

磁性流体のバイオへの応用

Biomedical Applications of Magnetic Fluids

三田村 好矩*¹

Yoshinori MITAMURA

A magnetic fluid is a liquid which becomes strongly magnetized in the presence of a magnetic field. A magnetic fluid is a stable colloidal suspension of sub-domain magnetic particles in a liquid carrier. The particles, which have an average size of about 10 nm, are coated with a surfactant which prevents particle agglomeration even when a strong magnetic field gradient is applied to the magnetic fluid. The surfactant must overcome the attractive van der Waals and magnetic forces between the particles. Magnetic fluids are used in many applications. They are either mechanical (e.g., seals, bearings and dampers) or electromechanical (e.g., loudspeakers, stepper motors and sensors). Also biomedical applications (e.g., magnetic drug targeting, magnetic fluid hyperthermia, MRI (magnetic resonance imaging) contrast agent and blood pumps) have been studied and been clinically applied. This article reviews biomedical applications of magnetic fluids.

Keywords: magnetic fluid, magnetic drug targeting, magnetic fluid hyperthermia, blood pump

1 はじめに

磁性流体は溶液中に強磁性体の微粒子を分散させたコロイド溶液である。液体と密度の異なる固体を混入した通常の固液温相流体の場合には、静止液体中で固体粒子の沈降により固液分離が生じてしまい、長時間一様な分散状態を保持することはできない。また、微粒子が強磁性体の場合には、近接する粒子同士が磁気力により吸引し合い、合体凝集し大きな塊となり沈降してしまうことになる。そこで、液中の強磁性微粒子が安定な分散を保つためには、特別な工夫が必要である。すなわち、粒子の重力による沈降を防ぐためには、微粒子のブラウン運動を利用し、粒子の大きさを平均直径が 10^{-8}m (=10nm) 程度にまで微細化している。また、近接する粒子同士が磁気力やファン・デル・ワースカ (分子間引力) により合体し凝集するのを防ぐために、微粒子表面にオレイン酸などの界面活性剤を吸着させ、その弾性反発力を利用している (Fig. 1)。

磁性流体は液体でありながら、外部磁界に対して磁性体のように振舞う液体で、通常の流体にはない優れた特性をもち、種々の応用が開発されている。磁性流体は圧力シール、回転軸シール、比重選別、液

体ダンパなど産業界で広く使用されている。ところで最近、磁性流体や磁性微粒子、磁性ナノ粒子、磁性粒子などの磁性担体の各種医学応用を目指した研究が盛んに行われている。すなわち、薬物の磁氣的標識、MRI 画像の増感剤、免疫検査、RNA (リボ核酸。遺伝情報発現に関与する物質) や DNA (デオキシリボ核酸。遺伝情報を保持する物質) の精製、細胞分離、温熱療法などである。

磁性流体を医療に応用するときの特徴は、磁性流体に薬物、抗体 (体内に侵入した異物を中和、防御するために作り出すタンパク質) などの治療や診断に有用な物質を結合することができることである。さらに、体に磁場を印加することにより、磁性流体と薬物などを結合した磁性流体を体の希望する部位に集めることができることである。そこでここでは、代表的な磁性流体の医療応用の研究と、あわせてわれわれの血液が

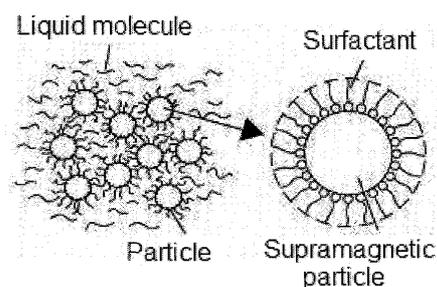


Fig. 1 Magnetic fluid

連絡先: 三田村好矩, 〒005-8601 札幌市南区南沢
5-1-1-1, 東海大学生物理工学部生体機能科学科
e-mail: ymita@tspirit.tokai-u.jp

ンプへの応用の研究についても紹介する。

なお、近年強磁性体微粒子の医療応用が盛んに研究されている。これは、10nm 以下の強磁性微粒子を有機あるいは無機材料でコーティングし、通常水に分散させて生体に使用するものである。外部磁場を印加することにより、ハイパサーミア、薬物輸送、磁気選別、MRI 増感を目的としている。本稿では強磁性微粒子の医療応用も合わせて紹介する[1, 2]。

2 磁性流体の医療応用例

磁性流体の医学への応用は、磁性の生理作用そのものを利用するものではなく、大部分は産業界で利用されているのと同じ作動原理を応用するものである。以下に代表的応用例を紹介する。

2.1 薬剤の磁気誘導

薬剤を含有する磁性マイクロカプセル、エマルジョン磁性流体は、油性あるいは水性の液体であるから、これに制がん剤などの薬物を溶解あるいは混合させることができる。この薬物を含有した磁性流体を適当な条件のもとに水との間のエマルジョンとすれば、エマルジョン粒子は容易に毛細管を通過することができる。このようにして製造された薬剤は、磁場により体内の希望する場所に長時間作用させることが可能となり、とくに制がん剤のように正常な細胞に副作用を及ぼす薬剤の影響を局所的に限定できることになる (Fig. 2)。

Alexiou らは家兎の下肢に扁平上皮癌を移植した。抗がん剤 (ミトキサントロン) を付着したマグネタイト微粒子を血管に注入した。がん組織に磁場を印加した

ところ抗がん剤—磁性微粒子ががん組織に豊富に取り込まれていることを組織学的に明らかにした。

また、Rahn ら[5]はウシの動脈に注入された磁性微粒子が磁氣的に標的された動脈内にどのように分布するかを、マイクロ CT を使用して定量的に明らかにした。

さらに、Gitter ら[6]は分岐のあるチューブモデル (血管を模擬) の本管から磁性流体を流し、分岐チューブの一方に磁場を印加したところ、注入した磁性微粒子の 97% が磁場を印加した方へ集めることができた。

Alexiou ら[7]は家兎の後足に VX2 腫瘍を移植した。抗がん剤をイオン結合で結合した磁性流体を動脈から注入したところ、磁場を印加した群では、非磁場印加群に比べて、有意に腫瘍部の抗がん剤濃度が上昇したことが確認された。

また、Lubbe ら[8]は磁性流体と結合した抗がん剤をがん患部へ磁場を加えながら 9 人の患者に投与した。MRI 検査の結果、約半数の患者で抗がん剤が、がん患部に取り込まれていることが確認された。

2.2 磁性流体ハイパサーミア (温熱療法)

2.2.1 温熱療法とは

がん細胞は熱耐性が正常細胞に比較して低い。すなわち、細胞を加熱するとき、正常細胞は生存するが、がん細胞は死滅する温度範囲が存在する。そこで体外より高周波電流を流したり、マイクロはを患部に照射して加熱し、がん細胞を死滅させる治療が行われている (ハイパサーミア)。

Fig. 3 は温度を 41°C から 46°C まで 1°C ずつ温度を変えて求めた培養がん細胞の生存曲線である[9]。41°C や

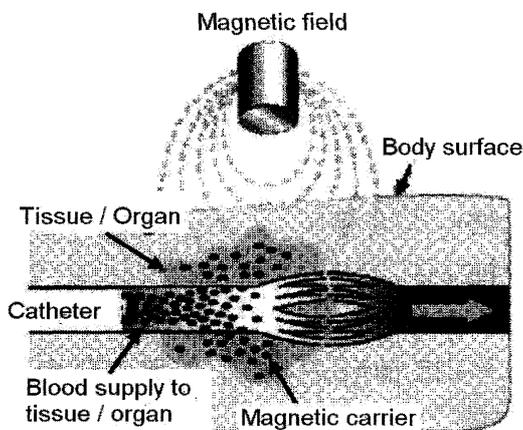


Fig. 2 Magnetic drug targeting[3]

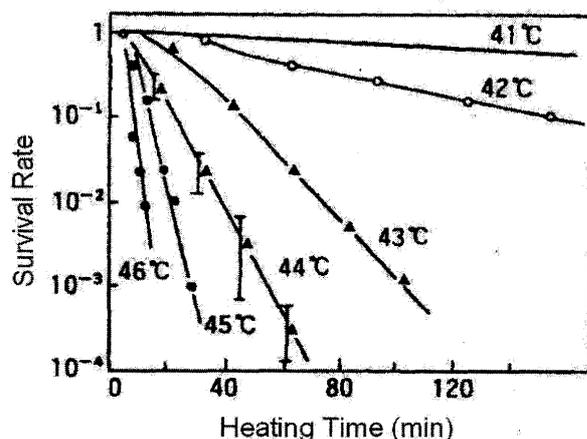


Fig. 3 Survival rate of cancer cells to heating treatment

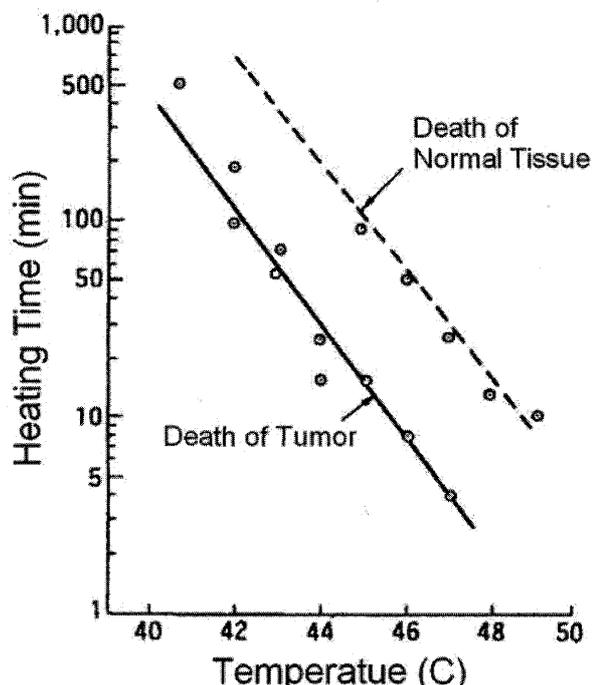


Fig. 4 Temperature and heating time for the same hyperthermia effect

42°Cでは 120 分以上加熱しても生存率は下がりにくい
のに対し、43°C以上であれば生存率は時間とともに指
数関数的に減少する。なお細胞の種類によって熱感受
性が異なるが、だいたい 42.5°Cを境にして熱感受性
が変化する。すなわち、42.5°C以上で細胞致死効果が急
激に高まることを意味している。

Fig. 4 はマウスの足に移植した S-180 腫瘍を温熱処理
した場合の治癒に要する温度と時間を示している。同
様に正常組織に対する温熱効果も示すが、正常組織の
障害発生には腫瘍の治療よりも処理時間が長いことが
わかる。すなわち、腫瘍細胞のみに障害を与え、正常
組織には障害を与えない治療の可能性を示している。

がん温熱療法では、腫瘍全体が 42.5°C以上に加熱さ
れる必要がある。2つの加熱法が用いられている。Fig.
5 は RF 容量結合型加熱法を示している。生体を一對の
電極で挟み、その間に RF 電流 (数 M~数 10MHz が多く
用いられる) を流して生体組織による電氣的損失によ
り発熱させる。Fig. 6 はマイクロ波加熱法を示す。温熱



Fig. 5 RF hyperthermia treatment apparatus

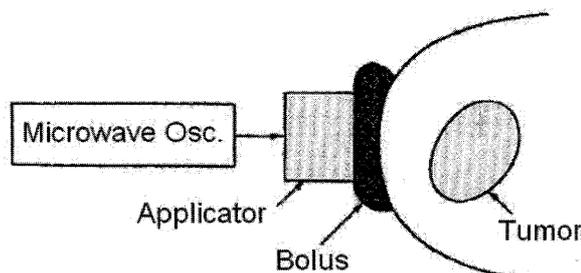


Fig. 6 Microwave hyperthermia treatment apparatus

療法では、430, 915, 2450MHz が主に用いられる。マイ
クロ波加熱は誘電体内で発生する誘電性により発熱さ
せる。

2.2.2 磁性流体温熱療法

細胞の種類によって熱感受性が異なるが、がん細胞
が正常細胞よりも必ずしも熱感受性が高いとは限らな
い。したがって臨床治療上注意すべき点は、がん病巣
部のみを加熱し、正常組織はできるだけ低温におさ
えることである。しかし、加熱範囲を特定の領域に制
限するのが困難なこと、治療可能な温度範囲が狭いこ
となどの問題がある。そこで鉄を含む磁性流体をがん
細胞にのみ付着させ、患部に高周波磁界を照射すれば、
磁性流体を含む部分にエネルギーがより多く吸収され、
がん細胞のみを選択的に加熱できる可能性がある。こ
れが磁性流体ハイパーミアである。

いかに効率よくがん組織を加熱するかが重要である。
Mamiya ら[10]は加熱効率の良い磁性微粒子の形状およ
び大きさについて計算した。その結果、直径 20nm 程度
の球形磁性微粒子が最も効率が良いことを明らかにし
た。

また Kobayashi ら[11]は、細胞により良く結合するこ
とを目的にマグネタイト—陽電荷リポソーム複合体を
開発した。リポソームは細胞膜の脂質二重膜を模して、
一つの分子上に親水性部分と疎水性部分とを持たせた
分子から作られる複合体で、内部に DNA やタンパク質
などを含ませることができ、細胞と融合させて内部の
分子を細胞内に導入するのに利用されている。陽電荷
リポソーム—マグネタイト複合体は通常のリポソーム
—マグネタイト複合体に比べ 10 倍多く細胞に結合し
ている。この陽電荷リポソーム—マグネタイト複合体
を動物の各種がん組織に注入して 120KHz の高周波磁
界を印加し、温熱療法の有効性を確認している。現在
臨床応用の準備が行われている。

さらに抗体—マグネタイト微粒子複合体の研究も行
われている。抗体は抗原の侵入を受けた生体はその刺

激で作出すタンパク質の総称で、その抗原だけに結合する性質があり、結合によって抗原である細菌などを溶解したりする。がん細胞表面にある抗原に対するモノクローナル抗体（がん細胞に対して特異的認識機能をもつ物質）を磁性流体に結合させ、体内に注入することにより磁性流体を標的細胞（がん細胞）に集めることができる。Shinkai ら[12]は磁性微粒子をリン脂質でコートし磁性リポソームを作成し、それにモノクローナル抗体を固定した。磁性流体を体内に注入することにより、モノクローナル抗体を使用しないものに比べ 12 倍多く磁性流体をがん細胞に結合することができた。外部より磁界を加えることにより、がん患部のみを加熱できる。

また、Jordan ら[13]はマウスの筋肉内に植え込んだ乳がんに対して磁性流体ハイパーミアを行った。使用した磁性流体は高い生体親和性をもつデキストランマグネタイトである。磁性流体を使用することにより、がん患部の鉄成分濃度を 2.5 倍増強することができた。磁性流体ハイパーミアの結果がん細胞の縮小が見られた。

2.3 MRI イージング[14]

膵細胞、肝細胞などの細胞や遺伝子組み替えをしたホルモン、酵素、成長因子などの生理活性物質を透過性の膜でカプセル化し、これを体内に投与して神経疾患、血友病、がんなどを治療する方法が行われている。カプセル化する膜としては、生体適合性の観点からアルギン酸ヒドロゲルが広く使用されている。治療を有効的に行うには、体内に投与されたカプセルを監視することが必要である。このため MRI による画像化が行われているが、鮮明な画像が得られない問題がある。そこでカプセルに磁性流体を結合し、MRI 画像の増感剤として使用し、鮮明な画像を得る方法が使用されている。磁性流体としては、酸化鉄/アルギン酸ベースの磁性流体が使用されている。カプセル化の膜材料としては、アルギン酸ヒドロゲルが使用されている。磁性流体はカプセルの内部に埋入する、カプセル表面に結合するなどの方法が使用されている。これにより MRI 画像の鮮明化ができています。またマグネタイトなどの強磁性体微粒子に PEG (ポリエチレングリコール)、ポリアミノ酸などをコーティングした MRI 用造影剤の研究も行われている。

2-4 磁性流体駆動人工心臓[15]

2-4-1 はじめに

現在の機械式拍動流人工心臓はローラネジや流体シ

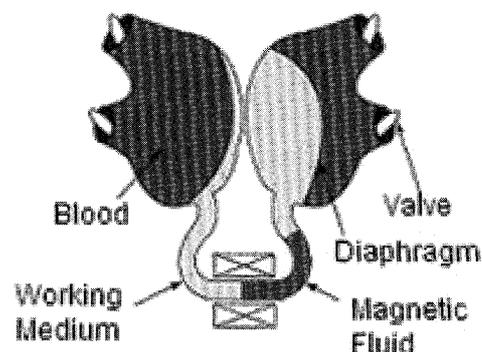


Fig.7 Magnetic fluid actuator-driven artificial heart

ステムのような複雑な運動変換機構や軸受を使用し、モータの回転運動をプッシャープレートの直線往復運動に変換し、血液ポンプを駆動している。これらの要素は装置の寸法を大きくし、寿命を短くしている。磁性流体アクチュエータは磁性流体に磁界を印加するだけで直接磁性流体を駆動もので、運動変換器や軸受を必要としない。人工心臓用磁性流体アクチュエータは報告されているが人工心臓を駆動するのに必要な力を発生することができなかった[16, 17]。そこで Fig. 7 に示されるような人工心臓を駆動可能な磁性流体アクチュエータを開発した。

2.4.2 磁性流体/磁石アクチュエータ

1) 材料と方法

線形振動アクチュエータ (LOA) を使用する電磁駆動人工心臓を開発した (Fig. 8)。使用した磁性流体は Exp. 01167 (Ferrotec, Tokyo, Japan) である。ポリアルファオレフィンに分散された磁性粒子からなる。飽和磁化は 67.9 kA/m である。人工心臓はプッシャープレート (直径 42 mm) を持つ拍動性ポンプである。プッシャープレートは LOA の移動子により直接駆動される。LOA は運動変換機構を使用せず往復運動を可能とする。

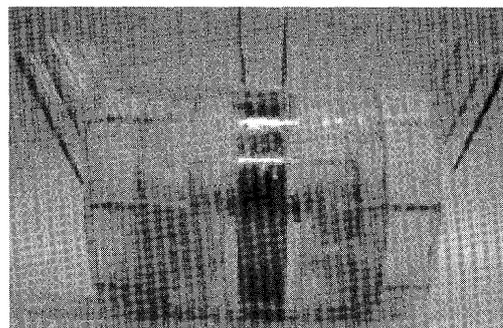


Fig. 8 Magnetic fluid / magnet actuator pump

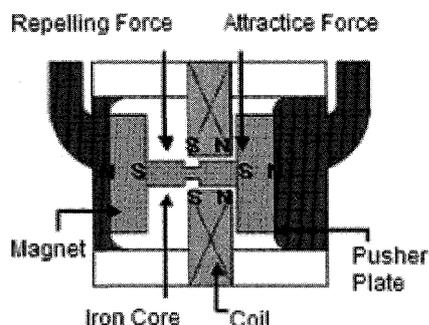


Fig. 9 Structure of magnetic fluid / magnet actuator pump

LOA は励磁コイル（直径 0.5 mm, 1100 回巻）を巻いたステータと磁性流体中に閉じ込められた 2 つの永久磁石（ネオジ磁石, 直径 30 mm, 長さ 15 mm）を持つ可動子からなる（Fig. 9）。可動子は磁性流体中に閉じ込められているため、機械的接触をせずに移動できる。励磁コイルに前進および後退の電流を供給すると、可動子は磨耗することなく前後に移動する。ポンプの直径は 80 mm で長さは 100 mm である。

2) 静特性

ポンプの片方のポンプ室を水で満たし、流入および流出ポートはシリコン栓で密閉した。コイルに電流を印加し、そのときのポンプ内圧を測定した。得られた静圧を Fig. 10 に示す。電流 2 A で 100 mmHg 以上のポンプ圧が得られた。

3) 動特性

ポンプの流入および流出ポートにドアタイプの弁を取り付けた。ポンプを機械的模擬循環回路に取り付けた。ポンプの後負荷を変化させ流入および流出圧を測定した。

ポンプ流量と動脈圧の関係を Fig. 11 に示す。後負荷の増加と共にポンプ流量は若干減少した。電流 1.2 A の

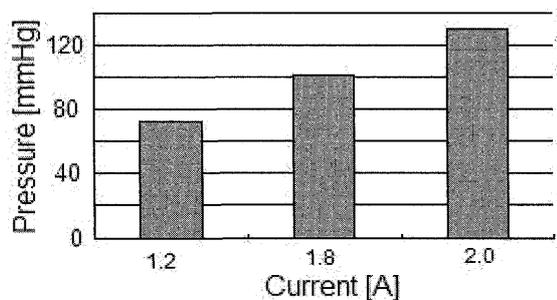


Fig. 10 Static pressure produced by performance of magnetic fluid / magnet actuator

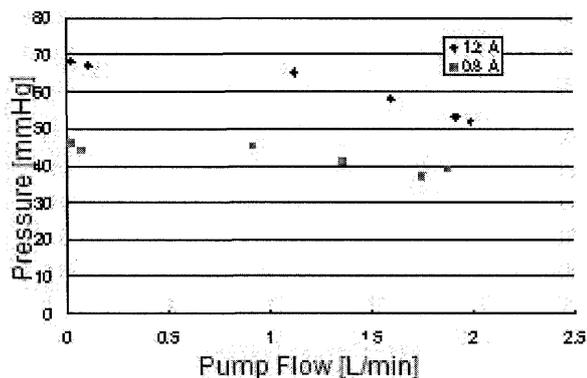


Fig. 11 Magnetic fluid / magnet actuator pump performance

ときの仕切り圧は 68 mmHg で、Fig. 10 の静圧（73 mmHg）とほぼ等しい値であった。結果は後負荷 130 mmHg に対し、拍動数 100 bpm で 2.5 L/min の流量が得られることを示した。

2.4.3 まとめ

開発したポンプは補助心臓としての十分な性能を有している。磁性流体アクチュエータ駆動人工心臓は有望といえる。

3 おわりに

磁性流体の医学応用について紹介した。工業用使用と異なり磁性流体を医学に応用するとき、毒性がなく生体適合性の良いことが必要となる。現在、磁性流体の人体への投与について毒性試験が行われており、磁性粒子であるフェライトの副作用は弱いとされているが、さらにフェライト粒子の金属組織について検討、さらに臓器への蓄積調査等が必要である。また、比較的毒性の少ないオレイン酸ベースあるいはオレイン酸エチルベースのものを、乳化剤としては天然高分子であるタンパク質を用いた制がん剤含有磁性エマルジョンの開発研究が進められている。磁性流体の医学応用の実用化をさらに進めるには、飽和磁化のより大きな磁性流体、生体適合性磁性流体の開発が必要である。磁性流体には薬物、抗体などを化合させることができること、また体外より加える磁場により、体内の特定の部位に磁性流体を誘導することができる特徴がある。磁性流体にはこのような優れた特性があり、従来の流体では不可能であった新しい医療応用面の開発が期待される。

参考文献

- [1] A Ito, M Shinkai, H Honda, et al., Medical applications of functionalized magnetic nanoparticles, *J Biosci Bioeng*, Vol.

- 100, No. 1, pp. 1-11, 2005.
- [2] Proceedings of the Seventh International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, *J Magn Magn Mater*, Vol. 321, No. 10, pp. 1335 – 1688, 2009.
- [3] ZM Saiyed, SD Telang, and CN Ramchand, Application of magnetic techniques in the field of drug discovery and biomedicine, *Biomagn Res Technol*, Vol. 1, pp. 1, 2003.
- [4] C Alexiou, R Tietze, E Schreiber, et al., Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles—magnetic drug targeting, *J Magn Magn Mater*, in press (online available)
- [5] H Rahn, I Gomez-Morilla, R Jurgons, et al., Tomographic examination of magnetic nanoparticles used as drug carriers, *J Magn. Magn. Mater*, Vol. 321, pp. 1517–1520, 2009
- [6] K. Gitter, S. Odenbach, Experimental investigations on a branched tube model in magnetic drug targeting, *J Magn Magn Mater*, in press (online available)
- [7] C. Alexiou, R Jurgons, R. Schmid, et al., In vitro and in vivo investigations of targeted chemotherapy with magnetic nanoparticles, *J Magn Magn Mater*, Vol. 293, No. 1, pp. 389-393, 2005.
- [8] AS Lübbe, C Bergemann, H Riess, et al., Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors, *Cancer Res.*, Vol. 56, No. 20, pp. 4686-4693, 1996.
- [9] 奥村 寛, 細胞と熱, *BME*, Vol. 6, No. 5, 1992.
- [10] H Mamiya, B Jeyadevan, Optimal design of nanomagnets for targeted hyperthermia, *J Magn. Magn. Mater.*, in press (online available).
- [11] T Kobayashi, Trend of cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles, *12th International Conference on Magnetic Fluids Abstract Book*, pp.4 – 5, 2010.
- [12] M Shinkai, M Suzuki, S Iijima, et al., Antibody-conjugated magnetoliposome for targeting cancer cells and their application in hyperthermia, *Biotechnol Appl Biocem*, Vol. 21, pp. 125-137, 1995.
- [13] A Jordan, R Scholz, P Wust, et al., Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo, *Int J Hyperthermia*, Vol. 13, pp. 587-605, 1997.
- [14] F Shen, C Poncet-Legrand, S Somers, et al., Properties of a novel magnetized alginate for magnetic resonance imaging, *Biotechnol Bioeng.*, Vol. 83, No. 3, pp. 282-292, 2003.
- [15] Y Mitamura and Y Mori, Magnetic fluid-driven artificial hearts, *IFMBE Proceedings*, Vol. 14, Part 29, pp. 4149-4152, 2007.
- [16] A Nethe, T Schöppe and HD Stahlmann, Ferrofluid driven actuator for a left ventricular assist device, *J Magn Magn Mater*, Vol. 201, pp. 423-426, 1999.
- [17] B Della Sala, Total artificial heart, *US Patent* 4650485, 1987.