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

廣田 友佳^{*†}, 忠澤 充高^{*}, 三島 史人^{*}, 秋山 庸子^{*}, 西嶋 茂宏^{*}

Development of Magnetic Drug Delivery System Using Superconducting Bulk Magnet

Yuka HIROTA^{*†}, Mitutaka CHUZAWA^{*}, Fumihito MISHIMA^{*},
Yoko AKIYAMA^{*} and Shigehiro NISHIJIMA^{*}

Synopsis: Side-effects and the reduced effect of drugs due to their diffusion, such as those involved with anticancer agents, are serious issues in medication. To solve these problems, it is necessary to control the drugs quantitatively, spatially and temporally within the human body. The magnetic drug delivery system (MDDS) is one technology that can make this possible. In this system, ferromagnetic drugs that are injected into a blood vessel are directed to the diseased part via an external magnetic force. This is achieved using a superconducting bulk magnet and ferromagnetic needle. The ultimate goal of our study is to further develop the MDDS, and fundamental experiments to reinforce the effectiveness of the MDDS were conducted. To estimate the magnetic force required to accumulate ferromagnetic particles in the blood vessel, particle distribution in limited biomedical tissues was calculated. To check the validity of the calculations, an experiment relating to the accumulation of ferromagnetic particles in a model tissue consisting of glass beads packed in a glass tube was conducted. Based on these results, local accumulation using a permanent magnet system with a HTS bulk magnet was performed in a rat liver.

Keywords: HTS bulk magnet, ferromagnetic needle, ferromagnetic particles, local accumulation

1. はじめに

がんは日本人の最大の死亡要因である。様々ながんの治療法が開発されてきているが、現在でもなお、がん患者の約 6 割が亡くなっている。また、がんの治療法は患者の肉体的、精神的苦痛を伴う治療が多いことから、患者の生活の質（QOL）を維持した効果的な治療法が求められている。中でもがんの代表的な治療法である抗がん剤治療は非侵襲的な治療法ではあるが、毒性の高い薬剤が体内を循環し、病巣部に到達する前に胃、腸、肝臓をはじめとする様々な臓器により代謝、排出され、正常な細胞をも損傷をきたすため、副作用を引き起こすことがある。また患部への到達量

から実際には薬剤投与量の約 1 割しか薬効を示していないといわれている¹⁾。

そこで、この問題を解決するためのシステムとして、最小限の投与量で、最大限の効果を発現することを可能とした薬剤配送システム（DDS：Drug Delivery System）の研究が進められている。DDS は体内での薬剤動態を精密に制御し、薬剤を高濃度に維持しながら標的部位での効率の良い治療を目指したシステムである。従来の DDS では、薬剤動態を制御するために、脂質分子集合体や高分子マトリックスからなるミクロスフェア、生物由来のキャリアなどの微粒子に薬剤を包含するといった、薬剤の機能化に重点をおいた研究が進められているが、肝臓による代謝やマクロファージによる貪食作用による代謝を回避するなどの課題が残されている²⁾。

そこで本研究では物理的外力として磁気牽引力を用いて、薬剤を積極的に患部に誘導することで、従来の DDS よりさらに高効率な薬剤治療を可能とした磁気薬剤配送システム（MDDS：Magnetic Drug Delivery System）を提案する。

Received March 29, 2010

^{*} 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: y-hirota@qb.see.eng.osaka-u.ac.jp

MDDS は生体外から精密に制御された磁場を印加し、薬剤を患部に誘導・集積させる非侵襲のシステムである。MDDS 研究の第一段階は、磁気力により薬剤を標的部位に誘導することであり、我々の先行研究により生体内での誘導の可能性が示されている^{3,4)}。

本論文ではその次の段階として、誘導後の薬剤を目的患部に対して精密に集積させることを目的として行った。特に直径 5 mm 程度の大きさの初期がんに対する低侵襲治療を目指し、強磁性針と印加磁場を用いた薬剤の局所集積を試み、その実用化の可能性を検討した。

2. 高温超電導バルク磁石

本研究では体外からの強磁性粒子の誘導のため、強磁場を印加することが可能な高温超電導 (high-temperature superconducting) バルク磁石 (以下、HTS バルク磁石と記す) を使用した。HTS バルク磁石の利点は、その高い磁束密度により、生体外からの遠隔で磁性薬剤を制御できることである。このことは体外からの制御による深部治療を可能にする。HTS バルク磁石は GdBaCuO バルク超電導体 (新日本製鐵株式会社製)、形状は直径 60 mm、厚さ 20 mm の円柱状である。このバルクは GdBa₂Cu₃O_{7-δ} (Gd123 相) と Gd₂BaCuO₅ (Gd211 相) をモル比 1 : 0.4、Ag₂O 10 wt%、Pt 0.5 wt% を混合し溶融法により作製されている。バルクは上部表面に対し垂直な *c* 軸配向した擬単結晶で、直交した 4 つの結晶粒界面 (GSB) をもつ。

超電導バルク磁石は冷凍機コールドステージ (CS) 上に設置し、GM 冷凍機 (HTS バルク冷却システム (AISIN SEIKI CO., LTD)) を用いて、CS 温度 40 K~10 K 付近まで冷却した。4 T 付近の磁場を着磁するため、ボア径 100 mm、最大磁束密度 10 T を発生可能なソレノイド型超電導磁石 JMTD-10T100ES を使用した。JMTD-10T100ES に 0.5 T を印加した状態で HTS バルク磁石を今回使用した GM 冷凍機の最低到達温度 26 K 付近に冷却し、2 mT/s で減磁を行った。クライオスタット表面で最大 3.5 T 付近、クライオスタットから鉛直方向に 35 mm 上方で 0.4 T 付近の磁場が着磁された。

3. 強磁性粒子の集積シミュレーション

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、まず 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、粒子軌跡計算を行った。

3.1 解析方法

体内を流れる強磁性粒子には外部印加磁場による磁気力 $\mathbf{F}_m$ とドラッグ力 $\mathbf{F}_d$ が作用する。粒子が小さいため、このときの重力、慣性力、拡散力は磁気力、ドラッグ力と比較して十分小さいため、無視することができる。

磁気力は磁化 $\mathbf{m}$ と外部印加磁場 $\mathbf{H}$ 、粒子の体積 V を用

いて以下のように表される。なお、計算では磁化 $\mathbf{m}$ は飽和するまでは外部磁場 $\mathbf{H}$ に比例するとし、飽和後は飽和磁化 $\mathbf{m}_s$ となるとしている。

$$\mathbf{F}_m = V(\mathbf{m} \cdot \nabla) \mathbf{H} \quad (1)$$

次に、粒子に働くドラッグ力 $\mathbf{F}_d$ について述べる。流体に対して同方向に粒子が動く場合、ドラッグ力は流体の速度 $\mathbf{v}_f$ と粒子の速度 $\mathbf{v}_p$ 相対速度の関数として次式で表される。

$$\mathbf{F}_d = 6\pi\eta b(\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_p) \quad (2)$$

ここで b を粒子半径とし、 η を粘性率とした。

以上より磁場を印加した生体内の磁性粒子に働く力は、磁気力とドラッグ力の合力より求めることができる。加速度 $\mathbf{a}_n$ 、粒子の質量 m_p とすると、

$$\mathbf{a}_n = \frac{(\mathbf{F}_d + \mathbf{F}_m)}{m_p} \quad (3)$$

(3) 式を時間発展で解き、粒子軌跡計算を行うことで、(5) 式のような粒子の軌跡を求めることができる。

$$\mathbf{v}_{n+1} = \mathbf{v}_n + \mathbf{a}_n dt \quad (4)$$

$$\mathbf{s}_{n+1} = \mathbf{s}_n + \mathbf{v}_n dt \quad (5)$$

ここで、 $\mathbf{v}_n$ は粒子の速度、 $\mathbf{s}_n$ は粒子の変位である。

3.2 結果と考察

HTS バルク磁石より 28 mm 上方の磁束密度 0.7 T の部分に強磁性針 (SUS430、 ϕ 0.3 mm $\times$ 20 mm) 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 Fig. 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。

Fig. 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 Fig. 2 に示す。強磁性針 (SUS430、 ϕ 0.3 mm $\times$ 20 mm) 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 mPa $\cdot$ s を適用し、模擬毛細血管の血流速度を 1 mm/s と仮定して計算を行った。

Fig. 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 1 mm 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。しかし、針先端部より 1 mm 以上下方では、HTS バルク磁石による磁気力により粒子が引き寄せられることが示された。このことは、針先端部への局所集積は起こっているものの、HTS バルク磁石そのものによる磁気力の影響も無視できないため、針と磁石が形成する磁場分布の設計については、今後検討していく必要がある。

Fig. 1 Magnetic field analysis of the HTS bulk magnet and ferromagnetic needle.

Fig. 2 Analysis of the particle tracks of the HTS bulk magnet using the finite element method.

以上のことから、HTS バルク磁石による強磁性粒子の局所集積の可能性が示された。

4. 模擬毛細血管における局所集積の検討

3 章で行った 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。

4.1 実験方法

φ13 mm のシリンジに 250 μm のガラスビーズを充填し、シリンジの両端に金属フィルター (SUS304、200 メッシュ) を配置した毛細血管を模擬したモデル (以後模擬毛細血管モデルと記す) により約 54 μm の模擬毛細血管流路を形成した。作製した模擬毛細血管の中心に φ0.3 mm×20 mm の強磁性針 (SUS430) を深さ 6.5 mm 挿入した状態でシリンジに固定した。強磁性針の挿入位置における磁束密度が 0.7 T となるように HTS バルク磁石 (最大磁束密度 4.5 T、φ60 mm×20 mm) の上に厚さ 21.5 mm のアクリル板により位置を調節し、その上に模擬毛細血管を載せた。粒径 100 nm のマグネタイト粒子 20 mg/L を

Fig. 3 Experiment relating to accumulation of magnetic particles using the HTS bulk magnet (capillary vessel model).

10 wt% のゼラチン中に分散させ、血液の粘性率 (3~8 mPa・s) に合わせて 5 mPa・s になるようゼラチンの温度を調整した懸濁液をシリンジに流し、流速 1 mm/s で 20 分間循環させた。その後、シリンジを取り出し、-5℃で 3 時間冷却することにより模擬毛細血管を固化した。その後、固化したガラスビーズをシリンジから取り出し、シリンジの中心軸に対して垂直方向に 3 mm 間隔で切断した。強磁性粒子の集積を確認するため、切断した模擬毛細血管をマイクロスコープ (Dino-Lite、サンコー(株)) で観察した。さらに、集積したマグネタイトのシリンジ内での分布を定量的に評価するため、4 N の塩酸 15 ml に、切断した模擬毛細血管の断片 1 枚 (0.1 g) を 2 日間浸漬させ、0.2 μl シリンジフィルターに通した後、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) を使用して鉄イオン濃度を測定した。実験体系の模式図を Fig. 3 に示す。実験は、HTS バルク磁石にシリンジを配置し、強磁性針を挿入した場合、および非磁性のナイロン針を挿入した場合の 2 条件について行った。

4.2 実験結果と考察

Fig. 4 にガラスビーズで作成した模擬毛細血管の断面の写真を示す。針の中心部の断面と、その両側 3 mm の断面を示している。(a) は φ0.3 mm の強磁性針を挿入した場合、(b) は同じ径、長さのナイロン製の針を挿入した場合である。ナイロン製の針を挿入した場合に対し、強磁性針を挿入した部分において局所的に強磁性粒子が集積している様子が確認できた。

Fig. 5 は上記 (a)、(b) の模擬毛細血管に集積した強磁性粒子の鉄イオン濃度を示すグラフである。強磁性針の中心から ±約 3 mm の範囲では強磁性針の周辺に局所的に集積させることができるといえるが、強磁性粒子の集積は針の有無にかかわらず、上流部では集積量が相対的に多く、下流部では集積量が相対的に低かった。

Fig. 4 Results of the experiment on accumulation of the glass beads (capillary vessel model).

Fig. 5 Results of the experiment using the glass beads.

以上のことから、強磁性針による磁場勾配により、強磁性粒子が針の近傍に集積できることが確認できたが、問題点として磁石そのものの磁場による強磁性粒子の集積の可能性も示唆され、今後、バルク磁石の配置の設計も含め、針の付近のみに集積できる条件について検討が必要である。

5. 生体内における局所集積の検討

3 章、4 章の結果をもとに、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った。

5.1 実験方法

体重 100 g、5 週齢のオスの Wister Rat にジエチルエーテルにより吸入麻酔を行い、チオペンタールナトリウム (30~50 mg/kg) を腹腔内注射し麻酔を行った。麻酔下でラットを開腹し、超純水により調製したマグネタイト懸濁液 (平均粒子径 100 nm、濃度 20 mg/L) 500 μl を門脈から 1 分間かけて注入し、肝臓表面での最大磁束密度が 0.7 T となるように HTS バルク磁石 (表面最大磁束密度 4.5 T、

Fig. 6 Method of the experiment on an animal using the HTS bulk magnet.

φ 60 mm × 20 mm) 上に厚さ 21.5 mm のアクリル板を載せた。強磁性粒子の懸濁液を注射後、直ちにラットを HTS バルク磁石の上に配置した。磁石表面からラット肝臓間での高さは 28 mm であった。つづいて肝臓の外側左葉に強磁性針 (SUS430、φ 0.3 mm × 20 mm) 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。20 分後、強磁性針を取り除いた後、直ちにラットを磁石上から移動した。ラットの死亡確認後、肝臓および全身の臓器を摘出した。

肝臓を冷凍後、ミクロトーム (Leica CM1510-Cryostat) を使用して厚さ 10 μm 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 (a) HTS バルク磁石上に配置+強磁性針挿入、(b) HTS バルク磁石上に配置、(c) マグネタイト懸濁液のみを注射、(d) 何も処置していないもの、のそれぞれの条件において、肝臓を摘出して観察した。この時の実験概略図を Fig. 6 に示す。

Fig. 7 Results of the experiment on an animal using the HTS bulk magnet showing (a).1. The insertion site of the needle. (a).2. A point 10 μm from the insertion site of the needle. (a).3. A point sufficiently distant from the insertion site of the needle.

Fig. 8 Fe ion concentration with and without the ferromagnetic needle and magnet (with a permanent magnet).

5.2 実験結果と考察

Fig. 7 の(a).1-3 は強磁性針を挿入した肝臓における顕微鏡画像である。倍率を 50 倍で撮影した。強磁性針挿入部肝臓の薄片(a).1 と強磁性針挿入部より 10 μm 手前の肝臓の薄片(a).2、強磁性針挿入部より十分離れた肝臓の薄片(a).3 を比較した。強磁性針を挿入した肝臓において針の形状に強磁性粒子が集積していることが確認できた。また針中央部から 10 μm 手前では針の抜き取られた跡が確認できる。針挿入部より 3 mm 以上離れた(a).3 では 10 μm、100 μm 程度の凝集体が数個確認できたが、針周辺のような集積の様子は確認することができなかった。また、(b)、(c)、(d)についても粒子の集積は見られなかった。

表面最大磁束密度 0.7 T の対向型永久磁石で行ったラットの肝臓における同様の集積実験⁷⁾では、ICP-AES を用

いた 4.1 と同様の手法により、鉄イオンの分析によっても、**Fig. 8** に示すように、針先への集積が定量的に確認された。HTS バルク磁石においても集積についても同様の手法で定量化が可能であると考えられ、今後定量的な検証をしていく予定である。

以上のことから HTS バルク磁石と強磁性針を用いて生体内において遠隔制御による局所集積の可能性が示された。

6. 結言

超電導バルク磁石と強磁性針を用いることにより、生体内の局所患部での強磁性粒子の集積を遠隔で確認することができた。この結果は、局所患部に対する MDSS の低侵襲治療の適用可能性を示唆するものである。今後は局所患部に対する MDSS の非侵襲治療を目指して最適な磁場発生源の検討を行う。

参 考 文 献

- 1) 近藤 誠：「新・抗がん剤の副作用がわかる本」、三省堂、東京、2004 年
- 2) 独立行政法人 工業所有権情報・研修館 ドラッグデリバリーシステム、平成 16 年度特許流通支援チャート 化学 28
- 3) S. Takeda, F. Mishima, B. Terazono, Y. Izumi and S. Nishijima : “Development of magnetic force-assisted gene transfer system using biopolymer-coated ferromagnetic nanoparticles”, Sci. Technol. Adv. Mater. 7 (2006) 308-314
- 4) S. Takeda, F. Mishima, S. Fujimoto, Y. Izumi and S. Nishijima : “Development of magnetically targeted drug delivery system using superconducting magnet”, J. Magn. Magn. Mater. 311 (2007) 367-371
- 5) S. Nishijima, F. Mishima, T. Terada and S. Takeda : “A study on magnetically targeted drug delivery system using superconducting magnet”, Physica C 463-465 (2007) 1311-1314
- 6) T. Terada, S. Fukui, F. Mishima, Y. Akiyama, Y. Izumi and S. Nishijima : “Development of magnetic drug delivery system using HTS bulk magnet”, Physica C 468 (2008) 2133-2136
- 7) Y. Hirota, F. Mishima, Y. Akiyama and S. Nishijima : “Drug delivery using an embedded ferromagnetic needle and external magnets”, IEEE Trans. Appl. Supercond., in press

廣 田 友 佳 昭和 59 年 11 月 20 日生。平成 20 年日本女子大学理学部数物科学科卒業。平成 22 年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程（環境エネルギー工学専攻）卒業。低温工学協会会員。

忠 澤 充 高 昭和 62 年 8 月 30 日生。平成 22 年大阪大学工学部研環境エネルギー工学科卒業。大阪大学大学院工学研究科博士前期課程（環境エネルギー工学専攻）入学。

三 島 史 人 昭和 47 年 12 月 14 日生。平成 14 年工学院大学電気工学科卒業。平成 16 年工学院大学大学院工学研究科電気・電子専攻修士課程修了。平成 20 年大阪大学大学院工学研究科原子力工学専攻博士課程修了。平成 20 年大阪大学大学院工

学研究科環境・エネルギー工学専攻特任研究員。平成 21 年大阪大学工学研究科環境・エネルギー工学専攻助教。低温工学協会、電気学会会員。

秋 山 庸 子 昭和 49 年 10 月 13 日生。平成 9 年岡山大学工学部精密応用化学科卒業。平成 11 年岡山大学大学院工学研究科修士課程（精密応用化学専攻）修了。平成 11 年山陽化学株式会社。平成 14 年大阪大学大学院工学研究科原子力工学専攻特任研究員。平成 19 年大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻助教。平成 19 年博士（工学）（大阪大学）。平成 21 年大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻講師。日

本化学会、日本原子力学会、日本生体医工学会会員。

西 嶋 茂 宏 昭和 27 年生。昭和 51 年大阪大学工学部原子力工学科卒。昭和 53 年大阪大学大学院工学研究科原子力工学専攻修士課程修了。昭和 57 年大阪大学大学院工学研究科原子力工学専攻博士課程修了。昭和 57 年大阪大学産業科学研究所放射線応用加工部門助手。平成 5 年大阪大学産業科学研究所エネルギー材料研究分野助教授。平成 13 年大阪大学環境・エネルギー工学専攻量視線生体材料工学領域教授。低温工学協会関西支部幹事、電気学会、日本原子力学会会員。