

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	交流磁場励起による熱応答性放出能を有する磁気薬剤キャリア
Title(English)	Magnetic drug carrier being capable of thermally controlled release by stimulating with alternating magnetic fields
著者(和文)	劉佳
Author(English)	Jia Liu
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10185号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:北本 仁孝,和田 裕之,吉本 護,彌田 智一,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10185号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

# 論文要旨

## THESIS SUMMARY

専攻： Department of	物質科学創造	専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	（工学）
学生氏名： Student's Name	劉佳		指導教員（主）： Academic Advisor(main)	北本	仁孝
			指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	和田	裕之

### 要旨（和文 2000 字程度）

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters )

本論文は、「Magnetic drug carrier being capable of thermally controlled release by stimulating with alternating magnetic fields（交流磁場励起による熱応答性放出能を有する磁気薬剤キャリア）」と題して英文で書かれ、5 章から構成されている。

Chapter 1「General introduction」では、磁気誘導薬剤送達システム(DDS)に用いる薬剤キャリアに対する要求事項と現状の課題、既報の薬剤キャリアの構造・特性と熱応答性ポリマーの活用状況を説明し、本研究で提案する交流磁場励起による熱応答性磁気薬剤キャリアの設計と作製手法、本研究の目的に加え、その性能達成に必要な因子について述べた。

Chapter 2「FeO<sub>x</sub>/silica core-shell composite nanoparticle」では、単分散性が高い超常磁性 FeO<sub>x</sub> ナノ粒子と FeO<sub>x</sub>/silica コアシェル複合粒子の合成法について述べた。得られた FeO<sub>x</sub> は FeO と Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> からなるコアシェル型複合体であることを明らかにした。また、シリカコーティング後、FeO<sub>x</sub> ナノ粒子の結晶構造が変化し、FeO 相の一部が Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 相に変化したことを確認し、その変化のメカニズムを解明した。その結果、この酸化鉄ナノ粒子が FeO 相を含むために低かった発熱特性を向上させるための方法として酸化プロセスを追加し、それに伴う酸化鉄ナノ粒子の結晶構造の変化と発熱特性の改善効果を明らかにし、目標温度まで発熱が可能であることを示した。

Chapter 3「FeO<sub>x</sub>/silica/HPC composite nanoparticles」では、熱応答性ポリマーであるヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を用いてシリカの表面に被覆する新しい合成法について述べた。温度を変えることによる膨潤-収縮の変化を利用して、熱応答性ポリマー-HPC が酸化鉄/シリカ複合粒子の表面にコートできることを TEM 観察結果から明らかにした。得られた FeO<sub>x</sub>/silica/HPC 複合粒子が熱応答性を持つことは粒径分布の温度変化から、また、蛍光性薬剤ドキシソルビシンを複合粒子に封入可能であることは紫外可視分光スペクトルから確認した。ドキシソルビシン搭載量は酸化鉄の質量の 2.5 倍であることも明らかにした。

Chapter 4「Application to drug delivery system」では、FeO<sub>x</sub>/silica/HPC 複合粒子の熱応答性・磁気応答性放出が可能な薬剤キャリアとしての適性を評価した。内包した薬剤の保管中の漏出を抑制するために FeO<sub>x</sub>/silica/HPC 複合粒子の表面にポリエチレングリコール（PEG）を被覆し、PEG コートなしのものと比較した。得られた FeO<sub>x</sub>/silica/HPC/PEG 複合粒子は熱応答性を持つことは粒径分布の温度変化から確認され、さらに、熱応答時の HPC 同士の凝集を防ぐことを明らかにした。複合粒子の薬剤放出性能に関しては、薬剤の漏出を調べるための自然放出、熱応答による放出、交流磁場印加による酸化鉄の発熱を利用した放出の 3 種類の方法で評価した。外部からの加熱によっても交流磁場印加による発熱によっても薬剤の放出が可能であることを示した。また、PEG コートによる薬剤の自然放出（漏出）に対する効果は大きくなく、むしろ熱や磁場による薬剤放出を抑制していることも明らかにした。この結果から、本研究で開発した薬剤キャリアが磁気誘導制御による抗がん剤の送達と放出を制御するシステムに適用可能であることを示した。

Chapter 5「General conclusions」では、本研究で得られた知見をまとめ、本論文の結論を述べた。

以上を本論文では、薬剤の体内動態を体外から磁気的作用で制御するキャリアの創製を目指して、磁性ナノ粒子と熱応答性ポリマーから構成されたコアシェル粒子を磁場励起による発熱を利用した薬剤放出が可能なキャリアの設計・作製手法を開拓し、機能的な医療用磁性粒子として応用できるポテンシャルを示した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

## 論文要旨

### THESIS SUMMARY

専攻：	物質科学創造	専攻	申請学位 (専攻分野)：	博士	(工学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学生氏名：	劉佳		指導教員 (主)：	北本 仁孝	
Student's Name			Academic Advisor(main)		
			指導教員 (副)：	和田 裕之	
			Academic Advisor(sub)		

#### 要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words )

In this thesis, fabrication and characterization of magnetic drug carriers with a thermoresponsive polymer shell were investigated from the viewpoint of its application to magnetically guided drug delivery system (MG-DDS). I proposed a structure of nanocomposites with a magnetic core and a thermoresponsive polymer shell. In this design, heat generation of magnetic NPs to alternating magnetic fields causes the change of the volume of a thermoresponsive polymer HPC, consequently leading to drug release by applying alternating magnetic fields based on the heat generation from the magnetic cores. Principal results in the present study are summarized in the followings.

Firstly,  $\text{FeO}_x$  nanoparticles synthesized using iron oleate in the present study were composed of an antiferromagnetic FeO core and a ferromagnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  shell. The existence of antiferromagnetic FeO resulted in low heat-generation capability. Therefore, I modified the synthesis process of nanoparticles to oxidize nonmagnetic FeO to magnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  thus the heat-generation capability of the synthesized  $\text{FeO}_x$  was improved.

The composite nanoparticles were composed of a thermoresponsive polymer shell of hydroxypropyl cellulose (HPC) and a magnetic  $\text{FeO}_x$ /silica core that exhibits a heat-generation capability against alternating magnetic fields. The temperature dependence of the hydrodynamic size of the composite nanoparticles exhibited that the composites had a thermal response. These results indicated that the thermoresponsive  $\text{FeO}_x$ /silica/HPC composite particles have a potential as a drug carrier with a capability of controlled release.

The drug loading and release behaviors of synthesized  $\text{FeO}_x$ /silica/HPC composite nanoparticles were studied using doxorubicin (DOX) as an anticancer drug. The loading efficiency of DOX was 2.5 mg per weight of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  in mg. The  $\text{FeO}_x$ /silica/HPC/PEG particles with DOX were irradiated with an alternating magnetic field at a frequency of 2 MHz and a field strength of  $3.4 \text{ kA} \cdot \text{m}^{-1}_{\text{rms}}$  for 30 minutes; the DOX of 35% was released from the magnetic carriers by the increase of the temperature of the solution above the LCST.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).