

平成 25 (2013) 年度 研究成果
特許

特許リスト

特許（全 6 件）

公開番号：特開 2013- 189420

公開日：2013 年 9 月 26 日

発明者：上村大輔、北村誠、ペーター ジェイ シャップ、中野義勝、
丸範人、渡部多恵子

名称：マクロジオライド化合物及びその用途

公開番号：特開 2014- 31353

公開日：2014 年 2 月 20 日

発明者：上村大輔、丸範人、大野修、五十鈴川和人、山田薫

名称：リングピアシクラミドを有効成分とする試薬、及び医薬

出願番号：特願 2014-042177

出願日：2014 年 3 月 4 日

未公開

発明者：上村大輔、阿部孝宏、川添嘉徳、渡部多恵子、鈴木佑太郎、山田薫

名称：N-スルフォニルインドール誘導体化合物およびその用途

出願番号：特願 2014-042178

出願日：2014 年 3 月 4 日

未公開

発明者：上村大輔、阿部孝宏、川添嘉徳、渡部多恵子、鈴木佑太郎、山田薫

名称：N-置換スルフォニルインドール誘導体化合物の新規用途

公開番号：2013-221171

公開日：2013 年 10 月 27 日

発明者：堀 久男

名称：レニウムの回収方法

公開番号：特開 2014-24139

公開日：2014 年 2 月 6 日

発明者：松本 太、小林玄器

名称：「光応答性微小移動体」

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-189420

(P2013-189420A)

(43) 公開日 平成25年9月26日(2013. 9. 26)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| C07D 493/18 (2006.01) | C07D 493/18 CSP | 4C071 |
| A61K 31/35 (2006.01) | A61K 31/35 | 4C086 |

審査請求 未請求 請求項の数 5 書面 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2012-82263 (P2012-82263)
 (22) 出願日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)

(71) 出願人 501081845
 上村 大輔
 神奈川県平塚市土屋2946 神奈川県
 理学部化学科上村研究室内
 (72) 発明者 上村 大輔
 神奈川県平塚市土屋2946 神奈川県
 理学部化学科 上村研究室内
 (72) 発明者 北村 誠
 アメリカ合衆国 96923 グアム マ
 ンジラオユーオージーステーション ユニ
 バーシティ オブ グアム マリンラボラ
 トリー

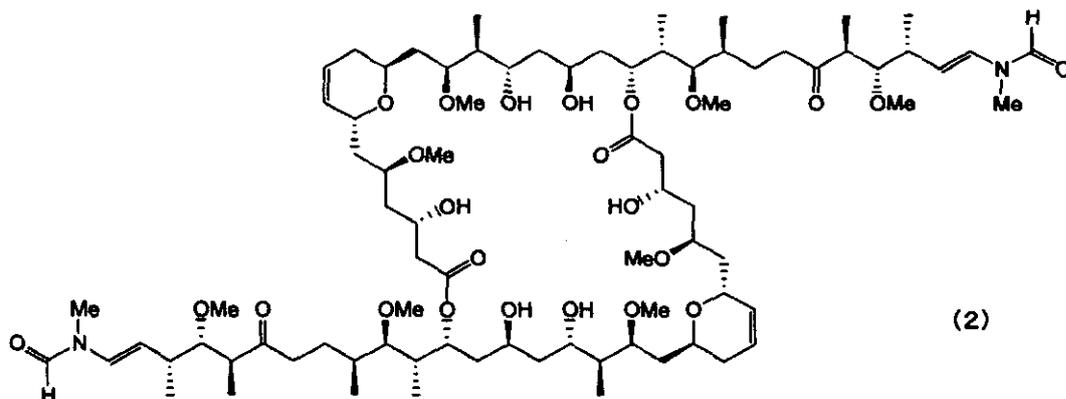
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マクロジオライド化合物及びその用途

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌細胞に対する増殖抑制作用を有する化合物、及びこれを有効成分とする癌治療等に有効な医薬の提供。

【解決手段】 以下の式(2)で表されるマクロジオライド化合物及びこれを有効成分とする癌治療等に有効な医薬。



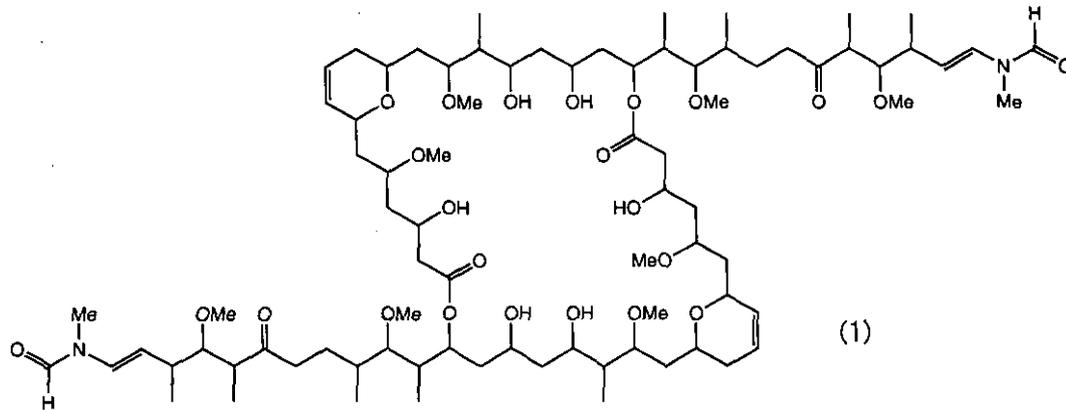
10

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (1)、



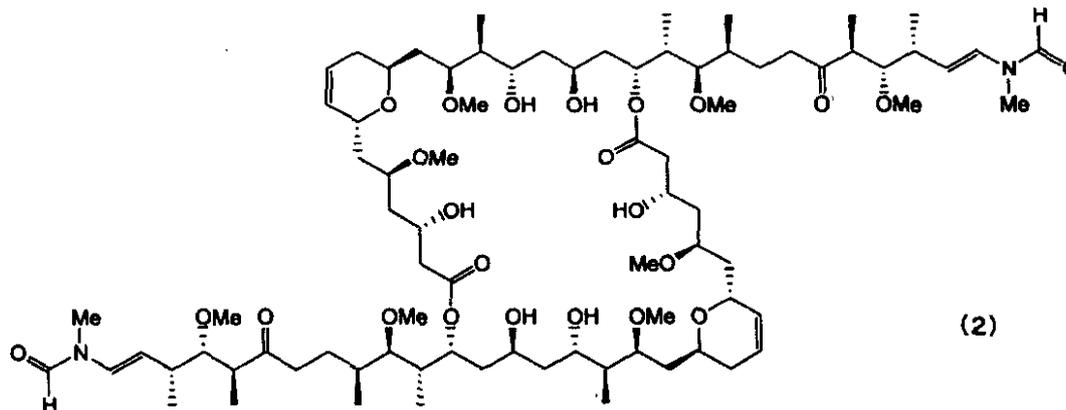
で表されるマクロジオリド化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項 2】

抗癌性を有する、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

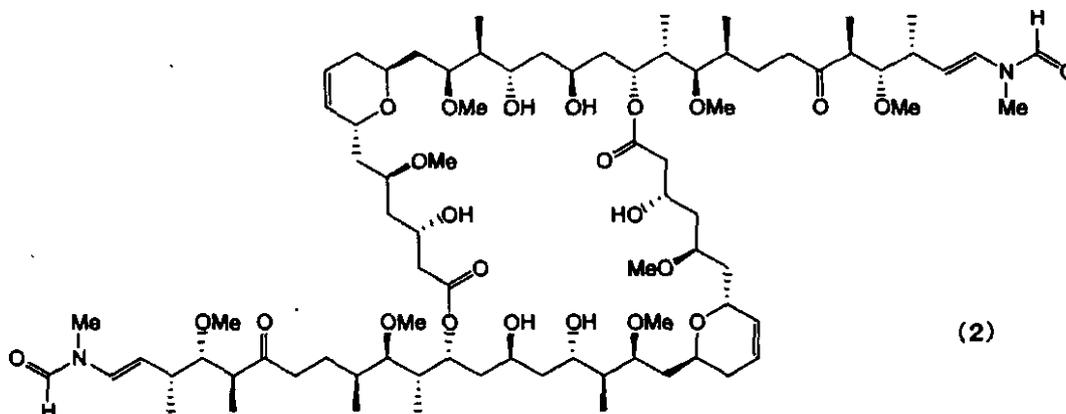
次の式 (2)、



で表されるマクロジオリド化合物。

【請求項 4】

次の式 (2)、



で表されるマクロジオリド化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項 5】

抗癌性を有する、請求項 4 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なマクロジオリド化合物及びこれを有効成分とする医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、抗癌剤を用いる化学療法は外科的療法や放射線療法とともに癌の治療法として重要な位置を占め、種々の抗癌剤が提供されている。抗癌剤の中には、アドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、ハラヴェン等の天然物に由来する抗癌剤が数多く知られている。しかしながら、これまでの抗癌剤は必ずしも満足のいかない治療成績の点や重篤な副作用の点で問題が残っているばかりか多剤耐性の問題などもあるため、更により優れた抗癌剤の出現が求められている。これまでにない新規な構造を有する化合物は新たな作用機構を示し、より有効で、より副作用の少ない薬剤となる可能性が高い。またその作用機構により、抗癌剤以外の医薬としての効果も期待できる。

10

【0003】

本発明のマクロジオリド化合物(1)は、固着サンゴ藻(*crustose coralline algae*、以下CCAと記す。)の1種である*Hydrolithon reinboldii*から単離・構造決定され、六射サンゴの1種である*Leptastrea purpurea*の幼生の着底・変態誘引作用を示すことが報告されている(非特許文献1-3)。しかし、マクロジオリド化合物(1)が癌細胞の増殖を抑制することはこれまでに報告されていない。この化合物と部分的に類似した構造を有する化合物はいくつか報告されており、細胞増殖阻害作用等の生物活性の報告例(非特許文献4-16)もあるが、いずれも骨格構造は全く異なっている。本発明のマクロジオリド化合物(2)は、平面構造のみで表されたマクロジオリド化合物(1)の立体構造を決定したものであり、これまでに報告のない新規化合物である。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0004】

【非特許文献1】*Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 6606-6609.

【非特許文献2】*Pure Appl. Chem.*, 81 (2009) 1093-1111.

【非特許文献3】*Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 86 (2010) 190-201.

【非特許文献4】*Pure & Appl. Chem.*, 58 (1986) 263.

【非特許文献5】*J. Org. Chem.*, 51 (1986) 5300.

【非特許文献6】*Helv. Chim. Acta*, 72 (1989) 237.

40

【非特許文献7】*J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 846.

【非特許文献8】*J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 847.

【非特許文献9】*J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 11020.

【非特許文献10】*J. Nat. Prod.*, 53 (1990) 1533.

【非特許文献11】*J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1360.

【非特許文献12】*J. Biol. Chem.*, 269 (1994) 29710.

【非特許文献13】*Tetrahedron Letters*, 30 (1989) 2963.

【非特許文献14】*Org. Lett.*, 7 (2005) 1375.

【非特許文献15】*J. Org. Chem.*, 68 (2003) 5339.

50

【非特許文献16】 J. Am. Chem. Soc., 128 (2006) 1622.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、新規なマクロジオリド化合物を提供するとともに、これを有効成分とする癌治療に有効な医薬を提供することを目的とする。

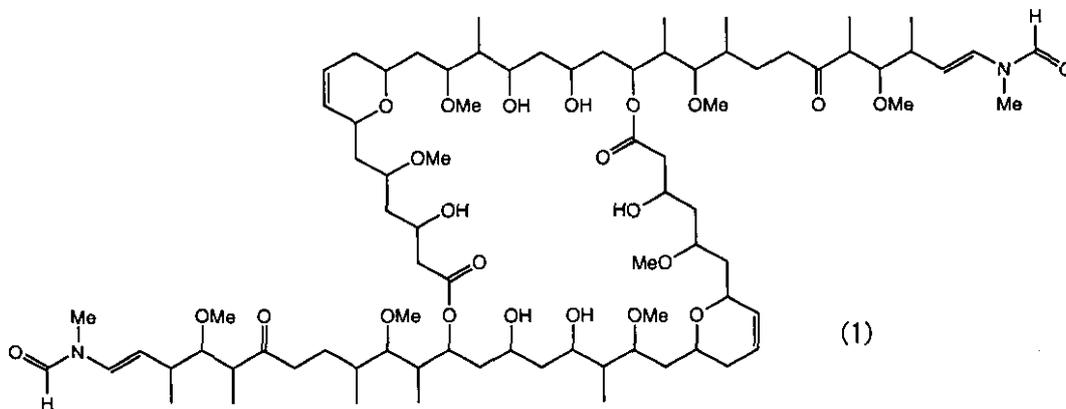
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を重ね本発明に想到したものであり、グアム島近海で採集したCCA (Hydrolithon reinboldii) を抽出、分離精製して得た上記式(1)および(2)で表されるマクロジオリド化合物が、マウス由来B16メラノーマ細胞に対して増殖阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の式(1)

【0007】

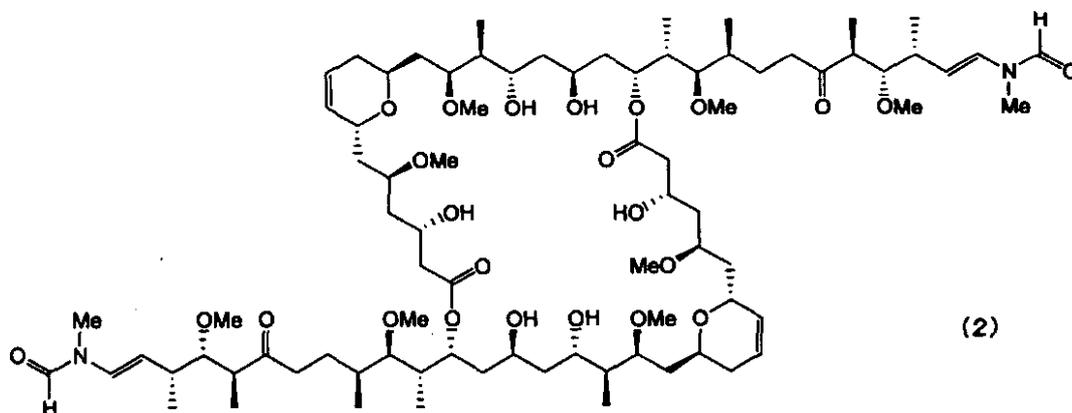


で表されるマクロジオリド化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬に関する(請求項1)。さらに、請求項1の医薬が、特に抗がん剤である医薬に関する(請求項2)。

【0008】

また、次の式(2)

【0009】

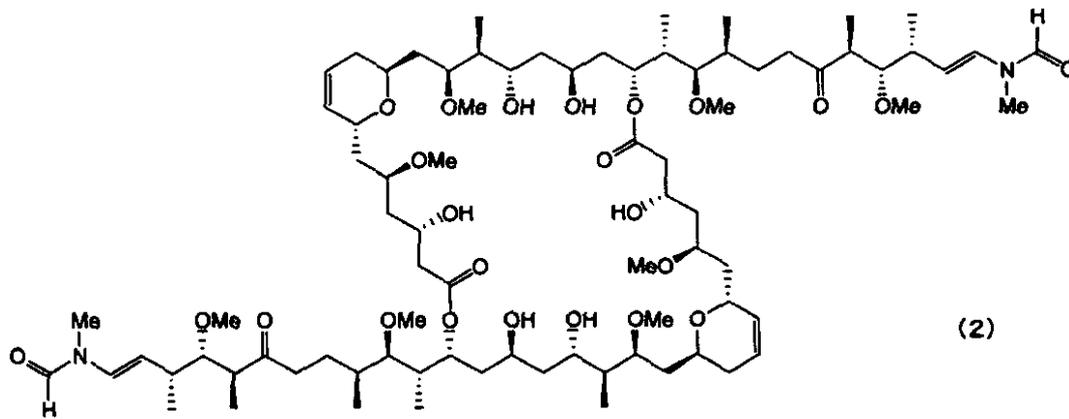


で表されるマクロジオリド化合物に関する(請求項3)。

【0010】

さらに、次の式(2)

【0011】



10

で表されるマクロジオリド化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬（請求項4）、および請求項4の医薬が、特に抗がん剤である医薬に関する（請求項5）。以下、本発明を詳細に説明する。

【発明の効果】

【0012】

本発明は以下の効果を奏する。本発明のマクロジオリド化合物は、B16メラノーマ細胞増殖阻害活性を有し抗癌剤として有用である。医薬としても有用である。また、化学修飾が容易で誘導体を合成しやすいので更に優れた活性を有する抗癌剤を含む医薬の開発が期待できる。

20

【0013】

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明のマクロジオリド化合物（2）の立体構造を決定したNMR-R O E S Y測定及びJ B C A法の結果を表した図である。

【図2】本発明のマクロジオリド化合物（2）によるB16メラノーマ細胞増殖率を表した図である。

【発明を実施するための形態】

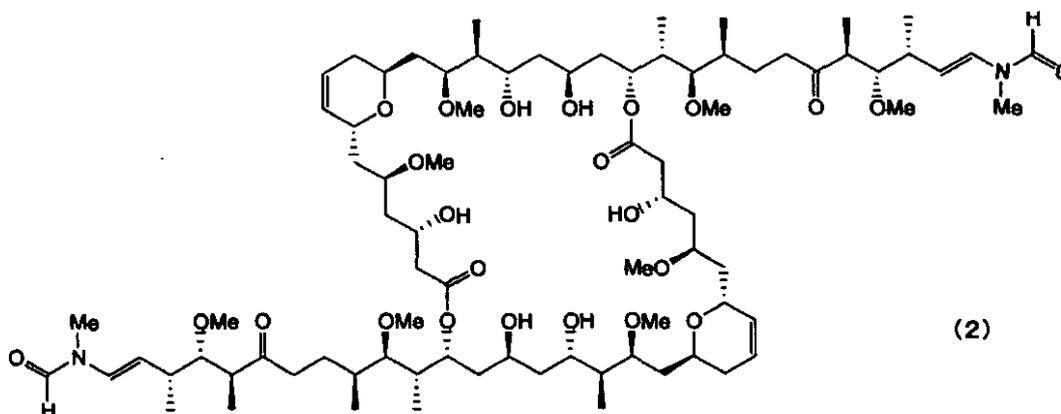
30

【0015】

本発明の上記式（1）または式（2）で表されるマクロジオリド化合物は、例えばグアム島近海で採集した海洋生物、CCA（Hydrolithon reinboldi）を有機溶媒で抽出後、分離精製することにより得られる。また、市販されている試薬を用いて公知の方法により合成して得ることもできる。

【0016】

本発明における上記式（1）に含まれる化合物としては具体的には、



40

50

で表されるマクロジオライド化合物(2)を挙げることができる。

【0017】

本発明の化合物は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤とすることができる。これらの製剤は有効成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

【0018】

経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸などを混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

【0019】

経口投与用の液状製剤を製造するには、有効成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0020】

注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンブールに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

【0021】

直腸投与剤を製造するには、有効成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加湿して熔融し型に流しこんで冷却するか、有効成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。

【0022】

皮膚外用剤を製造するには、有効成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合したのちポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

吸入剤を製造するには、有効成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解又は分散して耐圧容器に充填しエアゾール剤とする。

【0023】

上記構成を有する本発明の薬剤は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則

記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造することができる。

【0024】

本発明の有効成分の投与量は患者の年齢、体重及び病態によって異なるが、通常1日約1mg～1000mgであり、1乃至数回に分けて投与することが望ましい。

【0025】

【実施例】

【0026】

実施例1（マクロジオリド化合物（2）の立体構造決定）

マクロジオリド化合物（2）のNMRスペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ；800MHz、 1
 $^3\text{C-NMR}$ ；150MHz、ROESY；600MHz、J分解HMBC；600MHz、 CD_3OD ）を詳細に解析した。即ち、 $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 、 $^2\text{J}_{\text{CH}}$ 、 $^3\text{J}_{\text{CH}}$ のスピ
ン結合定数およびROESYスペクトルを用いて、相対立体構造について解析した。ROESY
スペクトルによって得られた主なROE相関を図1に示した。 $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 、ROE相関の解
析により得られた相対立体配置に加え、C13～C15位の立体構造については、J分解
HMBCスペクトルの解析により得られた $^2\text{J}(\text{C}-15, \text{H}-14)$ 、 $^3\text{J}(\text{C}-14$
 $-\text{Me}, \text{H}-15)$ 、 $^3\text{J}(\text{C}-14-\text{Me}, \text{H}-13)$ について村田らの報告したJBCA
法（*J. Org. Chem.*, 64（1999）866-876.）を適用し立体配
座を求めた。なお、C3～C22位の相対立体配置とC26～C28位の相対立体配置は
それぞれ独立したものである。

10

【0027】

試験例1（腫瘍細胞増殖阻害活性試験）

検体のマクロジオリド化合物（2）の10mg/mL DMSO溶液を調整した。こ
れを必要に応じてメタノールで希釈し、検体溶液とした。マウス由来メラノーマ細胞であ
るB16細胞を10%のFBSを添加したDMEM培地に加えて、 4×10^4 cells
/mLに調製した細胞懸濁液の200 μL を96穴プレートに播種し、 CO_2 培養器（ CO_2
5%、湿度100%、37 $^\circ\text{C}$ ）で2時間培養した。上記検体溶液を所定の濃度にな
るように添加し、 CO_2 培養器で120時間培養した。MTT比色法により生存細胞数を
計測して、対照群に対する増殖率から50%細胞増殖阻害濃度（ IC_{50} ）を求めたところ、
前記マクロジオリド化合物（2）の IC_{50} は、2.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。（図
2参照）

20

30

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明は、がん細胞に対する増殖抑制作用を有するマクロジオリド化合物を提供する
とともに、これを有効成分とする癌治療に有効な医薬を提供することを目的とする。

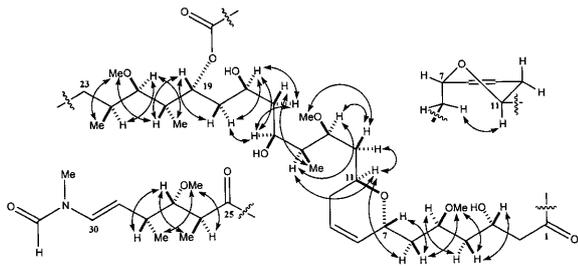
本発明のマクロジオリド化合物は、B16メラノーマ細胞増殖阻害活性を有し抗癌剤
として有用である。また、これまでにない新規な構造を有するため新たな作用機構を示し
、より有効で、より副作用の少ない薬剤となる可能性が高い。またその作用機構により、
抗癌剤以外の医薬としての効果も期待できる。さらに、化学修飾が容易で誘導体を合成し
やすいので更に優れた活性を有する抗癌剤を含む医薬の開発が期待できる。

この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。
特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこ
の発明に含まれる。

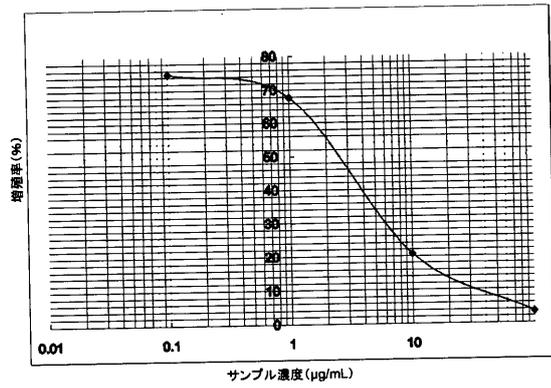
40

本明細書の中で明示した論文などの内容は、その全ての内容を援用によって引用するこ
ととする。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (72) 発明者 ペーター ジェイ シャップ
アメリカ合衆国 96923 グアム マンジラオユーオージーステーション ユニバーシティ
オブ グアム マリンラボラトリー
- (72) 発明者 中野 義勝
沖縄県国頭郡本部町瀬底3422 琉球大学 熱帯生物圏研究センター瀬底研究施設
- (72) 発明者 丸 範人
神奈川県平塚市土屋2946 神奈川大学理学部化学科 上村研究室内
- (72) 発明者 渡部 多恵子
神奈川県平塚市土屋2946 神奈川大学 天然医薬リード探索研究所
- Fターム(参考) 4C071 AA03 BB02 CC14 DD32 EE07 FF33 GG05 HH09 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 CA03 MA01 MA04 NA14 ZB26

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-31353

(P2014-31353A)

(43) 公開日 平成26年2月20日(2014. 2. 20)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 38/00 (2006.01) | A 6 1 K 37/02 Z N A | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 H 0 4 5 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| C 0 7 K 14/195 (2006.01) | C 0 7 K 14/195 | |

審査請求 未請求 請求項の数 7 書面 (全 15 頁)

| | | | |
|-----------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2012-180264 (P2012-180264) | (71) 出願人 | 501081845 |
| (22) 出願日 | 平成24年7月31日 (2012. 7. 31) | | 上村 大輔 |
| | | | 神奈川県平塚市土屋2946 神奈川県大学 理学部化学科上村研究室内 |
| | | (72) 発明者 | 上村 大輔 |
| | | | 神奈川県平塚市土屋2946 神奈川県大学 理学部化学科 上村研究室内 |
| | | (72) 発明者 | 丸 範人 |
| | | | 神奈川県平塚市土屋2946 神奈川県大学 理学部化学科 上村研究室内 |
| | | (72) 発明者 | 大野 修 |
| | | | 神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1 慶應義塾大学工学部化学科 天然物化学 研究室内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リングピアシクラミドを有効成分とする試薬、及び医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 プロテインキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供するとともに、これを有効成分とする研究用試薬及び癌治療等に有効な医薬の提供。

【解決手段】 藍藻（シアノバクテリア）の一種である *L y n g b y a* sp. から単離・構造決定された環状ペプチドであるリングピアシクラミドを有効成分とする研究用試薬及び癌治療等に有効な医薬。

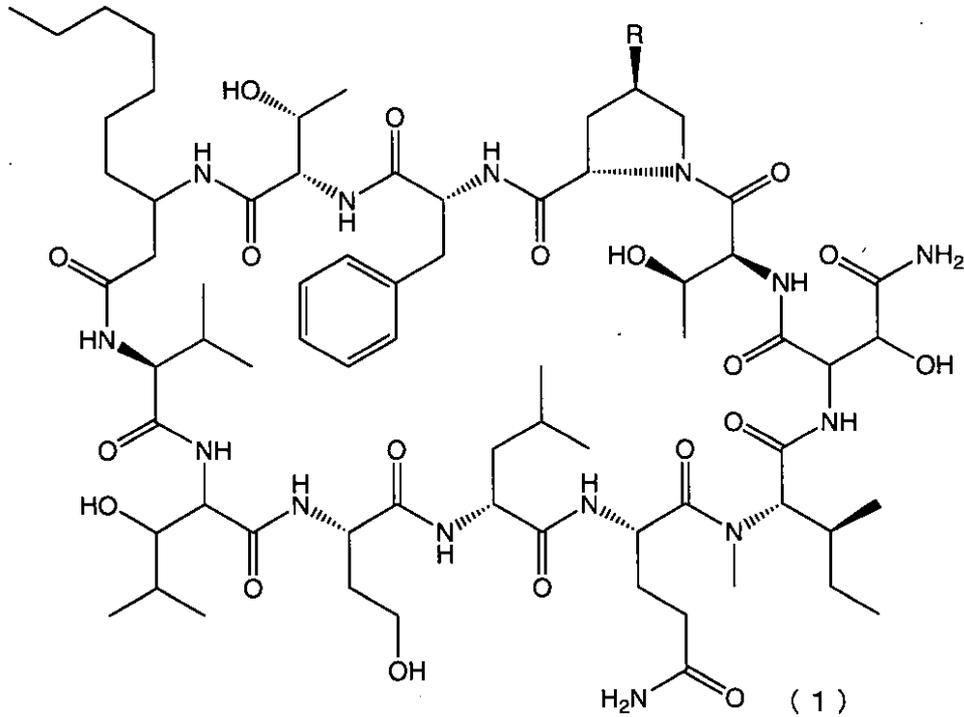
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (1)、

【化 1】



10

20

(式中、Rは水素原子または水酸基を表す。) で表されるリングビアシクラミドを有効成分とする試薬。

【請求項 2】

プロテインキナーゼ阻害性を有する、請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 3】

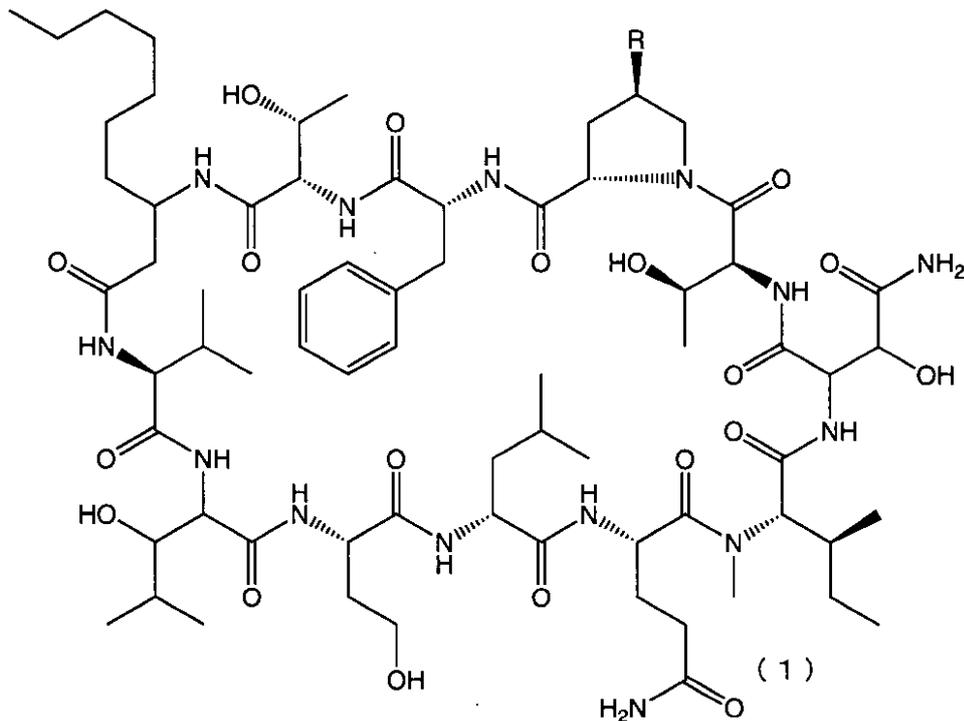
プロテインキナーゼが細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase、ERK) であることを特徴とする請求項 2 に記載の試薬。

30

【請求項 4】

次の式 (1)、

【化 2】



10

20

(式中、Rは水素原子または水酸基を表す。) で表されるリングピアシクラミドを有効成分とする医薬。

【請求項 5】

プロテインキナーゼ阻害性を有する、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

プロテインキナーゼが細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase、ERK) であることを特徴とする請求項 5 に記載の試薬。

【請求項 7】

抗がん性を有する、請求項 4 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、リングピアシクラミド (1、Lyn g b y a c y c l a m i d e A (R = H) または Lyn g b y a c y c l a m i d e B (R = OH)) を有効成分とする試薬と医薬、及びリングピアシクラミド (1) を有効成分とするプロテインキナーゼ阻害剤、リングピアシクラミド (1) を有効成分としてプロテインキナーゼの活性を阻害すること

40

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼ (タンパク質リン酸化酵素) は全身の細胞に広く発現しており、タンパク質分子のセリン、スレオニン、あるいはチロシンにリン酸基を付加する。タンパク質はリン酸化されることにより構造が変化してその酵素活性や細胞内での局在、他のタンパク質との会合状態の変化等を引き起こす。従って、プロテインキナーゼの機能異常は種々の疾病の原因となる。特に細胞の分化増殖や細胞情報伝達機能に重要な役割を担うものであることから、がん細胞の発生、増殖、治療等、様々な観点から広く研究の対象となっ

50

ている。

【0003】

従来より、種々のプロテインキナーゼ阻害剤が報告されており、研究用試薬や抗がん剤として既に使用されているものもあるが、その作用機構や、必ずしも満足のいかない治療成績、重篤な副作用の点で問題が残っているばかりか多剤耐性の問題などもあるため、更により優れた阻害剤の出現が常に求められている。また、これまでにない新規な構造を有する化合物は新たな作用機構を示し、より有効で、より副作用の少ない薬剤となる可能性が高い。またその新たな作用機構により、抗癌剤以外の医薬としての効果も期待できる。

【0004】

本発明のリングピアシクラミド(1)は、本発明者らにより藍藻(シアノバクテリア)の一種である *L y n g b y a* sp. から単離・構造決定された環状ペプチドであり、マウス由来の B16メラノーマ細胞に対して増殖阻害作用を示す一方、小型甲殻類であるブラインシュリンプに対しては毒性を示さないことが報告されている(非特許文献1)。しかし、リングピアシクラミドがプロテインキナーゼを阻害することはこれまでに報告されていない。また、種々のがん細胞に対する増殖阻害活性の現れ方が従来の抗がん剤と異なっていることはこれまでに報告されていない。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】 *T e t r a h e d r o n L e t t e r s*, 51 (2010) 6384 - 6387.

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、プロテインキナーゼ阻害作用を有するリングピアシクラミドを提供するとともに、これを有効成分とする研究用試薬及びがん治療等に有効な医薬を提供することを目的とする。また、従来になく新規な作用機構を有する研究用試薬及びがん治療等に有効な医薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

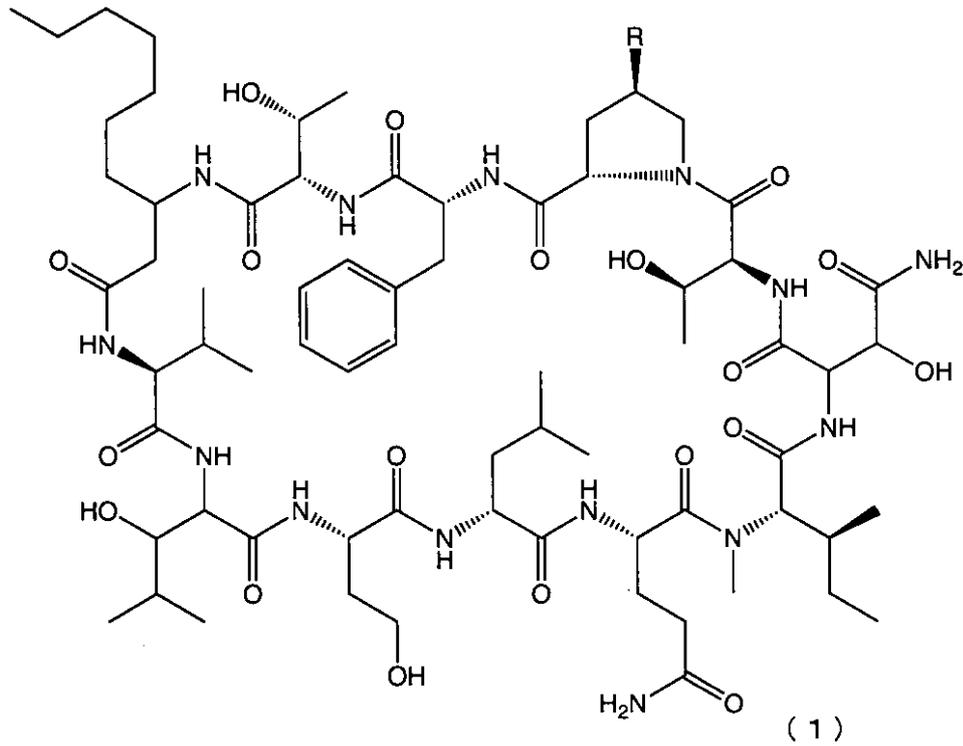
本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を重ね本発明に想到したものであり、沖縄県で採集した藍藻(*L y n g b y a* sp.)を抽出、分離精製して得たリングピアシクラミドが、プロテインキナーゼに対して阻害活性を有すること、種々のがん細胞に対する増殖阻害活性の現れ方が従来の抗がん剤と異なっておりその作用機構が未知のものである可能性が高いことを見出し、本発明を完成した。

30

すなわち、本発明は、次の式(1)

【0008】

【化 1】



(式中、Rは水素原子または水酸基を表す。)で表されるリングビシクラミドを有効成分とする試薬に関する(請求項1)。また、請求項1の試薬が、特にプロテインキナーゼ阻害剤である試薬に関する(請求項2)。さらに、プロテインキナーゼが細胞外シグナル調節キナーゼ(Extracellular Signal-regulated Kinase、ERK)であることを特徴とする請求項2に記載の試薬に関する(請求項3)。

【0009】

また、次の式(1)

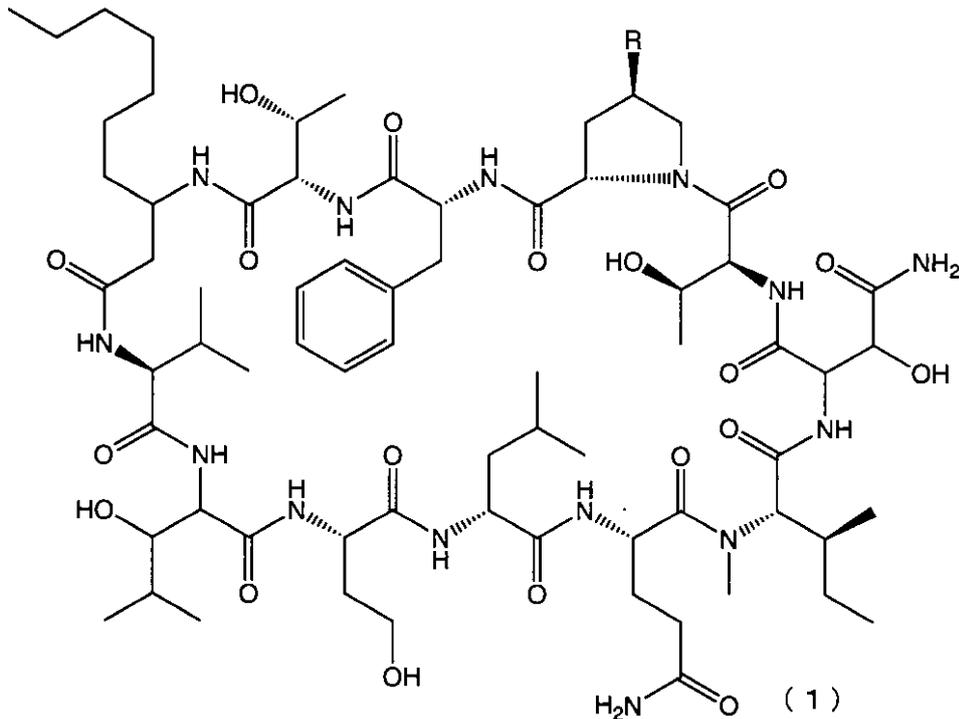
【0010】

10

20

30

【化 2】



10

20

(式中、Rは水素原子または水酸基を表す。)で表されるリングピアシクラミドを有効成分とする医薬に関する(請求項4)。また、請求項4の医薬が、特にプロテインキナーゼ阻害性を有する医薬(請求項5)および、プロテインキナーゼが細胞外シグナル調節キナーゼ(Extracellular Signal-regulated Kinase、ERK)であることを特徴とする請求項5に記載の医薬(請求項6)に関する。さらに、請求項4の医薬が、特に抗がん剤である医薬(請求項7)に関する。

以下、本発明を詳細に説明する。

30

【発明の効果】

【0011】

本発明は以下の効果を奏する。本発明のリングピアシクラミドは、プロテインキナーゼ阻害活性を有し研究用試薬、抗がん剤、医薬として有用である。リングピアシクラミドはこれまでのプロテインキナーゼ阻害剤にない新規な構造を有するため新たな作用機構を示し、より有効で、より副作用の少ない薬剤となる可能性が高い。リングピアシクラミドは種々のがん細胞に対する増殖阻害活性の現れ方が従来の抗がん剤と異なっており、その作用機構が未知のものである可能性が高い。またその作用機構により、抗がん剤以外の医薬としての効果も期待できる。さらに、化学修飾が容易で誘導体を合成しやすいので更に優れた活性を有する抗がん剤を含む医薬の開発が期待できる。

40

【0012】

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明のリングピアシクラミド(1)によるヒト単球性白血病由来細胞株(U937)に対する細胞生存率を表した図である。

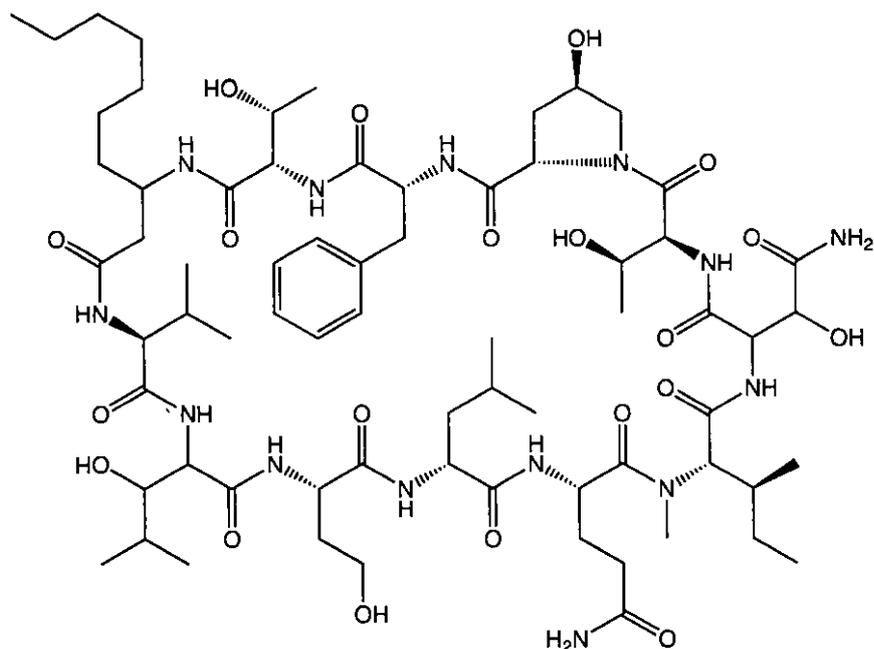
【図2】本発明のリングピアシクラミド(1)によるヒト乳がん由来細胞株(MCF-7)に対する細胞生存率を表した図である。

【図3】本発明のリングピアシクラミド(1)によるヒト子宮頸がん由来細胞株(HeLa)に対する細胞生存率を表した図である。

【図4】本発明のリングピアシクラミドA(1a)のヒト培養がん細胞パネル試験結果をフィンガープリントとして表示したものである。

50

【化 4】



(1b)

10

20

30

40

50

で表されるリングピアシクラミド B (1b) を挙げる事ができる。

【0016】

リングピアシクラミドが阻害作用をしめすプロテインキナーゼとしては、例えば、細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK)、チロシンキナーゼを挙げる事ができる。

【0017】

本発明の化合物を試薬として用いるとは、リングピアシクラミドがプロテインキナーゼ活性を阻害することを利用するものであって、例えば ERK が関与する生体内反応の研究時にその作用を効果的に抑制するための試薬を挙げる事ができる。

【0018】

本発明の化合物を医薬として用いる場合には治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤とすることができる。これらの製剤は有効成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

【0019】

経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸などとを混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができ

る。

【0020】

経口投与用の液状製剤を製造するには、有効成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0021】

注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じ塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

10

【0022】

直腸投与剤を製造するには、有効成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加湿して熔融し型に流しこんで冷却するか、有効成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。

20

【0023】

皮膚外用剤を製造するには、有効成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合したのちポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

吸入剤を製造するには、有効成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解又は分散して耐圧容器に充填しエアゾール剤とする。

【0024】

上記構成を有する本発明の薬剤は、公知の製造法、例えば第16改正日本薬局方製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造することができる。

30

【0025】

本発明の有効成分の投与量は患者の年齢、体重及び病態によって異なるが、通常1日約1mg～1000mgであり、1乃至数回に分けて投与することが望ましい。

【0026】

【実施例】

【0027】

試験例1（リングピアシクラミドのプロテインキナーゼ阻害性試験）

化学療法基盤支援活動の化合物評価（抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価）においてプロテインキナーゼ阻害性試験を行った。NRK細胞を96ウェルプレートにまき込み、3日間培養後、リングピアシクラミドAまたはリングピアシクラミドBを所定濃度になるように添加、3時間処理した後に血小板由来増殖因子（PDGF）で刺激した。電気泳動用サンプルを調製し、リン酸化されたシグナル伝達分子（AKT、ERK、PKD、PLC γ 1、S6 ribosomal protein（S6R））及びホスホチロシン（PY）に対する抗体によるウェスタンブロットを行い、PDGFレセプターからの細胞内シグナル伝達に対する影響を評価した。結果を表1、2に示す。特にリングピアシクラミドAはPDGFレセプターチロシンキナーゼ（PY欄参照）を阻害しない濃度（1 μ M）においても細胞外シグナル調節キナーゼに対して50～80%の阻害（+）が観測された（ERK欄）。

40

【表 1】

リングピアシクラミドA

| 濃度 (μM) | PY | AKT | S6R | ERK | PLC γ 1 | PKD |
|----------------------|----|-----|-----|-----|----------------|-----|
| 10 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1 | - | - | - | + | - | - |

PY, phosphotyrosine; S6R, S6 ribosomal protein; PKD, protein kinase D (PKC μ)

10

【表 2】

リングピアシクラミドB

| 濃度 (μM) | PY | AKT | S6R | ERK | PLC γ 1 | PKD |
|----------------------|----|-----|-----|-----|----------------|-----|
| 10 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1 | - | - | - | - | - | - |

PY, phosphotyrosine; S6R, S6 ribosomal protein; PKD, protein kinase D (PKC μ)

20

【0028】

試験例 2 (リングピアシクラミドのがん細胞増殖阻害活性試験 (U937))

ヒト単球性白血病由来細胞株 (U937) を 100 units/mL ペニシリン、 $100 \mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシンを添加した 10% ウシ胎児血清含有の RPMI-1640 培地に加え、U937 細胞を $6 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ に調整し、24 時間培養した ($5\% \text{ CO}_2$ 、 37°C)。24 時間培養後にリングピアシクラミド A またはリングピアシクラミド B をそれぞれ DMSO に溶解し、所定の濃度 (10 、 5 、 2.5 、 $1 \mu\text{M}$) になるように細胞に添加し、追加培養した。48 時間後に MTT 試薬を加え、4 時間培養して形成されるホルマゼンを $0.04 \text{ M HCl/isopropanol}$ 溶液に溶解し、 570 nm の吸光度で測定することで、細胞増殖抑制活性を求めた。結果のグラフを図 1 に示す。リングピアシクラミド A 及びリングピアシクラミド B は、グラフに示す濃度で U937 細胞の増殖を完全に抑制し、死滅させた。

30

【0029】

試験例 3 (リングピアシクラミドのがん細胞増殖抑制活性試験 (MCF-7))

ヒト乳がん由来細胞株 (MCF-7) を 100 units/mL ペニシリン、 $100 \mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシンを添加した 10% ウシ胎児血清含有の MDEM 培地に加え、MCF-7 細胞を $8 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ に調整し、24 時間培養した ($5\% \text{ CO}_2$ 、 37°C)。24 時間培養後にリングピアシクラミド A またはリングピアシクラミド B をそれぞれ DMSO に溶解し、所定の濃度 (10 、 5 、 2.5 、 $1 \mu\text{M}$) になるように細胞に添加し、追加培養した。48 時間後に MTT 試薬を加え、4 時間培養して形成されるホルマゼンを $0.04 \text{ M HCl/isopropanol}$ 溶液に溶解し、 570 nm の吸光度で測定することで、細胞増殖抑制活性を求めた。結果のグラフを図 2 に示す。リングピアシクラミド A 及びリングピアシクラミド B は、グラフに示す濃度で MCF-7 細胞の増殖を完全に抑制し、死滅させた。

40

【0030】

試験例 4 (リングピアシクラミドのがん細胞増殖抑制活性試験 (HeLa))

ヒト子宮頸がん由来細胞株 (HeLa) を 100 units/mL ペニシリン、 $100 \mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシンを添加した 10% ウシ胎児血清含有の MDEM 培地に加え、HeLa 細胞を $8 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ に調整し、24 時間培養した ($5\% \text{ CO}_2$ 、 37°C)。24 時間培養後にリングピアシクラミド A またはリングピアシクラミド B を

50

それぞれDMSOに溶解し、所定の濃度（10、5、2.5、1 μM）になるように細胞に添加し、追加培養した。48時間後にMTT試薬を加え、4時間培養して形成されるホルマゼンを0.04M HCl/isopropanol溶液に溶解し、570nmの吸光度で測定することで、細胞増殖抑制活性を求めた。結果のグラフを図3に示す。リングピアシクラミド及びリングピアシクラミドBは、グラフに示す濃度でHeLa細胞の増殖を完全に抑制し、死滅させた。

【0031】

試験例5（リングピアシクラミドのヒト培養がん細胞パネル試験）

化学療法基盤支援活動の化合物評価（抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索と評価）においてがん細胞パネルを用いた新規抗がん剤スクリーニングを行った。ヒトがん細胞パネルとは、ヒトがん細胞株39系（肺がん7系、胃がん6系、大腸がん5系、卵巣がん5系、脳腫瘍6系、乳がん5系、腎がん2系、前立腺がん2系およびメラノーマ1系）を用いた薬剤感受性試験によって、新規化合物のがん細胞増殖阻害活性を評価すると同時に、インフォーマティクスによってその化合物の作用メカニズムないし分子標的の予測を行う化合物評価系である。既知の抗がん剤とは異なるユニークな分子標的を持つ化合物を選別する方法として優れている。（癌と化学療法31, 485-90（2004）参照）

10

各がん細胞を96ウェルプレートにまぎ込み、翌日サンプルの溶液を添加、2日間培養後、細胞増殖をスルホローダミンBによる比色定量で測定した。測定したがん細胞株39系の平均薬剤有効濃度に対する個々のがん細胞株の有効濃度偏差を計算し、フィンガープリントとして表示した（図4、5）。これまで測定しデータベース化した約70種類の標準抗がん剤のフィンガープリントと比較することにより、サンプルの作用機作の推定あるいは作用機作の新規性の評価を行った。結果を表3、4に示す。

20

【表3】

リングピアシクラミドA

Parameters of Effective Concentrations and Differential Activity

| | GI50 | | TGI | LC50 |
|-----------------------|-------|-----|-------|-------|
| MG-MID | -6.58 | | -6.22 | -5.82 |
| Delta | 0.26 | | 0.28 | 0.41 |
| Range | 0.99 | | 0.97 | 1.02 |
| Number of False value | High | Low | | |
| | 0 | 0 | | |

30

Results of COMPARE

| Rank | compounds | r | Molecular Target/Drug Type |
|------|-----------|------|--|
| 1 | Cisplatin | 0.54 | DNA Alkylating Drugs; TNFSF6 Expression Inhibitors; BIRC4 Expression Enhancers; Thioredoxin Reductase; Inhibitors Potent anticancer agent that blocks DNA synthesis; Induces apoptosis via p53-dependent and -independent mechanisms; Inhibits X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) expression and activates caspase-3; In certain glioma cell lines, sensitises cells to TNF-α-induced apoptosis (tocris) |

40

50

【表 4】

リングピアシクラミド B

Parameters of Effective Concentrations and Differential Activity

| | GI50 | TGI | LC50 |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| MG-MID | -6.61 | -6.26 | -5.91 |
| Delta | 0.53 | 0.4 | 0.36 |
| Range | 1.21 | 1.06 | 0.99 |
| Number of False value | High | Low | |
| | 0 | 0 | |

10

Results of COMPARE

| Rank | compounds | r | Molecular Target/Drug Type |
|------|-----------|-------|---|
| 1 | Cisplatin | 0.561 | DNA Alkylating Drugs; TNFSF6 Expression Inhibitors; BIRC4 Expression Enhancers; Thioredoxin Reductase; Inhibitors Potent anticancer agent that blocks DNA synthesis; Induces apoptosis via p53-dependent and -independent mechanisms; Inhibits X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) expression and activates caspase-3; In certain glioma cell lines, sensitises cells to TNF- α -induced apoptosis (tocris) |

20

特にリングピアシクラミド B は有効濃度が十分に低く (MG MID < -5)、かつ特定のがん種またはいくつかのがん細胞株に対し顕著な有効性が見られた (Delta ≥ 0.5 かつ Range ≥ 1) ので、有効と評価された。さらに、Compare Result で作用機構が最も似ていた Cisplatin (Rank 1) との相関係数 (r 値) が 0.561 で、新規な作用機構を持つ可能性があるとの評価 (0.5 \leq r < 0.75) に相当した。

30

【産業上の利用可能性】

【0032】

本発明は、プロテインキナーゼ阻害作用を有するリングピアシクラミドを提供するとともに、これを有効成分とする研究用試薬及びがん治療に有効な医薬を提供することを目的とする。

本発明のリングピアシクラミドは、プロテインキナーゼ阻害活性を有し研究用試薬、医薬、抗がん剤として有用である。プロテインキナーゼは生体内に広く分布し、様々な役割を果たすので、生化学、生物学、または医学上重要な研究対象であり、その阻害剤は研究用試薬として有用である。また、プロテインキナーゼ阻害剤はがん治療に有効であることが知られており、ゲフィチニブやイマチニブ等既に臨床に用いられているものもあるが、リングピアシクラミドはこれまでにない新規な構造を有するため新たな作用機構を示し、より有効で、より副作用の少ない薬剤となる可能性が高い。またその作用機構により、抗癌剤以外の医薬としての効果も期待できる。さらに、化学修飾が容易で誘導体を合成しやすいので更に優れた活性を有する抗がん剤を含む医薬の開発が期待できる。

40

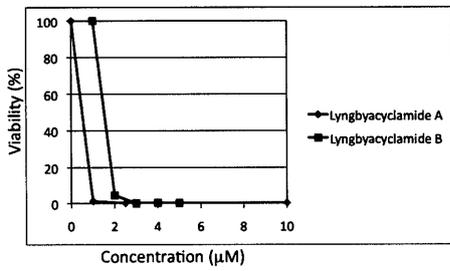
この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

50

本明細書の中で明示した論文などの内容は、その全ての内容を援用によって引用することとする。

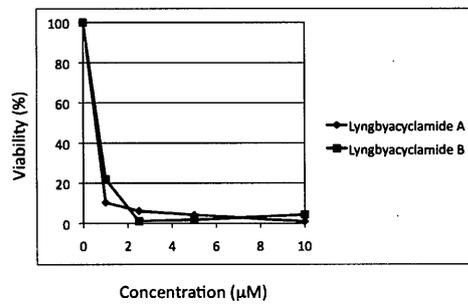
【 図 1 】

U937



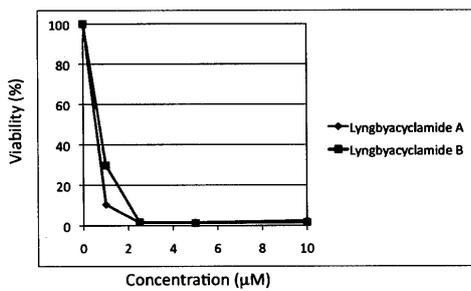
【 図 3 】

HeLa

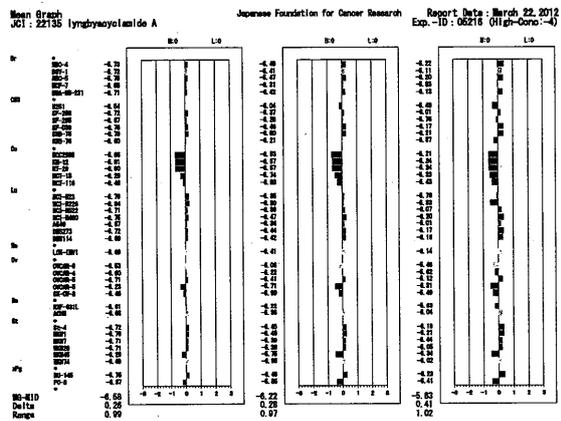


【 図 2 】

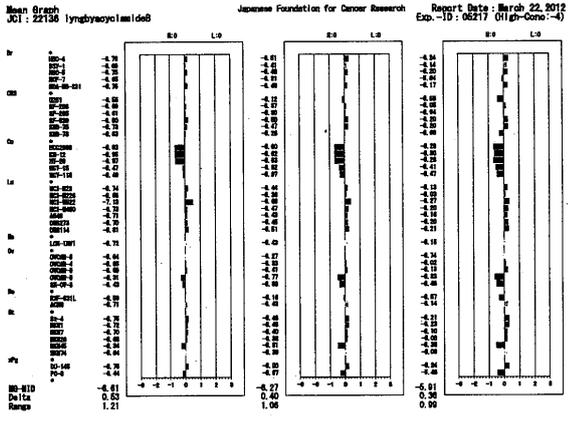
MCF-7



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(72) 発明者 五十鈴川 和人

神奈川県横浜市戸塚区俣野町601 横浜薬科大学 漢方治療学研究室内

(72) 発明者 山田 薫

神奈川県平塚市土屋2946 神奈川大学 天然医薬リード探索研究所内

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA18 BA24 DC32 NA14 ZB261 ZC201

4H045 BA17 CA11 EA20 FA72

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-221171

(P2013-221171A)

(43) 公開日 平成25年10月28日(2013. 10. 28)

| (51) Int. Cl. | | | F I | テーマコード (参考) | | |
|---------------|--------------|------------------|------------|-------------|--|-------|
| C22B | 61/00 | (2006.01) | C22B 61/00 | | | 4D037 |
| C22B | 7/00 | (2006.01) | C22B 7/00 | G | | 4D050 |
| C22B | 3/20 | (2006.01) | C22B 3/00 | G | | 4K001 |
| CO2F | 1/70 | (2006.01) | CO2F 1/70 | A | | |
| CO2F | 1/32 | (2006.01) | CO2F 1/32 | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

| | | | |
|-----------|----------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2012-92514 (P2012-92514) | (71) 出願人 | 592218300 学校法人神奈川大学 神奈川県横浜市神奈川区六角橋3丁目27番1号 |
| (22) 出願日 | 平成24年4月13日(2012. 4. 13) | (74) 代理人 | 100151183 弁理士 前田 伸哉 |
| | | (72) 発明者 | 堀 久男 神奈川県横浜市神奈川区六角橋三丁目27番1号 学校法人神奈川大学内 |
| | | Fターム(参考) | 4D037 AA11 AB08 BA18 BB08 CA02 CA09 4D050 AA12 AB66 BA12 BC09 BD02 CA15 4K001 AA42 BA01 BA20 BA21 BA22 DB16 DB38 |

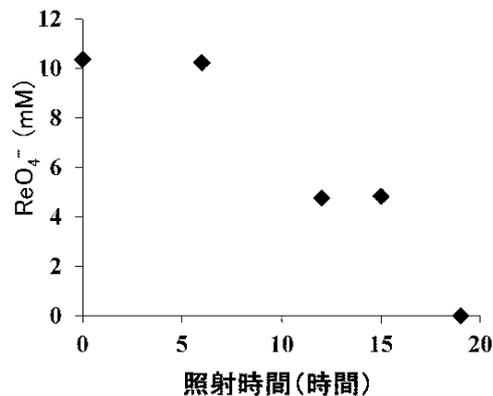
(54) 【発明の名称】 レニウムの回収方法

(57) 【要約】

【課題】レニウムを含む溶液から、簡便な手法で、レニウムを分離させることのできる方法を提供すること。

【解決手段】過レニウム酸イオンを含む溶液に、非共有電子対を有する原子を持つ置換基を備えた化合物を添加する電子供与剤添加工程と、電子供与剤添加工程を経た上記溶液に紫外線を照射することにより、当該溶液に含まれる過レニウム酸イオンの還元体を析出させる紫外線照射工程と、上記紫外線照射工程により析出させた過レニウム酸イオンの還元体を上記溶液から分取する分取工程と、を含むことを特徴とするレニウムの回収方法を用いる。

【選択図】 図1



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-24139

(P2014-24139A)

(43) 公開日 平成26年2月6日(2014.2.6)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| B 8 1 B 5/00 (2006.01) | B 8 1 B 5/00 Z A B | 3 C 0 8 1 |
| B 0 1 J 35/02 (2006.01) | B 0 1 J 35/02 J | 4 G 1 6 9 |
| B 0 1 J 23/42 (2006.01) | B 0 1 J 23/42 M | |

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 16 頁)

| | | | |
|-----------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2012-165065 (P2012-165065) | (71) 出願人 | 592218300 学校法人神奈川大学 神奈川県横浜市神奈川区六角橋3丁目27番1号 |
| (22) 出願日 | 平成24年7月25日 (2012.7.25) | (74) 代理人 | 110000671 八田国際特許業務法人 |
| | | (72) 発明者 | 松本 太 神奈川県横浜市神奈川区六角橋三丁目27番1号 学校法人 神奈川大学内 |
| | | (72) 発明者 | 小林 玄器 神奈川県横浜市神奈川区六角橋三丁目27番1号 学校法人 神奈川大学内 |
| | | Fターム(参考) | 3C081 AA13 BA06 BA11 BA12 BA23 BA50 BA56 BA59 CA15 CA27 CA28 CA29 DA05 DA11 最終頁に続く |

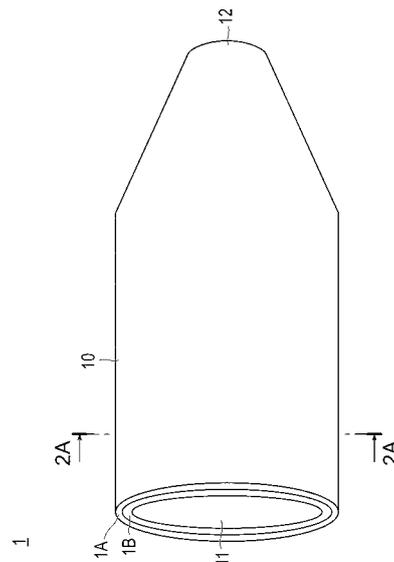
(54) 【発明の名称】 光応答性微小移動体

(57) 【要約】

【課題】 水系で移動可能で、かつ外部操作により移動状態の制御が可能である光応答性微小移動体を提供する。

【解決手段】 光触媒層 1 A と金属層 1 B とを有する積層体から構成され、光 L を光触媒層に照射して発生する泡 B を排出することにより、溶液 F 中を移動する推進力を得る光応答性微小移動体 1 であって、溶液が流通可能な流通部 1 0 と、流通部の一端に設けられる第 1 の流通口 1 1 と、流通部の他端に設けられ、第 1 の流通口の開口面積より小さい開口面積を有する第 2 の流通口 1 2 と、を有し、光照射下において、流通部の内部に流入した溶液と接するよう設けられた金属層と溶液との界面 S で発生した泡を第 1 の流通口から相対的に多く排出することにより推進力を得る光応答性微小移動体。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光触媒層と金属層とを有する積層体から構成され、光を前記光触媒層に照射して発生する泡を排出することにより、溶液中を移動する推進力を得る光応答性微小移動体であって、

前記溶液が流通可能な流通部と、

前記流通部の一端に設けられる第 1 の流通口と、

前記流通部の他端に設けられ、前記第 1 の流通口の開口面積より小さい開口面積を有する第 2 の流通口と、を有し、

光照射下において、前記流通部の内部に流入した前記溶液と接するよう設けられた前記金属層と前記溶液との界面で発生した前記泡を前記第 1 の流通口から相対的に多く排出することにより前記推進力を得る光応答性微小移動体。

10

【請求項 2】

前記泡は水素ガスを含む請求項 1 に記載の光応答性微小移動体。

【請求項 3】

前記光触媒層は、 TiO_2 、 ZnO 、 $SrTiO_3$ 、 $BaTiO_3$ 、 $BaTiO_4$ 、 $BaTi_4O_9$ 、 K_2NbO_3 、 Nb_2O_5 、 Fe_2O_3 、 Ta_2O_5 、 $K_3Ta_3Si_2O_3$ 、 WO_3 、 SnO_2 、 Bi_2O_3 、 $BiVO_4$ 、 NiO 、 Cu_2O 、 RuO_2 、および CeO_2 からなる群から選択される少なくとも 1 種の光触媒成分を含む、請求項 1 または 2 に記載の光応答性微小移動体。

20

【請求項 4】

前記金属層は、 Pt 、 Pd 、 Ru 、 Rh 、 Au 、 Ni 、 $Ni-Mo$ 、 $Ni-Al$ 、 $Ni-Zn$ 、 $Ni-Co-Zn$ 、 WO_3 、 $Ni-Pt$ 、 $Cu-Pt$ 、および $Fe-Pt$ からなる群から選択される少なくとも 1 種の金属または合金を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

【請求項 5】

前記光触媒層の平均膜厚は $1 \sim 30 \mu m$ であって、金属層の平均膜厚は $1 \sim 30 \mu m$ である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

【請求項 6】

前記流通部は、前記第 1 の流通口から前記第 2 の流通口に向かう流通方向に直交する断面形状が閉じた通路を備える請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

30

【請求項 7】

前記流通部は、前記第 1 の流通口から前記第 2 の流通口に向かう流通方向に直交する断面形状が開いた通路を備える請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

【請求項 8】

前記流通部は、受光面積を増やすための鏝部をさらに有する請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

【請求項 9】

前記金属層に界面活性剤が塗布される請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の光応答性微小移動体。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光応答性微小移動体に関する。

【背景技術】

【0002】

マイクロマシンは、微細加工技術を利用して製造されたミクロンオーダーの機械の総称であり、バイオ・医療分野から情報・通信分野などの広汎な領域に応用できるとして近年注目を浴びている。このようなマイクロマシンの例としては、ミクロンオーダーのミラーを静電力で回転させる光スイッチ、マイケルソン干渉計を利用した分解能 10 nm 程度の

40

変位センサ、加速度センサなどのマイクロオーダーの機械だけでなく、バクテリアの推進力を利用した微小回転モーターなどが挙げられる。

【0003】

当該光スイッチは、光通信の分野において光信号のON/OFFや振り分けに、変位センサは、高精度測定が要求されるレンズなどの表面形状の測定に用いられる。また、加速度センサは、自動車のエアバックなどに搭載されている。なかでも、電車や飛行機などの公共の輸送機の自己修復や生体内に入り込み病気の原因を発見・治療を可能にする自立型のマイクロマシンの研究も進められて来ている。このような自立型のマイクロマシンには動力源が必要となるため、非特許文献1のようなグルコースを燃料とした微小回転モーターだけでなく、電気化学反応によって自走可能なマイクロマシンの研究が行われている。これに関連する技術として非特許文献2には、過酸化水素水存在下で電気化学反応によって自走するマイクロマシンが記載されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【非特許文献1】4. Y. Hiratsuka, M. Miyata, T. Tada, and T. Q. P. Uyeda, Micro-rotary motor powered by bacteria, Proc. Nat. Acad. Sci., 103, 13618-13623 (2006).

【非特許文献2】Kalayil Manian Manesh, Maria Cardona, Rodger Yuan, Michael Clark, Daniel Kagan, Shankar Balasubramanian, and Joseph Wang, ACS Nano, 4, 1799-1804 (2010).

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、非特許文献2に記載のマイクロマシンは、移動が過酸化水素水存在下であるという制限が課せられるだけでなく、外部操作によりマイクロマシンの移動状態の制御を行えないという課題がある。

【0006】

本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、水系で移動可能で、かつ外部操作により移動状態の制御が可能である光応答性微小移動体を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記目的を達成する本発明に係る光応答性微小移動体は、光触媒層と金属層とを有する積層体から構成され、光を前記光触媒層に照射して発生する泡を排出することにより、溶液中を移動する推進力を得る光応答性微小移動体であって、前記溶液が流通可能な流通部と、前記流通部の一端に設けられる第1の流通口と、前記流通部の他端に設けられ、前記第1の流通口の開口面積より小さい開口面積を有する第2の流通口と、を有し、光照射下において、前記流通部の内部に流入した前記溶液と接するよう設けられた前記金属層と前記溶液との界面で発生した前記泡を前記第1の流通口から相対的に多く排出することにより前記推進力を得る光応答性微小移動体である。

40

【発明の効果】

【0008】

上記のように構成した光応答性微小移動体であれば、光を光触媒層に照射して溶液内で発生する泡が第1の流通口から相対的に多く排出されることにより推進力を得るため、水系で移動可能である。また、外部操作である光の照射により、泡の発生を制御することができるため、移動状態の制御が可能である。

【0009】

50

光応答性微小移動体であれば、光触媒による水質の浄化を期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明の第1実施形態に係る光応答性微小移動体を示す図である。

【図2】図2(A)は、図1の2A-2A線に沿う断面図であって、図2(B)は、図2(A)の2B-2B線に沿う断面図である。

【図3】マイクロチャンネル内に本発明の第1実施形態に係る光応答性微小移動体を浸漬したときの様子を示す図である。

【図4】本発明の第1実施形態に係る光応答性微小移動体に光を照射したときの様子を示す図である。

10

【図5】本発明の第2実施形態に係る光応答性微小移動体を示す図である。

【図6】図6(A)は、図5のA方向矢視の上下反転図を、図6(B)は、図5のB方向矢視の上下反転図を示す。

【図7】図6(A)の7-7線に沿う断面図である。

【図8】本発明の第2実施形態に係る光応答性微小移動体に光を照射したときの様子を示す図である。

【図9】図9(A)は、本発明の改変例に係る光応答性微小移動体を示す図であって、図9(B)は、図9(A)の正面断面図である。

【図10】本発明のさらに他の改変例に係る光応答性微小移動体を示す図である。

【図11】金属層に界面活性剤が塗布されたときの効果を説明するための図である。

20

【図12】本発明の第2実施形態に係る光応答性微小移動体の製造方法を示す図である。

【図13】実施例において光応答性微小移動体の作製に使用するための装置を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、図面を参照して、本発明の実施形態を説明する。なお、図面の寸法比率は、説明の都合上、誇張されて実際の比率とは異なる場合がある。

【0012】

「光応答性微小移動体」

<第1実施形態>

30

図1は、本発明の第1実施形態に係る光応答性微小移動体1を示す図である。図2(A)は、図1の2A-2A線に沿う断面図であって、図2(B)は、図2(A)の2B-2B線に沿う断面図である。

【0013】

光応答性微小移動体1は、図1及び図2に示されるように、光触媒層1Aと金属層1Bとを有する積層体から構成され、光Lを光触媒層1Aに照射して発生する泡Bを排出することにより、溶液F中を移動する推進力を得る光応答性微小移動体1である(図4参照)。

【0014】

光応答性微小移動体1は、溶液Fが流通可能な流通部10と、流通部10の一端に設けられる第1の流通口11と、流通部10の他端に設けられ、第1の流通口11の開口面積より小さい開口面積を有する第2の流通口12と、を有し、光L照射下において、流通部10の内部に流入した溶液Fと接するよう設けられた金属層1Bと溶液Fとの界面Sで発生した泡Bを第1の流通口11から相対的に多く排出することにより推進力を得る光応答性微小移動体1である。

40

【0015】

流通部10は、図2(A)および(B)に示されるように、第1の流通口11から第2の流通口12に向かう流通方向に直交する断面形状が閉じた通路を備える。具体的には、流通部10は円筒形状を有する。本実施形態における開口面積は、光応答性微小移動体1の内周面で形成される円部の面積である。

50

【0016】

第1の流通口11は、 $0.0005 \sim 0.1 \text{ mm}^2$ （例えば、実施例では 0.07 mm^2 ）程度の開口面積を有することが好ましいが、これに限られない。

【0017】

第2の流通口12は、 $0.0003 \sim 0.01 \text{ mm}^2$ （例えば、実施例では 0.008 mm^2 ）程度の開口面積を有することが好ましいが、これに限られない。

【0018】

次に、本発明の第1の実施形態に係る光応答性微小移動体1の作用を説明する。ここではマイクロチャンネルU内を光応答性微小移動体1が移動するときを例に挙げて説明する。マイクロチャンネルUは、試薬の反応・分析を自動で行うシステムであるマイクロ化学分析システム（ μ -TAS）の内部にある微小な流路である。

10

【0019】

図3は、マイクロチャンネルU内に光応答性微小移動体1を浸漬したときの様子を示す図である。図4は、光応答性微小移動体1に光Lを照射したときの様子を示す図である。

【0020】

まず、図3に示されるように、光応答性微小移動体1を溶液Fで満たされたマイクロチャンネルU内に浸漬させる。マイクロチャンネルUは基板Gによって構成されている。溶液Fは、例えば水系溶液であるが、これに限られず水を含む溶液であればよい。また、基板Gは例えばガラスであるが、これに限られない。

【0021】

次に、図4に示されるように、光応答性微小移動体1の光触媒層1Aに光Lを照射する。なお、図4では理解の容易のため、マイクロチャンネルUは省略されている。光Lは波長が $300 \sim 400 \text{ nm}$ の紫外光である。

20

【0022】

光応答性微小移動体の光触媒層1Aに光を照射すると、水素ガスが発生することが確認されている。このメカニズムは明確にはなっていないが以下のことが考えられる。すなわち、光触媒層1Aに光Lが照射されると、光励起により正孔と電子とが生成されるため、正孔や電子が光触媒層1A表面近傍の水や溶質を酸化または還元する。この際、正孔は水溶液中の水に含まれる OH^- を酸化してヒドロキシラジカルを、伝導帯電子は溶存 O_2 を還元して O_2^- （スーパーオキサイドアニオン）などの活性酸素種を生成し、その結果、水の酸化反応により生成された e^- （電子）が光触媒層1Aから金属層1Bへ移動することにより、金属層1B表面で水溶液中の H^+ イオンを還元することで水素ガスが生じると考えられる。

30

【0023】

したがって、金属層1Bと溶液Fとの界面S近傍で、水素ガスを含む泡Bが発生する。そして、第1の流通口11の開口面積は第2の流通口12の開口面積より大きいため、泡Bは第2の流通口12よりも第1の流通口11から第1の向きV1に多く排出され、この反動によって光応答性微小移動体1は第2の向きV2に推進力を得て、第2の向きV2に移動すると考えられる。

【0024】

以上のように、第1の実施形態によれば、光Lを光触媒層1Aに照射して溶液F内で発生する泡Bが第1の流通口11から相対的に多く排出することにより推進力を得るため、水系で移動可能である。また、外部操作である光Lの照射により、泡Bの発生を制御することができるため、照射される光に応答して移動状態の制御が可能である。よって、光Lを照射しない場合は、光触媒層1Aで酸化反応が起こらないことに起因して水素ガスが発生しないため、本発明の微小移動体の自立移動が停止される。

40

【0025】

さらに、光Lを光触媒層1Aに照射することで、上記の反応で生じた活性酸素種によって、光応答性微小移動体1の周辺の溶質（菌、ウイルス、または有機物）を分解できるため、マイクロチャンネルU内を洗浄できると考えられる。

50

【0026】

したがって、上述したメカニズムから、本発明に係る溶液Fは水溶液であることが好ましい。また、水素ガスは水系の溶液Fよりも比重が小さく、第1の流通口から排出された泡Bは水面に移動するため、泡Bの発生が視認可能である。

【0027】

本発明に係る光触媒層1Aに使用される光触媒の材料は、 TiO_2 、CdS、 $SrTiO_3:Cr$ 、Sbドープ、 $AgInZn_7S_9$ 、 ZnO 、 $SrTiO_3$ 、 $BaTiO_3$ 、 $BaTiO_4$ 、 $BaTi_4O_9$ 、 $ZnS:Cu$ ドープ、 $ZnS:Ni$ ドープ、 K_2NbO_3 、 Nb_2O_5 、 Fe_2O_3 、 Ta_2O_5 、 $K_3Ta_3Si_2O_3$ 、 WO_3 、 SnO_2 、 Bi_2O_3 、 $BiVO_4$ 、 NiO 、 Cu_2O 、 RuO_2 、および CeO_2 からなる群から選択される少なくとも1種の光触媒成分を含むことが好ましく、CdS、 $SrTiO_3:Cr$ 、Sbドープ、 $AgInZn_7S_9$ 、 $ZnS:Cu$ ドープ、 $ZnS:Ni$ ドープ、および TiO_2 からなる群から選択される少なくとも1種の光触媒成分を含むことがより好ましい。

10

【0028】

本発明に係る光触媒層1Aの製造方法に使用される材料の形態は特に制限されることはなく、フィラー状、粒子状など挙げられ、粒子状のものが好ましい。粒子状の光触媒の平均粒径（一次粒子）は、10～30nmが好ましい。

【0029】

当該光触媒の平均粒径の測定方法は、電子顕微鏡観察による相加平均や光散乱など種々の公知の方法で行うことができるが、本発明では電子顕微鏡観察による相加平均により計測している。

20

【0030】

また、本発明に係る光触媒層1Aの平均膜厚は1～30 μm であることが好ましい。本発明における平均膜厚の測定方法としては、電子顕微鏡による断面観察である。

【0031】

本発明に係る金属層1Bは、水素に還元できる金属で形成されていればよく、本発明に係る金属層1Bに使用される金属の材料は、水素発生過電圧が小さい金属が好ましく、具体的には、Pt、Pd、Ru、Rh、Au、Ni、Ni系合金、 WO_3 、 $Cu-Pt$ 、および $Fe-Pt$ からなる群から選択される少なくとも1種の金属または合金を含むことがより好ましく、Pd、Rh、Ni、Ni-Mo、Ni-Al、Ni-Zn、Ni-Co-Zn、Ni-PtおよびPtからなる群から選択される少なくとも1種の金属または合金を含むことがより好ましい。水素生成を考えるならPtが断然よく、次にPd、Rhなどは生成量が多く、また、コスト面を考えるとNi系の合金が好ましい。

30

【0032】

また、本発明に係る金属層1Bの平均膜厚は1～30 μm であることが好ましい。

【0033】

本発明に係る金属層1Bと光触媒層1Aとの好適な組み合わせは、金属層1BがPtであり、かつ光触媒層1Aが TiO_2 との組み合わせ、金属層Pt/光触媒層CdSの組み合わせ、Pt/ $SrTiO_3:Cr$ 、Sbドープの組み合わせ、金属層Pt/光触媒層 $ZnS:Cu$ ドープの組み合わせ、金属層Pt/光触媒層 $ZnS:Ni$ ドープの組み合わせ、金属層Pt/光触媒層 $AgInZn_7S_9$ の組み合わせである。

40

【0034】

Ptは最も水素ガスを水素イオンから還元反応で生成しやすい電極触媒能を有し、 TiO_2 は強い酸化性能を持ち、安定で分解対象を選ばず、有機塩素化合物でも炭酸ガスと塩素まで完全に分解でき、二次汚染の心配もないため特に好ましい。またその他の組み合わせは、水素をより多く生成する観点から好ましい。

【0035】

また、流通部10は、第1の流通口11から第2の流通口12に向かう流通方向に直交する断面形状が閉じた通路を備えるために、流通部10において泡Bが漏れることがなく

50

、効率的に光応答性微小移動体 1 を移動させることができる。

【0036】

また、図 4 に示されるように、第 2 の流通口 1 2 の近傍がテーパ形状 T を有しているために、テーパ形状 T の界面 S で発生する泡 B を第 1 の向き V 1 にガイドすることができる。

【0037】

また、光 L の強度によって、泡 B の発生量を制御でき、光応答性微小移動体 1 の移動速度を制御することができると考えられる。

【0038】

<第 2 実施形態>

次に、本発明の第 2 の実施形態を説明する。第 1 の実施形態と共通する部分は説明を省略し、第 2 の実施形態のみに特徴のある箇所について説明する。図 5 は、本発明の第 2 実施形態に係る光応答性微小移動体 2 を示す図である。図 5 では、理解の容易のため、水面に浮かぶ状態に対して上下が反転されている。図 6 (A) は、図 5 の A 方向矢視の上下反転図を、図 6 (B) は、図 5 の B 方向矢視の上下反転図を示す図である。図 7 は、図 6 (A) の 7-7 線に沿う断面図である。

【0039】

本発明の第 2 の実施形態に係る光応答性微小移動体 2 は、図 5, 6, 7 に示されるように、光触媒層 2 A と金属層 2 B とを有する積層体から構成され、光 L を光触媒層 2 A に照射して発生する泡 B を排出することにより、溶液 F 中を移動する推進力を得る光応答性微小移動体 2 である。

【0040】

光応答性微小移動体 2 は、溶液 F が流通可能な流通部 2 0 と、流通部 2 0 の一端に設けられる第 1 の流通口 2 1 と、流通部 2 0 の他端に設けられ、第 1 の流通口 2 1 の開口面積より小さい開口面積を有する第 2 の流通口 2 2 と、を有し、光 L 照射下において、流通部 2 0 の内部に流入した溶液 F と接するよう設けられた金属層 2 B と溶液 F との界面 S 1 で発生した泡 B を第 1 の流通口 2 1 から相対的に多く排出することにより推進力を得る光応答性微小移動体 2 である。

【0041】

流通部 2 0 は、図 5, 6 に示されるように、第 1 の流通口 2 1 から第 2 の流通口 2 2 に向かう流通方向に直交する断面形状が開いた通路を備える。具体的には、流通部 2 0 は略トンネル形状を有する。本実施形態に係る開口面積は、金属層 2 B の下部同士を結ぶ直線と金属層 2 B の内周とで形成されるトンネル部の面積である。

【0042】

流通部 2 0 は、受光面積を増やすための鏝部 2 3 をさらに有する。鏝部 2 3 は、流通部 2 0 の側面に設けられており、光触媒層 2 A と金属層 2 B とを有する積層体である。

【0043】

第 1 の流通口 2 1 は、0.0005 ~ 0.1 mm² 程度の開口面積を有することが好ましいが、これに限られない。

【0044】

第 2 の流通口 2 2 は、0.0003 ~ 0.01 mm² 程度の開口面積を有することが好ましいが、これに限られない。

【0045】

次に、本発明の第 2 の実施形態に係る光応答性微小移動体 2 の作用を説明する。第 1 の実施形態と同様に、マイクロチャンネル U 内を光応答性微小移動体 2 が移動するときを例に挙げて説明する。

【0046】

図 8 は、光応答性微小移動体 2 に光 L を照射したときの様子を示す図である。

【0047】

まず、第 1 実施形態と同様に、光応答性微小移動体 2 を溶液 F で満たされたマイクロチ

10

20

30

40

50

チャンネルU内に浸漬させる。

【0048】

次に、図8に示されるように、光応答性微小移動体2の光触媒層2Aに光Lを照射する。なお、図8では理解の容易のため、マイクロチャンネルUは省略されている。

【0049】

光触媒層2Aに光Lが照射されると、第1実施形態と同様の原理により、金属層2Bと溶液Fとの界面S1で、水素ガスを含む泡Bが発生する。そして、図5に示されるように、第1の流通口21の開口面積は第2の流通口22の開口面積より大きいため、泡Bは第2の流通口22よりも第1の流通口21から第1の向きV1に多く排出され、この反動によって光応答性微小移動体2は第2の向きV2に推進力を得て、第2の向きV2に移動すると考えられる。

10

【0050】

以上のように、第2の実施形態によれば、光Lを光触媒層2Aに照射して溶液F内で発生する泡Bを第1の流通口21から相対的に多く排出することにより推進力を得るため、水系で移動可能である。また、外部操作である光Lの照射により、泡Bの発生を制御することができるため、移動状態の制御が可能である。すなわち、光Lを光触媒層2Aに照射することで、上述の第1実施形態と同様に、光触媒層2Aで酸化反応により生じた e^- （電子）が金属層2Bに移動して、当該金属層2B表面で溶液中の H^+ を還元して水素ガスを生じる泡が生成されるという反応が起きるため、照射される光に応答して移動状態の制御が可能である。そのため、光Lを照射しない場合は、光触媒層2Aで酸化反応が起こらないことに起因して泡Bが発生しないため、本発明の微小移動体の自立移動が停止される。

20

【0051】

さらに、光Lを光触媒層2Aに照射することで、上記の化学反応で生じた活性酸素種によって、光応答性微小移動体1の周辺の溶質（菌、ウイルス、または有機物）を分解できるため、マイクロチャンネルU内を洗浄できると考えられる。

【0052】

また、流通部20は、第1の流通口21から第2の流通口22に向かう流通方向に直交する断面形状が開いた通路を備えるために、水面に浮遊させることができ、光Lを効率的に照射することができる。

30

【0053】

また、流通部20は、受光面積を増やすための鏝部23をさらに有するため、光触媒層2Aによる水の酸化反応がより多く生じ、泡Bの発生量が增大することによって、より大きな推進力を得ることができる。

【0054】

なお、後述の製造方法により作製された本発明に係る光応答性微小移動体1、2の流通方向の長さは50～300 μm である。また、第2実施形態における光応答性微小移動体2の幅は50～300 μm であって、重量の観点から50～100 μm であることがより好ましい。また、第2実施形態における光応答性微小移動体2において、第1の流通口21の幅は20～80 μm であって、第2の流通口22の幅は5～15 μm である。

40

【0055】

<変更例>

本発明の第1実施形態では、図4に示されるように、第2の流通口12の近傍で界面Sがテーパ形状Tを有していたが、図9に示されるように、段差形状であってもよい。当該段差形状は後述の製造方法によって作製される。

【0056】

また、本発明の第1実施形態では、流通部10は円筒形状であったが、図10に示されるように、断面が矩形形状であってもよい。当該形状は後述の製造方法によって作成される。

【0057】

50

また、本発明の第1実施形態及び第2実施形態の金属層1B、2Bに界面活性剤が塗布されてもよい。金属層1B、2Bに界面活性剤が塗布されると、界面S、S1で発生される泡Bの大きさを制御することが可能である。このため、例えば図11に示されるように、第1の流通口11の高さH1を泡Bの外径Dより大きく設定し、第2の流通口12の高さh1を泡Bの外径Dより小さく設定することにより、泡Bをすべて第1の流通口11から排出させることができ、効率的に光応答性微小移動体1を移動させることができる。

【0058】

また、本発明の第2実施形態では、鍔部23は光触媒層2A及び金属層2Bの積層体であったが、光触媒層2Aのみの単層であってもよい。

【0059】

さらに、本発明の第1実施形態および第2実施形態では、光触媒層1A、2Aと金属層1B、2Bとの2層の積層体であったが、この光触媒層1A、2Aと金属層1B、2Bとの間に、機械的強度の向上および導電性の付与の観点から支持層を設けてもよい。

【0060】

当該支持層に使用される材料としては、機械的強度がありある程度の延性を示す金属が好ましく、具体的には、Au、Ni、およびCuからなる群から選択される少なくとも1種の金属、または公知の磁性金属が挙げられる。Au、Ni、およびCuなどの金属であればある程度の機械的強度が期待され、磁性金属であればマイクロ構造体の回収が容易になると考えられる。当該支持層の平均厚みは、10～20 μ m程度あればよい。

【0061】

「光応答性微小移動体の製造方法」

本発明に係る光応答性微小移動体1、2の製造方法は、対向する二面の面積が相違する流通部形成型を成形する工程(1)と、当該流通部形成型の側面部の露出面を覆うよう金属層1B、2Bを形成する工程(2)と、前記金属層上に光触媒層1A、2Aを形成する工程(3)と、前記流通部形成型を酸で除去する工程(4)と、を含む。また、必要により工程(2)と工程(3)との間に、金属層上に支持層を設けてもよい。

【0062】

以下、各工程について詳説する。

【0063】

(工程(1))

本発明に係る光応答性微小移動体1、2の製造方法は、対向する二面の面積が相違する流通部形成型を成形する工程(1)を備える。当該流通部形成型の形状は、対向する二面の面積が相違するものであり、円錐台、略円錐台、角錐台などが挙げられ、側面の一部が基板上に一体成型されていてもよい。

【0064】

当該流通部形成型の成形方法としては、基板上にフォトリソグラフィ技術を用いて形成する方法や、線材の先端部を酸などで溶解して先細状に形成する方法が挙げられる。

【0065】

より詳細には、上記第1実施形態で示す光応答性微小移動体1の製造方法における工程(1)の好適な例は、直径50～300 μ mのAg、Cu、Feなどの金属製の線材の先端部を、酸に浸漬することで溶解させ当該先端部を先細状に加工したものを流通部形成型とする。またこの際、必要により酸に浸漬させる先端部の位置を変えることにより、先端部の形状を段階的に先細状に加工することができる。これにより先端の軸方向直角面と基底の軸方向直角面とが相違する。

【0066】

上記第2実施形態で示す光応答性微小移動体2の製造方法における工程(1)の好適な例は、例えば、図12に示すように、シリコン、アクリルなどの公知の材料の基板100上にCVD法などの蒸着法で平均膜厚10～30 μ mになるようにAg、またはCuなどの金属を堆積させて堆積層110を形成(図12(b))した後、当該堆積層110上に公知の光硬化性樹脂(レジスト材料)120を塗布(図12(c))し、所定の形状のマ

スクをして露光し露光部 1 2 1 を形成する工程（図 1 2（d））と、当該露光により硬化した露光部 1 2 1 以外の光硬化性樹脂 1 2 0 を所定の溶媒で除去する工程（図 1 2（e））と、露出した堆積層 1 1 0 をエッチング法により食刻（図 1 2（f））し、必要により硬化した前記光硬化性樹脂層を除去することにより対向する二面の面積が相違する流通部形成型を成形することができる。

【0067】

当該マスクの形状は、基板の対向する 2 辺の一部である第 1 辺部 1 2 2 および第 2 辺部 1 2 3 において、前記第 1 辺部 1 2 2 が第 2 辺部 1 2 3 より短いことが好ましい。これにより、エッチングにより形成されたパターンである流通部形成型は、対向する二面の面積が相違する。

10

【0068】

また、マスクにより露光する際には、電子描画装置（ELS-3000）を用いて電子線で所望のパターンを描くことができる。

【0069】

（工程（2））

本発明に係る光応答性微小移動体 1, 2 の製造方法は、上記工程（1）の後、当該流通部形成型の側面部の露出面を覆うよう金属層 1 B, 2 B を形成する工程（2）を備える。

【0070】

当該金属層 1 B, 2 B を形成する方法としては、めっき法、スパッタリング法、CVD 法など公知の方法により金属層 1 B, 2 B を形成することができる。

20

【0071】

より詳細には、上記第 1 実施形態で示す光応答性微小移動体 1 の製造方法における工程（2）の好適な例は、公知の金属めっき液に先端部を先細状に成形した線材（すなわち流通部形成型）を浸漬させた後、金属を電着させることで金属層 1 B を形成することが好ましい。

【0072】

上記第 2 実施形態で示す光応答性微小移動体 2 の製造方法における工程（2）の好適な例は、所望の金属層 2 B に使用する金属を用いてスパッタリング法により金属層 2 B を形成（図 1 2（g））することが好ましい。

【0073】

（工程（3））

本発明に係る光応答性微小移動体 1, 2 の製造方法は、上記工程（2）の後、前記金属層上に光触媒層 1 A, 2 A を形成する工程（3）を備える。

30

【0074】

当該光触媒層 1 A, 2 A を形成する方法としては、イオンプレーティング塗布法、スパッタリング法、CVD 法、電気泳動法など公知の方法により光触媒層 1 A, 2 A を形成することができる。

【0075】

より詳細には、上記第 1 実施形態で示す光応答性微小移動体 1 の製造方法における工程（3）の好適な例は、金属層 1 B を表面に形成し、かつ先端部が先細状に成形された線材（すなわち流通部形成型）を、光触媒含有溶液に浸漬させた後、電気泳動させて電着により光触媒層 1 A を形成することが好ましい。また、当該光触媒層 1 A を形成した後、必要により 400～500℃で 0.5～3 時間焼成してもよい。

40

【0076】

上記第 2 実施形態で示す光応答性微小移動体 2 の製造方法における工程（2）の好適な例は、所望の光触媒層に使用する光触媒を用いてスパッタリング法により光触媒層 2 A を形成（図 1 2（h））することが好ましい。

【0077】

（工程（4））

本発明に係る光応答性微小移動体 1, 2 の製造方法は、上記工程（3）の後、前記流通

50

部形成型を酸で除去する工程（４）を備える。

【００７８】

より詳細には、上記第１実施形態で示す光応答性微小移動体１の製造方法における工程（４）の好適な例は、先端部の表面に光触媒層１Ａおよび金属層１Ｂが形成された流通部形成型を必要により当該先端部だけを切除して、所定の酸溶液に浸漬させることで金属製の流通部形成型だけを溶解することが好ましい。

【００７９】

上記第２実施形態で示す光応答性微小移動体の製造方法における工程（４）の好適な例は、基板１００と一体になった光触媒層２Ａおよび金属層２Ｂをそのまま酸溶液に浸漬させる、または金属製の堆積層１１０を酸でエッチングし、必要により硬化した露光部１２１を熱で分解して除去することで、基板から光応答性微小移動体２を剥離（図１２（ｉ））することが好ましい。

10

【実施例】

【００８０】

（実施例１）

（光応答性微小移動体の作製）

光応答性微小移動体の前準備として銀線１３５（株式会社ニラコ製）直径０．３ｍｍをもちいた前駆体の作製を行った。まず銀線を１０ｃｍに、はさみで切断した。２５％硝酸溶液（和光純薬工業株式会社製）により先端部を０．２ｍｍ、２５分間浸し、その後先端部を０．１ｍｍ引き揚げ、最下部０．１ｍｍをさらに２５分間浸すことで、処理し、先端の直径が２段階に小さくなるようにした。得られた銀線１３５は純水で洗浄した。

20

【００８１】

めっきを安全かつ容易に行うために管の作製を行った。容器として<ラボラン>サンプル管５０ｍｍを用い、図１３（Ａ）に示すような、条件で３点直径が異なる穴１３１、１３２、１３３を作製した。これを５０ｍｍサンプル管のフタ１３０として用い、各穴１３１、１３２、１３３に対極（白金コイル）１３６、作用極（得られた銀線）１３５、温度計１３４が入るようにした。

【００８２】

上記で作製した硝酸で２段階に処理した銀線１３５を用い、５０ｍｍサンプル管にＰＴＰ－６（日進化成株式会社製白金めっき液）１３９を５０ｍｍ加えた。フタ１３０として上記で作製したフタ１３０を用意し、サンプル管内に攪拌子１３７を入れ、ホットスターラー１３８を用いて、８０℃になるまで加熱した。加熱以降の操作はドラフト内にて行った。浴温が８０℃に達したら８５℃以下になるように温度を保持しつつ、ＨＳＶ－１００（北斗電光製）１４０を用いてＳＳＣＰモードに設定し、１ｍＡで１分間めっきを施し、白金を電着させた。電着後はフタ１３０を取り外し、フタ１３０に接続している銀線１３５のめっき部分を傷つけないようフタ１３０の下部からピンセットを用いて下方に引き抜き純水で洗浄した。めっきを行うための装置の組み立て図を図１３（Ｂ）に示す。

30

【００８３】

１００ｍｍのビーカーにアセトニトリルを１００ｍｍ、酸化チタン（石原産業社製、粒子径２０ｎｍ）の粉末としてＳＴ－０１を０．３５ｇ加えた。対極１３６として白金線を用い、作用極１３５として作製したPtめっき銀線をめっきした部分が確実に浸っていることを確認し、作用極１３５と対極１３６が接触しないよう、十分に距離が開いていることを確認した上で、電気泳動装置（菊水電子工業社製）の電源を入れ、電圧を３００Ｖに設定し２０分間の間、通電することによって、 TiO_2 をPtの外側に担持させた。その後、装置の電源を切り、プラグを取り外した上で作用極のAg-Pt- TiO_2 材料を取り出し、アセトンと純水で洗浄した。

40

【００８４】

上記の方法により得られた銀線（Ag-Pt- TiO_2 材料）の断面は現時点で図２（Ａ）に示すような状態となっている。この銀線を先端から３００μｍにはさみ（大岩産業株式会社製）を用いて切り、２５％硝酸溶液に１日浸すことで、内側となっている銀線を

50

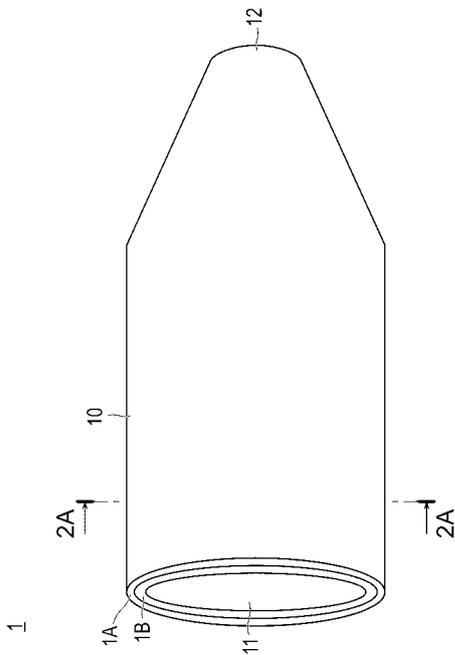
溶解させた。硝酸で1日溶解させた後は、硝酸溶液内のマイクロ構造体をピンセットと紙の切れ端を用いて、本発明に係る光応答性微小移動体を回収した。

【符号の説明】

【0085】

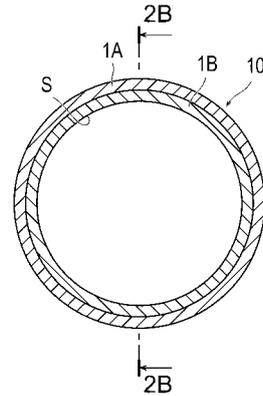
- 1、2 光応答性微小移動体、
- 1A、2A 光触媒層、
- 1B、2B 金属層、
- 10、20 流通部、
- 11、21 第1の流通口、
- 12、22 第2の流通口、
- 23 鍔部、
- B 泡、
- F 溶液、
- L 光、
- S、S1 界面。

【図1】

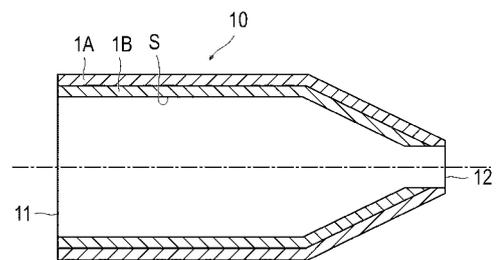


【図2】

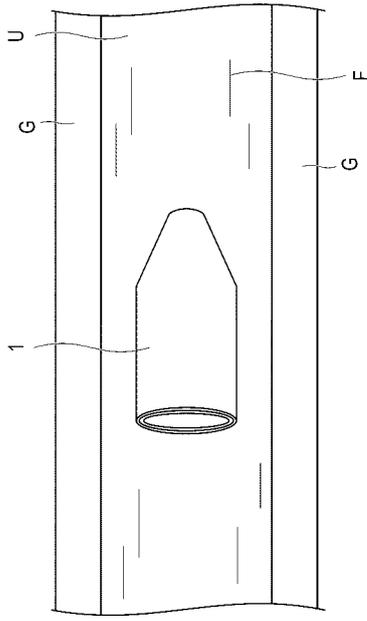
(A)



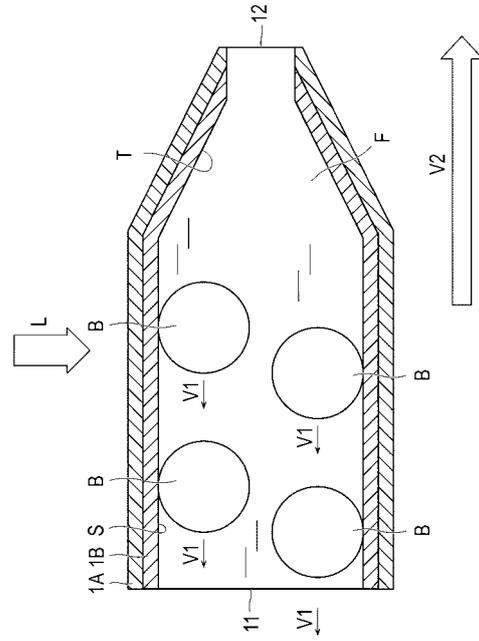
(B)



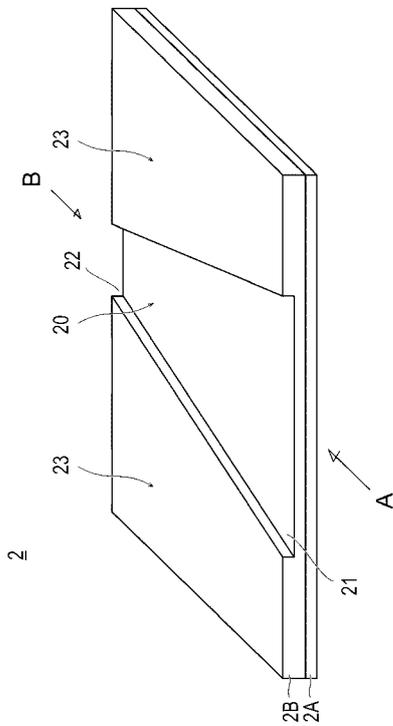
【図 3】



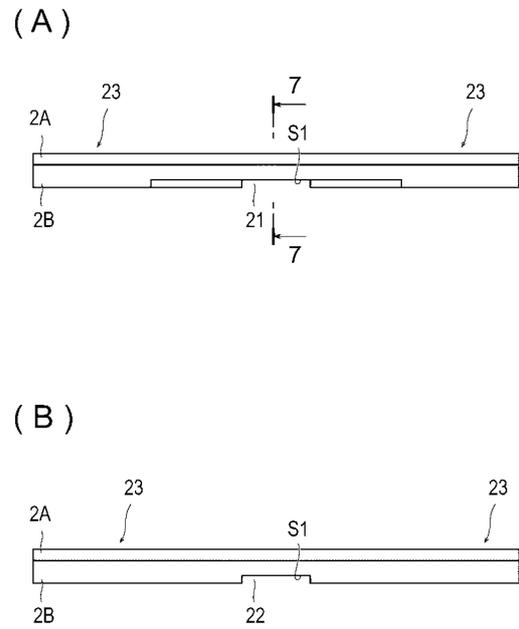
【図 4】



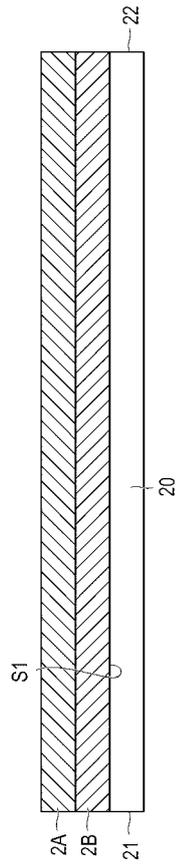
【図 5】



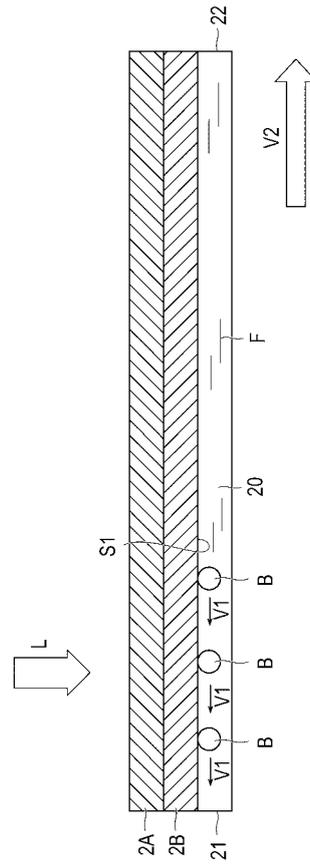
【図 6】



【 図 7 】

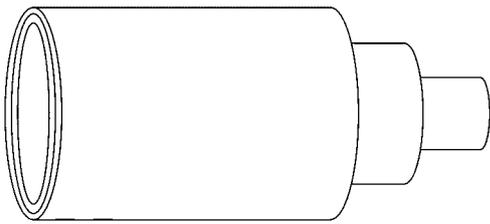


【 図 8 】

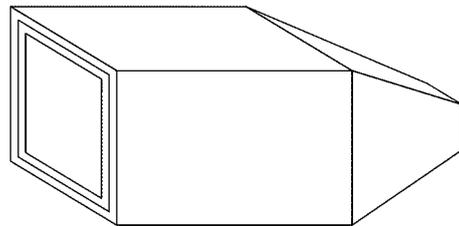


【 図 9 】

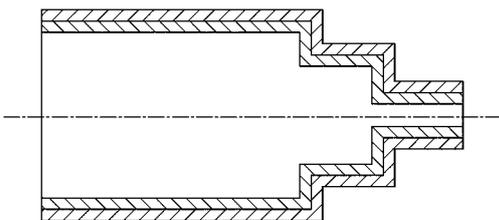
(A)



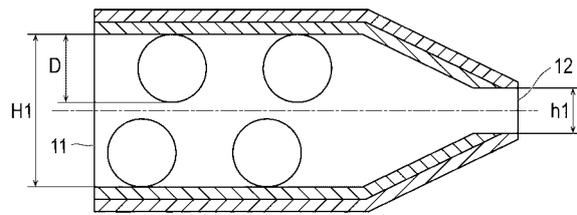
【 図 10 】



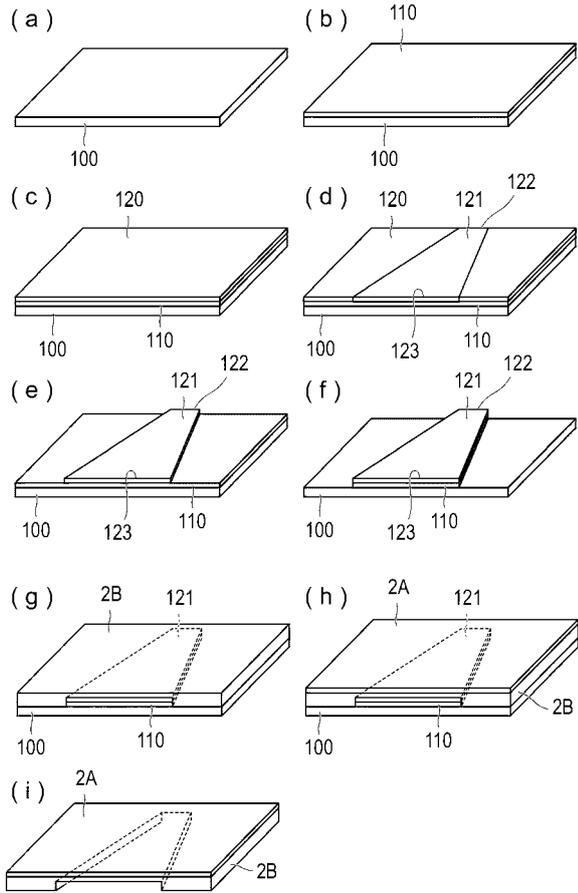
(B)



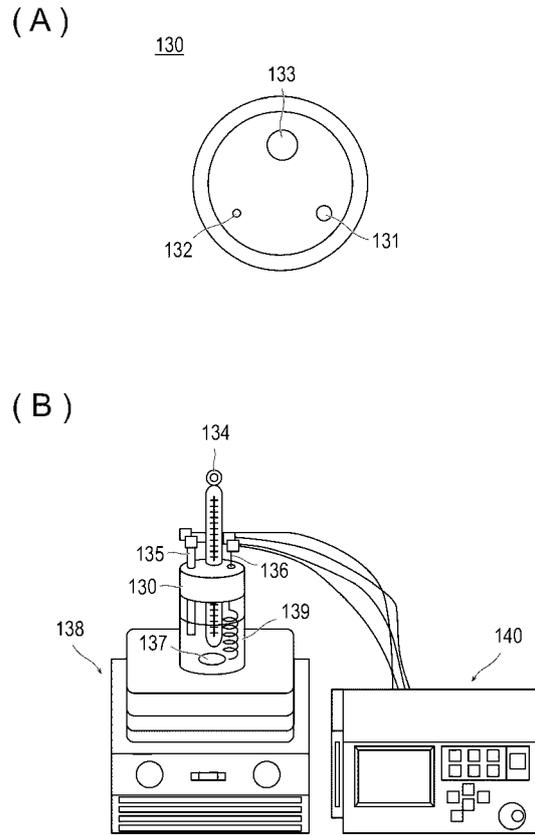
【 図 11 】



【図 1 2】



【図 1 3】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4G169 AA03 BA04A BA04B BA15A BA17 BA48A BB02A BB02B BB04A BB06A
BC03A BC12A BC13A BC16A BC22A BC25A BC31A BC33A BC35A BC43A
BC50A BC54A BC55A BC56A BC59A BC60A BC66A BC67A BC68A BC70A
BC71A BC72A BC75A BC75B CA05 CA10 EB15X EE06 HA01 HB01
HB06 HC15 HD05 HE05