粉体の未来技術に関する勉強会報告

松 山 達*
Tatsushi MATSUYAMA

1. はじめに

平成3年度第1回の「粉体の未来技術に関する勉強会」が、さる4月24日に行なわれました。今回は、松永是先生を小金井の東京農工大キャンパスに訪ね、「微生物から磁石を取る」というお話を伺いましたので、以下に、当日伺ったお話の概略を紹介させていただこうと思います。

なお、本グループ会の詳細な活動内容については、これまでも、「勉強会」が行なわれる毎に本会誌上で報告が行なわれていることですので、ここでは省略させていただくことにします（たとえば粉体工学会誌第28巻、5月号 p.339 の本グループ会報告等をご参照下さい）。

2. 生体内にある磁石

話はまず、「生物の体の内にある磁石」という話を導入として始まった。

ハトや渡り鳥、蜜蜂などは、地磁気を感じてその運動の方向を定めていると推定されていたが、近年、こうした生物の磁気感受性や、生体内に存在する磁気粒子に関する研究が行なわれつつあるそうである。たとえば、蜜蜂は太陽を基準とする自分たちの位置関係について、“ダンス”によってコミュニケーションを行なっているという話は有名であるが、曇天など太陽が直接見えない場合には、地磁気との関係を用いて位置を定めているらしいのだそうで、実際、蜜蜂の腹部の組織中にマグネタイト(Fe_3O_4)が存在していることが確認され、また、蜜蜂の行動が磁場によって影響を受けること、蜜蜂がパルス磁場に対して学習効果を示すことなどが確認されているとのことである。ハトについ

ては、首や頭部に残留磁気を示す部分が存在することが知られ、その後の分析の結果、この部分にマグネタイトが局在することが明らかにされている。また、後頭部に強力な磁石を固定した実験によれば、このハトは帰巢性を失ったのだそうである。

この他、マグロやサケなどの回遊魚でも鼻腔域にマグネタイトが存在していることが確認されているのだそうで、当日の議論でも出たが、このような論点から回遊や渡り鳥の“渡り”などの機構が明らかにされる日も遠くないのではないかと期待されるところである。

こうした生物から抽出されたマグネタイトはいずれも単磁区構造をとっているのだそうで、たとえばベニザケから抽出された単磁区のマグネタイトの粒子径は平均48nmであったとのことである。磁気を感じる生物には、この磁気微粒子と神経細胞組織の複合した磁気センサーが存在するのであらうと考えられているが、そのような磁気感覚器官の機構などはまだ明らかになっておらず、機構解明へ向けての研究は現在進められつつあるようで、興味深い。

3. 走磁性細菌

さて、実際に松永先生の研究室で行なわれているのは、上記のような高等生物における磁気微粒子と生体内での磁気感覚受容機能発現器官に関する研究ではなく、走磁性細菌といわれる細菌に磁気微粒子を作らせ、これを取り出して利用しよう、という研究である。

走磁性細菌は、その菌体内に50~100nmのマグネタイトの微粒子が10~20個程度連なったマグネトソームを持っていて、これによって地磁気を感じ、磁力線の方向を認識することができる。地磁気の磁力線は、地表面に対して水平になっている訳ではなく、たとえば北半球ではS極(北)側へ向かって進んで行けば、地表面(水系では堆積層)へつきあたる。ところで、走磁性細菌の多くは微好気性菌といって、溶存酸素濃度が

平成3年6月22日受付

* 創価大学工学部生物工学科

(〒192 八王子市丹木町1-236) TEL 0426-91-9461

小さいが零ではない環境条件でだけ生育可能なのだそうである。つまり、完全な嫌気的条件下でも好気的条件下でも生きて行くことができないために、北半球では北、南半球では南へ向かって“走磁性”を発揮することで、生活に適する底泥層へと至ることができるようになっており、実際、北半球の走磁性細菌は北へ、南半球の走磁性細菌は南へ向かって泳ぐことが知られているとのことである。

一般論ではあるが、生物の個別機能をめぐるこうした(ある意味では“よくできた”)エピソードは数限りない。そういう話を聴く度に、驚いたり感心したりしつつ、生物はその進化の過程で、如何にしてこのような“よくできた”形質を獲得し、それを遺伝の回路へと組み込んできたのだろうか、といつも思われる(もっとも、因果関係は逆さまなのかも知れない。“合目的性”という視点に、あまりに捕らわれすぎているように思われることもある)。科学がこのような問いかけに答えてくれる日がいつかくるだろうか。それはさておき。

4. 細菌の作る磁性微粒子

松永先生のグループは、国内の池や沼を初めとする環境中からサンプリングした走磁性細菌を分離・培養することに成功し、培地中に鉄イオンが全く含まれていない場合、走磁性細菌の増殖は観られないことなどを明らかにしている。

走磁性細菌は菌体内に十数個の磁気微粒子が連なったチェーンを有し、この磁気微粒子は単磁区構造のマグネタイトであることが明らかにされている。また、この磁気微粒子は、その表面を有機薄膜によって覆われており、このために分散性が非常に良好なのだそうである。具体的には、菌体から磁気微粒子を分離する際の分離法の違いによって表面の有機薄膜層が受けるダメージが異なり、それによって粒子の分散性が異なる(表1参照)。分散性は、一定の条件で磁気微粒子を懸濁させたのち、吸光度(660 nm)が半減するまでに要

表1 分離法による磁性細菌粒子の分散性の違い

分離法	有機薄膜 の膜厚 (nm)	平均 粒子径 (μm)	表面積 (m^2/g)	分散性(min)		
				250	125 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	63
超音波処理	4.4	0.12	12.8	35.0	63.0	124.0
リゾチーム処理	3.6	0.94	3.1	24.0	46.0	102.0
リゾチーム+5NNaOH処理	3.5	1.87	1.0	-	-	43.0
超音波+有機溶媒処理	0	12.52	0.3	10.7	14.0	30.0

表2 磁性細菌粒子を覆う有機薄膜の脂肪酸組成

脂肪酸	含量(%)
ラウリン酸(C12:0)	0.2
ミリスチン酸(C14:0)	0.8
パルミチン酸(C16:0)	9.0
パルミトオレイン酸(C16:1)	42.5
オレイン酸(C18:1)	45.3
その他	2.2

する時間と、凝集粒子の平均径を指標として示されている。たとえば、超音波処理で分離した場合、平均粒子径は $0.12\mu\text{m}$ であったのに対して、リゾチーム処理では磁気微粒子が凝集して $0.94\mu\text{m}$ となり、さらにアルカリ処理を行なうとより大きく凝集する。超音波処理により分離した磁気微粒子をクロロホルム-メタノールで処理すると、磁気微粒子を覆っていた有機薄膜の存在が認められなくなり、平均粒子径 $12.52\mu\text{m}$ の大凝集塊となっている。

クロロホルム-メタノール処理によって有機薄膜が失われることから、この有機薄膜の主要構成成分は脂質であると考えられ、詳しい分析によってこの脂質の約60%がリン脂質、その内50%がホスファチジルエタノールアミンであることが明らかにされている。また、脂質中の脂肪酸組成も明らかにされていて、そのほとんど(90%)が不飽和脂肪酸であるとのことである(表2参照)。

この磁気微粒子の生成メカニズムはまだ明らかにされてはおらず、現在のところ以下のような仮説が考えられているそうである。

すなわち、まず、細胞外のキレート状の3価の鉄イオン(Fe^{3+})が還元され、2価の鉄イオン(Fe^{2+})として細胞内に蓄積される。 Fe^{2+} はオキシ水酸化鉄(III) [$\gamma\text{-FeO}(\text{OH})$] となり、この表面に Fe^{2+} が吸着、プロトンが放出され、中間体 $\gamma\text{-FeO}(\text{OH})_2\text{FeOH}^+$ が形成される。さらにこの中間体が加水分解されてマグネタイト(Fe_3O_4)が生成される、というモデルである(図1参照)。

5. 走磁性細菌・磁性細菌粒子の応用

走磁性細菌は常温・常圧でマグネタイト微粒子を合成し、合成されるマグネタイトには、有機薄膜で覆われている、人工のものに比べて均一である、などの特徴がある。松永先生の研究室では、これらの特徴を活かした応用への研究も行なわれている。

5.1 酵素固定化

酵素の固定化の媒体として磁性細菌粒子を用いるこ

図1 磁気微粒子(マグネタイト)の生成モデル概念図

とができれば、磁気誘導可能な固定化酵素を得ることができるようになる。松永先生のグループは、この磁性細菌粒子にグルコースオキシターゼを固定化し、新しいグルコースセンサとすることに成功している。この酵素固定化磁性細菌粒子は外部磁場を用いて微小空間で搅拌することができ、これによって酵素反応が促進される。実際、このセンサでは、外部磁場による搅拌を導入すると搅拌しない場合に比較して約2倍の応答性を示したとのことである。

また、磁性細菌粒子に固定化できる酵素量は、人工の磁気微粒子であるマグネタイトやZn-フェライトに同様の処理を加えた場合に比較して、80～110倍となり、酵素活性も30～40倍高かったとのことである。これは、まず、人工の磁気微粒子は容易に凝集してしまうのに対して、磁性細菌粒子は分散性がよいこと、また、磁性細菌粒子は有機薄膜で覆われているために、鉄イオンの溶出が生じないことなどが原因であろうとされている。

5.2 ドラッグデリバリーシステム(DDS)への応用

代表的なDDSとして、モノクローナル抗体を用いたいわゆるミサイル療法があるが、薬剤を患部に集中させる技術に困難があり、この点を解決するための手法として、キャリアに磁気微粒子を用い、外部磁場により患部に集中させようとする方法は十数年研究されてきたとのことである。しかしながらこの方法は、磁気微粒子の大量投与が毒性を示す、磁気粒子の微細化が困難で、毛細血管に詰まってしまう、あるいは磁気粒子からの金属の溶出が生ずるなどの難点を持っていたということで、これに対して走磁性細菌が合成する磁性微粒子は、粒径が小さい、有機薄膜で覆われているために金属溶出がほとんど生じない、などの利点を持っている。そこで、がん抗体の磁性細菌粒子への固定化を試みたところ、固定化量は人工の磁気微粒子に

対して10倍程度と多くなり、磁気誘導可能な抗体固定化磁気微粒子の作成に成功したとのことであった。

5.3 血球への磁性細菌粒子の導入

有機薄膜で覆われた磁性細菌粒子に抗体を固定化したものは、体内で異物として認識されてしまったり、毛細血管に詰まってしまう心配がある。こうした問題を解決する方法の一つとして、血球に磁性細菌粒子を導入して磁気誘導する、という手法があるのだそうである。

ポリエチレングリコールを用いる細胞融合法で磁性細菌粒子を赤血球へ導入する実験では、約20%の赤血球に磁性細菌粒子が導入され、磁気誘導可能となっている。また、パーティクル・ガンという、本来は遺伝子導入装置として開発された装置を用いると、操作が比較的簡便な上に、60%の赤血球が磁気感受性になるという高い導入率を実現できたとのことである。

白血球の場合は食作用を持つので、そのまま走磁性細菌を取り込ませることで磁性細菌粒子を導入できるのだそうで、あらかじめ分離してあった白血球と走磁性細菌を混合すると、食作用を持つマイクロファージや顆粒球は次々と走磁性細菌を取り込み、最終的には100%に近い食細胞が走磁性細菌を取り込んで磁気誘導可能となったとのことである。これを磁気分離すると、マイクロファージや顆粒球を含まないリンパ球の回収率は89%、食細胞の混入率は0.8%以下で、この値は、従来用いられてきた他の方法に比べて非常に高い値であるとのことであった。

5.4 マイクロ磁気センサ

走磁性細菌は地磁気を感知して磁力線の方を感知することができるので、この性質をうまく利用するとマイクロ磁気センサとして利用可能となるとのことである。つまり、これまでの微小な磁場を計測するシステムでは、測定物全体での磁化の強さや方向を測定することはできたが、多数の磁性体で構成されているような物質の場合には、それぞれの磁性体の磁気的性質を調べるのは不可能であったのに対して、細菌の走磁性を利用することによって、磁性体が複雑に分布している粒子でも、その一つ一つの磁極・磁化の強さ、磁力線の方を測定することが可能になるとのことである。具体的には実際、隕石中の磁気微粒子の分布、磁極、粒子からの磁力線の方の測定を行っており、ビッター(Bitter)図形法よりも高感度な検出が可能になったとのことであった。

6. おわりに

先生のお話を伺い、若干のディスカッションの後、研究室を見学させていただいた。研究室では、今回のお話のテーマとは別に光合成細菌の研究もされており、緑色の液体を満した培養層が印象的であった（ちなみに走磁性細菌のそれは茶色い）。

走磁性細菌の作る磁気微粒子の生成メカニズムについては、遺伝子レベルからの研究も進行中なのだとのこと、この、粒径・形状が良く揃い、表面に有機薄膜を有するといった特徴的な磁気微粒子が実際に生産され、何らかの技術の中の重要な核として取り込まれていく日がいずれ来るのだらうと感じさせられた。

当日の議論でも出たが、今回のマグネタイト産生菌に関して言えば、多くの微生物は環境中から鉄イオンを取り込む回路を元来持っている、このような（マグネタイトを体内で産生する）微生物がいてもある意味ではそう不思議ではないが、他の任意の鉱物を選択的に体内に取り込んで、濃縮、あるいはさらに粒子を生産するという微生物が実際に環境中に存在するかと

いうと、可能性はあまり大きいとは言えないであろう、とのことであった。

とはいえ、何れにせよ、バイオケミカルな手法を用いて＜無機物の粒子＞が産生され、それが結果として、用途によっては非常に適した材料となり得る、という話は衝撃的であった。いずれ、様々な＜無機材料＞がバイオケミカルなプロセスによって生産されるということもあり得るのだろうか、と考えさせられた。

以上、今回の「勉強会」で伺ったお話の概略を、至らないながら報告させていただいた。

なお、この走磁性細菌と磁気微粒子の研究は現在、広い領域で注目されており、実際、多くの学会誌が松永先生による解説を掲載している。今回の話題について、より詳しい内容を知りたい方は、そちらを参照されたい。たとえば、

日本物理学会誌：第45巻 4号, p.228 (1990)

BIO medica : 第15巻11号, p.1141(1990)

化学と工業 : 第44巻 5号, p.824 (1991)