

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13298

研究課題名(和文) 磁場印加で薬剤を放出する多層カプセルの開発 - その微細構造と超常磁性の複合制御

研究課題名(英文) Development of magnetoresponsive drug delivery carriers - Complex control of microstructure and superparamagnetic behavior

研究代表者

藤枝 俊 (Fujieda, Shun)

東北大学・多元物質科学研究所・助教

研究者番号：60551893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：交流磁場の印加により発熱する多孔質酸化鉄粒子は、搭載した薬剤の放出を外部から制御出来るドラッグデリバリーキャリアとしての応用が期待される。本研究では、リン酸鉄水和物粒子を水酸化ナトリウム溶液に浸漬させることにより、カプセル状の多孔質酸化鉄粒子を作製した。また、還元雰囲気下での熱処理により、その粒子を交流磁場印加で発熱させることに成功した。さらに、オキシ水酸化鉄粒子に還元熱処理を施すことにより、交流磁場印加で発熱する針状の多孔質酸化鉄粒子も作製した。

研究成果の概要(英文)：Porous iron oxide particles have attracted much attention for the application to magnetoresponsive drug delivery carriers, which can accelerate drug release by application of an alternating magnetic field due to heat generation of magnetic iron oxide particles. In this investigation, porous iron oxide particles with a capsule-like shape were synthesized from iron phosphate hydrate particles using alkaline solution. After heat treatment, porous iron oxide particles exhibited heat generation ability under alternating magnetic fields. In addition, needle-like shaped porous iron oxide particles with heat generation ability under alternating magnetic fields were successfully synthesized by heat treatment of iron oxyhydroxide particles.

研究分野：材料物性

キーワード：ナノ粒子 ドラッグデリバリー 酸化鉄

1. 研究開始当初の背景

有効な抗がん剤の多くは、体内で吸収・分解されて強い副作用を引き起こし、患部に到達する前に効力を失うことが懸念される。ドラッグデリバリーキャリアに搭載すれば薬剤を保護出来るが、薬剤は放出されにくくなる。そのため、搭載した薬剤の放出を外部から制御出来るドラッグデリバリーキャリアの開発が求められている。これまでに、光照射¹⁾やpHの調整²⁾により薬剤の放出を制御するドラッグデリバリーキャリアが開発されているが、体内での光照射およびpHの調整は困難であり、障害となっている。搭載した薬剤の放出を外部から自由に制御出来る画期的な新機能を備えたドラッグデリバリーキャリアの開発が望まれる。

2. 研究の目的

酸化鉄粒子は生体親和性を有し、その磁気特性を制御すると交流磁場の印加により発熱させることが可能となる。磁場は人体を透過しやすく、その強さや方向も人体に触れることなく外部から自由に制御できる。従って、酸化鉄粒子で構成された多孔質粒子は、多量の薬剤を搭載して、それを交流磁場の印加による発熱で調整して放出することが期待出来る。本研究では、搭載した薬剤の放出を外部から制御出来るドラッグデリバリーキャリアの実現に向けて、リン酸鉄水和物およびオキシ水酸化鉄を出発素材として用い、交流磁場の印加により発熱するカプセル状および針状の多孔質酸化鉄粒子の開発に取り組んだ。

3. 研究の方法

硫酸第一鉄七水和物とリン酸の混合溶液に酸素ガスを吹込みながら 352 K で反応させて、リン酸鉄水和物粒子を合成した。この粒子を水酸化ナトリウム水溶液中へ浸漬するとリン酸鉄水和物が溶解した直後に酸化鉄がその場で再析出する^{3,4)}。この反応を利用して、酸化鉄のナノ粒子で構成された多孔質粒子を作製した。

塩化第一鉄および塩化第二鉄の混合溶液に、278 K で水酸化ナトリウム溶液を滴下してグリーンラスト懸濁液を合成し、それに 298 K で酸素ガスを吹き込んでオキシ水酸化鉄粒子を合成した。その粒子に、還元雰囲気下で熱処理を施すことにより、多孔質酸化鉄粒子を作製した。

形態およびサイズの評価のために SEM および TEM 観察を行った。Cu K 線を用いて X 線回折測定を行った。ガス吸着特性から比表面積を評価した。鉄の化学状態を調べるために、X 線吸収分光測定を行った。

4. 研究成果

- (1) リン酸鉄水和物を出発原料としたカプセル状の多孔質酸化鉄粒子

図 1 に (a) リン酸鉄水和物粒子およびそれを

出発原料として作製した (b) 多孔質酸化鉄粒子の SEM 画像を示す。多孔質酸化鉄粒子はリン酸鉄水和物粒子と同程度のサイズで類似した多面体の形状を示す。破断面より (図 1(c) 参照) 粒子は壁で覆われており、内部は球状粒子が詰まったカプセル型の構造を有している。多孔質酸化鉄粒子を溶解した溶液の ICP-AES による組成分析の結果、リンは検出限界以下であり、リンが完全に除去されていることが確認された。また、多孔質酸化鉄粒子は約 300 m²/g の大きな比表面積を有していることが明らかになった。

図 2 に多孔質酸化鉄粒子の X 線回折パターンを示す。比較のために、International Center for Diffraction Data (ICDD) データベースにおける γ -Fe₂O₃ のデータも示す。多孔質酸化鉄粒子はマグヘマイト (γ -Fe₂O₃) のナノ粒子で構成されるため^{3,4)}、ブロードな回折ピークを示す。この多孔質酸化鉄粒子を投入した溶液に 600 kHz および 40 Oe の交流磁場を印加し、

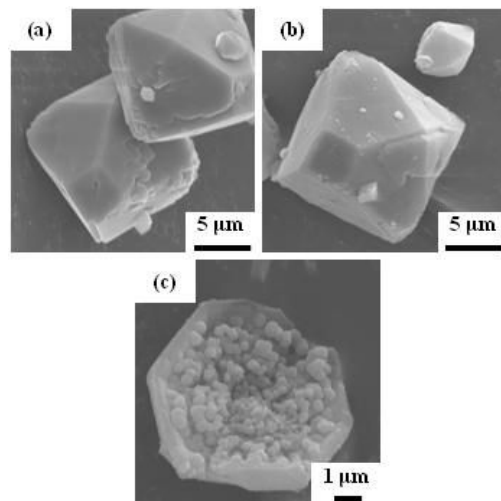


図 1 (a) 出発素材のリン酸鉄水和物粒子および (b) 多孔質酸化鉄粒子と (c) その破断面の SEM 像。

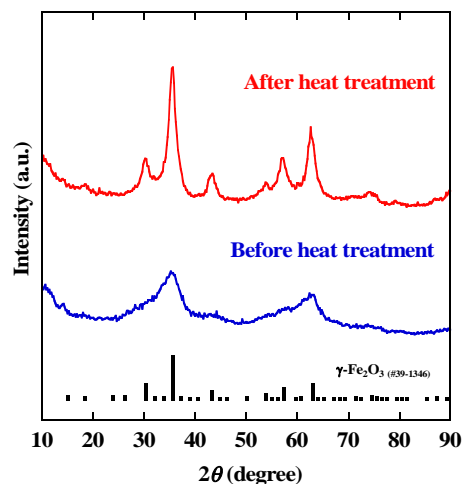


図 2 多孔質酸化鉄粒子の熱処理前後における X 線回折パターン。International Center for Diffraction Data (ICDD) データベースにおける γ -Fe₂O₃ のデータも示す。

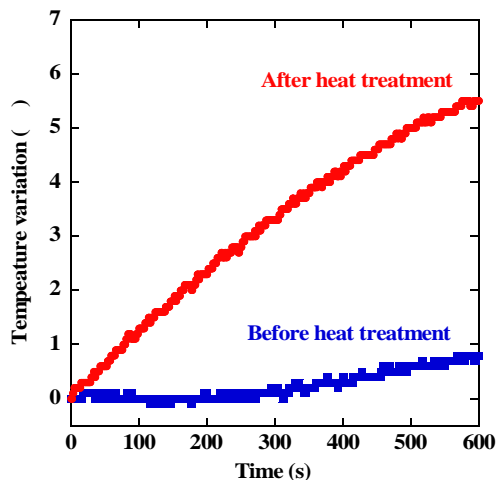


図 3 熱処理前後の多孔質酸化鉄粒子を投入した溶液の交流磁場印加による温度変化。

その水温の変化を光ファイバー温度計で計測した。しかし、図 3 に示すように、交流磁場を印加しても溶液の温度は殆ど上昇しなかった。多孔質酸化鉄粒子は超常磁性を示すが、それを構成する $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ のサイズが小さすぎるため、交流磁場を印加しても殆ど発熱しなかったと推察される。そこで、多孔質酸化鉄粒子に還元雰囲気下で熱処理を施した。その結果、交流磁場印加による明瞭な温度上昇が観測された。熱処理後において、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ と類似した明瞭な X 線回折パターンが観察された (図 2 参照)。熱処理により多孔質粒子を構成する酸化鉄粒子が粗大化したため、交流磁場印加による発熱特性が向上したと推察される。交流磁場の印加により発熱するカプセル状の多孔質酸化鉄粒子の開発に成功した。

(2) オキシ水酸化鉄を出発素材とした針状の多孔質酸化鉄粒子

出発素材として合成したオキシ水酸化鉄粒子の (a) TEM 像、(b) HAADF-STEM 像および (c) 電子回折図形を図 4 に示す。オキシ水酸化鉄粒子は、サブミクロンサイズの針状の形態を有する。HAADF-STEM 像より粒子は単結晶状態であり、電子回折図形よりレピドクロサイト ($\gamma\text{-FeOOH}$) と同定された。この粒子に還元雰囲気下で熱処理を施した後も、図 4(d) に示すように、熱処理前の針状形状は保持される。また、熱処理後の粒子は、内部に数十ナノメートルのポイドを有する。図 4(e) から明らかなように、熱処理後の粒子の原子配列は熱処理前とは明らかに異なる。さらに、図 4(f) の電子回折図形は $\gamma\text{-FeOOH}$ と対応しなかった。従って、熱処理により結晶構造は変化する。

図 5 にオキシ水酸化鉄粒子およびその熱処理後の粒子の X 線回折パターンを示す。オキシ水酸化鉄粒子は $\gamma\text{-FeOOH}$ 単相と同定された。一方、熱処理後において $\gamma\text{-FeOOH}$ の回折ピークは観測されず、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ および Fe_3O_4 と

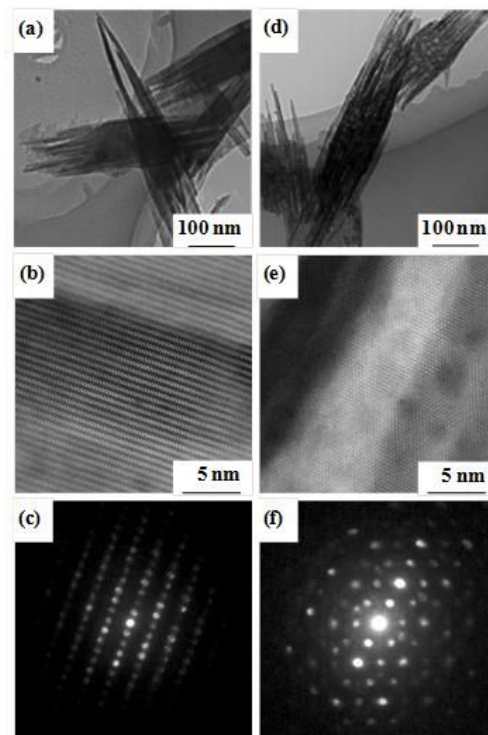


図 4 TEM 像、HAADF-STEM 像および電子回折図形。(a)-(c) 出発素材のオキシ水酸化鉄粒子および (d)-(f) その熱処理後の粒子。

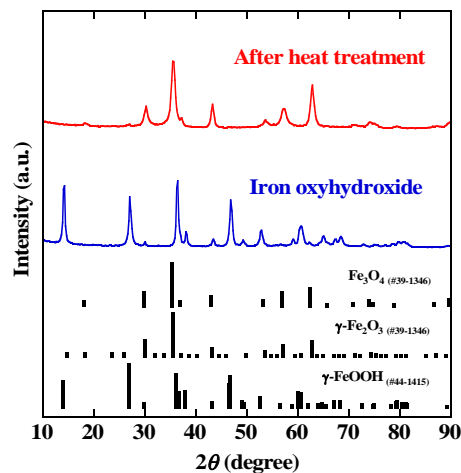


図 5 オキシ水酸化鉄粒子およびその熱処理後の粒子の X 線回折パターン。ICDD データベースの Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ および $\gamma\text{-FeOOH}$ のデータも示す。

類似した回折パターンが観察された。すなわち、オキシ水酸化鉄に還元熱処理を施すことで酸化鉄で構成された針状の多孔質粒子が得られた。

Fe_3O_4 および $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ は類似した X 線回折パターンを示すが、 Fe_3O_4 は 2 および 3 価の鉄で構成され、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ は 3 価の鉄のみで構成される。そこで、X 線吸収分光測定により Fe の化学状態を調べた。針状の多孔質酸化鉄粒子の X 線吸収端近傍構造 (XANES) スペクトルを図 6 に示す。3 価の鉄で構成された

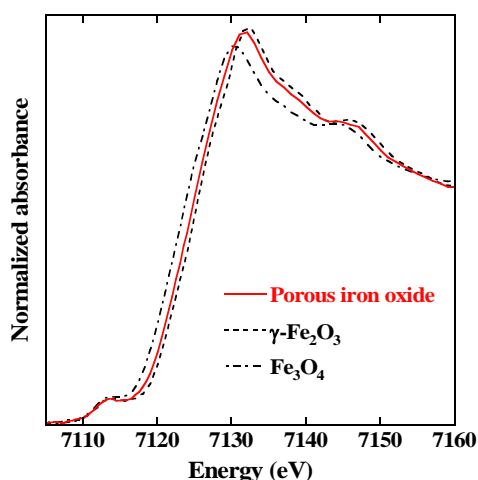


図6 針状の多孔質酸化鉄粒子の Fe K 吸収端における X 線吸収端近傍構造 (XANES) スペクトル。比較のために、 Fe_3O_4 および $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ のデータも示す。

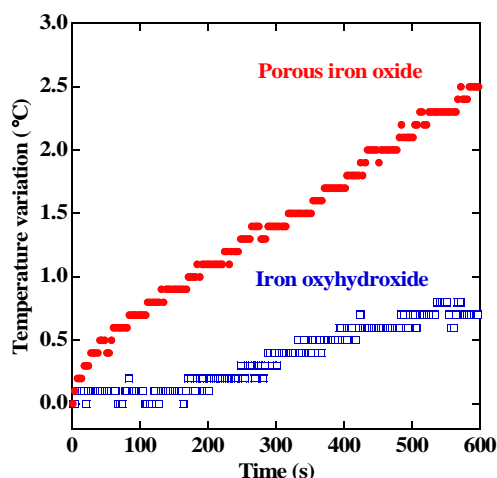


図7 オキシ水酸化鉄粒子および針状の多孔質酸化鉄粒子を投入した溶液の交流磁場印加による温度変化。

$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ と比較して、2 および 3 価の鉄で構成された Fe_3O_4 の XANES スペクトルは、低エネルギー側に位置する。一方、針状の多孔質酸化鉄粒子のスペクトルは $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ および Fe_3O_4 のスペクトルの間に位置する。従って、針状の多孔質酸化鉄粒子は $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ および Fe_3O_4 で構成される。 $\gamma\text{-FeOOH}$ が $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ および Fe_3O_4 に変態するとき、脱水および還元反応に伴い水が発生することに起因して、粒子中にポイドが形成したと推察される。

多孔質酸化鉄粒子の交流磁場印加による発熱特性を図7に示す。 $\gamma\text{-FeOOH}$ は Neel 温度が 77 K の反強磁性体であるが、その粒子を含む溶液の温度は交流磁場の印加により僅かに増加する。発熱した磁場印加コイルの影響と推察される。一方、多孔質酸化鉄粒子を含む溶液の温度は、交流磁場の印加により顕著に増加する。従って、交流磁場印加により発熱する針状の多孔質酸化鉄粒子の作製に成功した。

<引用論文>

- 1) K. Akamatsu and T. Yamaguchi, Ind. Eng. Chem. Res., **46** (2007) 124-130.
- 2) B. Radt, T. A. Smith, and F. Caruso, Adv. Mater., **16** (2004) 2184-2189.
- 3) T. Tanno, S. Fujieda, K. Shinoda and S. Suzuki, High Temp. Mater. Proc. **30** (2011) 305-310.
- 4) S. Fujieda, K. Shinoda and S. Suzuki, Ceramic Trans. **250** (2014) 35-41.

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5件)

S. Fujieda, Y. Imaizumi, Y. Hayasaka, T. Akiyama, K. Shinoda, B. Jeyadevan and S. Suzuki, Porous iron oxide particles with heat generation ability under alternating magnetic field, Proc. of IEEE Int. Magn. Conf. (2017). 査読有り

DOI: 10.1109/INTMAG.2017.8007880

加藤玄一郎, 藤枝 俊, 篠田弘造, 鈴木 茂 XRD および XAS 測定による液相合成 FeNi 層状水酸化物の熱分解挙動の解析, X 線分析の進歩 **48** (2017) 266-272. 査読有り

ISBN: 978-4-901496-87-2 C304

S. Fujieda, A. Yomogida, K. Shinoda and S. Suzuki, Magnetic Properties of Cobalt-based Carbide Particles Synthesized by the Polyol Process, IEEE Magn. Lett. **7** (2016) 2107104. 査読有り

DOI: 10.1109/LMAG.2016.2619332

S. Fujieda, W. Miyamura, K. Shinoda, S. Suzuki and B. Jeyadevan, Composition-controlled Fe-Ni Alloy Fine Particles Synthesized by Reduction-annealing of Polyol-derived Fe-Ni Hydroxide, Mater. Trans. **57** (2016) 1645-1651. 査読有り

DOI: 10.2320/matertrans.M2016063

S. Fujieda, T. Kuboniwa, K. Shinoda, S. Suzuki and J. Echigoya, Spin Glass Transition in Ni Carbide Single Crystal Nanoparticles with Ni_3C -type Structure, AIP Adv. **6** (2016) 056116. 査読有り

DOI: 10.1063/1.4943608

[学会発表](計9件)

S. Fujieda, Y. Imaizumi, Y. Hayasaka, T. Akiyama, K. Shinoda, B. Jeyadevan and S. Suzuki, Porous iron oxide particles with heat generation ability under alternating magnetic field, International Magnetic Conference, 2017

藤枝 俊, 篠田弘造, 鈴木 茂, リン酸および亜鉛イオンを含む水溶液中での Green Rust の酸化過程の X 線吸収分光測定によるその場評価、日本鉄鋼協会、2016 年

加藤玄一郎、藤枝 俊、篠田弘造、鈴木 茂、
FeNi 層状複水酸化物の還元熱処理による
FeNi 合金の作製、資源・素材学会東北支
部、2016 年

加藤玄一郎、藤枝 俊、篠田弘造、鈴木 茂、
FeNi 層状複水酸化物の還元熱処理による
FeNi 合金微粒子の合成、資源・素材関係
学協会合同大会、2016 年

今泉 陽登、藤枝 俊、篠田 弘造、バラチ
ヤンドラン ジャヤデワン、鈴木 茂、交流
磁場印加により発熱する特殊酸化鉄微粒
子の合成と評価、日本鉄鋼協会、2016 年

S. Fujieda, W. Miyamura, K. Shinoda, and S.
Suzuki, Fe-Ni Alloy Fine Particles
Synthesized by Reduction-annealing of
Polyol-derived Fe-Ni Hydroxide,
International Conference on Polyol-mediated
Synthesis, 2016

今泉陽登、藤枝 俊、篠田弘造、鈴木 茂
スピネル構造を有する針状多孔質フェラ
イト粒子の合成、本金属学会、2016 年

S. Fujieda, T. Akiyama, K. Shinoda and S.
Suzuki, Needle-shaped Porous Particles
Composed of Spinel-type Iron Oxide, Joint
Conference of Magnetism and Magnetic
Materials/ International Magnetic Conference,
2016

S. Fujieda, T. Kuboniwa, K. Shinoda and S.
Suzuki, Spin Glass Transition in Single
Crystal Ni Carbide Nanoparticles with
Ni₃C-type Structure, Joint Conference of
Magnetism and Magnetic Materials/
International Magnetic Conference, 2016

〔その他〕

ホームページ等

東北大学研究者紹介

<http://db.tohoku.ac.jp/whois/>

多元物質科学研究所 業績データベース

<http://db.tagen.tohoku.ac.jp/php/db/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤枝 俊 (Fujieda Shun)

東北大学・多元物質科学研究所・助教

研究者番号：60551893

(2) 連携研究者

バラチャンドラン ジャヤデワン

(Balachandran Jeyadevan)

滋賀県立大学・工学部・教授

研究者番号：80261593