

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21360133

研究課題名（和文）

精密に制御された磁気力による薬剤配送システムの開発

研究課題名（英文）

Development of Precise-controlled Magnetic Drug Delivery System

研究代表者

西嶋 茂宏 (NISHIJIMA SHIGEHIRO)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：00156069

研究成果の概要（和文）：本研究は、生体外部に配置された磁石の磁気力制御により、体内深部の目的臓器の局所部位に、強磁性粒子を結合させた薬剤を高濃度に蓄積させる手法を設計・開発することを目的としている。強磁性針と外部磁場を用いた低侵襲の薬剤の局所集積、および変動磁場を用いた非侵襲非接触な手法での薬剤動態の制御を試みた。その結果、生体内深部への強磁性薬剤の局所集積の可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study is to construct the methods of MDDS (magnetic drug delivery system) to accumulate drugs in the local deep part of the body. Two methods; local accumulation of ferromagnetic drug with ferromagnetic needle in the external magnetic field and non-invasive accumulation by rotating MDDS were studied. As a result, the possibility of local accumulation of ferromagnetic drug in the deep part was shown.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：原子力学

科研費の分科・細目：電気電子工学，電力工学・電力変換・電気機器

キーワード：超電気導バルク磁石，磁気薬剤配送システム，強磁性粒子，変動磁場，粒子軌跡シミュレーション，強磁性針，磁気力制御，低侵襲治療

1. 研究開始当初の背景

薬剤治療において、投与された薬剤は疾患部だけに留まるのではなく、血液に運ばれる過程で全身に拡散する。また肝臓や腎臓等の臓器で捕捉あるいは体外へ排出されるので、目的患部での薬剤濃度が低下する。このため十分な薬効を得るためには薬剤投与量を多

くする必要があるが、その弊害として患部以外の組織に副作用を引き起こすことがある。そこで体内での薬剤の空間的・時間的制御を目的として、目的患部だけに必要な量の薬剤を配送する、薬剤配送システム（Drug Delivery System: DDS）と云う、「薬効の増大」と「副作用の低減」を達成できる薬剤投

与法が精力的に開発されている。本研究では、磁気力を利用し、従来の DDS に比較して飛躍的に誘導効率、あるいは薬剤蓄積効率を向上させる（磁気力誘導の）能動的標的指向型の DDS (MDDS) を開発し、新たな治療手法を提供するという意義を持つ。

2. 研究の目的

本研究は、生体外部に配置された磁石の磁気力制御により、目的臓器に強磁性粒子を結合させた薬剤を高濃度に蓄積させる手法を設計・開発することを目的としている。これは磁気力制御による薬剤配送システム (Magnetic Drug Delivery System: MDDS) と考えられ、最終的には薬剤の副作用の低減や外科手術の困難な臓器の治療に役立てることを目指している。

特に、体内深部の局所に薬剤を集積させることで、初期がんなどに適用できると考えられる。ここでは、MDDS を用いて、非侵襲あるいは低侵襲な手法で体内深部の初期がんを想定した直径約 10mm の範囲内に薬剤を高濃度に集積させるシステムを開発し、動物実験によって検証することを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 強磁性針を用いた低侵襲な強磁性薬剤の局所集積

低侵襲の手法である強磁性針を用いた強磁性薬剤の局所集積の臨床応用に向けた検討を行った。

まず、模擬毛細血管と動物実験における強磁性針による強磁性粒子の局所集積を検討するにあたり、HTS バルク磁石の磁場内に強磁性針を配置した体系で磁場解析、粒子軌跡計算を行い、局所集積が可能な磁場、磁場勾配の条件を決定した。

次に、HTS バルク磁石と強磁性針における模擬毛細血管での強磁性粒子の集積シミュレーション結果の妥当性を検証するために、ガラスビーズを充填して作製した模擬毛細血管を用いた実験を行い、強磁性粒子の局所集積の可能性の検討を行った。

この計算結果に基づいて強磁性針を挿入したラットの肝臓における強磁性粒子の局所集積の検討を行い、実際の臓器の特定部位への局所集積の可能性を検討した。

(2) 変動磁場を用いた非侵襲非接触の強磁性薬剤の局所集積

変動磁場を用いた非侵襲非接触な手法での薬剤動態の制御を試みた。

非侵襲な手法で体内深部の患部に強磁性を付与した薬剤を集積させるには、磁石から離れた場所に強い外部磁場と高い磁場勾配を印加することが必要となる。しかし、一方向から静的な磁場の印加では、必然的に磁石

近傍の磁場が高くなるため、生体表面における薬剤集積率が高くなる。そこで、標的部位を中心として超電導バルク磁石を回転させ、印加磁場を変動させることで、非侵襲な方法で体内深部の標的部位に高率で強磁性薬剤を集積させ、他の部位での集積を低減する手法を提案した。

まず、複数の毛細血管を配置した模擬臓器を想定した粒子軌跡計算によって、回転磁場における血管内での強磁性粒子の挙動を調べた。回転軸上にある毛細血管内と、回転軸から離れたところにある毛細血管内での強磁性粒子の動態を比較することで、回転軸の中心に非侵襲非接触の手法で強磁性粒子を集積させることが可能であるかどうかを確認した。さらに回転速度や磁場条件を変化させ、集積が効率的に行える条件を検討した。

この結果に基づき、複数の毛細血管を配置した模擬臓器モデルを作製し、モデル実験によって計算結果の妥当性を検証した。これらによって、磁石から離れた体内深部での集積の可能性とその条件を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 強磁性針を用いた低侵襲な強磁性薬剤の局所集積

① 強磁性粒子の集積シミュレーション

局所的患部に対して生体外から遠隔で磁性薬剤を制御する MDDS システムを確立するために、強力な磁場発生源である超電導バルク磁石(最大表面磁束密度 4.5T、 ϕ 60mm \times 20mm)と強磁性針(ϕ 0.3mm \times 20mm)を用いた系でシミュレーションを行った。超電導バルク磁石の磁束密度 0.7T (磁石表面より 28mm) の位置に強磁性針を挿入し、針周辺部の磁場解析、粒子軌跡計算を行った。

HTS バルク磁石より 28mm 上方の磁束密度 0.7T の部分に強磁性針(SUS430、 ϕ 0.3mm \times 20mm)を配置し、ANSYS10.0 を用いて有限要素法による磁場解析を行った。その結果を図 1 に示す。強磁性針の先端周辺部で磁場勾配が高まっていることが分かる。

図 1 に示した磁場分布の解析結果をもとに、針近傍における粒子軌跡計算を行った。その結果を図 2 に示す。強磁性針(SUS430、 ϕ 0.3mm \times 20mm)の先端中央を原点としたとき、 $-0.45\text{mm} < x < 0.45\text{mm}$ 、 $-3.5\text{mm} < y < 3.5\text{mm}$ の範囲で計算を行った。血液の粘性率を模擬した粘性係数 $3\text{mPa}\cdot\text{s}$ を適用し、模擬毛細血管の血流速度を 1mm/s と仮定して計算を行った。

図 2 より強磁性針による強磁性粒子の集積を確認することができた。鉛直方向に対して針先端部より 1mm の範囲では強磁性針周辺に発生した磁場勾配によって強磁性粒子が集積することが確認された。

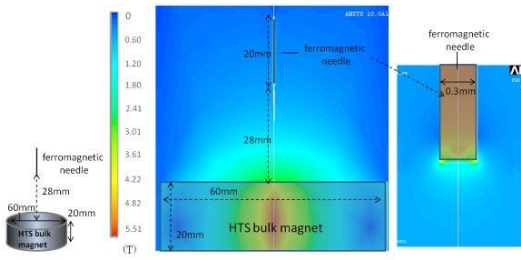


図 1 強磁性針近傍の磁場分布

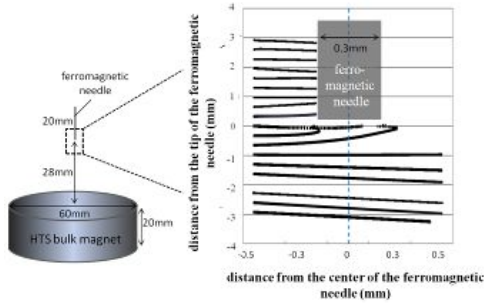


図 2 強磁性針近傍での粒子軌跡計算

② 模擬毛細血管における局所集積の検討

シミュレーション結果の妥当性を検証するために、強磁性針を挿入した模擬毛細血管における強磁性粒子を局所的に集積させる実験を行った。シリンジ(φ13mm×60mm)にガラスビーズを充填し、流入口と流出口に金属フィルター(SUS304、200メッシュ)を配置したものを模擬毛細血管とし、そこに強磁性針(0.3mm×20mm)をシリンジ中央部まで挿入した。超電導バルク磁石の磁束密度0.7T(磁石表面より28mm)の位置に強磁性針先端部を配置し、集積実験を行った。ゼラチンにより血液の粘性率(3-8mPa・s)に調整したマグネタイト懸濁液(粒子径100nm、20mg/l、粘性率10wt%)を20分間循環させた。その後、模擬毛細血管を冷蔵して固化し、3mmに切断した断片1枚(0.1g)を2日間濃塩酸に浸漬し、高周波誘導結合プラズマ原子発光分析(ICP-AES)(ICPS-7500、島津製作所)を用いて鉄イオン濃度を測定した。その結果を図3に示す。

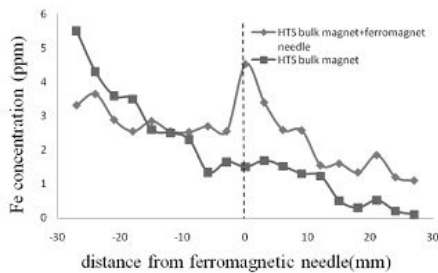


図 3 毛細血管モデルにおける強磁性粒子の分布

針先周辺に強磁性粒子が集積している様子が示された。

③ 生体内における局所集積の検討

模擬毛細血管における結果をもとに、ラットを用いて生体外からの磁場制御による磁性薬剤の局所集積の可能性を検討した。マグネタイト懸濁液(平均粒子径100nm、濃度20mg/l)500μlを門脈より注射後、肝臓表面の最大磁束密度が0.7Tとなるように超電導バルク磁石上にラットを配置した。つづいて肝臓の外側左葉に強磁性針(SUS430、φ0.3mm×20mm)を挿入し、血液循環させながら、20分間麻酔状態で血液循環を行っている状態で静置し、強磁性粒子を肝臓内毛細血管に蓄積させた(図4)。

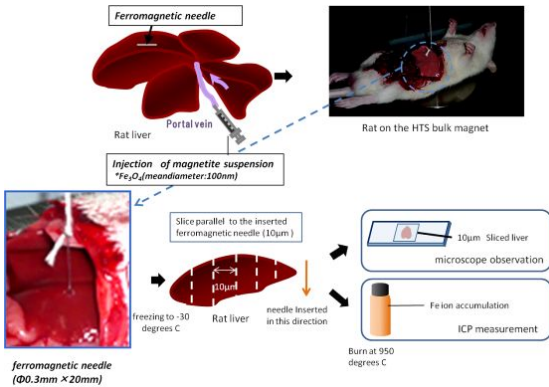
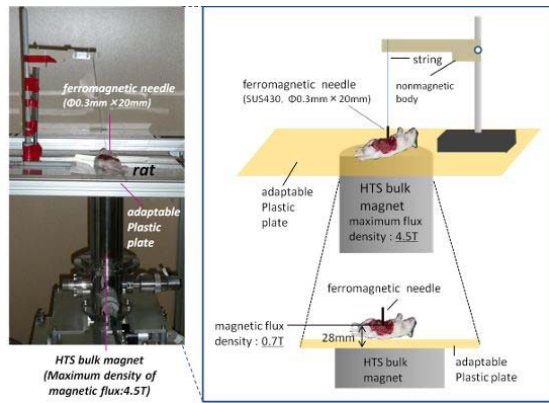


図 4 ラットを用いた集積実験の模式図

肝臓を冷凍後、マイクロトーム(Leica CM1510-Cryostat)を使用して厚さ10μmの薄片とした。生物顕微鏡(Olympus BX51、接眼レンズ: WH10X)を使用して、これらの薄片の血管断面内に分布するマグネタイト粒子の集積を確認した。その結果を図5に示す。針が存在していた部分(a)の周辺部分(b)に強磁性粒子が集積していることが確認された。また肝臓中の鉄イオン濃度の分析の結果を図6に示す。強磁性針の挿入により、鉄イオン濃度が3倍以上となることが示された。

以上のことより、外部磁場と強磁性針によ

り生体内における強磁性粒子の局所的集積の可能性が示された。さらに、超電導バルク磁石から発生する強力な外部磁場を用いることで、体外からの磁場の精密制御によって、生体内深部の局所的患部における磁性薬剤の集積可能性が示された。

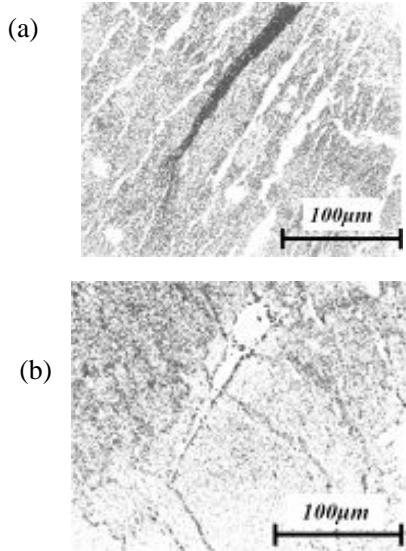


図5 ラットの肝臓断面の光学顕微鏡写真
(a) 針近傍, (b) 針から10 μm離れた場所

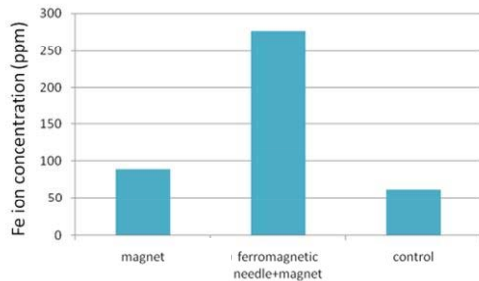


図6 強磁性針を設置した場合と磁石のみ、磁石を設置しない場合の鉄イオン濃度の比較

(2) 変動磁場を用いた非侵襲非接触の強磁性薬剤の局所集積

①粒子軌跡シミュレーション

有限要素解析ソフト ANSYS Ver.10.0 (ANSYS, Inc.)を用いて磁場及び流速分布の解析を行い、それらの結果から粒子に働く磁気力とドラッグ力を求め、運動方程式から強磁性粒子の軌跡を時間発展で解くことによって求めた。円柱状の模擬臓器モデルの中心軸の周りに磁石を回転させ、模擬臓器モデルの中心に存在する標的部位(直径 10mm)付近に集積させることを目標として、強磁性粒子

の粒子軌跡計算を行った。超電導バルク磁石(表面磁束密度約 4 T, 直径 60 mm, 厚さ 20 mm)を半径 46 mm, 4 rpm で回転させた場合を想定した。内径 100 μm の毛細血管を、磁石の回転軸である磁石から 46 mm 離れた場所(A)と、磁石の回転軸の中心から 10 mm 離れた場所(B)の二通りに配置した(図 7)。粒子半径などのパラメータは実際の血流や生体内に注入された DDS での利用磁性薬剤を想定し、強磁性粒子の半径 50 nm、最大流速 1 mm/sec、毛細血管半径 5 μm、壁面と粒子の摩擦係数 0.1 とした。

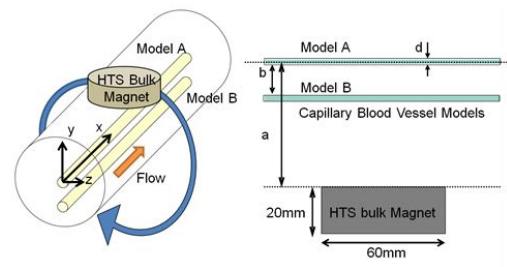


図7 回転型 MDMS の計算体系

流速方向に x 軸、鉛直上向き方向に y 軸、それらと垂直に z 軸を取り、壁面に付着するまでの x-y 平面、y-z 平面における粒子の軌跡を示す。まず、初期配置として $x=0, y=15, 50, 85, z=0$ の三点に粒子を配置して粒子の軌跡を計算した。A, B ともに壁面に付着する前は、粒子は磁石の回転に沿った磁気力を受けて、サインカーブに似た軌跡を描きながら壁面側へと移動した(図 8(a)(c))。

壁面に粒子が付着したのちの一つの粒子の軌跡を図 8(b)(d)に示す。

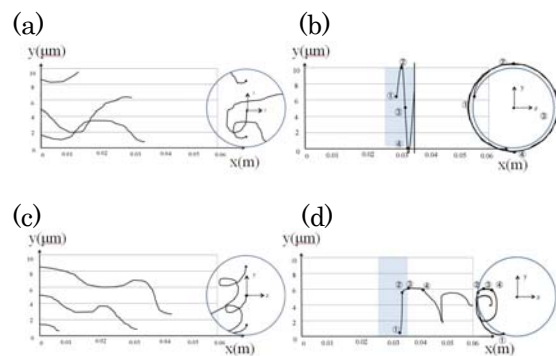


図8 粒子軌跡計算の結果
回転軸上; (a)壁に付着前, (b)付着後
回転軸から 10mm; (c)壁に付着前, (d)付着後

回転軸中心に配置した A の毛細血管においては壁面に粒子が付着した後、粒子には常に一定の磁気力が働くために、ほとんど磁石の動きに付随して血管壁に沿って粒子が軌跡を描くため、標的部位にとどまった。一方 B の位置の毛細血管においては、磁石が B 付近にあるときは A のときと同様に磁石に付随しながら壁面に沿って移動するが、B から

磁石が離れていくときに磁気力が弱まって磁石に付随できなくなり、壁面から外れる。その結果、壁面から粒子はドラッグ力によって下流へ流されていくということがシミュレーションによって確認された。

②磁場回転型 MDDS を用いた模擬集積実験

上記のシミュレーション結果を検証するため、シミュレーションと同様の条件で、超電導バルク磁石（表面磁束密度約 4 T、直径 60 mm、厚さ 20 mm）上で模擬毛細血管を配置した模擬臓器を回転させて模擬実験を行った。マグネタイト懸濁液（粒子径 100 nm、20 mg/l、粘性率 10 wt.%）を流速 1 mm/sec で 5 分間循環させ、細管における強磁性粒子の集積を検討した。実験の模式図を図 9 に示す。また、集積実験後の鉄イオン濃度の測定結果を図 10,11 に示す。

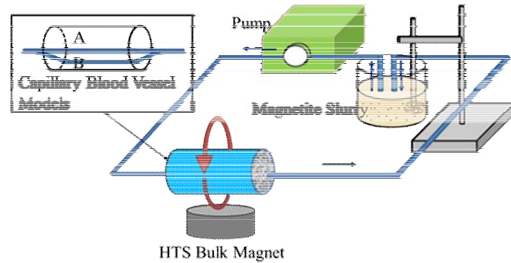


図 9 模擬毛細血管を用いたモデル実験体系

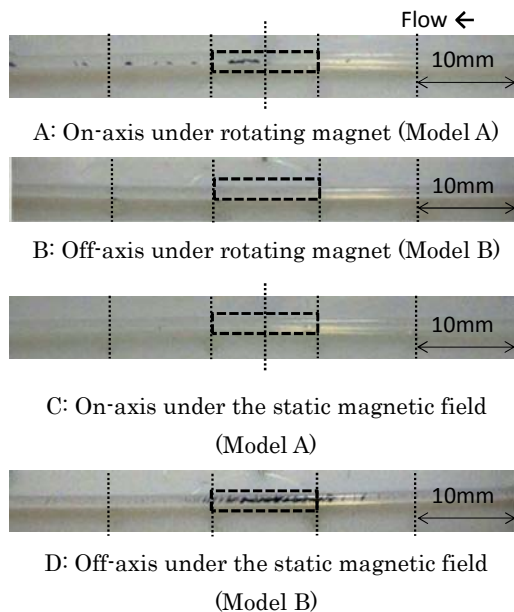


図 10 模擬毛細血管中での強磁性粒子の分布

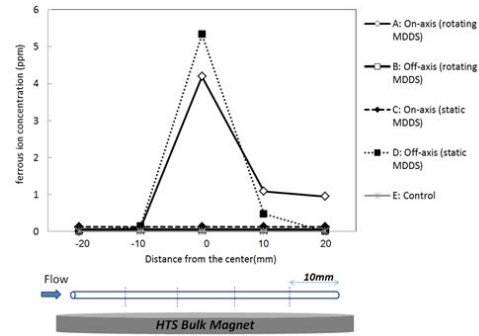


図 11 模擬毛細血管中での強磁性粒子の分布

回転軸上に配置した模擬毛細血管 A では、中心から外れた位置に配置した模擬毛細血管 B よりも高い集積率が確認できた。このことにより集積シミュレーションの結果の妥当性が確認された。

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 9 件)

① K. Nakagawa, F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, Study on Magnetic Drug Delivery System Using HTS Bulk Magnet, IEEE TRANS.APPL.SUPERCOND, reviewed, VOL. 22, NO. 3, (2012.6), Page(s)4903804

② M. Chuzawa, F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, Drug accumulation by means of noninvasive magnetic drug delivery system, Physica C: Superconductivity, reviewed, Vol.471, Issue 21-22, (2011.11), pp.1538-1542.

③ F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, A study on accumulation of magnetic drug in the capillary vessel of target organ using superconducting MDDS, Physica C: Superconductivity, reviewed, Volume 470, Issue 20, (2010.11), pp.1837-1840.

④ Y. Hirota, F. Mishima, Y. Akiyama, and S. Nishijima, Drug Delivery Using an Embedded Ferromagnetic Needle and External Magnets, IEEE TRANSACTIONS ON APPLIED SUPERCONDUCTIVITY, reviewed, VOL. 20, NO. 3, (2010.6), pp.826-828.

⑤ 廣田友佳, 忠澤充高, 三島史人, 秋山庸子, 西嶋茂宏, 超電導バルク磁石を用いた磁気薬剤配送システムに関する研究、低温工学、査読有、Vo.145、No6、(2010.6)、p p.298-303.

⑥ 三島史人, 西嶋茂宏, 磁気力薬剤配送システムの開発、日本 AEM 学会誌、査読有、Vol.18、No.1、(2010.6)、pp.21-28.

⑦ S. Nishijima, F. Mishima, Y. Tabata, H. Iseki, Y.

Muragaki, A. Sasaki, N. Saho, Research and Development of Magnetic Drug Delivery System Using Bulk High Temperature Superconducting Magnet, IEEE Transactions on applied Superconductivity, reviewed, Vol.19, No.3, (2009), pp.2257-2260

⑧ Y. Hirota, Y. Akiyama, Y. Izumi, S. Nishijima, Fundamental study for development magnetic drug delivery system, Physica C: Superconductivity, reviewed, Vol.469, 15-20, (2009), pp.1853-1856

⑨ 西嶋茂宏、三島史人、磁気力誘導薬剤配送システム、まぐね/Magnetics Japan、査読無、Vol.4、No.11、(2009)、pp.535-543.

〔学会発表〕(計 12 件)

① 中川公太、大阿久佳宏、玉田順也、三島史人、秋山庸子、大塚マリアナ今日美、中神啓徳、西嶋茂宏、超電導バルク磁石を用いた磁気力制御遺伝子導入のための研究、第 86 回秋季低温工学・超電導学会、2012 年 11 月 7 日-9 日、いわて県民情報交流センター

② F. Mishima, M. Chuzawa, Y. Akiyama, S. Nishijima, Precise control of the drug kinetics by non-invasive magnetic drug delivery system, 2012 Applied Superconductivity Conference, Oct.7-12, 2012, Portland,U.S.A.

③ K. Nakagawa, F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, Study on Magnetic Drug Delivery System Using HTS Bulk Magnet, (MT-22) 22nd International Conference on Magnet Technology, Sep12-16, 2011, Marseille, France

④ 忠澤充高、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、非侵襲磁気力制御薬剤配送システムのための基礎的研究、第 10 回 2011 年度磁気力制御・磁場応用夏の学校、2011 年 8 月 30 日-31 日、大阪市立長居ユースホテル

⑤ 中川公太、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、温度感受性リポソームを用いた磁気力制御薬剤配送システムの基礎的研究、第 84 回 2011 年度春季低温工学・超電導学会、2011 年 5 月 18 日-20 日、筑波 NIMS

⑥ 中川公太、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、温度感受性リポソームを用いた磁気力制御薬剤配送システムの基礎的研究、平成 23 年電気学会全国大会、2011 年 3 月 16 日-18 日、大阪大学

⑦ M. Chuzawa, F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, Drug Accumulation by Means of Noninvasive Magnet Drug Delivery System, (ISS 2010) 23rd Interantioanl Symoposium on Superconductivity, Nov.1-3, 2011, Tsukuba, Japan

⑧ 忠澤充高、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、非侵襲の磁気分離薬剤配送システムの研究、第 9 回 2010 磁気力制御・磁場夏の学校、2010 年 9 月 3 日-4 日、国立オリンピック記

念青少年総合センター

⑨ 忠澤充高、廣田友佳、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、磁気力制御薬剤配送システムによる精密集積制御の検討(1)～モデル系での検討～、第 82 回 2010 年度低温工学・超伝導学会、2010 年 5 月 12 日-14 日、川崎市産業振興会館

⑩ 三島史人、忠澤充高、廣田友佳、秋山庸子、西嶋茂宏、磁気力制御薬剤配送システムによる精密集積制御の検討(2)～生体内での検討～、第 82 回 2010 年度低温工学・超伝導学会、2010 年 5 月 12 日-14 日、川崎市産業振興会館

⑪ 廣田友佳、三島史人、秋山庸子、西嶋茂宏、磁気薬剤配送システム (MDDS) に関する基礎的研究、第 81 回 2009 年度低温工学・超伝導学会、2009 年 11 月 18 日-19 日、岡山大学

⑫ Y. Hirota, F. Mishima, Y. Akiyama, S. Nishijima, Development of Magnetic Drug Delivery System, (MT-21) 21st International Conference on Magnet Technology, Oct.18-23,2009, Heifei, China

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.see.eng.osaka-u.ac.jp/seeqb/seeqb/ma/import/mdds.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西嶋 茂宏 (NISHIJIMA SHIGEHIRO)
大阪大学・工学研究科・教授
研究者番号：00156069

(2) 研究分担者

秋山 庸子 (AKIYAMA YOKO)
大阪大学・工学研究科・講師
研究者番号：50452470
中川 貴 (NAKAGAWA TAKASHI)
大阪大学・工学研究科・准教授
研究者番号：70273589
福井 聡 (HUKUI SATOSHI)
新潟大学・自然科学系・准教授
研究者番号：70293199