

交流磁場誘導型カラム分離システムの開発

育成研究：JSTイノベーションサテライト宮崎 平成18年度採択課題
「交流磁場誘導型カラム分離システムの開発」



代表研究者：青柳隆夫（鹿児島大学大学院理工学研究科教授）
（現：独立行政法人物質・材料研究機構）

■ 研究概要

敏感な刺激応答性高分子材料と磁性複合微粒子とを組み合わせ、外部からの交流磁場によって自発的に発熱する固定相を開発し、磁場のオン・オフによって生理活性物質の分離が可能になるクロマトグラフィーを世界に先駆けて開発する。

■ 研究内容、研究成果

本研究では、磁性粒子が交流磁場で発熱することに着目し、磁性/シリカ複合体に温度応答性高分子を固定した充填剤を用い、移動相に有機溶媒を使わずに、磁性粒子の自己発熱によって表面物性を変化させ、タンパク質などの生理活性物質へのダメージの少ない分離システムが達成可能な磁場誘導型クロマトグラフィーの開発を検討した(図2)。その結果、交流磁場で自己発熱した磁性粒子によって温度応答性高分子が親水性から疎水性になることで疎水性であるモデル分子(ステロイド)の保持時間の遅れが見られた(図3)。磁場ONで不要物と目的物を分離し、その後OFFにすることで保持時間が短縮できるかを検討した(図4)。不要物のモデルとしてヒドロコルチゾン、目的物モデルとしてテストステロンを用いた。ヒドロコルチゾンとテストステロンの混合溶液を用いて磁場ONにした場合、予想通りヒドロコルチゾンが9分、テストステロンが29分に確認できた。ピークの形からこの二つの薬物分離は可能である。次に始めは磁場ONにし、ヒドロコルチゾンのピークを確認後、磁場OFFにした。その結果、テストステロンが約20分に確認でき、約10分早まることわかった。次に温度ジャケットを用いて磁場ONを40℃、磁場OFFを20℃として同様の実験を行った。40℃でヒドロコルチゾンが8分にピークを確認後、20℃にした。その結果、40℃において24分付近にピークが観測されたテストステロンが19分に確認できた。このことから、温度を変化させると約5分早まることわかった。このことから磁場をOFFにすることで移動相を冷やすことと比較して表面を素早く親水化するため、温度クロマトグラフィーより迅速な溶出が期待される。また、磁場の場合、ONからOFFに変化させたとき、半値幅が約45%に減少し、一方、温度では約60%の減少であった。HPLCでは半値幅が狭いほど分離効率が高いため、温度クロマトグラフィーと比較して、磁場クロマトグラフィーの方が分離効率の点で優れていることが証明できた。

■ 今後の展開、将来の展望

核酸医薬や分化、調節因子などバイオ医薬の進歩は大変著しく、有機化合物に代わるこれまでにない治療法やシステムの構築が切望されている。市販されている温度クロマトグラフィーは、バイオ医薬の分析には好適であり、完全な水系でなおかつ生理活性を高く保った分析ができるメリットがある。想定されるバイオ医薬の大量精製にはさらにスケールアップを必要とするために、活性を維持したまま、効率よく大量のサンプルの分離回収を実現させるためには、本研究の意義は大変大きい。構成する刺激応答性高分子材料の設計に関しては多くの知見を得たが、本研究を通じて得られたコンセプトを実現するには、安価にまた構造明確な充填剤の合成できる技術が不可欠である。再現性が高い充填剤の合成および交流磁場の印加装置を共同で開発するメーカーを探索している。バイオ医薬が進展し細胞をまた細胞を構造化した再生医学の進歩も著しい。これらの最先端の医療技術を実現させるには、本研究の成果が生かされるものと確信している。



図1 温度応答性高分子の水和-脱水と挙動

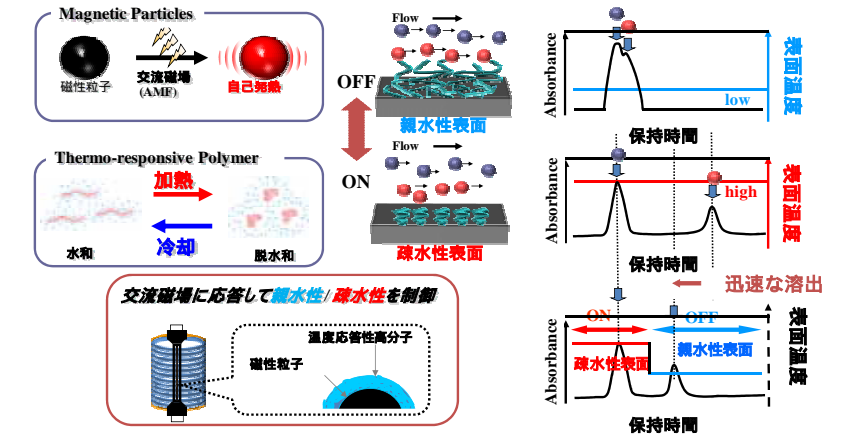


図2 磁場誘導型クロマトグラフィーの概念図

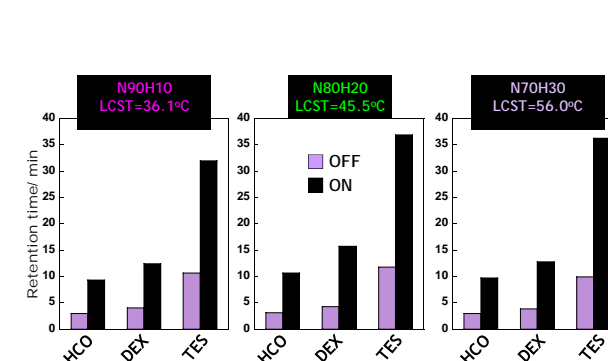


図3 磁場によるステロイドの保持時間変化
HCO:ヒドロコルチゾン, DEX:デキサメタゾン, TES:テストステロン

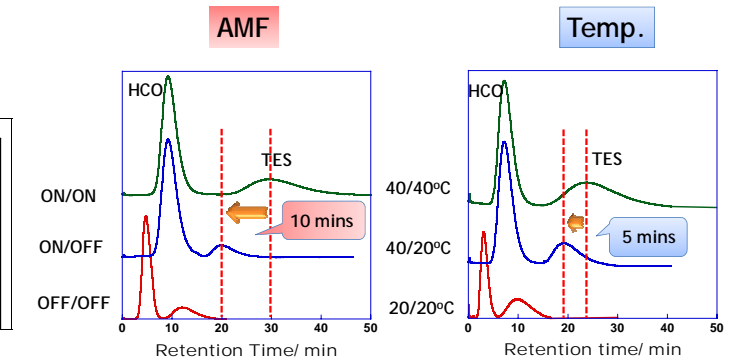


図4 磁場・温度によるステロイドの薬物分離
HCO:ヒドロコルチゾン, TES:テストステロン

■ 研究体制

代表研究者

青柳隆夫（鹿児島大学大学院理工学研究科教授）（現：独立行政法人物質・材料研究機構）

◆ 研究者

神田 知秀（科学技術振興機構） 山元 三保子（科学技術振興機構） 室屋崇也（科学技術振興機構） 山元 和哉（鹿児島大学大学院理工学研究科） 水田 敬（鹿児島大学工学部応用化学工学科） 坂井 秀昭（株式会社セルシード）

◆ 共同研究機関

株式会社セルシード

■ 研究期間

平成19年4月 ~ 平成22年3月