

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) Nanoscopic magnetic materials for boundary research field

研究代表者

一柳 優子 (ICHIYANAGI YUKO)

横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：90240762

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・ナノ構造物性

キーワード：ナノテクノロジー、磁性、物性実験、ナノ医療、微粒子

### 1. 研究計画の概要

前年度までの研究で3d遷移金属を含むナノスコピック磁性体を作成し磁気特性について報告してきた。本課題では、これまで扱ってきたニッケル(Ni)、鉄(Fe)、コバルト(Co)に加え、マンガン(Mn)やそれらを組み合わせた化合物やフェライトの微粒子の生成を試みるとともに、磁気工学分野での実用化の可能性以外に、バイオや化学などの境界領域における応用の可能性を探る。数ナノの大きさの磁性体であれば、官能基やDNAを修飾しても十分細胞内へ侵入可能な大きさであり、医療分野におけるマーカーやラベリング、薬剤輸送などの応用へも期待できる。境界領域における研究推進にあたっては、「2005年日米ナノテクノロジー若手研究者」のメンバーと協力して新しい分野の構築をはかる。

### 2. 研究の進捗状況

本研究課題でこれまでに得られた成果は次の通りである。

#### (1) 新たな磁気ナノ微粒子の生成

①Mnを含む酸化物として粒径が2.5-35 nmの $Mn_3O_4$ のナノ微粒子を作成し、その磁気的性質および局所構造について解析した。この系では通常バルクでは1440K以下で正方晶を取ることがわかっているが、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。

②フェライト系のうちマグネシオフェライト( $MgFe_2O_4$ )については急冷処理をすることでサイト分布に変化が起こり、アニール処理をしたものより磁化の値が大きくなることを見出した。

#### (2) 磁気ナノ微粒子の機能化

磁気ナノ微粒子を医療へ応用するための手始めとして、鉄酸化物ナノ微粒子( $\gamma-Fe_2O_3$ )にアミノ基を修飾する試みを行った。本微粒子はアモルファス $SiO_2$ に取り囲まれているという特徴を持つため、Siが表面に存在している。この計上はシラン化するのに好都合であり、 $\gamma$ -APTESを用いてFe-O系ナノ微粒子にアミノ・シランカップリングを施した。赤外線スペクトルで確認したところ、シラン化後には新たなアミノ基由来のピークが観察できた。アミノ化前後での構造および磁性の変化は起こらなかった。

#### (3) 磁気ナノ微粒子の細胞導入と局在化

アミノ基を施した磁気ナノ微粒子を細胞内へ導入した。この微粒子は粒径が約3nmと非常に小さいため、通常のカチオンコートなどを施すことなく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できることも確認した。この実験結果については大きな反響があった。

(4) 細胞選択性を持つ機能性磁気ナノ微粒子  
医療応用の1つとして、葉酸受容体がん細胞に過剰に出現することに注目し、機能化した鉄酸化物微粒子にさらに葉酸を修飾した。細胞導入実験の結果からは葉酸を修飾することによって選択的に多くの微粒子ががん細胞へ取り込まれることが明らかになった。

### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

新しい磁気ナノ微粒子の生成は着実に成功しており、非磁性であるZnなどを加えるこ

とで磁気パラメータを向上させることをも明らかになった。また3d遷移金属にとらわれずチタン(Ti)やビスマス(Bi)を含むものにも拡大し、新たな物性を見出している。また、概要に示した共同研究者との成果として「JST産学共同シーズイノベーション顕在化ステージ」に採択され(2006)、個人では「JSTさきがけ」に採択された(2007)。最近では医学系の研究者からの問い合わせを多数受けている。新たな指標が次々浮かぶ状況である。

#### 4. 今後の研究の推進方策

今後の研究の推進方策としては、主に以下の3点である。本研究課題過程では境界領域のうち、特に医学の分野での発展が期待できると考えている。そのため医療応用を中心にその細部の目標を明らかにしていきたい。研究を遂行する上での問題点は、本研究室は物理工学の研究室であるため、生物系の実験は独自で行えない。そのため共同研究者が必然となるが、協力体制のとれる相手がなかなか見つからないのが問題である。サンプルを渡したまま連絡が途絶える例が多い。

##### (1)さらなる磁気ナノ微粒子の開発

3d遷移金属を用いた磁気ナノ微粒子の以外にもまだまだ検討したい材料があるため、引き続き新しくナノ微粒子を生成する。マルチフェロイックなど新たな物性を引き起こす可能性もあり興味深い。

##### (2)医療分野への応用

①DDSへ向けアミノ基以外の官能基の修飾  
アミノ基の修飾方法については確立した。さらに薬剤などを修飾するにはカルボキシル基がより有効と言われており、元来難しいとされているカルボキシル基の修飾を成功させる。さらに薬剤の修飾へ結びつけ薬剤輸送(ドラッグデリバリーシステム、DDS)の可能性を探る。

##### ②ハイパーサーミア(温熱療法)用昇温剤としての最適化と交流磁化率解析

磁気ナノ微粒子を細胞内へ導入し、さらに外部磁場を印加することで微粒子を発熱させがん細胞を消滅させるハイパーサーミアに適する微粒子を最適化する。昇温は超常磁性や交流磁化率の $\chi''$ に関係するためこれらの磁化測定を行い解析する。

##### ③MRIイメージング用のシグナルの解析

鉄やガドリニウムを含むものはMRIのシグナルとして期待できる。本研究室では微粒子のサイズを制御することが可能であるため、磁化やシグナルのサイズ効果について明らかにしたい。

##### (3)イオン化支援剤としての磁気ナノ微粒子の開発

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もつことを発見した。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の質量スペクトルが観測できた。また、ナノサイズという粒子が小さいことから解像度も良くなると考えられ、良質で広範囲の分析が可能なマトリックスとして期待できる。

#### 5. 代表的な研究成果

(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 9件)(全て査読有り)

(1) M. Kubota, Y. Kanazawa, K. Nasu, S. Moritake, H. Kawaji, T. Atake and Y. Ichiyanagi, "Effect of Heat Treatment on Magnetic MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles" *J. Therm. Anal. Cal.*, **92-2** (2008) 461, IF=1.438

(2) S. Taira, Y. Sugiura, S. Moritake, Y. Ichiyanagi and M. Setou, "Nanoparticle-Assisted Laser Desorption/Ionization Based Mass Imaging with Cellular Resolution" *Anal. Chem.* **80** (2008) 4761, IF= 5.646

(3) Y. Ichiyanagi, S. Moritake, S. Taira, M. Setou, "Functional Magnetic Nanoparticles for Medical Application", *J. Magn. Mater.* **310**, (2006) 2887-2879, IF=1.212

[学会発表](計 13件)

(1) Yuko Ichiyanagi, "Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications", The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Physics and High-Tech Industry (ISPHT'08 & ISMI'08), Oct. 2008, Shenyang, China

(2) Y. Kanazawa and Y. Ichiyanagi, "Preparation and magnetization of Mn-ferrite nanoparticles", International Conference on Nanoscaled Magnetism, June 2007, Istanbul Turkey

[産業財産権]

○出願状況(計 4件)

(1)名称:特許「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、番号:特願 2007-262193(国内)

○取得状況(計 1件)

特許第3933366号「金属酸化物ナノ微粒子とその製造方法」(H19.3.30)

特許権者 J S T