

# MRI用生体内トレーサーへの応用を目指した糖被膜磁性ナノ微粒子の開発

研究代表者：杉本聖一（都立産技高専・医療福祉工学コース）

研究分担者：八木一夫（首都大学東京・人間健康科学研究科）

## 研究背景と目的

磁性流体（magnetic fluid (MF)）とはコロイドの微粒子（コア材）に磁性を有するものを選定し、その周りに分散剤を被膜させ溶媒中に分散させたものである。磁性流体の医療分野での応用として、水溶媒のもとで分散剤として生体親和性の高い糖を用い、生体への適合性を付加させた糖被膜磁性ナノ微粒子がある。糖被膜磁性ナノ微粒子は肝特異性のMRI造影剤として実用化が果たされている他、MRI用トレーサーやドラッグデリバリーシステム（DDS）への応用も期待されている材料である。しかし、従来の糖被膜磁性ナノは鉄系成分を含むことから肝内のクッパー細胞に代表される細網内皮系（RES）と呼ばれる免疫機構に異物として認識され、貪食を受けるため、トレーサーやDDSへの応用展開が困難であった。一方で、DDSに用いられる薬剤キャリアの一つにリポソームと呼ばれる閉鎖小胞があり、その中でも免疫機構から異物と認識されにくい性質を持ったポリエチレングリコール（PEG）誘導体を複合化したRES回避リポソームの研究開発が現在行われている。

そこで本研究では、磁性ナノ微粒子をMRI用生体内トレーサーへ応用することを目的に、従来の糖被膜磁性ナノ微粒子へPEGを複合した、RES回避機能（「ステルス機能」）を有するPEG化糖被膜磁性ナノ微粒子の開発を行う。

昨年度までに分散剤であるコンドロイチン硫酸C（CS）とメトキシPEGの水酸基をアミノ化したメトキシPEGアミンの作製、およびCSとメトキシPEGアミンをアミド結合により合成させたアミドPEG化CSの作製に成功した。さらにアミドPEG化CSを分散剤に用いて糖被膜型MF（MF-PEG）の作製に成功した。この試料を用いてMF-PEGの磁気特性、材料組成およびコロイド径を、CSを分散剤に用いた糖被膜型MF（MF-CS）と実験的に比較することにより、アミド結合によるPEG修飾が糖被膜型MFに与える影響を調査した。以上の結果から、MRI用生体トレーサーとして有用な材料特性を有することを確認した。

しかしながら、これまでに合成に成功したPEGの分子量は2000までであり、比較的低い分子量である。PEGによるステルス機能は分子量が大きい

ほど効果が高まることが知られており、今年度はより高い分子量5000のPEGを付加させた糖被膜磁性ナノ微粒子の作製を試みるとともに、PEGの分子量増加による材料特性への影響を調査する。

## 本年度の研究成果 1

作製した試料のPEGの結合状態をFT-IRを用いて調査した。測定結果を図1に示す。2900[cm<sup>-1</sup>]付近にみられるピークはメチレン基に由来することから、本試料にはメトキシPEGアミンが化学結合している可能性が考えられる。また、1500～1700[cm<sup>-1</sup>]の範囲にわたるピーク吸収帯がみられた。これはアミド結合部分のカルボニル基（1650[cm<sup>-1</sup>]付近）とイミノ基（1560[cm<sup>-1</sup>]付近）に由来するピークが重なり合ったものであると考えられる。以上のことから、アミドPEG化CSが分散剤として機能しており、糖被膜型MFを分子量5000のPEGで修飾することに成功した。

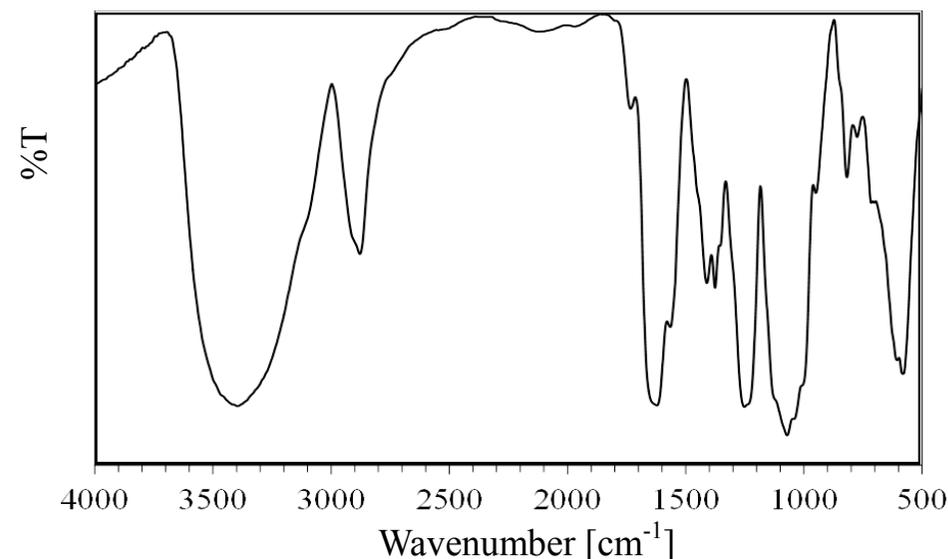


Fig.1 FT-IR spectrum of MF-PEG5000

## 本年度の研究成果 2

作製した試料（以下、MF-PEG5000）の磁気特性の評価および単位質量あたりの飽和磁化値の測定を行った。図2に磁化曲線を示す。また、比較のために、PEGを付加していない試料(MF-CS)，分子量550のPEGを付加した試料(MF-PEG550)，分子量2000のPEGを付加した試料(MF-PEG2000)の磁化曲線を示す。

実験結果より、いずれの試料も低い印加磁場で飽和磁化値に近い磁化値を示し、残留磁化、保磁力を有していなかった。これは超常磁性体特有の挙動であることから、本材料は超常磁性体であると考えられる。また、PEGを付加しないMF-CSの飽和磁化値は $26.1[\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}]$ であったのに対し、MF-PEGの飽和磁化値は分子量の増加に伴い、低下する傾向が見られ、MF-PEG5000では $14.8[\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}]$ となった。この結果から、糖被膜型MFのPEG分子量を増加すると単位質量あたりの飽和磁化値が低下することが示唆された。

また、X線回折装置を用いて両試料の組成分析を行った。回折ピークを $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ と比較することにより、PEG分子量の増加が磁性微粒子の組成変化に与える影響を調べた。図3にMF-CSとMF-PEG550～5000のX線回折結果をそれぞれ示す。図3より、MF-CS、MF-PEGはいずれの試料も回折ピーク位置は $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ と一致した。また、いずれの試料もピーク強度に大きな差異が認められなかった。これにより、PEGの付加によりコア材の磁性微粒子に及ぼす影響はほとんどなく、MF-PEGには結晶性の高い $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ がコア材として生成していることが確認された。

さらに、動的光散乱測定装置を用いて試料の平均コロイド径を測定し、PEG分子量の増加がコロイド径に与える影響を調査した。その結果、MF-CSの平均コロイド径は $178.1[\text{nm}]$ であった。これに対し、MF-PEG550、2000、5000の平均コロイド径はそれぞれ $90.0$ 、 $100.2$ 、 $97.3[\text{nm}]$ であった。このことから、PEG修飾により平均コロイド径が低下するが、PEGの分子量が増加してもコロイド径には大きな変化がないことが確認された。これはPEG修飾により立体障害効果が増大したためであると考えられる。

本年度はPEG5000を付加した糖被膜型MFであるMF-PEG5000の作製に成功した。また、PEG分子量が、磁気特性や粒子径に及ぼす影響について知見が得られた。今後は、さらなるPEGの分子量増加を目指すとともに、PEG分子量増加に伴う磁気特性の低下を防ぐ必要がある。また、現在の試料は性質のばらつきが多く見られることから、ばらつきを低減させるような合成法を確立していきたい。

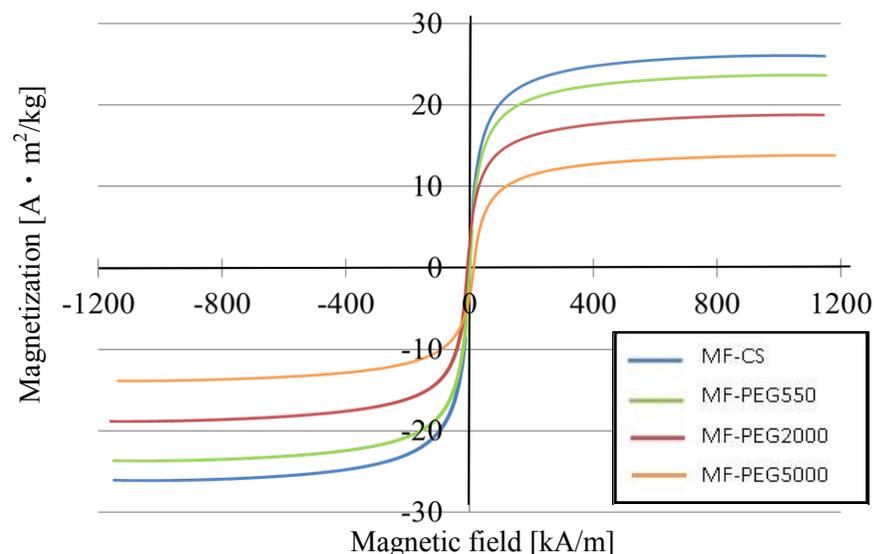


Fig.2 Magnetization curve of MF-CS and MF-PEG

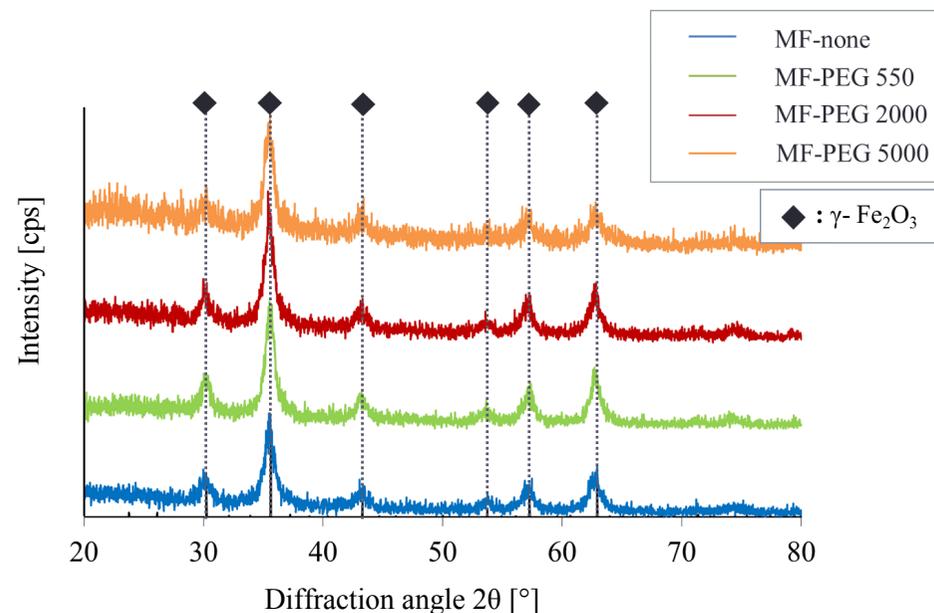


Fig.3 X-ray diffraction patterns of samples