

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25630085

研究課題名(和文)磁気ビーズを能動的に分散させる新たな手法の提案と実証

研究課題名(英文)Proposal of new technique to disperse magnetic beads

研究代表者

石山 和志 (ISHIYAMA, KAZUSHI)

東北大学・電気通信研究所・教授

研究者番号：20203036

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)：ドラッグデリバリーなど生体内での利用が期待されている磁気ビーズ(微粒子)を能動的に分散させる新たな手法を提案し実証することを目的として検討を行った。

その結果、ビーズとして磁気異方性の大きな材料を用い、そこに回転磁界を与えることによりビーズの個々の回転トルクを利用してビーズを分散させることに成功し、微粒子の分散を制御できる新たな手法を初めて見出した。

研究成果の概要(英文)：I proposed and experimentally confirmed the new technique to scatter magnetic beads (fine particles) that expected to use in vivo for drug delivery.

As a result, I succeeded in scattering beads using the individual rotary torque of each bead by applying a rotating magnetic field using a material of large magnetic anisotropy as the beads and found the new technique could control the dispersion of the beads for the first time.

研究分野：磁気工学

キーワード：磁気ビーズ 磁気トルク ドラッグデリバリー

1. 研究開始当初の背景

ドラッグデリバリーや MRI 造影剤など、磁気ビーズ(磁気微粒子)の生体内での応用は次世代医療を担う重要な開発課題である。しかしながら磁気ビーズは、体外から与えた磁界でその位置を制御し特定部位に集めることが可能であるという長所を持つものの、磁性体であるがゆえに凝集を起こしやすく、その結果血管内で血流の流れを阻害し、重篤な危険を生じる恐れがある。そのため凝集と分散とを制御できることが望まれているが、従来技術では界面活性剤により受動的に凝集を防止する以外の手法はなく、新たな制御手法が望まれている。

一方申請者らは、革新的な成果を上げた生体内で動作するマイクロマシンに関する研究を通じて、磁気異方性を有する数十ミクロンの微小な磁性体を外部から与えた磁界により磁気トルクで回転させることに成功している。そこで本課題では申請者らのこれまでの研究を踏まえ、磁気ビーズとして磁気異方性を有する材料を用いることで、回転磁界の印加でその分散を制御できることを提案するとともに、その手法を用いることで磁気ビーズを能動的に分散させ得ることを実証することとした。

2. 研究の目的

磁気ビーズは、外部から与えた磁界によって凝集・移動させることが可能であり、ドラッグデリバリーなど生体内での利用が期待されている。本研究は、磁気ビーズ材料の新たな機能として、ビーズを能動的に分散させる新たな手法を提案し、生体内で磁気ビーズを自由に凝集分散させる手法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、実験と理論的考察の両面から進めた。実験においては、微粒子として異方性を有するフェライト系材料、並びに強い異方性を持つ希土類合金系金属磁性材料を用い、すでに東北大学電気通信研究所に設備されている回転磁界発生装置を駆使して、凝集・分散の挙動を観察した。また、理論的考察に関しては、流体力学の立場からすでに検討を始めている流体中で微粒子が受ける力の算出に関する検討を進め、分散させるために粒子が具有すべき特性と印加磁界条件を明らかにした。加えて、本研究の遂行においては、磁性材料、マイクロマシン、医療応用、など多岐にわたる分野を複合的に検討する必要があることから、それぞれの分野の専門家との意見交換を随時行いながら進めた。

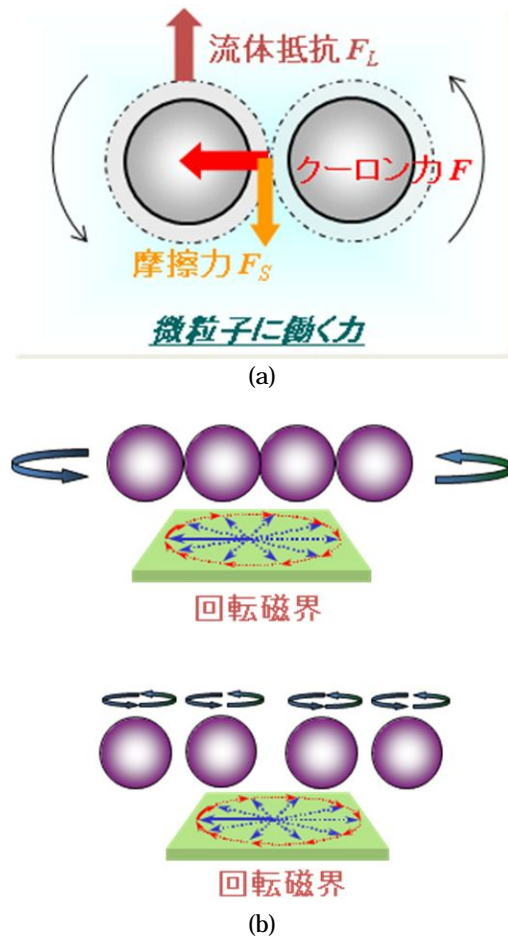


図 本研究で提案・実証した分散原理
磁気力で吸引している複数の磁性体(磁石)に回転磁界を与え(a)のように流体抵抗を作用させることで(b)のように分散させる

4. 研究成果

分散制御手法の提案

磁気ビーズは、直流磁界を与えることで特定部位に凝集させ得ることをメリットとして研究が推進されているが、それと同時に分散制御も必要不可欠であるにもかかわらず、界面活性剤など受動的な分散手法以外の手法は現在まで存在しない。本研究はここに新たな手法を提案したものである。この方法の大きな特長は「粒子一つ一つに同時に回転運動を起こさせる」点にある。微粒子を集合体と考えそれらを動かす、あるいは光ピンセットのように一つずつ動かすような先行研究と異なり、それぞれ個別の粒子が独立に磁界からのトルクを受けて回転運動を起こすものである。本申請で提案する分散手法は、液体中で回転する物体が液体から受ける流体抵抗(負荷トルク)の大きさを制御し、磁性体同士が磁気力で凝集する力を上回る力を与えることにより分散させるものである(上記図参照)。すなわち、凝集した状態の微粒子(ビーズ)に比べて個々に分離して回転することで流体抵抗が下がることを利用するもので

ある。すでにこの仮説は、直径数 mm 程度の球状磁石を用いた予備実験により本研究遂行前に確かめられていた(回転磁界を用いた磁性微粒子の分散に関する基礎検討: 中村治貴、梶修一郎、石山和志、日本磁気学会論文誌, vol. 33, No. 3, pp.319-323, (2009).)が、本研究によりそれが体内に導入されるレベルの極めて小さいビーズ(微粒子)においても有用であることを実験的に確かめたものである。

微粒子の作製

希土類合金系異方性微粒子はボンド磁石の原料素材として容易に入手可能であった。そのため本検討ではこれらボンド磁石素材を用いた検討から始めた。しかしながら磁気ビーズとして用いるためには生体内での安全性を踏まえ異方性を有するフェライト系材料で微粒子を新たに合成した。その手法として、化学合成法と粉碎法との2種類を選び、粒径分布を制御した微粒子を作成した。また、用いる磁性微粒子の磁化量や異方性の大きさは重要なパラメータであるため、後述の理論考察と合わせて材料選択した。

ラージスケールモデルでの検討

想定するミクロンサイズでの実験に先だってミリからサブミリサイズの永久磁石材料を用いて、粒子の回転運動を利用した吸着と分離に関する検討を行った。その際、高粘性液体中で実験を行うことにより 10^{-2} 程度のレイノルズ数環境を実現し、ミクロンサイズの粒子の動きを模擬した。永久磁石の強い吸着力に打ち勝って分離できる条件を確立し、磁気ビーズの凝集・分散条件を正確に推定することができた。

理論的考察

研究代表者らは本研究遂行以前に液体中で回転する微小な磁性体の流体抵抗の算出手法を確立しており、これを基に粒子が吸着した際ならびに分散した際に液体から受ける抵抗を算出し、それが吸着した微粒子を分散させるに十分な量となるための条件を算出した。検討を行ったパラメータは、粒子表面の摩擦、磁気的な吸引力、材料の磁化量、外部磁界の大きさ、回転磁界の周波数、液体の粘性、などであり、これらを総合的に整理し、実験との比較を行った。

粒子表面のコーティングに関する検討

粒子同士の吸着力は磁気力であり、粒子間距離に大きく依存する。そこで粒子表面のコーティング厚さで粒子間距離を制御することを提案した。この検討では、シリカによるコーティングを第一候補として、微粒子表面を均一にコーティングする技術について検討した。さらに、コーティング材料として生体安全性の高い材料の探索と評価を行う。

分散実験

本研究により作製された微粒子を用いて分散実験を行った。微粒子を種々の粘性を持つ液体中に懸濁させ、そこに回転磁界を与えることにより分散する様子を観察した。観察には動的な観察が不可欠であるため、マイクロスコープやレーザー顕微鏡などを用いた粒子の直接観察に加え、懸濁液の光透過特性を評価する方法など複数の手法を利用して分散の様子を精密に観測し、その結果を微粒子作製ならびにコーティング実験にフィードバックした。

粒子微細化の限界に関する検討

粒子を小さくしてゆくと、ある臨界直径以下で磁性体の持つ物性的特性(超常磁性の出現)により磁化が大幅に低減する。これはスピン間の交換相互作用が熱擾乱に乱され、強磁性体としての特性を失うためである。この臨界直径が本研究で提案した手法が適用できる最小限界のサイズとなることから、その具体的サイズに関して理論的な検討を行った。また、粒子が超常磁性の出現する臨界サイズ近傍で凝集と分散を制御することで、磁気特性を大幅に変えることができると考えられ、磁気物理ならびに磁性材料応用分野における極めて重要な知見が得られた。このテーマは、次の新たな学問分野の構築につながる可能性を秘めた新たな挑戦への第一歩としてとらえている。

結論

本研究は新たな磁気微粒子の分散凝集制御手法を提案し、その適用限界を物理的に明らかにすることで今後の医用応用に向けたアプリケーションの選択を可能としたものであり、新たな学問領域を開く大きな一歩を踏み出したものといえる。

学術的特色及び意義

磁気ビーズを生体内で用いるためには「分散した状態で血管内を移動し、対象部位に到着した後そこで凝集して機能し、その後再び分散して排出される」ことが必要である。本研究の成果は従来不可能であったこのような磁気ビーズの使い方を磁性体の材料特性に着目して可能にしたものであり、新規なアイデアにより、磁気ビーズの応用範囲を飛躍的に拡大するものである。加えて本研究は、これまで粒子表面の界面科学に頼ってきた微粒子分散制御技術に新たな方式を提案するものとして、医療以外の工業分野への波及効果を秘めている。

残された課題

提案した手法が磁気ビーズの分散制御に極めて有効であることは示されたが、血液程度の粘性の液体中で分散制御を行うためには粒子同士の凝集力を制御するために粒子

にコーティングが必須でありかつビーズ材料の特性に合わせたコーティング厚さを設計することが必要である。本研究により基本原理は示されたため、それを利用した設計は原理的に可能であるが、実証実験と併用した検討が今後必要と考えられる。それが完了すれば、本研究成果は医療分野における新しい技術として広く使われるものとなる。

5．主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

- (1) 林禎彰, 横井甫, 杵修一郎, 藏裕彰, 柳井武志, 小川智之, 石山和志, 中野正基, 福永博俊, “FeCo ナノ粒子とFePt 電析膜の複合薄膜作製に関する検討” 日本磁気学会学術講演会(2014年9月2日~5日、慶応大学日吉キャンパス)

6．研究組織

(1)研究代表者

石山 和志 (ISHIYAMA, Kazushi)
東北大学・電気通信研究所・教授
研究者番号：20203036