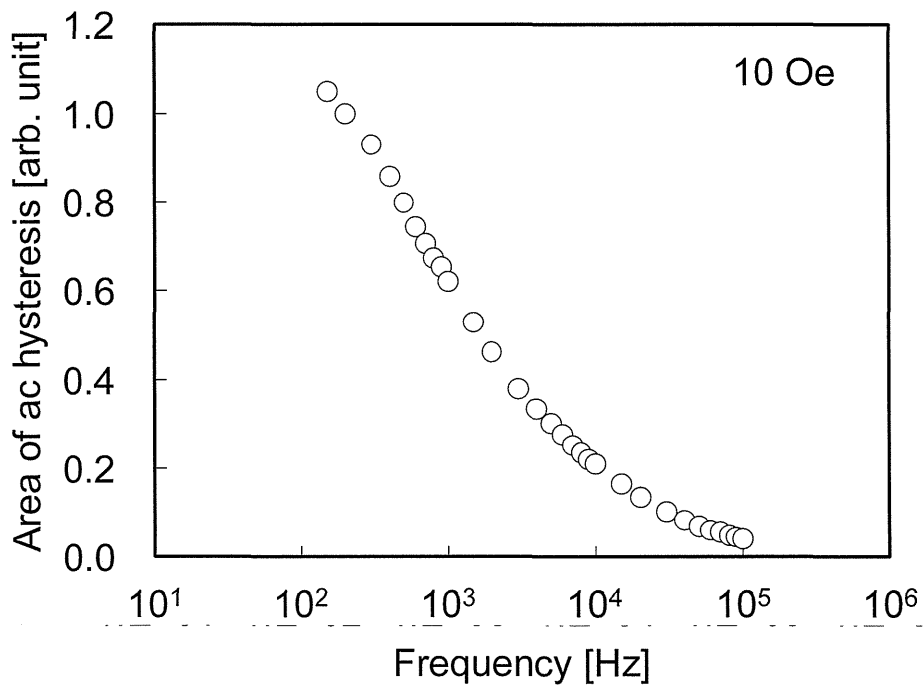
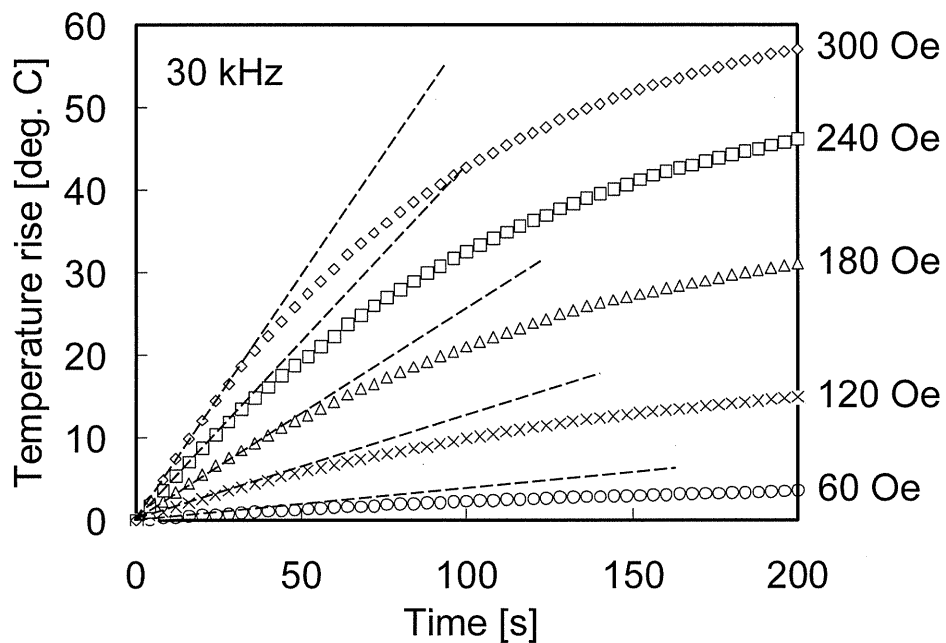


低周波数帯での磁化曲線の磁化の振幅と位相差

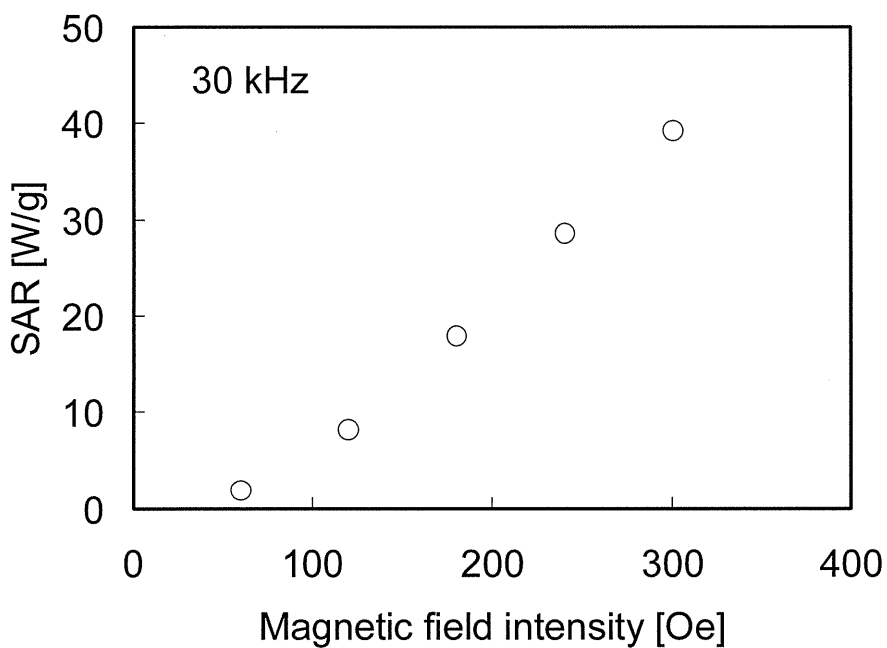


振幅と位相差から概算した磁化曲線の面積

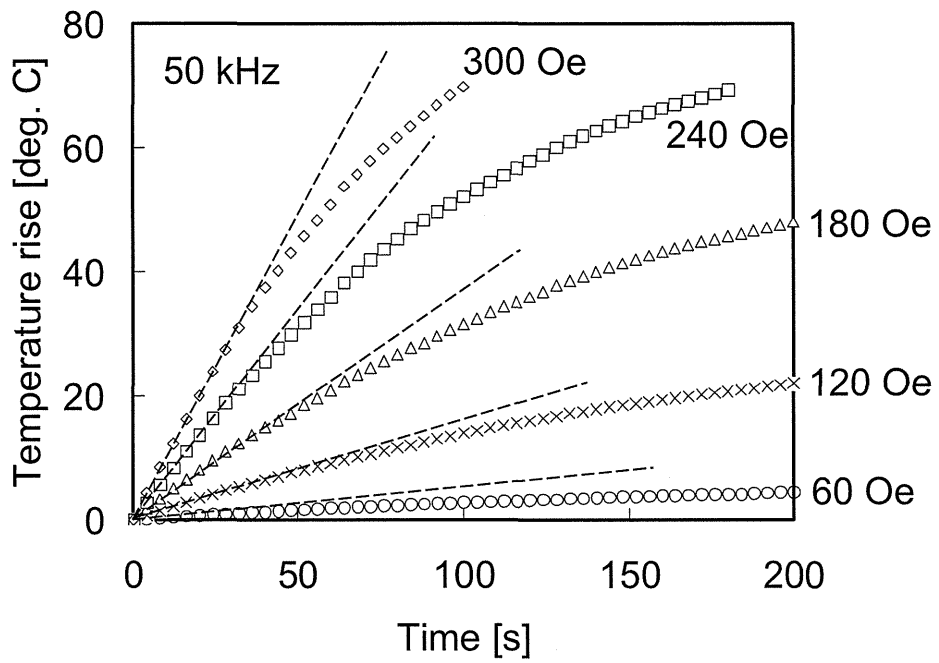
磁界強度特性



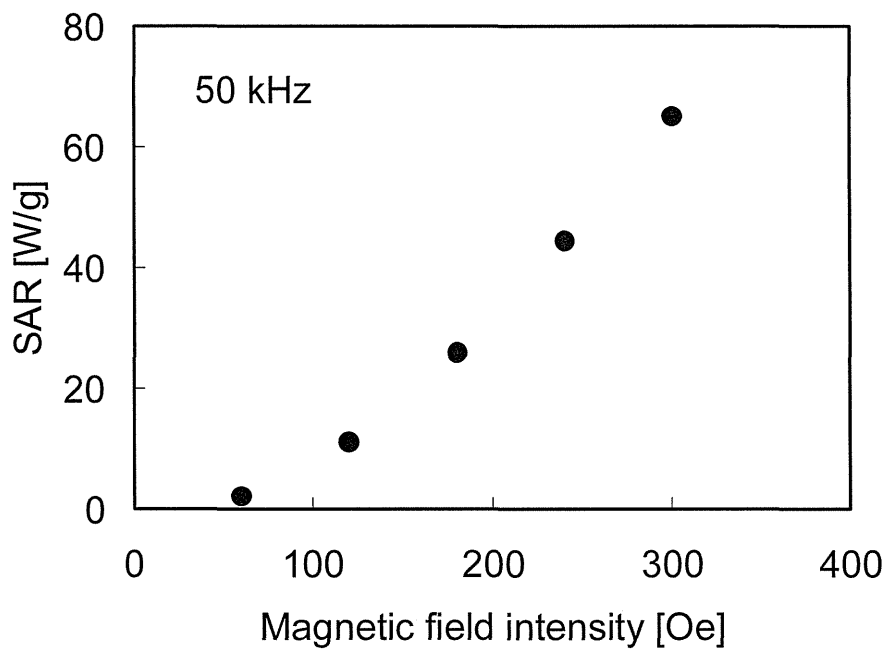
温度上昇の磁界強度特性 (30 kHz)



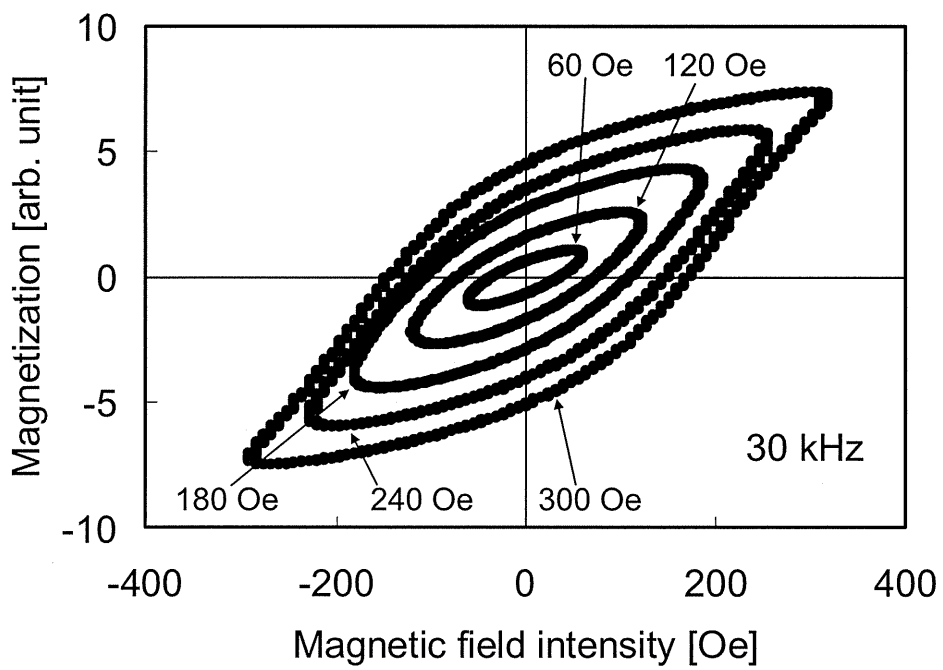
温度上昇の傾きの磁界強度特性 (30 kHz)



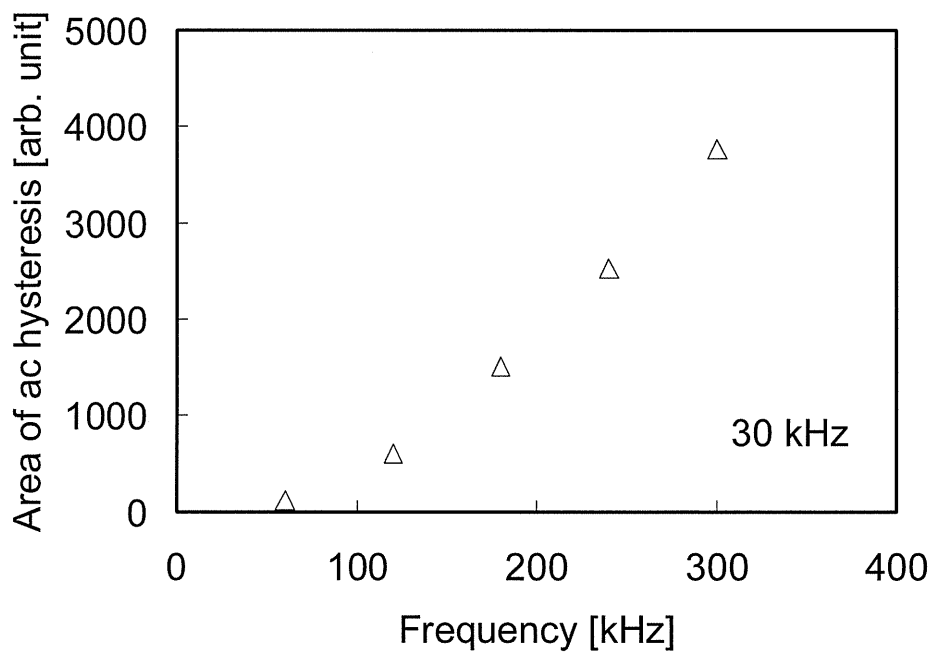
温度上昇の磁界強度特性 (50 kHz)



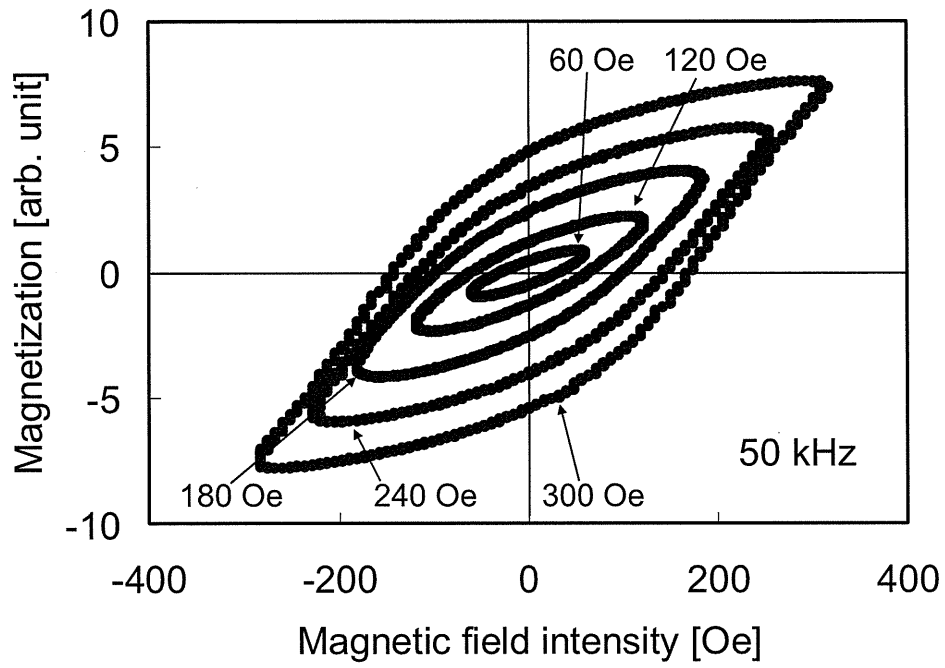
温度上昇の傾きの磁界強度特性 (50 kHz)



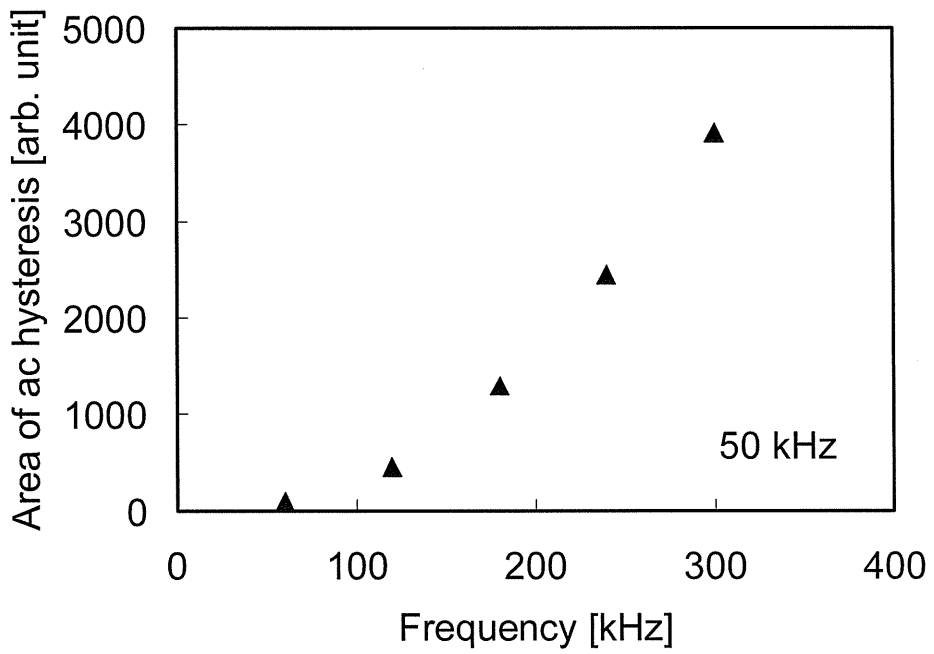
交流磁化曲線 (30 kHz)



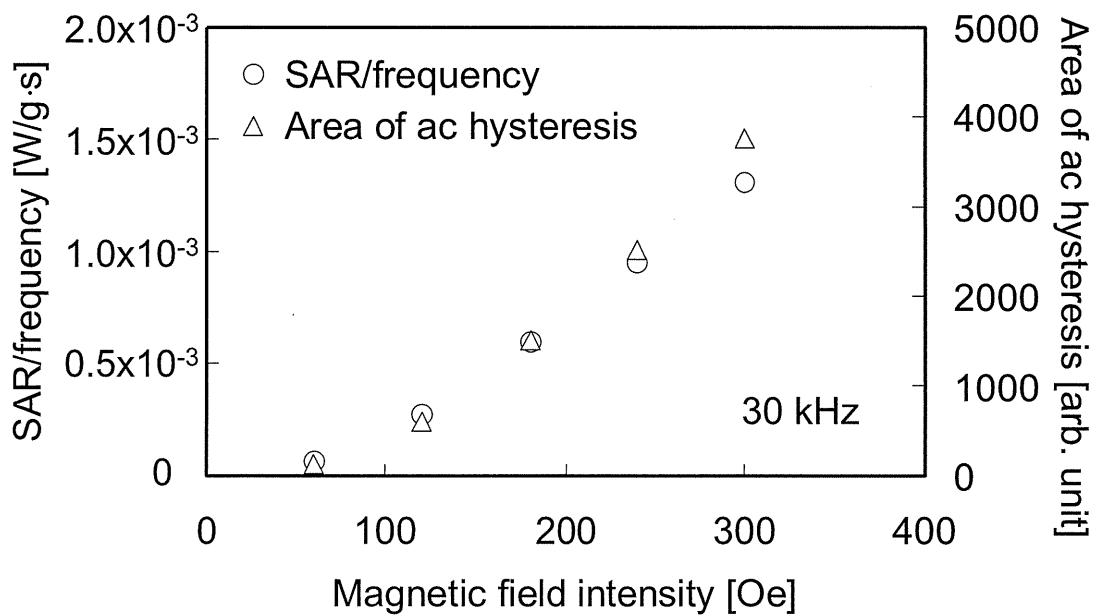
磁化曲線面積の磁界強度特性 (30 kHz)



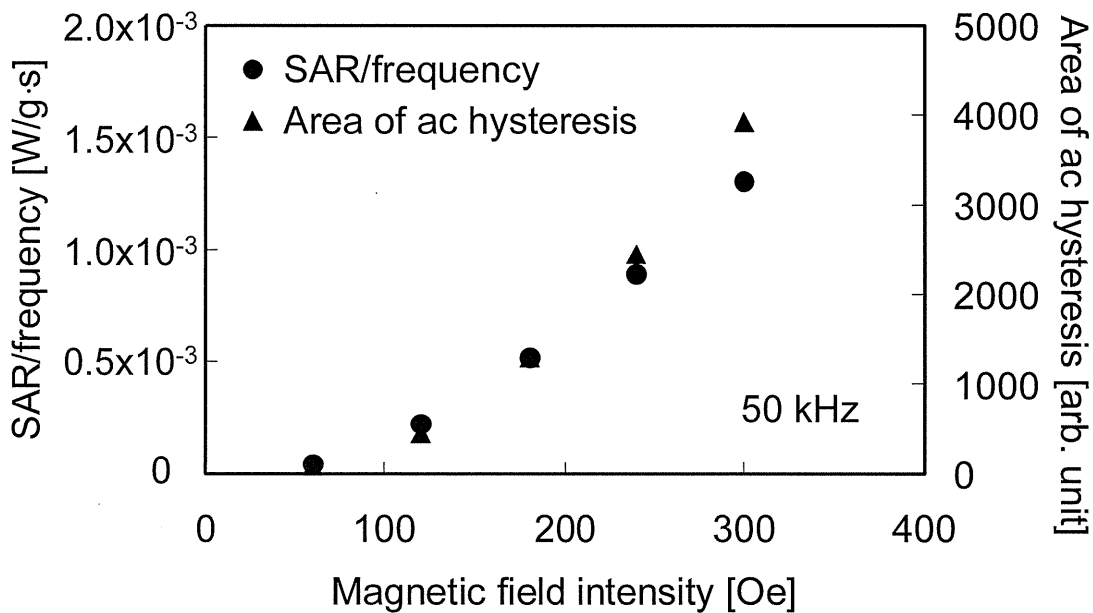
交流磁化曲線 (50 kHz)



磁化曲線面積の磁界強度特性 (50 kHz)



SAR と交流磁化曲線面積の比較 (30 kHz)



SAR と交流磁化曲線面積の比較 (50 kHz)

磁性ナノ粒子における磁性

(1) 多磁区強磁性体の磁性ナノ粒子

粒径が数百 nm の磁性ナノ粒子は、一般に多磁区強磁性体を示す。磁区とはスピンの方向が揃った領域を指し、磁壁とは磁区と磁区の境界であり、スピンの方向が徐々に方向を変化させている境界層のことを指す。またこの磁壁は 1~10 μm 程度の厚みを持つことが知られている。磁界が印加されていない場合、強磁性体の磁性ナノ粒子は静磁エネルギーを最小にするため、全体で磁化が 0 となるような磁区構造をとる。そこで一般的には、多磁区構造となる。この状態から外部磁界が印加されると、外部磁界の方向に磁化が生じたほうがゼーマンエネルギーが減少し、安定するため、磁壁が移動することで外部磁界方向の磁区が大きくなる。これによって磁化が発生する。

$$E_z = -M \cdot H \cos \theta$$

このゼーマンエネルギーとは、磁性体が磁界中に置かれた際に生じるエネルギーである。さらに外部磁界を強めると、外部磁界方向の磁区のみになり、磁区がこれ以上大きくならなくなる。このときの磁化の値を飽和磁化 M_s といい、この飽和磁化は自発磁化と等しい値を持つ。

この磁壁移動による磁化の変化は、純度の高い金属であれば容易に生じ、磁壁がスムーズに移動することでわずかな外部磁界で飽和に達する。しかし不純物を含んでいると、磁壁の移動が一時的にトラップされ、エネルギー的にピンニングが起こる状態となる。さらに磁界を強めることで束縛を離れ、飽和に達する。またこの状態から外部磁界を徐々に減少させていくと、逆のプロセスをたどることで磁化は減少するが、先ほどの不純物の影響によって同じ磁界強度に戻しても、最初の磁化過程より磁化が大きくなる。このように磁壁移動が阻害され、磁化の値が履歴、すなわちヒステリシスを持つこととなる。また、磁界を 0 に戻してもトラップされた磁壁が残るため、磁化は完全に 0 には戻らない。このときの磁化の値を残留磁化といい、 M_r で表す。また、そこから逆方向に磁界を印加すると、ある磁界強度で磁化がゼロになる。このときの磁界 H の値を保持力といい、 H_c で表す。このように、磁界を印加することで描く磁化曲線のことをヒステリシスループといい、多磁区強磁性体の磁性ナノ粒子の描く磁化曲線で特徴付けられる。

また、多磁区構造をとる磁性ナノ粒子においては、粒径が増加するに従って保磁力が減少することが知られている。保磁力とは、磁壁がトラップされた際の移動に必要なエネルギーであり、粒径が大きいほど小さなエネルギーでの反転が可能となるためである。

(2)単磁区強磁性体の磁性ナノ粒子

多磁区強磁性体の磁性ナノ粒子の場合、静磁エネルギーを減少させるために多磁区構造をとるが、粒径が数十 nm の磁性ナノ粒子は、粒子のサイズが磁壁のサイズよりも小さくなるため、ナノ粒子の内部に磁壁が存在せず、粒子全体で 1 つの磁区を形成することとなる。このときの磁区構造を単磁区構造という。単磁区粒子は磁壁を持たないため、多磁区強磁性体の場合と異なり、磁化の向きを変えるためには回転磁化の機構のみとなり、磁気異方性や形状異方性の大きい場合は磁化しづらくなる。

磁気異方性とは、強磁性体の自発磁化が強磁性体を形成する結晶内において、方向を変えることで内部エネルギーが変化する現象を指す。そのため、磁界が印加されていない状態では自発磁化は最も内部エネルギーの低い方向を示すことになり、その方向には著しく磁化しやすい状態となる。この方向を磁化容易方向という。またこれに反し、内部エネルギーが最大となるような方向を磁化困難方向という。さらに、自発磁化の方向に関係したこの内部エネルギーを磁気異方性エネルギーといい、次式で示される。

$$E_{ani} = KV\sin^2\theta$$

K は粒子の形状や組成によって決定される磁気異方性定数、 V は磁性ナノ粒子の体積であり、理想的な球体と仮定すると半径を r として $V=4\pi r^3/3$ となる。また θ は磁化容易方向に対する角度である。

単磁区強磁性ナノ粒子の場合、磁化容易方向が存在する。外部磁界が印加されていない場合、粒子内の磁化はいずれかの磁化容易方向を向いている。この状態から外部磁界を印加させることで磁化を反転させるには、磁化方向が磁気異方性エネルギーに逆らって結晶中で回転しなければならない。この際に働くエネルギーが上式で示したゼーマンエネルギーである。単磁区強磁性ナノ粒子の場合、異方性エネルギーとゼーマンエネルギーによって粒子の状態が決定する。磁性ナノ粒子の持つエネルギーの総和は、次式によって示される。

$$E = E_{ani} + E_z = KV\sin^2\theta - M \cdot H\cos\theta$$

磁性ナノ粒子は、この(2.4)式が低い状態が最も安定な状態となる。つまり外部磁界を増加させることによって異方性エネルギーの壁を越えた際、角度 θ が 180 度回転し、よりエネルギー状態が低いように保たれることが仕組みとなっている。

発熱原理

ヒステリシス損失

磁性ナノ粒子ハイパーサーミアにおいて、最も重要となるのが磁性ナノ粒子の発熱である。磁性ナノ粒子の発熱原理はヒステリシス損失と磁気緩和損失の2種類に分けられる。これらのうち、まずはヒステリシス損失を考察する。

強磁性体を示す磁性ナノ粒子は磁界の印加によって磁化曲線にヒステリシスが生じ、面積を持つこととなる。ヒステリシス損失とは、この磁化曲線の面積分が熱エネルギーとして放出される、というものである。以下にこのヒステリシス損失の原理を示す。

まず、磁性体を磁化するために要する仕事について考える。磁界 H の条件化で磁界の大きさが M から $M+\delta M$ まで増加したとする。磁化の方向に長さ L を持ち、底面積が S である円柱について考えると、磁化が δM だけ増加した場合、底面の磁極は $-(M+\delta M)S$ 、頂面の磁極は $(M+\delta M)S$ となる。これは、底面から δMS だけの磁極を取り出し、磁界 H に沿って長さ L だけ頂面まで運搬することに相当する。 δMS の磁極には $H\delta MS$ の力が作用しているため、この運搬には $H\delta MS$ の仕事を要することになる。この円柱部分において体積は SL なので、この仕事を単位体積あたりの仕事に直すと、次式が得られる。

$$\delta W = \mu_0 H \delta M$$

よって、磁化を M_1 から M_2 まで変化させたときに要する仕事は以下のように表される。

$$\delta W = \mu_0 \int_{M_1}^{M_2} H \delta M$$

ここで熱力学第一法則から、これらの仕事が断熱過程であると過程すると、次式が得られる。

$$dU = \delta W$$

このときの仕事は磁性体内で一部はポテンシャルエネルギーとして蓄えられ、一部は熱となって放出される。ヒステリシスループを1周する場合、ポテンシャルエネルギーは元の値に戻るため、その間になされた仕事はすべて熱エネルギーとなって放出される。よって、ヒステリシス曲線1サイクルあたりのエネルギーは、

$$dU = \delta W = \mu_0 \oint H \delta M$$

となる。1サイクルあたりのエネルギーなので、交流磁界で励磁した場合、励磁周波数を f とすると、1秒間あたりの発熱は

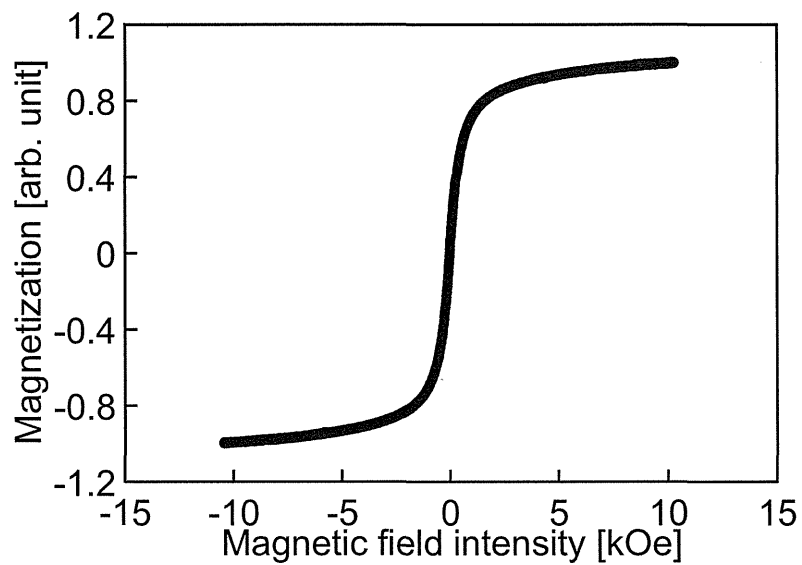
$$P = f dU = f \delta W = f \mu_0 \oint H \delta M$$

となり、これがヒステリシス損失による発熱の理論式である。このヒステリシス損失はその発熱が周波数に比例すること、また強磁性体では磁化曲線が面積を持つために発熱が生じるが超常磁

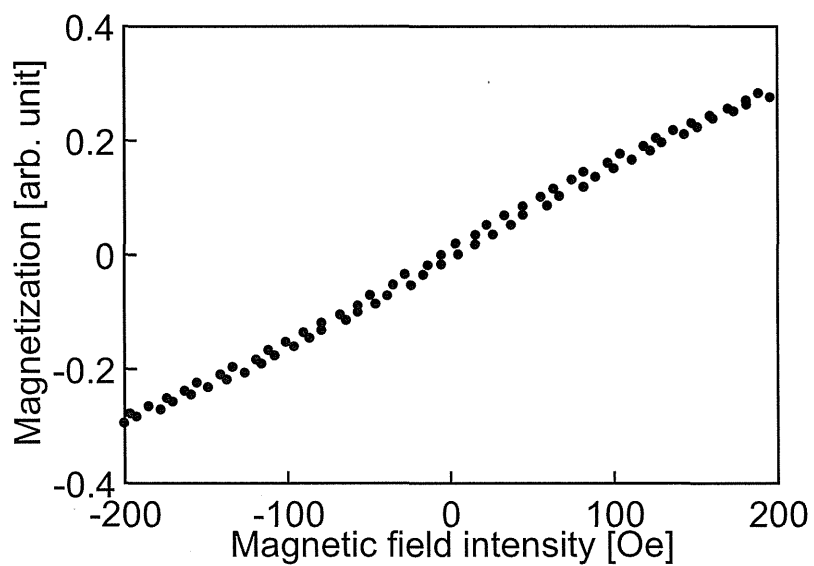
性体では磁化曲線が面積を持たないために発熱を生じないことが特徴として挙げられる。さらに、ヒステリシス損失による発熱は磁化曲線の面積に比例するため、磁性ナノ粒子の直流磁化曲線を測定することで発熱を見積もるための研究も行われている。

直流磁化特性

超常磁性ナノ粒子の磁化特性



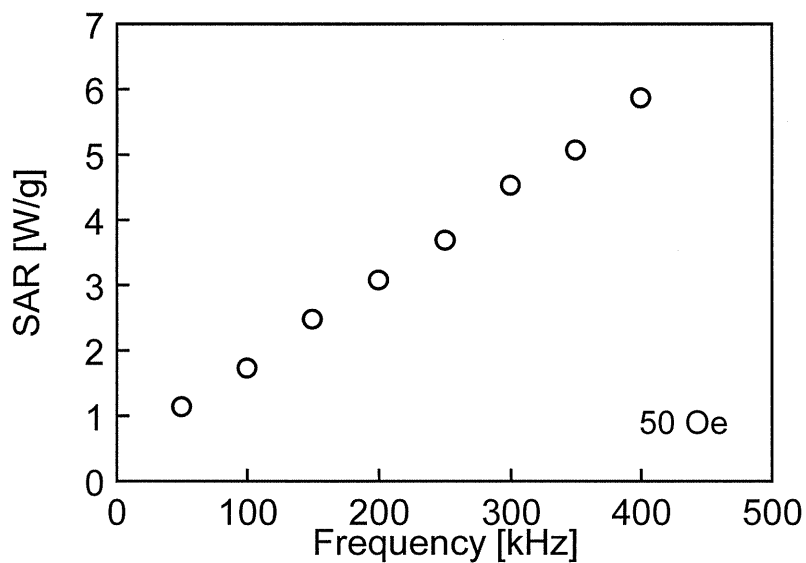
(a) メジャーラープ



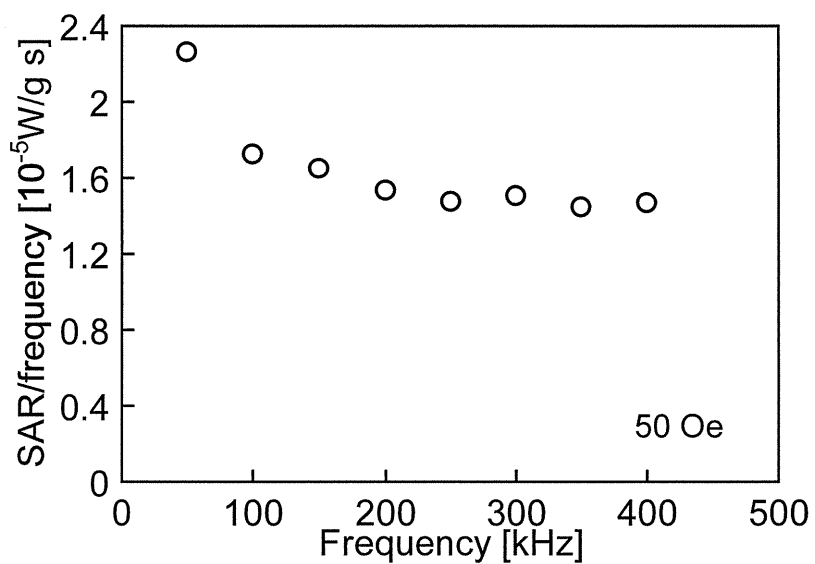
(b) 原点付近拡大図

超常磁性ナノ粒子を粉末試料とした直流磁化曲線

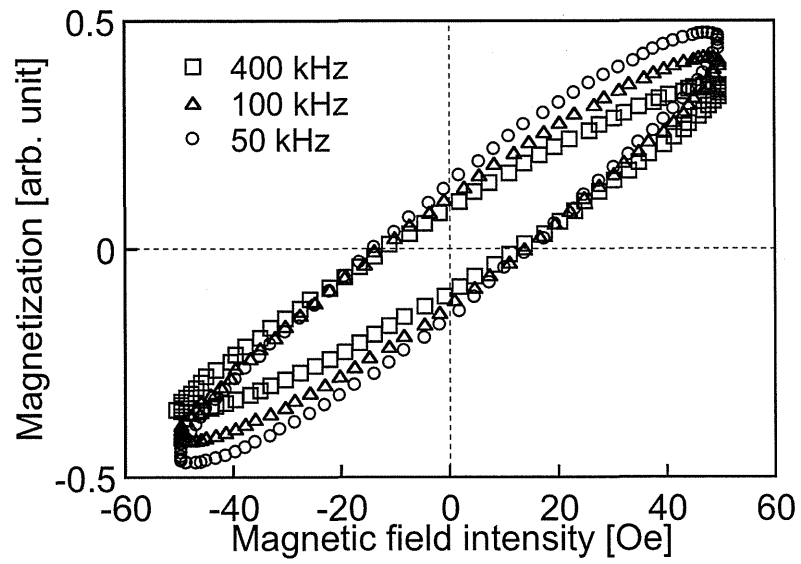
温度上昇特性



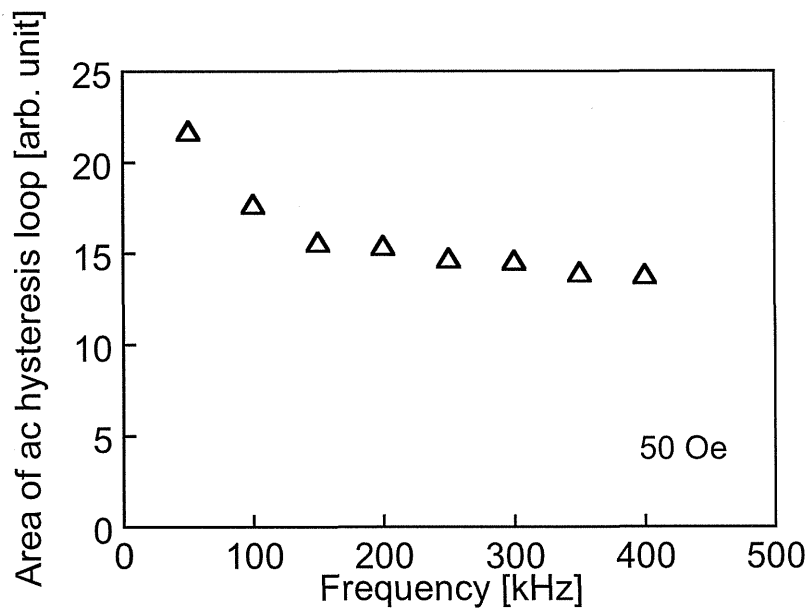
超常磁性ナノ粒子の液中発熱量の周波数特性



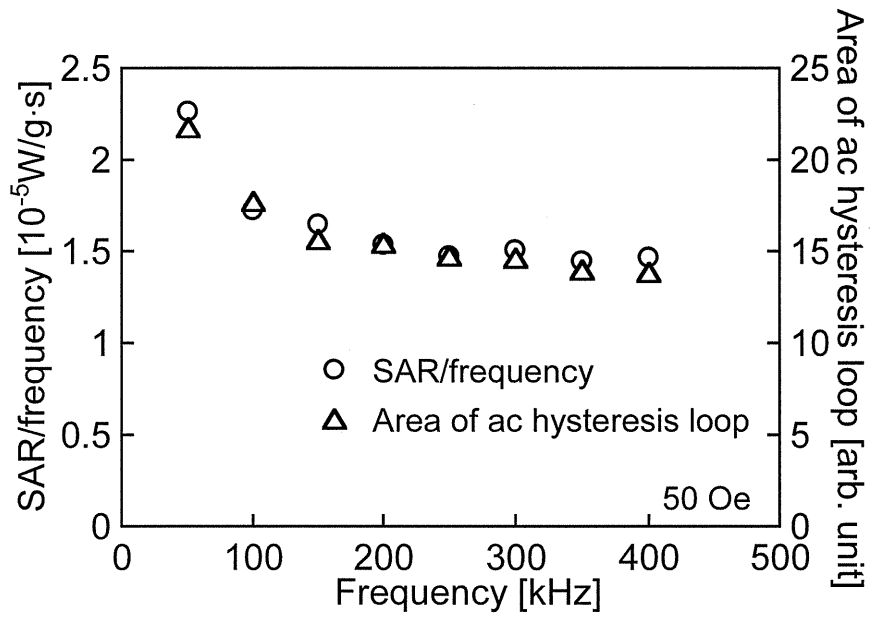
超常磁性ナノ粒子の液中発熱効率の周波数特性



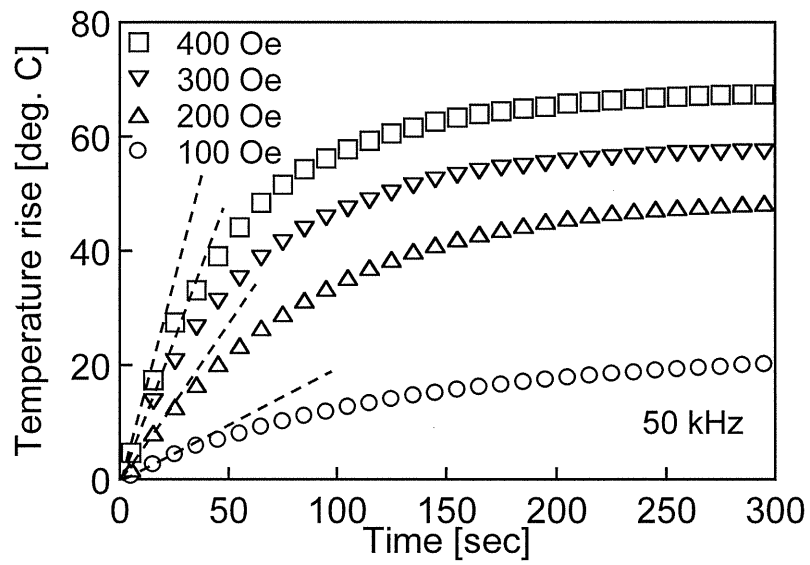
超常磁性ナノ粒子の交流磁化曲線周波数特性



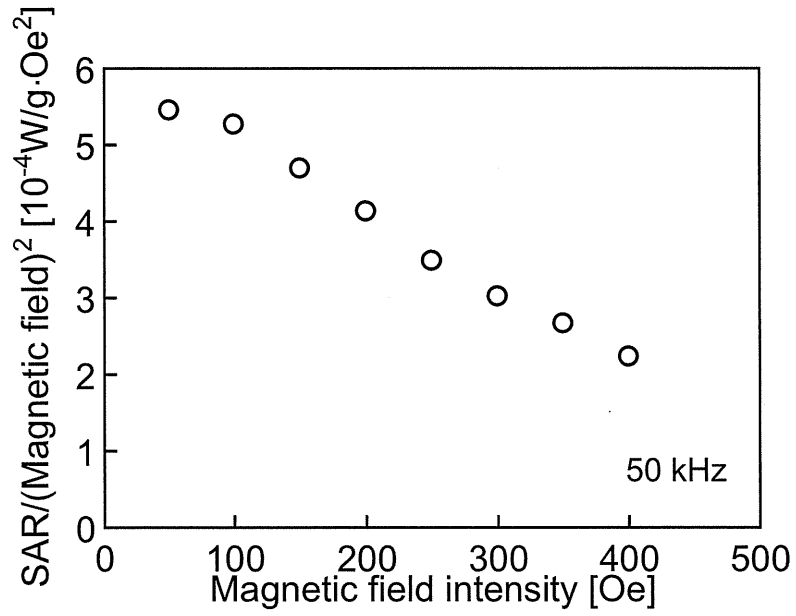
超常磁性ナノ粒子の交流磁化曲線の面積周波数特性



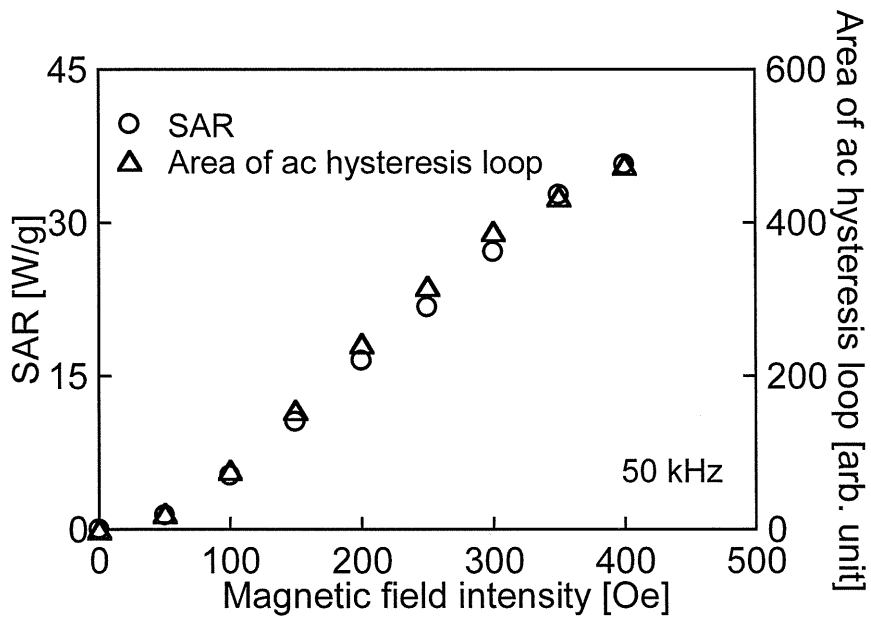
超常磁性ナノ粒子の発熱効率と交流磁化曲線の面積比較周波数特性



超常磁性ナノ粒子の温度上昇磁界強度特性



超常磁性ナノ粒子の発熱効率磁界強度特性



超常磁性ナノ粒子の液中発熱量と交流磁化曲線の面積磁界強度特性

3-2. 参考文献

本研究を実施するにあたり、その基盤となったこれまでの研究等

- (1) Seongtae Bae, Sang Won Lee and Yasushi Takemura, Applications of NiFe_2O_4 nanoparticles for a hyperthermia agent in biomedicine, Applied Physics Letters 89, 252503, pp.1-3, Dec., 2006.
- (2) S. Bae, S. Lee, Y. Takemura, E. Yamashita, J. Kunisaki, S. Zurn and C. Kim, Dependence of Frequency and Magnetic field on Self Heating Characteristics of NiFe_2O_4 Nanoparticles for Hyperthermia, IEEE Transactions on Magnetism, Vol. 42, No.10, pp.3566-3568, Oct., 2006
- (3) S. Lee, S. Bae, Y. Takemura, E. Yamashita, J. Kunisaki, S. Zurn and C. Kim, Magnetic Properties, Self-Temperature Rising Characteristics, and Biocompatibility of NiFe_2O_4 Nanoparticles for Hyperthermia Applications, IEEE Transactions on Magnetism, Vol. 42, No.10, pp.2833-2835, Oct., 2006
- (4) Sang Won Lee, Seongtae Bae, Yasushi Takemura, In-Bo Shim, Tae Min Kim, Jeongryul Kim, Hong Jae Lee, Shayne Zurn and Chul Sung Kim, Self-heating characteristics of Cobalt ferrite nanopartilcels for hyperthermia, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 310, Issue 2, Part 3, pp. 2868-2870, March, 2007.
- (5) Minhong Jeun, Seongtae Bae, Asahi Tomitaka, Yasushi Takemura, Ki Ho Park, Sun Ha Paek and Kyung-Won Chung, Effects of particle dipole interaction on the ac magnetically induced heating characteristics of ferrite nanoparticles for hyperthermia, Applied Physics Letters 95, 082501, pp.1-3, Aug., 2009.
- (6) S. Bae, S.W. Lee, A. Hirukawa, Y. Takemura, Y.H. Jo, S.G. Lee, AC Magnetic Field-Induced Heating and Physical Properties of Ferrite Nanoparticles for a Hyperthermia Agent in Medicine, IEEE Transactions on Nanotechnology, Vol. 8, No. 1, pp. 86-94, Jan., 2009.
- (7) Asahi Tomitaka, Atsuo Hirukawa, Tsutomu Yamada, Shin Morishita, Yasushi Takemura, Biocompatibility of various ferrite nanoparticles evaluated by in vitro cytotoxicity assays using HeLa cells, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 321, Issue 10, Pages 1482-1484, Feb., 2009.
- (8) Asahi Tomitaka, Hiroki Kobayashi, Tsutomu Yamada, Minhong Jeun, Seongtae Bae, Yasushi Takemura, Magnetization and self-heating temperature of NiFe_2O_4 measured by applying ac magnetic field, Journal of Physics: Conference Series Vol. 200, 122010, pp.1-7, Feb. 2010.
- (9) Minhong Jeun, Seung Je Moon, Hiroki Kobayashi, Hye Young Shin, Asahi Tomitaka, Yu

Jeong Kim, Yasushi Takemura, Sun Ha Paek, Ki Ho Park, Kyung-Won Chung, and Seongtae Bae, Effects of Mn concentration on the ac magnetically induced heating characteristics of superparamagnetic $Mn_xZn_{1-x}Fe_2O_4$ nanoparticles, for hyperthermia, Applied Physics Letters, Volume 96, Issue 21, Article 202511, pp. 1-3, May 21, 2010.

(10) Hiroki Kobayashi, Atsuo Hirukawa, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada, Minhong Jeun, Seongtae Bae and Yasushi Takemura, Self-heating properties under ac magnetic field and their evaluation by ac/dc hysteresis loops of $NiFe_2O_4$ nanoparticles, Journal of Applied Physics, 107, 09B322, pp. 1-3, May 12, 2010.

(11) Asahi Tomitaka, Tomohiro Koshi, Shinsuke Hatsugai, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Magnetic characterization of surface-coated magnetic nanoparticles for biomedical application, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Vol. 323, Issue 10, pp. 1398–1403, May, 2011.

(12) Asahi Tomitaka, Minhong Jeun, Seongtae Bae and Yasushi Takemura, Evaluation of Magnetic and Thermal Properties of Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications, Journal of Magnetism, Vol. 16, No. 2, pp. 164-168, June, 2011.

(13) Hiroki Kobayashi, Koji Ueda, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Self-heating property of magnetite nanoparticles dispersed in solution, IEEE Transactions on Magnetics, Vol. 47, No. 10, pp. 4151-4154, Oct., 2011.

(14) Y. Ichiyanagi, D. Shigeoka, T. Hiroki, T. Mashino, S. Kimura, A. Tomitaka, K. Ueda and Y. Takemura, Study on increase in temperature of Co-Ti ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia treatment, Thermochimica Acta, 532, pp. 123-126, 2012.

(15) Minhong Jeun, Sanghoon Lee, Jae Kyeong Kang, Asahi Tomitaka, Keon Wook Kang, Young Il Kim, Yasushi Takemura, Kyung-Won Chung, Jiyeon Kwak and Seongtae Bae, Physical limits of pure superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles for a local hyperthermia agent in nanomedicine, Applied Physics Letters, 100, 092406, pp.1-4, March 2012.

(16) Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Magnetic nanoparticle hyperthermia using Pluronic-coated Fe_3O_4 nanoparticles: an in vitro study, Journal of Nanomaterials, Volume 2012, Article ID 480626, 5 pages, April, 2012.

(17) Asahi Tomitaka, Koji Ueda, Tsutomu Yamada, Yasushi Takemura, Heat dissipation and magnetic properties of surface-coated Fe_3O_4 nanoparticles for biomedical applications, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 324, Issue 21, pp. 3437-3442. October, 2012.

(18) K. Nakamura, K. Ueda, A. Tomitaka, T. Yamada, Y. Takemura, Self-heating temperature

and ac hysteresis of magnetic iron oxide nanoparticles and their dependence on secondary particle size, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 49, no. 1, pp. 240-243, January, 2013.

本研究にかかわる論文

(19) Satoshi Ota, Yoshiyuki Takahashi, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada, Daisuke Kami, Masatoshi Watanabe, Yasushi Takemura, Transfection efficiency influenced by aggregation of DNA/polyethylenimine max/magnetic nanoparticle complexes, Journal of Nanoparticle Research, 15, 1653, pp. 1-12, April, 2013.

(20) Minhong Jeun, Sanghoon Lee, Yu Jeong Kim, Hwa Yeon Jo, Ki Ho Park, Sun Ha Paek, Yasushi Takemura, and Seongtae Bae, Physical Parameters to Enhance AC Magnetically Induced Heating Power of Ferrite Nanoparticles for Hyperthermia in Nanomedicine, IEEE Transactions on Nanotechnology, Vol. 12 , Issue 3, pp. 314-322, May, 2013.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業研究事業）
分担研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発
—鉄-サレン錯体の合成と化学構造—

研究分担者 井上 誠一 横浜国立大学名誉教授

A. 研究目的

鉄サレン錯体は N_2O_2 型四座配位子からなるシッフ塩基錯体の一種である。平面四配位錯体を形成しやすく、錯体構造や物性研究が広く行われている化合物である。近年、鉄サレン錯体がDNAを開裂することが報告されるなど、生体との関連も注目されている化合物である。

最近石川、江口らは抗腫瘍活性を有する有機化合物に鉄サレン錯体を結合することにより、機能性抗がん剤の可能性を示すことに成功した。そこで我々は、機能性を付与するのに適した鉄サレン錯体の構造を設計し、その合成法を開発することを目的とした。

機能性を付与した抗がん剤の開発により、これまで以上に患者への負担を軽減した抗がん剤治療への期待が高まる。

B. 研究方法

石川、江口らが見出した鉄サレン錯体の構造を元に、抗がん剤への結合方法の検討と、鉄サレン錯体の化学構造の解析を行った。合成化学の知識を基礎に、抗腫瘍活性化合物の選択的保護、脱保護、鉄サレン錯体との結合方法を検討した。鉄サレン錯体の構造解明のため、核磁気共鳴分光法、赤外分光法、高速液体クロマトグラフィー、元素分析、質量分析、示差熱分析、単結晶X線結晶構造解析などを駆使した。

(倫理面への配慮)

特に該当する項目はありません。

C. 研究結果

抗がん剤などの生理活性を有する化合物の多くは、複数の官能基を有する多官能性有機化合物である。化学反応を分子内の特定部位において選択的に行い高い収率を得るためには、これらの官能基を選択的に保護する必要があり、また、役目が終了した後には速やかに脱保護できる必要がある。これらを踏まえつつ、適切な合成経路を設計し、いくつかの案を提案した。重要な点は鉄錯体の化学反応性と反応系中での溶解性であり、多くの場合結合段階は全体の合成経路の終盤に位置づけ、錯体形成は最終段階とすることで、その問題の回避を行った。

鉄サレン錯体の合成は、鉄(II)化合物から合成する方法、鉄(III)化合物から合成する方法など、様々な条件を検討した。これらの合成検討において酸素や水の影響が重要であることが明らかとなった。すなわち、脱水、脱気を十分に行うことが適切な鉄サレン錯体の合成において重要であることを明らかにした。

D. 結論

単剤多機能抗がん剤を目指した鉄錯体の設計および合成を行った。抗腫瘍活性を有する有機化合物を適切に保護し、鉄サレン錯体と結合反応を検討し、最終段階で結合することで対応する化合物の合成に成功した。鉄錯体の構造を種々の分析手段を利用して解析をし、その構造に関する重要な知見を得た。鉄錯体による多機能性付与は抗がん剤だけに留まらず、様々な有機分子へと応用が可能