

糖一酸化鉄複合ナノ粒子の磁気特性に及ぼす被膜糖種の影響[†]

杉本 聖一* 八木 一夫** 徳田 正孝***

Effects of Various Coating Materials on Magnetic Properties of Saccharide-Iron Oxide Nanoparticles

by

Seiichi SUGIMOTO^{*}, Kazuo YAGI^{**} and Masataka TOKUDA^{***}

In an effort to utilize saccharide-iron oxide nanoparticles in medicine, we synthesized the magnetic particles coated with various types of saccharides using a coprecipitation method. The effects of various coating materials (saccharides) and conditions for their synthesis on the magnetic properties and particle diameter were investigated. All synthesized samples presented superparamagnetic behavior. Magnetic properties of saccharide-iron oxide nanoparticles were mainly dependent on the pH conditions during their synthesis. There was an adequate pH condition at which high magnetic property can be obtained. The size of the colloids could be controlled by a well-chosen temperature during synthesis and concentration of saccharide solution. Moreover, the type of saccharide coating had a significant effect on the size of the colloids and their magnetic properties. Magnetic particles coated with polysaccharides showed higher magnetization than those coated with low-molecular saccharides, and the diameter of colloids coated with polysaccharides was larger than that of those coated with low-molecular saccharides. The ultimate saturation magnetization was 24.0 [A·m²/kg], and the mean diameter of colloids could be controlled in range of 74.5 [nm]–455.1 [nm].

Key words : Saccharide, Nanoparticle, Superparamagnetic iron oxide, Magnetic fluid, Magnetic property

1 緒 言

リポソームによる薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS)¹⁾や金コロイドを用いた DNA 解析²⁾等, 近年, 医用分野でのナノ粒子の応用が盛んになっている. 特に磁性微粒子はその磁気的性質を利用して, 磁気共鳴画像 (MRI) 造影剤³⁾や磁気による細胞選別⁴⁾など高度な臨床応用に役立つ材料として注目されている. このような医用分野での応用に適した磁性微粒子の一つに糖被膜磁性流体がある.^{5), 6)}磁性流体はナノオーダーの磁性微粒子を作製した後, 微粒子同士の凝集による沈殿を防ぐための分散剤を微粒子表面へ吸着し, 溶媒中でコロイド状に分散させて作られる. 最も一般的な分散剤はオレイン酸に代表される高級脂肪酸の界面活性剤であり, これらは微粒子表面で強く配向し, 容易に被膜を形成する. これに対して, 従来の界面活性剤のように強い配向性を持たない, 糖を磁性微粒子へ吸着させたものが糖被膜磁性流体である. これは糖を分散剤として使い, 磁性微粒子として生体必須金属の鉄を主成分としている為, 優れた生体親和性を持つ. しかしながら糖被膜磁性流体の被膜糖はこれまで 1 種類の糖およびその誘導体に限られており, 応用例も MRI 造影剤として使われたのみであった. 我々はこの技術を発展させ, 腫瘍と特異吸着する糖や薬剤, 抗体といった様々な機能性物質と磁性微粒子と

を吸着, 複合化させることで, 生体内トレーサーや DDS 等, 医用分野におけるさらなる展開が期待できると考えている.⁷⁾これまでに様々な糖と磁性微粒子との複合化を試み, 新たな糖被膜磁性流体の作製に成功した.⁸⁾しかし, 吸着させる物質によって磁性微粒子がどのような影響を受けるのか, その相互作用はいまだ明らかになっていない部分が多く, 様々な物質との複合化を試みる上で大きな障害となっている. 本研究では磁性微粒子の比表面積の大きさから微粒子-糖界面の状態が微粒子の特性へ大きく影響を与えたと考え, 微粒子との吸着部位であると予想される糖の官能基に着目した. さらに, 糖の低分子化によりコロイドの粒子径が減少するという我々の過去の研究結果から,⁸⁾分子量の違いによる比較も同時に行うため, 低分子と高分子の糖について, それぞれ異なる官能基を持つものを分散剤として選択した. 低分子糖として D-グルコサミン, D-グルクロン酸, マルトース, 高分子糖としてヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸, プルランを分散剤に用いて比較検討を行った.

また, 糖被膜磁性流体の合成に用いられる共沈法は合成時の諸条件の調節により, 比較的容易に微粒子の諸特性を制御できることが知られている.⁹⁾しかしながら, 糖被膜磁性流体の諸特性を制御する合成条件はほとんど明らかになっていない. とりわけ, 医用分野での応用を考

[†] 原稿受理 平成 18 年 12 月 4 日 Received Dep. 4, 2006 ©2007 The Society of Materials Science, Japan

* 学生会員 三重大学大学院 〒514-8507 津市栗真町屋町, Graduate Student, Mie Univ., Kurimamachiya-cho, Tsu, 514-8507

** 首都大学東京健康福祉学部放射線学科 〒116-8551 東京都荒川区東尾久, Dept. of Radiological Sci., Tokyo Metropolitan Univ., Arakawa-ku, Tokyo, 116-8551

*** 正会員 三重大学工学部機械工学科 〒514-8507 津市栗真町屋町, Dept. of Mech. Eng., Mie Univ., Kurimamachiya-cho, Tsu, 514-8507

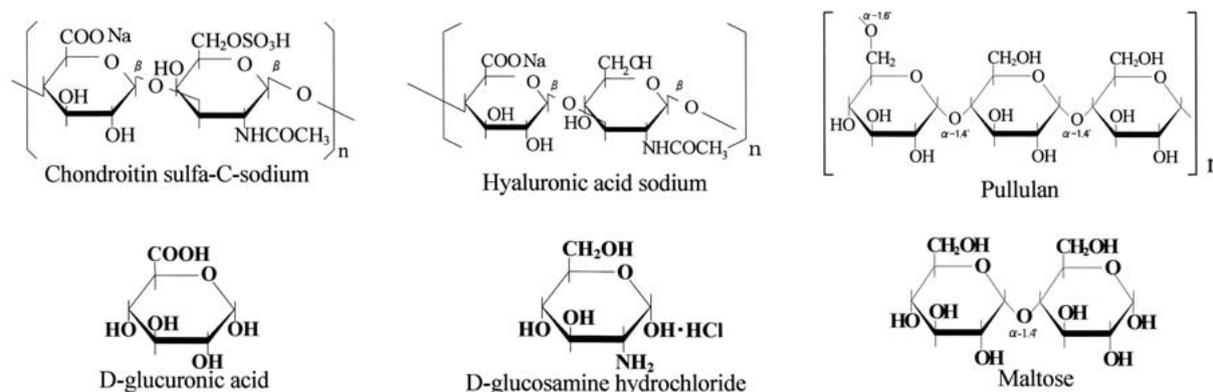


Fig. 1 Structural formulae of the saccharide samples used.

慮するとコロイド粒子径と磁気特性の制御は必要不可欠である。本報では被膜糖種と合成時の諸条件がこれら2つの特性に与える影響を実験的に明らかにし、糖被膜磁性流体の適切な特性制御方法を検討する。

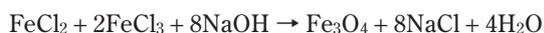
2 試料作製方法

2・1 材料設計

糖被膜磁性流体は磁性微粒子のコア部とその表面を被覆する分散剤の2つから成り立っている。本研究ではコア部の材料にマグネタイトを、分散剤には糖類をそれぞれ用いた。マグネタイトは安価で強い磁性を示し、その構成物質であるFeO、Fe₂O₃は生体必須金属で毒性が比較的低いことからコア材として採用した。また、糖類はコア微粒子に分散安定性を与え、かつ生体適応性が付加できる。高分子糖としては-SO₃⁻と-COO⁻を含むコンドロイチン硫酸Cナトリウム〔ナカライテスク(株)、分子量: 2 × 10⁴ ~ 5 × 10⁴〕、-COO⁻を含むヒアルロン酸ナトリウム〔(株)紀文フードケミファ、分子量: 60 × 10⁴ 以下 (Mn = 10 × 10⁴)〕、中性多糖のプルラン〔(株)林原、分子量: 5 × 10⁴ ~ 10 × 10⁴〕を使用した。また、低分子糖としては-COO⁻を含むD-グルクロン酸〔ナカライテスク(株)、分子量: 194〕、-NH₂を含むD-グルコサミン塩酸塩〔同上、分子量: 215〕、中性糖のマルトース〔同上、分子量: 360〕を使用した。

2・2 試料作製工程

試料の作製方法には共沈法を応用した独自の糖被膜磁性流体合成法を用いた。この方法により、コア材となるフェライトの合成と同時に糖類の被膜も行うことができる。以下に、本研究における共沈法の化学反応式を示す。



以下に糖被膜磁性流体の作製工程を示す。

(i) 塩化鉄水溶液の作製

塩化鉄(II)と塩化鉄(III)の水和物をFe²⁺とFe³⁺が合わせて14[mmol]となるようにし、酸化を防ぐためにArガスを通付加した100[ml]の蒸留水に溶かす。Fe²⁺とFe³⁺の比率は逆スピネル構造の化学量論比とこれまでの実験値からFe²⁺:Fe³⁺=1:2に設定した。

(ii) 糖水溶液の作製

同様に糖類を100[ml]の蒸留水に溶解する。この際、糖類の投入量を変え、あらかじめ設定した各濃度の糖水溶液を作製する。これにNaOHaq(3N)を加える。この際の添加量により合成時のpHを調整する。

(iii) 還流加熱

(i)と(ii)を348または363[K]に加熱した後、混合する。混合後の最大pH値を合成時pHとした。その後、60分間攪拌しながら還流加熱する。通常の共沈法とは異なり、合成時に加えられるNaOHaqの量は糖水溶液に事前に加えられた分のみであり、混合後は一切加えない。

(iv) 遠心分離

遠心分離機により粗大粒子の除去のために3000[rpm]で15[min]遠心分離を行う。

(v) 透析

遠心分離後、溶液を透析膜(VISKASE社製、分画分子量: 12000~14000)に入れ、試料の塩濃度が蒸留水程度に下がるまで透析を行う。

(vi) 減圧濃縮

エバポレータにより試料の濃度を調整し、より濃縮された糖被膜磁性流体を得る。

(vii) 凍結乾燥

磁気測定やX線回折用に試料溶液を液体窒素に浸けて凍結し、凍結乾燥装置を用いて粉末状にする。

3 実験概要

本研究では被膜する糖種を変える他に、温度、pH、糖水溶液濃度など、種々の合成条件を変化させ、作製した微粒子の平均粒径、磁気特性への影響を調べた。

3・1 磁気測定

試料の磁気測定の評価として、振動試料型磁力計(VSM)〔VSM-5, 東英工業(株)製〕を用いて磁化曲線を描き、この曲線から最大印加磁場1273[kA/m]における、サンプルの単位質量あたりの飽和磁化値を求めた。測定は全て室温で行い、測定試料は糖被膜磁性流体を凍結乾燥して得られた粉体を用いた。Fig. 2に磁化曲線の一例を示す。作製した試料は全て保磁力、残留磁化を持たず、超常磁性を示した。

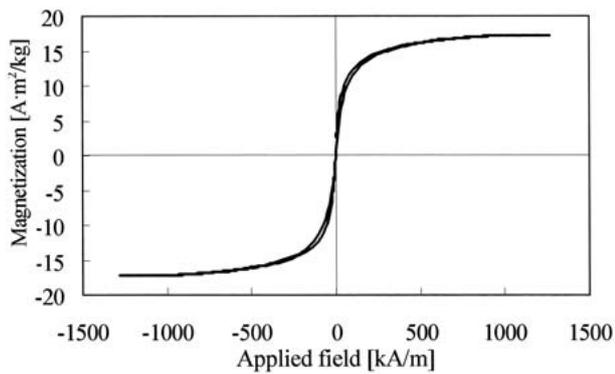


Fig. 2 An example of magnetization curves.

3・2 コロイド粒子径の測定

試料は酸化鉄微粒子と糖類の複合材料であり、糖を含むコロイドの粒子径を動的光散乱測定により求めた。測定装置は動的光散乱光度計 (DLS) [DLS-700, 大塚電子(株)製] を用い、キュムラント法解析により平均粒子径を算出した。

4 実験結果および考察

4・1 合成条件による影響

4・1・1 合成時 pH の影響 プルラン被膜磁性流体を様々な pH 中で作製し、飽和磁化値を比較した (Fig. 3)。合成温度は 363 [K]、糖水溶液濃度は 0.02 [g/ml] である。合成時の pH が 7~9 付近で飽和磁化は高くなり、その最大値は 17.3 [A·m²/kg] である。その他の pH 領域では飽和磁化の値は低下していく。通常の共沈法によるフェライトの作製では NaOH 量が中和量よりも過剰な pH12 程度の強アルカリ条件下での合成が好適であるとされている^{10), 11)} しかし、本作製法の好適条件は中性~弱アルカリであり、加えた NaOH の量からこの条件における中和過剰量を算出すると、-0.4~-0.8 [mmol] と中和量よりわずかに少ない結果となった。比較のために同様の条件により作製した磁性微粒子単体の合成時 pH と飽和磁化との関係を Fig. 4 に示す。糖を被膜しない磁性微粒子単体の場合においても、pH が 7~9 付近で飽和磁化が高くなった。共沈法でフェライト微粒子を作製する場合、一般的に、共沈殿による水酸化鉄微粒子の生成と水酸化鉄

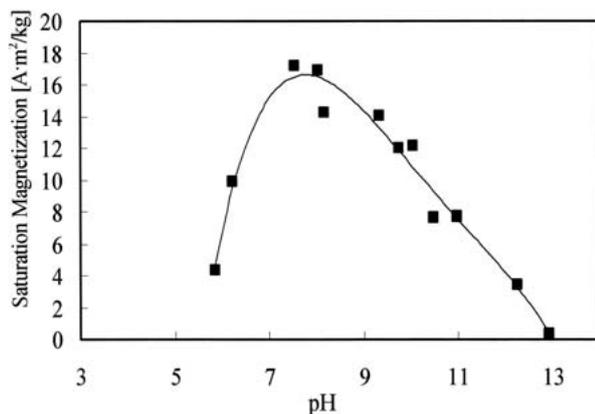


Fig. 3 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization (pullulan-magnetic particle).

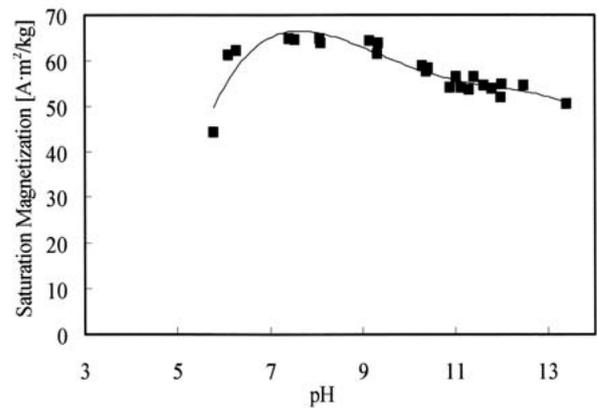
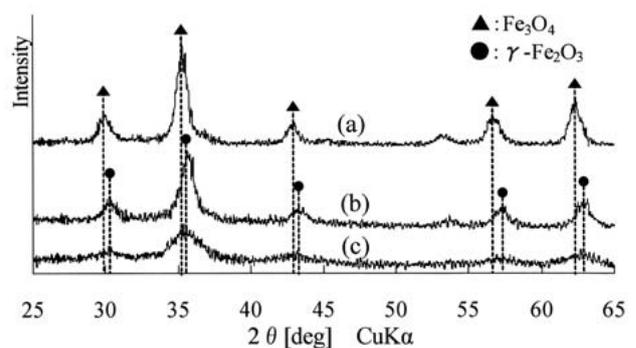


Fig. 4 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization (magnetite particles).

からフェライトへの熟成という 2 段階の工程を経てフェライト微粒子が作製される^{10), 11)} しかし、本作製法では磁性微粒子の微細化と糖の吸着の為に 2 段階の工程をほぼ同時に行っており、これにより好適 pH 域がシフトしたものと考えられる。また、磁性微粒子単体の場合は飽和磁化の最大値 64.8 [A·m²/kg] が pH13.4 においては 50.5 [A·m²/kg] と最大値の 80% 程度に低下するに過ぎないが、プルラン被膜磁性流体では最大値 17.3 [A·m²/kg] に対して、pH12.2 においては 3.5 [A·m²/kg] と最大値の 20% 程度にまで急激に低下している。この結果から糖との複合化により、磁性微粒子の合成条件が制限され、安定な合成域が狭まることが示された。

糖との複合化による磁気特性変化の分析のため、X 線回折装置 [X-Pert MPD 型 Phillips 製] による組成分析を行った (Fig. 5)。プルラン-磁性微粒子では回折強度に差は見られるものの飽和磁化の高低に関係なく γ -Fe₂O₃ (JCPDS : 25-1402) のみが生成され、他の非磁性物質の生成は認められなかった。また、磁性微粒子単体では Fe₃O₄ (JCPDS : 19-0629) 単相を示した。この結果から、プルランと複合化した場合、コアの磁性微粒子は完全な逆スピネル構造の Fe₃O₄ ではなく、不完全な逆スピネル構造である γ -Fe₂O₃ が生成されることが示された。

Fig. 5 XRD patterns of (a) magnetic particle (synthesized in pH6.3, Ms = 61.8 [A·m²/kg]), (b) pullulan-magnetic particle (synthesized in pH 8.0, Ms = 16.9 [A·m²/kg]) and (c) pullulan-magnetic particle (synthesized in pH 12.2, Ms = 3.5 [A·m²/kg]).

一般に磁性微粒子は粒子径約 50 [nm] 以下では粒径の減少に伴って、飽和磁化も減少することが知られている。したがって、同一組成でも磁性微粒子の粒子径に大きな差があれば飽和磁化も大きく変化する。そこで合成時 pH 条件による飽和磁化の変化と粒子径の大きさとの相関を調べるため、透過型電子顕微鏡 [TEM-H-500, 日立(株)製] を用いてコアの磁性微粒子を観察し平均粒子径を算出した (Fig. 6)。プルランと複合化した磁性微粒子の場合、飽和磁化値が高い試料と低い試料でそれぞれ 4.96 [nm], 4.02 [nm] と大きな差は見られなかった。

一方、磁性微粒子単体では平均粒子径は 11.5 [nm] であり、プルランと複合した場合と比較して 2 倍以上の大きさとなっている。

以上、合成時 pH 条件によってプルラン被膜磁性流体の飽和磁化は大きく異なるが、各々の組成は $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ で同一であり、粒子径にも大きな差異は認められなかった。さらに、磁性微粒子単体では pH 変化による磁気特性の著しい低下は見られない。これらのことから、プルランと複合化した磁性微粒子では合成時にプルランが存在する為に、pH 条件によりプルランと磁性微粒子との吸着状態が変化して磁性微粒子の結晶性の低下や格子欠陥の発生を引き起こし、それにより磁化が低下している可能性が示唆された。また、磁性微粒子単体とプルラン複合化磁性微粒子とを比較すると結晶構造に変化が見られ、粒子径が半分以下になっていることから、合成時に糖が吸着することで磁性微粒子の結晶成長を阻害する働きをするものと推測できる。

4・1・2 合成温度の影響 通常、共沈法によりフェライトを生成する場合にはできる限り高温で作製した方が良くとされる。しかしながら、糖被膜磁性流体では酸化鉄微粒子を被膜する糖が比較的熱に弱いため、熱分解を起こすおそれがある。そこで合成温度を変化させ、その影響を検討した。

(1) 磁気特性変化

プルラン被膜磁性流体を 348 [K] と 363 [K] で作製し、飽和磁化値を比較した (Fig. 7)。糖水溶液濃度は 0.02 [g/ml]

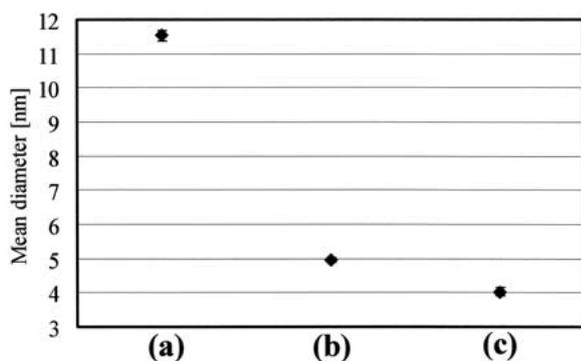


Fig. 6 Mean diameter of (a) magnetic particle (synthesized in pH 6.3, $M_s = 61.8$ [$\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$]), (b) pullulan-magnetic particle (synthesized in pH 8.0, $M_s = 16.9$ [$\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$]) and (c) pullulan-magnetic particle (synthesized in pH 12.2, $M_s = 3.5$ [$\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$]).

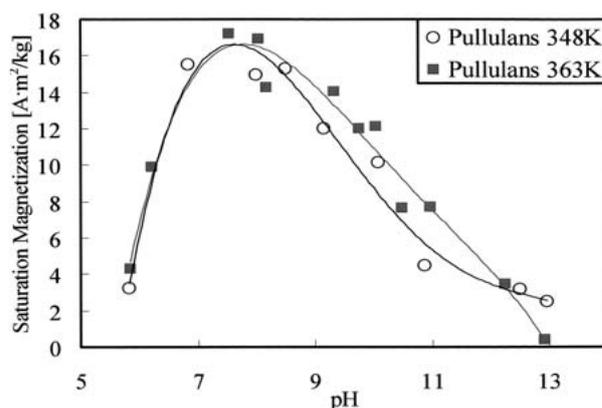


Fig. 7 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization at two synthesis temperatures.

である。共沈法では約 333 [K] を下回る温度で合成した場合はマグネタイトの生成が起こりにくいことから、¹¹⁾348 [K] と 368 [K] に温度を設定した。2つの条件で飽和磁化値に明確な差異は見られず、この温度域では合成温度の差による磁化への影響はほとんど認められなかった。

(2) 粒子径変化

(1)と同条件でプルラン被膜磁性流体を作製し、DLSにてコロイド粒子の平均粒子径を求めて比較を行った (Fig. 8)。363 [K] より 348 [K] で作製した方がどの合成 pH 領域でも概ね平均粒子径が小さくなる傾向が見られた。

また、363 [K] より 348 [K] で合成を行った方がどの pH 条件でも粒子径のばらつきが少なく、安定する結果となった。

(1), (2)の結果から 348 [K] 程度の比較的低い温度で合成を行うことは、磁化へ影響を与えず、コロイドサイズを制御する手法として有効であることが示された。

4・1・3 糖水溶液濃度の影響

(1) 磁気特性変化

プルラン被膜磁性流体を、プルランの水溶液濃度 0.01 ~ 0.05 [g/ml] で作製し、飽和磁化値を比較した (Fig. 9)。合成温度は 348 [K] である。合成時に加えるプルラン水溶液の濃度が 0.01 [g/ml] で最大飽和磁化値は 21.2 [$\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$], 0.02 [g/ml] では 16.5 [$\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$], 0.05 [g/ml] では

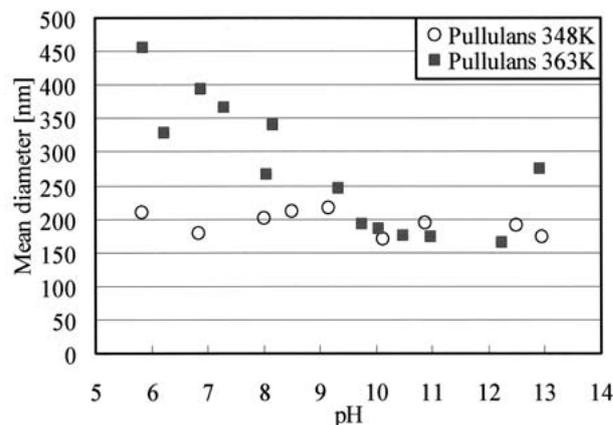


Fig. 8 Relationship between synthesis pH and mean diameter at two synthesis temperatures.

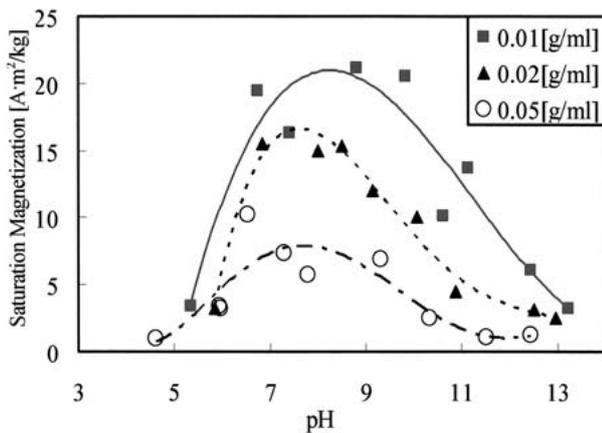


Fig. 9 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization in various concentrations of pullulan aqueous solution.

10.3 [A·m²/kg]であった。プルラン水溶液の濃度が高くなるにつれて飽和磁化値が減少する傾向が見られた。これは単位重量当たりの磁化値で評価しているため、糖被膜磁性流体のコロイド中に含まれる糖（非磁性部分）の割合が大きくなり、結果として磁化が低下したものと考えられる。

(2) 粒子径変化

(1)と同条件でプルラン被膜磁性流体を作製し、DLSにて測定したコロイド粒子の平均粒子径を比較した (Fig. 10)。プルラン水溶液濃度が上がるにつれ、コロイドの平均粒子径は小さくなり、試料ごとのばらつきも少なくなってくる。十分な糖濃度下で反応させたコロイドは糖が微粒子表面に十分に吸着しているため、安定して分散し、試料によるばらつきも少なくなったものと考えられる。

4・2 被膜糖種の影響

被膜する糖種による、糖被膜磁性流体の特性への影響を実験的に明らかにする (Fig. 11 ~ 13)。いずれの試料も合成温度 348 [K]、糖水溶液濃度 0.02 [g/ml] で作製した。

4・2・1 磁気特性変化

(1) 高分子糖

合成時 pH による磁気特性変化を高分子糖同士で比較

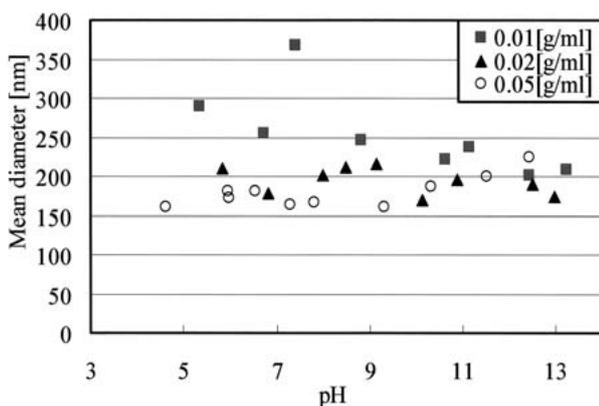


Fig. 10 Relationship between synthesis pH and mean diameter in various concentrations of pullulan aqueous solution.

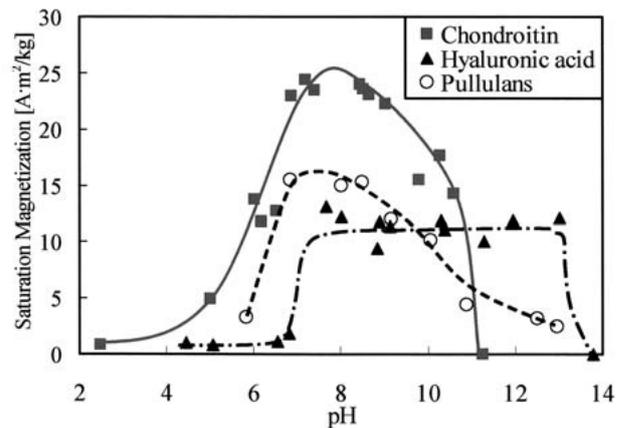


Fig. 11 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization by using various coating polysaccharides.

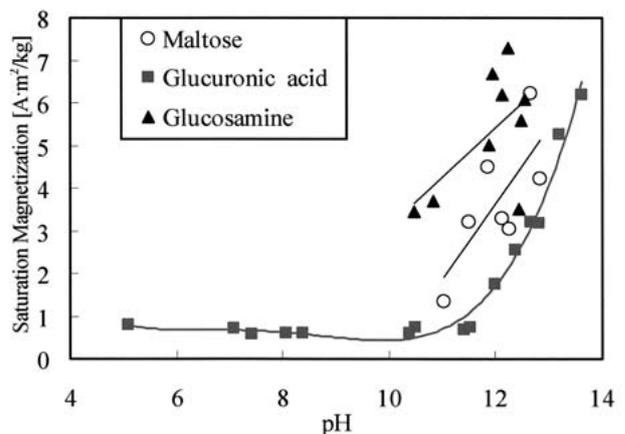


Fig. 12 Relationship between synthesis pH and saturation magnetization by using various coating low-molecular weight saccharides.

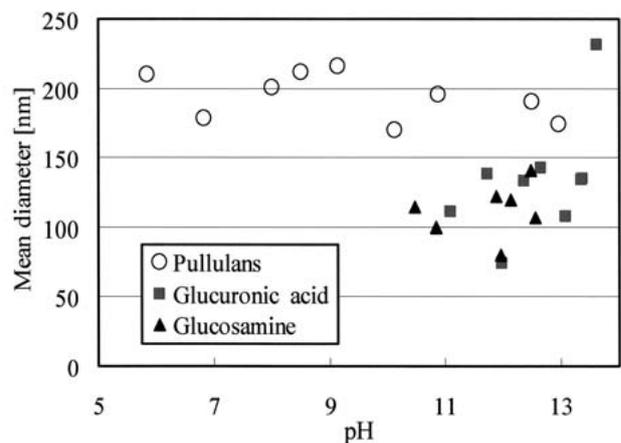


Fig. 13 Relationship between pH and mean diameter by using pullulans and low-molecular weight saccharides for coating.

をしたものを Fig. 11 に示す。合成時 pH による磁気特性変化が糖の種類により異なっていることがわかる。コンドロイチン硫酸とプルランは、ともに pH7 ~ 9 の範囲で作られた試料のみが高い飽和磁化を持つという点で似通った傾向を示しているが、プルランは最大飽和磁化

値が $15.5 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ であるのに対して、コンドロイチン硫酸は $24.0 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ と明らかに高い値を示した。しかし、コンドロイチン硫酸は pH11 を越える高アルカリ領域では完全に沈殿して分散試料が作製できなくなった。また、ヒアルロン酸は pH8 ~ 13 と広い合成時 pH 範囲でほぼ一定の高い磁化を示したが、最大値は $13.1 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ と高分子糖の3種の中では最も低い。さらに、pH13 を超える領域ではコンドロイチン硫酸と同様に完全に沈殿してしまい、分散試料を作製できなかった。コンドロイチン硫酸、プルラン、ヒアルロン酸はそれぞれ分子量が異なり、また、各々の糖が有する官能基も異なっている。これら分子量や官能基の違いにより糖と磁性微粒子の吸着状態へ影響を及ぼし、それに伴って磁性微粒子の磁気特性も変化し、最大飽和磁化値が下がったものと推測する。

(2) 低分子糖

合成時 pH による磁気特性変化を D-グルクロン酸、D-グルコサミン、マルトースの3種の低分子糖同士で比較をしたものを Fig. 12 に示す。いずれの糖も、高アルカリ領域で作製した試料がより高い磁化を示すという点で共通している。D-グルクロン酸、D-グルコサミン、マルトースの飽和磁化の最大値はそれぞれ $6.2 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ 、 $7.3 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ 、 $6.7 \text{ [A} \cdot \text{m}^2/\text{kg]}$ であり、いずれも pH が高くなるにつれ飽和磁化の値は大きくなった。しかしながら、低分子糖は高分子糖と比較するといずれも低い飽和磁化しか示さなかった。前述の高分子糖の結果と Fig. 4 の結果から、本合成法では磁性微粒子が高磁化を示す合成時 pH 領域は pH7 ~ 9 であるから、この pH 領域と、糖とマグネタイトとが安定して吸着可能な pH 領域とにずれが生じているのが低分子糖の低磁化の一因ではないかと考えられる。

4・2・2 分散可能 pH 域への影響

高分子糖の場合は糖高分子がトレイン-ループ-テイルと呼ばれる立体構造を形成していると仮定すると、1つの高分子中に微粒子との吸着セグメントが複数存在し得る。¹²⁾ すなわち、高分子糖では一分子中に複数の吸着ポイントが存在するため、一つ一つのポイントの吸着力が弱くても全体としては大きな力となり、強い吸着が可能である。高分子糖では3種とも分散可能な合成時 pH 領域が低分子糖より比較的広範囲にわたっているのはこのためであると思われる (Fig. 11)。しかしながら、低分子糖ではこのような立体構造をとることは不可能であるため、化学的な結合による吸着しかない。低分子糖3種の中では-COO を持つグルクロン酸のみが高分子糖と同程度の広い pH 領域で分散試料が作製できた。しかし、-NH₂ を有するグルコサミンと-OH のみを有するマルトースではいずれも pH11 以上の高アルカリ領域でのみ安定して試料を作製することが可能で、それ以外の pH 領域では微粒子が沈殿し、磁性流体とはならなかった (Fig. 12)。この結果から-COO が酸化鉄との結合点の1つであると推測され、官能基にカルボキシル基を有する物質は酸化鉄と吸着しやすいことが示唆された。

4・2・3 粒子径変化

糖種別の合成時 pH による平均粒子径変化の結果を Fig. 13 に示す。若干のばらつきはあるものの、高分子糖のプルランより低分子糖のグルクロン酸、グルコサミンの方が粒子径は小さくなるのがわかる。プルランの最小平均粒子径は 169.6 [nm] である。それに対して、グルクロン酸、グルコサミンの最小平均粒子径はそれぞれ、 74.5 [nm] 、 80.6 [nm] と明らかにプルランより小さい。これまでに著者らは同一構造の高分子糖でも分子量が小さい方がコロイドの平均粒子径は小さくなるという報告を行ったが⁸⁾ 高分子糖と低分子糖のように異なる種類の糖であっても分子量の小さな糖を用いることにより平均粒子径は減少することが示された。

5 結 言

本報では被膜糖種と種々の合成条件が糖被膜磁性流体の磁気特性、コロイドサイズへ与える影響を実験的に検討した。その結果、以下のことが明らかになった。

(1) 磁気特性は合成時の pH に最も影響を受ける。最適な pH 領域で合成することで高い磁気特性を有することが可能になる。

(2) 合成温度や糖濃度を適切に選択することで、磁気特性を損なわずに、糖被膜磁性流体のコロイドサイズを制御することが可能である。

(3) 被膜する糖種により、平均粒子径と磁気特性に変化が生じた。また、コロイド状に分散可能な合成条件もそれぞれで異なった。特に、磁気特性は高分子と低分子の糖で飽和磁化に明確な差異が見られ、高分子糖を被膜した試料の方が飽和磁化は高い値を示した。分散可能な合成時 pH 範囲に関しても高分子、低分子の違いによる差は大きかったが、D-グルクロン酸は低分子糖でありながら高分子糖と同様の pH 範囲で分散化が可能であった。このことから、分散能の高さは分子量だけでなく、糖の官能基の種類も関係していると考えられる。

(4) 被膜する糖に低分子糖を使うことにより、平均粒子径は減少した。合成時に諸条件を調節することによりある程度の粒子径の減少は可能であるが、平均粒子径の最小値は糖の分子量によって限界があり、糖を低分子にすることでコロイドサイズをより小さくできた。

被膜糖種や合成時 pH を変化させることで磁気特性への明確な影響が見られた。この効果は 4・1・1 項から、糖が磁性微粒子の結晶成長過程を阻害することで微粒子の結晶性低下や欠陥を引き起こしている可能性があることが示唆された。しかしながら、この現象のメカニズムは本報では明らかになっておらず、今後、糖の磁性微粒子への吸着量、吸着形態と磁性微粒子の磁気特性、結晶性との関係を調べていく必要がある。また、今回の実験では合成を行った後、磁性微粒子に吸着した糖と吸着しなかった糖とを分離することができなかったため、測定された飽和磁化の値は実際の値よりも低いと予想される。より定量的な評価を行うためにも、糖の吸着量測定を含めたさらに詳細な検討を行うことが今後の課題である。

参 考 文 献

- 1) R. Weissleder, A. Bogdanov and M. Papisov, "Drug targeting in magnetic resonance imaging", *Magnetic Resonance Quarterly*, Vol.8, No.1, pp.55-63 (1992).
- 2) A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez Jr. and P. G. Schultz, "Organization of 'nanocrystal molecules' using DNA", *Nature*, Vol.382, No.6592, pp.609-611 (1996).
- 3) K. Yagi, T. Hanaichi, M. Hasegawa, K. Kawaguchi and S. Maruno, "Basic studies on the application of dextran magnetic iron oxide to MRI contrast agent", *Proceedings of 4th International Conference, Biointeractions '93. Molecular Aspects of Biomaterials*, Vol.4, pp.53 (1993).
- 4) Z. L. Liu, Z. H. Ding, K. L. Yao and J. Tao, "Preparation and characterization of polymer-coated core-shell structured magnetic microbeads", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol.265, Iss.1, pp.98-105 (2003).
- 5) E. V. Groman, L. Josephson and J. M. Lewis, "Biologically degradable superparamagnetic materials for use in clinical applications", U. S. Patent, No.4827945 (1989).
- 6) K. G. Paul, T. B. Frigo, J. Y. Groman and E. V. Groman, "Synthesis of ultrasmall superparamagnetic iron oxides using reduced polysaccharides", *Bioconjugate Chemistry*, Vol.15, Iss.2, pp.394-401 (2004).
- 7) M. Aoyagi, H. Sato, K. Yagi, N. Fukuda and S. Nishimoto, "Redox reactions of nitrite ions on the surface of colloidal magnetite particles coated with Chondroitin sulfate", *Colloid Polymer Science*, Vol.279, pp.46-52 (2001).
- 8) K. Yagi, T. Kobayashi, T. Kishita and M. Tokuda, "The design and synthesis of magnetic ultra-fine poly-saccharide particle", *Proceedings of the 1999 International Symposium on Micro Mechatronics and Human Science*, pp.157-162 (1999).
- 9) H. Yanagida, "Engineering system for fine particles fundamental technology I", pp.637-640 (2001) Fujitec Corporation.
- 10) H. Yamamoto, H. Nishio and K. Kanaya, "Examination of manufacturing condition for Co-Ni spinel fine particles prepared by chemical coprecipitation and some properties of Co-Ni-Li spinel fine particles", *Journal of the Magnetics Society of Japan*, Vol.30, No.2, pp.157-161 (2006).
- 11) M. Kiyama, "Conditions for the formation of Fe_3O_4 by the air oxidation of $\text{Fe}(\text{OH})_2$ Suspensions", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol.47, No.7, pp.1646-1650 (1974).
- 12) H. Oshima and T. Handa, "Physical chemistry and pharmaceutical formulation", pp.111-130 (1999) Nankodo.