

解 説

富士山麓における熱測定研究の近況

小林 広和^{a*}, 本多 英彦^a^a 昭和大学 富士吉田教育部

(受取日: 2024 年 4 月 5 日, 受理日: 2024 年 5 月 14 日)

Recent History of Calorimetry and Thermal Analysis
at the Base of Mt. FujiHirokazu Kobayashi^a and Hidehiko Honda^a^a Faculty of Arts and Sciences, Showa University at Fujiyoshida

(Received Apr. 5, 2024; Accepted May 14, 2024)

This article describes the recent history of calorimetry and thermal analysis in the Faculty of Arts and Sciences at Fujiyoshida, Showa University, at the base of Mt. Fuji. Sample observation TG-DTA of a light curing composite resin comprising bisphenol A glycidyl methacrylate (bis-GMA) and triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) was conducted to observe thermal shrinkage due to residual stress and color change, generated in the photopolymerization process. TG-DTA results for inclusion compounds (ICs) using 2,4,6-tris(4-chlorophenoxy)-1,3,5-triazine (CLPOT) as a one-dimensional (1D) host material are also reported. In CLPOT ICs that incorporated free radicals such as 4-substituted-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidiny-1-oxyl (4-X-TEMPO), desorption of guest radicals from CLPOT nanochannels was confirmed using TG-DTA. The combined results of sample observations and TG-DTA indicated a change in the physical/chemical state of these ICs. In CLPOT ICs that incorporated acetaminophen, a popular antipyretic analgesic agent, TG-DTA played a decisive role in the confirmation of the inclusion of acetaminophen in the CLPOT nanochannels. Sample observation combined with TG-DTA is thus a useful approach to obtain fundamental information on various materials of interest, allowing their future applications to be considered.

Keywords: sample observation TG-DTA, light curing resin, residual stress, inclusion compound, organic magnet, drug delivery system

1. はじめに

日本を象徴する山である富士山は、今日も雄大に私たちの前にそびえ立っている。その富士山麓に位置する昭和大学富士吉田キャンパスが、山梨県の富士吉田市で産声を上げてから間もなく 60 年になる。昭和大学は医系総合大学として、医学部、歯学部、薬学部、および保健医療学部（看護学科とリハビリテーション学科がある）から構成されている。学生たちは、1 年次には富士山麓の雄大な自然の下、ここ富士吉田で全寮制の共同生活を送る。彼らは寮生活を通し、集団の中での和を学び、将来チーム単位で医療を行うために必要な人間的土台を形成していく。それと同時に、各学部に必要な教養や専門課程の基礎にあたる内容を学び、2 年次以降の各領域の本格的な学修に役立てていく。当大学が医療系であることから、熱力学や化学平衡といった、物質を取り扱う上で重要な背景となる内容については、核心的に学ぶ程度の授業時間を確保するのがやっとである。それでも毎年各学部には何らかの形で熱力学や化学平衡に関する授業があるため、我々は各専門領域の下地として熱力学や熱測定的知見がいかに重要であるかということを伝えんがため、日々腐心している。

熱測定はそれ単独の結果からも多くの情報を得ることができるが、質量分析 (MS)、X 線構造解析、赤外吸収分光法 (IR)、および核磁気共鳴 (NMR) や電子スピン共鳴 (ESR) といった磁気共鳴分光法など、他の測定手法の結果と組み合わせることで、より精密な物質の構造や物性、物理的状態の変化に関する情報を提供してくれる。我々も、自分たちの実験環境だけでは得られない貴重な知見を、例えば日本大学文理学部の藤森裕基先生や橋本拓也先生などにご協力を仰ぐなどし、より深い議論ができるよう努めている。ご協力いただいている様々な皆様に、この場を借りて感謝の意を表したい。

さて、ここ最近、昭和大学富士吉田キャンパスには試料観察型 TG-DTA (リガク ; TG-DTA8122) が配備されることになり、富士山麓における熱測定研究の幅は大きく広がることになった。本記事では、その研究例のいくつかを概説したい。

2. 試料観察型 TG-DTA による研究

2.1 試料観察型 TG-DTA

近年、熱測定を MS や IR など、他の分析機器と組み合わせ

せることにより、複合的に物質の構造や物性の変化を明らかにできる装置が多数登場している。特に最近では、試料の状態をマイクロスコープにより撮影し、温度の昇降に伴う試料の状態の変化の観察と同時に TG-DTA 測定を行える試料観察型 TG-DTA が用いられるようになってきている。以下では、我々の所有する試料観察型 TG-DTA を用いて行った熱測定研究のいくつかをかいつまんて紹介させていただく。

2.1.1 光重合型レジン収縮に関する研究

近年、う蝕時の補填用歯科材料として、光重合型高分子を用いたコンポジットレジンと呼ばれる樹脂の利用が広がっている。¹⁾ 一般の方でも、ご自身が歯科治療の際にこの樹脂を用いた医療的処置を受けた方も多いと思う。用いられる典型的なモノマーとして、bisphenol A glycidyl methacrylate (bis-GMA) や triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) などが挙げられる (Fig.1(a) および (b))。実際の歯科材料コンポジットレジンには、複数のモノマーを適切な比率で配合すると共に、重合開始剤 (canphorquinone など) が付加されている。また、重合促進剤や重合禁止剤を適量配合することにより、ポリマーの分子量の調整が可能である。さらに、コンポジットレジン中にフィラーと呼ばれる充填物質 (シリカガラス等) を加えることにより、硬度や摩耗性を調整することができる。¹⁾

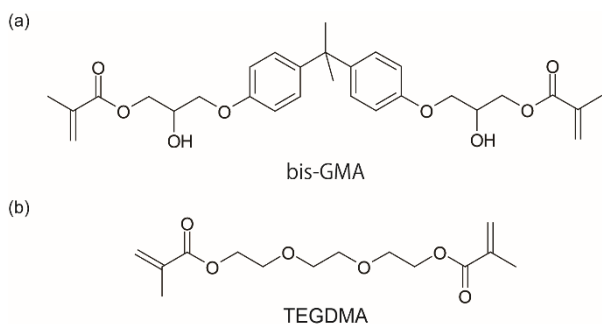


Fig.1 Chemical structures of bis-GMA and TEGDMA.

我々は重合開始剤などと共に bis-GMA と TEGDMA を 30 mol% および 70 mol% の比率になるように混合し (注: フィラーは加えていない)、歯科用 LED 照射器 (照射光波長 420-480 nm) を用いて 60 秒ほど光照射を行い、サンプルセル内で樹脂を硬化させた。こうして得られた樹脂を詳細に調べることによって、光重合型コンポジットレジンの構造や熱的性質に関する詳細な情報が得られ、より高性能の光重合型コンポジットレジンの開発につながる知見が得られる可能性がある。そこで我々はこのような光重合型コンポジットレジンに対し、試料観察型 TG-DTA で熱分解時の熱挙動を測定した。²⁾ TG-DTA 測定は、温度が 1 時間に 100 °C 上昇するように設定し、窒素雰囲気中で行った。

Fig.2 に TG-DTA データを示す。TG と DTA を温度で微分した値をプロットした。いずれの値も 270 °C から減少に転じ、350 °C 以上では下に凸のグラフとなった。DTA の微分値が極値を与える温度は 395 °C である。270 °C から 350 °C までを領域 I、350 °C から 395 °C までを領域 II、395 °C から測定終了温度である 500 °C までを領域 III とすると、この試料の分解反応は各領域で区別される三つの段階を経て起こることが分かった。本試料は 2 種類のモノマーを重合させているため、重合部分の結合の安定性や各モノマーの分解のしやすさに違いがあり、段階的な分解反応が起きたと考えられる。つまり、熱分解挙動は試料の安定性を評価するための重要な指標となり、生体適合性などのパラメータと組

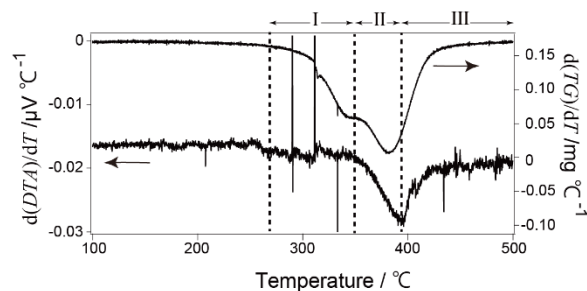


Fig.2 Differential values of DTA curve and TG curve.

み合わせて歯科材料として最適化することにより、高性能な材料の開発が可能になる。

本研究のように、TG-DTA は分解反応を理解するための有用な測定法である。しかし、TG-DTA は TG と DTA の 2 種類の曲線のみを測定する方法であるため、得られる情報が少なく、これ以上の考察は難しい。そのため、マイクロスコープでの試料観察が有用である。Fig.3(a) から Fig.3(d) に試料観察の結果を示す。サンプルパン内で硬化したレジン試料は 100 °C で無色透明であった (Fig.3(a))。この試料を加熱していくと、領域 I で黄色味を帯びはじめ (Fig.3(b))、温度上昇と共にその色が濃くなり黒色化した。温度が領域 II になると収縮し始め (Fig.3(c))、領域 III では大きな外形の変化が観察された (Fig.3(d))。

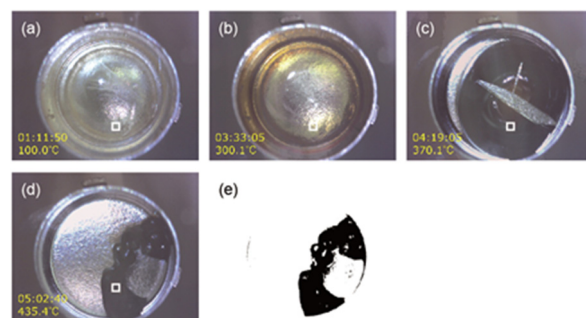


Fig.3 Photographs of the sample observed at (a) 100.0 °C, (b) 300.1 °C, (c) 370.1 °C, and (d) 435.4 °C. Picture (e) is a black-and-white version of the photograph.

通常のマイクロスコープは、可視光領域の光を捉える。そのためカメラ画像の処理は、「階調化」による領域の分割と「色空間の値 (RGB 値など) の取得」による試料状態の数値化が主となる。³⁾ カメラ画像において、黒色化した 332 °C 以上の温度領域では、試料部分が試料セルの部分より明度が低くなる。このことを利用して Fig.3(d) を白黒 2 値化した画像を Fig.3(e) に示す。画像 Fig.3(e) の黒い領域のピクセル数を数えることで、試料面積の変化を調べることができる。Fig.4 に黒色のピクセル数を、画像全体のピクセル数で割った値 A を示す。領域 II と領域 III で試料面積の減少傾向に違いがあることが分かる。また、Fig.3(a) から Fig.3(d) の白枠で囲まれた試料領域内の RGB 値も解析した。

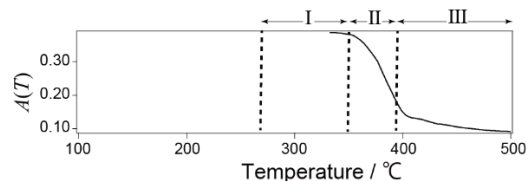


Fig.4 Temperature dependence of the number of pixels in the sample area from 332 °C to 500 °C.

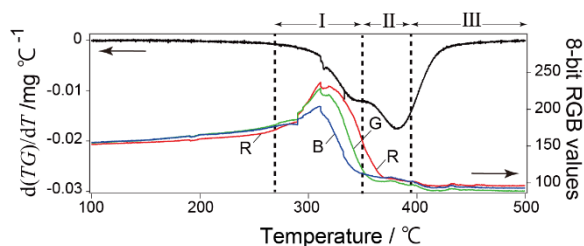


Fig.5 Temperature dependence of RGB values and TG curve.

領域内のピクセルごとに RGB 値を求め、各色の平均値を計算した。得られた RGB 値の温度依存性を Fig.5 に示す。RGB 値は領域 I で上に凸の変化となり、領域 II と III で 3 色すべての値が収束している。270 °C 以下の領域では試料が透明であるため、得られた RGB 値はサンプルパンの色である。領域 I では、試料色は黄色味を帯び、その後、黒色化した。そのため、R 値と G 値が急上昇し、その後、RGB 値のすべてが減少している。つまり、RGB 値の変化は炭化の進行度合いを表していると考えられる。

これらの画像解析の結果と TG-DTA データを組み合わせることで、各温度領域での熱分解過程の違いが明らかになる。領域 I では、炭化が進行しているが、質量減少はあるものの試料面積の変化が見られないことから、試料の外形を維持する分子は熱分解されずに残っていると考えられる。一方で、領域 II と III では面積の急激な減少が観測されている。そのため、試料全体で熱分解が進行していることが分かる。しかし TG-DTA 曲線、および面積変化の温度依存性は領域 II と III で異なっていた。これは、熱分解により離脱する分子の種類が領域ごとに異なっていることを示唆している。

執筆時 (2024 年) において、画像処理は Adobe 社製のソフトウェアである Photoshop を用いる方法か、Open Source Vision Foundation による OpenCV ライブラリを用いる方法が有効である。⁴⁾ 特に OpenCV を用いることで、動画データの読み込みからピクセル数の出力までの一括したプログラミングが可能である。

2.2 有機 1 次元細孔物質 CLPOT を用いた包接体の研究

2,4,6-tris(4-chlorophenoxy)-1,3,5-triazine (CLPOT; Fig.6(a)) の結晶がもつ有機 1 次元細孔には様々な有機分子を包接させることができ、その結果として分子 1 次元鎖を構築することができる。^{5,6)} 細孔径は約 1 nm であり、細孔壁は CLPOT 分子のもつクロロフェノキシ基のフェニル環によって構成されている。⁷⁾ そのフェニル環上の π 電子とゲスト分子の相互作用により、ゲスト分子は CLPOT 細孔に吸着される。実際に CLPOT 細孔にゲスト分子を包接させるためには、包接させたいゲストと CLPOT を溶媒 (エタノール、クロロホルムなど) に溶かし、再結晶させる。

この CLPOT にどのような目的でどのようなゲスト分子を包接させるかにより、多様な研究が可能である。特に熱測定の結果が重要となる研究として、(1) 電子に起因した物理的特性を示す分子 (電子ドナー分子や有機ラジカルなど) を 1 次元配列させることによる新規機能性物質 (電気伝導性、磁性など) の構築,^{8,9)} および (2) 不安定な分子を包接させることによる分子の長期安定保持¹⁰⁾ などが挙げられる。後者の例として薬剤や生体分子を包接させた場合、新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用が期待されるため、各方面から注目が集まっている。^{11,12)} 以降の項では、CLPOT 細孔を用いた TEMPO 系有機ラジカル 1 次元鎖の研究と、薬剤分子を CLPOT に包接させた分子カプセルの研究において、TG-DTA から得られた結果を述べてみたい。

2.2.1 [(CLPOT)-(4-X-TEMPO)] 包接体の TG-DTA

安定有機ラジカルとして知られる 4-substituted-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyl-1-oxyl (4-X-TEMPO; X = H, OH, =O, OCH₃ および NHCOCH₃ など; Fig.6(b)) を CLPOT 細孔に包接させた物質の合成例が多数報告されている。^{9,13,14)} 特に CLPOT に TEMPO 誘導体を飽和量包接させた物質は室温でも 3 次元的な交換相互作用を示すため、新たな有機磁性体として注目されている。^{9,14)}

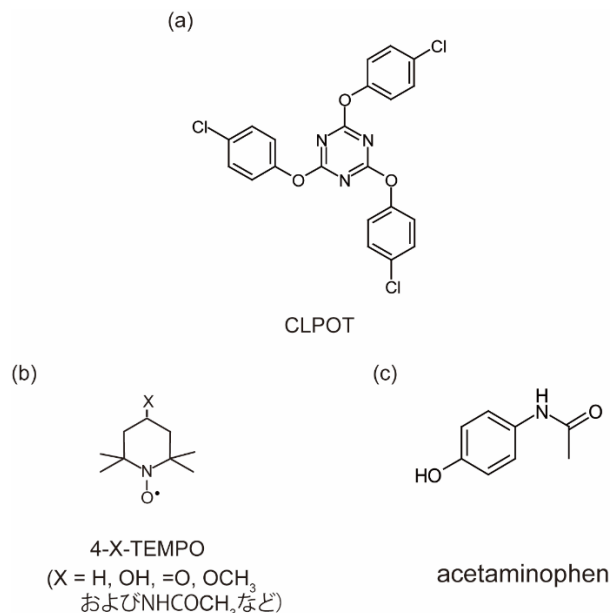


Fig.6 Chemical structures of CLPOT, 4-X-TEMPO, and acetaminophen.

この研究においては、CLPOT 細孔へのゲストラジカルの包接の有無と包接量を明らかにするため、TG-DTA 測定が行われた。Fig.7 は [(CLPOT)₂-(TEMPOL)_{1.0}] 包接体 (TEMPOL = 4-hydroxy-TEMPO; Fig.6(b) において X = OH) の TG-DTA と、代表的な温度での試料観察によって得られた写真を添えた結果である。まず TG の結果を見ると、200 °C 付近で重量減少が観測されている。この減少量から見積られる CLPOT と TEMPOL の存在比は、元素分析や、ESR のスピン濃度から見積もられる値とよい一致を示した。⁹⁾ CLPOT 細孔への TEMPOL の包接量は、CLPOT 結晶および TEMPOL の分子サイズを考慮すれば飽和量と見られる。また DTA においては、200 °C 付近に二つの吸熱ピークと一つの発熱ピークが連続して観測された。低温側、201 °C 付近の吸熱ピークはゲストの TEMPOL 分子が CLPOT 細孔から脱着する際のもと考えられる。その直後、207 °C 付近に観測される発熱ピークは、ゲストフリー CLPOT もしくは [(CLPOT)₂-(TEMPOL)_{1.0}] 包接体の結晶の表面融解に伴う新たな結晶相の出現と表面部分の分子の拡散を表すものと考えられる。^{11,15)} さらにその後 212 °C 付近に観測される吸熱ピークはゲストフリー CLPOT の融解を表すと考えられ、¹⁶⁾ ここで細孔構造が完全に失われる。その他の 4-X-TEMPO を包接した場合も、TG-DTA において同様の結果が得られた。

ここで、TG-DTA の結果に試料観察による知見を追加してみる。[(CLPOT)₂-(TEMPOL)_{1.0}] 包接体の写真と TG-DTA 曲線を見比べると、包接体の物理/化学的变化と TG-DTA の結果が連動していることが分かる。ゲストである TEMPOL が CLPOT 細孔に包接されているときは、元々の TEMPOL の色を反映した薄いオレンジ色の粉末試料になっている。

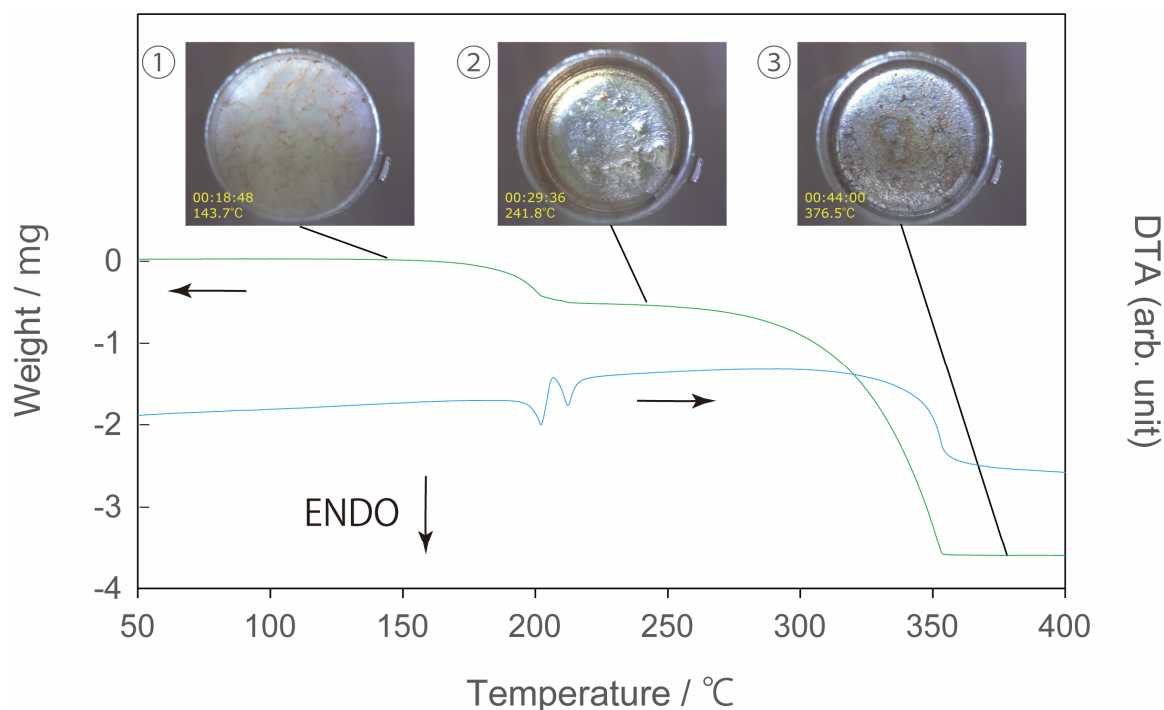


Fig. 7 TG-DTA curves (TG: green and DTA: cyan, respectively) and photographs by sample observation for [(CLPOT)₂-(TEMPOL)_{1.0}] IC at each temperature stage.⁹⁾

(**Fig. 7 写真①**)。試料の加熱に伴い CLPOT 細孔からゲストの脱着が起こると、試料が融解し始める。そして、CLPOT 結晶の融点を過ぎると液状になることが分かる (**Fig. 7 写真②**)。さらに加熱を続けると、包接体は分解し、炭化する (**Fig. 7 写真③**)。このように、試料観察により物質の状態変化を肉眼で確認でき、TG-DTA の変化と合わせて議論できることから、包接体研究において試料観察機能は非常に有効である。

2. 2. 2 CLPOT 包接体型薬剤含有分子カプセルの構築

acetaminophen (**Fig. 6(c)**)は一般的によく用いられる解熱鎮痛剤である。コロナ禍において、この成分を含んだ解熱剤を医師から処方されたり、市販薬として購入したりした人も多くいよう。しかし、acetaminophen の過剰量の使用は肝臓に負担を与える。¹⁷⁾ 分子サイズのカプセルを用いて薬の使用量をナノスケールで調整することができれば、適量の薬をピンポイントで適切な場所に届ける DDS が可能かもしれない。¹²⁾ 我々は CLPOT に薬剤分子が包接可能であるかどうかを調べるため、acetaminophen を CLPOT に包接させた物質の合成を行った。CLPOT は脂溶性のため、ゲスト分子としても脂溶性の分子を用いるほうが高包接量を期待できる。しかし CLPOT がエタノールやクロロホルムなどの極性溶媒にも一定量溶解することから、少量であれば水溶性の分子も包接できる可能性がある。医薬品や生体分子には水溶性のものが少なからず存在するため、CLPOT への水溶性分子の包接を確認することは意味がある。

粉末 X 線構造解析や溶液 NMR などの結果から、合成した試料に微量ながら acetaminophen が含まれていることが示された ([[(CLPOT)₂-(acetaminophen)_{0.09}]包接体])。¹¹⁾ この研究において、CLPOT 細孔への acetaminophen の包接を確認する上で重要なはたらきをしたのが TG-DTA である。

Fig. 8 はゲストフリー CLPOT とバルクの acetaminophen を 2:0.09 の比で物理的に混合した試料 (黒破線) と [[(CLPOT)₂-(acetaminophen)_{0.09}]包接体 (赤実線) の TG-DTA の結果である。**Fig. 8** 左上の挿入図は、140–180 °C での DTA 曲線を

拡大したものである。これを見ると、物理的混合物のほうでは 169 °C のところに吸熱ピークが見られる。この温度はバルクの acetaminophen の融点と一致する。すなわち、この吸熱ピークは混合物において CLPOT 結晶の表面に吸着したバルクの acetaminophen のものと考えられる。一方、包接体のほうでもこのピークは見られるが、157 °C にもピークが見られる。こちらのピークは、CLPOT 細孔に包接した acetaminophen のものと考えられる。CLPOT 細孔への包接により、バルク結晶中における acetaminophen 同士の分子間相互作用は消失する。CLPOT の細孔径と acetaminophen の分子サイズ、および包接量を考えると、細孔内の acetaminophen は隣接もしくはある距離を隔てて存在することになる。そのため、CLPOT 細孔内での acetaminophen 同士の分子間相互作用はバルク結晶と比べ非常に弱い。CLPOT 細孔と acetaminophen のホスト-ゲスト相互作用もバルク結晶における acetaminophen 分子同士のものよりも

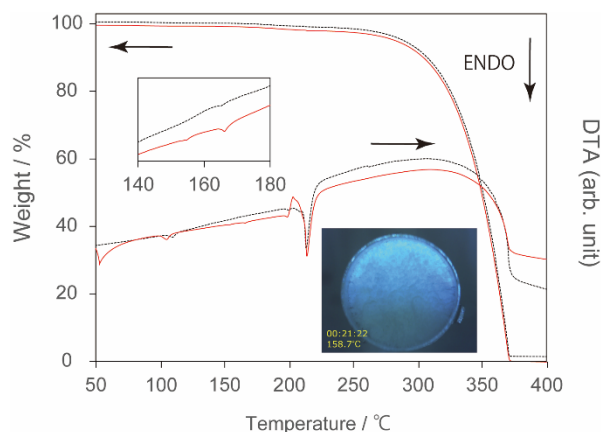


Fig. 8 TG-DTA curves and a photograph by sample observation at 159 °C of the mixture of CLPOT and acetaminophen (2:0.09) (black dashed line) and [[(CLPOT)₂-(acetaminophen)_{0.09}] IC (red solid line).¹¹⁾

弱いと考えられるため、CLPOT 細孔からの acetaminophen の脱着温度はバルクの融点よりも低くなると予想される。

Fig.8 の結果はこの予測を見事に表している。

この研究は CLPOT 細孔に薬剤分子を包接した初めての例であり、今後様々な薬剤や生体分子を包接した CLPOT 包接体が合成される可能性がある。実際の医療への応用はまだ先だが、こういった概念の下、不安定な薬剤や生体分子を安定に保持できる包接体様物質の研究が進めば、新たな医薬品やナノサイズのサプリメントの開発につながり、新規 DDS の道を開くことにもつながるだろう。

Fig.8 右下には、159 °Cでの[(CLPOT)₂-(acetaminophen)_{0.09}]包接体を試料観察した写真が載せてある。CLPOT と acetaminophen は共に無色であり、acetaminophen の包接量も少ないため、acetaminophen の脱着の際の試料の変化は見極めにくい。試料観察機能は有益であるが、用いる系についてはユーザーの側で適切に選ぶ必要があるだろう。

3. まとめ

富士山麓に位置する昭和大学富士吉田キャンパスにおける熱測定研究の結果をまとめた。試料観察型 TG-DTA の結果を様々な測定手法の結果と比較検討しながら、様々な機能をもった高分子、細孔物質、および包接体などの研究が進められている。そしてこれらの物質に関連する分野も、物理学、工学、化学、医学など幅広い。今後の発展のため、さらなるご支援とご声援を賜えると幸いである。

謝 辞

本研究の履行にあたり、昭和大学富士吉田教育部共通研究費（17FY02）の助成を受けた。この場をお借りし、感謝の意を表す。また、医療的観点から様々ご助言いただいた昭和大学富士吉田教育部の荒田悟教授に合わせて感謝を申し上げたい。

文 献

- 1) 中島裕, 宮崎隆, 米山隆行 (編集・執筆), 「スタンダード歯科理工学 ―生体材料と歯科材料― 第7版」(2019).
- 2) 本多英彦, 小林広和, 山本雅人, 小倉浩, 片岡有, 唐川亜希子, 福島美和子, 稲垣昌博, *J. Showa Univ. Soc.* **78**, 656–662 (2018).
- 3) 本多英彦, *J. Showa Univ. Soc.* **76**, 745–750 (2016).
- 4) <https://openmv.org/> [最終閲覧日 2024-03-15]
- 5) R. K. R. Jetti, P. K. Thallapally, F. Xue, T. C. W. Mak, and A. Nangia, *Tetrahedron* **56**, 6707–6719 (2000).
- 6) 小林広和, 熱測定 **42**, 25–29 (2015).
- 7) V. R. Thalladi, S. Brasselet, H.-C. Weiss, D. Bläser, A. K. Katz, H. L. Carrell, R. Boese, J. Zyss, A. Nangia, and G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 2563–2577 (1998).
- 8) T. Hertzsch, F. Budde, E. Weber, and J. Hulliger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **41**, 2281–2284 (2002).
- 9) H. Kobayashi, H. Takamisawa, Y. Furuhashi, H. Nakagawa, K. Nakatsugawa, K. Takeuchi, and Y. Morinaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **91**, 375–382 (2018).
- 10) T. Hertzsch, C. Gervais, J. Hulliger, B. Jaekel, S. Guentay, H. Bruchertseifer, and A. Neels, *Adv. Funct. Mater.* **16**, 268–272 (2006).
- 11) H. Kobayashi, H. Honda, M. Yamamoto, R. Tanaka, Y. Shibata, Y. Odanaka, Y. Hirai, and M. Inagaki, *Thermochim. Acta* **702**, 178981 (2021).
- 12) 小林広和, 本多英彦, 山本雅人, 萩原康夫, 松永雅美, 長谷川真紀子, 剣持幸代, 猪俣瞳子, 小倉浩, 倉田知光, 平井康昭, 大幡久之, 稲垣昌博, *J. Showa Univ. Soc.* **80**,

121–130 (2020).

- 13) H. Kobayashi, Y. Furuhashi, H. Nakagawa, and T. Asaji, *Magn. Reson. Chem.* **54**, 641–649 (2016).
- 14) H. Kobayashi, “Theoretical Chemistry for Advanced Nanomaterials -Functional Analysis by Computation and Experiment-” (Ch. 12), (Ed.: T. Onishi) Springer (2020).
- 15) M. Descamps and E. Dudognon, *J. Pharm. Sci.* **103**, 2615–2628 (2014).
- 16) F. C. Schaefer, J. T. Thurston, and J. R. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2990–2992 (1951).
- 17) N. S. Venkataramanan, A. Suvitha, A. Vijayaraghavan, and S. Thamotharan, *J. Mol. Liq.* **241**, 782–791 (2017).



小林 広和
Hirokazu Kobayashi
E-mail: hirawk@cas.showa-u.ac.jp



本多 英彦
Hidehiko Honda
E-mail: hhonda@cas.showa-u.ac.jp