

生体親和性と自己発熱量調節機能を併せ持つ複合磁性微粒子の作製

静岡大学 創造科学技術大学院 脇谷尚樹

E-mail: wakiya.naoki@shizuoka.ac.jp

研究概要

超音波噴霧熱分解法により、結晶子径を制御した(La,Sr)MnO₃ (LSMO)微粒子を合成し、その表面を水酸アパタイト(HAp)で被覆したハイブリッド微粒子を合成した。この微粒子が自己発熱量調節機能を有していることを明らかにした。作製したハイブリッド微粒子を疑似体液中に浸漬したところ、重金属イオンの溶出が検出された。これは緻密な HAp 層を作製することが困難であったためと考えられた。

今後の展望

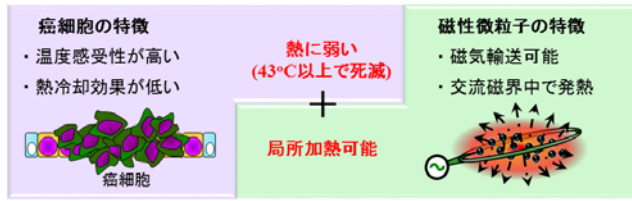
重金属イオンの溶出を抑制するため、LSMO 微粒子の表面に緻密な HAp 層を形成することが望ましいが、HAp は針状の結晶となりやすいため、HAp と同様に生体親和性が高く、緻密な層を形成しやすい SiO₂ による被覆を進めて行こうと考えている。実際、SiO₂ を用いたハイブリッド磁性微粒子の作製には成功しつつある。

謝辞

本研究は平成 24 年度日本板硝子材料工学助成会の研究援助を受けて行ったものである。同助成会に心より感謝いたします。

Introduction

磁気ハイパーサーミア~Magnetic hyperthermia-[1]



低侵襲的な癌治療法として期待大

43°C ~ 60°Cの範囲での温度制御が必要

[1] Q. A. Pankhurst et al. J. Phys. D: Appl. Phys. 42 (2009) 224001

Introduction

温度制御を可能とする物質~Material for self-controlled hyperthermia~

◆ $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ (LSMO)

- (a) Mn^{3+} -O- Mn^{4+} 二重交換相互作用によって磁性を示す [2]
- (b) 比較的低温のキュリー温度 (T_c) を持つ [2,3]

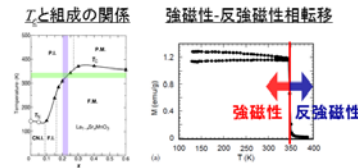


Fig. Electronic phase diagram of $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ [2]

[2] A. Urushibara et al. Phys. Rev. 51 (1995) 14103
[3] N. Chau et al. Phys. B. 327 (2003) 214-217

ヒステリシス損失 緩和損失
で発熱特性を示す

Srの置換量 $0.20 < x < 0.25$
 $T_c = 50 \sim 60^\circ\text{C}$ [2]
(ハイパーサーミアに最適な温度)

T_c により容易に
発熱量の制御が可能

Introduction

磁気ハイパーサーミア特性 ~Heat generation ability of LSMO~

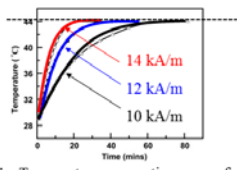


Fig. Temperature versus time curve for suspension of LSMO at different fields. [4]

LSMOの T_c (44°C)

高磁界印加による測定でも
発熱温度はLSMOの T_c で一定となる [4]

発熱量自己調整機能を有する
ハイパーサーミアによる温熱療法 +
ドラクデリバリー(DDS)による化学療法
より治療の増感効果が期待できる

体液とLSMO微粒子が直接触れた場合
重金属元素の体液中への溶出の危険性有り

磁性微粒子の
比表面積は大きいことが望ましい
LSMOの比表面積 $2.3 \text{ m}^2/\text{g}$

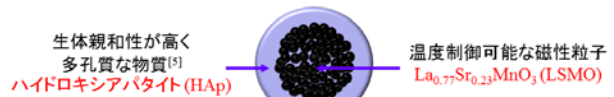
生体親和性を高めること、比表面積を増大させることが必要

[4] N. K. Prasad et al. J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater. 85B (2008) 409

Introduction

生体親和性の高いハイブリッド微粒子 ~Bio-compatible hybrid nanoparticle~

LSMO-HAp hybrid nanoparticle



生体親和性が高く
多孔質な物質 [5]
ハイドロキシアパタイト (HAp)

温度制御可能な磁性粒子
 $La_{0.77}Sr_{0.23}MnO_3$ (LSMO)

LSMO微粒子の表面をHApで被覆したコアシェル型構造

磁気ハイパーサーミアに最適な微粒子

- ・過度な発熱の防止
- ・重金属元素の溶出を抑制(生体親和性の向上)
- ・比表面積の増大

[5] G.-H. An et al. Mater. Sci. Eng. A 449-451 (2007) 821-824

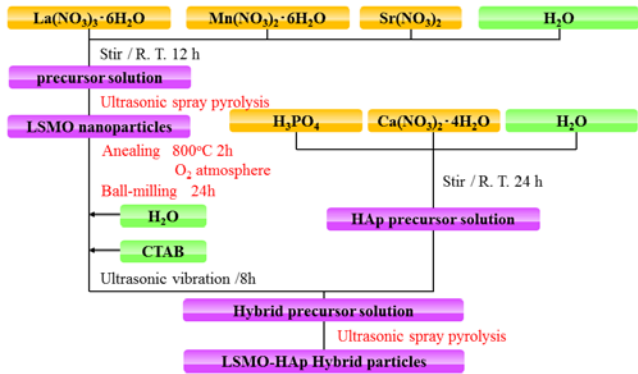
Objectives

高比表面積、高い生体親和性、磁気ハイパーサーミア特性
を有する磁性微粒子の合成

- ◆ LSMO-HApハイブリッド微粒子の合成
- ◆ 結晶構造、微構造、
特性評価(磁気特性、ハイパーサーミア特性、生体親和性)

Experimental

ハイブリッド微粒子の合成~Synthesis of hybrid nanoparticles~



Experimental

実験条件~ Experimental condition ~

◆ LSMO nanoparticles		◆ LSMO-HAp hybrid nanoparticles	
Solution concentration	0.25 M	Molar ratio [LSMO/HAp]	5
Carrier gas (N_2)	3.0 L/min	Carrier gas (N_2)	3.0 L/min
Ultrasonic nebulizer	1.6 MHz	Ultrasonic nebulizer	1.6 MHz
Drying temperature	100°C	Drying temperature	100°C
Porolysis temperature	1000°C	Porolysis temperature	500°C

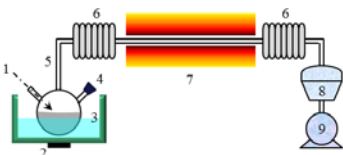


Fig. Schematic diagram of the apparatus

- Carrier gas (N_2)
- Ultrasonic nebulizer
- Flask
- Pressure sencer
- Quartz reactor tube
- Ribbon heater
- Furnaces
- Funnel and filter
- Rotary pump

Experimental

特性評価~ Property evaluation ~

- ・結晶構造評価 (XRD, TOPAS software)
- ・微構造観察 (FE-SEM, TEM, STEM-EDS)
- ・磁気特性評価 (VSM)
- ・ハイパーサーミア特性評価
- ・生体親和性評価

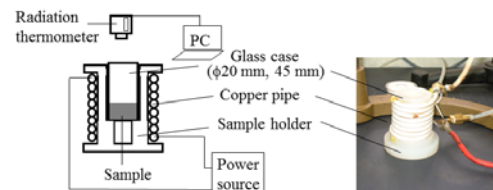


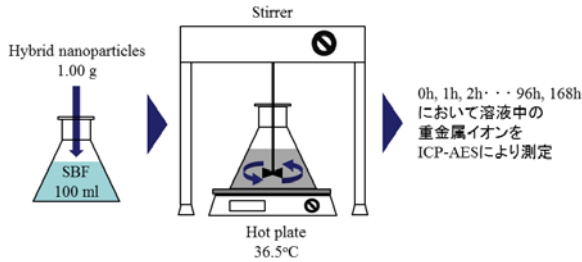
Fig. Apparatus for measuring the heat generation ability of LSMO-HAp hybrid nanoparticles in an AC-magnetic field.

Experimental

特性評価 ~ Property evaluation ~

・生体親和性評価方法

疑似体液(SBF)への重金属元素(La³⁺, Sr²⁺, Mn³⁺)の溶出量を測定
SBF: Simulated Body Fluid



Results and discussion

結晶相の同定 ~ XRD pattern and TOPAS software ~

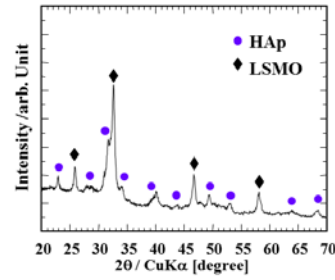


Table Phase composition of calculated LSMO-HAp hybrid nanoparticles

	HAp	LSMO
phase composition (wt%)	80.5	19.5
molar ratio (mol%)	49	51

Fig. XRD pattern of LSMO-HAp hybrid nanoparticles.

LSMO-HApハイブリッド微粒子の合成に成功

Results and discussion

微構造評価 ~ FE-SEM ~

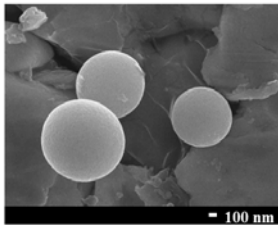


Fig. FE-SEM photograph of LSMO-HAp hybrid nanoparticles synthesized using ultrasonic spray pyrolysis.

二次粒子径 500 nm ~ 1000 nm 程度の球状構造
超音波噴霧熱分解法で合成した粒子の形状と一致^[6]

[6] C.Y. Chen et al. Ceram. Int. 34 (2008) 409-416

Results and discussion

微構造評価 ~ STEM-EDS ~

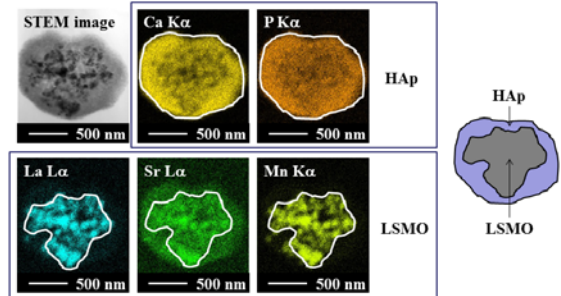


Fig. STEM-EDS micrographs of cross sectional structure of LSMO-HAp hybrid particle.

LSMO微粒子をHApが覆ったコアシェル型構造

Results and discussion

微構造評価 ~ TEM ~

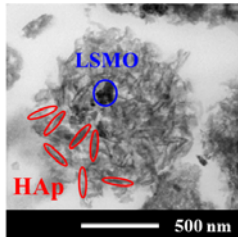


Fig. TEM photograph of LSMO-HAp hybrid nanoparticle.

針状構造のHAp微粒子が
LSMO微粒子の周りを覆っている

Table Specific surface area of
LSMO nanoparticles
and hybrid nanoparticles

	specific surface area
LSMO nanoparticles	2.3 m ² /g
Hybrid nanoparticles	99.6 m ² /g ↑

ハイブリッド化により比表面積の増大に成功

Results and discussion

磁気特性 ~ VSM ~

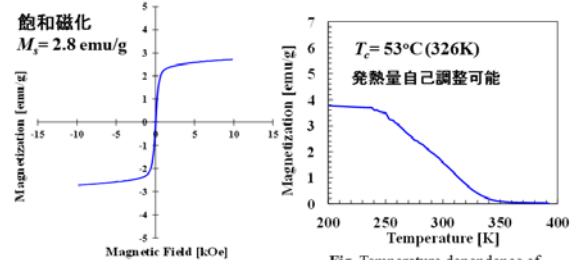


Fig. M-H curve of LSMO-HAp nanoparticles at room temperature.

Fig. Temperature dependence of magnetization measured at 2.5 kOe for LSMO-HAp nanoparticles

LSMO-HApハイブリッド微粒子は磁気輸送可能な磁気特性を示した

Results and discussion

生体親和性 ~ Elution of the heavy metal ion to SBF ~

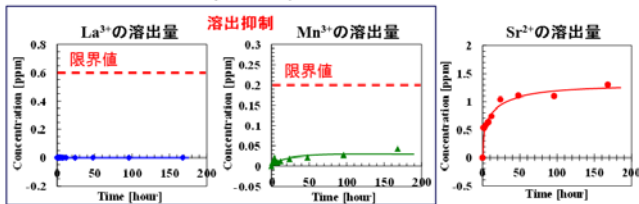


Fig. Elution of heavy metal ions (La³⁺, Sr²⁺, Mn³⁺) to SBF.

La³⁺: 腎臓に障害を引き起こす危険性有り
Mn³⁺: 強い精神障害やマンガン肺炎の危険性有り

Sr²⁺: 骨格を形成する
のに必要な成分

生体内に多量に含まれると有毒なLa³⁺, Mn³⁺の溶出を抑制
ハイブリッド微粒子は高い生体親和性を有していた

Conclusions

高比表面積、高い生体親和性、磁気ハイパーサーミア特性
を有する磁性微粒子の合成を行った

- ◆ LSMO-HApハイブリッド微粒子の合成に成功
- ◆ ハイブリッド微粒子は高比表面積、
高い生体親和性、磁気ハイパーサーミア特性を有していた