

細胞内計測を指向した微小有機レーザー素子の精密作製法の開拓

筑波大学 数理物質系 物質工学域
山岸 洋

1. はじめに

有機化学的観点から見ると、細胞は多数の分子やタンパク質を内包する微小な反応容器であり、その内部では組成が絶えず変化する動的な反応系が構築されている。細胞の機能は、分子の種類、局在、濃度といった化学的パラメータによって記述できると考えられ、これらを生きた細胞内でその場観測することができれば、それは分子細胞生物学と有機化学とを結びつける究極的な学問となるであろう。

これまでに、「分子がどこに存在するか」を観測する技術は飛躍的な進展を遂げてきた一方で、「分子がどれほど存在するか」を精密に定量する手法は未だ十分に確立されていない。蛍光の相対的な強度を利用する測定はある程度の定量性を持つものの、光の強度は外部環境に影響されやすいことから、原理的に高精度化が困難であった。そこで本研究では、この限界を超える新たな光プローブとして、レーザー発振を利用する「有機レーザーバイオプローブ」を提案し、その精密設計と機能開拓に取り組む。

2. マイクロレーザーの課題と近年の進歩

マイクロレーザーとは、数 μm スケールの微小共振器からレーザー光を発する光源であり、電気配線を必要とせず極めて小型であるという特長を有する。このような特性から、ディスプレイ素子、光バーコード、さらには高感度分子センサーとして、主に光物理分野において盛んに研究されてきた。特にセンサー応用においては 1 fM ほどの濃度変化をミリ秒オーダーで検出可能であることが報告されている。

近年、このマイクロレーザーを生体内に導入し、蛍光プローブに代わる新たな計測手段として利用する試みが始まっている。しかしながら、現状では GaAs などの無機材料を用いたデバイスが主流であり、生体適合性や分子選択性の観点で課題を抱えている。また、フォトリソグラフィに依存した従来の作製手法では、材料の自由度が著しく制限されていた。

これに対し我々は、溶液プロセスを基盤とする化学的手法により、有機材料からマイクロレーザーを構築するアプローチを提案してきた。超分子集合を利用した手法により、有機色素や高分子からなるマイクロレーザーの作製に成功し、生体分子を含む多様な材料への展開可能性を示した。(Science 2022, JACS 2021, Mater. Chem. Front. 2021, Angew. Chem. Int. Ed. 2020)。さらに、これらの素子は極めて高い感度を有し、ppm 以下のガス分子を検出できることも明らかとなっている。(ACS Appl. Polym. Mater. 2022)。

3. 本研究の目的: 有機マイクロレーザーの精密なサイズ・機能制御

本研究の目的は、有機マイクロレーザーのサイズおよび機能を精密に制御する技術を確立することである。レーザーの発振特性は共振器の形状やサイズに強く依存するため、再現性の高いセンシングを実現するにはサブマイクロスケールでの制御が不可欠である。しかしながら、従来の自己集合プロセスでは粒径分布が大きく、光学特性のばらつきが避けられなかった。この課題を解決するための新たな方法として、本研究ではインクジェットプリンターを用いる有機レーザー素子の作成に取り組んだ。

4. インクジェットプリンターを用いた有機マイクロレーザーの開発

本研究では、研究用途のインクジェットプリンター（マイクロジェット社製）を用い、有機溶媒中に溶解したポリマー溶液を精密に吐出することにより、微小な球状粒子の作製を試みた。具体的には、ポリスチレン（PS）を1,2-ジクロロエタンに溶解し、これを均一な微小液滴として水中へ射出することで、液滴をそのまま固化させる手法を採用した。本手法においては、液滴同士の融合を抑制し、それぞれが一粒ずつの粒子として固化する条件を厳密に最適化することが重要であった。最適化の結果、高い単分散性を有する粒子の作製に成功した。得られた粒子の平均粒径は5.4~14.1 μm の範囲で精密に制御可能であり、ポリマー溶液の濃度を調整することで約0.5 μm ごとのサイズ制御を実現した。サイズ分散度（PDI）は0.02以下、条件によっては0.009程度まで低減でき、従来の自己集合プロセスと比較して著しく高い均一性を示した。

構造評価の結果、得られた粒子は高い球形度と極めて平滑な表面を有することが明らかとなった。このような幾何学的・表面構造は、光を粒子内部に効率よく閉じ込めるために不可欠であり、光共振特性の向上に大きく寄与する。実際に、蛍光色素（BPEA）をドーブした粒子について顕微発光スペクトルを測定したところ、一般的な蛍光バンドに重なる形で周期的かつ鋭いピークが観測された。これらのピークは、ウィスパーリングギャラリモード（WGM）共鳴に由来するものであり、ピーク波長と粒径との関係も理論値とよく一致した。粒径分布の小ささに起因してFSRのばらつきも抑制され、高い再現性を有する光学特性が得られることを確認した。

今回作成した素子は水中環境下においてもWGMピークを明瞭に示した。水中では水の屈折率の影響によりピークの鋭さが若干低下するものの、共鳴ピーク自体は維持されており、光閉じ込めが有効に機能していることが示された。この結果は、本手法により得られた粒子が生体環境下においても安定に動作する光共振器として利用可能であることを示唆している。実際に、PBS緩衝液やタンパク質存在下においても同様の光学応答が確認されており、バイオセンシングへの応用可能性が示された。

さらに本手法は材料適用性の面でも優れており、PSに限らずポリメチルメタクリレート（PMMA）やポリビニルカルバゾール（PVK）など、複数の合成高分子に対して同様に適用可能であった。将来的には機能性分子や生体適合性材料を組み込んだ多様な光機能素子の設計が可能となると期待できる。

5. 内部に液晶構造を有する微細なRGB円偏光発光粒子の合成

本研究では、内部に液晶（LC）構造を有し、RGBのそれぞれに発光する微小粒子を合成し、その発光に液晶構造に起因する円偏光発光（CPL）が生じていることを確認した。CPLとは左回りおよび右回りの電場を示す円偏光発光のことであり、3Dディスプレイ、光通信、情報暗号化などへの応用が期待されている。とりわけ液晶材料は、らせん状の分子配列を形成することで高い偏光特性を示すことが知られているが、固体状態の微小な球状粒子内部における分子配向とCPL特性の関係については十分な理解が得られていなかった。

本研究では、液晶モノマーRM23にキラル添加剤および蛍光色素を組み合わせ、光重合により球状粒子を作製した。得られた微粒子は直径約12 μm の球体で滑らかな表面を有しており、偏光顕微鏡観察から内部に複数の液晶ドメインが存在することが確認された。これらの粒子は円二色性に由来する光学応答を示し、液体への分散状態において $|g_{1\mu\text{m}}| \approx 0.04$ 程度のCPLが観測された。また、キラル添加剤の掌性に応じてCPLの符号が反転することから、分子レベルのキラリティが発光特性に直接反映されていることが明らかとなった。

さらに、ペリレン、BPEA、ポルフィリンといった蛍光色素を導入することで、450~700 nmの広い波長域にわたるCPL発光を実現した。単一粒子に対する顕微CPL測定の結果、 $|g_{1\mu\text{m}}| \approx 0.05$ の値が再現性よく観測された。また、このCPL強度は粒子径に依存せず、均一な光学応答を示すことが明らかとなった。

これらの粒子は観測角度に依存しない等方的なCPL特性を示した。一般に液晶材料のCPL強度は分子のらせん軸と入射光との相対的な角度に依存するが、本系では観測角度を変化させても $|g_{1\mu\text{m}}|$ 値はほぼ一定であった。この挙動は、粒子内部においてらせん構造が一方向に配向しているのではなく、ランダムに配向した複数のドメインとして存在していることに起因すると考えられる。偏光顕微鏡観察および角度依存CPL測定の結果は、このランダム配向モデルと整合している。

また、キラル添加剤を含まない系ではCPLが発現しないことが確認され、らせん構造の形成にキラル分子が不可欠であることが示された。さらに温度依存測定により、約90°CにおいてCPLが消失することが観測された。これは高分子の相転移による液晶構造の消失と対応していた。以上の結果から、光重合と冷却過程においてランダム配向のらせんドメインが生成され、CPLを生み出していることが明らかとなった。このような等方的CPL特性を有する微小発光体は、小型光デバイスや高機能光材料の創製に向けた新たな基盤技術として大きな可能性を有すると考えられる。

6. 有機溶媒の吸着に対して負の膨張を示す多孔性ポリマーの発見

本研究では、有機蒸気の吸着に伴い体積が収縮するという、従来の膨潤とは逆の「負の膨張」を示す多孔性ポリマーを見出した。一般に、多孔性材料への分子吸着は体積膨張を引き起こすことが知られており、とりわけポリマーにおいては分子が高分子鎖間に侵入することで大きな膨潤が生じることが多い。これは密なポリマーのみならず、多孔性のポリマーにおいても同様である。しかし本研究では、メソ孔と柔軟なポリマー骨格を併せ持つ系において、吸着により収縮が誘起される新たな現象を確認した。

エチレングリコールジメタクリレート（EGDMA）を架橋モノマーとし、(+)-リモネンをテンプレートとするエマルジョン重合および光重合によって多孔性の粒子を合成した。テンプレー

ト除去後に窒素吸着測定を行い、比表面積 $193 \text{ m}^2/\text{g}$ 、空隙率約 30%のメソ多孔構造が形成されていることを確認した。後ほど説明する光計測を行うために、蛍光色素 Nile Red を球体に添加している。光励起を行うと、球体からは WGM 共鳴ピークを持つ蛍光が生じる。この WGM ピークは粒径や屈折率の変化に敏感であり、1 ナノメートルほどの精度で粒子サイズの変化をその場観測することが可能である。

得られた粒子をリモネン蒸気に晒しながら WGM ピークを測定したところ、暴露の時間に応じてピークが長波長側へとシフトし、粒子の膨張が示唆された。一方、n-ヘキサンやアルコールなどの蒸気では、初期にわずかな長波長シフトを示した後、顕著な短波長シフトが観測された。この短波長シフトは粒径の減少、すなわち粒子の収縮を意味している。電子顕微鏡観察からも粒子が 2%ほど縮小していることが確認された。さらに窒素吸着測定においても、細孔径および比表面積の減少が観測された。

わずかな長波長シフトと短波長シフトは屈折率変化と粒径変化によって理解できる。蒸気が吸着し始める段階では蒸気分子が孔表面に吸着し、屈折率上昇の効果が支配的となるため長波長シフトが生じる。一方、蒸気が十分に吸着し始めると細孔内部で蒸気分子が凝縮し、形成した液体が細孔壁に対して内向きのラプラス圧を発生させる。この圧力はポリマーの弾性を上回る場合があり、その結果として細孔および粒子全体が収縮し、短波長シフトが引き起こされる。一般的な値から計算したところ、このラプラス圧は約 18 MPa と見積もられ、ポリマーのヤング率と同程度であることから、収縮を誘起するのに十分な大きさであることが示された。

負の膨張における細孔の構造についても検討を行った。非多孔性粒子では負の膨張が見られず、一般的な正の膨張のみが観測されるのに対し、高い多孔性を有する粒子においては収縮が顕著に現れることが明らかとなった。また、架橋密度を低下させたより柔軟なポリマーでは、収縮量が増大することが確認された。この知見は、従来、結晶材料に限られていた負の膨張の概念をポリマー材料へと拡張するものであり、高感度センサーや刺激応答性材料の開発に向けた新たな指針を与えるものと期待される。

7. まとめ

以上のように、本研究では有機材料から作成した微小な球状粒子の光機能に関する研究を展開してきた。特に研究目標としていたサイズ分散の小さな粒子の合成に成功し、論文発表に至ることができた。また、研究の途上でいくつかの興味深い発見を報告している。一つは RGB の円偏光を発する素子、もう一つは「負の膨張」を示す高分子粒子である。特に後者に関しては基礎科学的に興味深い発見であり、今後も広く関連研究を展開したいと考えている。

謝辞

本研究は（公益財団法人）天野工業技術研究所、2025 年研究助成を受けて実施されました。

参考文献

- 1) K.K. Dewi, H. Yamagishi*, W.Y. Heah, S. Kim, A. Kubono, Y. Taniguchi, Y. Yamamoto*
Monodisperse and size-modulable spherical optical resonators from synthetic polymers by inkjet printing toward applications under water
Mater. Adv. **2025**, *6*, 5030–5034. K. Li, C. Fu, H. Yamagishi*, S. Nakayama, W.Y. Heah, Y. Cheng, R. Oda, W. Yospanya, Y. Yamamoto*
- 2) K. Li, C. Fu, H. Yamagishi*, S. Nakayama, W.Y. Heah, Y. Cheng, R. Oda, W. Yospanya, Y. Yamamoto*
Microscopic observations of RGB circularly polarized luminescence from solid microspheres with liquid crystalline molecular order
Sci. Technol. Adv. Mater. **2025**, *26*, 2509486.
- 3) K. Li, H. Yamagishi*, O. Oki, T. Kondo, Y. Yamamoto*
Vapor-Induced Negative Expansion of Porous Cross-Linked Polymers Observed by Optical Resonance
J. Am. Chem. Soc. **2026**, published online.