

1. 課題番号 2006A1807

2. 課題名

DDS用磁性流体の医療用イメージング技術の基礎研究

3. 実験責任者所属機関及び氏名

産業医科大学 中野 正博

4. 利用ビームライン BL20B2

5. 実験結果

(1) 利用目的

我々の最終目標は、ナノ磁石の体内輸送を誘導し、それを観測するシステムの構築にある。ナノ磁石の生体内中での振る舞いは全く分かっておらず、まずは出発点として直接的な観測を行ってその相互作用の情報を得る必要がある。そこで本実験では、色々な媒質中に置かれたナノ磁石の集合体に対して外部磁場を印加し、その条件下でのナノ磁石密度分布の時間変化をX線CTで観察し追跡することを目的とする。

(2) 利用成果の概要

BL20B2 ビームラインのBeam sizeの75mm(H)×5mm(V)のビームを用いて、磁性体(ナノ磁石)によるナノDDS(Drug Delivery System)の基礎実験を行った。我々が、この実験のために、特に用意した世界最小(8nm~12nmサイズ)のナノ磁石は、疎水性と親水性の膜でコートしており、これを、色々な媒質の中に入れた時の粒子凝縮状態や、外部磁場による誘導状態を放射光で観測した。基礎実験として、今回用いた媒質は、液体と、ゲル状の物質とある。我々の観測したものの中で意義深い成果は、まず、ナノ磁石の凝集体は、約30~50 μ m位から観測できること。水中では、油性コートのナノ磁石は、凝集し、それを、磁石で、誘導できること。低粘度のマシン油、キャノーラ油、食用油、スキムミルクでは、油性コートのナノ磁石を分散することによって小さい粒になるが、それを、磁石で誘導できること。寒天や、アガロースゲルなどのゲル状の物質では濃度が低く3%以下のゲル状物質では磁性粒はゲルを通過できることなど、を観測できたことである。

(3) 利用方法

BL20B2 ビームラインで、平行光のエネルギーを25keV(波長0.5Å)と15keV(波長0.8Å)の2種類を用いて撮影した。撮影時間間隔は、1秒と短い場合と数分と長い場合とあり、媒質によっては、磁性流体が、外部磁場により早く動くので、撮影時間間隔は、1秒に1枚では動きを捉えられない場合もあった。また、3%ゲル中での磁性流体の非常に緩慢な形の変化を捉えるために、5時間の長時間の連続撮影も行った。

(4) 利用の結果得られた主なデータ

実験試料として用意した媒質は、水、リンス、酸化第三鉄溶液、スキムミルク、台所洗剤（チャーミー溶液）、キャノーラ油、マシン油、トレハロース溶液、サラダ油、ヨーグルト、寒天ゲル溶液、アガロースゲルの12種である。そのうち、水、リンス、酸化第三鉄溶液、スキムミルク、サラダ油、ヨーグルト、寒天ゲル溶液、アガロースゲルを使用し、放射線による測定を行った。また、この実験のために、製作したナノ磁性流体は、オレイン酸 Na でコートし、灯油に比重 1.1 くらいで溶かした粒径 8nm、10nm、12nm の3種と、エチレングリコールで皮膜し、水に分散された粒径は 8nm、10nm、12nm の3種である。これらの媒質とナノ磁性流体のいくつかの組み合わせについて、約 5 GB のイメージ (img) データと約 20G の動画 (HIS) データが得られた主なデータである。

(5) 考察

実験で得られた主なデータから基本的に重要な知見がいくつか得られた。

第一は、ナノ磁性体の皮膜が親水性か疎水性かでナノ磁性体の集合の仕方、凝集体のでき方、容器との接触の仕方が大きく変わることである。例えば、親油性のプラスチック容器に、疎水性のオレイン酸 Na でコートした磁石を入れると、すぐ壁に付着し、実験試料にできないことや、ガラス容器は、-に帯電しやすく、疎水性 (-) は、付きにくいこと、逆に+に帯電しやすいリンスを媒質にすると、疎水性 (-) は、液体中に細かく分散してしまい、検出が難しくなることなどが分かった。

第二に、水中に、疎水性ナノ磁性流体を入れて、外部磁場を強くしてゆくと、磁場勾配の最も強い磁石の端点から、ナノ磁性流体が、角のように析出してくる。これは、磁場強度により、長さが変化し、磁場を弱くすると、重力に負けて、落下する。この実験データは、外部磁場が、重力に逆らって、ナノ磁性流体を誘導できる証拠を与えている。

第三に、サラダ油や、キャノーラ油の中では、磁性流体が、適度に小さい凝集体を作り、その大きさが約 30~50 μm と観測できたことは、この CCD カメラシステムの最小ピクセルが 11.7 μm であることを考えれば、意義深い。しかも、この油の粘度が適当で、この小さい凝集体のゆっくりした動きを直接に観測できたことは、外部磁場が、ナノ磁性流体を誘導できる確証となり、大変重要である。

第四に、ゲルのような物体をナノ磁性体が通過できる条件が、かなり明らかになったことである。もし、ゲルの濃度を 3% より小さくすると、外部磁場に引かれたナノ磁性体は、集団として、ゲルの膜を突き破って透過するが、ゲルの濃度を 3% では、透過できなかった。しかし、その場合でも、外部磁場の引力に呼応して、ゆっくりと長時間かけて凝集体の形状を変化させてゆく。

第五に、ナノ磁性体一個のサイズより、比重つまり濃度が、外部磁場との引力に強く依存していることが、明らかとなってきた。これは、親水性の 10nm サイズのナノ磁性体より、比重 1.2 の親油性の 8nm サイズのナノ磁性体が、外部磁場に強く応答していたことから得られた結論である。

第六として、ナノ磁性体の凝集体は、たとえ酸化第三鉄がある溶液中でも、よく識別されるこ

とで、これは、分子レベルの鉄は、撮影されずノイズにならないことを示している。

(6) 結論と今後の課題

以上の実験データとその考察から総合して、ナノ磁性体は、今回のビームラインでは、約 30 ~ 50 μm 小さな凝集体まで観測できたこと、さらに、ナノ磁性体の凝集体を、外部磁場で誘導できることが結論できる。この場合凝集体のどのサイズまで、観測できるかは、まだ完全に決定しているわけではない。この実験を踏まえて、ナノ磁性体を DDS に応用することを考えてみると、凝集体の望ましいサイズは、数十 μm である可能性を指摘することができる。これ以上小さいと、磁性が弱くなりすぎて、誘導力が小さくなるだろう。また、逆に大きい凝集体は、膜を透過しにくいという欠点をもっている。今回の媒質が、生体の持つ油の粘度に近いものとする、外部磁場で、ナノ磁性体を誘導するナノ DDS は、生体でも十分可能であり、大変有望である。今後は、生体そのものを資料とする実験を積み重ね、どんな臓器にナノ磁性流体を誘導できるか、どうすれば、凝集できるか、などについて基礎的知見を得ることが、課題となる。

ナノ磁石の媒質中での誘導には、磁力の他、分子間力や表面張力、重力など多彩な相互作用が関わる。本実験では、多様な条件下で系統的な測定を行った結果、各相互作用の大きさを導出することが可能となった。この結果、我々は生体内での誘導の条件を定量的に決定することが可能となった。結論的には、現在の技術の中で生体内誘導が充分可能であることが分かった。今後、動物実験によって確認していく必要がある。