

平成22年 6月17日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
研究期間： 2008年 ～ 2009年
課題番号：20850019
研究課題名（和文） パルス磁場を用いた生体膜機能ダイナミクスの解明
研究課題名（英文） Elucidation of the dynamics of biological membranes function using a pulsed magnet
研究代表者 浜崎 亜富（HAMASAKI ATOM） 信州大学・理学部・助教
研究者番号：60510120

研究成果の概要（和文）：“強い磁場は身体にどんな影響を与えるか”我々は複合機能を持つ生体細胞の素機能への磁場効果を考察し、実際の生体への影響を予測することを試みた。パルスマグネットを用いた動力学的な挙動の解明は、従来にはないまったく新しいアプローチといえ、研究の遂行にあたって、パルスマグネットシステムの開発と、視覚的、光学的、および電気的な測定を行うための測定装置を組み立てる必要があった。市販のキャパシタやダイオードなどの汎用電子部品を用い、これまでに20 T以上を発生させる強磁場発生システムを作成することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We try elucidation on strong magnetic fields effects on biological cell functions by using cell functional models such as vesicles. In order to accomplish our aim as described above, we planed examinations of dynamic behavior of cell model functions by a pulsed magnet, which is newly technique in chemical and biological region. However, construction of a pulsed magnet system and observation system by visually, optically, and electrically method were need for experiment at the first. We succeeded construction of a pulsed magnet system as generation of up to 20 T by using commercial electric device as capacitors, diodes and other parts.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,520,000	756,000	3,276,000

研究分野：物理化学，コロイド・界面化学，磁気科学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生体細胞，膜モデル，イオンチャネル，強磁場効果，パルスマグネット

1. 研究開始当初の背景

磁場の生体機能への影響は、最近、電場の効果も含め、細胞への影響や遺伝子の変性などについて、活発に議論されている。医療現場での MRI や磁気健康器具など、身体を磁場にさらす機会が多い。しかし、それは多くのストレスを各部位に与え、時に人間の生命にも関わる可能性があり、社会的に注目されている。1990年代から理工学、薬学および医学的などの分野で検討が行われ、化学反応、脂質膜、高分子構造、DNA 合成や切断への磁場の影響が徐々に明らかになってきた。しかし、生体機能は複合機能体であるため、磁場が作用する自由度が高く、同一の実験条件でも必ずしも同じ結果が得られるとは限らない。従って、実験的にも理論的にも理解されるには程遠い状態にあると言えるであろう。

物理化学的には、常磁性および反磁性磁化率の異方性に起因する磁気トルクが、ゲルや高分子、メソポーラスシリカの成長過程に作用し、構成分子が磁場軸に対し配向することが知られる。この現象は、生体分野へ適用可能なモデル系でも観測され、たとえば、脂質膜からなるベシクルは磁場の印加で変形や分裂、融合が起こることが、これまでの当研究室の実験で明らかになった。これは、膜を構成する脂質分子が反磁性磁化率の異方性を持ったため、10 T 程度の静磁場印加後の光散乱測定で観測した。膜構造の磁場による変化は、他にも膜抵抗や膜電位の変化としても観察されている。

上記を含む、これまでの生体関連の磁場中実験は全て静磁場中で行われたものであった。そのため、ベシクル構造の変化では、10 T 程度の静磁場印加後に光散乱装置を用いて粒径測定を行うなど、瞬間的な変化は未観測で、大量のベシクルを同時に観測した時の平均値という情報しか得ていなかった。この現状は、磁場印加後の解析で充分なものではなく、長時間の磁場印加が磁場効果を得るのに必要だったためである。また、5 T 超級の超伝導磁石は装置的に大掛かりであり、磁場発生空間を直接観察しにくく、励磁中に現象を顕微鏡などでモニターすることは難しい。

パルスマグネットとは、キャパシタに貯めた電荷を LCR 回路に依存する自然放電によりコイルに投入し、 $1 \times 10^{-4} - 10^{-2} \text{ s}$ という時間幅の磁場を発生させるシステムのことである。パルスマグネットは以前より固体物理などで用いられていた。この特徴や利点は、

① 30 T 超の磁場発生が可能。② 低電力での磁場発生が可能で、ジュール熱も抑制できる。③ 冷却設備も必要最小限でよい、などが挙げられる。ただし、極低温での使用と大口径確保に重点が置かれた固体物理仕様の磁石は、化学反応や生物系の課題に適用しづらく、当該分野での利用は極めて限定的であった。

本課題では、パルスマグネットを化学や生物分野に適用できるようにした上で、細胞モデル系を用いて、磁場が複合機能体である本物の細胞に与える影響を予測する。特に細胞骨格モデルであるベシクル構造や、脂質膜と機能分子によるイオンチャネルモデルを取り上げ、パルス磁石が超伝導磁石等より勾配磁場が大きい (約 1500 T/m。一般の超伝導磁石で約 50 T/m) ことを利用し、イオン流束への磁場効果も検討する。これらにより①イオンチャネルを介した細胞内外の電気化学的ストレス ② 脂質膜に与える瞬間的な力学的ストレス について検討し、生体細胞の機能の素過程をモデル的に考察する。

2. 研究の目的

“強い磁場は身体にどんな影響を与えるか”多くの研究者が古くから解明を試みているものの、未だその答えを明確することはできずにいる。申請者も以前より生体細胞が磁場により受けるストレスについて興味があった。これまでに理学のほか医学や工学などの広い分野で、細胞という複合機能体への磁場効果は統計的な評価が行われてきたが、詳細の解明には至っていないため、細胞機能や構造の素の過程や状態に注目して機構の解明し、複合機能について考える手がかりとすることとした。特に、パルスマグネットは磁場効果のトリガとしても用いることができると思われ、時間分解的な測定と解析も期待できる。そこで、特にベシクル構造の一分子的な動的変化を測定し、分子間力で結ばれた各脂質分子が、磁気トルクや磁気力によりどのようなダイナミクスで形態変化するのか、熱力学的理論も組み込んで理解する。

3. 研究の方法

生体細胞への磁場効果を検討するため、素過程について、特にダイナミクスに注目した研究を行うこととした。具体的には、(1) 光学顕微鏡によるベシクル形状観察 (2) 蛍光法による変形速度解析 (3) イオンチャネルを介した細胞内外の電気化学的観測について、パルスマグネット中で実験を行うことを計画した。まず、実験に先立ち、最低 20 T 以

上を目標としてパルスマグネットシステムの構築する必要があった。本報告では磁場の発生方法について研究成果と共に次項で述べる。

4. 研究成果

本課題では、新規のパルスマグネットシステムを構築する作業から入ったため、2年間で目的を完全に達成することは不可能であった。現在までに構築したパルスマグネットシステムが 20 T の強磁場を発生可能であることを確認した。さらに、現在は直径 $\phi 8$ mm のコイルボア中に設置したベシクルの動的变化をハイスピードカメラで観察できるように、光学系の設計を試みているほか、瞬間的な蛍光強度変化を観測するための光学系の検討も行っている。

一方、イオン包接能と界面活性、分子集合体形成能などの複合機能を持つクラウン界面活性剤、*N,N'*-didecyl-diaza-18-crown-6-ether の、イオン包接能や透過能を静磁場中で評価し、カリウムを中心として、イオン透過能に磁場効果がある可能性を新規に見出した。今後、このイオンチャンネル様のモデルについて、パルスマグネットシステムを用いたダイナミクス観測を目指すこととなる。

上記のような現状であるため、本報告では開発したパルスマグネットシステムの概要のみを述べる。

【キャパシタバンクの構築】パルスマグネットの回路は一般的な LCR 自由放電回路であり、キャパシタへ貯めた電荷を瞬間的にコイルに投入して磁場を発生させる。磁場発生時間はコイルや電気回路のインダクタンス (L) とキャパシタンス (C) 依存するので、それらを調節して数百 μs から数十 ms のスケールで磁場の発生時間を選ぶことが可能となる。本課題では 5 ms 程度のパルス磁場発生時間の確保を目標に構築を進め、最終的に以下のようなデバイス構成と結線を行った。

250 V, 10 mF のキャパシタ 16 基を、4 基直列 x 4 回路並列に接続して 10 mF, 最高充電電圧 1000 V のバンクを形成した。バンクへの充電は AC 100 V を単層複巻式トランスで AC 1000 V に昇圧し、ブリッジダイオードで整流して行うこととした。なお、充電時は可変変圧器で任意の電圧を設定可能とした。充電時の電力量を最大 1 kVA 程度とするため、500 Ω の抵抗を 2 基直列 x 4 回路並列に接続して 1 k Ω の充電抵抗を配置した。放電スイッチ (サイリスタ)、キャパシタへの逆充電を防ぐためのクローバ回路用ダイオードは全て 1200 V 以上の耐圧を持たせた。サイリスタのトリガには、パルストラ



Figure 1, Picture of a constructed pulsed magnet. 1st stage: Charge resistor, 2nd stage: Transformer, Earth circuit, 3rd stage: Discharge, Trigger, and Crowbar circuit, 4, 5th stages: Capacitors (16 pieces)

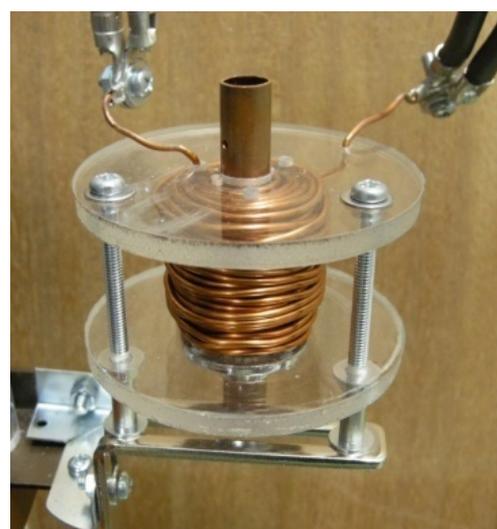


Figure 2, Picture of a wound solenoid coil made from copper

ンス回路を作成し、5 V の矩形波を発生させて用いた。キャパシタに蓄電された電荷を強制的に接地放電させる回路には、975 Ω の接地抵抗 (650Ω, 2基並列 x 3回路直列) を配置して、瞬間的に短絡しないよう備えた。この接地回路の作動時には高電圧回路が短絡するため、真空リレースイッチを用いた。以上の回路は Figure 1 に示すように、450 (W) x 300 (D) x 1000 (H) のスペースに 5 層構成で完全に収められ、キャスターを付けてバンクの移動が容易にできるようにした。

〔キャパシタバンクの性能確認〕 120 mF バンクの磁場強度試験に用いたものと同じ、ボア径 φ8 mm の銅製ソレノイド型コイル ($L = 55\mu\text{H}$, $R = 62.5\text{m}\Omega$) を用い、再構築したバンクの性能確認を行った。発生磁場強度の確認は、直径 6.8 mm, 5 巻きのピックアップコイルを銅製コイル中心に挿入し、磁束の変化で得られる誘導起電力をオシロスコープで検出して行った。誘導起電力の時間変化を Figure 3(a) に、それより算出したパルス磁場波形を Figure 3 (b) に示す。650 V 充電で 20 T 強の磁場発生が確認できた。また、磁場発生から最高磁場までの到達時間は約 1 ms, 磁場の消失までは 4~6 ms であった。

なお、1年目には 250 V, 10 mF のアルミ電解キャパシタを 12 基並列に接続させ 120 mF のバンクを作成して磁場発生を試みた。中心ボア φ8 mm のコイル (既出のコイルと同一) に、200 V 充電で 10 T (パルス幅 30 ms) を発生させた。30 T を発生させられるだけの全充電エネルギーを確保したものの、キャパシタンスが極めて大きいためパルス幅が広がり、相対的に磁場強度が下がった。当初の目標に向けて実験を遂行するには磁場強度が不足であるため、2年目に蓄電部分の配線変更とキャパシタの増設による高電圧充電と低静電容量化、また、これに伴い充放電制御部分の全面的な改良を行い、その結果強磁場の発生に成功した。なお、改良前後の磁場強度の時間変化の違いを Figure 4 に示す。改良前は 2.4 kJ (120 mF, 200 V) のエネルギーを投入しても、10 T の磁場強度しか発生しなかったが、改良後は 2.1 kJ (10 mF, 650 V) で 20 T 以上を発生させることができた。

〔まとめと今後の課題、および予定〕 本研究ではこれまでに 20 T 強のパルス磁場の発生に成功した。なお、Figure 5 に示すように、最高充電電圧の 2/3 程度の電圧で、20 T の発生に成功したことから、本システムが 30 T 級の磁場を発生させるポテンシャルを持つと言える。脂質膜は 20 T までで磁場による変形が期待でき、当面は現状の磁場強度で実

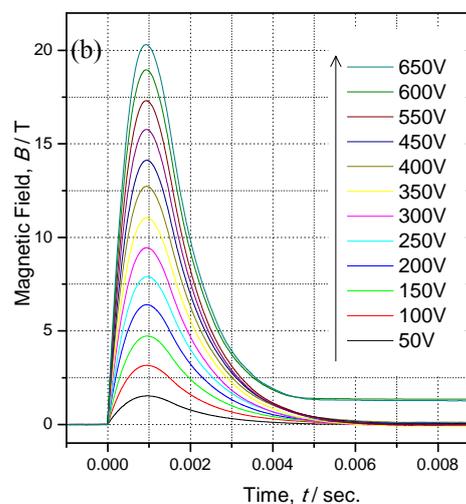
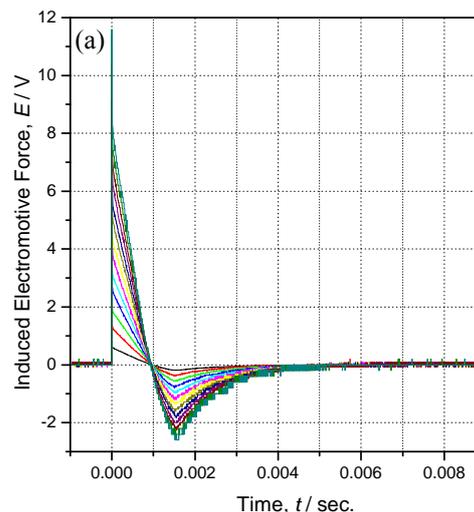


Figure 3, Time profiles of induced electromotive force by magnetic fields (a) and calculated magnetic fields (b) observed on each charging voltage.

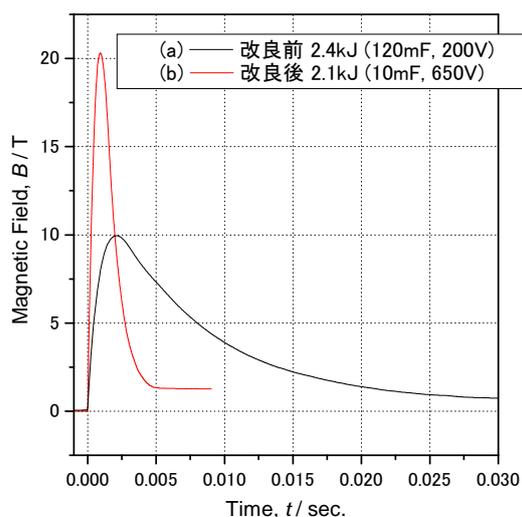


Figure 4, Difference of pulsed field forms before (a) and after (b) reconstruction of a Pulsed magnet system.

験を行うこととする。実際に 30 T 以上の磁場を発生させるには、コイルの材質を銅より引張強度の強い材質の合金へ変える必要がある。

目下、ベシクルを磁場中で観測するための光学系構築に専念しており、解決し次第、ハイスピードカメラの用いた変形ダイナミクスの解析を行うことができるものと考えている。また、ベシクル変形の光学的検討は光強度などの問題など、解決すべき課題が多い。

イオンチャネルへの磁場効果は、直径 ϕ 8 mm のボア中に膜を貼るための機構を検討している。当初はシリンジを用いて手動での膜形成を目指していた。しかし、これまでに不可能と判断したため、外部から自動的に貼ることのできる機構の開発に着手している。

本課題はまったく新しい視点から、生体機能への磁場効果を議論することを目的としており、そのための準備には多くの時間がかかっている。しかし、着実に準備をして実験環境を整えつつあるといえ、今後、これまでにない知見を得られるものと考えている。

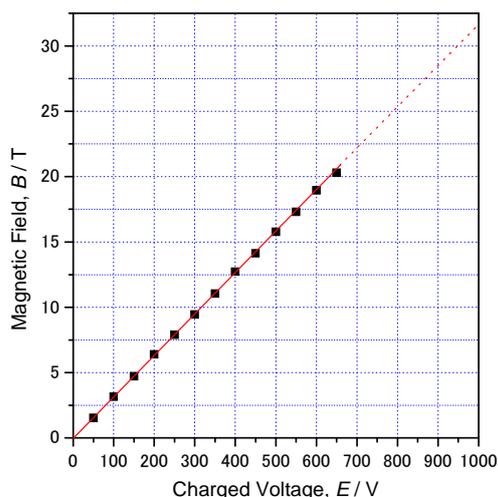


Figure 5, Change of maximum field against each charging voltage.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

1. 浜崎 亜富, 尾関寿美男「可動式パルスマグネットシステムの開発」第 4 回日本磁気科学学会年会, 2009 年 11 月 松本・信州大

2. 山口英, 浜崎 亜富, 尾関寿美男「ジアザクラウン界面活性剤のベシクル構造と黒膜機能の磁場制御」第 3 回日本磁気科学学会年会, 2008 年 10 月 弘前・弘前大

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜崎 亜富 (HAMASAKI ATOM)

信州大学・理学部・助教

研究者番号 : 6 0 5 1 0 1 2 0