

ナノ粒子粒径分布標準物質に関する調査研究

加藤 晴久*

(平成19年10月30日受理)

A survey on nano sized distribution particle standards

Haruhisa KATO

1. 序論

20世紀における高速通信・高機能材料・高効率材料・大量情報処理を可能としたマイクロテクノロジー産業から、20世紀末、21世紀ではより高精度、高機能、そして高速を求めた原子・分子レベルで作製されたナノオーダー材料による、より快適且つ高エネルギー効率化のためのナノテクノロジー産業の発達が目覚ましい。現在さまざまな薬剤・部品・装置材料を作り出しているナノテクノロジー産業は、マイクロメートルの1000分の1のサイズ領域において自由に材料サイズをコントロールする新しい技術を開発することにより、更なる飛躍的な技術革新を展開している。ブラウン管テレビから液晶テレビ開発の流れに続く、粒子サイズが異なることによって発光色が異なることを利用した環境に安全な単一物質による3原色を発光させたナノ粒子配列型薄型平面ディスプレイの開発への流れがまさにその代表例といえる¹⁾。

ナノテクノロジー産業界では1～100 nmのサイズ領域の粒子を特にナノ粒子として表現する。粒径100 nmをひとつの区分としている理由は、当サイズ領域を境として新たな特性が発現されるからであり²⁾、たとえば顔料特性である着色力、隠ぺい力は粒径に依存し100 nm以下で大きく変化する³⁾⁴⁾、磁性粉体が100 nm付近の粒径を境に多磁区粒子から単磁区粒子になる⁵⁾などが例として挙げられる。このように当サイズ領域における機能発現に対するサイズ効果は、単純な体積効果だけでなく、量子サイズ効果と呼ばれる電子状態の変化⁶⁾や、表面効果と呼ばれる表面・界面に露出する原子の割合の増加による効果など非常に多彩であり注目を集めている。

ナノサイズ材料の計測分野において、もっともインパクトのあった転機の一つとしては1980年代前半に発明された走査トンネル顕微鏡 (STM) が挙げられる。ナノ領

域を直接見ることを可能にしたSTMは、物質と探針との間の距離がナノオーダーになることで、物質と探針との間に微弱な電流 (トンネル電流) が流れ、ナノオーダーで物質表面構造を見ることが可能になるという高い空間分解能を持つナノサイズ物質評価を可能にした。この走査トンネル顕微鏡開発を皮切りにナノレベルでの物質・材料研究⁷⁾が活発化し、近年のナノテクノロジー発展に貢献したといえる。さらに近年ではSTMや走査型電子顕微鏡 (SEM) のように真空中で測定する必要性の無い原子間力顕微鏡 (AFM) が発明され、その小型化・低価格化が進み、新たにナノ・バイオテクノロジー産業界にとってなくてはならない計測法として発達している⁸⁾。このように計測技術の技術革新は現在も進行中であり、ナノテクノロジー産業の発展にとって非常に重要なファクターといえる。

液中分散ナノ粒子の計測分野においてもSTMやSEMなどの顕微鏡法は重要な計測手段である。しかしながら、顕微鏡法による粒径計測法は液中における直接観察ではなく、また様々なサイズ分布を持つ物質のほんの一面を見ているため、液中分散した粒子における、ありのままかつ多量粒子の平均的な情報を確認する必要がある場合に使用することはできない。また透過型電子顕微鏡 (TEM) に代表される電子線・電子レンズを用いる方法では、有機物のように電子線により物質が破壊される可能性があるため非破壊の計測法とはいえない。

一方、光散乱法やレーザー光回折法は、散乱光の揺らぎ・回折光の回折パターンから液中分散した粒子のアンサンブル平均的なサイズ計測を行うことができるという点で液中ナノ粒子のサイズ計測には欠かすことができない方法である。これらの測定法では、さらに強いレーザーを使用する、またはレーザー波長を変えることなどにより、その計測粒径範囲の拡大や高精度化に関する検討は現在も行われている。しかしながら散乱法や回折法のような光学的計測法を用いて、粒径分布の広い試料のサ

* 計測標準研究部門 先端材料科

イズ計測を行うと、装置や解析法により算出される平均粒径値・粒径分布が大きく変化してしまうことは既知であり最大の問題である。このため当問題解決は液中ナノ計測分野において非常に重要な課題であり、ナノ粒子粒径分布標準物質による液中粒径分布計測の高精度化は一つの解決の鍵であると考えられる。

そこで本報告書ではナノサイズ領域における各種粒径・粒径分布計測法の現状と問題点について調査し、社会における正確な粒径分布計測の必要性とそれを解決するための粒径分布標準物質について調査した結果をまとめた。まず2章において近年利用されているナノ粒子の粒径・粒径分布の液中計測法について紹介する。また各計測法の簡単な原理・特徴を述べ、それぞれの計測法の優位点ならびに問題点を明らかにする。3章ではナノテクノロジー産業における液中ナノ粒子の粒径・粒径分布計測のニーズの現状についての調査結果をまとめ、4章にてナノ粒子粒径分布標準物質の現状と必要性、5章にて当標準物質の開発のスキームについて述べる。最後に6章にて総括を行う。

2. 粒径・粒径分布計測の現状と問題点

表1に粒径ならびに粒径分布計測方法の一覧をまとめた。表中に示されるようにさまざまな測定原理に基づく測定法がすでに確立しており、粒径ならびに粒径分布評価技術は古典的な篩い分け法から沈降法、光散乱・レーザー光回折へとより小さなサイズかつ広いサイズ領域で計測することができる方法が汎用化され始めていることが分かる⁹⁾⁻¹⁴⁾。また、同じ拡散法原理に基づく測定法の中でも計測にレーザー光を使用する方法（動的光散乱）やラジオ波を使用する方法（PFG-NMR）など、測定法は多種にわたる。それぞれの測定法における測定環境や粒径可能測定範囲も異なり、粒径表示も測定原理に基づき異なることが分かる。

まずこれらの測定法の中から液中計測における主な粒径・粒径分布を値付けする方法について、その方法論の簡単な紹介、利点と問題点について議論を行う。

表1 粒径ならびに粒径計測法とその評価される粒径値の種類

測定原理	測定法	測定環境	測定範囲	粒径表示	分布基準
拡散法	動的光散乱	液中・気中	1.5 nm - 3 μm	拡散係数相当径	光強度
	PFG-NMR	液中	0.5 nm - 30 nm	拡散係数相当径	個数
	拡散バッテリー	気中	1 nm - 1 μm	拡散係数相当径	個数
慣性法	カスケードインパクト	気中	200 nm - 10 μm	ストークス径	重量
	多段サイクロン	液中・気中	500 nm - 10 μm	ストークス径	重量
	飛行時間測定	気中	500 nm - 100 μm	ストークス径	個数
沈降法	重力沈降	液中	100 nm -	ストークス径	重量
	遠心沈降	液中	100 nm -	ストークス径	重量
篩い分け法	標準篩い	液中・気中	20 μm -	篩い径	重量
顕微鏡法	光学顕微鏡	真空中	1 nm -	短軸径	個数
	電子顕微鏡	真空中	1 nm -	短軸径	個数
光散乱回折法	静的光散乱	液中・気中	10 nm - 500 nm	光散乱径	重量
	レーザー光回折	液中	10 nm - 3 mm	球相当径	重量
その他	コールカウンタ	液中	1 μm -	球相当径	個数
	静電分級	気中	1 nm - 1 μm	電気移動度相当径	個数
	遮光法	液中・気中	1 μm -	円相当径	個数

2.1 液中粒径・粒径分布計測法

2.1.1 パルス磁場勾配核磁気共鳴法 (PFG-NMR法)

PFG-NMR¹⁵⁾⁻²²⁾では通常のNMR測定における静磁場方向にパルス磁場勾配 (PFG) を印加することで物質の拡散移動距離, すなわち核スピンの位置に関する情報を取り出すことができる. わかりやすい例として図1に物質の拡散測定のためのパルス系列を示す.

図1aではrfパルス照射後にPFGが照射されるPFGSE法 (PFGスピンエコー法) によるパルス系列を表している. 第一のPFGはスピンのz軸の周りで歳差運動している際にz軸方向にパルス磁場勾配を静磁場に加算される方向に印加される. このため, 大きな磁場勾配を印加されたスピンの歳差運動は速くなり, すなわちスピンの空間的な位置による歳差運動速度に違いが生じる. 180度rfパルス照射後, 第二のPFGを与えることで, 拡散運動によりスピンの位置が変化していれば, はじめに印加したPFGによる歳差運動の変動が2番目のPFGにより相殺されずにエコーシグナルの減衰が生じる. 動いた位置が大きいほど減衰の割合が大きくなるため, ある一定時間後におけるシグナルの減衰の割合から粒子の自己拡散の度合いを計測することができる. 図1bではPFGSTE法 (PFG-ステミュレーテッドエコー法) のパルス系列を示しているが, PFGSE法と比較すると, 180度rfパルスの代わりに90度rfパルスを与えることで感度が低下してしまう欠点があるものの, ポリマーのようなスピン-スピン緩和時間の短い系には非常に有効である. また, これらの方法におけるPFG-NMRで観測される拡散現象は均一な媒体中でのランダムなブラウン運動である自己拡散運動であり, 拡散時間や拡散距離に関係なく求まる固有現象として求められる.

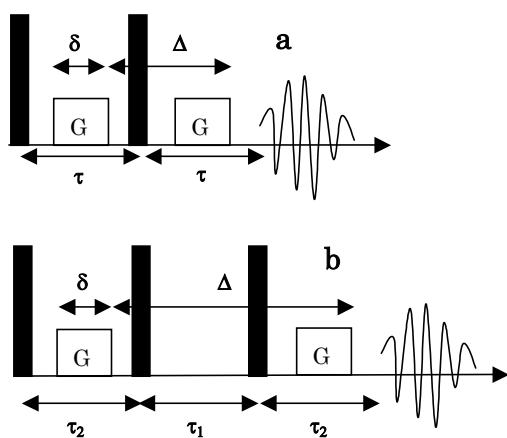


図1 PFGスピンエコー法(a), PFGステミュレーテッドエコー法(b)によるパルス系列 (黒軸はrfパルス, GはPFGを示す).

このようにPFG強度変化に基づく対象ピーク強度の減衰を追跡し, その減衰変化の指数関数解析による傾きから拡散係数を求める具体的な方法について式(1)-(3)において示す. 式(1)はPFGSE法, 式(2)はPFGSTE法に基づいており, 可変パラメータとして δ , Δ , G を変化させてシグナル強度の減衰を観測する.

$$\ln(I/I_0)_i = -2\tau/T_2 - AG_i^2 \quad (1)$$

$$\ln(I/I_0)_i = -\tau_1/T_1 - 2\tau_2/T_2 - \ln 2 - AG_i^2 \quad (2)$$

$$A = -aD\gamma^2\delta^2(\Delta - \delta/3) \quad (3)$$

各式において I/I_0 は各PFG強度における観測強度 (I) とシングルパルス測定強度 (I_0) の比, τ_1 はセカンドパルスとサードパルス間における時間, τ_2 (τ) は始めの2つのパルス間における時間, T_1 はスピン-格子緩和時間, T_2 はスピン-スピン緩和時間, D は拡散係数, γ は核磁子比, δ はPFGの長さ, Δ は拡散時間 (PFGの間隔), i は各PFGにおけるサンプリング数, G はグラディエント (PFG) 強度 (PFGの高さ), a は規格化パラメータである. 式(1), (2)に基づくPFGを変化させた際におけるlogarithmicなシグナル強度を G^2 に対してプロットした際の負の傾きから D をガウス分布であると仮定して式(3)に基づいて算出する. また a の校正は水を基準物質として行う²³⁾. このようにして求められた拡散係数値と, Stokes-Einsteinの式(4)によりナノ粒子の拡散係数換算粒子径は算出される.

$$D = \frac{kT}{3\pi\eta d} \quad (4)$$

PFG-NMR法では化学シフトの異なる試料であれば, たとえ液中混在状態であっても別々に拡散係数計測が可能である利点を持ち, 動的光散乱法のような光散乱・回折法と異なりダストなど巨大粒子の影響は全くなく, 光学精製の必要が無いため測定が簡便であるという利点がある. 一方で計測できる自己拡散係数の範囲は拡散係数が約 $10^{-8} \sim 10^{-13} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ の範囲であるため, 大きな粒径を持つ粒子の検出が困難であり, さらに感度も低いことから測定に長時間の積算を要する欠点がある. さらに粒子のダイナミクスを計測するため, 対流などの影響を受けやすい. また測定装置は超伝導磁石を液体ヘリウムで冷却する必要があり, 装置自体も巨大であるなど汎用性が高いとはいえず, 維持管理の困難さなどの問題点も抱える.

2.1.2 動的光散乱法 (DLS)

DLS^{15),24),25)}では, 溶液中に分散しているナノ粒子にレ

レーザー光を照射し、互いに干渉しあう散乱光を光子検出器で観測する。このとき粒子の位置はブラウン運動により変化するため、散乱光の干渉による強度分布も揺らぐ。そこで、ピンホールや光ファイバー系の光学系をもちいることによって、このブラウン運動の様子を散乱光強度の揺らぎとして観測する。観測される散乱光の時間的な揺らぎの変動は粒子の大きさによって変化するため、この散乱強度の揺らぎをある時間内における散乱強度の変化を観測し、光子相関法により自己相関関数を求め、拡散係数を算出することができる(ホモダイン法)。このような現象を観測しナノ粒子の粒径を算出する具体的方法を下記に示す。

光の波長に比べ小さい粒子からなる溶液の散乱電場 E において時間 t での粒子の散乱電場は、粒子の運動に関係した時間スケールで粒子散乱強度の平均値の周りに揺らぐことになり、観測時間 (τ) における散乱強度の変化から直接求められる二次の自己相関関数 $g_2(\tau)$ として観測され、式(5)として表される。

$$g_2(\tau) = \frac{\langle I(t)I(t+\tau) \rangle_t}{\langle I(t) \rangle_t^2} \quad (5)$$

このとき電場がガウス統計に従い、粒子の粒径が均一であるとすると式(5)は式(6)のように表される。

$$g_2(\tau) = 1 + \beta |g_1(\tau)| \quad (6)$$

ここで $g_1(\tau)$ は規格化された電場自己相関関数で、粒子の並進拡散係数 D とは式(7)、(8)の関係にある。式中の Q は散乱ベクトルを表す。このように時間 t と $t+\tau$ における強度の相関を求めることで拡散係数 D を決定することができる。また真の拡散係数は濃度を0へ外挿することで算出することにより求まる。このように解析された並進拡散係数からPFG-NMR法と同様に、式(4)のStokes-Einstein仮定より粒径を算出する。

$$\ln(g_1(\tau)) = -\Gamma \tau \quad (7)$$

$$\Gamma = DQ^2 \quad (8)$$

粒子の粒径が均一な場合 β は理想的に定数であり式(7)のように表されるが、実際の粒子は粒径分布を持つためそのようなケースは稀である。粒径に分布がある場合、 $g_1(\tau)$ は多くの単一減衰曲線の重ね合わせとなり、電場相関関数は式(9)で表される。 $G(\Gamma)$ は減衰因子 Γ の成分の規格化されたときの強度分布を表す。

$$g_1(\tau) = \int_0^{\infty} G(\Gamma) \exp(-\Gamma \tau) d\Gamma \quad (9)$$

式(9)を元に単一指数関数減衰を仮定したCumulant法や数学的解析法である逆ラプラス変換を計算に使用しているContin法に代表されるいくつかの解析方法によって粒径分布を求めることができる。

DLSは装置の使用方法が非常に簡便である液中粒径計測汎用装置として現在大量に販売されており、液中粒子の品質管理などの観点から需要性は高く、ナノ粒子における液中粒径・粒径分布計測装置として最も汎用的な装置といえる。しかしながら現実の系は理想的な粒径分布を持つ試料だけではなく、式(9)に表される $g_1(\tau)$ の解析法の選択により算出される粒径分布は容易に変化してしまうという重大な欠点を持つ。また $1 \mu\text{m}$ 以上の粒子はブラウン運動からのズレが大きくなるため正確に測定ができない可能性があり、さらに計測される散乱強度は粒径の6乗に比例するため、小さな粒径粒子の存在が大きな粒径粒子の散乱に隠されてしまう弱点がある。さらにPFG-NMR法と同様に粒子のダイナミクスから粒径算出しているため、対流や粒子沈降している系において原理上粒径計測を行うことはできない。

2.1.3 レーザー回折散乱法

レーザー回折散乱法は、粒子分散液中の平行レーザー光束中での光回折・散乱現象を観測・解析する方法である^{9),10),26)}。

液中分散の粒子により回折した光をレンズで集光するとレンズの焦点面に回折パターンを観察できる。このときの光の回折角度は粒径の小さいものほど大きく、粒径の大きいものほど小さい。このためにレンズ焦点面での光強度分布はさまざまな大きさの粒子からの回折光が混ざり合った結果となり、粒子サイズが小さくなるにつれて角度に対する回折パターンの変化が小さくなっていくことを利用して回折光強度分布からFraunhoferの回折理論を用いることにより粒径分布、平均粒径を算出する。また散乱光もMie散乱理論に基づき同様に粒径に依存した各角度における散乱強度パターンを示す。このため観測される光強度パターンは粒子による回折光と散乱光の混合したパターンとして観測され、角度依存の光強度パターンを解析することにより、平均粒子径だけでなく粒子径分布を同時に得ることが可能である。粒径分布を持つ粒子群の散乱パターンの組み合わせは式(10)であらわされる。

$$I(\theta)\theta = \int_0^{\infty} i(\pi x / \lambda, \theta) \theta q(x) dx \quad (10)$$

ここで $i(\pi x / \lambda, \theta)$ は直径 x の単一粒子による θ 方向の散乱強度、 $q(x)dx$ は粒子径が x から $x + dx$ の範囲にある粒子の数、 λ は照射光の波長を表す。大きさの異なる複数の粒子が混在している場合、粒子群から生じる光強度分布パターンはそれぞれの粒子からの回折・散乱光の重ね合わせとなるため、計算によって各粒径の粒子の存在割合を解析することで粒径分布解析を行うことができる。この粒径分布解析では規格化した体積基準粒子径分布を使用するため、粒子径分布の基準濃度が体積濃度で表される粒子径分布を求めることになる。

レーザー回折散乱法は光の回折現象とMieの散乱現象の双方を利用して粒径を求めるため、他の液中粒径計測装置と比較して極めて広い粒径範囲での測定が可能であるという長所を持つ。また湿式・乾式測定を同一装置で可能である点で優れている。さらに測定原理上、DLSと異なり粒子のダイナミクスを粒径算出に使用していないため、攪拌しながらでも粒子径計測を行うことができる利点を持つ。一方で、DLSと同様に粒径分布は数学的解析法を用いて算出しているため、測定結果が解析装置に大きく依存する。また解析には測定粒子自身の屈折率を必要とし、サブミクロン領域ではMieの散乱の角度依存性がなくなるため測定精度が落ちるといった欠点がある。このようなレーザー光の波長の半分以下の粒径サイズの試料についてはRayleigh散乱が主体となり、後節の静的光散乱法による粒径計測方法に基づいた測定が必要となる。

2.1.4 静的光散乱法 (SLS)

粒子にレーザー光が当たると粒子における遷移的な振動双極子が誘起され入射した入射光の振動数に等しく光を周りに放射する^{26),27)}。このとき照射されたレーザー光が粒子の粒径よりも小さければ弾性散乱 (Rayleigh散乱) として観測され、これを解析することで平均粒径を算出する方法がSLSである。

溶媒からの散乱を差し引いた粒子による過剰散乱強度 $R(\theta)$ は粒子形状によって決まる散乱関数 $P(\theta)$ に比例する:

$$R_{\theta} \propto P(\theta) \quad (11)$$

ここで、 θ は散乱角である。

粒子が密度一定の真球状であれば $P(\theta)$ は、

$$P(\theta) = \left(\frac{3}{X_s^3} \right)^2 (\sin X_s - X_s \cos X_s)^2 \quad (12)$$

で表されるので、実測された光散乱強度の散乱角依存性を上式に合わせることにより粒径を求められる。なお、上式では粒子径を d 、レーザー波長を λ 、溶媒の屈折率を n として、

$$X_s = \frac{2\pi n}{\lambda} \left(\sin \frac{\theta}{2} \right) d \quad (13)$$

である。

SLSはレーザー回折散乱法と同様に粒子のダイナミクスを粒径算出に使用していないため、流動場における粒径計測に向いており、オンライン計測装置として汎用化されている。また散乱プロファイルを解析することにより粒子形状に関する情報を引き出すことができる利点を持つ。一方で計測粒径サイズのダイナミックレンジが狭いという欠点がある。すなわち粒径の小さな粒子は散乱角度依存性が失われるため粒径計測は困難となり、逆に半径が500 nmを超えてくるような粒径計測も困難である。さらに求まる粒径値は平均値のみで粒径分布を得ることができない欠点を持つ。

2.1.5 流動場分離法 (FFF)

流動場分離 (Field Flow Fractionation : FFF) 法²⁷⁾ はもともと超高分子の分子量分画法として開発された技術であったが、その分離方法の進展が目覚しく、現在では粉体の粒径分布計測法として注目を集めている。当方法を用いることにより、上記4種類の粒径計測方法と異なり、平均粒径や解析の手法で求められた粒径分布ではなく、直接分級した粒径分布を求めることが可能である。

FFFでは粒子のサイズに依存した自己拡散現象と外部から拡散と逆方向に力を与えることにより、粒径によるサイズ分離を行う。このとき外部から与える力として流れ、遠心力、熱、磁場、静電エネルギー、パルスなど多々あり代表的な3種類についての分離原理を表したポンチ絵を図2に示す。

図3にてAsymmetrical Flow-FFFにおける粒径分離の仕組みを示すポンチ絵を示した。図3a, b) に示されるように、まず様々な粒径サイズを持つ集合体を一箇所にフォーカスする。この集合体において粒径の大きいものは自己拡散速度が小さく、粒径の小さな試料の自己拡散速度が大きい特性を利用し、分離セル内において粒度分布を縦方向に作成する (図3c)。さらに粒子の拡散方向と逆に外部場を加える。この外部場はAsymmetrical Flow-FFF ではクロスフロー (交叉流) となる。粒径による自己拡散の

違いとクロスフローによる流れ場の両方を利用することで広範囲サイズ領域における粒径分離を可能にし、さらに層流場での流れの不均一性を利用して粒子の配置に依存した流出時間の違いが現れ粒径分級することができる(図3d)。Asymmetrical Flow-FFFにおけるサンプル溶出時間は式(14)で表記される。

$$t_r = \frac{\pi\eta d w^2}{2kT} \cdot \frac{V_{cross}}{V_{channel}} \quad (14)$$

ここで、 d は試料の粒径、 w はチャンネルのスペーサー厚、 η は溶媒粘度、 k はボルツマン定数、 T は温度、 V_{cross} はクロスフロー流量、 $V_{channel}$ はチャンネル流量となる。温度が不変であるとするならば、クロスフロー流量ならびにチャンネル流量を一定にすることで、サンプルの溶出時間はサイズに比例し、粒径分離することが可能となる。また図2aに示されるように流れの場を外部場として与えるため、粒径の大きい試料の拡散はより一層抑えられること

となる。一方Sedimentation-FFFについては外部場として遠心力を与えるため、原理的に重量の大きい粒子の拡散が抑えられることとなり(図2b)、Thermal FFFにおいては熱拡散が弱い粒子の自己拡散現象が低下することになる(図2c)。

表2に各種FFFにおける試料の流出時間に影響を与えるパラメータをまとめた²⁷⁾。FFFにおける粒子のチャンネル内での保持力は保持力パラメータ(λ)で決定される。このため定数を除くことで実際にさまざまな物性をもつ粒子の集合体があるとき、どの物理化学パラメータが分離に影響するかを導くことができる。たとえばAsymmetrical Flow-FFFでは分離目的粒子の粒径が分離に影響を与えるパラメータとなり、液中粒径分布を流出時間で分離することが可能であることを示している。一方Sedimentation-FFFでは粒子の集合体を質量で分けることが可能であることを表している。

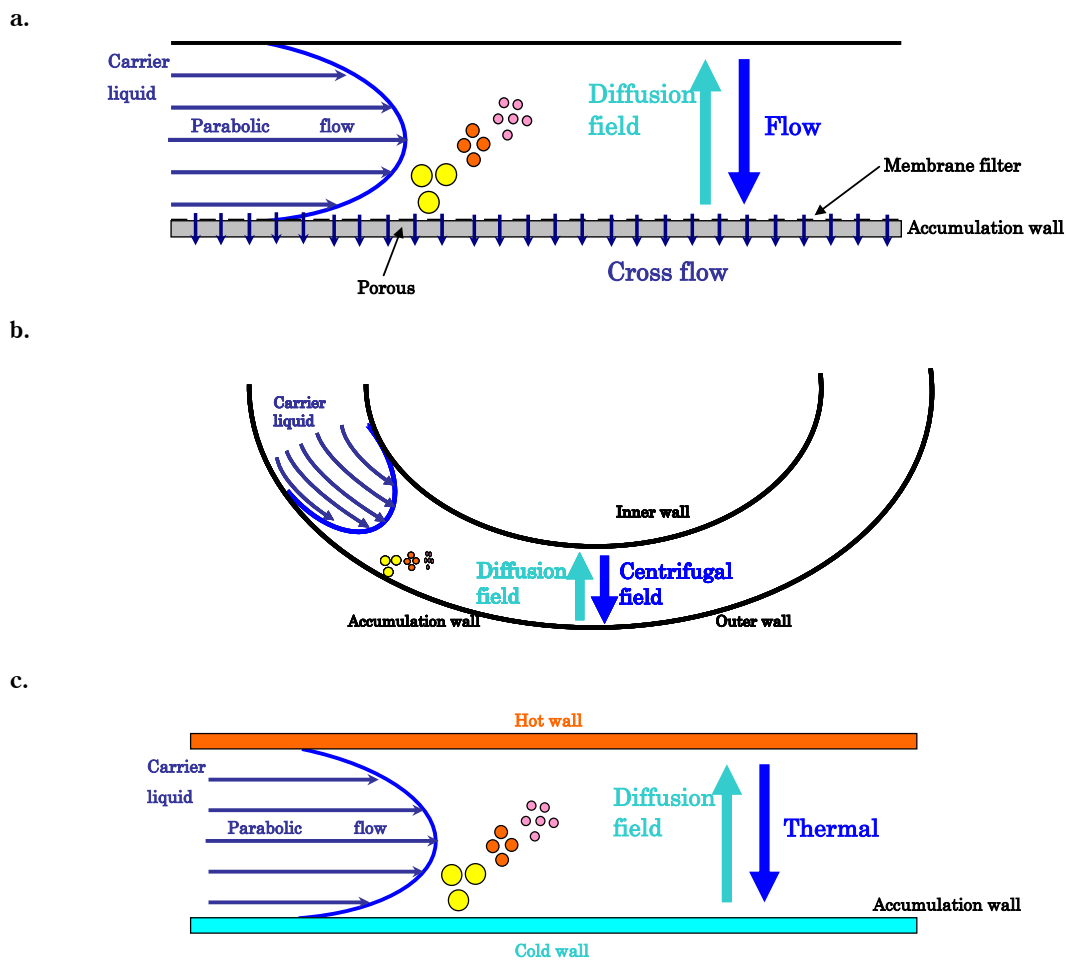


図2 さまざまな原理に基づく流動場分離 (Field Flow Fractionation : FFF) 法の粒径分離図。
a. Asymmetrical Flow-FFF, b. Sedimentation-FFF, c. Thermal-FFF.

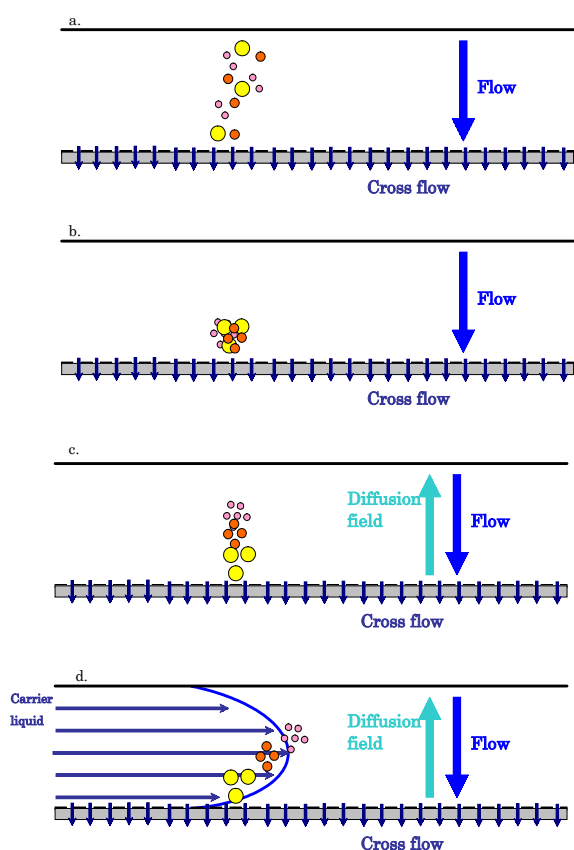


図3 Asymmetrical Flow-FFFにおける粒径分離の仕組み (a → d) .

このようにFFF法は分離原理に様々なバリエーションがあり、それぞれの装置において分離条件の最適化を行っていくことで広い粒径領域・物性を持つ粒子をさまざまな物理化学パラメータを元に多種多様な分離を行うことができる可能性を持っている。その一方で測定装置自身の汎用性が非常に低く、また理論通りに粒径分離が進まないことが多く、測定条件の決定や最適化の困難さが課題として考えられる。

2.1.6 サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)

サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) は、高分子の分子量計測にもっとも汎用的に使用される方法である。その測定原理は、固定相である充填剤 (ゲル) の細孔を利用し大きな粒子の順に溶出させる原理である。すなわち充填剤におけるゲル表面には特定の大きさの細孔が多数あり、その細孔は内側ほど径が小さくなっている。このため、サイズの大きい粒子は細孔にトラップされることなく最も早く溶出し、一方で細孔にトラップされる粒子についてもそのサイズが大きいほど細孔内へのトラップが弱く、粒径が小さいほど細孔へのトラップが強いため、粒径サイズで分離することが可能になる原理となる。

SECは装置としては非常に簡便であり汎用性は高い。

表2 さまざまなFFFにおける保持力パラメータ (λ) と保持に関する物理化学パラメータ (x)

測定法	保持力パラメータ(λ)	保持に関する物理化学パラメータ(x)
Asymmetrical Flow-FFF	$\lambda = \frac{kTV_0}{3\pi\eta V_c w^2 d}$	d
Sedimentation-FFF	$\lambda = \frac{kT}{m_{eff} Gw}$	m_{eff}
Thermal FFF	$\lambda = \frac{1}{\left(\frac{D_T}{\alpha} + \gamma\right) \frac{dT}{dx} w}$	$\frac{D_T}{\alpha}$
Electrical FFF	$\lambda = \frac{D}{\mu Ew}$	$\frac{\mu}{D}$
Magnetic FFF	$\lambda = \frac{4k^2 dT^2}{\dots}$	$\frac{d}{T^2}$

d : diameter, D : diffusion coefficient, D_T : Thermal diffusion coefficient, m_{eff} : effective mass, μ : electrophoretic mobility, dT/dx : temperature gradient, E : electrical field, G : gravitational acceleration, k : Boltzmann constant, T : absolute temperature, V_c : volumetric rate of cross flow, V_0 : volumetric rate of channel flow, w : channel thickness, γ : carrier liquid thermal expansion coefficient, η : carrier liquid viscosity, ΔH : gradient of magnetic field, μ_b : magnetic permeability

しかしながら、この際に利用する細孔を持った固定相が充填されたカラムの粒径分離範囲は狭く、各粒径に依存した分離するためのカラムを選択する必要があり、また細孔内に粒子が補足された際に分子会合によって構成された粒子が分解してしまうなどの問題点もあるため、実際に粒径分画には向いているとはいえない。

2.2 液中における粒径・粒径分布計測装置の現状

表3に以上紹介した液中粒径計測装置における粒径・粒径分布計測の長所と短所を簡単にまとめた。液中粒径計測を行う際には測定試料に対してもっとも条件にあった粒径計測装置の選択が必要であることがわかる。

また、これらの粒径計測装置を粒径分布計測という観点から分類すると、たとえば光子相関法²⁸⁾に代表される数学的解析法により粒径分布計測法と、粒子サイズ集合体を各粒径区分に分級し、その区分毎の濃度計測し求める粒径分布計測法の2種類に区別される。前者の方法に基づいた粒径分布を求める代表的な解析装置としてDLSが挙げられる。当計測装置はすでに多く販売され使用方法も簡便で汎用度は非常に高いが、求められる粒径値は装置や解析方法に依存し、仮に同じ装置で測定したにもかかわらず解析方法が異なることで算出される粒径分布値は大きく異なるため使用者を困惑させる。

また後者の分類における主な方法としてFFFによる粒径分布計測方法が挙げられるが、装置の使用や分級の最適条件決めの困難性があるため、汎用性が高いと評価するには遠く、正確な粒径分布を計測するにはより一層の装置とシステムの改良が必要となる。前者の測定法の問

題解決のためには解析方法の選択のバリデーションを行うための粒径分布既知の標準物質が必要であり、一方、後者の測定法の問題解決のため計測精度を正確に評価するには、やはり粒径分布の既知の標準物質が必須と考えられる。

このような液中粒径計測の現状・問題点を踏まえた上で、次節において、いくつかのナノテクノロジー産業における材料を開発・作製する際に企業が実際に考える材料物性に対する粒径・粒径分布の関連の重要性、近未来・将来的にどのようなニーズを粒径・粒径分布計測に求めているかについて調査を行った結果を示す。

3. 企業・一般における粒径・粒径分布計測のニーズ

3.1 ナノ粒子市場の現状

下記にナノテクノロジー産業で実際使用もしくは研究されているナノ粒子のサイズ効果に基づき発現する主な特性とその応用分野の一例をまとめた^{2),11),29),30)}。

- ・粒子サイズによる生体内の自由なポイントへの侵入・取り込みコントロールの実現（ドラッグデリバリー）。
- ・粒子サイズによる超伝導コヒーレンス長さ、フェルミ波長など長さに支配される物理量の空間的な一様化（磁性金属）。
- ・粒子サイズにより吸収・散乱・反射がコントロールされた光の透明化材料開発（光材料）
- ・粒子サイズの減少による同質量における表面積の増大に伴う表面特性の変化（触媒）。

表3 各液中粒径計測装置における粒径・粒径分布測定での長所と欠点

液中計測測定法	利点	欠点
動的光散乱	汎用性が高く簡便に平均粒径・粒径分布を測定できる	検出が散乱強度に依存するため少量の巨大粒子の影響を受ける 求められる粒径分布は数値解析のため信頼性が低い 温度や流れ場による影響を受けやすい 装置・解析法により粒径・粒径分布が異なる
静的光散乱	温度や流れ場による影響が少ない	平均粒径しか測定ができない
PFG-NMR	多種の混合物について同時にそれぞれの平均粒径を計測できる	熱対流による影響が大きい 測定できる粒径のダイナミックレンジが狭い 強い磁場勾配がかけられる装置が必要となる
レーザー回折	簡便で粒径測定の適応粒径範囲が広い 温度や流れ場による影響が少ない	粒子の屈折率が必要のため会合体などでは解釈が難しくなる 装置・解析法により粒径・粒径分布が異なる 求められる粒径分布は数値解析のため信頼性が低い
流動場分離	信頼性の高い粒径分布を求めることができる 粒径分離の適応範囲が広い	装置の扱いが簡便でなく汎用性が低い 適切な流動場分離方法を選ぶ必要がある。
サイズ排除クロマトグラフィー	汎用性が高い	粒径分離の適応範囲が極端に狭い

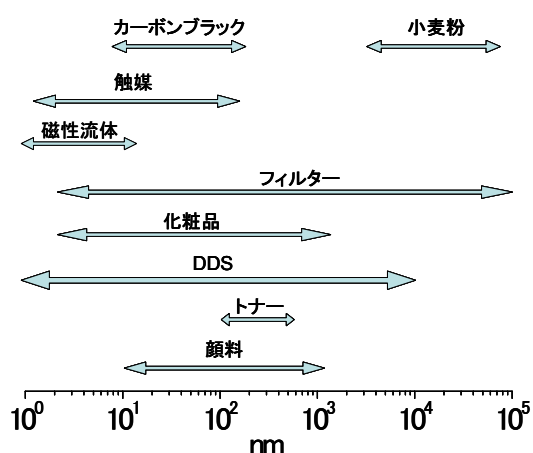


図4 様々な業界においてターゲットとされている粒径サイズ領域

- ・ 粒子サイズの減少による全原子に対する表面原子数の増加に伴う格子振動数や表面のバンド構造の変化(集積回路).
- ・ 粒子サイズの減少による融点降下などの熱的特性のコントロール

また実際にどのような粒径領域が各産業分野において使用されているのか図4にまとめた。ナノサイズ領域において多種多様な産業が材料開発を行っていることがわかる。

そこで本章では主にナノ粒子が液中で使用され、かつ粒径・粒径分布と関連する機能特性向上のために検討を行っている業界の実情を紹介し、さらに粒径・粒径分布計測に対する現在のスタンスと将来的な要望の調査結果を示す。

3.1.1 化粧品

化粧品業界では価格面よりも機能面での競争が激しくなっており、ナノ微粒子製造技術とナノカプセル化技術を用いた新機能や持続性を向上させた商品開発が積極的に進められている³¹⁾。たとえば、ファンデーションでは粒子の大きさを数 μm から数10 nmの均一な微粒子にすることで皮膚の凸凹を埋め、きめ細かい肌を演出する効果が利用されている。これは顔料サイズをナノメートルオーダーにすることで、顔料表面での散乱光と顔料中の透過光をコントロールすることができ、表面に出てくる光の散乱反射が調節されることで透明間のある肌を演出できるためである。また美容液に100~200 nmのリポソームで保護したビタミンを加えることにより酸化や肌への浸透性をコントロールする、粒径値20~90 nmの酸

化チタンや数nmのシリカをコーティングして紫外線遮蔽効果を誘起するなど化粧品業界にとってナノテクノロジーは欠かせないものとなっている。

次に化粧品メーカーにおける化粧品材料の粒径・粒径分布評価について示す。粒径が数10 nm~数 μm についてDLSが主に用いられる。一方、粒径が~数100 μm の場合、光学顕微鏡観察により粒径・粒径分布を観察する。このとき計測される粒径・粒径分布値はオーダーレベルの定性的な管理値として取り扱われる。化粧品メーカーがもっとも重要だと考える物性は、化粧品の滑りの良さ、ノリの良さのような機能物性値であり、これらの物性と粒径・粒径分布を定性的に関連付けられれば十分であるためである。このため定性的に粒径サイズ評価された材料に対し、官能評価(専門評価委員による使用感評価)と物性評価(レオメーターなどによる粘度評価)による化粧品としての機能物性評価を主に行い、このとき得られた粒径と物性との関連はあくまでも目安として使用している。

一方で、化粧品メーカーは定量的な粒径評価について注意を払っている点がある。それは化粧品の小サイズ化によるリスク性、すなわちナノサイズ化により化粧品粒子の皮膚浸透性が上がることによる安全性に関する問題である²⁹⁾。特に近年ナノ粒子が人体に悪影響を及ぼす可能性に対する危機感が高まっており、このような消費者側の意識に化粧品メーカーは敏感に反応しているようである。このような背景もあり、リスク性のある粒径や粒径分布の容易に且つ高精度に判別することのできる技術の開発について業界として注目している。

3.1.2 抗菌・脱臭剤

抗菌剤として現在使用されている最も一般的なナノ粒子の例として酸化チタン粒子が挙げられる^{32),33)}。これはナノサイズ酸化チタン粒子の抗菌性・脱臭性が環境改善へ重要であると考えられているためである。

実際には、平均粒径40 nm以下の光触媒性を有するアナターゼ型の酸化チタン粒子が利用されており、さらにナノメートルオーダー(4 nm未満の粒径が好ましい)の金属銀および金属銅から選ばれる1種類または2種類の金属粒子を0.5~5重量%分散付着を施すことで機能向上を行っている。このとき添加する金属ナノ粒子は酸化チタンの触媒機能を高める白金およびパラジウムから選ばれる1種または2種の金属を含むことが好ましいとされる。このように作製された抗菌・脱臭材料は医療用の衣服などに使用されるアクリル製樹脂などに含有させることにより使用される。

抗菌・脱臭剤において最も重要な特性である触媒活性はその表面積が大きく作用するため、粒径や粒度分布は触媒特性に大きな影響を与えるパラメータであり、それらの計測は非常に重要であると考えられている。

3.1.3 製薬

ドラックデリバリー：徐放性：システム（DDS）は医薬品の生物活性、副作用、病巣へのターゲティング、化学的安定性、代謝活性等を調整して、体内に必要な場所に必要な量を必要な時間だけ作用させ、医薬品をより効果的に使用できるようにするシステムを表し、近未来的に重要な技術として期待されている^{34)~37)}。すなわち薬の体内動態を制御することにより最適な治療効果を発揮させるシステムのことで、放出制御機能・吸収障壁克服機能・標的指向型機能・自己制御機能の4つの機能の具現化と治療目的および投与方法に応じたシステム化が行われている。

マイクロサイズ領域では、すでに実用的なDDSシステムが確立しつつある。これは当サイズ領域において、すでに粒径により呼吸器系各部における沈着率は検討されており、大きな粒子はほとんどが鼻咽喉で捕捉され、細かい粒子ほど肺で沈着する可能性が高いなどサイズに依存した沈着箇所のコントロールが行えるためである。このため経皮吸収製剤（粉末吸入剤）に代表されるように、サイズで薬物の経皮吸収速度のコントロールを行い且つ副作用の軽減が施された製薬が既に販売されており、たとえば喘息治療薬のように我々も良く目にすることができる。この喘息治療薬では、心臓循環系に対して悪影響を持つとされる非ステロイド系抗炎症剤にサイズのコントロールされた粒子を添加することによって、その副作用を阻害する対応が行われている。

しかし、当治療薬の粒径・粒径分布決定の基準は非常に定性的である。すなわち小さいサイズでは薬剤として入れたものが出て行ってしまふ、逆に大きいものと付着してしまふ皮膚より剥がれない、といった定性的な判断基準であり、このためにターゲットとしている粒径や粒径分布に関しての測定精度については高い精度を必要としておらず1~3ミクロンオーダーと適用サイズ範囲は広い。また、喘息治療薬では噴霧する際のノズルサイズの制御を行うことでサイズをコントロールすることができ、原料そのものをサイズ制御する必要性がないのが現状である。

またナノサイズ領域のDDSシステムの代表的な例としては、キャリアとしてマグネタイトナノ粒子（粒径が約10 nm）の球、たとえば生体適合性樹脂のポリ乳酸な

どをもちいたペレットを使用し、体外から非接触で動きを制御したり発熱させることによって癌の温熱療法に使用するなど患部に薬剤を効率よく、よりの確な箇所に投与する方法が挙げられるが未だ研究段階であり完全な実用化に至っていない。

一方で、このような新しいDDSシステムの開発は様々な企業によって盛んに行われている。新規開発中のマイクロオーダーDDSシステム製品としては細胞膜を通過する・毛細血管を通過するという20~30 μmのオーダーの粒径・粒径分布を対象としている製品が代表的であり、ナノサイズオーダー製品としては20~30 nmをピンポイントデリバリーの基準値として決めた製品が開発されている。しかし、これらの粒径値は化粧品業界と同様に非常に定性的扱いで、他の粒径サンプルとの粒径比較を相対的に行えれば十分であるという粒径計測精度とされている。

しかしながら、今回調査を行った企業の中には粒径分布について高精度に分かるようならば、それによる高機能のDDSシステム開発の行える可能性について検討してみたいという強い要望があり、高精度な粒径・粒径分布計測を熱望されている。

3.1.4 フィルターメーカー

一般的に販売されているナノサイズの孔径フィルターは主にバイオ関連需要で使用する目的が非常に多い。フィルターは濾過を行う際に決まった粒径サイズの物質を除くことに使用されるため、フィルターの性能や孔径の大きさの妥当性評価（バリデーション）に関しては、いくつかの試験法を行うことで評価を行っている³⁸⁾。使用される方法は、どれも他の業界におけるサイズ計測とは異なるユニークな方法であり、気体の流量や圧力検査、サイズの決まった指標菌（サイズの決まっているバクテリア）によるフィルター孔径の評価が行われている。また実際検査した製品を販売するためには気体流量・圧力検査がフィルター自身を汚染しないと言う意味から最も適しているとしており、逆に汚染するような方法は業界の目的を果すためには向いていないと考えられている。また、このような計測法は当フィルター業界固有かつ必須の方法であるため、逆に他の方法の導入は非常に困難であると言うのが現状である。

一方で、新たに開発しようとしている微小孔径サイズのフィルターの検査のため20 nm以下の粒径を持つ標準粒子や同サイズ領域において粒径分布の高精度に評価された標準粒子を求める声がある。たとえば半導体業界におけるウエハの精製水の作製ではナノ粒子による影響は

甚大であるため、このようなナノ領域における非常に高精度な計測や粒径・粒径分布が値付けされた標準試料は優れた新規高性能フィルター作製のために欠かすことができない。このため目的別のフィルター作製という意味において高精度な粒径・粒径分布計測や粒径分布の値付けされた標準粒子の重要性は極めて高いと考えられている。

3.1.5 インクメーカー

インクジェットプリンターなどのインクは有機・無機顔料を液中に分散させた液が使用されている。このとき使用している顔料の基本的な平均粒径は主に100 nm～200 nmであり、小さいもので50 nm程度である。また平均粒径の最大2.5倍相当の粒径までを含む粒径分布を持つ顔料が実際に使用されるインク材料となる。当粒径・粒径分布はDLSと顕微鏡、パーティクルカウンターで値付けを行っており、それぞれの装置におけるダイナミックレンジを使い分けることにより粒径値を検討している。

しかしながら実際にインクに使用されている顔料濃度での分散液のDLS計測における信頼性の問題や、粒径分布が解析装置に依存して大きく変動してしまうこと、顕微鏡では実際の液中分散状態における粒径を計測していない可能性があることなど問題点は多数であることをインクメーカーはしばしば体験しており、高精度液中粒径・粒径分布計測に対する要望は非常に強い。特に粒径分布が単峰なのか多峰なのかによるインク材料特性への影響が大きく、また同じ単峰分布でもその広さによるインク機能性への影響を重要視している分野であるため高精度粒径分布計測に対する関心は高い。さらに材料メーカーのスタンスとしては、より簡便にかつ高精度に粒径分布を計測することのできる装置開発を強く望んでいる。

3.2 ナノ粒子市場における液中粒径計測

以上調査された結果に示されるようにナノテクノロジー産業では粒径や粒径分布が材料物性と密接な関係があると認識しているが、定性的な粒径・粒径分布情報と材料物性の相関に関する議論に留まっている。これはDLSのように現在汎用性の高い液中粒径計測装置の算出する粒径や粒径分布値が装置メーカーや解析法によって異なるなど、実測される値の信頼性、適応範囲が低いことが最大の要因として挙げられる。

液中粒径計測装置を作製している大手装置メーカー何社かに確認を取ったところ、当問題については既に認識しており、これを解決するための標準物質を実際に欲しているということがわかった。すなわち各装置メーカー

は粒径・粒径分布計測装置・解析ソフトを作成する際、基準となる標準物質を自分で探してこなくてはいけない現状があり、その一方でナノ領域における粒径分布について高精度に値付けされた粒径分布標準試料がほぼ現存していないため、粒径分布標準物質のニーズは極めて高いと考えている。また、装置メーカーは粒径分布標準物質によって正確に粒径分布を測定できるようになった測定機器を将来的に作製、販売することで、社会への還元をイメージしている。この観点から産業技術総合研究所（産総研）としての粒径分布標準物質開発の任務は非常に重大で、将来的なナノテクノロジーの更なる発展に欠かせないものであると考えられる。

4. ナノ粒子粒径分布標準物質の現状とその開発の必要性について

4.1 現在ある粒径ならびに粒径分布標準物質

現在までに供給されている粒径標準物質について表4にまとめた。標準粒子は真密度・粒度分布・粒子形状・化学成分のうちこれら4要素または形状を除く3要素で粒子の特性が決定されている。また、形状についてもポリスチレンラテックス微粒子標準のようにほとんど完全に球形であることが理想的で、クリーンルーム中の浮遊粒子測定器の検定用や電子顕微鏡の倍率の検定、披検物の大きさの比較などに用いられることが一般である。また、このように供給されている標準物質は粉体または液中分散された単分散粒径標準物質（mono）と多分散粒径試料（multi）で構成された粒径分布標準物質の2種類に区別される。

公的機関においてはNational Institute for Standards and Technology(NIST)³⁹⁾、European Commission Joint Research Center Institute for Reference Materials and Measurements (EC JRC IRMM)⁴⁰⁾で共に単分散粒径標準物質と粒径分布標準物質を頒布している。頒布されている標準物質についてみると、サブミクロンオーダーでの単分散粒径標準物質は存在しているが基本的にはミクロンオーダーの単分散粒径標準物質が主流であり、さらにNISTで頒布している粒径分布標準物質はミクロンオーダーのサイズしか存在しておらず、EC JRC IRMMにおいても、その最小値は350 nmであるため、100 nm～100 μmの範囲でしか公的機関による粒径標準物質は網羅されていない。

一方、私的機関⁴¹⁾⁻⁴⁹⁾における単分散粒径標準物質は20 nm付近まで供給されていることに確認されるようにナノ粒子のサイズ領域における標準物質が頒布されていることを示しており、これらの標準粒子はNISTやNMIJ

表4 現在頒布されている粒径ならびに粒径分布標準物質

供給機関	名称・型番	粒径・粒径範囲	材質	分散性の区分	測定方法	トレーサビリティ
	1690	895 nm	ポリスチレンラテックス	mono	レーザー光回折法	—
	1691	269 nm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM	—
	1692, 1961, 1965	2,982-29.64 μm	ポリスチレンラテックス	mono	PDF	—
	1963	100.7 nm	ポリスチレンラテックス	mono	DMA	—
	1964	63.9 nm	ポリスチレンラテックス	mono	DMA	—
NIST (USA)	1021, 1003	2-12, 20-50 μm	ガラスビーズ	multi	レーザー光回折法, ESZ	—
	1004b - 1019b	53-125 - 850-2000 μm	ガラスビーズ	multi	SEM	—
	659	0.2-10 μm	酸化ケイ素	multi	X線透過式 粒度分布測定装置	—
	1978, 1982	0.2-10, 10-150 μm	酸化シリコン	multi	SEM	—
	1984, 1985	9-30, 18-55 μm	酸化タンタル	multi	SEM	—
Duke Scientifics (USA)	3020A-3040A	22 - 41 nm	ポリスチレンラテックス	mono	動的光散乱法	NIST
	3050A-3900A	50 - 903 nm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM	NIST
Poly Sciences (USA)	64004-64120	40 nm - 9 μm	ポリスチレンラテックス	mono	粒度別濃心沈降光透法	NIST
	64130-64235	10 - 175 μm	ポリスチレンラテックス	mono	単一粒子光学検知法	NIST
Bangs Laboratories (USA)	PN02N-PN00N	21nm - 7μm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM, SEM, 動的光散乱法	NIST
	BB01N-BB05N	1-10 - 100-999μm	PMMAビーズ	multi	TEM, SEM, 動的光散乱法	NIST
	SS02N-SA05N	0.16 - 0.54 μm	シリカ	mono	TEM, SEM, 動的光散乱法	NIST
	NT02N-NT40N	40nm - 175μm	ポリスチレンラテックス	mono	単一粒子光学検知法	NIST
Interfacial Dynamics (USA)	S37200-D37472	20nm - 15μm		mono		NIST
Seradyn (Daw Chemical) (USA)	OphBind	83 - 855 nm	ポリスチレンラテックス	mono	動的光散乱法	—
EC JRC IRMM (BEL)	BCR-165 - BCR-167	2 - 9.6 μm	ポリスチレンラテックス	mono		—
	BCR-066 - BCR-132	350-3500nm - 1400-5000μm	ガラスビーズ	multi		—
Magshere (USA)		1 - 26 μm	ポリスチレンラテックス	mono	動的光散乱法	
日本粉体工業技術協会 (JP)	MBP1-10, MBP10-100	1-10, 10-100 μm	ガラスビーズ	multi	加降天秤法	
(財) ファインセラミックスセンター (JP)	RP-1 - RP-5	1 - 20 μm	アルミナ, 酸化ケイ素, 窒化ホウ素, 窒化ケイ素, チタン酸バリウム	multi	レーザー光回折法	
	STADEx	29 - 143 nm	ポリスチレンラテックス	mono	DMA	NMI, NIST
	STADEx	144nm - 2,005μm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM	NMI, NIST
JSR (JP)	DYNOSPHERES	3.21 - 7.123 μm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM	NMI, NIST
	DYNOSPHERES	10.04 - 95.6 μm	ポリスチレンラテックス	mono	OPM	NMI, NIST
Whitehouse Scientific (UK)	MS0009 - MS0589	9.18 - 589 μm	ガラスビーズ	mono	粒度別濃心沈降光透法, SEM	NIST, NPL
	PS180 - PS240	0.1-1 - 800-2000μm	ポリスチレンラテックス	multi	粒度別濃心沈降光透法, SEM	NIST, NPL, BCR
Micromod (GER)	micromer	15nm - 12μm	ポリスチレンラテックス	mono	動的光散乱法	—
	sicstar	50nm - 1.5μm	シリカ	mono	動的光散乱法	—
micro particle GmbH (GER)	MF-ST-2.0 - MF-ST-10.5	2.04 - 10.44 μm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM, SEM, 動的光散乱法, X線透過式 粒度分布測定装置	NIST, BCR
	PS-ST-0.1 - PS-ST-250.0	105nm - 244μm	ポリスチレンラテックス	mono	TEM, SEM, 動的光散乱法, X線透過式 粒度分布測定装置	NIST, BCR

へのトレーサビリティを持っているためナノテクノロジー分野における当該粒径領域標準物質の整備が現在進められていることを示している。しかしながら、ナノ粒子サイズ領域における粒径分布標準物質についてはWhite ScientificでNIST・NPL・BCRトレーサブルな100 nm以上の粒径分布標準物質を頒布しているが、他の粒径分布標準物質は全て比較的大きい粒径範囲における標準物質であるため、ナノテクノロジー分野における粒径分布標準物質の需要を反映していないと考えることができる。

また、標準物質を構成している試料について確認すると、やはり真球性の高いポリスチレンラテックスが単分散粒径標準物質、粒径分布標準物質としての利用率が高く、ミクロンオーダーの粒子サイズ標準物質についてはガラスビーズの需要が高い。

単分散粒径標準物質の粒径の値付けについて着目すると、ミクロンオーダー領域では顕微鏡法による直接観察による値付けが主流で、ナノオーダー領域に関してはDLSや微分型移動度解析装置(Differential Mobility Analyzer : DMA)による間接観察粒径算出が行われている。

一方、粒径分布標準物質についてはTEM, SEM, DMAによる値付けが主流である。しかしながら、上記3種類の方法は液中計測法ではなく、液中での粒子分散状態と気中における粒子分散状態はかならずしも同じとはいえないことから、高精度な液中粒径分布計測法の確立ならびにその液中粒径分布標準物質開発は必須であると考えられる。

4.2 粒径分布標準物質開発

上述の標準物質配備の現状を踏まえ、図5のような粒径分布標準物質開発のスキームと粒径計測の高精度化のスキームを例として挙げた。産総研 高分子標準研究室による高精度粒径分布計測の確立により粒径分布標準物質の開発を行うことで装置メーカーが高精度粒径分布計測の可能な装置開発のきっかけとなる可能性があり、さ

らに共同で新しい粒径分布解析方法の開発に着手することが可能となる。またこれらの開発が最終的には消費者たるナノテクノロジー産業に繋がることとなり、粒径分布標準物質の供給体制の確立は急務であると考えられる。

5. ナノ粒子粒径分布標準物質開発

粒径分布標準物質開発を行うためには、その前段階として高精度な粒径分布計測法の確立が必須となる。そこで高分子標準研究室では流動場分離法に着目した検討を現在行っている。本章ではまず高精度粒径分布計測法の確立に向けた値付け標準装置と現在の取り組みについて記述し、次に粒径分布標準物質の開発における取り組み、展開について記述する。

5.1 値付け標準装置 (FFF-MALS)

図6に高分子標準研究室のFFF装置における装置概略図を示す。本研究に使用するFFF装置はPostnova社製のAF2000 asymmetric flow FFFシステムを使用し、粒子サイズ検出器として静的光散乱法原理に基づいたWyatt社製EOS (HELEOS) システムを接続している。粒子サイズ検出器についてはトルエンによる光学系装置定数の確認を行い、散乱強度が角度によらず一定値となるサイズの小さい試料(たとえば水系ならばBSAモノマー)を用いた光学系アライメントを行っている。また、粒子濃度検出器はUV検出器ならびにRI検出器を使用している。UV検出器では検出波長におけるモル吸光係数が変化しなければ正確な粒子濃度計測可能である。またUV検出器はRI検出器と比較して検出感度が高く安定である。一方RI検出器ではUV吸収のない粒子サンプルの濃度検出器としての利点が生じる一方で、FFFのクロスフローコントロールによる微妙な流れ変化の影響を多大に受けるためデータの取り扱いに十分な検討が必要である。

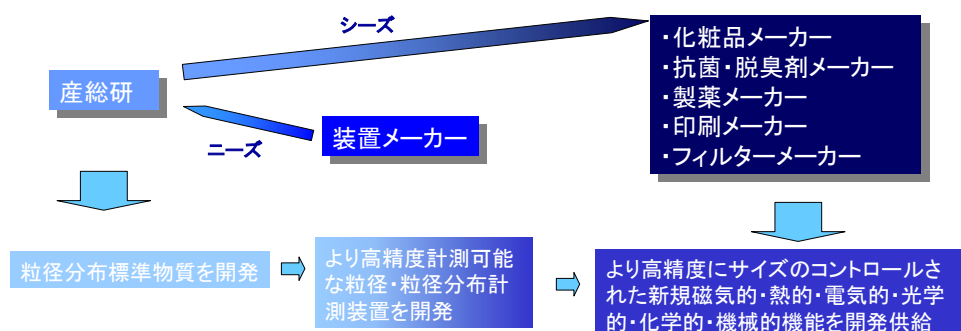


図5 産総研・企業・測定装置メーカーにおける粒径分布標準物質のシーズ・ニーズの関係

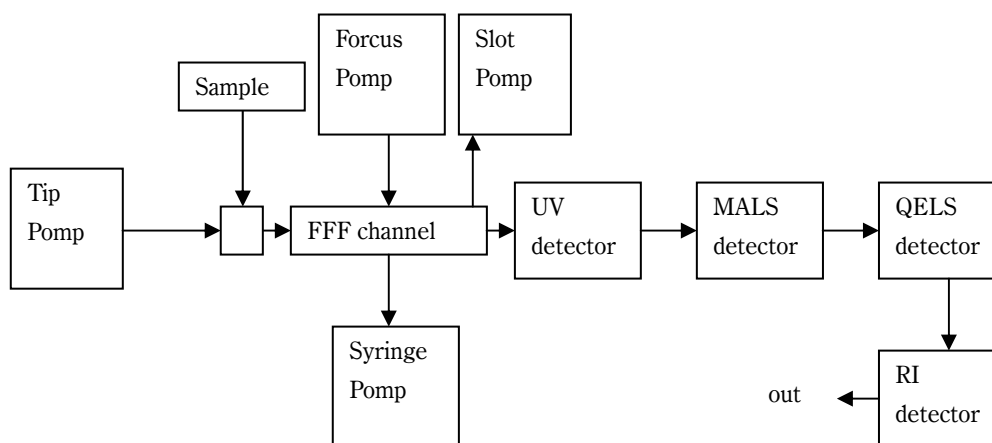


図6 FFF装置における装置概略図

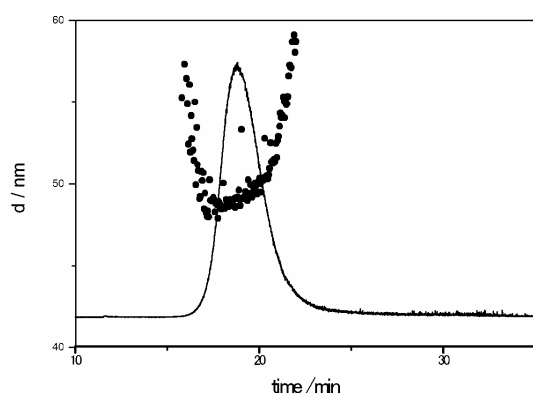
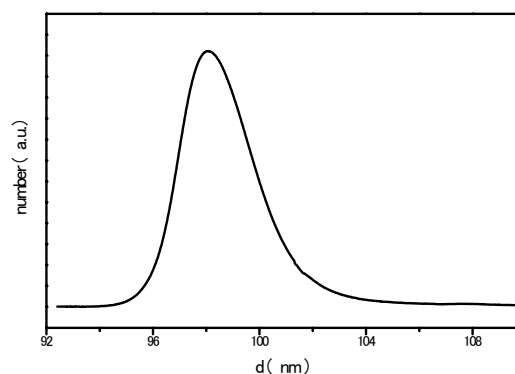
図7a. FFF-MALSによる分級結果. スペクトルは光散乱強度(検出角 90°)のデータをプロットしており, 各流出時間における粒子半径(●)をプロットした.

図7b. FFF-MALS測定結果から算出された粒径分布図.

図7に試験的にJSR社製ポリスチレンラテックス標準粒子(STADEX, SC-0100-D)について, FFFを用いて粒径分布計測を測定した例を示す. 各粒径における粒子濃度はUV検出器により測定し, 平均粒径ならびに粒径分布の標準偏差は真球を仮定することで重量濃度を個数に変換して求めた.

FFF-MALSを用いて求めた粒径分布の標準偏差は2.4 nmであるのに対し, NIMJトレーサブルなDMA計測による値付け結果は2.47 nmであり, ほぼ類似した値を計測できることが証明された. しかしながらFFF自身の分離能についてはチャンネルや条件のさらなる最適化を行うことで, さまざまな粒子について粒径分布が計測できるようになることが期待され, また, 計測された粒径値の信頼性向上のためにも他の検出器(PFG-NMR, DLSなど)による相互比較を行うことで不確かさ評価も含めた検討を

行っていく展開を考えている.

5.2 規粒径分布候補標準物質について

粒径安定性や分散安定性などの観点から標準物質開発には粒子の種類が非常に重要であるため, 今回開発予定の粒径分布候補標準物質としてはポリスチレンラテックスを考えている. これは当粒子が水中で極めて安定に存在しており, 粒子形状が真球体であり剛性が高いことから, 様々な金属粒子やガラス粒子などを含めた標準物質が頒布されている中で目的領域における粒径分布標準物質として最適であると判断されるためである. またラテックス粒子の中には界面活性剤などを使用することにより液中で安定に分散させる例があるが, 作製業者を選定することでこのような分散剤の使用しない粒子分散液を入手することが可能である. このような粒径分布候補標準物質を使用することによってはじめて精密測定と検証実験などを行うことができると考えられる.

また開発する粒径分布標準物質の粒径分布については粒子の該当サイズ領域、分布の形（単峰・多峰）、分布の広さなどを選ぶことによってさまざまなバリエーションを持たせることを考えている。そこでまず初期段階として平均粒径が100 nm付近で粒径分布が単峰である程度広い分布を持つ試料を作製することを始める。これは、このような粒径分布の粒子がFFFによるサイズ分離を検討する上でもっとも適切なサイズ領域であり、一方で粒子作製の面からも作製が比較的容易であることに起因する。当該物質を使用し高精度粒径分布計測法の確立とバリエーションの異なる粒径分布標準物質の開発へと展開し、最終的にはより汎用的な粒径分布の計測法の確立を目指すことが期待できる。

6. 総括

以上、当調査研究ではナノサイズ領域における各種平均粒径計測法および粒径分布計測法の現状と問題点について調査し、社会における正確な粒径分布計測の必要性とそれを解決するための粒径分布標準物質について調査を行った。第2章では概略ではあるが既存の粒径ならびに粒径分布計測について調査し、特に液中粒径・粒径分布計測法における各計測法の長所と問題点について議論し、ナノ粒子粒径計測の高精度化とそのためのナノ粒子粒径分布標準物質の必要性について検討した。第3章では粒径分布計測・粒径分布標準物質のニーズについてナノテクノロジー産業を中心としたアンケート調査を行い、当産業界における液中粒径計測のニーズと、粒径・粒径分布値と材料との関係に基づいた新規材料開発の将来的な展望についての検討を行った。第4章では現存する粒径標準物質ならびに粒径分布標準物質について調査を行い、ナノ領域における粒径分布標準物質が存在しないことを指摘し、その必要性について明らかにした。第5章では粒径分布標準物質開発のための展開について議論を行いその値付け技術開発について考察を行った。今後、粒径ならびに粒径分布計測法の高精度化を進めると共に粒径分布標準物質の開発を進めていく予定である。

7. 謝辞

本調査研究の遂行にあたり、平素よりご指導賜っております衣笠晋一室長をはじめ先端材料科高分子標準研究室の様々な方々の多くの助言をいただきました。また小島勇夫科長には本調査報告書をまとめるにあたり様々なご意見いただきました。さらにナノテクノロジーの動向

調査にあたっては、化粧品親メーカー2社、化粧品原料メーカー2社、製薬会社3社、フィルターメーカー3社、抗菌/脱臭剤メーカー1社、印刷関係会社1社、装置メーカー5社のナノテクノロジー関連企業の営業・研究開発者の方々に様々なコメント・有意義なご意見をいただきました。簡単ではありますがここにて厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 奥山喜久夫：ナノパーティクルテクノロジー，化学工学 11，(2001) 600-6003
- 2) ナノ粒子・超微粒子の新展開（東レリサーチセンター，2007）
- 3) G. Mie：Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen, Ann. Physik 25 (1908) 377
- 4) M. Tanaka：Phthalocyanines - High Performance Pigments with New Applications, High Performance Pigments 263-278 (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2002)
- 5) P. Fischer, T. Eimüller, G. Schütz and G. Denbeaux: Imaging Magnetic Domain Structures with Soft X-Ray Microscopy, Structural Chemistry 14(2003)39-47
- 6) A A Cottey：Band theory of the quantum size effect for a simple model, J. Phys. 4 (1971) 1734-1736
- 7) F. Moresco, G. Meyer, Karl-Heinz Rieder, H. Tang, A. Gourdon, and C. Joachim: Phys. Rev. Lett. 87(2001) 088302-1 - 088302-4
- 8) F M Ohnesorge, J K Hörber, W Häberle, C P Czerny, D P Smith and G Binnig: AFM review study on pox viruses and living cells, Biophys. J. 73(1997)2183-2194
- 9) 椿淳一郎, 早川修: 現場で役立つ粒子径計測技術(日刊工業新聞社, 2001)
- 10) 粒子径計測技術(日刊工業新聞社, 1994)
- 11) 羽田野重信, 森英利, 浅井信義: 凶解粉体技術最前線(工業調査会, 2003)
- 12) K. Ehara, C. Hagwood, K.J. Coakley: Novel method to classify aerosol particles according to their mass-to-charge ratio—Aerosol particle mass analyzer, J. Aerosol Sci. Tech. 31 (1999) 217-234
- 13) 河村清美: レーザーを用いた噴霧粒径測定の実状と課題, 豊田中央研究所R&Dレビュー 28-2, 1993, 1-9
- 14) T. Allen: Particle Size Measurement, 4th ed. (Chapman&Hall, London, UK., 1990)
- 15) G. Fleischer, F. Fajara: In NMR-Basic Principles and

- Progresses (Springer-Verlag, 1994)
- 16) R. L. Hurler, L. A. Woolf. : Self-diffusion in liquid acetonitrile under pressure. J. Chem. Soc., faraday trans. 1., 78 (1982) 2233-38.
 - 17) E. Hawlicka, R. Grabowski, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 94 (1990) 486.
 - 18) E. O. Stejskal, J. E. Tanner, J. Chem. Soc. 42 (1965) 288.
 - 19) H. Y. Carr, E. M. Purcell : Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. Phys. Rev. 94 (1954) 630-38.
 - 20) J. E. Tanner : Use of the Stimulated Echo in NMR Diffusion Studies. J. Chem. Phys. 52 (1970) 2523-26.
 - 21) N. Hedin, T. Y. Yu, I. Furó, Langmuir : Growth of C12E8 Micelles with Increasing Temperature. A Convection-Compensated PGSE NMR Study 16 (2000) 7548-50.
 - 22) H. Kato, T. Saito, M. Nabeshima, K. Shimada, S. Kinugasa : Assessment of Diffusion Coefficients of General Solvents by PFG-NMR; Investigation of the Sources Error J. magn Reson. 180 (2006) 265-272
 - 23) R. Mills : Self-diffusion in normal and heavy water in the range 1-45.deg. J. Phys. Chem. 77 (1973) 685-88.
 - 24) 高分子実験の基礎 (共立出版株式会社, 1994)
 - 25) 高分子の構造 (共立出版株式会社, 1994)
 - 26) 林田和弘, 丹羽猛, 島岡治夫 : 島津評論 48-3(1991) 309-318
 - 27) M. Schimpf, K. Caldwell, J. C. Giddings : Field-Flow Fractionation Handbook (A John Wiley&Sons, Inc., 2000)
 - 28) B. J. Berne, R. Pecora : Dynamic Light Scattering: With Applications to Chemistry, Biology, and Physics (Dover Pubns, 2000)
 - 29) 小林剛: ナノ物質のリスクアセスメント (NTS, 2006)
 - 30) 2007年微粉体市場の現状と将来展望 (富士キメラ総研, 2007)
 - 31) 皮膚の抗老化最前線 (NTS, 2006)
 - 32) 高機能な酸化チタン光触媒 (NTS, 2004)
 - 33) 最新光触媒技術 (NTS, 2000)
 - 34) リポソーム応用の新展開 (NTS, 2005)
 - 35) ナノDDSの取組みの現状と将来展望 (シード・プランニング, 2005)
 - 36) G. Maulucci, M. D. Spirito, G. Arcovito, F. Boffi, A. C. Castellano, G. Briganti : Particle Size Distribution in DMPC Vesicles Solutions Undergoing Different Sonication Times 88(2005)3545-3550
 - 37) S. U. Egelhaaf, E. Wehrli, M. Muller, M. Adrian, P. Schurtenberger : Determination of size distribution of lecithin liposomes: a comparative study using freeze fracture, cryoelectron microscopy and dynamic light scattering 184-3(1996)214-218
 - 38) ろ過滅菌工程バリデーション研究班 : ろ過滅菌工程のバリデーション (薬業時報社, 1985)
 - 39) NIST SRMウェブカタログ <http://srmcatalog.nist.gov>
 - 40) EC JRC IRMM ホームページ <http://www.irmm.jrc.be>
 - 41) Dukeサイエンス社ホームページ <http://www.dukescientific.com/>
 - 42) JSR社ホームページ http://www.jsr.co.jp/pd/fc_pd.shtml#fc_d
 - 43) Polyscience社ホームページ <http://www.polyscience.com/lab/standard.html>
 - 44) Bangs Laboratories社ホームページ http://www.bangslabs.com/index_static.php
 - 45) Invitrogen社ウェブカタログ http://www.invitrogen.co.jp/products/molecularprobe/idc_0507.shtml
 - 46) Whitehouse Scientific社ホームページ <http://www.whitehousescientific.com/>
 - 47) Micromod社ホームページ <http://www.micromod.de/cgi/html.pl?mid=4&pid=4&tpl=p1.tpl&zone=p1>
 - 48) Microparticle GmbH社ホームページ http://www.microparticles.de/certified_particles.html
 - 49) ファインセラミックセンターホームページ <http://www.jfcc.or.jp/>