磁気標的型薬剤送達システムの磁石配置の検討

—分岐部近傍の磁石の配置とその効率—

三島 史人^{*1,†}, 藤本 祐孝^{*1}, 武田 真一^{*1}, 泉 佳伸^{*1}, 西嶋 茂宏^{*1}Arrangement of Magnets for a Magnetically Targeted Drug Delivery System
- Guide Efficiency of Ferromagnetic Particles -Fumihito MISHIMA^{*1,†}, Suketaka FUJIMOTO^{*1}, Shin-ichi TAKEDA^{*1}, Yoshinobu IZUMI^{*1} and Shigehiro NISHIJIMA^{*1}

Synopsis: We have been developing a magnetically targeted drug delivery system (MT-DDS), which involves a drug having small biocompatible magnetic particles and a high-gradient magnetic field to guide it in the targeted region. Efficient drug navigation requires that the drug be prevented from accumulating on the wall of the blood vessel when in route to the targeted region, thus an appropriate magnetic field must be designed. Magnet arrangement was studied to obtain an efficient drug delivery system by calculating the trajectory of the ferromagnetic particles in the blood vessel.

Keywords: magnetically targeted drug delivery system, high-gradient magnetic field, arrangement of the magnet, magnetic force, ferromagnetic particle

1. はじめに

医療技術の進歩と共に高齢者社会を目前に迎えた現在、Quality of Life (QOL)の向上が望まれている。その一環として Drug Delivery System (DDS)の開発が多方面から試みられている。DDS とは、必要な薬物を必要な時間に必要部位で作用させるための薬物配送システムである^{1),2)}。

従来の経口・静脈注射等の投薬法では、使用される薬剤は病状により選択されるが、投与後の薬物の動態については、その薬物自身の挙動に任せており、目的に対応した制御はされていない。そのため、薬物は血流に乗って体中を循環し、その過程で投与された薬物は拡散され、肝臓や腎臓など各臓器で捕捉、排出されるため、目的患部には一部しかたどり着かないため目的患部での薬物濃度は低下してしまう。十分な薬効を得るためには目的患部での薬物濃度を充分高くする必要があり、投薬量を増加すると、他の部位での副作用が問題となる。DDS の利点は、薬剤が患部に集中する為、高効率に少量の薬剤で大きな効果を期待できる点、副作用の緩和により現在使用が困難であった薬剤

の利用が可能となる点などが挙げられる。このように薬剤の効能向上が図られ、結果として現在外科的手法による治療が採用されていた疾患・部位に対する低侵襲な代替治療法として利用できる可能性がある。DDS の中でも特に薬物に標的を指向する性質を与えることを標的指向化(ターゲティング **targeting**)というが、一般に標的部位に何らかの親和性を有する物質を運搬体(キャリアー)に用い、運搬体の生体内挙動を利用して目的とする薬物を配送することによって達成される。

我々は 薬剤の局所集積を目的としたターゲティング DDS として、超伝導磁石を用いた磁気力による粒子制御の技術を応用することに着目し、MT-DDS(Magnetically Targeted DDS)という概念を提案している³⁾⁻⁹⁾。本手法では強磁性微粒子で磁気種付けした(Magnetic seeding: 以降担磁と呼ぶ)^{10),11)}薬剤を用い、体外にある磁石の磁気牽引力を利用し、患部まで薬剤を到達させる標的指向型 DDS であり、積極的な薬物送達効率の向上により副作用の抑制など QOL の向上に貢献できると考えられる。

しかしこの概念はいままでもあったが成功しておらず、この技術は困難を伴うものであるとの認識があった。その理由は人の体内では磁気力を制御に必要とするほど大きくできないと考えられていたからである。磁石から数 cm 離れた場所に大きな磁場と磁場勾配の形成が困難であること、それと食食作用を回避できる強磁性微粒子 (200 nm 以下の粒子が望まれている。)を使用する必要がある

Received June 15, 2006

^{*1} 大阪大学大学院 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1

Nishijima Lab, Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka University,
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

[†] E-mail: f-mishima@stu.nucl.eng.osaka-u.ac.jp

が、これも磁気力を小さくする大きな要因となる。そのため、MT-DDS 開発の指針は、体内深部数 cm の場所に強い磁場と磁場勾配を発生する必要があるがこの可能性を示すことである。そこでここでは本磁場発生源と目的部位の位置関係(距離)について有限要素法(FEM)を用いた2次元体系の流体及び磁場解析による強磁性微粒子の軌跡計算から検討を行った。研究の目的は MT-DDS の基本概念の可能性を示すことであるので複雑な要素を含む3次元体系ではなく、2次元体系で計算を行った。また薬剤についての検討は低温工学の範疇に入らないので扱っていない。

2. MT-DDS の原理

構想している MT-DDS は、超伝導磁石の強磁場を用いた磁気泳動装置及び薬剤を含有した担磁薬剤により構成される。血管に担磁薬剤を注入し、その進行方向を血管の分岐部にて選択的に制御し、標的部位に効率良く到達させるシステムを目指している。その概念図を Fig.1 に示す。

2.1 誘導による制御

薬剤についてはまだ不明な点があるため本研究では担磁薬剤ではなく強磁性粒子の制御について検討した。

分岐において強磁性粒子を制御するとは、意図した方向の管に強磁性粒子を流す事、または意図しない方向の管に強磁性粒子を全く流さない事を指す。この際、分岐近傍の管壁に集積せずに、意図した方向の管に直接流れた粒子を、“誘導された粒子”と呼ぶ。しかし、誘導のみによる分岐の制御は分岐の角度などに大きく影響を受け、磁場の配置や制御なども困難になると考えられる。より多くの強磁性粒子を誘導しようと外部印加磁場を強めた場合、管壁に集積する粒子の増加が見込まれる。

Fig. 1 Schematic illustration of a MT-DDS.

そこでこのことを利用し、意図しない方向の管に強磁性粒子を全く流さないという手法で分岐を制御することを考え、分岐上流部で一度強磁性粒子を集積させ、その後外部磁場を変化させることで分岐を制御する2段階での制御方法についても検討した。この手法で制御する場合、乱流や剥離流れの強い部位でなければ粒子を分岐以前に意図した方向側の管壁に牽引することで、分岐の角度に依存せずに制御が可能であるため、誘導のみによる制御に比べ設計が容易である。またこの制御下において、磁性粒子の運動を支配する主な力は磁気力 F_M とドラッグ力 F_D となる。

2.2 磁気力 F_M

磁気力とは、勾配の有る磁場において物質が受ける作用であり、常磁性、強磁性物質は牽引され、反磁性物質は斥力を受ける。ある分散媒中の球形の分散質が受ける磁気力は、分散媒と分散質の磁化率 χ の差に起因する。その結果、球形の粒子が受ける磁気力 F_M は次のように表される。

$$F_M = \frac{4}{3} \pi b^3 \mu_0 \frac{9(\chi_p - \chi_f)}{(3 + \chi_f)(3 + \chi_p)} H \text{grad} H \quad (1)$$

ただし b は分散質粒子の半径、 μ_0 は真空の透磁率、 H は外部磁場強度、 χ_p 、 χ_f は分散質、分散媒の磁化率となる。

この式において、磁化 $M = \chi_p H$ は磁化率 χ_p が大きい場合比較的弱磁場で飽和するので、磁気力 F_M は外部印加磁場 H に比例しない。従って、MT-DDS のように遠方の磁性粒子を牽引する目的などでより強い磁気力を得る為には、単に磁場 H を大きくするだけではなく磁場勾配 $\text{grad} H$ を大きくする必要がある。

2.3 ドラッグ力 F_D

粒子が流体から受ける流体抵抗力であるドラッグ力 F_D については次式のように表される。 η は流体の粘性係数、球形粒子の半径 b 、 v_f は粒子近傍の流体速度、 v_p は粒子速度である。

$$F_D = 6\pi\eta b(v_f - v_p) \quad (2)$$

この式はストークスの抵抗則と呼ばれ水、空気などのニュートン流体中を微小粒子が自由沈降する場合などに成立する。ドラッグ力 F_D は粒子の半径、流体の粘性係数及び相対速度に比例することが分かる。従って、これらの3項がドラッグ力を決定する主な要因である。

2.4 流体中における球体磁性粒子の運動方程式

現在検討している MT-DDS の系では、流体中に浮遊する粒子の運動を濃度勾配による拡散の粒子輸送への影響は小さく無視しようと考え粒子運動理論に基づいて計算した。また、磁性粒子には磁気力やドラッグ力の他に重力や慣性力も作用するが、一般的に F_M や F_D に比べて十分小さいので無視できるとした。従って、粒子の質量を m とすると、粒子の運動方程式は次式となる。

$$F = ma = F_M + F_D \quad (3)$$

粒子の軌跡を得るために、(3) 式を粒子速度 v_p について解くが、磁気力 F_M は別に解析した FEM による磁場解析結果と、粒子の位置から (1) 式を解くことで得る。また、粒子近傍の流体速度 v_f についても同様に、FEM による流体解析結果と、粒子の位置から得る。そこで本解析において微小時間 dt において F_M 、 v_f は一定であると近似する。(3)式に(2)式を代入し、 v_p についての微分方程式として記述する^{12),13)}。

$$\frac{dv_p}{dt} = \frac{6\pi\eta b}{m} \left(v_p - v_f + \frac{F_M}{6\pi\eta b} \right) \quad (4)$$

次に、 F_M 、 v_f を定数とみなして得られた(4)式を v_p について解くと

$$v_p = v_f + \frac{F_M}{6\pi\eta b} + c_1 e^{-\frac{6\pi\eta b}{m}t} \quad (5)$$

となる。 c_1 は積分定数である。

この結果を時刻 t で積分し粒子位置 S_p を求めると

$$S_p = \left(v_f + \frac{F_M}{6\pi\eta b} \right) t - \frac{m}{6\pi\eta b} c_1 e^{-\frac{6\pi\eta b}{m}t} + c_2 \quad (6)$$

となる。 c_2 は積分定数である。

(5)及び(6)式に、時刻 $t = t_N$ における v_p 、 S_p を初期条件として用いて、微小時間 dt 後の時刻 $t = t_{N+1}$ における v_p 、 S_p を求めた。時刻 $t = t_N$ における v_p 、 S_p を v_N 、 S_N とすると c_1 及び c_2 は

$$c_1 = v_N - v_f - \frac{F_M}{6\pi\eta b} \quad (7)$$

$$c_2 = S_N + \frac{m}{6\pi\eta b} c_1 \quad (8)$$

と決定される。(7)及び(8)式を(4)及び(5)式に代入し、時刻 $t = t_{N+1}$ における v_{N+1} 、 S_{N+1} を求めた。この際、時刻 $t = t_N$ における v_f 及び F_M は、この計算とは別に FEM で計算した流体及び磁場解析の結果から、 S_N 近傍の値を使用した。以上の計算を初期時刻 $t = t_0$ から必要な時間だけ繰り返すことにより、磁性粒子の軌跡を求めた。

この手法による計算結果から、脈管の解析においてはそれぞれの経路を通過した粒子数を集計し、誘導制御について検討した。

今回の計算では強磁性微粒子の半径を b とし、粒子にかかる磁気力の半径、ドラッグ力としてかかる推力半径を共に b としているが、実際のシステムでは担磁した薬剤を用いる。その場合は、磁気力半径 b に対し、流体力学的半径を b' として計算することで対応可能であると考ええる。今後は担磁薬剤として計算も行う必要がある。

3. Y 字分岐血管における磁性粒子制御

シミュレーションにより強磁場下の Y 字分岐血管における強磁性粒子の軌跡を計算した。解析対象は、ヒト循

Table 1 Calculation parameters

Properties of fluid	
Inner radius of simulated blood vessel (mm)	2
Inlet velocity in direction X (mm/s)	200
Viscosity (Pa·s)	0.0028
Branch angle (deg)	60°
Properties of particle	
Particle diameter (μm)	2
Magnetic susceptibility	2
Saturated magnetization (T)	0.4
Mass density of the magnetic particle (kg/m ³)	5000

環器系の中でも直径 2 mm、分岐前分岐後の流路長 50 mm、平均流速 20 cm/sec 程度の動脈に存在する分岐角度 60°の Y 字分岐血管において、強磁場を印加した際の直径 2 μm の磁性粒子の軌跡である。磁性粒子及び Y 字分岐管モデルの主要緒元は Table 1 に示す。

3.1 磁場と流体の重ね合わせ

流体場における粒子の座標を、磁場における粒子の座標に変換し、磁場及びその勾配を求める事により粒子に作用する磁気力を得る。計算の原点は分岐部中央である。そのため、Fig.2 に示すように流体場の原点から見た磁場の原点の相対位置ベクトル S_m を導入した。磁石を移動させて計算する場合は S_m を変化させ、磁場と流体場を重ね合わせて計算した。

Y 字分岐管における強磁性粒子の制御実験を想定し、強磁場発生源として超伝導バルク磁石を模擬した磁場解析を行った。解析対象となる超伝導バルク磁石は直径 45 mm バルク高さ 15 mm で、有限要素モデルは Z 軸対象でかつ上下対象で、バルク体の 1/4 のみをモデル化した。バルク超伝導体表面での最大磁束密度は Z 軸上で 5.1 T、容器表面での最大磁束密度は Z 軸上で 2.4 T である。この超伝導バルク磁石について、ANSYS (R) Release 9.0 を用いた FEM による磁場解析を行った。その磁場解析結果を Fig.3 に示す。この結果より、電流密度を 5.0×10^8 A/m² とすると実際に測定した Z 軸上の磁束密度分布とよく合致した。その結果を Fig.4 に示す。このことから、バルク内部の電流密度が様に分布していると仮定した場合、この超伝導バルク磁石の電流密度は 5.0×10^8 A/m²、最大経験磁場は 8.1 T であると推定された。

Fig. 2 Definitive of S_m vector.

Fig. 3 Contour plot of the magnetic flux density of a bulk superconducting magnet.

Fig. 4 Comparison between the calculated and measured flux densities of a bulk superconducting magnet.

Fig. 5 Contour plot of fluid velocity in a Y-shaped branch.

Fig. 6 Particles guided by a bulk superconducting magnet.

Fig. 7 Names of areas for the evaluation of guide efficiency.

また Y 字分岐管モデルについて、流体解析を行った。流体速度分布は **Fig.5** のように得られた。流れは層流となり最大流速は分岐開始部直前で約 250 mm/s であった。

3.2 粒子軌跡

解析の一例として Sm を $(-0.02, -0.03)$ とした場合の粒子軌跡図を **Fig.6** に示す。この図では時間的に新しい粒子の位置を濃い点で示し、以前の位置を薄い点で示している。

3.3 分岐制御の条件

流入部に一様に磁性粒子を配置し、粒子の初速はその粒子の座標での流体速度とした。時間発展に伴う粒子の軌跡を追跡し、粒子の最終位置を **Fig.7** のように A_1 、 B_1 、 B_2 と分類し、それぞれ集計した。本計算では計算開始より 0.5 秒間の粒子軌跡を追跡し、 B_1 の領域に到達した粒子を分岐の制御に成功したとみなした。

ここで磁性粒子濃度を一定とすると、単位時間当たり粒子の初期配置を通過する粒子数はその初期位置における流体速度に比例する。従って初期配置ごとの粒子数分布は初期配置の流体速度分布に等しい。これを用いて粒子の初期配置ごとの粒子数分布を考慮した評価を行った。各計算で

は流体場の原点から見た磁場の原点の相対位置ベクトル S_m を (0, -0.02) から (-0.04, 0.04) の範囲で設定し、超伝導バルク磁石の位置による粒子軌跡の変化を比較し、 B_1 に最も効率よく粒子を誘導した配置を最適な配置とした。また、 B_2 に粒子を流さない配置についても、MT-DDS において有用なため検証した。超伝導バルク磁石の位置とそれぞれの領域に達した粒子数の関係を Fig.8-10 に示す。

3.4 考察

Fig.8 は A_1 に留まる粒子についての結果である。磁石と Y 字管の距離を 2 cm に近づけると、約 70% の粒子は A_1 の管壁に集積することが示された。集積する粒子の割合は磁石を Y 字管に近づけるほど高くなっており、分岐からの距離にはあまり依存しない。これは直線管において磁性粒子が集積する条件を示している。

Fig.9 は B_1 に誘導できる粒子についての結果である。磁石と Y 字管の距離を 2.5~3.0 cm とし、分岐開始部より 1.5~2.5 cm 上流に磁石を配置すると、最大約 60% の粒子が B_1 へ誘導されることが示された。これは遠隔制御においては分岐に対する最適な配置の領域が存在することを示しており、本結果はその指標となり得る。また一方、磁石と Y 字管の距離を 2 cm 程度に近づけると、 B_1 へ誘導される粒子は減少することが確認された。これは Fig.8 とあわせて考察すれば、多くの粒子が A_1 の管壁に集積する為と考えられる。例え急峻な磁場勾配を持つ強磁場を印加しても、分岐に対して定常的な磁場を印加するだけでは、分岐部分に集積する粒子が増加し、効率よく意図する方向へ制御することは困難であることが確認された。

Fig.10 は B_2 に流出した粒子についての結果である。磁石と Y 字管の距離を 2 cm 程度に近づけると、粒子は B_2 に流されない事が示された。 B_2 に流れない領域は比較的広範囲で確認された。以上の結果より、超伝導バルク磁石によって Y 字分岐血管における磁性粒子の遠隔制御の可能性を示した。さらに高効率で磁性粒子を誘導するためには、 A_1 に集積した粒子を B_1 に誘導する必要があることが示唆された。また、流体解析の結果から層流においては、外部印加磁場がなければ A_1 管壁付近に集積した粒子は目的の管へ流れると予測され、一定の周期で外部印加磁場を変化させることで、 A_1 管壁に集積した粒子を意図する方向に誘導する手法が考えられる。

4. まとめ

外部印加磁場による Y 字分岐血管における強磁性粒子制御の可能性や手法について述べた。超伝導バルク磁石を用いた強磁性粒子の軌跡解析から、MT-DDS の制御手法に関して一定の周期で外部印加磁場を変化させることで分岐直前部の管壁に集積した粒子を誘導する手法が有効であることが示唆され、高効率な分岐制御による MT-DDS 開発の可能性を示した。今回の計算では粒子運動理論に基づ

いて計算したが、粒子群の濃度勾配によって引き起こされる拡散の影響は、粒子径が小さくなれば顕著に現れるため、特に粒子径が小さい場合には、粒子濃度の勾配による拡散を考慮したモデルが必要になるであろう。

また今回の 2 次元の解析は実際の 3 次元の場合での磁気力やドラッグ力の大きさあるいは方向(ベクトル)に不明確さが残るものの、血管流路内の強磁性微粒子が制御可能な磁気力についての検討により MT-DDS の基本概念の可能性は示したと考える。しかし実際には、空間的な血管流路管壁面とのインタラクションなどの影響も考慮する必要であり、実際の系に近い 3 次元解析による計算が必要であり、今後は行ってゆく予定である。

Fig. 8 Guide efficiency of particles accumulated in area A_1 with vector S_m

Fig. 9 Guide efficiency of particles accumulated in area B_1 with vector S_m

Fig.10 Guide efficiency of particles accumulated in area B_2 with vector S_m

参 考 文 献

- 1) 中野横汎, 森本雍憲, 杉林堅次:「ドラッグデリバリーシステム」, 南山堂 (1986)
- 2) 金尾義治:「進歩する薬物治療 DDS 最前線」, 1-3 章, 廣川書店 (2002)
- 3) 藤本祐孝, 武田真一, 西嶋茂宏:「MT-DDS のための強磁性粒子の磁気泳動に関する基礎的研究」, 生体医工学 **42** (Suppl.2) (2004) 198
- 4) 藤本祐孝, 武田真一, 西嶋茂宏:「MT-DDS のための強磁性粒子の磁気集積に関する基礎的研究」, 日本生体医工学会誌 **43** (Suppl.1) (2005) 294
- 5) 三島史人, 武田真一, 西嶋茂宏:「MT-DDS のための磁性粒子の三次元空間制御の基礎的研究」, 日本生体医工学会誌 **43** (Suppl.1) (2005) 295
- 6) F. Mishima, S. Takeda, Y. Izumi and S. Nishijima: "Three dimensional motion control system of ferromagnetic particle for magnetically targeted drug delivery system," IEEE Trans. Appl. Supercond., **16**(2006) 1539-1542
- 7) S. Takeda, F. Mishima, B. Terazono, Y. Izumi and S. Nishijima: "Development of magnetic force-assisted new gene transfer system using biopolymer-coated ferromagnetic nanoparticles," IEEE Trans. Appl. Supercond., **16**(2006) 1543-1546
- 8) C. Alexiou, W. Arnold, R.J. Klein, F.G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil and A.S. Lubbe: "Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting," Cancer Res., **60**(2000) 6641-6648
- 9) C. Alexiou, R.J. Schmid, R. Jurgons, M. Kremer, G. Wanner, C. Bergemann, E. Huenges, T. Nawroth, W. Arnold and F.G. Parak: "Targeting cancer cell: magnetic nanoparticles as drug carriers," Eur Biophys J., **35** (2006) 446-450.
- 10) Y. Kakiyama, T. Fukunishi, S. Takeda, S. Nishijima and A. Nakahira: "Superconducting high gradient magnetic separation for purification of wastewater from paper factory," IEEE Trans. Appl. Supercond., **14**(2004) 1565-1567
- 11) S. Takeda, S. Yu, Isao Tari, S. Nishijima and A. Nakahira: "Development of a colloid chemical process for magnetic seeding to organic dye," Bull. Chem. Soc. Jpn., **76**(2003) 1087-1091
- 12) S. Fukui, Y. Takahashi, M. Yamaguchi, T. Sato, H. Imaizumi, M. Oizumi, S. Nishijima and T. Watanabe: "Study on open gradient magnetic separation using superconducting solenoid magnet," IEEE Trans. Appl. Supercond., **14**(2004) 1568-1571
- 13) S. Fukui, M. Takahashi, T. Fujita, M. Yamaguchi, T. Sato, H. Imaizumi, M. Oizumi, S. Nishijima and T. Watanabe: "Analytical study on open gradient magnetic separation using quadrupole magnetic field," IEEE Trans. Appl. Supercond., **14**(2004) 1572-1575