

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ナノ結晶凝集体からなる多孔質フェライトクラスターの作製とバイオメディカル応用
Title(English)	Preparation of nanocrystal aggregated porous ferrite clusters and their biomedical applications
著者(和文)	金尚模
Author(English)	Sang Mo Kim
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10191号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:松下 伸広,川路 均,富田 育義,北本 仁孝,林 智広
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10191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	物質電子化学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested	博士 (工学) Doctor of
学生氏名： Student's Name	金 尚模		指導教員 (主)： Academic Advisor(main)	松下 伸広
			指導教員 (副)： Academic Advisor(sub)	川路 均

### 要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本研究では、ソボルサーマル法を用いてナノ結晶凝集体からなる多孔質フェライトクラスターを作製するとともに、それらのバイオメディカル応用を目指した研究に関して記述した。本論文は七章から成り、以下に各章毎にその要点を記述した。

Chapter-1 では、近年、研究開発が進んでいるフェライトとそれらの作製法、応用について概説し、本研究の目的と意義について述べた。フェライトは他の磁性粒子 ( $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) より化学的に安定で、毒性が低く、超常磁性的磁化挙動を示すことから、ハイパーサーミア、磁気共鳴イメージング (MRI)、薬物送達システム (DDS) などのバイオメディカル応用に適した材料であることを述べた上で、フェライト粒子が熱分解、共沈法、電気化学過程、水熱合成法などの様々な方法で作製されていることを述べている。本研究では、他の合成法と比較して、簡単で、合成された粒子の結晶性が良く大きさも均一とすることができるソボルサーマル合成法をフェライトクラスターの作製に用いていると述べた上で、作製したフェライトクラスターのバイオメディカル応用に向けたハイパーサーミアによる発熱および薬物放出に関する基礎的な分析について述べている。

Chapter-2 では、ソボルサーマル合成法によりフェライトクラスターのサイズ調節に関して、メカニズムと特性解析結果を示している。従来も PEG, PVP, Citrate など界面活性剤を用いたソボルサーマル法による合成されたフェライトクラスターの報告例はあるものの、本研究では界面活性剤無しのソボルサーマル法によりフェライトクラスターの合成に成功したことを述べている。エチレングリコール、塩化鉄 (III)、酢酸ナトリウム三水合物を用いた 3 時間、温度 200°C での反応でフェライトクラスターの合成する際に、塩化イオン濃度によりフェライトクラスターのサイズが 21-550 nm の範囲で制御可能であること、フェライトクラスターのサイズの増加により飽和磁化値 (Ms) が 65 から 85 emu/g に増加したことを述べている。

Chapter-3 では、様々なサイズのフェライトクラスター表面に均一なシリカ被覆することに成功している。シリカは安定な物質で、フェライト粒子の表面に被覆することにより、磁性による粒子凝集のある程度の抑制やその表面に -OH 基を始めとした様々な官能基 (-COOH, -ROOH, -NH<sub>2</sub> など) が被覆できることを述べている。一方フェライトクラスターの表面が疎水性であることから、均一なシリカ被覆が厳しいとされているが、本研究では塩酸による表面処理により均一なシリカ被覆に成功している。様々なサイズのフェライトクラスターの表面に TEOS 濃度を代えながら厚み 3-8 nm シリカを被覆することに成功した。また、シリカ被覆フェライトクラスターは溶液中で、12 時間も分散性が維持された。

Chapter-4 では、ハイパーサーミアへの応用に向けて、フェライトクラスターの発熱評価を行っている。ハイパーサーミアはがん細胞が熱に弱いことを利用する治療法であり、約 41-46°C を維持しながら癌細胞組織だけを除去することができる。フェライトクラスターに高周波磁界を印加することにより、磁気損失によって熱が発生するので、この発熱特性を用いたハイパーサーミア応用を目指している。様々なサイズをもつフェライトクラスターを合成し、それらの発熱特性を評価した。クラスターのサイズにより、がんの治療効果があるとされる 41°C に到達するまでの磁界印加経過時間は異なったが、フェライトナノ粒子を用いた既存の報告例に比べると、より低い印加磁界条件 ( $f = 120$  kHz,  $H = 6.8-7.8$  kA/m) でも、フェライトクラスターが発熱することを明らかにした。

Chapter-5 では、発熱によるフェライトクラスターの薬物放出特性の評価について記している。薬物放出システムとは投与薬物を望む位置、時間、量で投与できる様に制御する機能を持つシステムを言う。一般的な薬物送達システムでは EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果が利用されている。癌細胞は正常細胞より細胞成長の速度が極めて速いことから、組織に約 300-700 nm の隙間を持っている。このような隙間を通して薬物が癌まで送達するので、薬物送達体を利用される物質の大きさは 15-400 nm の範囲が良い。ソボルサーマル法により形成したこの範囲の大きさをもつフェライトクラスターによる薬物放出評価を行った。攪拌 19 時間後に 45% イブプロフェン薬物が放出するが、高周波磁界印加による発熱により、より多くの薬物が放出される傾向が見えた。さらに塩酸処理により表面に凹凸を持たせたシリカ被覆スポンジ状フェライトクラスターを作製した。シリカ被覆スポンジ状フェライトクラスターではフェライトクラスターに比べるとより多くの薬物を取り込むことが可能で、それぞれ 31.8 と 14.9 mg/g であった。また、ローダミン B 薬物放出については、放出後 100 分後にフェライトクラスターは 100% 放出が終わっているのに比べて、シリカ被覆スポンジ状フェライトクラスターでは 60% 程度とより時間をかけて放出することが分かった。また、高周波磁界を印加すると薬物がより早く放出される傾向が見られた。

Chapter-6 では、ソボルサーマル合成法により合成したフェライトクラスターがバイオディカル応用のみならず、Photocatalyst, Lithium ion battery (LIB) Anode などにも応用できる可能性を述べた。

Chapter-7 では、本研究で得られた結果を総括した。

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 1 copy 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).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	物質電子化学	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	金 尚模		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	松下 伸広	
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	川路 均	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

In this thesis, preparation of nanocrystal aggregated porous ferrite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) clusters and their biomedical applications were discussed. It was composed of 7 Chapters in total and the brief summary of each are listed below.

In Chapter 1, the background and the objective of the thesis was described. The general properties, applications, and synthesis of ferrite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) were described in this chapter.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  has been widely used as magnetic material in biomedical applications such as for magnetic resonance imaging (MRI), targeted drug delivery system (DDS) or magnetic bioseparation, due to their stable magnetic properties with low toxicity, high surface energy, good hydrophilic property, and easy to combine with ligands.

In chapter 2, size control of nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters was discussed. Nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters was prepared by solvothermal method with iron (III) chloride, sodium acetate trihydrate, and ethylene glycol (EG). Their diameter could be controlled from about 20 to about 500 nm by concentration of iron (III) chloride without using any surfactant at 200°C for 3 hours.

In Chapter 3, surface coating on the surface of nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  cluster was discussed.  $\text{SiO}_2$  coating was employed as shell of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  cluster for preventing from further oxidation or agglomeration. Furthermore, the silanol groups (Si-OH) on  $\text{SiO}_2$  surfaces can be easily modified by functional groups (-COOH, -ROOH, and-  $\text{NH}_2$ , etc) for various biomedical applications. Nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters were prepared by solvothermal method and  $\text{SiO}_2$  layer was coated on their surface by sol-gel method. Properties of  $\text{SiO}_2$  coated  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters were investigated.

In Chapter 4, heating property of nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters was discussed for magnetic hyperthermia application. Temperature resistance of cancer tissues is much weaker than normal tissues, since the oxygen supply through the blood vessels in cancer tissues is not sufficient. The cancer tissues can be killed by exposing to higher temperature (41-46°C) than body temperature while minimizing side effect to normal tissues. In this chapter, heating property of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters and  $\text{SiO}_2$  coated  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters was investigated by measuring their specific absorption rate (SAR) by applying alternating current magnetic field (ACMF) for potential hyperthermia application.

In Chapter 5, heating-assisted drug releasing property of nanocrystal aggregated porous  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters was discussed. Drug release properties with and without heating induced by ACMF were investigated to evaluate their applicability to controlled drug delivery.

In Chapter 6, future prospects were discussed. It was thought that as-prepared  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  clusters could be applied not only to biomedical applications but also functional applications such as photocatalyst, lithium ion battery (LIB) Anode.

In Chapter 7, this thesis was summarized.

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).