

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：10101  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23700570  
 研究課題名（和文） 蛋白質分離のための磁気クロマトグラフィ用磁場・流体連成シミュレーションの開発  
 研究課題名（英文） Development of magnetic and fluid simulation for magnetic chromatography in protein separation  
 研究代表者  
 野口 聡（NOGUCHI SO）  
 北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授  
 研究者番号：30314735

研究成果の概要（和文）：磁気クロマトグラフィによる蛋白質分離のための磁気カラムを開発するために、高精度な磁場・流体連成シミュレーション・ツールを開発した。磁場と流体を同時に扱うマルチ・フィジックス・シミュレーション・ツールを開発する上で、蛋白質と磁気カラム、そしてマグネットのスケールの差が著しく異なるマルチ・スケールを考慮して、開発を行った。本研究では、蛋白質分離を考慮するために、従来はできなかった異種の蛋白質を同時にシミュレーション上で考慮することを可能にし、蛋白質分離の様子をシミュレーションできるようにした。

研究成果の概要（英文）：I have developed an accurate simulation tool of magnetics and fluid-dynamics for designing magnetic columns in magnetic chromatography. In developing the multi-physics simulation tool considering magnetics and fluid dynamics, the large difference between scale of protein, magnetic column, and magnet has to be taken into account. The developed simulation tool can deal with plural kinds of protein.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：検査・診断システム、ナノ医用工学

## 1. 研究開始当初の背景

医用診断などでDNA およびRNA を含めた蛋白質を分離したり、製薬などの目的で蛋白質を分離するなど、蛋白質分離・精製手法が広く研究されてきている。カラムクロマトグラフィの代表的な蛋白質分離手法だけでも、ゲルろ過、イオン交換、疎水、アフィニティなどがある。これらの分離手法に使用される蛋白質の性質は、分子量（大きさや質量）、蛋白質の荷電、疎水性相互作用、特異的相互作用など、蛋白質が持つ様々な種類の性質を利用している。しかし、蛋白質の種類は膨大で、さらなる蛋白質の分離手法の開発が強く要求

されている。また、蛋白質分離の場合には、分離後の変性が少ないことが望まれている。さらには、製薬などの使用目的であれば、分離過程の効率が高いことなどもあげられる。下表に示したように、分離後の変性や分離効率を考慮すると、効果的な蛋白質分離手法はさらに開発されるべきである。

一方で、近年、蛋白質の磁気特性の違いを利用した蛋白質制御である磁気泳動法が利用され、バクテリアの繁殖など様々な応用が期待されている。このような蛋白質の磁気特性の違いを利用した応用には10T近くの高磁場が必要であるが、超伝導マグネットの発達

により、比較的容易に実験が行えるようになってきた背景がある。

また、近年、10 T程度の強磁場を流体に印加し、流体中に含まれる磁化率の異なる磁性微粒子やイオンなどを分離する磁気クロマトグラフィの研究が行われ、実験実証されてきている。この磁気クロマトグラフィは、磁性微粒子が持つ磁化率の違いから磁気微粒子を種類ごとに分離する手法であり、その分離効率の高さから、工業応用が期待されている。

そこで、新しい蛋白質の分離手法として、蛋白質の磁化率の違いを利用する磁気クロマトグラフィ手法を開発することが望まれている。これまでに、蛋白質の磁化率の違いを利用した手法は提案されておらず、より多くの種類の蛋白質が分離可能になることが期待できる。しかし、磁気クロマトグラフィの性能は、磁気カラムの形状に大きく依存しており、安易に実験を成功させることはできない。そこで、シミュレーションによる先行調査は欠かせない。しかし、このシミュレーションのためには、磁場と流体の連成解析が必要であるが、商用ソフトなどによる解析では磁場と流体が個別に扱われることが多く、シミュレーション精度がかなり低い。このように、磁場・流体連成シミュレーション・ツールの開発は非常に遅れている。そこで、蛋白質分離のための磁気クロマトグラフィの挙動を把握するための高精度な磁場・流体シミュレーション・ツールの開発が大きく期待されている。

## 2. 研究の目的

目的とする蛋白質分離のための磁気クロマトグラフィ開発を実現するためには、蛋白質分離のための高精度な磁場・流体シミュレーション・ツールの開発が必要である。そのためには、申請者がこれまでに開発してきた磁場・流体連成シミュレーション・ツールをより高度に発展させる必要がある。すなわち、同時に異なる種類の蛋白質や磁性微粒子が存在する流体を考慮しなければ高精度なシミュレーションは行えない。申請者はすでに、ベースとなる磁場・流体連成解析手法を開発してきており、それらを応用し、磁気クロマトグラフィによる蛋白質分離装置開発を目指す。そこでまず、磁場・流体連成シミュレーション・ツールを用いて、分離したい蛋白質ごとに磁気カラムを設計することができるような、高精度の磁場・流体連成シミュレーション・ツールを開発する。

## 3. 研究の方法

研究目的を実施するにあたり、①磁場と②磁性流体の連成解析を実施する必要がある。それぞれの解析手法および研究方法の詳細を以下に記す。

### ①磁場解析

磁気カラムに高磁場を印加する際には大きなマグネットが用いられることと、磁性流体は微小であることから、そのスケール差は大きく、通常磁場解析手法（有限要素法など）は適していない。そこで、本研究では、磁気モーメント法により磁場解析を行なっている。支配方程式は以下の通りである。

$$-\frac{1}{4\pi} \int_V (\nabla' \cdot \mathbf{M}(\mathbf{r}')) \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dV' + \frac{1}{4\pi} \int_S (\mathbf{M}(\mathbf{r}') \cdot \mathbf{n}) \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS' - \frac{1}{\chi_m(\mathbf{r})} \mathbf{M}(\mathbf{r}) = -\mathbf{B}_F(\mathbf{r}) \quad (1)$$

商用ソフトウェアでは、解析できないので、自らシミュレーション・コードを開発した。

### ②磁性流体解析

磁性流体の解析には、安定化有限要素法（風上差分・ペトロフガラーキン法と圧力安定化・ペトロフガラーキン法）を使用し、コントロールボリュームとナビエ・ストークスを解いている。それぞれの方程式は以下の通りである。

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \phi_i) + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} \phi_i) = \nabla \cdot (\Gamma \nabla \phi_i) + S \quad (2)$$

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \rho \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} = -\nabla p^* + \mu_0 (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{H} + \eta \nabla^2 \mathbf{v} \quad (3)$$

本研究の主目的となる、同時に複数種類の蛋白質を考慮するためには、式(2)を種類の数だけ連立させ、また式(1)の磁化率 $\chi_m(\mathbf{r})$ をそれぞれの蛋白質の密度と磁化率から合成磁化率を算出し、式(1)～(3)を順次解くことでシミュレーションを行っている。

図1にシミュレーションのフローチャートを示す。

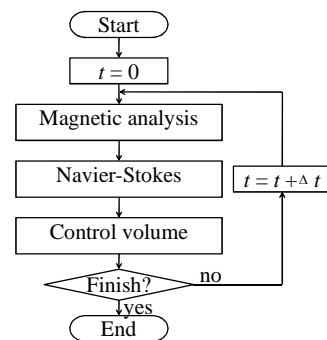


図1 シミュレーションのフローチャート

#### 4. 研究成果

図2に示す磁気カラム中の磁性流体の解析を、式(1)~(3)を順次解くことで行なった。今回のシミュレーションでは、蛋白質の計算は難しいことから、もう少し大きな粒子である磁気微粒子をシミュレーションの対象とした。磁気微粒子のシミュレーションで、開発したシミュレーション・コードの妥当性を検証した。

まず、2種類の磁気微粒子が別々に流体中に存在し、磁気カラムを流れる様子のシミュレーション結果を図3と図4に示す。それぞれ、磁気微粒子の性質(大きさなど)が異なることから、異なる流れ挙動をしている様子が見えてくる。

続いて、2種類の磁気微粒子が同時に流体中に存在する場合の磁場・磁性流体連成解析も行なった。シミュレーション結果を図5に示す。僅かであるが、2種類の磁気微粒子を同時にシミュレーションするか、別々にシミュレーションするかで、流れに差異が見受けられた。

図6および図7に、個別にシミュレーションを行った場合と同時に磁気微粒子を考慮した場合の磁気微粒子の磁気カラムからの出力密度の時間的変化を示す。図7から磁気微粒子Bは同時に磁気微粒子を考慮するかしないかで、流出速度が僅かに異なることが明らかになった。シミュレーションを行った磁気カラムは実際のスケールよりも大幅に短いため、この僅かな流れの差でも実際はより大きな差が出ることになる。これにより、同時に2種類の磁気微粒子(もしくは蛋白質)を考慮してシミュレーションを行うことの重要性を明らかにできた。また、当初の目的を達成することができた。

これらの結果は、学术论文(4編)として公表した。さらに、国際会議(3件)、および国内会議(1件)で発表した。国際会議 IEEE International Magnetics Conference (2012)では、オーラル発表に選ばれるなど、その注目度も十分に高かった。

このシミュレーション結果の妥当性を検証するために、岡山大学にて図8の実験装置を用いて、磁気微粒子による実験を行った。しかし、磁気微粒子同士の結合(凝集)が起こり、高精度な実験は不可能であった。今後は、シミュレーションにて凝集も考慮できるように、より発展させる必要があることが分かり、新たな課題となった。

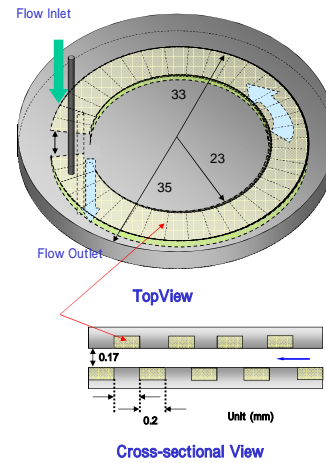


図2 磁気カラム

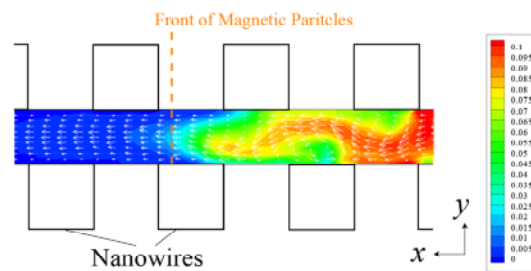


図3 磁気微粒子Aの解析結果

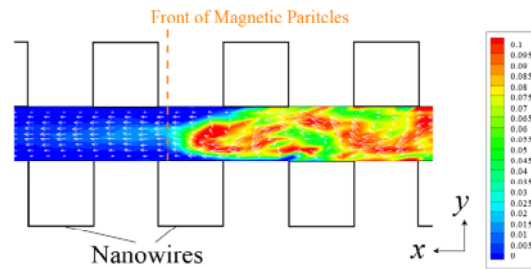


図4 磁気微粒子Bの解析結果

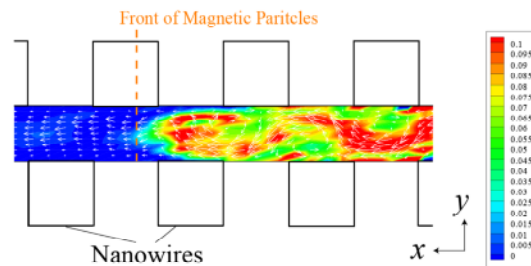
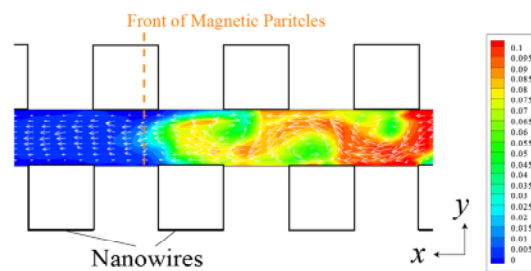


図5 同時解析の結果(上:磁気微粒子A、下:磁気微粒子B)

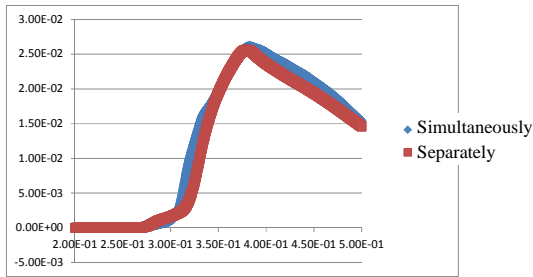


図6 磁気微粒子Aの出力分布図

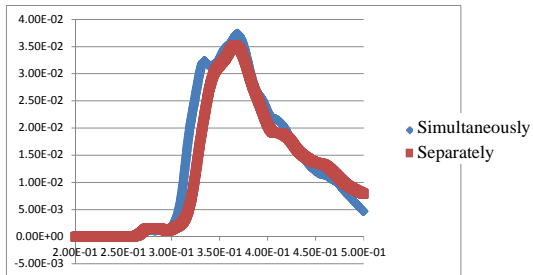


図7 磁気微粒子Bの出力分布図

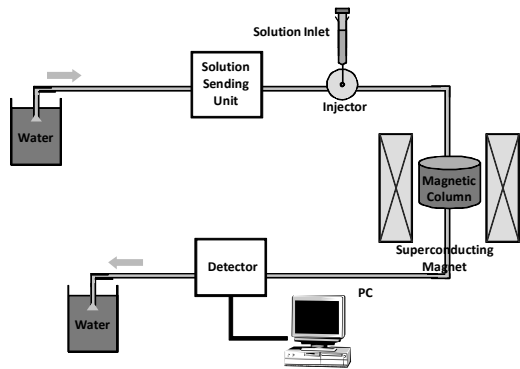


図8 実験概要図

## 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)

[雑誌論文] (計4件)

- ① So Noguchi, SeokBeom Kim, “Magnetic Field and Fluid Flow Computation of Plural Kinds of Magnetic Particles for Magnetic Separation,” IEEE Transactions on Magnetics, 査読有, vol. 48, no. 2, Feb. 2012, pp. 523-526.
- ② So Noguchi, SeokBeom Kim, “Simulation of Magnetic Fluid to Develop the Magnetic Chromatography for Magnetic Particle Separation,” IEEE Transactions on Magnetics, 査読有, vol. 47, no. 10, Oct. 2011, pp. 3947-3950.
- ③ So Noguchi, SeokBeom Kim, “Investigation of Novel Magnetic

Chromatography With Ferromagnetic Nano-Wires for Ion Separation,” IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 査読有, vol. 21, no. 3, Jun. 2011, pp. 2068-2071.

- ④ So Noguchi, SeokBeom Kim, “Development of a Numerical Simulation Method for the Magnetic Separation of Magnetic Particles,” IEEE Transactions on Magnetics, 査読有, vol. 47, no. 5, May 2011, pp. 898-901.

[学会発表] (計4件)

- ① 野口聡, 金錫範, 「磁気分離のための磁場と磁性流体の連成数値解析」, 電気学会全国大会, 2013年3月20日, 名古屋大学, 名古屋.
- ② So Noguchi, SeokBeom Kim, “Simulation of magnetic fluid flow with plural kinds of magnetic particles for magnetic particle separation,” IEEE International Magnetics Conference, May 9 2012, Convention Center, Vancouver, Canada.
- ③ So Noguchi, SeokBeom Kim, “Magnetic Field Gradients and Fluid Flow Computation for Design of Magnetic Chromatography to Separate Magnetic Particles,” 18th Conference on the Computation of Electromagnetic Fields, Jul. 14 2011, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia.
- ④ So Noguchi, SeokBeom Kim, “Simulation of magnetic fluid to develop the magnetic chromatography for magnetic particle separation,” IEEE International Magnetics Conference, Apr. 28 2011, Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野口 聡 (NOGUCHI SO)

北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授

研究者番号：30314735

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし