

平成22年 5月20 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006 ～ 2009

課題番号：18510091

研究課題名（和文） ナノスコピック磁性体の境界領域への応用

研究課題名（英文） Applications to the boundary field of nanoscopic magnet

研究代表者

一柳 優子 (ICHIYANAGI YUKO)

国立大学法人横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：90240762

研究成果の概要（和文）：

酸化物やフェライトなどのナノメートルサイズの磁性体を生成し、それらの磁氣的性質、熱物性、局所構造について解析した。ナノサイズになることや熱処理の効果により結晶構造が変化することや、結晶内のイオン分布が変わることなどが明らかになった。分子化学やバイオの分野との融合を図るため、磁気微粒子に官能基を修飾する方法を模索し確立した。本磁気ナノ微粒子が細胞内へ取り込まれること、外部磁場により生体内で局在化できることも確認できた。

研究成果の概要（英文）：

Magnetic nano-size particles such as oxides and ferrites were newly prepared and their magnetic properties, thermal properties and fine structures were analyzed. Crystal structure was changed by down sizing, ion distributions were changed by thermal treatment in some materials. In order to cooperate with boundary field such as molecular chemistry and biomedicine, the way for modification of functional groups was established. It was also found that our magnetic nanoparticles were introduced into cells and localized in a living body.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	0	1,000,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,500,000	750,000	4,250,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：B ナノ・マイクロ科学・ナノ構造物性

キーワード：nanoparticles, 磁性、超微粒子、ナノ医療、XAFS、フェライト、ナノテクノロジー

1. 研究開始当初の背景

2000年に米国が NNI (National Nanotechnology Initiative) を掲げて以来、日本でも

ナノテクノロジーが注目を集めてきていた。一方で物理、化学、バイオの各専門分野においてナノレベルでの研究が要求されつつあ

った。そのような背景の中でライフサイエンス分野が蓄積し提供してくれる情報を、物理学的手法を用いて融合させ、新しい科学技術の発展に貢献していく必要があると考え本課題を提案した。

2. 研究の目的

本研究は代表者が独自の製法によりアモルファス SiO_2 のランダムネットワーク中に、粒径が2から20nmの磁気クラスターを形成することを発見し、この系の磁氣的性質を評価してきた成果をふまえ、化学やバイオなどの境界領域における応用の可能性を追求することを目的とした。学術的には量子効果に関する実験的研究に興味深く、応用へ向けては粒径制御や磁気機能発現過程を調べ、室温で強磁性の磁気微粒子を生成する工夫を検討した。バイオへの融合としては、磁気ナノ微粒子に官能基を修飾し、細胞内へ送り込める機能を持たせることを目標とした。これにより薬剤輸送、温熱療法、イメージングなど医療応用への可能性が期待できる。

3. 研究の方法

遷移金属塩化物とメタ珪酸ナトリウムの試薬を中心に、湿式混合により試料を生成する。目的に応じて電気炉にて焼成や熱処理を行う。同定には粉末X線回折、FT-IR、TG-DTAなどを用い、磁化測定は主に学内共同利用のSQUID磁束計で行う。

4. 研究成果

本研究期間における研究成果は次の通りである。

(1) 新たな磁気ナノ微粒子の生成

ニッケル(Ni)に加え3d遷移金属Fe,Co,Mnを含む酸化物ナノ微粒子を生成した。このうち Mn_3O_4 のナノ微粒子では局所構造の解析から、通常1440 K以下では正方晶を取るはずが10nmの微粒子では高温相にしか見られない立方晶が発現することを見出した。金属イオンを2つ以上含む多元系フェライトの生成にも成功した。このうちマグネシオフェライト(MgFe_2O_4)では急冷処理をすることでサイト分布に変化が起こり、アニール処理したものより磁化の値が大きくなることがわかった。マンガン亜鉛フェライト($\text{MnZnFe}_2\text{O}_4$)ではアルゴン雰囲気中で焼成することで、Mnの酸化を防ぎ、単相の試料が得られることを見出したが、さらにアルゴンの流量で粒径を制御できることも明らかになった。熱処理効果により特にMnのサイト分布に影響を及ぼすこともわかった。銅イオンを含むフェライト(Cu-ferrite)ではナノ微粒子にすることでヤーンテラー歪みを抑制する可能性があることが明らかになった。

(2) 磁気ナノ微粒子の機能化とDDSへの応用

磁気ナノ微粒子をバイオ分野へ応用するため、鉄酸化物ナノ微粒子($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)にアミノ基を修飾する試みを行った。本磁気微粒子はアモルファス SiO_2 に内包されている特徴を持つためSiが表面に存在しており、アミノ・シランカップリングをするのに好都合な形状となっている。 γ -APTESを用いてシラン化を施し、赤外線スペクトルで確認したところ、アミノ基の修飾が確認できた。アミノ基が付いていることでその先に蛍光物質、葉酸などの化学物質も結合が可能になることも確認した。さらにカルボキシル基、チオール基の修飾にも挑戦し、全ての官能基を磁気微粒子に修飾する方法を確立した。この成果により薬剤やタンパクなどへの結合の可能性が飛躍的に向上した。将来はDDS(薬剤輸送)への応用が期待できる。

(3) 磁気ナノ微粒子の細胞導入と局在化

アミノ化を施した磁気ナノ微粒子を培養細胞内へ導入した。本微粒子は3nmと非常に小さいため、通常のカチオンコートを実施すること無しに細胞内へ取り込まれることがわかった。また、マウスの耳を用いた実験で、生体組織内の磁気ナノ微粒子が外部磁場によって局在化が可能になることも確認した。葉酸受容体がガン細胞に過剰に出現することに注目し、アミノ基で機能化した磁気微粒子にさらに葉酸を修飾した。細胞導入の実験結果からは葉酸を修飾することにより選択的に多くの微粒子がガン細胞へ取り込まれることが明らかになった。

(4) イオン化支援機能の発見

本微粒子が質量分析用のマトリックス、つまりイオン化支援剤としての機能を持つことを発見した。微粒子にすることで活性が上がるのかメカニズムについてはまだ不明である。初期データにおいては分子量の小さな薬剤から比較的大きなインシュリンにいたるまで広範囲でも質量スペクトルが観測できた。マトリックス由来の余計なスペクトルが出現しないなど、従来のマトリックスより良質で広範囲の分析が可能なイオン化支援剤として期待できる。

(5) マルチフェロイック磁気ナノ微粒子

多元系フェライトのうち、ビスマス(Bi)やディスプレイシウム(Dy)まで元素を拡大することで、磁性と誘電性を併せ持つ、マルチフェロイック物質を作成することができた。転移温度はかなり低く実用化は難しいものの、ナノサイズになることで反強磁性温度が消失するなど学術的には興味深い。パラメータを最適化することで誘電体メモリやセンサーなどにも期待できる。

(6) MRI イメージング用磁性体

遷移金属を発展させ希土類を選ぶことでガドリニウム酸化物(Gd_2O_3)を生成することができた。この系では粒径に依存しない大きな

磁気モーメントが得られ、MRI の造影剤として期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

1. “Magnetic and thermal analysis of MFe_2O_4 ($M = Co, Mn, Zn$) Nanoparticles”, Yuko Ichiyanagi, Yuki Moro, Hikaru Katayanagi, Shinji Kimura, Daiki Shigeoka, Tomoyuki Hiroki and Toshiyuki Mashino, *J. Therm. Anal. Calorim.* 99 (2010) 83-86 査読有り.

2. “Synthesis of multiferroic $BiFeO_3$ nanoparticles”, Toshiyuki Mashino Shinji Kimura, Daiki Shigeoka, Tomoyuki Hiroki, Hikaru Katayanagi, Yuki Moro, and Yuko Ichiyanagi, *J. Phys. Conf. Ser.* 200 (2010) 072041 査読有り.

3. “Functional Magnetic Nanoparticles for Use in a Drug Delivery System”, Tomoyuki Hiroki, Shu Taira, Hikaru Katayanagi, Yuki Moro, Daiki Shigeoka, Shinji Kimura, Toshiyuki Mashino and Yuko Ichiyanagi, *J. Phys. Conf. Ser.* 200 (2010) 122003 査読有り

4. “Manganese Oxide Nanoparticle-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry for Medical Application”, Shu Taira, Kenji Kitajima, Hikaru Katayanagi, Yuko Ichiyanagi and Eiichiro Ichiishi, *Sci. Technol. Adv. Mater.* 10(2009) 034602 査読有り.

5. 「DDS へ向けた機能性磁気ナノ微粒子の開発」、一柳優子、医学のあゆみ、230 (2009) 535-539 査読有り.

6. “EFFECT OF HEAT TREATMENT ON MAGNETIC $MgFe_2O_4$ NANOPARTICLES”, M. Kubota, Y. Kanazawa, K. Nasu, S. Moritake, H. Kawaji, T. Atake Y. Ichiyanagi, *J. Therm. Anal. Cal.*, 92-2, (2008) 461-463 査読有り.

7. “Functional Magnetic Nanoparticles for Medical Application”, Yuko Ichiyanagi, Shinji Moritake, Shu Taira, Mitsutoshi Setou, *J. Magn. Magn. Mater.* 310(2007) 2877-2879 査読有り

8. “Magnetic Properties of Mg-Ferrite Nanoparticles”, Y. Ichiyanagi, M. Kubota, S. Moritake, Y. Kanazawa, T. Yamada, T. Uehashi, *J. Magn. Magn. Mater.* 310(2007) 2378-2380 査読有り

9. “Functionalized Ultrasmall Magnetic Particles for an in vivo Delivery System”, Shinji Moritake,

Shu Taira, Yuko Ichiyanagi, Nobuhiro Morone, Si-Young Song, Takahiro Hatanaka, Shigeki Yuasa, and Mitsutoshi Setou, *J. Nanosci. Nanotech.* 7(2007) 937-944 査読有り.

[学会発表] (計 42 件)

1. 増野俊之, 坂井直樹, 祝黎明, 片柳洸, 茂呂優希, 木村慎司, 重岡大輝, 廣木知之, 大島翔太, 一柳優子: 「M-Fe-O ($M = Bi, Dy, Gd$) 系ナノ微粒子の作製および磁気特性」, 日本物理学会第 65 回年次大会、2010. 3. 22、岡山大学

2. Yuki MORO, Hikaru KATAYANAGI, Shinji KIMURA, Daiki SHIGEOKA, Tomoyuki HIROKI, Toshiyuki MASHINO, and Yuko ICHIYANAGI, “Size Control of Mn-Zn Ferrite Nanoparticles and Their XAFS Spectra”, 7th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices '09, 2009.12.10, Hawaii

3. Daiki Shigeoka, H. Katayanagi, Y. Moro, T. Hiroki, T. Mashino, S. Kimura and Y. Ichiyanagi, “Co-Ti-Zn Ferrite Nanoparticles for Hyperthermia Treatment”, 3rd International Symposium on Nanomedicine, 2009.11.5, Okazaki

4. 茂呂優希, 片柳洸, 木村慎司, 重岡大輝, 廣木知之, 増野俊之, 大島翔太, 坂井直樹, 祝黎明, 一柳優子: 「Mn-Zn ferrite ナノ微粒子の粒径制御と磁性」、日本物理学会 2009 年秋季大会、2009.9.27、熊本大学

5. 平修, 片柳洸, 佐橋裕子, 一柳優子, 「酸化マンガンナノ粒子の調整と質量分析への応用」、ナノ学会第 7 回大会、2009. 5. 10、東京大学

6. 増野俊之, 一柳優子, 「マルチフェロイックナノ磁性体 $BiFeO_3$ の作製と磁気特性」、ナノ学会第 7 回大会、2009. 5. 10、東京大学

7. Yuko Ichiyanagi, Hikaru Katayanagi, “Preparation and Functionalization of Fe_2O_3 Nanoparticles”, International Symposium on NanoMedicine & Asian Core Symposium – Nano and Biomedical Molecular Science-, 2009.2.6, Okazaki

8. Yuko Ichiyanagi, “Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications”, The 2nd International Symposium on Physics and High-Tech Industry, Oct. 14, 2008, Shengyang, China

9.T. Yamada, Y. Ichianagi, “Structural transition of Mn₃O₄ nanoparticles”, 25th International 10.Conference on Low Temperature Physics, 2008.8.11, Amsterdam

11. 片柳洗、茂呂優希、久保田正剛、森竹慎治、金澤悠介、一柳優子、「Co Ferrite ナノ微粒子の磁気特性」、ナノ学会第 6 回大会、2008. 5. 8、九州大学

12. 久保田正剛、森竹慎治、金澤悠介、片柳洗、茂呂優希、一柳優子、「 MFe_2O_4 ($M=Mg, Mn$) ナノ微粒子の磁性と局所構造解析」、日本物理学会第 63 回年次大会、2008. 3. 23、近畿大学

13. 丸岡俊和、宮崎裕司、一柳優子、稲葉 章、「アモルファス SiO₂ 中の Ni(OH)₂ モノレイヤーナノクラスターおよび NiO ナノクラスターの熱容量」、第 43 回熱測定討論会、2007. 10. 2、札幌コンベンションセンター

14. 久保田正剛、森竹慎治、金澤悠介、片柳洗、茂呂優希、一柳優子、「Mg-Mn フェライト ナノ微粒子の磁気特性」、日本物理学会第 62 回年次大会、2007. 9. 22、北海道大学

15. 森竹慎治、平修、杉浦悠毅、瀬藤光利、一柳優子、「イオン化支援機能を持った磁気 ナノ微粒子の作成」、日本物理学会第 62 回年次大会、2007. 9. 22、北海道大学

16. Y. Kanazawa, Y. Ichianagi, “Preparation and magnetization of Mn-ferrite nanoparticles”, International Conference on Nanoscaled Magnetism, June 26, 2007, Istanbul Turkey

17. 甲斐敬乃、森竹慎治、平修、畠中貴弘、瀬藤光利、一柳優子、「細胞選択性を持った磁気ナノ微粒子の開発」、ナノ学会第 5 回大会、2007. 5. 23、つくば国際会議場

18. 金澤悠介、久保田正剛、一柳優子、「Mn-ferrite ナノ微粒子の磁気特性」、ナノ学会第 5 回大会、2007. 5. 21、つくば国際会議場

〔図書〕 (計 2 件)

1. Micro and Nano Technologies in Bioanalysis, Methods and Protocols Chapter 36, Shu Taira, Shinji Moritake, Takahiro Hatanaka, Yuko Ichianagi, and Mitsutoshi Setou, Series: Methods in Molecular Biology , Vol. 544 (2009) 571-587, Lee, James Weifu; Foote, Robert S. (Eds.), Humana press

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 4 件)

1. 名称：マコーレート様構造を有する機能性微粒子

発明者：森竹慎治、平修、瀬藤光利、一柳優子

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2007-262193

出願年月日：2007. 10. 5

国内外の別：国内

2. 名称：機能性磁気超ナノ微粒子及びその用途

発明者：瀬藤光利、平修、畠中貴弘、一柳優子

権利者：同上

種類：特許

番号：特開 2007-269770

出願年月日：2006. 11. 20

国内外の別：国内

○取得状況 (計 1 件)

1. 名称：金属酸化物ナノ微粒子とその製造方法

発明者：一柳優子、君嶋義英

権利者：科学技術振興機構

種類：特許

番号：第 3 9 3 3 3 6 6 号

取得年月日：H19. 3. 30

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phys.ynu.ac.jp/labs/yuko/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一柳 優子 (ICHIYANAGI YUKO)

国立大学法人横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：90240762