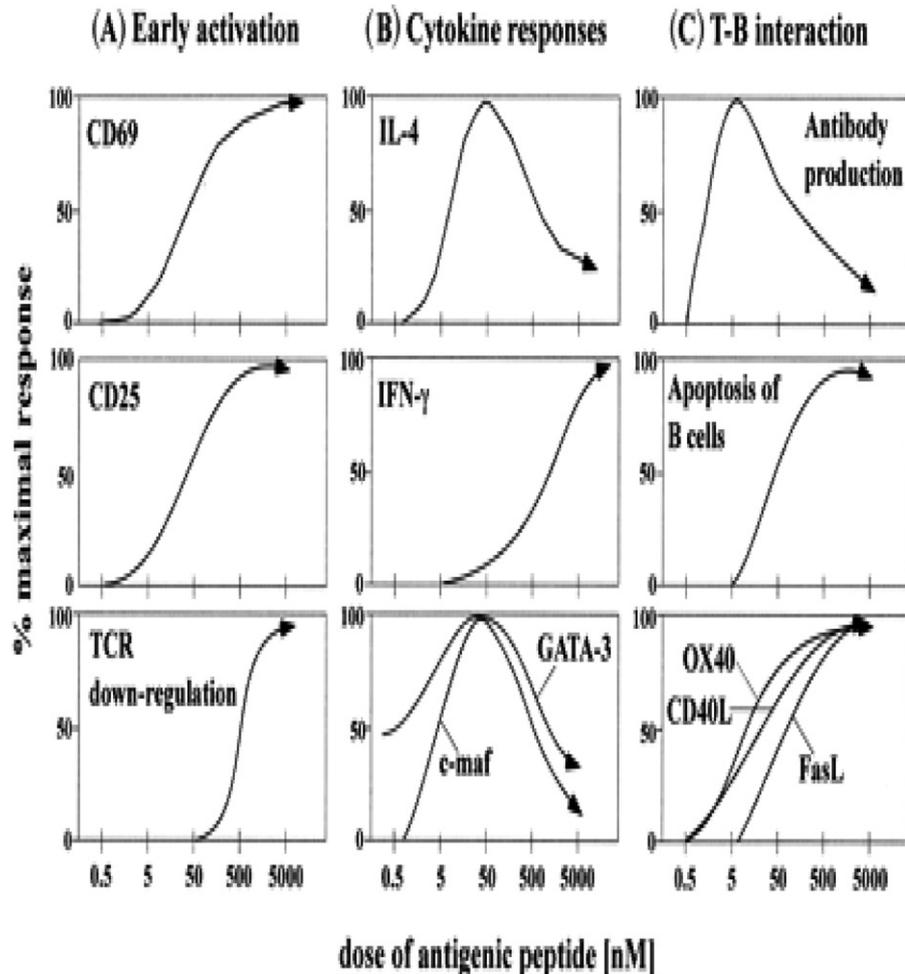


図9 ナイーブCD4陽性T細胞活性化の暴露抗原濃度依存性
初期活性化過程、サイトカイン産生、ヘルパー機能としてのT細胞-B細胞相互作用に強い抗原濃度依存性が確認される。

参考文献

- 1) 熊谷善博. THE CHEMICAL TIMES. 2014, 232, 8-14.
- 2) 熊谷善博. 蛋白質核酸酵素. 1986, 31 (9), 813-830.
- 3) Smith-Garvin, J.E.; Koretzky, G.A.; Jordan, M.S. Annu. Rev. Immunol. 2009, 27, 591-619.
- 4) Sato, T.; Sasahara, T.; Nakamura, Y.; Osaki, T.; Hasegawa, T.; Tadakuma, T.; Arata, Y.; Kumagai, Y.; Katsuki, M.; Habu, S. Eur. J. Immunol. 1994, 24 (7), 1512-1516.
- 5) Ise, W.; Totsuka, M.; Takato, R.; Hachimura, S.; Sato, T.; Ametani, A.; Kumagai, Y.; Habu, S.; Kaminogawa, S. FEBS Letters. 2000, 465 (1), 28-33.
- 6) Ise, W.; Totsuka, M.; Sogawa, Y.; Ametani, A.; Hachimura, S.; Sato, T.; Kumagai, Y.; Habu, S.; Kaminogawa, S. J. Immunol. 2002, 168 (7), 3242-3250.
- 7) Ho, I.C.; Hodge, M.R.; Rooney, J.W.; Glimcher, L.H. Cell. 1996, 85 (7), 973-983.
- 8) Zheng, W.; Flavell, R.A. Cell. 1997, 89 (4), 587-596.
- 9) Stüber, E.; Neurath, M.; Calderhead, D.; Fell, H.P.; Strober, W. Immunity. 1995, 2 (5), 507-521.
- 10) Cleary, A.M.; Fortune, S.M.; Yellin, M.J.; Chess, L.; Lederman, S. J. Immunol. 1995, 155 (7), 3329-3337.

Fenton 反応とヒドロキシルラジカル

Fenton Reaction and Hydroxyl Radical

金沢医科大学総合医学研究所 客員教授 西田 雄三

Yuzo Nishida (Visiting Professor)

Kanazawa Medical University Medical Research Institute

1. はじめに

酸化ストレスという言葉が一般的になり、その主役と目されている活性酸素種の過剰な産生が、なぜ起きるのか、そしてそれらをいかにして減らすかという研究が盛んになり、老化対策・生活習慣病対策として多くの抗酸化剤の候補が登場した。しかし、活性酸素種とは何かと問われて、正確に答えられる研究者は何人いるだろうか。酸化ストレスと関連する活性酸素種が議論された時、最初にその候補に挙げたのが、ヒドロキシルラジカル(OH[·])で、この考えは現在でも支持され、多くの論文で引用されている^{1), 2)}。

ヒドロキシルラジカルは、フェントン反応(下式)により生成するとされ、強い酸化力を発揮することが知られている¹⁾⁻³⁾。



このヒドロキシルラジカルは反応性が非常に高く、寿命が非常に短いため直接これを検出することはできない。検出するためには間接的手法がよく用いられる。間接的手法でよく用いられるのがスピントラップ剤で、一般的に

5,5-ジメチル-1-ピロリン-N-オキシド(DMPO)が用いられる。これは、図1に示されるように、ヒドロキシルラジカルと反応してDMPO-OHを形成しそれが特異的な4本線を示すESRシグナルを与えることでヒドロキシルラジカルの存在を確認できるとされている³⁾。

この手法に異議を唱える研究者は全くいない様であるが、多くの問題点がある。まず、DMPOと反応してDMPO-OHを与える化合物は、ヒドロキシルラジカルだけではないが(図1)、従来の論文ではこのことは全く考慮されていない⁴⁾⁻¹⁰⁾。1992年私は、DMPOはいくつかの鉄(III)錯体と酸素分子共存下で反応してDMPO-OHを与えること、そしてこの反応機構を酸素分子の反応に対するに新しい視点から解明することによって、DMPOをヒドロキシルラジカル検出用に使用するのは非常に危険であることを指摘した¹¹⁾。

次に、フェントン反応で示されるFe²⁺とは、[Fe(H₂O)₆]²⁺を意味するが、この[Fe(H₂O)₆]²⁺イオンは生体内では全く存在しないことも明らかになっている¹²⁾。

それに加えて実際の生体内反応の結果からも次のように指摘できる。岡山大学の岡田教授らによって、鉄-(nta)キレート Mausに長期間投与すると、確実に腎臓がん・腎毒性が引き起こされることが明らかにされて以来、この過剰鉄イオンによる障害はガンをはじめ、糖尿病・心筋梗塞などの生活習慣病や、アルツハイマー病・パーキンソン氏病などの神経疾患の最大の因子として認識されつつある⁴⁾⁻¹⁰⁾。これらの反応において、人工鉄キレートによる腎毒性・腎臓がん発生がキレートの構造に大きく依存すること、ガン発生に位置特異性があること¹³⁾などの多くの事実に基づいて、私はこれらの場

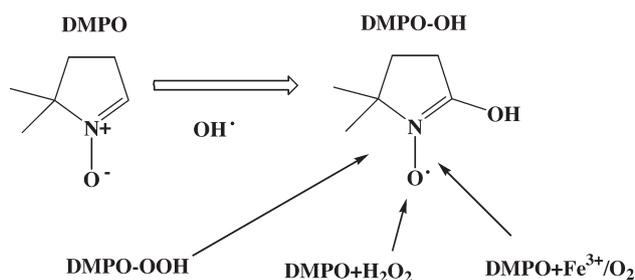


図1 DMPO-OHの生成反応例³⁾

合の活性酸素種とは、ヒドロキシルラジカルではなく、二核構造をもつ鉄(III)錯体と結合した酸素分子、過酸化水素が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことによると結論し、その機構について詳しく論じてきた¹⁴⁾⁻¹⁹⁾。以上の議論と事実から、私は、人体における鉄毒性の発現にはヒドロキシルラジカルの関与、およびフェントン反応の関与はないと指摘した¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。ごく最近になって、京都大学の江波らによって、フェントン反応においてヒドロキシルラジカルは生成していないという実験結果が報告された。²⁰⁾

この小文では、われわれや江波らの結果に基づいてフェントン反応を化学の立場に立って再検討した。それは、老化・酸化ストレスを引き起こす化学的機構に対して正しい見解をもつことが、これからの老化対策には非常に重要だと考えているからである。

2. 酸素分子と鉄イオン

2-1 酸素分子の電子状態と反応性

まず、最初に各種酸素分子と有機物との反応性について知っておく必要がある。酸素分子には3種類(表1)あり、空気中の酸素のほとんどは三重項酸素 $^3\Sigma_g^-$ である。

空気中の酸素分子 $^3\Sigma_g^-$ は2個の対電子をもつことに特徴があり、これが原因で通常の対電子をもたない有機物とは反応しない。一方、一重項酸素分子には2種類あるが、一重項酸素分子($^1\Delta_g$)は対電子をもたないため、いろいろな有機物と反応する(図2)。

表1 3種類の酸素分子の電子状態と性質

State	$\pi^*(2p_x)$	$\pi^*(2p_y)$	Energy
$^1\Sigma_g^+$			155 kJ(~13,000 cm ⁻¹)
$^1\Delta_g$			92 kJ(~8,000 cm ⁻¹)
$^3\Sigma_g^-$			0 (ground state)

1,3-Addition(ene-reaction)



1,4-Addition(Endperoxide formation)

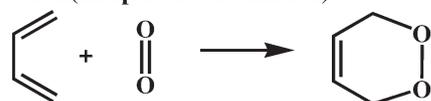


図2 一重項酸素分子($^1\Delta_g$)の反応例

なぜ一重項酸素分子($^1\Delta_g$)が有機物と反応するかは、日本で初めてノーベル化学賞を受賞された福井先生の理論に従って初めて理解される²¹⁾。重要な点は、この一重項酸素分子($^1\Delta_g$)はエネルギーの低い所に空の軌道をもっている点である。図3に示したように、この空の軌道と充填されている軌道との相互作用で反応系の電子エネルギーの安定化が起きるので、これが反応の場所と反応生成物を決定することになる²¹⁾。

空の軌道は、電子が充填されている軌道と相互作用できるために、一重項酸素分子($^1\Delta_g$)は有機物に対して高い電子親和性を示すことになる。この電子親和性はこれからの議論において非常に重要である¹⁵⁾⁻¹⁹⁾。

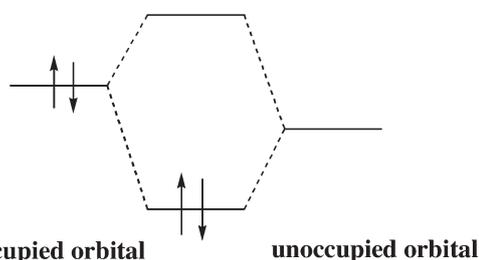


図3 空の軌道と電子が充填されている軌道との相互作用

酸素分子は電子を受容してスーパーオキシド(1電子還元)、パーオキシドイオン(2電子還元)が生成する。ここで重要なのは、後者の2電子還元反応が下り坂反応であるのに対して、スーパーオキシドイオンの生成(1電子還元)は登り坂反応であるということである¹⁹⁾。これは、あとで述べる二核鉄錯体のユニークな反応性(Nishida反応、2-5項)を理解するために非常に重要である。

2-2 鉄イオンの性質と電子状態

鉄イオンを議論するには、配位子場理論を習得する必要がある。これはd軌道の化学²¹⁾という観点から興味深い分野である。私のこれまでの経験から見て、ほとんどの有機化学者・生化学者・医学者は配位子場理論に詳しくないが、これから生物科学を議論するには、ぜひ理解しなければいけない分野である。配位子場理論の理解なくして生物科学は語れないことを、是非、理解してもらいたいと思う。

金属イオンの化学で一番重要なのは、d軌道と有機物、酸素分子などとの反応を理論的に扱うことである。本質的には「軌道相互作用」の本質²¹⁾を理解しておれ

ば十分なのであるが、d軌道にはそれなりの特徴があるのでかなり複雑にはなる。

まず、最初にd軌道から理解する。d軌道には5個あり、それらは図4に示したように描かれる(3個のみを描いている)。

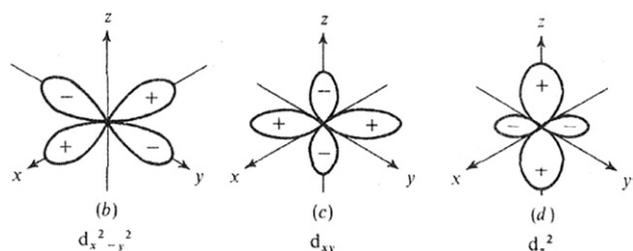


図4 3つのd軌道(d_{xz} 、 d_{yz} は、 d_{xy} の軸を変えることで得られる)

特徴は、 $d_{x^2-y^2}$ 、 d_{z^2} 軌道は軌道のローブが軸(x、y、z-軸)上に広がっているのに対して、 d_{xz} 、 d_{yz} 、 d_{xy} の3つの軌道の場合は、ローブが3つの軸の中間に広がっている点にある。

さて、硫酸第一鉄(II)を水に溶かしたとき、水溶液中の鉄錯体の構造は図5のようにになっている。重要な点は、6個の水分子は3つの軸(x、y、z)上にあるということである。これより水分子の酸素原子上のローンペア軌道は、軸上に広がっている2つの軌道、 $d_{x^2-y^2}$ 、 d_{z^2} 軌道としか相互作用しないことが解る。後の3つの軌道、 d_{xz} 、 d_{yz} 、 d_{xy} とは、相互作用しない。その結果、d軌道のエネルギー変化が生じ、d軌道の分裂が起きるのである(配位子場分裂)。このようにd軌道と配位子との軌道相互作用を考慮して、金属錯体の反応性を分子軌道法に基づいて議論するのが現在の主流の考えである²¹⁾。

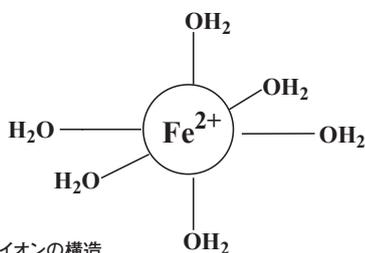


図5 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオンの構造

2-3 酸素分子は鉄イオンと結合するとその性質が変わる

酸素分子や過酸化水素は金属イオンと結合するとその反応性が大きく変わる。これは非常に重要な事実である。これに関してヘモグロビンの酸素化反応を例にとって述べる。ヘモグロビンの酸素化反応に際して、鉄

(II)イオンと結合している水分子が酸素分子と置き換わるが(図6)、これにはそれなりの機構が関与しており、単純には酸素分子が鉄(II)イオンと結合できないことを十分に理解されたい。

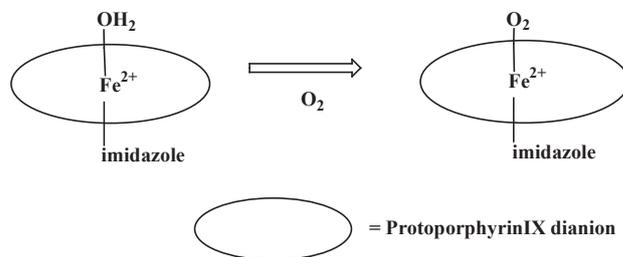


図6 ヘモグロビンと酸素分子との結合
図のimidazoleは、ヒスチジン残基を示す

この酸素化反応で、もっとも注目すべきことは三重項酸素分子が結合したオキシヘモグロビンは反磁性を示すということである。結合する前の鉄(II)イオンは4個の対電子、三重項酸素分子は2個の対電子をもっているが、それらが結合すると、対電子が消えるのである。対電子が消えたことは、軌道相互作用によってすべての対電子がペアを形成したためである。これは、d軌道と酸素分子の軌道が相互作用していることを示す(図7)。

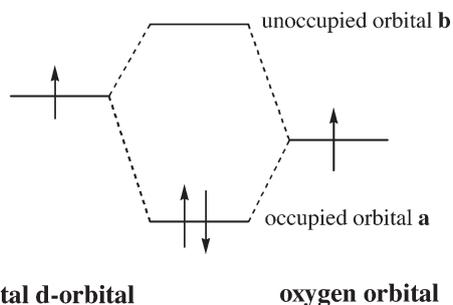


図7 d軌道と酸素分子の対電子が消滅する機構

これが起きると、図7に示したように、電子の含まれていない軌道bが形成されることを意味する。この軌道bが重要な意味を持つ。軌道bには電子が含まれていないが、この軌道はd軌道と酸素分子の軌道から成り立っていることを意味する。このことは、オキシヘモグロビンの酸素分子が、部分的に一重項酸素分子($^1\Delta_g$)の性質を含んでいることを示している。これが非常に重要なことで、金属イオンと結合した酸素分子は一般的に一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになるのである¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。これは多くの実験事実で証明されてきている(2-5項)。この点をぜひ、ご理解願いたいと思う。なお、これまでは酸素

分子と結合するのは鉄(II)イオンだけだと思われているが、2-5項で述べるようにある条件下では酸素分子は鉄(III)イオン(または銅(II)イオン)とも結合する。

2-4 過酸化水素が一重項酸素分子性($^1\Delta_g$)を帯びるケース

2-3項で述べたのと同じ理由で、金属イオンに結合した過酸化水素も一重項酸素分子性($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが多くの実例で確認されている¹⁹⁾。鉄(III)イオンはしばしば、オキソ架橋二核錯体を形成することはよく知られている。一例の構造を図8に示す。

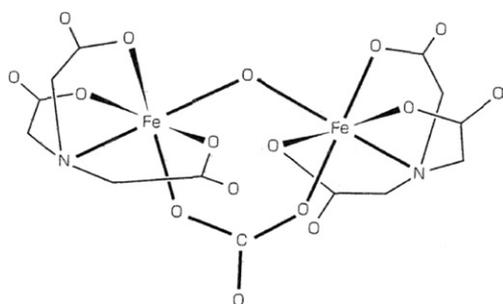


図8 Fe-(nta)錯体の二核構造
2個の鉄(III)原子はオキソイオン、カルボナトイオンで架橋されている

二核錯体では、2個の金属イオン間で不対電子間の磁氣的相互作用が働く。この場合、鉄(III)イオン自体には5個の不対電子があるが、このようなオキソ架橋二核構造では、不対電子間の相互作用が働いて、不対電子が大幅に消滅する(Fe-(nta)錯体の場合、室温で反磁性にはならない)このFe-(nta)錯体の水溶液に過酸化水素を加えると、カルボナトイオンの代わりに過酸化水素が結合したパーオキサイド付加体(図9)が生成する²²⁾。

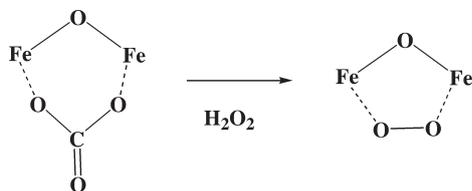


図9 二核鉄(III)パーオキサイド付加体の生成スキーム

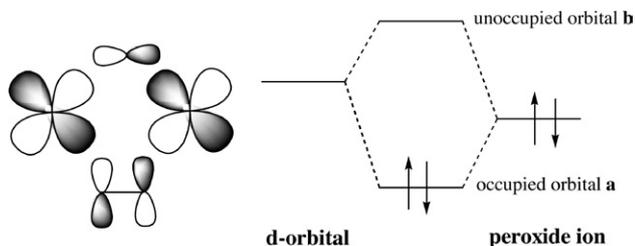


図10 オキソ架橋二核鉄(III)パーオキサイド付加体における過酸化水素分子の軌道の挙動

このオキソ架橋二核錯体での磁氣的相互作用の結果、2個の鉄原子のd軌道の相互作用によって電子が含まれていないd軌道が出現し、その空のd軌道と、2個の電子が含まれている過酸化水素の軌道が相互作用した結果、空の軌道bが形成される(図10)。この空の軌道bは過酸化水素の軌道も含んでいるので、図9で示した過酸化水素は一重項酸素分子性($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになる^{19), 22)}。

上の場合は、二核鉄(III)イオンに結合した場合であるが、1個の鉄(III)イオンに結合する過酸化水素の場合も考察する必要がある。その場合、鉄(III)イオンが低スピン型イオンか、高スピン型イオンかで状況が違ってくる。低スピン型錯体では、結合する過酸化水素は電子を含んでいないd軌道と結合するので状況は図10に似ており、結合した過酸化水素は一重項酸素分子性($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになる¹⁹⁾。これに加えて、この場合、結合した過酸化水素の2個の酸素原子の電子状態の違いが現れることが重要であり、このために過酸化水素の不均化反応(下式)が促進されることが示唆されている¹⁹⁾。

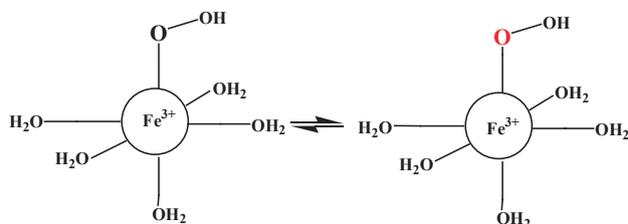
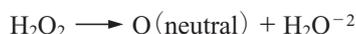


図11 鉄(III)イオンに結合した過酸化水素の不均化挙動
鉄原子に結合している酸素原子(赤色)は、より原子状の酸素原子(電気的により中性)に近づいた性格になる。

実際、鉄イオンと結合している酸素原子(図11の赤色で示された酸素原子)への電子供与体(基質)の接近・相互作用とともにO-O切断(heterolytic cleavage:不均化切断)を伴って基質への一原子酸素添加反応が協奏的に進行する例が多く報告されている¹⁹⁾。

一方、高スピン型鉄(III)錯体のときの事情は異なる。この場合は、過酸化水素が鉄(III)イオンのd軌道と結合する力は低スピン型錯体の場合より弱くなるので¹⁹⁾、基質存在下でのみ協奏的に過酸化水素と鉄イオンとの結合が起きると推定されている。詳細は4-1項の銅(II)錯体と過酸化水素との反応に関する項を参照されたい。

そして、この場合でも過酸化水素の不均化反応が電子供与体との相互作用で促進されると考えられている。

2-5 基質および二核鉄(III)錯体存在下における酸素分子の反応性

ここでは二核鉄(III)錯体と電子供与体存在下での酸素分子との反応について、鉄(III)イオンと結合した酸素分子が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになることを示す事実について述べる。ここで取り扱う二核鉄(III)錯体の代表例は、HPTBなどを配位子(図12)とする錯体群である。

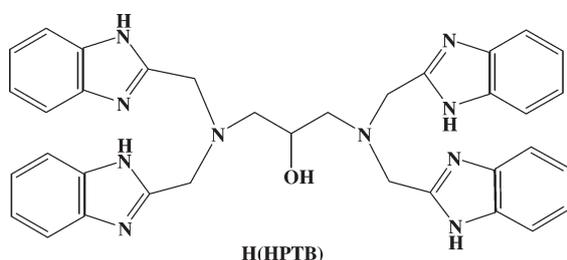


図12 H(HPTB)の構造

これらの配位子は鉄(III)イオンと反応して、アルコキシ架橋二核鉄(III)錯体を形成する(図13)。

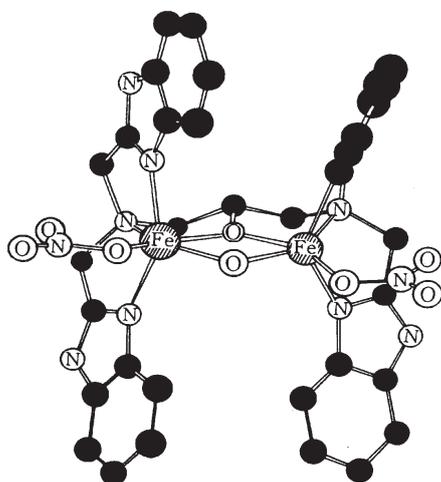
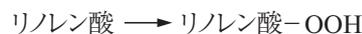


図13 $Fe_2(HPTB)(NO_3)_2$ 錯体の構造

この錯体は二核錯体であるので、過酸化水素と容易に反応し、二核鉄(III)-パーオキサイド付加体を形成する。このパーオキサイド付加体も一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが実証されており^{23), 24)}、この錯体と過酸化水素との混合溶液にDMPOを加えるとDMPO-OHの生成が観測される¹¹⁾。

この二核鉄(III)錯体をリノレン酸のような不飽和脂肪

酸と混合して空气中に放置させると、不飽和脂肪酸の過酸化反応が強く進行することが見出された(下式)²⁵⁾。



実は、この二核鉄(III)錯体とDMPOを空气中に放置しておくと、DMPO-OHに相当するESRシグナルを与えるのである¹¹⁾。これは図1の右端の場合(DMPO + Fe^{3+}/O_2)に相当する。

さて、このような二核鉄(III)錯体、電子供与体(リノレン酸やDMPOなど)と酸素分子が共存した時になが起きているかである。これはNishida反応と呼ばれており、「還元剤(基質)の存在下、2個の鉄(III)イオンと酸素分子との結合が起こり(図14)、酸素分子の活性化(電子親和性の出現)を伴って、過酸化水素の生成、還元剤(基質)の酸素化反応が起きる」ことが明らかにされている。

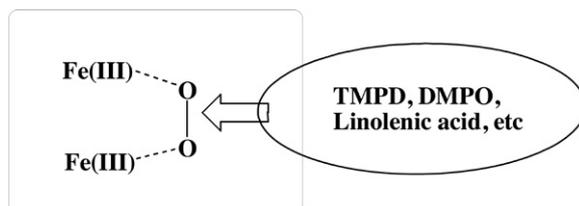


図14 還元剤存在下での二核鉄錯体と酸素分子との結合(推定図)

この還元剤は、還元力が強い場合は酸素分子への電子移動が生じ、過酸化水素が生成する(テトラメチルフェニレンジアミンTMPDの場合¹⁹⁾)。還元力が弱い時は、酸素分子と還元剤とが反応して酸素化反応が進行する。リノレン酸の場合は、還元力はそれほどでもないで、過酸化反応が進行し、リノレン酸-OOHが形成したのである。DMPOの場合も、酸素化が起きて、初めDMPO-OOH(図1左側)が形成し、それからDMPO-OHが形成して、ESRシグナルの検出¹¹⁾になっていると推定される。いずれの場合も、鉄(III)イオンと結合した酸素分子が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが重要な意味を持っていることを理解されたい。

3. DMPOからDMPO-OHの生成反応

ヒドロキシルラジカルは、電子欠損化合物であるので、強い電子親和性を示す。当然、反応対象となる有

機物で注目されるのは電子が充填されているエネルギーが最高の軌道である。いわゆる HOMO であるが、これはいろいろな手法で計算できる。

DMPO 分子の HOMO は炭素-窒素原子上、とくに炭素原子上に大きく広がっているため、炭素原子上で反応が進行することが示唆される。よって、ヒドロキシルラジカルは炭素原子上で反応して、DMPO-OH (図 1) を与えると推定されるが、これは事実と一致する。当然のことながら、電子親和性を示す過酸化水素および酸素分子誘導体や一重項酸素 ($^1\Delta_g$) も、この炭素上で DMPO と反応することになる (2-5 項)。

4. フェントン反応と協奏反応

フェントン反応とは、水溶液中での鉄 (II) イオンと過酸化水素の反応を意味する。ここで鉄 (II) イオンとは、鉄イオンの周りに 6 個の水分子が配位している化合物 (図 5) を示す。しかし、このような化合物は生体中には全く存在しない。生体中の鉄 (II) イオンと言えば、鉄 (II) イオンに種々のキレート化合物 (たとえばクエン酸など²⁸⁾) が結合しているものを意味する。(図 15 左)

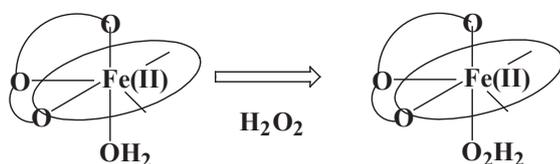


図 15 鉄 (II) キレートと過酸化水素との反応

図 15 に描かれているような鉄 (II) イオンと過酸化水素との結合が起きるためには鉄 (II) イオンと結合している水分子と過酸化水素が置き換わる必要があるが、まずこの過酸化水素と金属イオンとの結合生成について最初に議論し、最後にフェントン反応系に戻ることにする。

4-1 銅 (II) 錯体と過酸化水素との反応例

2 価の金属キレートと過酸化水素との反応例として、銅 (II) 錯体の例を参考にして議論する。銅 (II) 錯体として図 16 に示した配位子などの多くの錯体を合成した。これらの銅 (II) 錯体は 5 配位錯体を形成するが、その 1 箇所だけ過酸化水素が結合できる部位がある点に特徴がある。一例として図 17 の [Cu (bdpg) Cl] 錯体で示すと、過酸化水素が銅 (II) イオンと結合できる部位は塩

化物イオンの箇所のみで、これは今回使用したすべての銅錯体に共通している。

最初に銅 (II) 錯体と過酸化水素存在下におけるシクロヘキサンの酸素化反応に対する触媒作用から議論する。この結果を表 2 に示した。明らかなように、触媒活性は、使用した錯体に大きく依存している^{25), 26)}。これを錯体の構造と過酸化水素との反応から考察すると、以下ようになる。触媒活性の一番高い [Cu (bdpg) Cl] 錯体の構造を図 17 に示した。この錯体の特徴は水素結合を介して過酸化水素付加体が容易に形成できる点にある (図 18)^{25), 26)}。この過酸化水素付加体形成は図 17 における Cu (1)-N (9)-O (4) のキレート員数に大きく依存する (6 員環キレートが 5 員環キレートよりずっと有利)。[Cu (tpa) Cl] 錯体ではすべてのキレート員数は 5 であり、かつ水素結合形成部位を持たないので、過酸化水素付加体が形成されず、シクロヘキサンの酸素化反応が全く進行しないと結論できる。

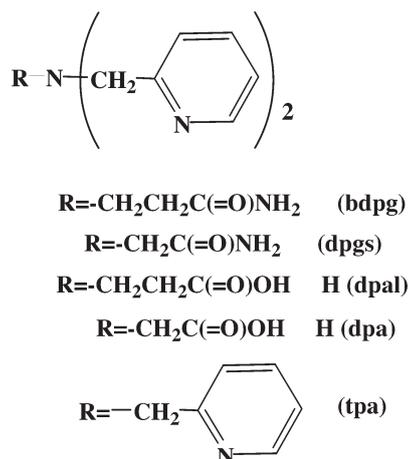


図 16 銅 (II) 錯体合成に使用された配位子の構造

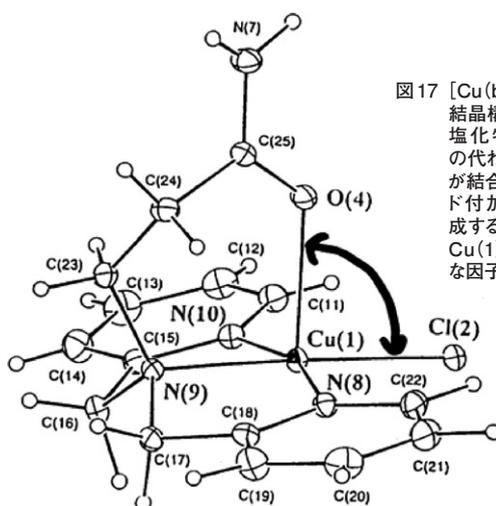


図 17 [Cu (bdpg) Cl] 錯体の結晶構造
塩化物イオン、Cl (2) の代わりに過酸化水素が結合し、パーオキシド付加体 (図 19) を形成するには角度 (O (4)-Cu (1)-Cl (2)) が重要な因子となる

表2 銅(II)錯体触媒下でのシクロヘキサンと過酸化水素の反応による生成物と収率

	cyclohexanol	cyclohexanon
Cu(bdpg)Cl ₂	2.4	4.7
Cu(dpgs)ClClO ₄	0.2	0.4
Cu(dpa)Cl	0.0	0.0
Cu(dpal)PF ₆	0.4	1.4
Cu(tpa)ClClO ₄	0.0	0.0

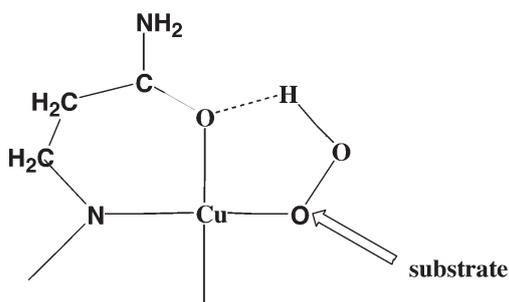
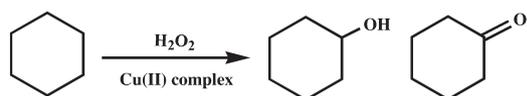


図18 [Cu(bdpg)Cl]錯体と過酸化水素との付加体形成(推定図)

以上のことと図18に示した銅(II)-過酸化水素付加体は、シクロヘキサンと反応している事実から、この種のパーオキシ付加体が電子親和性を示す事が実験的に実証されたことになるが、その電子親和性の発現に結合したパーオキシイオンの不均化反応が密接に関連している(後述)。

さて、[Cu(tpa)Cl]錯体の銅(II)イオンと過酸化水素は安易には結合しないのであるが、ときにはそれと結合する場合が観察された。それは、[Cu(tpa)Cl]錯体とTMPN(図19)の混合溶液に過酸化水素を加えた時に観測される^{15), 19), 27)}。

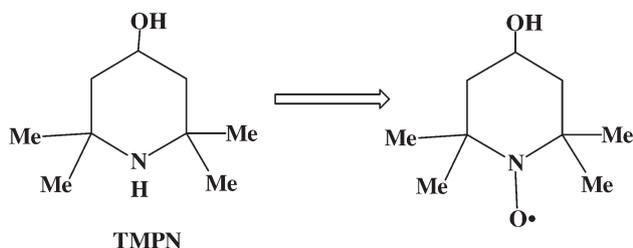


図19 TMPNの構造と一重項酸素分子(¹Δ_g)との反応生成物

銅(II)イオンと過酸化水素が結合したことは、溶液のESR測定でナイトロンラジカルの生成が時間とともに増大していくことから明らかである(図20)

Cu(tpa)Cl⁺(1/500 M)/H₂O₂/TMPN

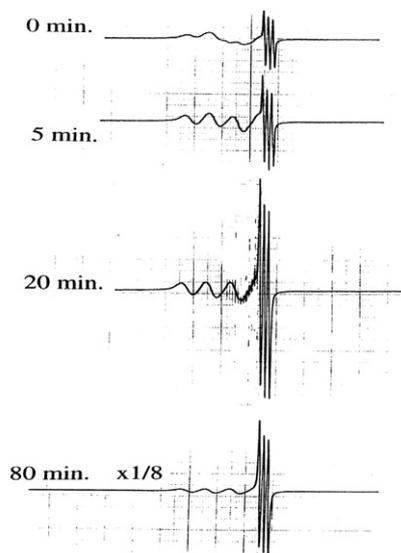


図20 [Cu(tpa)Cl]錯体とTMPN, 過酸化水素系のESRスペクトルの時間変化

これらの事実から、通常の状態では銅(II)イオンとは結合しない過酸化水素がTMPNの存在下で銅(II)イオンに結合し、その結合した過酸化水素は高い電子親和性を示すということが解る。なぜなら、TMPNは一重項酸素分子(¹Δ_g)と特異的に反応する試薬として知られているからである。

この事実は、これらの系ではTMPN存在下で銅(II)イオンと過酸化水素が結合し(図21)、かつ過酸化水素が強く電子親和性を示すように変形していることを意味する(2-4項)。これを、別の言葉でいえば、過酸化水素の結合と活性化(一重項酸素分子(¹Δ_g)に似た反応性を示すようになること)がTMPNの存在下で協奏的に進行することを意味し、私は、このような金属イオンと過酸化水素との反応における協奏反応の重要性を指摘した^{16)-19), 27)}。同様な事態は高スピン型鉄(II)、鉄(III)錯体と過酸化水素との混合系でも起きていると推定できる(2-4および4-3項)。このTMPNが存在した場合でも、すべての銅錯体で過酸化水素の結合・活性化が起きないという事実は、図21の正当性を支持している。この議論は変異SODによる筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症に関する結論ともきれいに対応している^{16), 27)}。

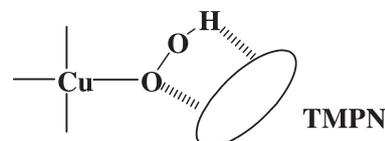


図21 TMPN存在下で起きる銅(II)錯体と過酸化水素との結合(推定)

4-2 フェントン反応における協奏反応

フェントン反応とは、水溶液中での $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]$ イオンと過酸化水素との反応であるが、4-1項で示したように、過酸化水素はすでに鉄(II)イオンと結合している水分子を押しつけてまでして、鉄(II)イオンと結合することはしない(大過剰の過酸化水素が存在していれば別だが)。なお、江波らの系では気液界面での実験のため、鉄(II)イオンは6個の水で囲まれていないので、鉄(II)イオンと過酸化水素との結合は通常(水中)のフェントン系と比較すれば圧倒的に起こりやすくなっている)。それゆえ、フェントン反応系にDMPOを加えた時にDMPO-OHが観測された事実は、4-1項で述べたような協奏反応が起きたために進行したと考えるのがもっとも妥当と思われる。その時、鉄(II)イオンと過酸化水素が結合するには、それを助ける電子供与体が必要である。フェントン溶液/DMPO系における電子供与体としては、1)過酸化水素、2)鉄(II)イオン、および3)DMPO(一般的に基質と考えてよい)が考えられる。

1) 過酸化水素の場合

過酸化水素の存在下、鉄(II)イオンと過酸化水素との結合と、結合している過酸化水素分子の不均化反応が起こり、1分子の水が生成する。鉄イオンに結合していた酸素原子(図22、赤色)は電気的に中性で残るため、この結合は $\text{Fe}(\text{II})-\text{O}$ (電気的に中性)とかけるが、これは電子論的には $\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}$ (フェリル基と呼ばれている)と同等である。実際にフェリル基は江波らの実験で観測されている。この $\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}$ 基は高い電子親和性を示し、さらに接近した過酸化水素から2電子を奪って酸素分子と $\text{Fe}(\text{II})-\text{OH}_2$ となるか、近傍の $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオ

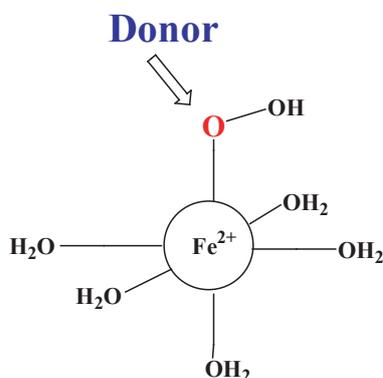


図22 鉄(II)イオンに結合した過酸化水素の反応
過酸化水素との相互作用で、不均化反応がより促進されO-O結合の切断とともに、フェリル基が生成する¹⁹⁾。

ンと反応して、 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ イオンを与え、自分も鉄(III)イオンに還元される。最終的に2価鉄イオンが過酸化水素で3価鉄へ酸化されたことになるが、途中でヒドロキシルラジカルが生成することはない。

2) 鉄(II)イオンの場合

1)で述べたのと同様な反応が進行するとすれば、鉄(II)と結合している過酸化水素分子との相互作用でO-O結合の不均化切断が起き、 $\text{Fe}(\text{II})-\text{O}$ (中性)- $\text{Fe}(\text{II})$ が形成する。これより、オキソ架橋 $\text{Fe}(\text{III})$ 種が生成する。ただし、実際のフェントン系ではこの2)の反応が起きる確率は1)の反応よりずっと低いと思われる。

3) DMPOの場合

DMPOとの相互作用で、過酸化水素が鉄イオンと結合し、その結合した過酸化水素分子のO-O結合の不均化切断を経てDMPO-OHと水分子が形成する。この場合は、時として1)で生成したフェリル基がDMPOと反応してDMPO-OHを与える可能性もある。これは反応条件にもよるとは思われるが、大切なことはフェリル基やヒドロキシルラジカル生成を考えなくてもDMPO-OHの形成は説明できることである。

4-3 鉄(II)キレートと過酸化水素との反応

生体中の鉄(II)イオンは図15に描いたようにキレート構造をしている²⁸⁾。クエン酸などと結合している鉄(II)キレート中の鉄(II)イオンは、 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオンのそれよりずっと酸化されやすいという特徴があるが、本質的に4-1項で記載したように進行すると思われる。すなわち、過酸化水素と鉄イオンとの結合は電子供与体(基質)の存在下で協奏的に進行し、結合した過酸化水素分子と基質との反応が優先する。

5. 老化対策に必要なこと

「老化」とは、からだの成熟が終了した後におこる生理機能の衰退を意味する。私たちは生まれた直後から酸素を利用する多くの生理作用を行っており、その結果様々な老廃物や活性酸素を排出し、それらが蛋白質や脂質、あるいは遺伝子を損傷して細胞の機能に影響を与え、老化のスピードを早めると考えられている。私は、

老化を早めるもっとも重要な化合物が生体不安定鉄と考えている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。この小文で述べたように、鉄(III)イオンは酸素分子・過酸化水素と結合し、それらの反応性を変えて、蛋白質や脂質・遺伝子を損傷して細胞の機能に影響を与えることが明らかにされている。過酸化水素は2-5項で述べたようにNishida反応が原因で生体不安定鉄から大量に生成する可能性が高いことから、老化対策には生体不安定鉄の除去が最大の手法であると指摘し^{19), 30), 31)}、その考えに立って、生体不安定鉄を副作用なく除去できる化合物群を合成した^{18), 19), 32)}。今後、これらの化合物が、老化・各種生活習慣病・神経性疾患・認知症などへの予防医学に大きく貢献すると信じている。

6. さいごに

フェントン反応系に協奏反応を考慮することで、DMPO-OHなどの形成をヒドロキシルラジカルやフェリル基の形成を考える必要がなく説明できることを示した。このように酸素分子や過酸化水素の反応については、協奏反応を取り入れた新しい視点にたつて、生体系における酸素分子や過酸化水素が関与する反応系をこれまでになかった新概念で説明すべきであると提案しており¹⁹⁾、**活性酸素という概念を捨て去るべき時期に来ていると考えている**。なお、最近の水素分子医学では、水素分子がヒドロキシルラジカルを分解すると指摘されているが^{29), 33)}、ヒドロキシルラジカルの生体中での生成は否定されるので、今後、水素分子が生体中でどのような反応に関与しているかを明らかにする必要がある。

参考文献

- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. "Free Radicals in Biology and Medicine". Oxford University Press. 1985, 888p.
- Sies, H. ed. "活性酸素と疾患—分子論的背景と生物の防衛戦略". 井上正康監訳. 学会出版センター, 1987, 510p.
- 二木鋭雄, 島崎弘幸編. "活性酸素: 化学・生物学・医学". 医歯薬出版. 1987, 385p.
- 岡田茂. "鉄と人体の科学". 悠飛社. 2005, 180p.
- Gaeta, A.; Hider, R.C. Br. J. Pharmacol. 2005, 146(8), 1041-1059.
- Stankiewicz, J.; Panter, S.S.; Neema, M.; Arora, A.; Batt, C.E.; Bakshi, R. Neurotherapeutics. 2007, 4(3), 371-386.
- Hardy, J.A.; Aust, A.E. Chem. Rev. 1995, 95(1), 97-118.
- Ames, B.N.; Shigenaga, M.K.; Hagen, T.M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993, 90(17), 7915-7922.
- Okada, S.; Hamazaki, S.; Akiyama, T.; Liu, M. "Iron-induced carcinogenesis in experimental animals: A free radical mechanism of DNA damage and carcinogenesis". Oxidative Stress and Aging. Cutler, R.G.; Packer, L.; Bertram, J.; Mori, A. Birkhauser Verlag, 1995, p89-99, (Molecular and Cell Biology Updates).
- Liu, M.; Okada, S. Carcinogenesis. 1994, 15(12), 2817-2821.
- Nishida, Y.; Nasu, M.; Akamatsu, T. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 93-94.
- Harrison, P.M.; Arosio, P. Biochim. Biophys. Acta. 1996, 1275(3), 161-203.
- Mizuno, R.; Kawabata, T.; Sutoh, Y.; Nishida, Y.; Okada, S. Biometals. 2006, 19(6), 675-683.
- Nishida, Y. Z. Naturforsch. 2003, 58C, 752-758.
- Nishida, Y. Med. Hypotheses Res. 2004, 1, 227-245.
- Nishida, Y. Monatsh. Chem. 2011, 142(4), 375-384.
- Nishida, Y. TCIMail. 2009, 141, 2-15.
- Nishida, Y. Adv. Biosci. Biotechnol. 2012, 3, 1076-1086.
- Nishida, Y. "Oxygen Activation, Oxidative Stress and Human Health". Lambert Academic Publishing. 2012.
- Enami, S.; Sakamoto, Y.; Colussi, A.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014, 111(2), 623-628.
- Albright, T.A.; Burdett, J.K.; Whangbo, M.-H. "Orbital Interactions in Chemistry". Wiley-Interscience. 1985, 464p.
- Nishida, Y.; Ito, S. Polyhedron. 1995, 14, 2301-2308.
- Nishida, Y.; Takeuchi, M. Z. Naturforsch. 1987, 42b, 52-54.
- Nishino, S.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Matsushima, H.; Tokii, T.; Nishida, Y. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1999, 1509-1514.
- Nishida, Y.; Yamada, K. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1990, 3639-3641.
- Okuno, T.; Ohba, S.; Nishida, Y. Polyhedron. 1997, 16(21), 3765-3774.
- Nishida, Y. TCIMail. 2007, 135, 2-8.
- Evans, R.W.; Rafique, R.; Zarea, A.; Rapisarda, C.; Cammack, R.; Evans, P.J.; Porter, J.B.; Hider, R.C. J. Biol. Inorg. Chem. 2008, 13(1), 57-74.
- 大澤郁朗. 基礎老化研究. 2011, 35(1), 1-7.
- 西田雄三. "鉄学のすすめ—うつ病・自殺願望・生活習慣の予防と安全な農作物の確保のために—". 青山ライフ出版. 2011, 92p.
- Nishida, Y. Int. J. Chem. 2015, 7(1), 104-110.
- 株式会社ダステック, 国立大学法人旭川医科大学(以上、米国を除く全ての指定国について), 西田雄三, 高後裕, 生田克哉, 佐々木勝則(以上、米国についてのみ). 高分子鉄キレート剤. WO2012096183 A1. 2012-07-19.
- Shirahata, S.; Hamasaki, T.; Teruya, K. Trends Food Sci. Technol. 2012, 23, 124-131.

流体物理洗浄(1) 基本概念と微粒子の付着力

Physical Fluid Cleaning (1) General concepts and adhesion of fine particles

静岡大学 大学院工学研究科 機械工学専攻 准教授 真田 俊之

Sanada Toshiyuki (Associate Professor)

Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Shizuoka University

北海道大学 大学院工学研究院 機械宇宙工学専攻 教授 渡部 正夫

Watanabe Masao (Professor)

Division of Mechanical and Space Engineering, Faculty of Engineering, Hokkaido University

1. はじめに

これから数回に渡って、流体物理洗浄という、著者らがこの10年近く取り組んでみたが、未だ出口が見えず、さらにこれからも取り組むであろう洗浄技術について、分かったことや分からないこと、分かりかけていることを紹介する。

洗浄と言うと、薬液、すなわち洗浄液が一番に頭に浮かび、化学反応が主だと思われる方も多いと思うが、ここでは、機械工学、特に流体工学を専門とする著者が、流体の物理的作用に着目し、貴重な洗浄液をより有効に活用する手法を紹介したい。後に詳細を述べるが、取り除きたい被洗浄物の表面への付着力よりも大きく、かつ対象物にダメージを与えない程度の物理的作用であれば、原理的には洗浄液無しで、表面洗浄が可能である。家庭における洗浄液の誤飲や事故、労働中の危険な洗浄液による病気、排水、廃液、排ガスによる地球環境問題、さらに各種規制など、現在、社会は安全・安心な洗浄への要望が高まっている。流体物理洗浄という低環境負荷な洗浄技術の開発を通じて、より安全・安心な社会の構築への一助となれば幸いである。なお、これまで半導体や太陽電池、LEDなどの電気・電子デバイス産業、自動車産業、光学部品、住宅設備機器等の分野における共同研究等を中心として得た知見を元に執筆するが、洗浄は日々の生活から最先端の工業製品まで幅広い分野での基本技術であるため、なるべく特定の洗浄技術に偏らず、普遍的な知見を記述したいと考えている。まず本報では、流体物理洗浄の基本概念として、どのような条件で洗浄が可能なのか、また被洗浄物とし

て微粒子を想定してどのような力で付着しているのか、さらに除去する際の基本的な指針について紹介する。

2. 基本概念:用語

まず流体物理洗浄の基本概念について述べる。流体物理洗浄とは、流体、すなわち、気体と液体の物理的作用を利用した洗浄である。プラズマなど特殊な状態を除き、世の中の物質は、固体・液体・気体に分けられるが、その液体と気体を合わせて一般に流体と呼ぶ。その流体の流れや圧力変化等を利用して被洗浄物を取り除くのである。なお、気体の流れ、液体の流れが正しい日本語であるように、流体(気体と液体)の流れは正しい表現である。流れを用いた洗浄の例として、家庭用の掃除機は、表面の異物をダクトへの流れや圧力によって吸い込み除去する。コンプレッサなどを用いたエアガンは、高圧の気体を利用して高速気流を生み出し、その気流によって表面での被洗浄物を吹き飛ばす。産業で使用されている超音波洗浄やレーザー洗浄、ジェット洗浄等も流体力学を利用している。

このような物理的作用を利用した洗浄が可能であるかは、その物理的作用と被洗浄物の対象表面への付着力および対象表面の強度を考えるとわかりやすい。表面に存在する粒子が流れによって表面から離れる現象は、洗浄を始めとする工業プロセスから、海洋、河川、砂などの飛散など幅広い分野で見られるため、膨大な研究がされている。最近のレビュー記事¹⁾では、300を超える文献を引用して、その複雑な機構や様々なモデルを紹介している。なお、このように幅広い分野で

研究されている知見のため、分野が異なると、その専門用語まで変わってしまう。表面に存在する粒子の流れによる移動を述べた、おそらく最も利用されている専門用語は「resuspension」だと思う。Suspensionとは日本語で懸濁液と訳され、液体中にコロイドよりも大きな粒子が分散した状態を示すが、表面に存在する粒子が液体中（ただし、resuspensionという表現では気体の場合も多い）へと戻っていく様を示していると考えられる。日本語では再飛散という言葉が用いられるが、再飛散という言葉は英訳するとre-entrainmentとなる場合が多い。周囲が気体の場合にはaerosol、エアロゾルと呼ぶ。また流れに着目すると、固液二相流（固体と液体）もしくは固気二相流（固体と気体）と呼ばれ、この英語はparticle-laden flowsなどと呼ばれる。固体粒子を含む流れはGranular flowsと呼ぶ場合もあり様々である。これらの用語はWebなどで検索する際のキーワードになると思う。

さて話を洗浄に戻す。上述したresuspensionの世界では、粒子が残るか、飛散するかが重要であるが、洗浄を考えた際には、表面を綺麗にすることが目的であるため、物理的作用によって、表面を傷つけてはならない。そのためプロセスウィンドウと呼ばれる考え方が非常に有効である。そこでまずそのプロセスウィンドウについて紹介する。

3. 基本概念:プロセスウィンドウ

プロセスウィンドウは、工業の現場で良く使用される考え方であり、ある工程の最適条件があるとすると、その条件が変化した場合に、その工程での目標達成が実現できる許容範囲のことをいう。図1にKimら²⁾によって提案されているプロセスウィンドウの考え方を示す。Resuspensionの分野においても、粒子飛散の基本的な考え方というのは、粒子と表面との付着力より大きな作用（流れなど）があれば表面から粒子が飛散するというものであり、このプロセスウィンドウにおいてもこの点は同じである。このプロセスウィンドウとResuspensionとの違いは、対象物表面の強度が加わっている点である。図1に示されるように洗浄において対象物にダメージ（損傷）を与えてはいけなため、ダメージを与えない程度の作用で、かつ被洗浄物の表面への付着力を超える作用であれば除去できる、というものである。図1の場合、点線で示され

るプロセスウィンドウより幅広い分布の実線で示される物理的作用の場合には一部、材料の損傷などが発生してしまう可能性がある。すなわち、スプレーなどの液滴を噴霧する場合には、液滴径や速度の分布が、物理的作用、すなわち洗浄力の分布を生じてしまい、結果として部分的に損傷などを生じてしまう。そのため、最近では、より制御された液滴列などで、一定の物理的作用を狙う手法が報告されている³⁾。

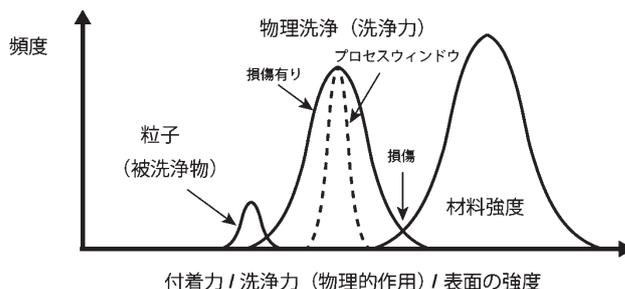


図1 プロセスウィンドウ(Kimら²⁾を参考に筆者により作成)

このプロセスウィンドウの考え方は、物理洗浄に洗浄液を使用する際にも適用可能である。図2にその概念図を示す。例えば、被洗浄物（粒子が表面に付着している状況を考える）の付着力が表面の強度と同程度だった場合、原理的に物理洗浄は不可能である。しかし、洗浄液など様々な処理をすることによってその付着力を軽減することができれば、より洗浄は容易になる。すなわちプロセスウィンドウは広がる。そのわかりやすい例を示す。

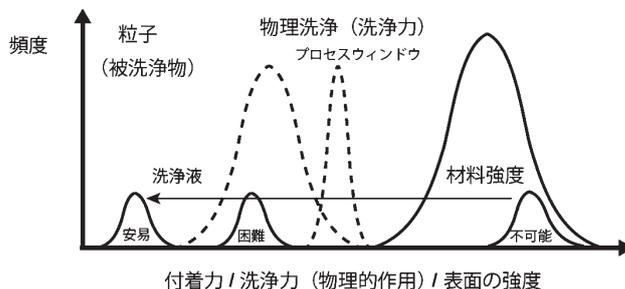


図2 物理洗浄における洗浄液の役割

ウォーターマークと呼ばれる、水が蒸発した後に形成される汚れで、この汚れにも液体の種類や雰囲気によって様々なものがある。その中でも家庭で最も良く見られる、水垢すなわち、スケールと呼ばれるものを考える。これは硬水や井戸水などの場合に発生しやすく、カルシウムやマグネシウムなどの成分が析出したものだが、かな

り強固に対象物に付着している。このような対象物を物理的作用によって除去しようとしても、表面を削らない限りは除去することはできない。すなわちダメージを与えてしまう。しかし酸性の液体を使用すれば、非常に弱い力でも除去することができる。

雪道などで使用される融雪剤である塩化カルシウムが車などに付着すると、場合によっては結晶を作ってしまう場合もあり、その付着力は非常に大きい。しかし水に溶ける塩化カルシウムは、水分を加えることによってその付着力を激減させることができる。

毛管凝縮と呼ばれる、大気中の水分が付着している微粒子などの周囲に凝縮した場合、後述するが、その表面張力によって付着力が激増する場合がある。このような場合には、その気液界面が存在することが問題であるため、液体を用いる、つまり湿式(Wet)洗淨にすれば良い。

このように洗淨液、場合によっては水のみもありえるが、なんらかの前処理によって付着力を減少させることができる例は枚挙にいとまがない。

我々も半導体製造工程における硬化した膜除去や微細ホール内の残渣にこの考え方を適用して、水のみ、もしくは洗淨液使用量の減少に成功した^{4),5)}。除去したい膜を溶解すること無しに、付着力のみを減少させることができれば、物理洗淨によって簡単に除去することができる、というわけである。

このように、洗淨を行う際に、付着している物体(被洗淨物)は何で、それがどのような機構によって付着しているのかを理解できれば、物理洗淨による洗淨の可能性は高くなる。一方で、制御されている環境(工場のラインなど)を除けば、日常生活などのほとんどは、何を洗淨しているのかが分からないことも多く、それゆえ洗淨は難しい。次に被洗淨物がどのように付着しているかについて述べる。

4. 微粒子の付着力

それでは、物理洗淨の鍵を握る微粒子の付着力について紹介する。これらに関しては日本語でも優れたレビュー記事^{6),7)}や教科書⁸⁾があるためにそちらも参照していただきたいが、ここではその代表的な力について紹介する。一般的に我々が生活しているスケールでは、重力が支配的であり、板の上に物を置いてひっくり返したら、その物は落下する。当たり前である。しかし、その重

力 mg は後述するように体積力であるため、体積が小さくなると劇的に小さくなる。すなわち粒子半径 r の3乗に比例して小さくなる。

$$mg = \rho g V = \frac{4}{3} \rho g \pi r^3$$

ここで、 m は質量、 ρ は密度、 V は体積、 g は重力加速度である。

一方、分子間力の一つであるファンデルワールス力 F_w では、球と表面との相互作用の場合、力は粒子径に比例する⁸⁾。

$$F_w = \frac{Ar}{6D^2}$$

A は Hamaker 定数で約 10^{-19} [J]、 D は表面間距離で 0.2 [nm] などの値がよく採用される⁸⁾。ここでファンデルワールス力とは、分子を凝縮させる力として(気体の状態方程式など)有名だが、その起源は原子と原子が近づく際に原子の中の原子核と電子が存在することによる相互作用なので、中性の原子でも働き、どのような物質の間でも作用する(静電気力は、電荷が表面にトラップされないと作用しない)。このような、我々が普段感じることもない分子間力であっても、微細な粒子では重力よりも支配的となる。図3に重力とファンデルワールス力の比較を示す。ミリメートルよりも小さな世界では、重力よりも桁違いにファンデルワールス力が大きくなる。そのため、微細な粒子を載せた板をひっくり返しても粒子は落ちない。

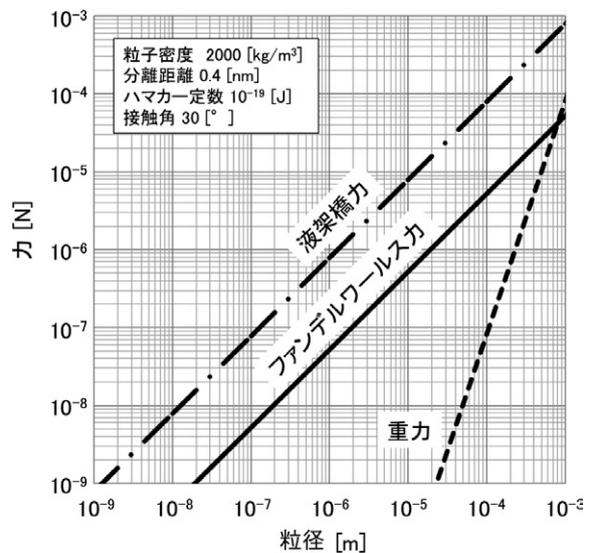


図3 ファンデルワールス力、水に対する液架橋力と重力 (後藤⁶⁾を参考に著者により作成、ここでは分離力ではなく重力を示している。) ミリメートルより小さな世界では重力の影響は小さくなる。

付着力には、その他毛管凝縮による液架橋力や静電気力など状況によって様々な力があるが、大気中で特に重要なのは液架橋力である。分子間力と同じ程度、もしくはそれを超えるオーダーの付着力を発生させる。

この液架橋力は、平面と球との間に液体(一般的には水)が凝縮することによって発生する(液膜に粒子を散布し加熱して、液膜のほとんどが蒸発しても架橋だけが残るといことも考えられる)。通常の大気中ではその相対湿度は100%よりも十分に低いが、液体の界面が局面を持ち表面が凹型になっている場合には、その液面での飽和蒸気圧は平面より低くなる。そのため相対湿度が100%に達していなくても凝縮水は安定して存在することができる。球と平面との間に働く液架橋力による力 F_c は、表面張力を表現するラプラス圧力によって求められる⁹⁾。

$$F_c = 2\pi r\sigma(\cos\theta_1 + \cos\theta_2)$$

ここで σ は表面張力、 θ は球と平面それぞれの接触角である。図3にこの液架橋力を加えると、水は液体の中でも比較的高い表面張力を持つため、ファンデルワールス力よりも大きな付着力となる。そのためこの液架橋力の影響を消すことができるWet洗浄は有効なのである。なお、原子間力顕微鏡(AFM)による測定によれば、真空中であってもこの液架橋力は存在し、加熱することによってのみ除去することができるとの報告がされている⁹⁾。また、ファンデルワールス力は、表面間距離 D の2乗に反比例するため、ナノスケール程度の表面粗さがある場合であっても急激に減少する。一方で液架橋力は、ナノメートル程度の粗さの影響を受けない⁹⁾。そのため接触角を変更するのが、最も有効な対策となる。

なお、この液架橋力の影響を消すためにWet洗浄が有効だと述べたが、Wet洗浄には必ず乾燥工程が必要となる。この表面張力は、洗浄後の乾燥工程でも厄介な存在であり、半導体デバイスの微細パターン崩壊やMEMSでのスティクションの原因となるため注意が必要である。

次に洗浄で対象となる微粒子の付着モデルについて紹介する。洗浄対象となるような微粒子は、微細であること、またその体積に比較して付着力が相対的に大きくなることから(体積は r の3乗、付着力はファンデルワールス力では1乗に比例)、粒子自身に変形してしまい、その変形の影響も考慮した付着力が広く提案されている。最も有名で幅広い分野で使用されているのはJKR

理論と呼ばれるものである¹⁰⁾。以下に概略を説明する。

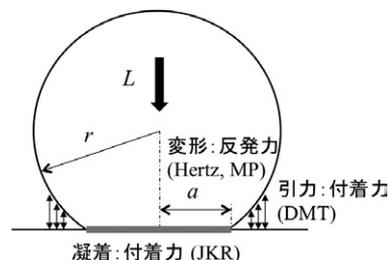


図4 球と平面との付着

弾性体の半径 r の球が平板に接触するとき、接触した部分は変形する。その接触円の半径 a は通常ヘルツの式を使用して求められる⁹⁾。

$$a^3 = \frac{rL}{K}$$

ここで、 K はそれぞれの材料物性から決まる定数であり、 L は荷重である。このヘルツの式では、変形させた後に荷重 L をゼロにすると、弾性変形のみを考慮しているため、接触面積もゼロになる。一方で、実際に弾性体を平板に押し付け変形させ、その後荷重を下げ、平板から離れそうとしても、荷重ゼロの状態でも接触面積はゼロとならない。これは凝着力が働いているためである。そこで、JKR理論では、図4及び式に示すように、接触面積に比例した凝着エネルギー(付着力)や蓄積された弾性エネルギー(反発力)等を考慮してモデル化されている。引離し力(=付着力)は接触面を引離すのに必要な力となる。

JKR理論は、比較的 r の大きな物体で金属などの分子間力が大きい、すなわち表面エネルギーが大きな場合に、実験と非常に良く一致する。しかし、万能では無く、様々な材料の組み合わせや条件によって、異なったモデルが提案されている。JKR理論と同様に有名なものにDMTモデル¹¹⁾がある。このモデルは接触面積周囲の引力を考慮している点が特徴的である。このDMTモデルは、表面エネルギーが低い場合など、JKRとは異なる条件で使用可能な場合が多く、そのどちらのモデルが適用可能か、といったパラメータも提案されている¹²⁾。その他、塑性変形を考慮したMPモデル¹³⁾や、JKR-DMTの両方が成立しない領域でのTPLモデル¹⁴⁾など様々なモデルが提案されている。

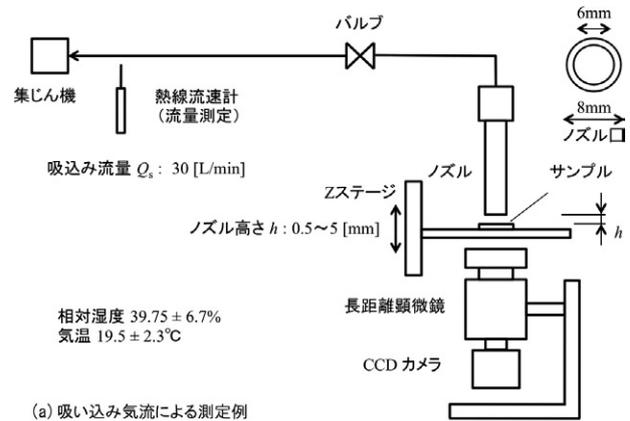
5. 付着力(洗浄力)の測定例

次に、微粒子をプレートに付着させ、その付着力の測

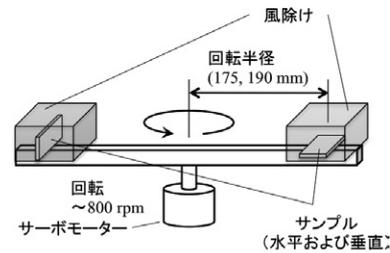
定や除去実験の結果から、これまで説明したモデルの適用性や洗浄での対策を考える。洗浄力の評価には、そのサンプルの作成が必要とされるが、まずはそのサンプル作りに困難が伴う。散布する粒子を分散させること、湿度や温度を同一条件にすること、など様々な工夫が必要となる。今回紹介するサンプルは、比較的安価で手に入り、その物性(弾性係数等)が明らかにされているなどの理由から、JIS Z 8901 試験用粉体で、材質がソーダ石灰・シリケートのガラスビーズ、粒子径が 30 ± 1.0 、 41 ± 1.0 、 59 ± 1.0 [μm]のものを、同じ材質のスライドガラスの上へと散布し、作成した。粒子の散布密度は1平方ミリメートルあたり4個以下となるようフィルターやふるいを使用して散布した。粒子の散布密度がこれ以上増加すると、粒子間の相互作用により洗浄効率は上がるが、実験再現性は下がってしまう。

サンプルの作成においては、対象となる洗浄手法に応じた付着力が必要となる。今回紹介するサンプルの粒子の付着力は $O(10^{-7} \sim 10^{-6})$ [N]程度であり、図3とほぼ同じ値を示している。これは空気などの流れを利用した洗浄のサンプルに向いている一方で、高速二流体ジェット洗浄のように、物理的作用の強い手法には、この程度の付着力のサンプルでは、粒子をすべて除去してしまい、洗浄条件による洗浄力の評価は困難となる。なお、そのような場合には、硬化させ密着させた粒子や、密着力の高い膜などを使用して除去効率などを評価することも可能である。金属蒸着膜や高分子レジスト膜は $O(10^{-3})$ [N]程度の密着力がある¹⁵⁾。

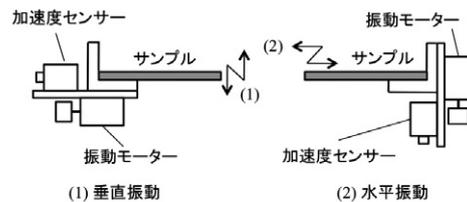
さて、このようなサンプルに対し、図5に示すような複数の手法で除去を試み、定量的に比較した結果¹⁶⁾を紹介する。なお、吹き出し気流によっても除去試験を行ったが、この程度の付着力のサンプルは容易に完全除去が可能だった。図6に吸い込み試験による試験後のサンプルの様子を示す。ノズル先端とサンプルが比較的近い(a)において、ノズル径程度の範囲において粒子が除去されている。一方で距離を離れた(b)ではほとんど除去されていない。また、これらの結果を粒子径もしくは距離ごとに整理したグラフを図7に示す。ここで S_r は除去前と除去後の粒子数をカウントし、それから求めた除去率を示している。除去には最適距離($h=1\text{mm}$)が存在し、大きな粒子ほど除去しやすい。



(a) 吸い込み気流による測定例



(b) 遠心分離による測定例



(c) 表面振動による測定例

図5 付着力もしくは除去力の測定例、(a)吸い込み気流、(b)遠心分離、(c)表面振動

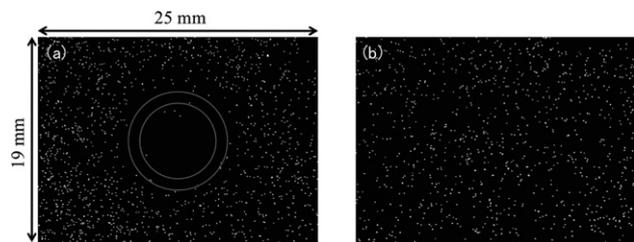


図6 吸い込み試験(図5(a)に相当)における除去の様子、(a) $h=1\text{mm}$ 、(b) $h=5\text{mm}$ 、(a)の白い丸はノズルの内径と外径を示す。

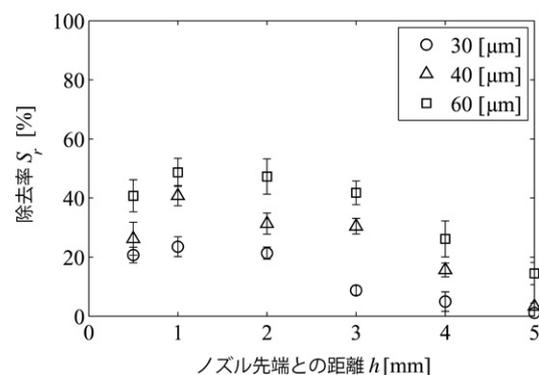


図7 吸い込み試験による粒子除去率

次に、サーボモーターによって回転させ、遠心力を作用させた場合や、振動モーターによって表面を振動させ、表面から除去した結果を示す。表面振動の試験では、表面から粒子を除去できない程度の気流で粒子を集塵する。図8は粒子径30 μm の際の結果で、遠心分離および表面振動の場合共に、加速度の増加に伴い除去率も増加している。この試験は、プレート平面に沿った向きへ加速度を印加しており、プレート設置の向きも重要である(詳細は図5を参照)。なお、ここで示したいのは、ある手法ではこの程度の除去率になる、ということではなく、丁寧に準備して再現性があるサンプルであっても、その除去手法によって、除去率が異なるということである。例えば図8では、同じサンプルにもかかわらず、同程度の加速度であっても除去率は異なっている。この理由は今のところ筆者には分からない。またこのような除去率を先ほど紹介したJKRやTPLモデルで予測することも頻繁に行われる。図8にモデルによる予測値も直線で示してある。表面振動の試験結果に着目すれば、TPLモデルは200 m/s^2 程度の加速で除去可能であり、このとき実験結果はおおよそ除去率50%程度となっている。この結果のみを用いて理論的に予測できたと言えるのであろうか。例えばモデルは遠心力の結果とは一致しない。また結果は省略するが、同程度の加速度でプレートに対し垂直方向の表面振動もしくは遠心力を加えてもある程度粒子は除去可能であるにも関わらず、モデルによる予測値はこの表に入らない程高い値となってしまふ。そのため、これでは予測できているとはいえないと考える。

現在、多くのモデルにおいて、パラメータが導入されており、一見モデルと実験が一致するように見えるが、あくまでも結果を見て再現した程度であり、著者の考えで

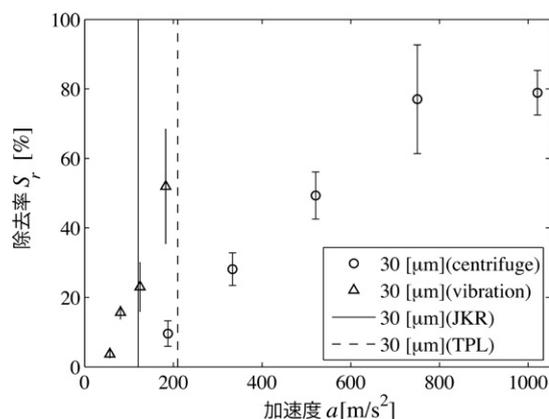


図8 表面振動および遠心分離によるRolling(横方向)による粒子除去率

は、実験をする前にその付着力や除去力を予測できるまでには、科学は発展していない。すなわち、まだ我々には理解していない事項が残されていると考えている。そもそも、除去率が存在するという段階で、付着力を除去力が上まれば除去できるというモデルは、破綻している。そのため、図1のプロセスウィンドウにおいて、付着力にも分布が存在する。もちろん、この点に関しても様々なモデル(乱流エネルギーの蓄積、粒子径分布、表面粗さ等)を考慮してある程度の予測が可能になっているが、必ず何らかのパラメータを入れて実験値とモデルを一致させている。

6. 洗浄の対策

それでは、どうすれば良いのか、力学的な立場から洗浄の対策について考えたい。まず、流体の流れを使用して微粒子を除去する際、どのようなメカニズムで除去されているか、現状広く使用されているモデルを紹介する。図9は、せん断流れによって粒子が除去される際、粒子にどのような力が働くかを示したものである。粒子は前述のようにある面積を持って表面に付着する、という考え方が一般的である。このとき、流体は表面では速度ゼロ、離れるに従って速度が増加する速度勾配を持っている。そうすると、粒子には3つの移動の可能性がある。その中でも最も起こりやすいのが、Rollingと呼ばれる粒子の回転運動である。前述した振動や遠心力を印加した試験においても、粒子に表面と同一方向へと加速度を印加した方が除去率は高い。その他、飛行機が揚力を得て浮き上がるのと同じように、粒子の上の流れが早く、圧力が下がり上向きの力が働くのがLifting、付着したまま横に移動するのがSlidingである。力の概算評価¹⁷⁾によれば、微粒子ではLiftingやSlidingはRollingに比べ起こりにくい。このように、外力を加える際に、粒子が回転するように力を印加すると取れやすい。

次に検討したい点として、体積力と表面力が挙げられる。流体中に物体が存在するとき、物体に働く力として、体積力と表面力という2種類の力に分けて考えることができる。体積力とは、その名の通り存在する体積に働く力のことを示し、重力や電磁力、見かけの力である遠心力等が挙げられる。一方、表面力とは、物体の表面を介して作用する力のことで、分子衝突の運動量交

換による。表面に垂直な方向に働く圧力や表面に沿った方向に働くせん断力などが挙げられる。次に、物体の体積と表面積を考える。例えば半径 r の球の場合、体積は $4/3\pi r^3$ なのに対し、表面積は $4\pi r^2$ と、物体が小さくなるほど表面積の割合は大きくなる。そのため、微細粒子除去には物理的作用が、体積力なのか、あるいは表面力なのかを重要となる。例えば遠心力は体積力である。そのため、比較的体積の大きなものには有効であるが、小さなものにはあまり作用しない。一方で、圧力は面積力であるため有効である。圧力振動を利用すれば、気流では除去が困難な微粒子も、除去可能である¹⁸⁾。

次に誤解が多いのは、付着力と粒子径の傾向である。図7で示したように、一般的に小さい粒子は除去しにくい。例えば先端半導体では、数ナノから数十ナノメートルの微粒子を除去する必要があると聞く。同時に、強い洗淨力が必要だ、との声も聞く。しかし勘違いせずに、もう一度、図3を見なおして欲しい。付着力は粒子径が小さい程、小さくなるのである。ナノスケールでは、桁違いに小さい。一方で、そのようなナノスケールの微粒子へ、物理的作用を印加することも難しいのである。例えば図9で示しているように、壁面近傍は流れも小さい。粒子が小さいため、体積力を印加しても、体積は無視できるほど小さい。そのため除去しにくいのである。相対的に大きくなる表面力を使用するのが賢明である。例えば、衝撃波のように不連続の圧力面を作成できる手法などは、微細粒子除去に有効である。圧力は表面力であるためである。ナノ粒子の移動にはレーザーなどが頻繁に使用されるのは、以上のような理由だと考えられる。

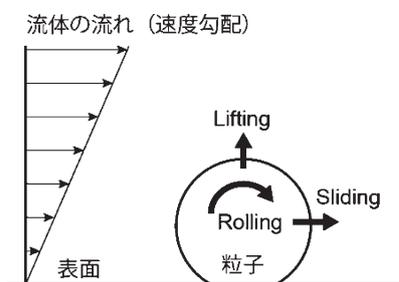


図9 流体の流れによる粒子除去モデル

7. まとめ

今回、流体物理洗淨と呼ばれる洗淨手法の基礎概念と粒子の付着力について紹介した。どの話題も悪く言

えば当たり前の話であり、大学低学年程度の学問レベルかもしれない。一方で実用を考えた際には、経験に頼りがちな洗淨では、このような検討すらされないのが現実ではないかと思う。読者に少しでも参考になれば幸いである。

参考文献

- Henry, C.; Minier, J.P. Prog. Energy Combust. Sci. 2014, 45, 1-53.
- Kim, T-G.; Wostyn, K.L.; Mertens, P.; Busnaina, A.A.; Park, J-G. ECS Trans. 2007, 11 (2), 123-129.
- Okorn-Schmidt, H.F.; Holsteyns, F.; Lippert, A.; Mui, D.; Kawaguchi, M.; Lechner, C.; Frommhold, P.E.; Nowak, T.; Reuter, F.; Pique, M.B. Cairros, C.; Mettin, R. ECS J. Solid State Sci. Technol. 2014, 3 (1), N3069-N3080.
- Sanada, T.; Watanabe, M.; Hayashida, A.; Isago, Y. Solid State Phenomena. 2009, 145, 273-276.
- Hayashida, A.; Seki, A.; Mashiko, T.; Sanada, T.; Watanabe, M. ECS Trans. 2009, 25 (5), 249-256.
- 後藤邦彰. 化学工学. 2014, 78 (3), 171-174.
- 新戸浩幸. 混相流. 2014, 28 (4), 458-465.
- イスラエルアチヴィリ, J.N. “分子間力と表面力”. 大島広之訳. 朝倉書店, 2013, 600p.
- 安藤泰久. “マイクロライポロジー入門”. 米田出版. 2009, 210p.
- Johnson, K.L.; Kendall, K.; Roberts, A.D. Proc. R. Soc. Lond. A. 1971, 324 (1558), 301-313.
- Derjaguin, B.V.; Muller, V.M.; Toporov, Y.P. J. Colloid Interface Sci. 1975, 53 (2), 314-326.
- Muller, V.M.; Yushchenko, V.S.; Derjaguin, B.V. J. Colloid Interface Sci. 1980, 77 (1), 91-101.
- Maugis, D.; Pollock, H.M. Acta Metallurgica. 1984, 32 (9), 1323-1334.
- Tsai, C-J; Pui, D.Y.H.; Liu, B.Y.H. J. Aerosol Sci. 1991, 22 (6), 737-746.
- Mashiko, T.; Sanada, T.; Nishiyama, I.; Horibe, H. Jpn. J. Appl. Phys. 2012, 51 (6), 067101 1-6.
- 田中拓也, 真田俊之. “空気を用いた非接触微小粒子除去における流量及び対象物振動の影響”. 第91期日本機械学会流体工学部門講演会論文集. 福岡, 2013-11-9/10. 日本機械学会, 2013, 0602, (USB).
- Zoetewij, M.L.; van der Donck, J.C.J.; Versluis, R. J. Adhes. Sci. Technol. 2009, 23 (6), 899-911.
- Katoh, K.; Song, S.; Wakimoto, T.; Soemoto, K.; Yamashita, T. Journal of Fluid Science and Technology. 2014, 9 (3), JFST0032.

最近のトピックス

～最短カーボンナノチューブ(シクロパラフェニレン)について～

カーボンナノチューブ(CNT)は直径数nm～数十nm、長さ数μm～数mmの筒状構造を持ち、炭素のみからなる物質である。材料として圧倒的なポテンシャル(優れた機械的強度、導電性、熱伝導性、安定性など)を秘めており、幅広い分野から次世代材料として注目されている。現在、アーク放電法、レーザー蒸着法、化学気層成長法などの方法により合成されているが、様々な直径、長さ、構造の混合物でしか合成できないという大きな欠点がある。

一方、アームチェア型カーボンナノチューブの最短構造であるシクロパラフェニレン(CPP, 図1)は、平面分子であるベンゼン環が環状に歪んでいるために、ひずみが大きく、一世紀近く化学者達の挑戦を退けてきた。その中で、名古屋大学トランスフォーマティブ生命研究所 伊丹教授、理学研究科 瀬川特任准教授らは、ベンゼン環とシクロヘキサン環からなる「L字型ブロック」を駆使してひずみのない環状化合物を合成した後に、シクロヘキサン環を芳香族化するという新たな戦略でCPPの合成に成功している¹⁾。さらに、「L字型ブロック」に加え、「直線型ブロック」を

駆使することで、ベンゼン環1つ分の差を精密に制御し、世界で初めて狙った直径での作り分けを実現している(図2)²⁾。

さらに、伊丹教授のグループでは、合成されたCPPをテンプレートに用いたCNTの精密合成にも世界で初めて成功している。使用したCPPに対応した直径のCNTが選択的に得られており、単一CNTの合成に向けた大きな成果となっている³⁾。

また、CPP自身は包接化合物のみならず発光材料などへの応用が期待されている。特に高い蛍光量子収率($\phi F = 0.73-0.90$)を有しており、[9]CPP(9個のベンゼンからなるシクロパラフェニレン)は黄かかった緑色、[12]CPP、[14]-[16]CPPは青色に発光する⁴⁾。THFなどの有機溶媒に溶解できることから、今後の発展が期待されている。

当社では、すでに[9]、[12]、[15]CPPを販売しており(表)、今後は他サイズの製品を加えてバリエーションを増やしていく予定である。CPPにおいて基礎研究から商業用途までサポートするだけでなく、他製品を含めた炭素ナノ材料の発展にも貢献していきたい。

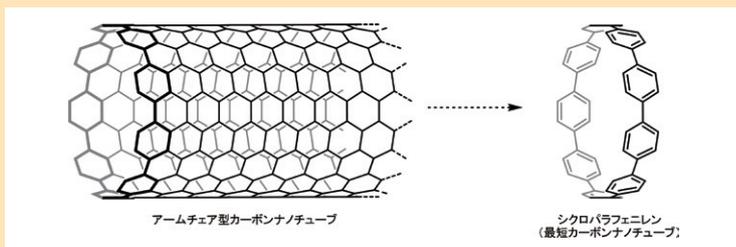


図1 CNTおよびCPPの構造

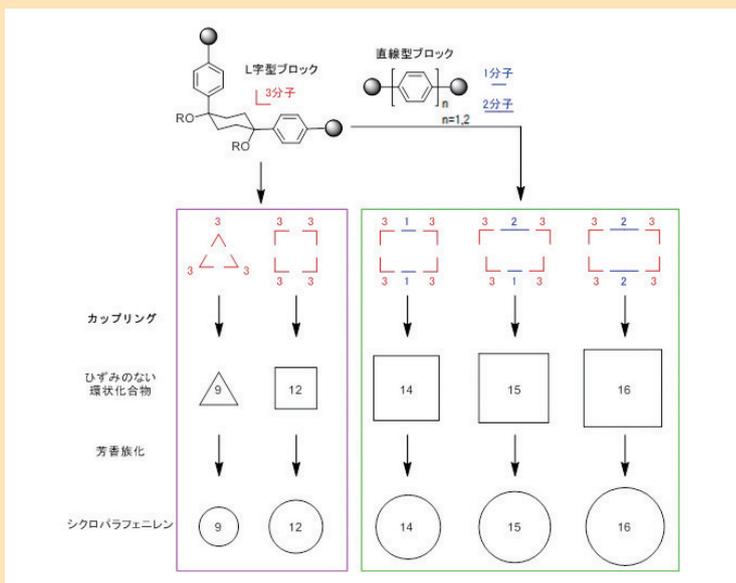


図2 CPPの合成戦略

表 製品リスト

製品名	
[9]シクロパラフェニレン [1092522-74-1] C ₅₄ H ₃₆ FW:684.86	
[12]シクロパラフェニレン [1092522-75-2] C ₇₂ H ₄₈ FW:913.15	
[15]シクロパラフェニレン [1222565-89-0] C ₉₀ H ₆₀ FW:1141.44	

参考文献

- 1) “最短カーボンナノチューブの科学合成に成功”. 名古屋大学 研究教育成果情報 プレスリリース. 2009-07-15.
http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20090715_sci.pdf, (2015-02-03).
- 2) “「カーボンナノリング」狙った直径で自在に作り分けることに世界で初めて成功”. 名古屋大学 研究教育成果情報 プレスリリース. 2010-11-25.
http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20101125_sci.pdf, (2015-02-03).
- 3) “カーボンナノチューブの精密合成に成功”. 名古屋大学 研究教育成果情報 プレスリリース. 2013-05-27.
http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20130527_wpi.pdf, (2015-02-03).
- 4) Segawa, Y.; Fukazawa, A.; Matsuura, S.; Omachi, H.; Yamaguchi, S.; Irle, S.; Itami, K. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10 (30), 5979-5984.