

ナノ磁性流体の生体内薬剤運搬物質としての利用のための基礎実験
 – 磁性流体の移動実験中の放射光による位置の確認

**Basic Experiment for usage of nano magnetic fluid as Drug Delivery Particles
 – Conformation of the location of magnetic fluid during driving**

中野 正博^a, 松浦 弘幸^b, 巨 東英^c, 魚住 裕介^d, 木村 真三^e,
 牧野 健一^a, 野田 信雄^b, 小井手 一晴^b, 辺 培^c

Masahiro NAKANO¹, Hiroyuki MATSUURA², Ju Dong-Ying³, Yuusuke UOZUMI⁴,
 Sinzou KIMURA⁵, Ken-ich MAKINO¹, Nobuo NODA², Kazuharu KOIDE², Bian Pei³

^a産業医科大学・保健情報科学, ^b国立長寿医療センター研究所

^c埼玉工業大学・先端科学研究所, ^d九州大学・工学部, ^e北海道大学・医学研究科

- 1) Information Science, University of Occupational and Environmental Health
- 2) Department of Gerontechnology, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 3) Graduate School of Engineering, Saitama Institute of Technology
- 4) Graduate School of Engineering, Kyushu University
- 5) Department of Science, Hokkaido University

アブストラクト

患部だけを主要なターゲットとするナノDDS (Drug Delivery System) は、現在もっとも望まれている医療であり、世界的競争が始まったばかりの技術である。我々のグループは、世界最小 (7nm サイズ) の磁性体 (ナノ磁石) の作成に成功し、これを用いたDDS医療をめざしている。

ナノ磁石の体内中での振る舞いは全く分かっておらず、直接的な観測を行ってその詳細な情報を得る必要があり、今回は、液体資料を中心にし、特に粘度の高いキャノーラ油中での磁石粒の運動や、卵中での誘導、さらに、色素分解などの貴重な基礎資料を得ることができた。

Abstract

The dynamic behavior of nano-scale magnet in materials is not well known. Although the interaction of magnetic force is clear, interactions between the coat of the magnet and the solvent molecules are not so clear. So the basic knowledge on the dynamic movement in the various materials should be accumulated. Using strong photon beams in SPring-8 facility, we trace the magnet and investigate the response of the magnets under the outer magnetic fields.

背景と研究目的：

薬物を体内に注入し、それを自由に誘導でき患部に集積できるシステムができれば、多くの病気の治療に革命をおこすであろう。薬物送達システム概念である。この概念は、既に1960年代に提唱されているが、我々は、新しい方向としてナノ磁性流体を外部磁場で誘導、集積する可能性について研究している。これは、幾つかの点で、メリットを持つ。まず、誘導において磁場特有の無侵襲、無痛であること。また、ナノサイズの微粒子を用いる事で、必要なときに必要な場所に誘導可能な利点がある。普通の

投薬では、全身に薬物が、分散し、正常組織にも害を及ぼし、いわゆる副作用を引き起こすことがあるが、正確に、標的部に薬物を集積できれば、この問題は解決されるであろう。このような理想的な薬物投与を可能にするためには、生体内で、ナノ磁石の誘導が必須である。ところが、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、出発点としては、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

の時間変化を大型放射光施設 SPring-8 の放射光で観察し追跡することを目的とした。

実験：

BL20B2 ビームラインのBeam sizeIの24mm(H)×16mm(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) の基礎実験を行う。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がコーティングされており、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SPring-8の強い放射光で観測する基礎的実験を行う。そのために、今回用いる媒質は、液体と、ゲル状の物質とある。

BL20B2 ビームラインで、平行光のエネルギーを25keV(波長0.5Å, 1.9mGy/s)と15keV(波長0.8Å, 約6mGy/s)の2種類を用いて撮影した。エネルギーは、可変であり、エネルギーが高いほど、透過性が高く、生物試料には、むかない。また、生成できる光子の量は、エネルギーが低いほど多い。撮影時間間隔は、882ms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。

実験試料として用意した媒質は、水(Millipore, Waters, USA)、リンス、酸化第三鉄溶液(和光純薬、一級)、スキムミルク、台所洗剤(チャーミー溶液、LION、600ml)、キャノーラ油(日清)、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種であり、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、データが得られた。これらは、約3GBの2000×1312pixel(1pixel=11.7μm)イメージ(img)データとなった。

実験結果：

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、3ピクセル以上の大きさの約30~50μm位から観測できることである。さらに、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。

また、大きな卵の中に大きさ数ミリのナノ磁性粒子を入れ、これを外部磁場によって誘導できることを確認できたことは、2006B期の実験の成果であり、生体応用へ、大きな期待を抱かせる結果である。

上記の資料のうち、特に、キャノーラ油液体中のナノ磁性クラスタの運動を詳細に分析することが出来た。キャノーラ油(菜種油)の中に、エチレングリコールでコートした水性のナノ磁石を滴下すると、媒質との反発力のために、球状クラスタを生成する。本実験では0.5mmの球状クラスタを生成して、これを磁石により誘導し、距離と時間から速度を算出する。この速度は、キャノーラ油の粘度 η が水の30倍と大きく、遅いので、観測しやすい。

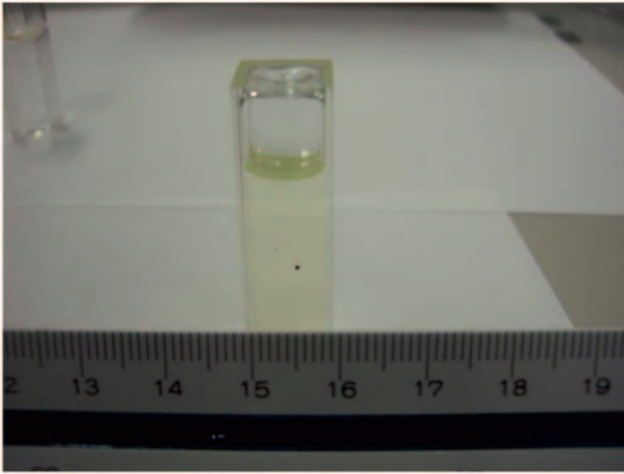


Fig. 1. キャノーラ油中でのナノ磁石クラスタ

考察:

この場合の誘導の理論式を考えると、粘性流体中で、ナノ磁性体のクラスタに外部から、磁場 H を印加して、引力を与え、移動させる時の運動方程式は、

$$M\dot{v}(t) = mH - 6\pi\eta r v$$

である。ここで、 m はナノ磁性クラスタの一方の磁荷値で、 H は、外部からの磁場である。 v は、クラスタの移動速度で、最後の項は、粘性抵抗力である。

この解を解いて得られる速度の式は、

$$v = 0.95 \times 10^{-8} \left(\frac{1}{x^3} - \frac{1}{(x+c)^3} \right) \quad [\text{m/s}]$$

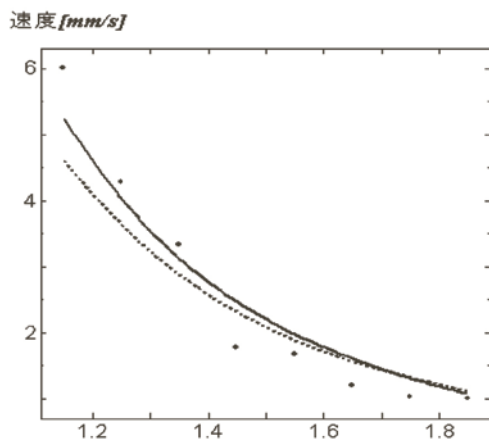


Fig. 2. ナノ磁石クラスタの速度の予測図

(●印は測定データ)
これを用いた予測値はデータとよく一致している。

まとめ:

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ための基礎的実験として、ナ

ノ磁石の生体内中での振る舞いを直接的に観測をした。

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。まず、大きな結論は、ナノ磁性体の磁荷値の大きさが推論できたことである。0.5mm サイズの球状クラスタの実験から、ナノ磁性クラスタの磁荷値として、 $m = 5 \times 10^{-10} [\text{Wb}]$ が得られた。これから、直線性を仮定して、サイズさえ指定できれば、およその磁荷値が推定できる。次に、重要なことは、実際に使う観点からすると、1分間に1mm動かせるサイズが、約 $1 \mu\text{m}$ とわかったことである。これは、重要なことで、例えば、生体の油の中に、エチレングリコール皮膜の水性のナノ磁性体を滴下すると、必ず、これより大きな玉になる。また、オレイン酸ナトリウム皮膜の油性のナノ磁性体をおとすと細かく分散するが、そのサイズは、数 μm 以上である。

こうして、上記の条件は、クリアしそうだが、大きなサイズのものは、細かいところには、誘導できない。例えば、血液脳関門を通るか？腎臓や、肝臓を通過できるか？などなど多くの疑問があり、これらの課題の解決は、将来の生体を用いた実験に期待する。

今後の課題:

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、動物実験などによって確認していく必要がある。

参考文献

(1) Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting, C. Alexiou et al., J. of Magnetism and Magnetic Materials 225 (2001) 187-193

(2) Stimuli-Responsive Controlled-Release Delivery System Based on Mesoporous Silica Nanorods Capped with Magnetic Nanoparticles, S. Giri et al.,

Angew. Chem. Int. Ed 44 (2005) 5038-5044

(3) Computer simulations of the structure of colloidal ferrofluids, J.P. Huang. et al., Phys. Rev. E71 (2005) 061203

(4) Magnetic Serot effect: Application of the ferrofluid dynamics theory, A. Lange, Phys. Rev. E70 (2004) 046308

(5) In Vivo X-ray Angiography in the Mouse Brain Using Synchrotron Radiation, K. Kidoguchi et al., Stroke 37 (2006) 1856-1861

(6) X線サチコンでの放射光血管造影による微小血管拡張反応の観測, K. Umetani et al., 映像情報メディア会誌 58 (2004) 344-351

(7) Scanning electron microscope quantitative study of changes with age in closing pattern of openings of dentinal tubules on worn occlusal surface of Japanese permanent mandibular incisors, T. Hojo, Scanning Microscopy. 4 (1990) 1049-1053

論文発表状況

1. 中野正博、松浦弘幸、魚住裕介、巨東英、木村真三、牧野健一、金政浩、野田信雄、小井手一晴、辺培、今村稔:

粘性流体中の磁性粒子集団の誘導研究
バイオメディカルファジイシステム学会誌、Vol.8 No.1 (2006) PP.115-122.

2. 松浦 弘幸、中野 正博、魚住 裕介、巨 東英、木村 真三、野田 信雄、小井手 一晴、根本 哲也、牧野 健一、金 政浩、辺 培、今村 稔:

放射光を用いた DDS に関する考察 (高輝度放射光施設 SPring-8 を用いた実験) バイオメディカルファジイシステム学会誌、Vol.8 No.1 (2006) PP.123-130.

3. 牧野 健一、中野 正博、松浦 弘幸、魚住 裕介、巨 東英、木村 真三、金 政浩、野田 信雄、小井手 一晴、辺 培、今村 稔: SPring-8 放射光を用いたナノ磁性流体の動的性質の観察、バイオメディカルファジイシステム学会誌、Vol.8 No.1 (2006) PP.131-136.

4. 野田 信雄、中野 正博、松浦 弘幸、魚住 裕介、巨 東英、木村 真三、牧野 健一、金 政浩、小井手 一晴、辺 培、今村 稔: 卵中での磁性流体の挙動、バイオメディカルファジイシステム学会誌、Vol.8 No.1 (2006) PP.137-142.

5. 松浦 弘幸、中野 正博、魚住 裕介、巨 東英、木村 真三、野田 信雄、小井手 一晴、根本 哲也、牧野 健一、金 政浩、辺 培、今村 稔:

放射光を用いた光線療法の基礎研究 (高輝度放射光施設 SPring-8 を用いた光療法)、バイオメディカルファジイシステム学会誌、Vol.8 No.1 (2006) PP.143-152.

キーワード
ナノ DDS (Drug Delivery System)、ナノ磁石、外部磁場、磁場誘導