

平成23年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「医薬用タンパク質の小型・高効率超電導磁気分離精製装置の開発」

研究開発成果等報告書

平成25年1月

委託者 関東経済産業局

委託先 タマティーエルオー株式会社

目次

第1章 研究開発の概要	3
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	3
1-1-1 背景	
1-1-2 研究目的	
1-1-3 研究目標	
1-1-4 当初の目的及び目標に対しての実施結果	
1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）	5
1-2-1 研究組織（全体）	
1-2-2 管理体制	
1-2-3 管理員、研究員、協力者	
1-3 成果概要	8
1-4 当該研究開発の連絡窓口	9
第2章 本論	9
2-1 高勾配磁気分離システムの製品化	9
2-1-1 これまでの研究成果の概要	
2-1-2 契約年度の研究成果	
2-1-3 まとめと今後の課題	
2-2 高速分離処理を行うための高速励磁・消磁超電導磁石の開発	15
2-2-1 これまでの研究成果の概要	
2-2-2 契約年度の研究成果	
2-2-3 まとめと今後の課題	
2-3 卓上型装置開発のための超電動磁石冷凍システムの開発	24
2-3-1 これまでの研究成果の概要	
2-3-2 契約年度の研究成果	
2-3-3 まとめと今後の課題	
2-4 高勾配磁気分離用フィルターの開発	31
2-4-1 これまでの研究成果の概要	
2-4-2 契約年度の成果	
2-4-3 まとめと今後の課題	
2-5 組合せ試験	36
2-5-1 契約年度の成果	

第3章 全体総括	37
3-1 研究開発成果	37
3-2 研究開発後の課題・事業展開	38

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1-1-1 背景

近年、最先端バイオ医療技術が相次ぎ実用化されようとしている。とくに、ヒト免疫機能を使う抗体医薬は高い効能が期待できる上、副作用も比較的少ないため、今後の医薬の主流になるとされ、2011年には4兆円規模の市場が期待され、我が国の製薬会社各社は開発・実用化で先行している欧米勢への対応を急いでいる。この抗体医薬やワクチンの開発・実用化に欠かせない技術が連続・大量・高速の分離・精製技術である。

現在は、非磁性ナノビーズによるスクリーニング技術があるが、この技術では、分離にはアフィニティークロマトグラフィーの技術が用いられており、ガスクロマトグラフィーと同様に目的物質を含む溶液を分離回収用のアフィニティークラムで分子間親和力を利用して分離・精製するため、連続運転が困難で、高速・大量・連続の分離精製には向かない、そのため抗体医薬は非常に高価で、医薬の開発研究や医療の実際において支障をきたしている。また、アフィニティークラムに使用される、プロテイン-Aは100万円/gと非常に高価で、しかも多様な抗体種への適応性が低い。

今回の研究開発においては、これらの課題を解決すべく、大豆油の発酵によって生産されるMEL-A(マンノシル エリスリトール リビッド A)をビーズ表面に付着させたアフィニティー磁性ナノビーズを、超電導電磁石を用いた高勾配磁気分離を応用して分離する技術を確認し、その装置を開発する。この技術と装置により、免疫グロブリン等の抗体医薬を高速・大量・連続かつ高効率に分離精製を行うことが可能となる。また、今までは分離が難しかったIgA、IgE、IgYなども同時に分離することができる。しかもMEL-Aはプロテイン-Aと比べ圧倒的に安価(数千円~数万円/g)であり、抗体の製造コスト引き下げに大きく貢献できる。

これまでの研究により、高勾配磁気分離原理を応用して磁気力により高速で分離する技術を考案し、このための高勾配磁気分離用フィルターの開発を行ってきた。また、アフィニティー物質として現在使用されているプロテインAの100分の1以下の低コストで使用可能なバイオサーファクタントMEL-Aを利用したアフィニティー磁性ナノビーズを考案し、MEL-Aが抗体(免疫グロブリン)のFab部と結合することを利用して、Fc部と結合するプロテインAでは分離が難しかったIgA、IgE、IgYなども同時に分離可能になった。これを超電導電磁石を用いた高勾配磁気分離の原理を応用して磁気力により高速で分離する技術を考案し、このための高勾配磁気分離用フィルターの開発を開始した。

1-1-2 研究目的

抗体医薬は、癌、リウマチ、感染症、骨粗鬆症、アレルギーなどに有効であるが、その開発、大量生産のためには、医薬用タンパク質の分離精製が不可欠である。しかしながら、現状の技術では一度に大量の分離を行なうことが困難であり、分離精度も悪く、

非常な高コストであるという課題がある。これらの課題を解決していくために、本研究では、バイオ・創薬分野の医療用たんぱく質，特に血清中に微量存在する抗体（免疫グロブリン）などの分離・精製にアフィニティー磁性マイクロ／ナノビーズを応用した超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離システム（図1-1-1）を実用化することを目的としている。

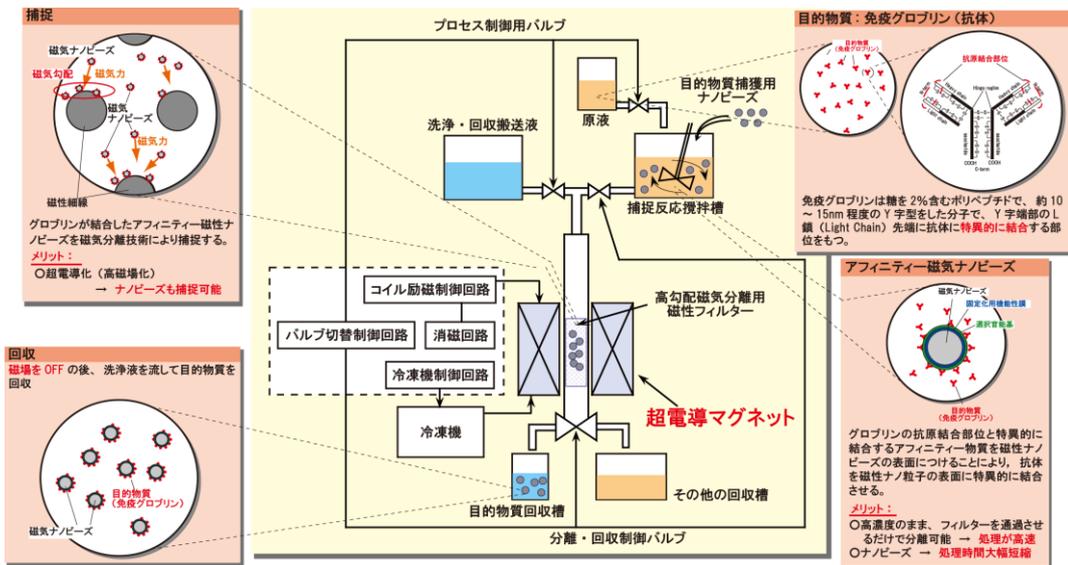


図1-1-1 高勾配磁気分離システム

1-1-3 研究目標

医薬品原料の磁気分離精製法として、超電導電磁石による高磁場中に設置された微小磁性細線の周囲に高勾配磁場を発生し、医薬品原料を磁気分離する装置の課題を抽出して、創薬研究開発用装置の実用機を開発することを目標とし、具体的には

- ①高速励磁消磁電磁石及び電気回路の開発
- ②超電導電磁石冷凍装置の開発
- ③高勾配磁気分離用フィルターについて、技術仕様の決定、設計・試作を行う
- ④以上を組み合わせ高磁場磁気分離装置を動作させて装置としての性能を確認する。

1-1-4 当初の目的及び目標に対しての実施結果

- ①高速励磁消磁電磁石及び電気回路の開発

当初目標：液体ヘリウムを使用しない、卓上型で冷凍機冷却型（伝導冷却式）の磁気ビーズ消磁型超電導電磁石を設計し製作を行う。磁界 3T（テスラ）を発生し、5分程度で高速励磁・消磁が行える。

実施結果：試験の結果、磁界 3T、150 秒の高速励磁、100 秒の高速消磁を確認した。

- ②超電導電磁石冷凍装置の開発

当初目標：超電導電磁石を冷凍機による伝導冷却によって冷却し、小型化した卓上型の冷凍システムを設計し、製作する。高速励消磁時に発生する熱を速やかに冷却するため伝熱構造の開発と試作を行う。

実施結果：超電導電磁石を組み込んだシステムの試験によって、超電導電磁石に要求された磁界 3T、150 秒の高速励磁、100 秒の高速消磁を確認した。

③高勾配磁気分離用フィルターの開発

当初目標：市販の工業用フィルターを検討し、選定する。選定したフィルターの磁界解析を行い、本装置への適否を評価する。フィルター配置設置方法の最適化と試作を行う。

実施結果：200～350 メッシュの細かい磁性ステンレス製フィルターを円形にし、各フィルター間にワッシャ状の厚さ 0.1mm のステンレスを挟み、100 枚から 300 枚重ねた物が適していることが試験によって確認された。

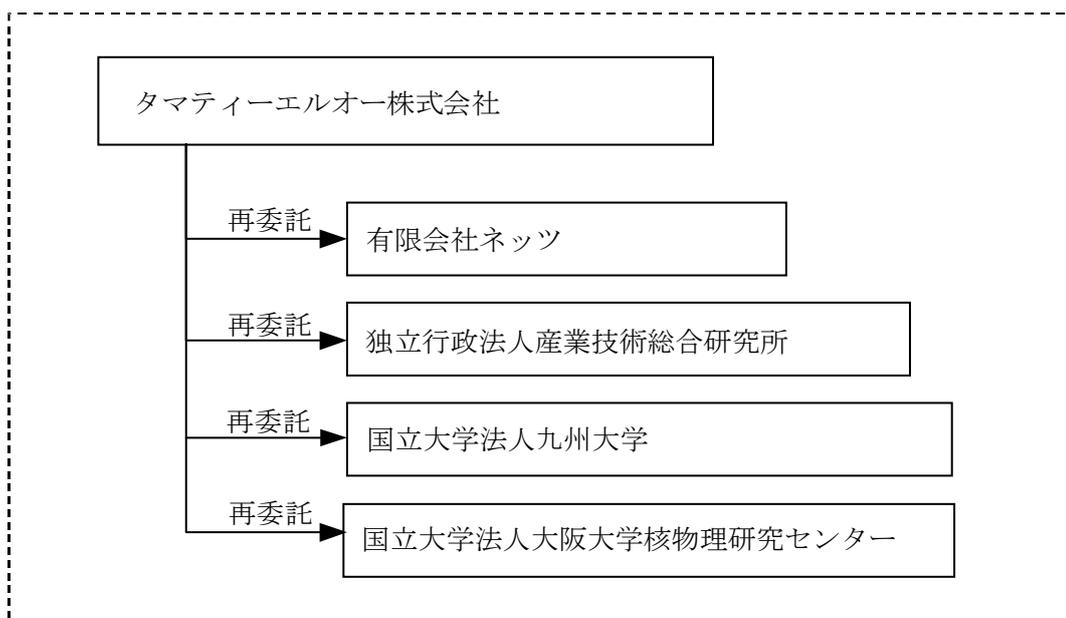
④組合せ試験

当初目標：懸濁液中のナノ磁気ビーズを捕獲回収できることを確認する。

実施結果：200nm の磁気ナノビーズを試験によって捕獲し、回収することが確認された。捕捉率：97.8%、回収率：94.1%と、満足のいく結果であった。

1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）

1-2-1 研究組織（全体）



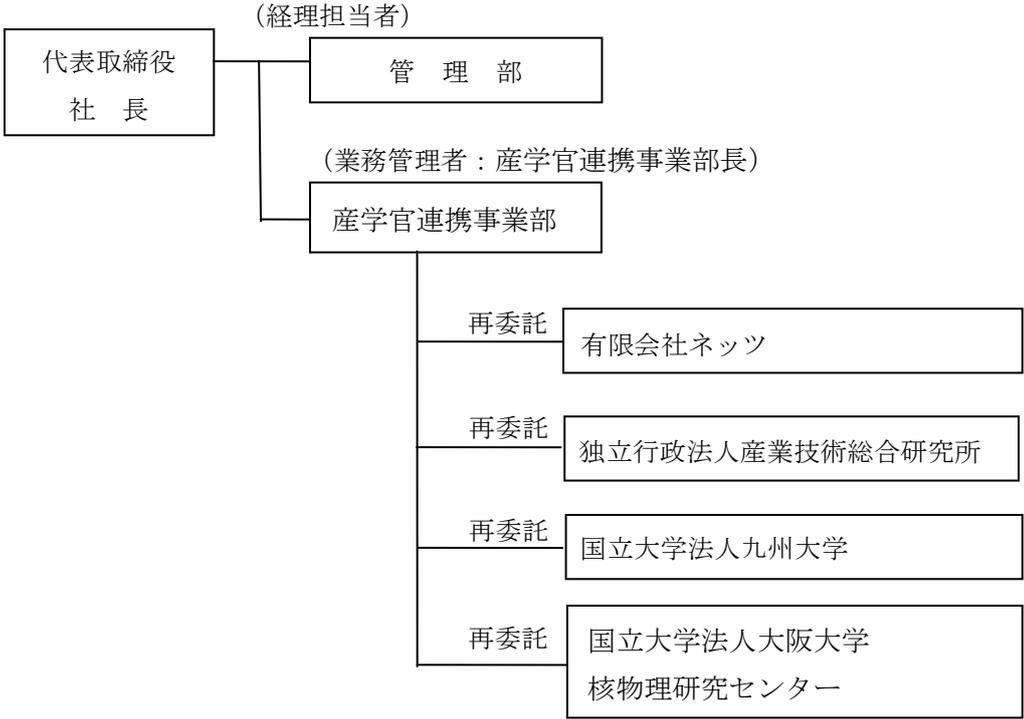
総括研究代表者（PL）
 有限会社ネッツ
 技術顧問 上岡 泰晴

副総括研究代表者（SL）
 独立行政法人産業技術総合研究所
 エネルギー技術研究部門
 主任研究員 淵野 修一郎

1-2-2 管理体制

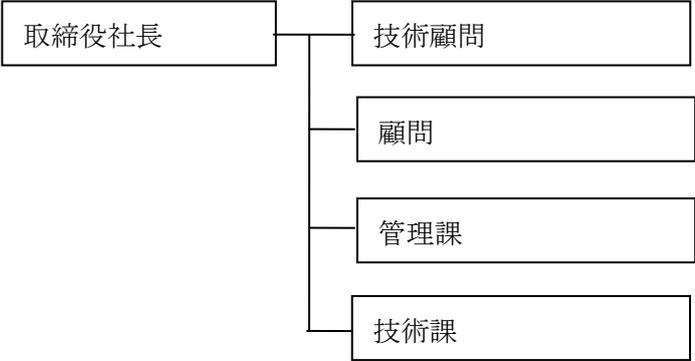
①事業管理機関

[タマティールエルオー株式会社]

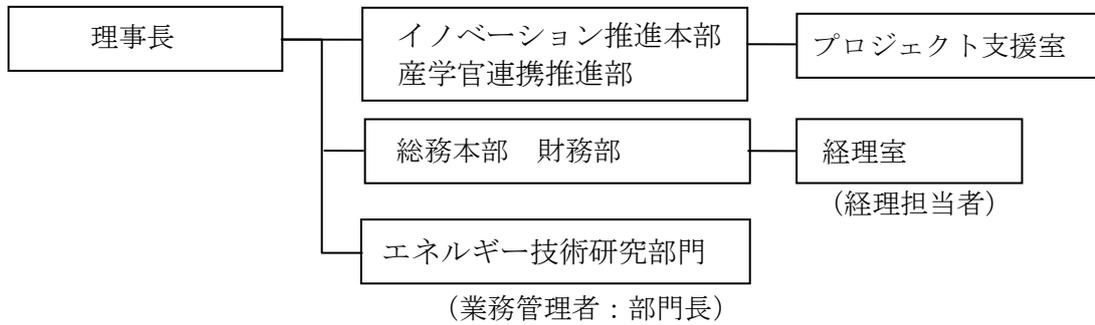


② 再委託先

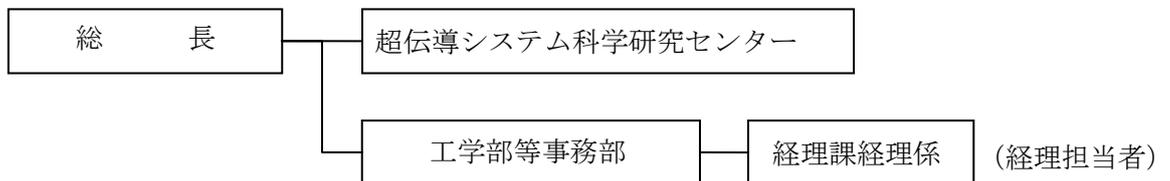
[有限会社ネッツ]



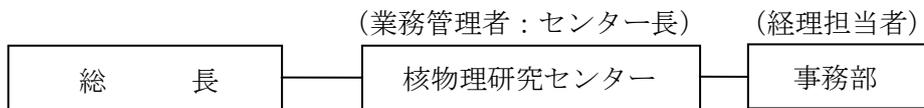
[独立行政法人産業技術総合研究所]



[国立大学法人九州大学]



[国立大学法人大阪大学核物理研究センター]



1-2-3 管理員、研究員、協力者

【事業管理機関】タマティールエルオー株式会社

(管理員)

氏名	所属・役職
武田 隆	産学官連携事業部 調査専門員
中井 恵利子	産学官連携事業部 部員

【再委託先】

(研究員)

有限会社ネッツ

氏名	所属・役職
上岡 泰晴	技術顧問
我妻 洸	顧問
飯塚 倫尋	技術課長
木崎 菜穂子	技術課

独立行政法人産業技術総合研究所

氏名	所属・役職
淵野 修一郎	エネルギー技術研究部門主任研究員
古瀬 充穂	エネルギー技術研究部門主任研究員

国立大学法人九州大学

氏名	所属・役職
柁川 一弘	超伝導システム科学研究センター 准教授

国立大学法人大阪大学核物理研究センター

氏名	所属・役職
植田 浩史	特任助教

【他からの指導・協力者】

(アドバイザー)

氏名	所属・役職	備考
小泉 達雄	住友重機械工業株式会社 理事	
三木 秀夫	田辺三菱製薬株式会社研究本部研究企画部 主幹	
山岸 明彦	学校法人東京薬科大学生命科学部分子生命科学科 教授	
田口 友彦	国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室 准教授	
前之園 信也	国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 教授	平成 24 年 5 月 28 日 から参加

1-3 成果概要

医薬用タンパク質の分離精製を、低コスト、高効率で行う超電導磁気分離装置の開発を行った。高速分離処理を行うための高速励磁・消磁超電導電磁石は、十分な性能を持つ物が設計製作された。また、卓上型装置開発のための超電導電磁石冷凍システムは、高速励磁・消磁超電導電磁石に十分に対応した物が設計製作された。高勾配磁気分離用フィルターは、数値計算と実験により現在入手できる材料を使用し、最適な物を作ることが出来た。開発してきた、これらの装置を組合せて、懸濁液中のナノ磁気ビーズの最終的な回収実験では、磁気ビーズの捕捉率：97.8%、回収率：94.1%と、満足のいく結果となり、今後の量産対応の実用機開発に向けて大きな成果が得られた。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

東京都八王子市旭町9番1号 八王子スクエアビル11階

タマティーエルオー株式会社

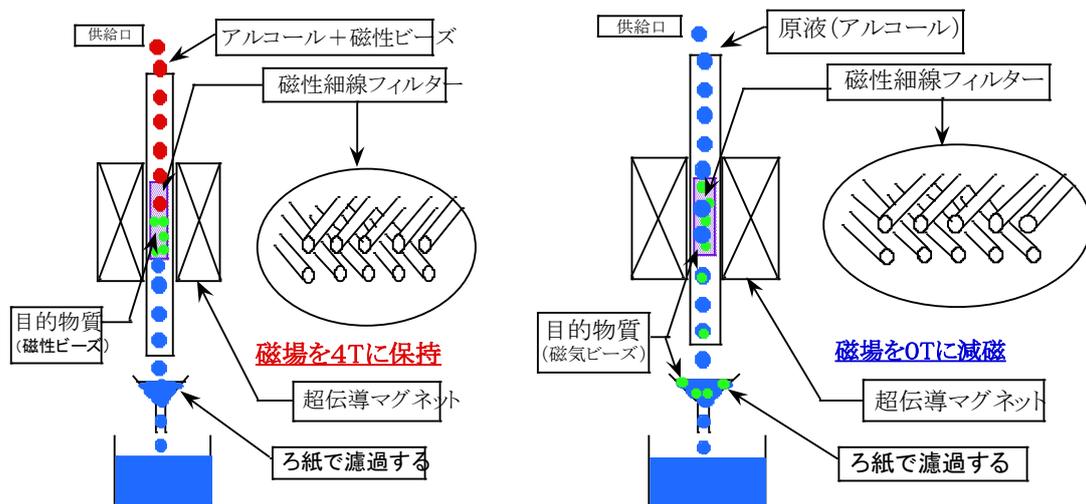
産学官連携事業部長 山県道昭

電話：042-631-1325 FAX:042-649-2269 E-mail: yamagata@tama-tlo.com

第2章 本論

本研究開発に於ける医薬用抗体タンパクの分離精製技術では、強力な磁場を発生できる超電導磁石を使用することによって、数テスラの強力な磁場を発生し、マイクロあるいはナノオーダーの磁気ビーズを使用して、大量かつ効率的に医療用タンパク質の分離精製を行うものである。従来の技術では、液体クロマトグラフィーと同じ原理が使用されていて、原理的に大量の分離精製は困難であり、卓上型のような小型は医薬製造分野においては現実的ではない。

具体的な本研究開発による装置は、抗体タンパクをマイクロ磁気ビーズにアフィニティー物質の MEL-A によって付着させ、溶液と共にパイプ中に流下し、超電導磁石による強磁場中の磁気フィルターによって捕獲する。そして、超電導磁石の電流を止め減磁を行い、さらに磁気ビーズの消磁を超電導磁石で行い、流下させて取り出すものである。なお、磁気ビーズへのタンパク質の付着、脱離はすでに我々で開発しており、特許出願済である。図2-1に本研究開発による磁気ビーズ捕捉過程と回収過程を示した。



原液（アルコール）中に微量に含まれる目的物質（磁気ビーズ）を磁性細線フィルターに捕捉する。

フィルター中に捕捉された微量の目的物質（磁気ビーズ）をろ紙上に回収する。

図2-1 本研究開発による磁気ビーズ捕捉過程と回収過程

磁気分離は、磁性体を磁力によって吸着させて分離する方法であるが、磁気によって吸着されるビーズの質量が小さいと、磁気力が弱くなり、通常の磁石では吸着能力が劣り、効率が非常に悪くなる。従って、永久磁石や常電導電磁石を使用する磁気分離では、ビーズの大きさを 1mm 程度以上にする必要がある。そのため、同じ重量の場合、大きなビーズの方が表面積が小さくなり、表面に付着するタンパクの量が少ない。超電導電磁石を使用すると、小型であるにも関わらず磁場の強さは 10 倍以上になり、ビーズの大きさもマイクロあるいはナノオーダーの大きさのビーズを使用できる。このため、その表面積は百万倍以上となって、付着するタンパク質の量も百万倍以上となる。このため、大量の分離が可能となる。

また、この磁気ビーズには、プロテイン A に比べて各段に安価な大豆油の発酵によって得られる MEL-A を担持させたアフィニティー磁性ナノビーズ（特許出願済）を使用し、各種の医療用タンパクや抗体に選択的に結合させ、精度の高い分離精製を行うことができる。さらに、超電導電磁石を使用したことによって、卓上型の精製装置が実現でき、時間的な慣性が小さな医薬用抗体タンパク質分離精製装置を開発できる。

これらの技術を実現するために解決すべき研究課題を以下に挙げる。

1. 高速分離処理を行う為の超電導電磁石の高速励磁・消磁を可能にする最適設計と開発
2. 卓上型装置開発のための超電導電磁石冷凍システム最適設計と開発
3. 高勾配磁気分離用フィルターの最適設計と開発
4. 医薬用抗体タンパク質の分離精製装置システム化

これらの課題は、本研究開発によって解決し、所定の目標を達成することができた。すなわち、組み合わせ試験によって、大きさ約 200nm の磁気ビーズを懸濁液から 96% の高効率で分離でき、回収率も 94% に達し、目標以上の成果が得られた。分離効率、回収率共に、従来の分離装置に見られない値であり、処理速度も従来装置の十倍以上となった。

2-1 高勾配磁気分離システムの製品化

2-1-1 これまでの研究成果の概要

近年、バイオ・創薬の分野において、マイクロ／ナノビーズを用いた細胞・分子の分離(スクリーニング)技術が日米欧において大きく進歩し、医薬分野で多くの細胞・分子のタンパク質をアフィニティー(Affinity :分子間の親和性)ビーズを用いて分離可能な技術が出来上がりつつあった。アメリカ、ドイツにおいては、早くも2ないし4種類のスクリーニングを自動ロボット化した分析装置が市販され始めている。これらのビーズ技術はターゲットとするタンパク質と特異的に結合するアフィニティー(Affinity)物質をビーズの表面につけることにより、目的とする細胞・分子の分離・精製を行うものである。この表面活性剤については、米国やドイツでは酸化鉄等の表面に各種のタンパク質に特異的に結合するものが開発され、市販されており日本でも購入可能になった。アフィニティービーズを用いた分離技術は反応効率を向上させることが重要で、反応表面積を増大させることが、分離効率向上および作業時間短縮になるため、サイズを小さくすることが課題である。ビーズのサイズを1/10に出来れば、同じ質量のビーズであれば、個数は 10^3 倍になり、微量含有の目的物と結合する確率を飛躍的に大きくし、捕捉反応時間を大幅に短縮することが出来る。現在開発されているアフィニティービーズには、磁性ビーズと非磁性ビーズに大別される。非磁性ビーズはポリマービーズなどの有機系と多孔質シリカビーズなどの無機系に分けられ、サイズを小さくすることは比較的容易であり、すでにナノサイズのアフィニティービーズが開発されている。しかし、これらの非磁性ビーズはターゲットを希釈してカラムに導入し、アフィニティークロマトグラフィーによる親和力を利用する化学技術を応用した分離・精製であるため、ビーズの捕捉に時間が掛かり、処理速度が遅く、また検査・分析用のバッチ処理には適するが、産業応用に必要な高濃度化や高速・大量・連続分離精製には向かない。これに対し、磁性ビーズは物理的磁気力により分離・精製するので高濃度化が容易であり、高速・大量・連続分離精製には向いているため、産業用には磁性ナノビーズによる分離精製技術が囑望される。しかし、現在開発されているものは、永久磁石による高勾配磁気分離で分離・検出するシステムであるため、磁気ビーズを引き寄せる磁気力に限界があり、ナノサイズの磁性ビーズは難しく、少量の分析用だけで、処理量の大きなものに応用される技術は開発されていなかった。我々は医療用たんぱく質のうち特に血清中に微量存在する抗体(免疫グロブリン)の分離・精製に超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離システムを応用する検討を行ってきた。免疫グロブリンは糖を2%含むポリペプチドで、約10~15nm程度のY字型をした分子で、Y字端部のL鎖(Light Chain)先端に抗体に特異的に結合する部位をもつ。グロブリンのこの部位と特異的に結合するアフィニティー物質を磁性ナノ粒子の表面につけることにより、抗体を磁性ナノ粒子の表面に特異的に結合させ、このアフィニティー磁性ナノ粒子を磁気分離技術により捕捉出来ると考えられ、抗体の連続・高速の分離・精製が可能になる。我々は磁性ナノビーズを用いた医療用タンパク質の分離・精製が超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離システムで可能であることを示すための基礎実験を行ってきた。小型冷凍機を採用した伝導冷却式の卓上型小型超伝導電磁石を用いて、最大5Tの磁場を発生させ、電磁石の中心部分には直径

約 26mm の円筒状の室温の空間を持たせ、この空間に内径 20mm 外形 24mm のガラス管を通し、この管の中に直径数ミクロン程度の細線のステンレスウールから成るフィルターを挿入する。このフィルターの直径 8~20 ミクロン程度のステンレス細線の周辺に高勾配磁場を作り出し、固定したい目的物質を含む原液に磁性ナノビーズを混合し、この管に流すだけで、大容量を短時間に高効率で微量含有の貴重な目的物質を捕捉・分離出来る装置である。磁性ナノビーズをこの高勾配磁気力により捕獲・分離できることを試作実験装置で実証することに成功した。その実験装置の概念図を図 2-1-1 に、実験結果を図 2-1-2 に示す。この実験結果は超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離技術により、磁性ナノビーズを捕捉することが可能であることを示すと同時に、磁性ナノビーズを高効率で回収する技術の確立が必要であることを示していた。その後、この技術を実用化するための技術課題の検討を行ってきた。磁性ナノビーズの回収のための超電導マグネットの構造改良とフィルターの交流消磁磁技術の確立、フィルター技術の確立、システムの自動化、抗体等医薬品に重要なタンパク質と特異的に結合するアフィニティー (Affinity) 物質を表面に固定化した磁性ナノビーズの開発などが、今後の研究開発課題として残っていた。

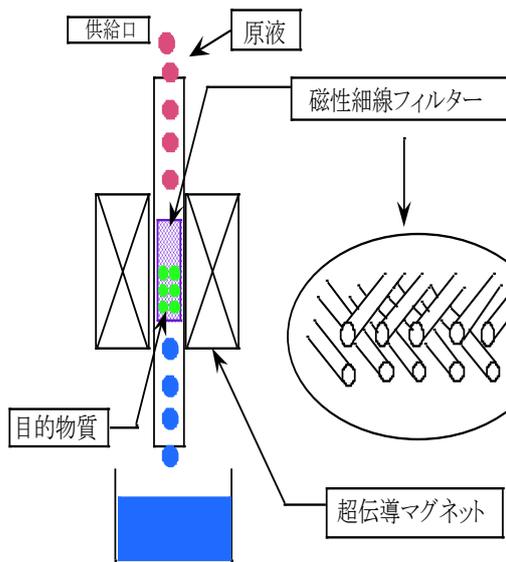


図 2-1-1 実験装置概念図

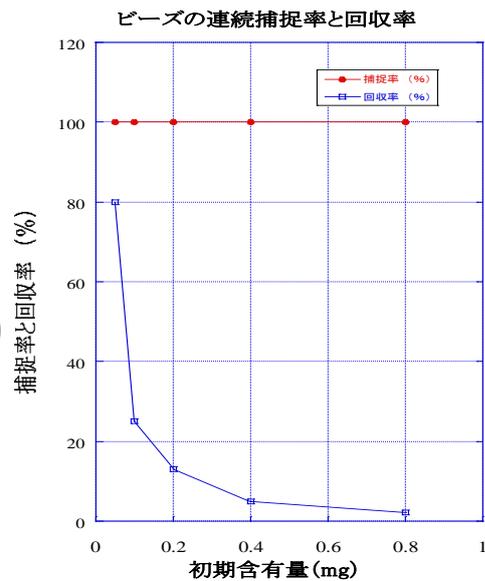


図 2-1-2 磁性ナノビーズの捕捉率と回収率

2-1-2 契約年度の研究成果

本研究に於ける製品化の最終形態のフローを図 2-1-3 に示した。主な構成機器は、冷凍機冷却型超電導電磁石、磁気フィルターを配置したカラムおよび配管弁類であり、これを卓上型にしたキャビネットに組み込んだものである。

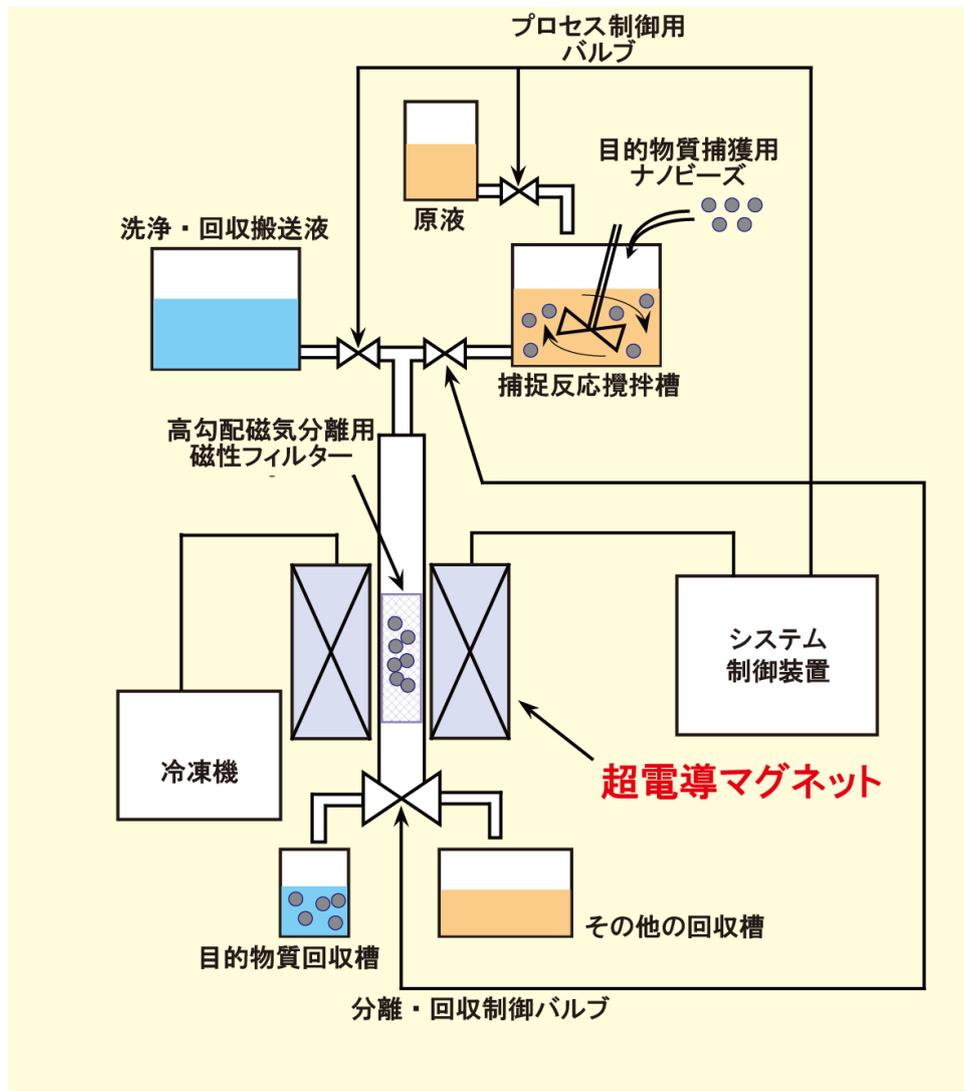


図 2-1-3 医療用タンパク質分離装置の製品化形態

医療用タンパク質分離装置開発の中で行われた、それぞれの研究開発成果を基にし、製品化に向けた設計を行った。超電導電磁石と冷凍システム、高勾配磁気分離用フィルターおよび装置のシステム化の開発成果を取り入れたものである。

図 2-1-4 に設計された医療用タンパク質磁気分離装置の図面と、3D 図を示した。卓上小型装置とするために、冷凍機は横向きに使用して高さ方向が短くなるように工夫している。また、超電導電磁石、消磁回路もキャビネット中に組み込み、装置として一体型とした。冷凍機圧縮機のみが別置きとなる。

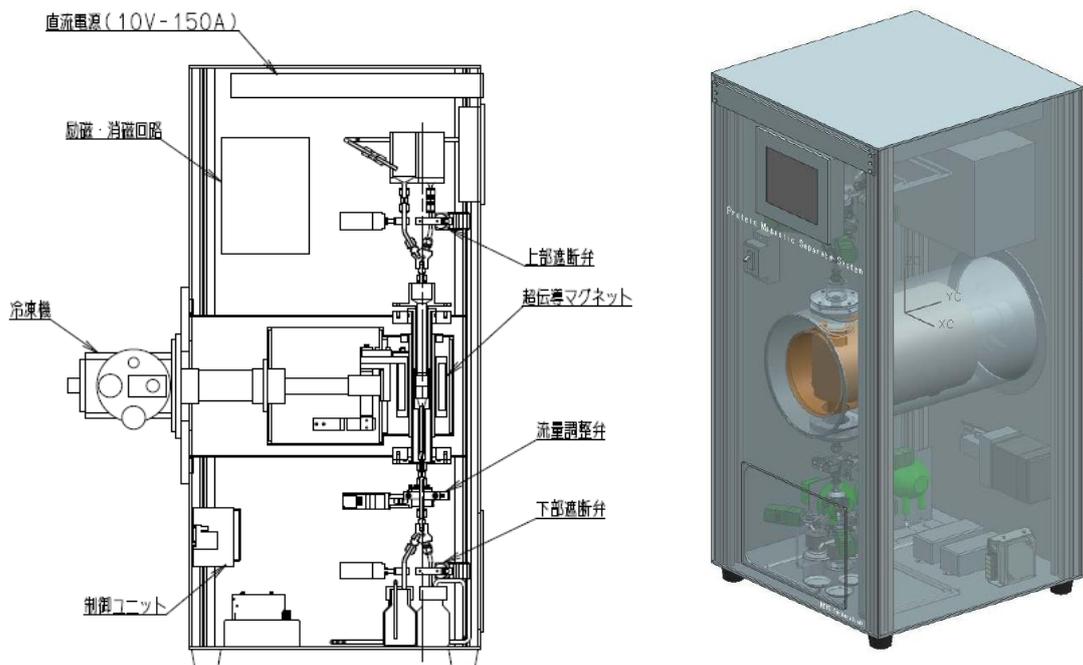


図 2-1-4 製品として設計された医療用タンパク質磁気分離装置

主要な構成機器は、冷凍システムと一体になった超電導電磁石であり、この配置が中心となる。その周囲に、配管バルブ類が設置され、これをコントロールするタッチパネルとシーケンサーが盤面に配置された。磁気フィルターはカラムに設置されて、このカラムが電磁石中に設置される。この他に、原料投入口、磁気ビーズ回収口が設けられる。

自動化された運転フローは 3 つの行程に分かれる。

1. 原料投入と磁気ビーズ捕捉工程
2. 洗浄工程
3. 磁気ビーズ回収工程

この工程が、ポンプ、バルブ、超電導電磁石励磁・減磁、磁気フィルター消磁の組み合わせによって自動的に行われる。

2-1-3 まとめと今後の課題

本研究開発にて開発された装置を製品化するために検討を行い、製品としての装置設計を行った。卓上小型装置とするために、冷凍機は横向きに使用して高さ方向が短くなるように工夫し、超電導電磁石、消磁回路もキャビネット中に組み込み、装置として一体型とした。冷凍機圧縮機のみが別置きとなった。

実際に製品仕様の装置を製作し、運転のし易さ、装置の性能安定性などを検証していくことが今後の課題である。

2-2 高速分離処理を行うための高速励磁・消磁超電導磁石の開発

2-2-1 これまでの研究成果の概要

磁性細線からなるフィルターを用いて高勾配磁気分離により捕捉した磁気ビーズを効率的に回収するためには、磁性フィルターの磁化を取り除く必要がある。そこで、図 2-2-1 に示すような RLC 回路を用いて、磁性フィルターの磁化を除去するための消磁方法を考案した。まず、スイッチ S_2 を開いた状態でスイッチ S_1 を閉じると、電源 E により自己インダクタンス L をもつ超電導マグネットを励磁することができる。ただし、 R_0 はシャント抵抗を表しており、超電導マグネットに流れる電流値を計測する。超電導マグネットに流れる電流を徐々に増加させ、所定の値に到達した後に一定に保持することで、超電導マグネット内部に均一な磁場空間を形成する。このとき、磁性フィルターの周囲には高勾配の磁場が発生しており、近傍を通過する磁気ビーズが捕捉される。その後、超電導マグネットに流れる電流を i_0 まで減少させ、時刻 $t=0$ においてスイッチ S_2 を閉じると同時にスイッチ S_1 を開くと、回路の方程式は次で与えられる。

$$L \frac{di}{dt} + Ri + \frac{1}{C} \int_{-\infty}^t i dt = 0 \quad (t \geq 0) \quad (1)$$

ここで、 R はシャント抵抗 R_0 よりも十分大きな抵抗、 C はコンデンサの静電容量である。当初、コンデンサには電荷が蓄えられておらず、抵抗 R が比較的小さい場合、(1)式の解は

$$i(t) = i_0 e^{-\alpha t} \left(\cos \beta t - \frac{\alpha}{\beta} \sin \beta t \right) \quad \left(R < \sqrt{\frac{4L}{C}} \right) \quad (2)$$

$$\alpha = \frac{R}{2L}, \quad \beta = \sqrt{\frac{1}{LC} - \left(\frac{R}{2L} \right)^2} \quad (3)$$

と求まる。一例として、 $L = 0.257 \text{ H}$, $R = 0.1 \Omega$, $C = 47000 \mu\text{F}$, $i_0 = 25 \text{ A}$ のときの電流波形を、図 2-2-2 に示す。このとき、減衰時定数は $1/\alpha = 5.14 \text{ s}$ 、減衰周波数は $\beta/2\pi = 1.45 \text{ Hz}$ である。図 2-2-2 からわかるように、超電導マグネットに流れる電流は時間とともに正負を繰り返しながら徐々に小さくなるため、磁性フィルターに印加される磁場も同様に振動しながら減衰し、磁性フィルターの磁化を効果的に除去することができる。

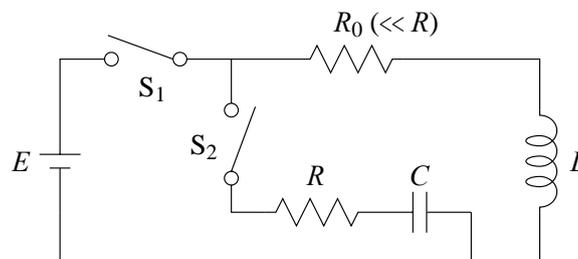


図 2-2-1 RLC 回路を用いた消磁回路

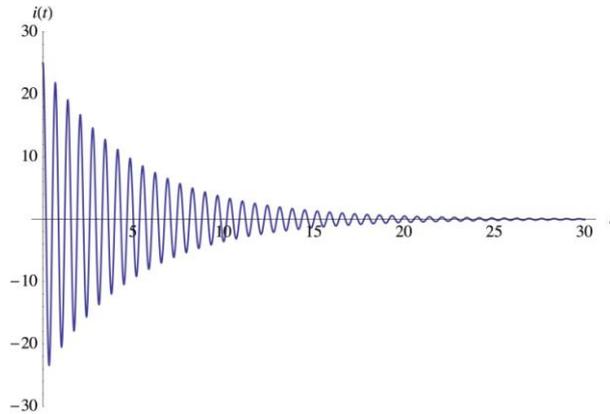


図 2-2-2 消磁時の電流波形の一例

2-2-2 契約年度の研究成果

高勾配磁気分離システム用の超電導マグネットを設計するために、図 2-2-3 に示すような寸法を想定した。中空の室温クリアボアをもつ真空容器内に超電導マグネットを設置し、冷凍機を用いて伝導冷却する。磁性フィルターを配置するために、30 mm 径の室温ボアを確保し、真空容器内側の厚さとマグネット巻線を保持する巻枠の厚さの合計を 15 mm に設定すると、超電導マグネットの内径 $2a_1$ は 60 mm となる。超電導マグネットが作る中心磁場 B_0 を 3 T とし、その均一度を直径 30 mm の球内で 5% 以内としたときに必要な超電導マグネットの外径 $2a_2$ 、長さ $2b$ 、ターン数 N 、電流 I を求める。マグネット巻線用の線材として、表 2-2-1 に示すような NbTi 超電導線材を準備した。線径は 0.642 mm であり、銅の母材中に 636 本の NbTi フィラメントが配置されている。NbTi に対する銅の割合（銅比）は 1.3 であり、ツイストピッチ 70 mm でフィラメントが撚られている。電気抵抗ゼロで流せる最大の電流値である臨界電流は、温度 4.2 K、6, 7, 8 T の磁場中でそれぞれ 279, 217, 146 A である。

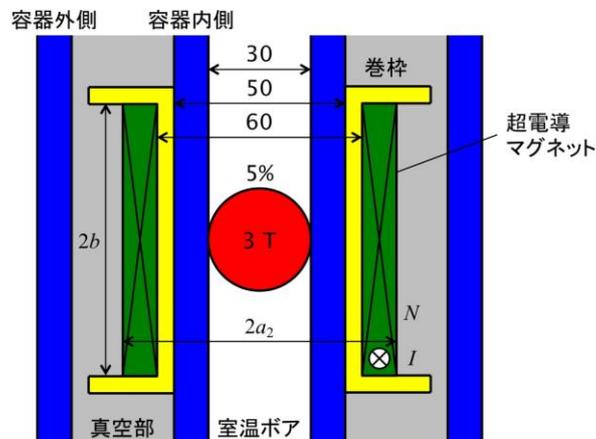


図 2-2-3 超電導マグネットの設計寸法

表 2-2-1 NbTi 超電導線材の諸元

線径	0.642 mm
フィラメント数	636
母材	Cu
銅比	1.3
ツイストピッチ	70 mm
臨界電流 (4.2 K)	279 A@6 T 217 A@7 T 146 A@8 T

表 2-2-2 磁場均一度 5%をもつ超電導マグネットの設計

内径 $2a_1$ (mm)	60	60	60	60
中心磁場 B_0 (T)	3	3	3	3
パッキングファクター λ	0.9	0.9	0.9	0.9
電流 I (A)	60	80	100	120
Fabry 係数 F	0.599	0.450	0.360	0.300
$\alpha = a_2/a_1$	1.665	1.482	1.379	1.312
$\beta = b/a_1$	1.366	1.370	1.369	1.368
外径 $2a_2$ (mm)	99.9	88.9	82.7	78.7
長さ $2b$ (mm)	82.0	82.2	82.2	82.1
総ターン数 N (turns)	4546	3307	2597	2137
線材長 (m)	1142	774	582	466
自己インダクタンス (H)	0.886	0.436	0.257	0.169
負荷率	0.409	0.437	0.464	0.492
臨界電流 I_c (A)	146.6	183.3	215.5	244.0
最大磁場 B_m (T)	7.99	7.48	7.02	6.62

設計した超電導マグネットの諸元を、表 2-2-2 に示す。巻線部に占める線材の割合であるパッキングファクターを 0.9 と仮定し、超電導マグネットに流す電流を 60, 80, 100, 120 A に固定した場合のそれぞれの寸法とターン数を求めた。その結果、超電導マグネットの長さは 82 mm 程度でほぼ一定となった。超電導マグネットに流す電流を大きくすると、中心磁場 3 T を作るために必要なターン数が減少し、マグネット外径も小さくなる。その結果、必要な線材長も短くなり、自己インダクタンスは減少する。負荷直線上の臨界電流に対する通電電流の割合を表す負荷率は半分未満であり、励磁・減磁・消磁の際の温度上昇を考慮して、余裕のある設計となっている。

表 2-2-2 で設計した超電導マグネットが作る磁場分布に関して、100 A の場合の数値計算結果を一例として図 2-2-4 に示す。右図は磁場強度を表しているが、座標原点としたマグネット中心部に 3 T の磁場が発生していることがわかる。また、左図は磁束線分布を表しており、マグネットから少し離れると、原点に置いた z 方向の磁気モーメント m_z が作る磁場とほぼ同じとみなせる。磁気モーメント m_z が作る点 (r, z) のベクトルポテンシャル A_θ 、 r 方向の磁場 B_r 、 z 方向の磁場 B_z 、磁場強度 $|B|$ の解析式はそれぞれ、次のように表される。

$$A_\theta(r, z) = \frac{\mu_0 m_z}{4\pi} \frac{r}{(r^2 + z^2)^{3/2}} \quad (4)$$

$$B_r(r, z) = -\frac{\partial A_\theta}{\partial z} = \frac{\mu_0 m_z}{4\pi} \frac{3rz}{(r^2 + z^2)^{5/2}} \quad (5)$$

$$B_z(r, z) = \frac{1}{r} \frac{\partial(rA_\theta)}{\partial z} = \frac{\mu_0 m_z}{4\pi} \frac{2z^2 - r^2}{(r^2 + z^2)^{5/2}} \quad (6)$$

$$|B(r, z)| = \sqrt{B_r^2 + B_z^2} = \frac{\mu_0 m_z}{4\pi} \frac{\sqrt{r^2 + 4z^2}}{(r^2 + z^2)^2} \quad (7)$$

ただし、100 A の超電導マグネットにおける磁気モーメント m_z の値は

$$m_z = \pi \left(\frac{a_1 + a_2}{2} \right)^2 NI = 1040 \text{ A} \cdot \text{m}^2 \quad (8)$$

である。(8)式を(4)～(7)式に代入すれば、マグネットから離れた位置の磁場を容易に計算できる。(7)式からわかるように、磁場強度は、ほぼ距離の 3 乗に逆比例する。

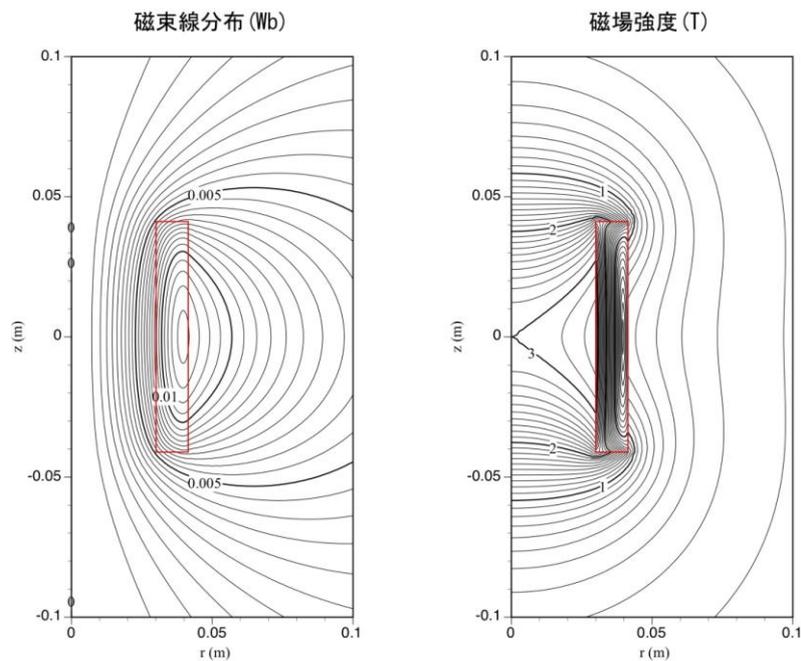


図 2-2-4 超電導マグネット周囲の磁場分布

表 2-2-2 で設計した超電導マグネットに基づいて、表 2-2-3 に示すような 2 個の超電導マグネットを製作した。マグネット巻線部の内径および長さは、ともに 60.0 mm および 82.2 mm である。マグネット A の巻線部の外径は 83.9 mm、ターン数は 2520 である。また、マグネット B の巻線部の外径は 98.5 mm、ターン数は 4311 である。製作寸法の実績から理論的に計算すると、3.0 T の中心磁場を得るために必要な電流値は、マグネット A の場合で 103.4 A、マグネット B の場合で 63.1 A となる。

製作した超電導マグネットの健全性を確認するために、液体ヘリウム（大気圧下の沸点が 4.2 K）を用いて浸漬冷却し、超電導マグネットに電流を通電した。励減磁時の試験回路を図 2-2-5 に、マグネット A の試験結果を図 2-2-6 にそれぞれ示す。準備した電源の関係で、励磁開始直後や減磁終了直前の低電流通電時は CV モードで動作するが、通電電流が大きくなると CC モードで動作する。図 2-2-6 からわかるように、CC モードで動作しているときは通電電流がほぼ一定速度で変化しており、超電導マグネットの両端電圧もほぼ一定となる。この電流変化速度と発生電圧から超電導マグネットの自己インダクタンスを見積ると 0.243 H となり、製作寸法の実績から理論的に計算した値である 0.245 H とほぼ一致する。また、最大 147.4 A（中心磁場 4.5 T 相当）まで通電したが、超電導マグネットはクエンチしなかった。以上のことより、製作した超電導マグネットの健全性を確認することができた。

表 2-2-3 製作した超電導マグネットの諸元

	マグネットA	マグネットB
内径 $2a_1$	60.0 mm	60.0 mm
外径 $2a_2$	83.9 mm	98.5 mm
長さ $2b$	82.2 mm	82.2 mm
総ターン数 N	2520 turns	4311 turns
自己インダクタンス L	0.243 H 0.245 H(計算値)	0.787 H 0.789 H(計算値)
電流 I	103.4 A(計算値)	63.1 A(計算値)

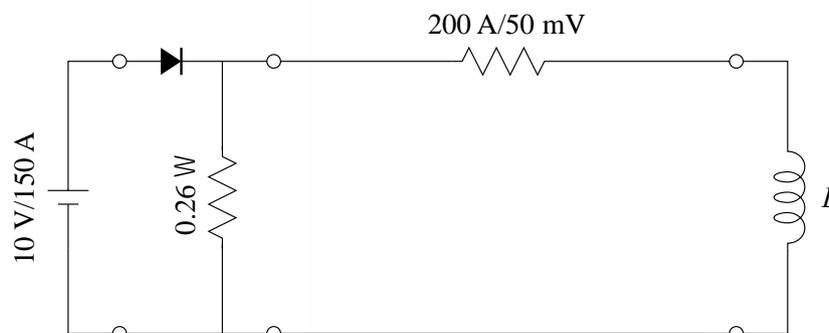


図 2-2-5 液体ヘリウム浸漬冷却時の励減磁試験回路

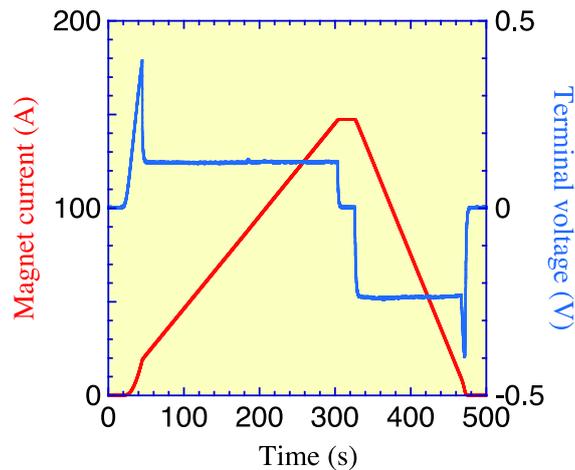


図 2-2-6 マグネット A の励減磁試験結果

次に、別途製作した消磁のための制御ボックスを用いて、図 2-2-7 に示すような試験回路を構成した。図 2-2-7 において、四角で囲った部分が制御ボックスを表している。制御ボックス内には超電導マグネットに直列に 100 A/75 mV のシャント抵抗が接続されるようになっている。また、消磁の際に接続する抵抗の値とコンデンサの容量はそれぞれ、0.11 Ω と 47000 μF である。まず、製作した制御ボックスの健全性を確認するために、マグネット A を液体ヘリウムで浸漬冷却した状態で、制御ボックスを介して最大 100.0 A (3.0 T 相当) まで通電したが、特に問題は発生しなかった。次に、通電電流値を 24.1 A に設定し、制御ボックスを用いて消磁回路を動作させた。結果を、図 2-2-8 に示す。図 2-2-8 より、消磁回路をオンすると、超電導マグネットに流れる電流が時間とともに正負に振動しながら減衰しており、当初の想定通りに動作することが確認できた。また、減衰時定数は 1.52 s、減衰周波数は 1.71 Hz であり、0.32 Ω の抵抗が有効に働いていることが見積られる。これは、制御ボックス内に設置した抵抗値 0.11 Ω よりも大きい、通電のために結線した電流リード等の抵抗が付与されているものと考えられる。

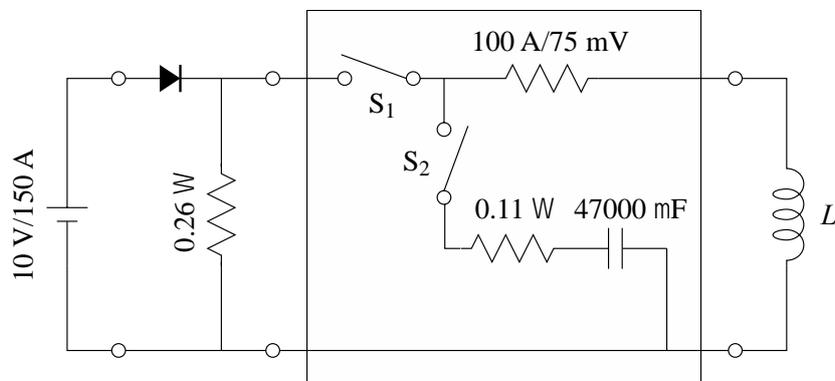


図 2-2-7 液体ヘリウム浸漬冷却時の消磁試験回路

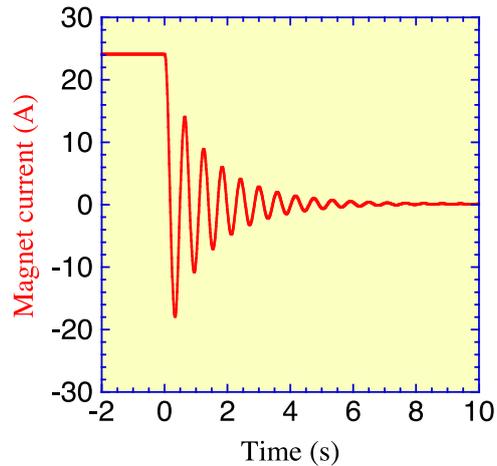


図 2-2-8 マグネットAの消磁試験結果

次に、4 K GM 冷凍機を用いて超電導マグネットを伝導冷却し、励消磁試験を実施した。伝導冷却時の試験回路を図 2-2-9 に示す。電源および消磁用の制御ボックスは、液体ヘリウム浸漬冷却時と同じものを使用した。図 2-2-10 に、マグネット B の励磁試験結果を示す。定格の中心磁場 3.0 T を発生させるために、63.1 A まで電流を増加した後一定に保持した。電源が CC モードに移行すると、励磁速度 0.422 A/s でほぼ一定のマグネット両端電圧 0.332 V を観測した。これらの値を用いてマグネット B の自己インダクタンスを見積ると 0.787 H となり、製作寸法の実績から理論的に計算した値である 0.789 H とほぼ一致する。励磁に要した時間は 150 秒であり、開発目標の 5 分以内に対し、大幅に短縮されている。T1 および T2 は、巻棒およびマグネット側面に取り付けた温度計の出力を表しているが、励磁中の温度上昇は 1 K 未満と非常に小さい。図 2-2-11 に、マグネット B の減磁試験結果を示す。電源が CC モードで動作しているときに、励磁速度 0.635 A/s でほぼ一定のマグネット両端電圧 0.500 V を観測した。これらの値を用いてマグネット B の自己インダクタンスを見積ると、励磁時と同様に 0.787 H となる。減磁に要した時間は 100 秒であり、開発目標の 5 分以内に対し、大幅に短縮されている。減磁時の温度上昇についても、励磁時と同様に、1 K 未満と非常に小さいものとなっている。図 2-2-12 に、マグネット B の消磁試験結果を示す。通電電流値を 10.4 A (中心磁場 0.5 T) に設定し、制御ボックスを用いて消磁回路を動作させた。図 2-2-12 より、消磁回路をオンすると、超電導マグネットに流れる電流が時間とともに正負に振動しながら減衰しており、当初の想定通りに動作することが確認できた。なお、消磁回路の動作時間は、30 秒に設定した。また、減衰時定数は 1.20 s、減衰周波数は 0.88 Hz であり、1.3 Ω の抵抗が有効に働いていることが見積られる。これは、制御ボックス内に設置した抵抗値 0.11 Ω よりも大きい、通電のために結線した電流リード等の抵抗や超電導マグネットの巻線の一部が常電導転移したものが付与されているためと考えられる。消磁時の温度上昇は数 K 程度であるが、時間とともに冷凍機により再冷却され、数百秒待てば超電導マグネットの再励磁が可能な状態となる。

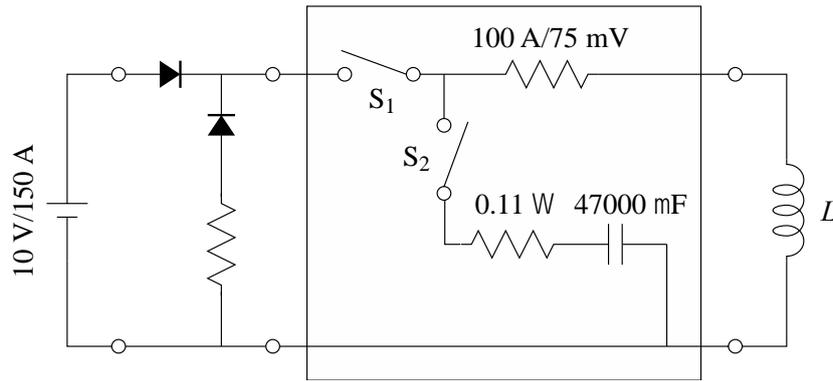
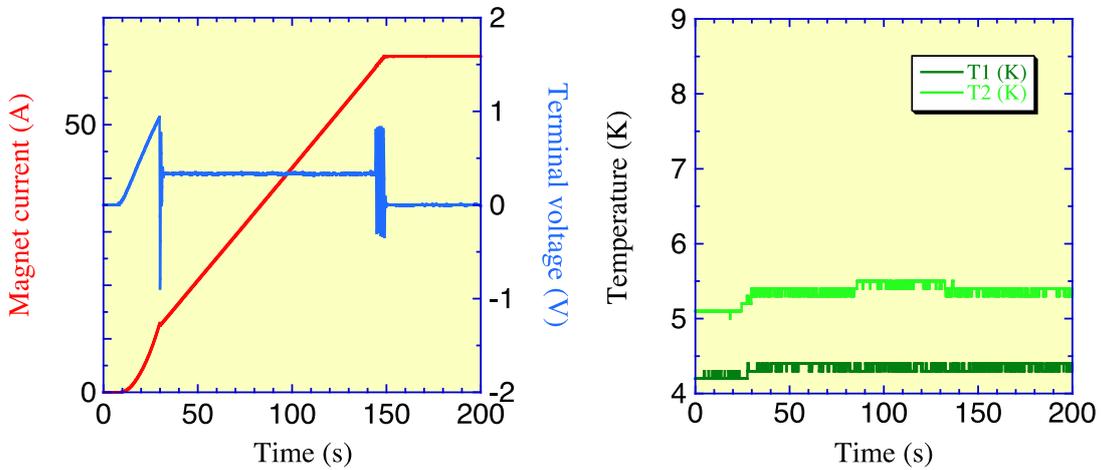


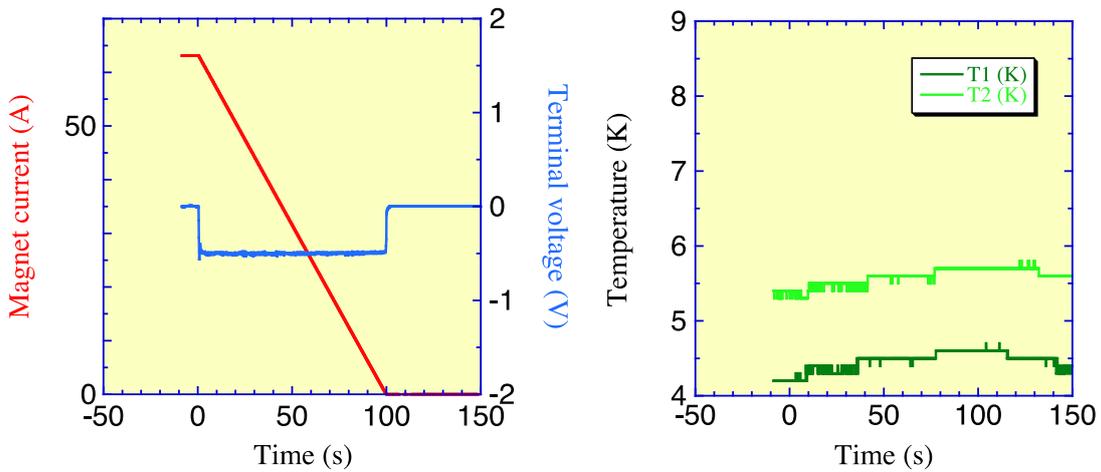
図 2-2-9 伝導冷却時の試験回路



(a) 通電電流と発生電圧の時間変化

(b) 温度変化

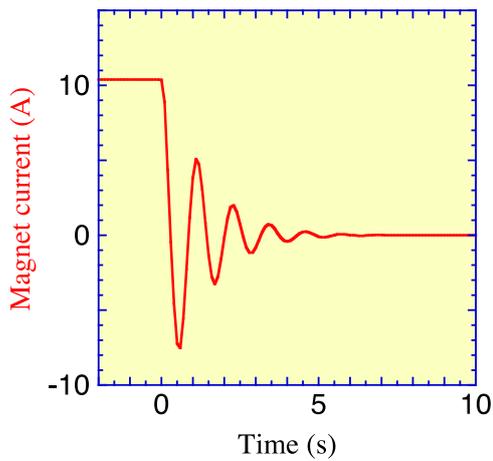
図 2-2-10 マグネットBの励磁試験結果



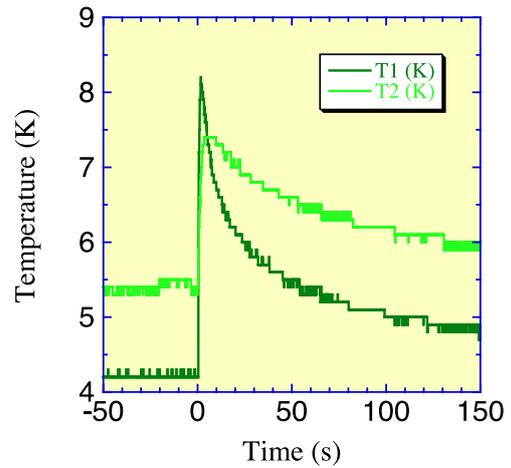
(a) 通電電流と発生電圧の時間変化

(b) 温度変化

図 2-2-11 マグネットBの減磁試験結果



(a) 通電電流と発生電圧の時間変化



(b) 温度変化

図 2-2-12 マグネット B の消磁試験結果

2-2-3 まとめと今後の課題

高勾配磁気分離システム用として、30 mm のクリアボア径をもつ室温空間に 3 T 級の磁場を発生する超電導マグネットを設計、製作、試験した。各種試験の結果、4 K GM 冷凍機を用いた伝導冷却下で 150 秒の励磁時間、100 秒の減磁時間、および 30 秒の消磁時間をそれぞれ達成することができた。今後、製作した超電導マグネットを用いて、高勾配磁気分離システムの実現に向けた基礎データをさらに蓄積していく予定である。

2-3 卓上型装置開発のための超電導磁石冷凍システムの開発

2-3-1 これまでの研究成果の概要

本プロジェクト以前においては、超電導磁石冷凍システムの開発は行っていない。しかしながら高速励磁・消磁が行えない通常仕様の冷凍機冷却型超電導磁石を使用した探り実験に於いて、高勾配磁気分離に適した超電導磁石とその冷凍システムが必要であることが判明している。

これまでの研究成果の結果を検討し、小型高勾配磁気分離装置に適した超電導磁石冷凍システムに要求される事項を挙げることができる。

1. 高速励磁、消磁が行えること
2. 初期冷却時間が短いこと
3. 軽量小型であること

以上の3点であるが、1.の高速励磁・消磁は高勾配磁気分離に必須な要件であり、現在までにこの要件に合う冷凍機冷却型超電導磁石は開発されていない。また、2.や3.の要件についても、卓上型小型の医療用タンパク質磁気分離装置に使う場合に要求される域には達していない。

2-3-2 契約年度の研究成果

これまでの研究成果を基に、「小型高性能冷凍システム設計と試作」、「冷凍システムへの超電導磁石の組み込み」について研究開発を行い、「伝導冷却式超電導磁石の試運転」を行った。図 2-3-1 にクライオスタット内部の俯瞰図を示す。冷凍機、超電導磁石、支持機構、電流リードなどが図示されている。

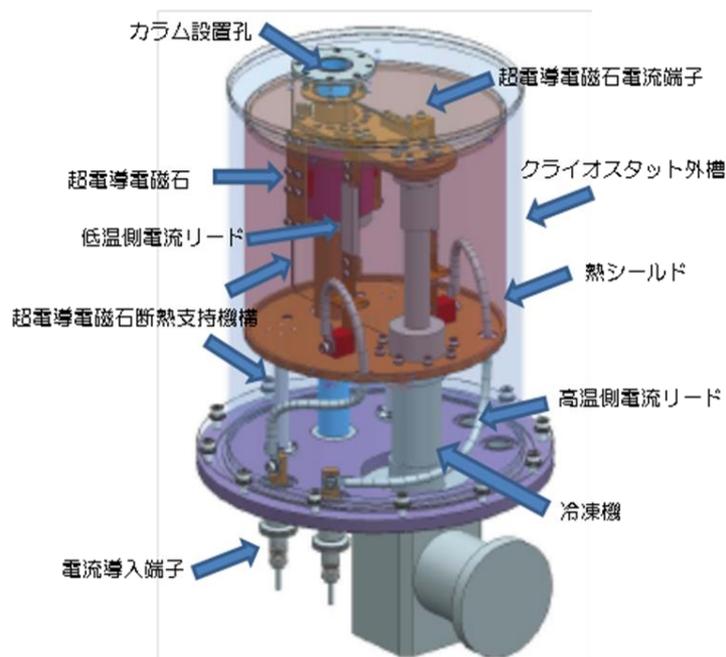


図 2-3-1 クライオスタット内部の俯瞰図

■小型高性能化冷凍システム設計と試作

卓上小型装置開発のためには、以下のことが重要である。

- できるだけ小型の冷凍機を使用する。
- 熱損失を最小にする電流リードの最適設計
- 熱侵入を最小にする支持機構
- クライオスタットの最小化
- システム全体の最小化に向けた最適設計

冷凍機については、市販の冷凍機を使用するが、内部の発熱と侵入熱を考慮して仕様を決定した。採用した冷凍機の仕様は次の通りであり、冷凍能力を示すグラフが図 2-3-2 である。

冷凍機仕様：GM 式冷凍機 冷凍能力：0.5W at 4.2K

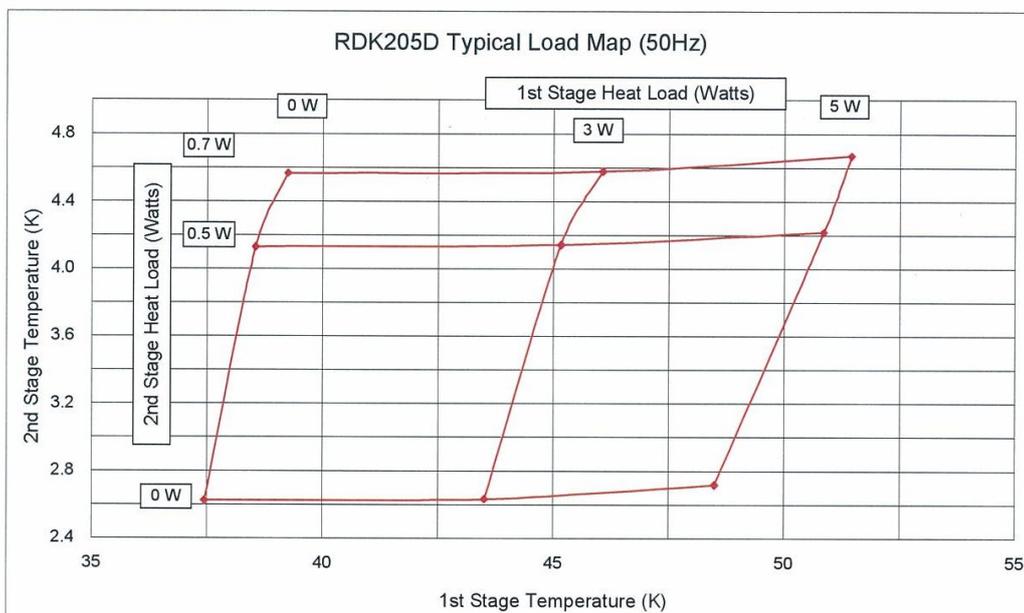


図 2-3-2 冷凍機冷凍能力グラフ

装置小型化のために重要な熱損失を最小にする電流リードの最適設計の検討について、以下に述べる。超電導電磁石の電流値は 3T で 63A であり、電流リードには最大 63A の電流が流れる。また、電流リードはクライオスタット内で、2 段階に分かれている。クライオスタット外槽の電流導入端子から、熱シールド（温度約 50K）までの間と、熱シールドから超電導電磁石端子までの部分である。それぞれに高温側電流リード、低温側電流リードと呼ぶ。低温側電流リードには高温超電導電流リードを使用した。77K 以下では電気抵抗値がゼロであり、77K → 4.2K 間の熱侵入は 2 本で 3mW である。一方、高温側の電流リードに対しては数値解析による最適化が必要である。

外部からの侵入熱は、電流リードの長さに反比例し、太さに比例する。また、材料の熱

伝導率は小さいほどよい。しかしながら、電気抵抗は電流リードの長さに比例し、太さに反比例する。また、材料の電気抵抗は熱伝導率が小さいほど大きい。従って、電流リードに対しては、長さとお太さに関して最適値が存在する。熱伝導による熱侵入と、電気抵抗による発熱を合計し、その合計が最小になる長さとお太さを計算する。これを式で表すと、以下の通りである。Q：合計熱侵入量、ρ：電気抵抗、I：電流値、A：断面積、l：長さ、κ：熱伝導率、Th：高温側温度、Tc：低温側温度。

$$Q = \frac{\rho I^2}{2A} l + \frac{\kappa A (T_h - T_c)}{l}$$

この式から Q の最小値を求めるために、次の基本式を数値解析によって解いたのが、図 2-3-3 である。電流導入線にタフピッチ銅を使用し、電流値 60A で、太さ：φ3mm、長さ：470mm が最小侵入熱になることが分かった。侵入熱は 2W x 2=4W である。

$$\frac{d}{dx} \left(\kappa A \frac{dT}{dx} \right) + \frac{\rho I^2}{A} = 0$$

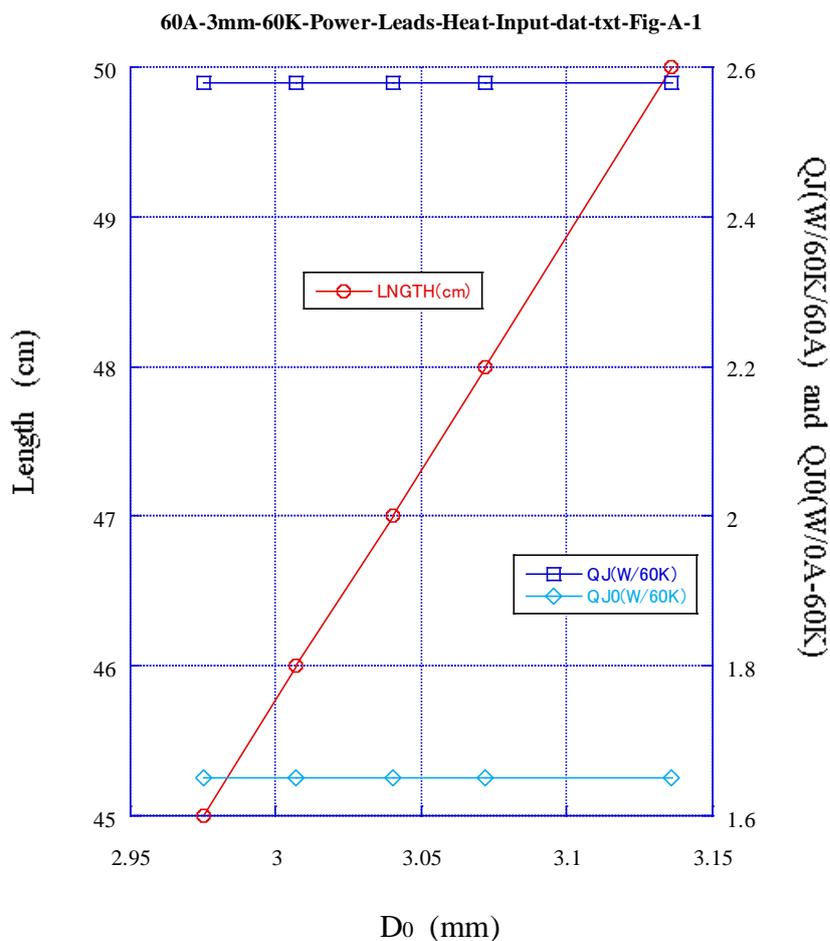


図 2-3-3 電流：60A、太さ：3mm、低温側温度 60K、銅棒の場合の合計侵入熱量

熱侵入を最小にする支持機構に関して検討する部分は、超電導電磁石と熱シールド間の支持機構と熱シールドと外槽間の支持機構である。冷凍機そのものが、超電導電磁石と熱シールドを支持しているため、冷凍機と反対側を支持すれば、十分な構造となる。超電導電磁石と熱シールド間には、FRP製M6のネジ棒1本を設置し、超電導電磁石の支持機構とした。また、熱シールドと外槽間にはFRP製パイプを2本設置し、熱シールドの支持機構とした。支持機構および断熱真空、電流導入リードによる合計の熱侵入量計算結果を表2-3-1に示す。この値が、冷凍機への熱負荷となる。図2-3-2の冷凍機冷凍能力グラフによれば、冷凍機の冷凍能力は、1段（熱シールド部）で5W、2段（超電導電磁石部）で0.5Wが見込まれ、熱負荷以上に冷凍能力があることが分かる。

断熱支持構造：300K->50K	0.02W
50K->5K	5E-3W
断熱真空：300K->50K	0.21W
50K->5K	1.4E-4W
電流導入線：300K->50K	4W
50K->5K	1E-3W

1段への熱：300K->50K	4.2W
2段への熱：50K->5K	6E-3W

表 2-3-1 侵入熱計算結果

クライオスタットの最小化に関しては、小さな冷凍機の採用、断熱支持機構の最適化による支持長さの最小化、そして設計の工夫によるこれらコンポーネントの細密配置化が検討項目となる。冷凍機の採用、断熱支持機構の最適化はクライオスタットの最小化を念頭に置き検討した。その結果はすでに述べたので、残るは設計によるコンポーネントの細密配置である。細密配置は設計において検討を重ねながら最終図面を作成した。その結果は、図2-1-4の製品として設計された医療用タンパク質磁気分離装置に反映している。

実際に製作したクライオスタットは、図2-3-1に示したクライオスタット内部の俯瞰図の通りであり、試作機として、また実験に使用し易い形となっている。図2-3-4に図面と外観写真を示した。試験の結果、目標通りの超電導電磁石冷凍システムが確認された。次に、その結果を示す。

超電導電磁石温度：4.2K

熱シールド温度：60K

達成磁場強度：3T（超電導電磁石に要求された磁界）

0Tから3Tまでの励磁：150秒、減磁：100秒（目標：5分の高速度励磁・減磁）

初期冷却時間：8時間

これらの結果は、従来の冷凍機冷却型超電導電磁石と比較して、時間的慣性の短縮に加え、

操作性、安全性の大幅な性能向上を示す値である。

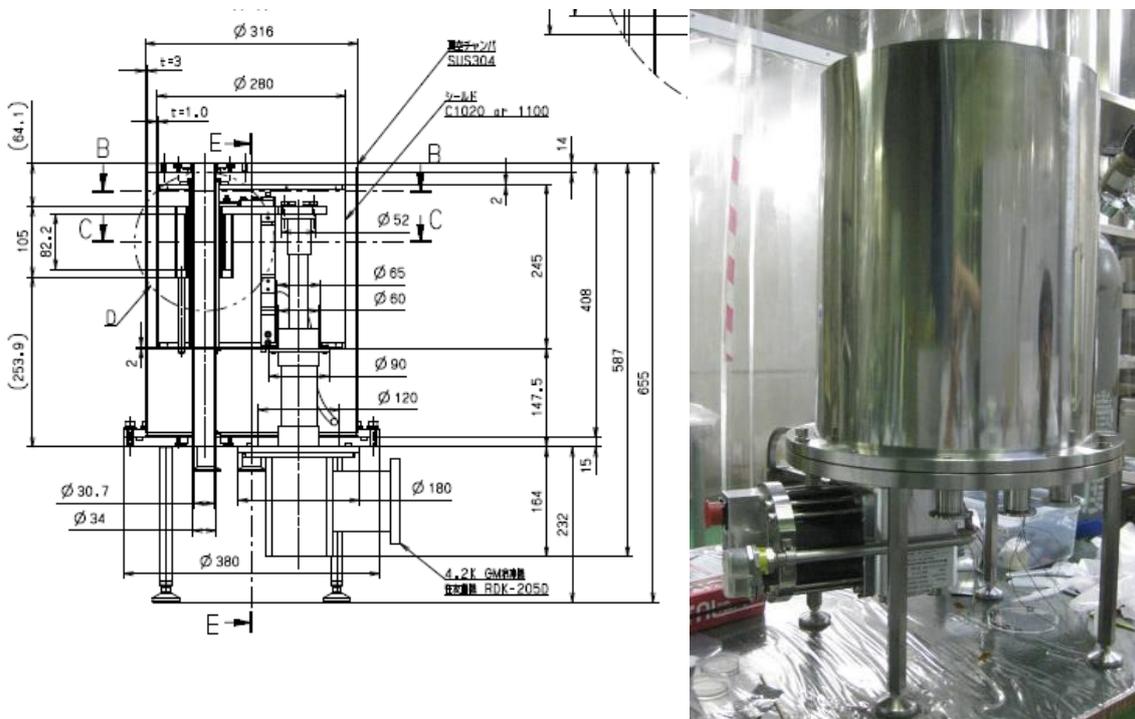


図 2-3-4 試作した冷凍機冷却型超電導電磁石の図面と外観写真

システム全体の最小化に向けた最適設計は、製品仕様の磁気分離装置設計と同時に行い、図 2-1-4 の製品として設計された医療用タンパク質磁気分離装置に示したとおりである。

■ 冷凍システムへの超電導電磁石の組み込み

本課題に於ける開発の要点は、高速励消磁時に発生する熱を速やかに冷却するため伝熱構造と高速励消磁時の渦電流防止構造である。

効果的な伝熱構造としては、可能な限り伝熱経路を短くすること、伝熱断面積を大きくすること、接触抵抗部分を無くすことが重要である。伝熱経路、断面積の決定には設計上で検討解決することができる。接触抵抗を無くすに当たっては、伝熱経路と電気絶縁との関係を良く検討する必要がある。超電導電磁石冷却の最も重要な、超電導電磁石巻き枠と冷凍機コールドヘッドとの間の伝熱板は、巻き枠と一体型のアルミ削り出しとして接触抵抗を無くした。また、電気絶縁が必要な部分については、電気絶縁フィルムを薄くし、電気伝導部分を強く連結した。

また、渦電流防止構造については、超電導電磁石巻き枠を 2 分割し、熱シールドもフランジ部、円筒部を中心まで 2 分割にした。

巻き枠の図と写真を図 2-3-5 に示した。また、超電導電磁石と冷凍機コールドヘッド部

および伝熱板の組み立て写真を図 2-3-6 に示した。2 分割部のスリットや巻き枠と伝熱板の一体化が分かる。

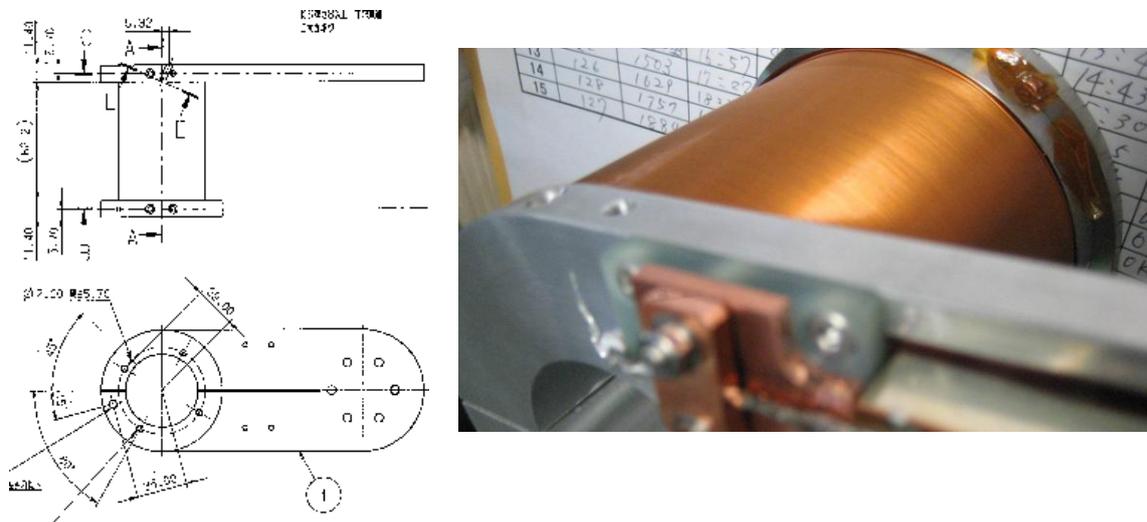


図 2-3-5 超電導電磁石巻き枠と伝熱板の図と写真

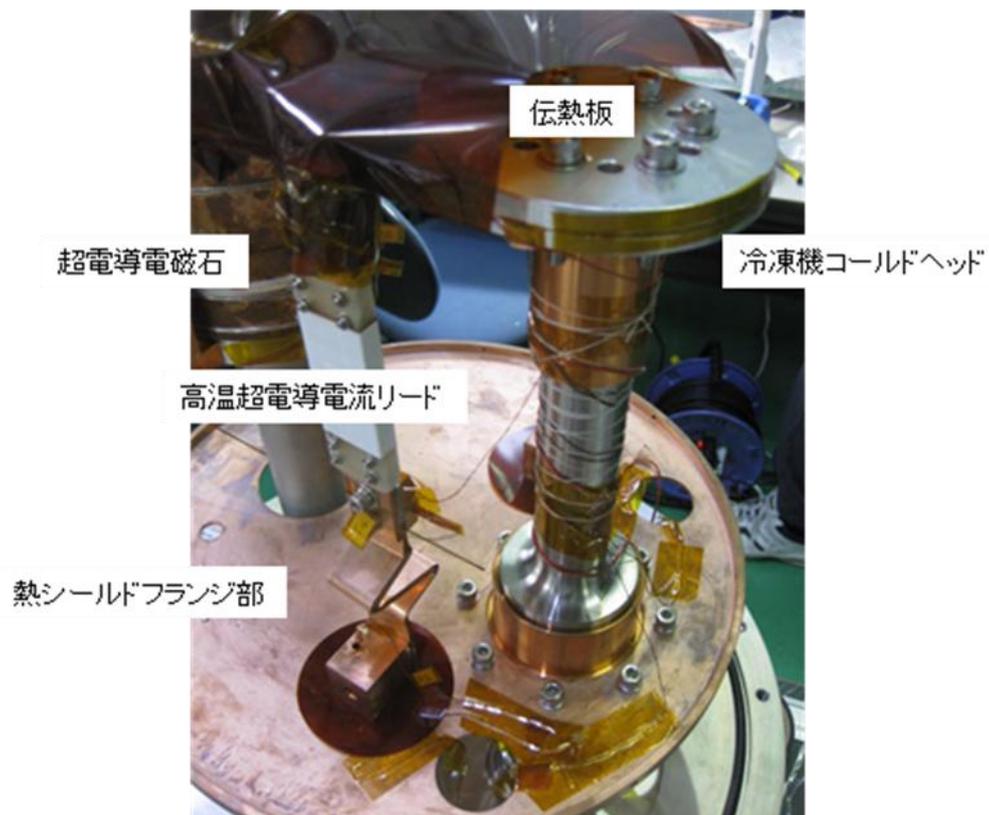


図 2-3-6 超電導電磁石と冷凍機コールドヘッド部および伝熱板の組み立て写真

■伝導冷却式超電導電磁石の試運転

初期冷却時間の測定、超電導電磁石の運転を行い、基本的な性能評価を行った。その結果、先に述べたように、

超電導電磁石温度：4.2K

熱シールド温度：60K

達成磁場強度：3T（超電導電磁石に要求された磁界）

0T から 3T までの励磁：150 秒、減磁：100 秒（目標：5 分の高速励磁・減磁）

初期冷却時間：8 時間

が得られた。これらの数値は、医療用タンパク質磁気分離装置に使用する超電導電磁石の性能として、十分な結果である。図 2-3-7 に初期冷却時間のグラフを示した。温度が順調に低下している状況が分かる。なお、電磁石外側には、コイル表面に電気絶縁のための厚さ 0.1mm のカプトンシートが巻かれ、その外側に冷却のための銅板が固定されている。T2 はこの表面の温度である。

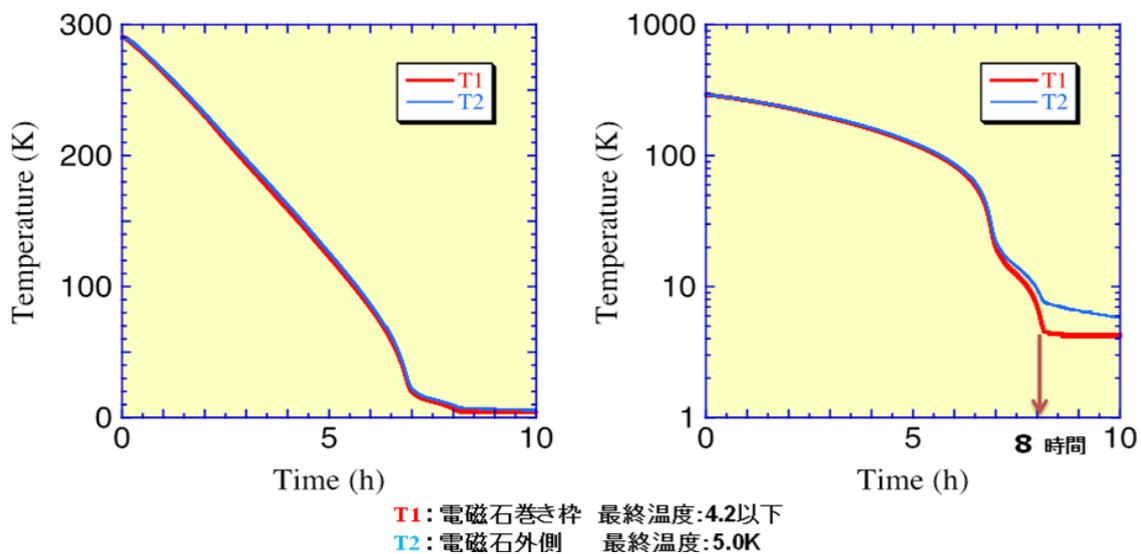


図 2-3-7 初期冷却時間

2-3-3 まとめと今後の課題

冷凍機冷却型超電導電磁石のための小型高性能冷凍システムを設計し、製作を行った。その結果、目標の性能を持った冷却システムが完成した。超電導電磁石を組み込み、運転を行った結果、目標以上の性能が得られた。

今後は、製品化のためのより小型化、運転の自動化とコストダウンが課題となる。

2-4 高勾配磁気分離用フィルターの開発

2-4-1 これまでの研究成果の概要

我々は、医療用たんぱく質の分離・精製に超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離システムを応用する研究を行ってきた。永久磁石を用いた既存技術では、分離できる磁気ビーズの大きさは約 1.5 ミクロン程度以下には出来ないが、超電導マグネットを用いることにより磁性ナノ微粒子を高勾配磁気分離で効率よく分離・精製できることをこれまでに実験的に示した。しかし、磁性ナノ微粒子を高効率に回収するには、フィルターの開発が重要である。磁気フィルターの設計において、捕獲対象の粒子の磁性や粒子径、フィルターの磁性細線の寸法・充填率、磁性細線への粒子の付着など設計・評価すべきパラメータは多数ある。そこで、これまで、我々は超電導マグネットを用いた高勾配磁気分離システムの磁性ナノ微粒子用磁性細線フィルターの検討を行ってきた。

高磁界・高勾配磁気分離の際、磁気ビーズの運動は以下の方程式で記述される。

$$m_p \frac{dv}{dt} = \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{\text{mag}} + \mathbf{F}_{\text{drag}} + \mathbf{F}_{\text{div}} \quad (1)$$

ここで、 m_p は質量、 \mathbf{v} は磁気ビーズの速度、 \mathbf{F}_g は重力、 \mathbf{F}_{mag} は磁気力、 \mathbf{F}_{drag} は流体が磁気ビーズを押し流そうとする力（ドラッグ力）、 \mathbf{F}_{div} は拡散力である。

重力 \mathbf{F}_g は、

$$\mathbf{F}_g = m_p \mathbf{g} \quad (2)$$

与えられ、粒子が小さいほど小さくなる。ここで、 $m_p = 1.0 \times 10^{-5} \text{ ng}$ とすると、 $\mathbf{F}_g \sim 10^{-16} \text{ N}$ となる。

拡散力 \mathbf{F}_{div} は、

$$\mathbf{F}_{\text{div}} = \frac{kT}{2r_p} \quad (3)$$

与えられる。 k はボルツマン定数、 T は温度、 r_p は磁気ビーズの半径である。この力は、粒子が小さいほど大きく、温度が高いほど大きくなる。 $k = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ 、 $r_p = 50 \text{ nm}$ 、 $T = 300 \text{ K}$ とすると、 $\mathbf{F}_{\text{div}} \sim 10^{-13} \text{ N}$ となる。

流体が磁気ビーズを押し流そうとする力 \mathbf{F}_{drag} は、

$$\mathbf{F}_{\text{drag}} = 6\pi r_p \eta (\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_p) \quad (4)$$

ここで、 \mathbf{v}_f は流速、 \mathbf{v}_p は粒子の速度、 η は流体の粘性率、 r_p は磁気ビーズの半径である。この力は、粒子が小さいほど小さく、流速が速いほど大きくなる。 $r_p = 50 \text{ nm}$ 、 $v_p = 0.5 \text{ mm/s}$ 、 $\eta = 1.1 \times 10^{-3} \text{ Pa s}$ とすると、 $\mathbf{F}_{\text{drag}} \sim 10^{-12} \text{ N}$ となる。

磁気分離をするためには、磁気力 \mathbf{F}_{mag} が、重力 $\mathbf{F}_g \sim 10^{-16} \text{ N}$ 、ドラッグ力 $\mathbf{F}_{\text{drag}} \sim 10^{-12} \text{ N}$ 、拡散力 $\mathbf{F}_{\text{div}} \sim 10^{-13} \text{ N}$ よりも大きくなる必要がある。つまり、 10^{-12} N を超える磁気力が必要と

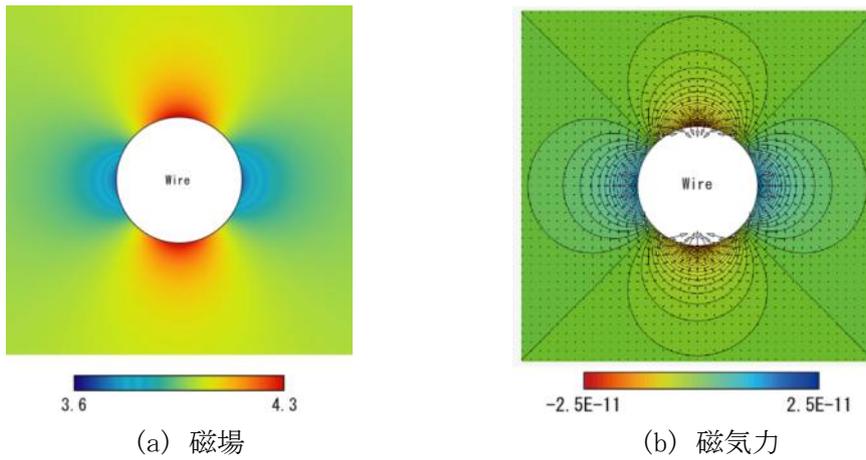


図 2-4-1 円形断面形状の磁性細線周囲の磁場および磁気力分布

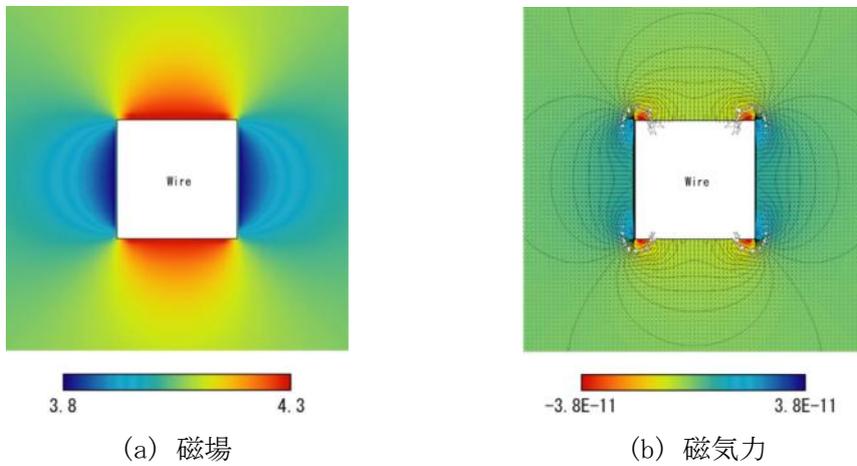


図 2-4-2 四角形断面形状の磁性細線周囲の磁場および磁気力分布

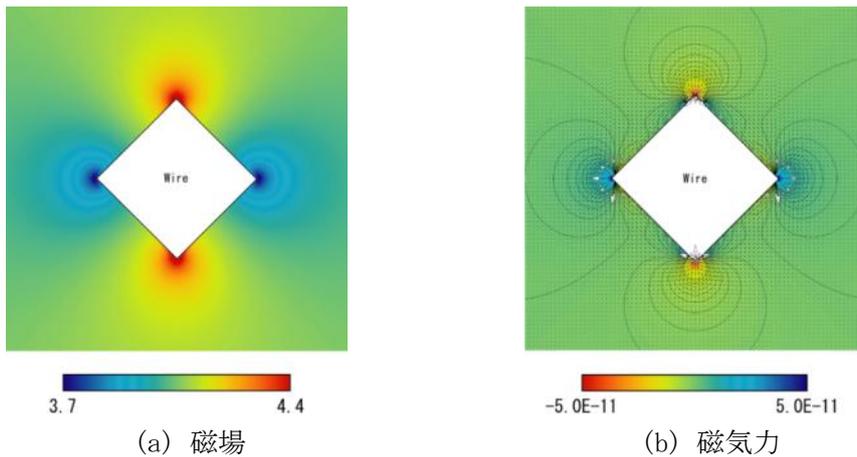


図 2-4-3 菱形断面形状の磁性細線周囲の磁場および磁気力分布

なる。磁気ビーズが受ける磁気力 F_M は外部磁場が十分大きい場合、次式で表される。

$$F_{\text{mag}} = V_p M_S \nabla H \quad (5)$$

ただし、 V_p は磁気ビーズの体積、 M_S は磁気ビーズの飽和磁化、 H は磁気ビーズが置かれている磁場の大きさである。

これまでに基礎検討として、フィルターを構成する磁性細線の断面形状・寸法、配置間隔をパラメータとしてフィルター周囲の磁場分布を有限要素法や境界要素法による磁場解析によって求め、孤立した微細粒子1個にはたらく磁気力を評価した。フィルター用細線の断面形状を円形、四角形、菱形として、SUS細線の直径あるいは一辺を20 μm とし、磁場を3.0 Tとして径100 nmの磁気ビーズ1個にはたらく磁気力を計算した。ただし、 M_S は0.1 T、 v_p は0.5 mm/s、 η は 1.1×10^{-3} Pa sとした。

磁場および磁気力分布の計算結果を図2-4-1、図2-4-2、図2-4-3に示す。細線の断面形状が円形の場合は、磁気ビーズの捕獲領域（吸引力がはたらく範囲）は細線の上下に広がる。一方、細線の断面形状が四角形、菱形の場合は、磁気力は角に集中している。これまでの検討では径100 nmの磁気ビーズに対して、20 μm の細線でも磁気分離が十分可能で、磁気力分布の広がり方を考慮すると、円形断面の細線がフィルターの設計では有望との結果が得られている。

2-4-2 契約年度の成果

高勾配磁気分離用フィルターの最適設計を行うためには、フィルター周辺の詳細な磁場解析と流体解析により、磁気ビーズの挙動を把握し、捕獲率を高めたフィルターの設計技術を確立する必要がある。そして、フィルターを構成する磁性細線の材質、形状、寸法、配置によって磁気ビーズの捕獲率が大きく変わる。これまでの磁気力の解析結果によると、細線表面では、反発力と吸引力が発生し、近傍の細線との相互作用によって、磁気ビーズが、フィルター上に磁気的に捕捉される。また、比表面積を多くし、抗体タンパクの分離量を増大させるため、磁気ビーズはマイクロあるいはナノオーダーの大きさであるので、磁気力を大きくする必要がある。そのためには磁場を大きくし、磁気フィルターによって高勾配磁場を発生しなければならない。そこで、その捕捉効率を上げるためのフィルター構造の解析を行う必要がある。3 T程度の磁場を超電導電磁石によって発生し、より大きな磁気力が発生する磁気フィルターの周囲の磁界解析を行い、本装置への適否評価を行った。

表2-4-1、図2-4-4に我々が想定しているフィルターの構造を示す。今回検討したフィルターは、市販されている構造に基づいたもので、丸細線を縦と横が一定の間隔を保ち、一本ずつ交互に交わった最も基本的な織り方である平織したものである。実際の実験では、このフィルターを複数積層する。

図2-4-5に印加磁場3.0 Tの際のフィルター周囲の磁気力の分布を示す。また図2-4-6は、フィルター断面の磁気力分布である。前述したように、磁気力は 10^{-12} Nを超える必要がある。図2-4-5、2-4-6では 10^{-12} N以上の磁気力を赤で示している。細線が交差する場所で磁場が強くなり、その周囲で大きな磁気力が発生していることがわかる。また、メッシュが細かいほど、細線の径が小さくなるため、磁気力が大きくなり、メッシュの開口部に磁気力が広がって分布する。今回の計算結果によれば、いずれのメッシュも十分な磁気力が発生することがわかった。

表 2-4-1 フィルターの諸元

メッシュ*	線径 (μm)	開き (μm)	開孔率 (%)
150	60	109	41.6
200	50	77	36.8
250	40	62	36.9
350	30	43	34.7

※ 網 1 inch (2.54cm) 当りの網の目の数

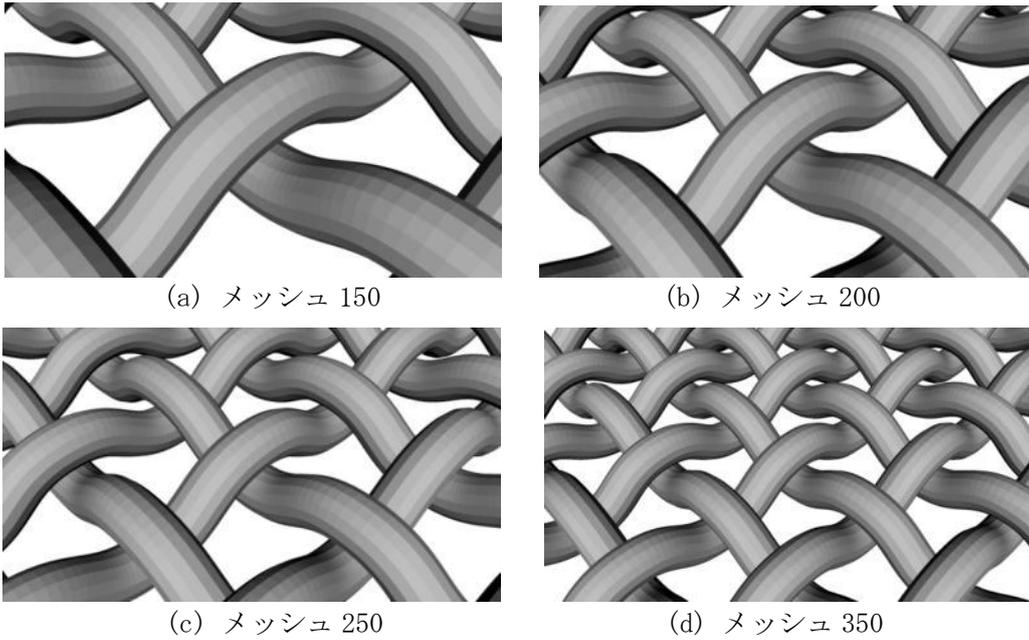


図 2-4-4 フィルターの構造図

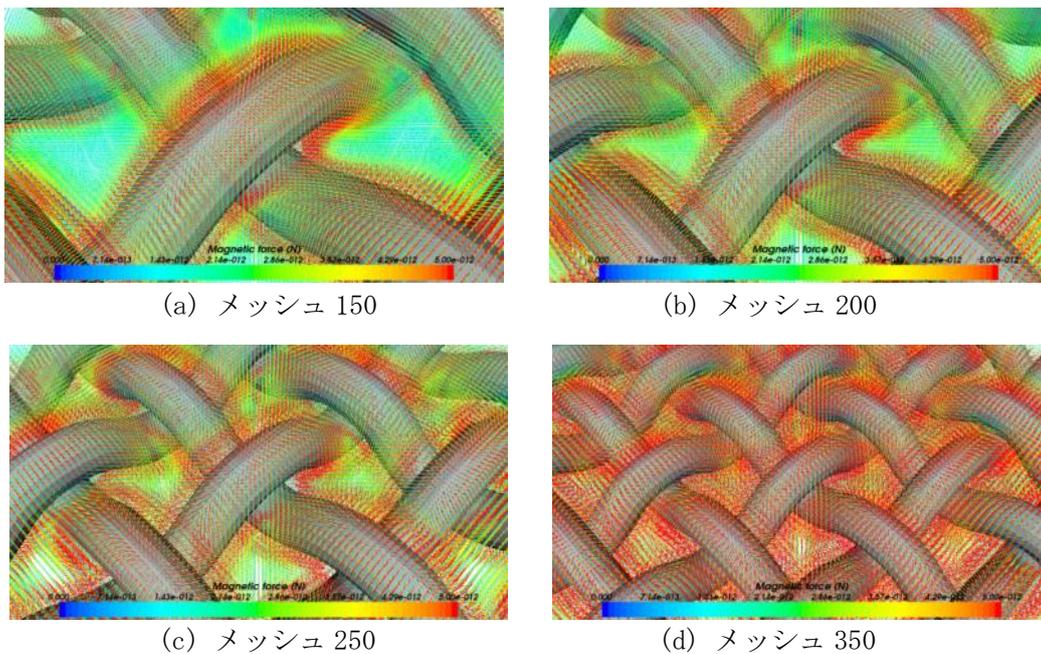


図 2-4-5 フィルター周囲の磁気力分布

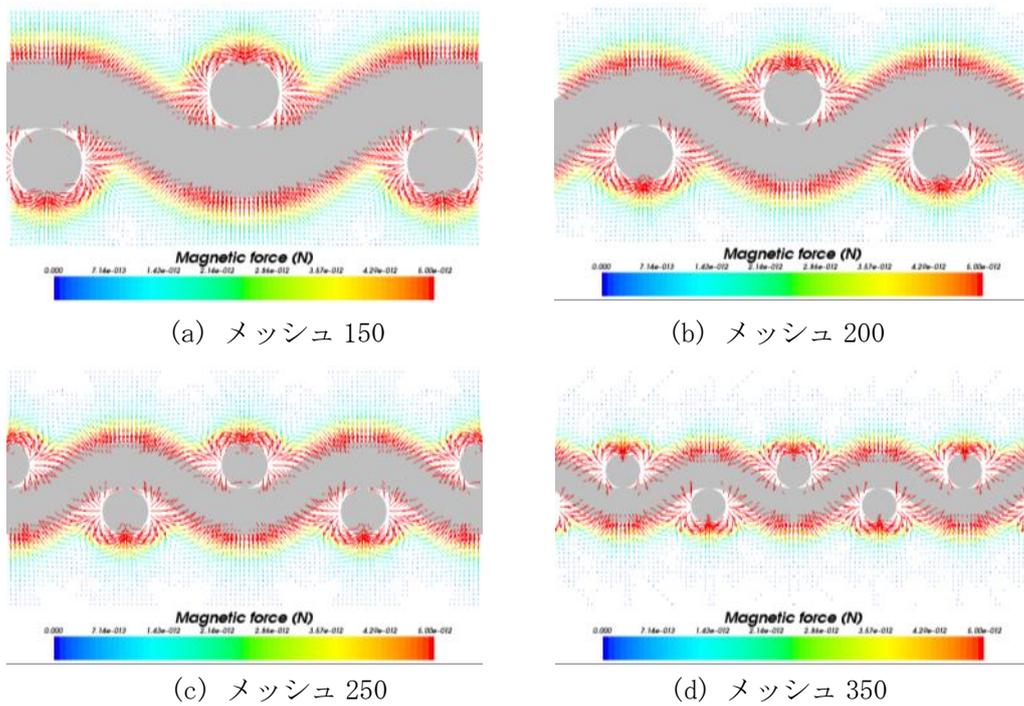


図 2-4-6 フィルター周囲の磁気力分布

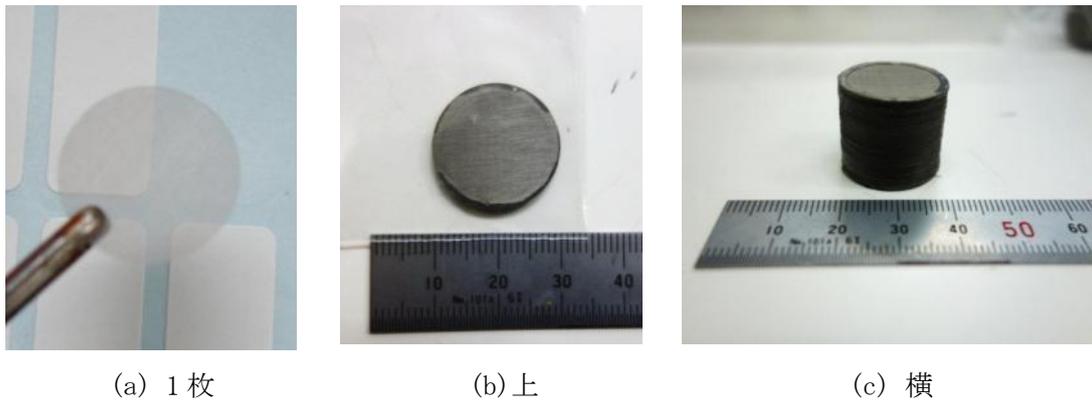


図 2-4-7 実験に使用したフィルター（メッシュ 350、100 枚積層）

捕捉効率向上のためには、フィルターは出来るだけ細い磁性細線で作る必要がある。以上の結果に基づいて、メッシュ 250、350 のフィルターを用意し、積層したものを磁気分離装置に使用することとした。フィルターを図 2-4-7 に示す。

2-4-3 まとめと今後の課題

高勾配磁気分離システムに用いるフィルターの磁場および磁気力解析を行った。今後、製作した高勾配磁気分離システムを用いて、メッシュ粗さ、フィルターの積層間隔をパラメータに、基礎データをさらに蓄積していく予定である。

2-5 組合せ試験

2-5-1 契約年度の研究成果

本プロジェクトで研究開発・試作を行った結果を、磁気分離装置の形態に組み合わせた装置を製作した。図 2-5-1 に装置の写真と 3D 図を示した。冷凍機冷却型超電導電磁石をほぼ中央に配置し、その中に磁気フィルターカラムを設置、上部から原料溶液、回収用液、洗浄液を工程によって導入する。下部からは、原料廃液、回収液、洗浄液が流出する。各系統にポンプがあり、バルブと共に連動して作動する。キャビネット前面のタッチパネルによって自動運転、手動運転が選択できるようにしている。

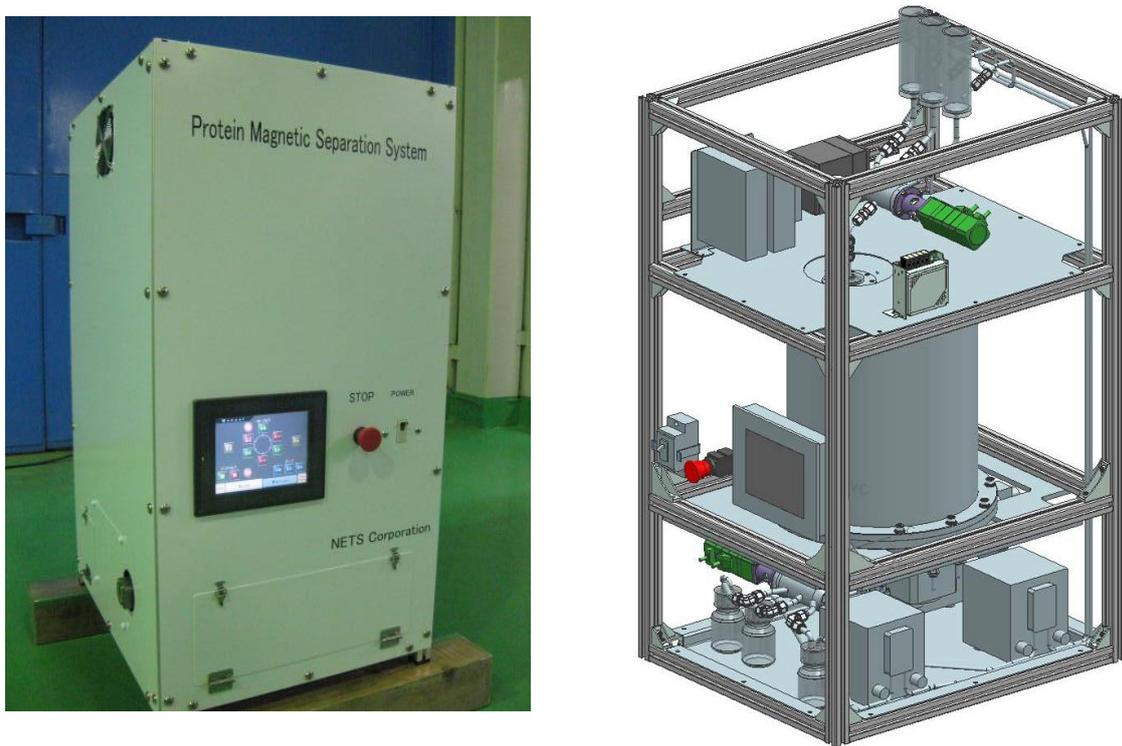


図 2-5-1 組み合わせ試験に使用した医療タンパク質磁気分離装置の写真と 3D 図

この装置によって試験を行った結果、大きさ約 200nm の磁気ビーズを懸濁液から 98% もの高効率で分離でき、回収率も 94% に達し、目標以上の成果が得られた。図 2-5-1 に溶媒が純水の場合の磁気ビーズ分離試験結果を示した。1 回の捕捉で 98% であり、回収は 1 回の消磁、洗浄とゼロ磁場を併せて 64% である。2 回目、3 回目の消磁洗浄を合わせると 94% となる。

組み合わせ試験によって得られた結果は、実用に供することができるほどのものである。この結果は、今後の医療用タンパク質磁気分離装置の製品化の基本的な技術となり、製品としての装置はごく短期間で設計製作が可能であると思われる。

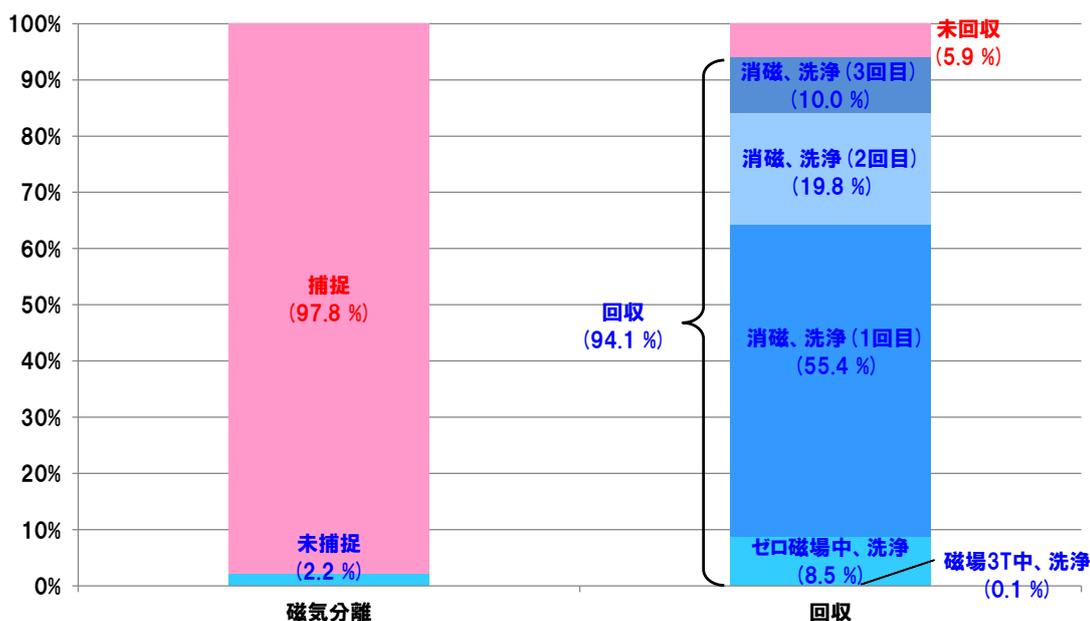


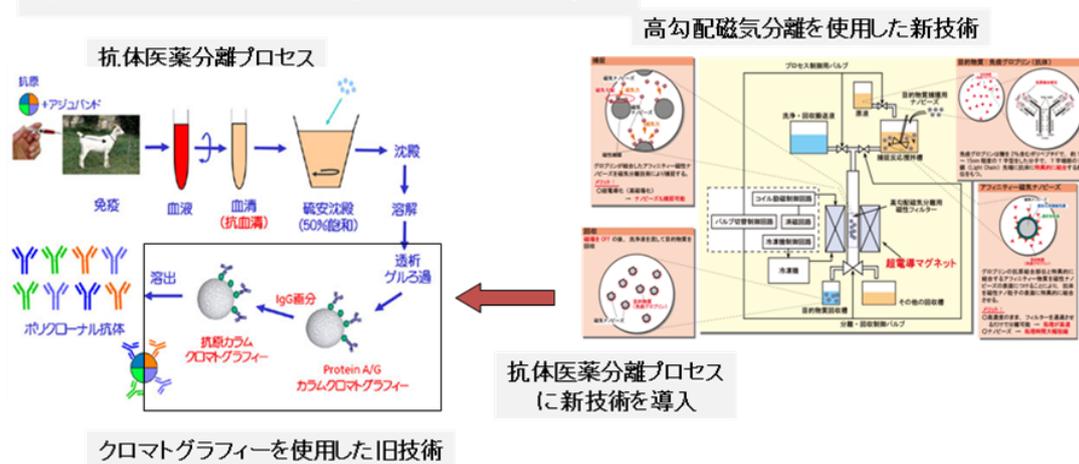
図 2-5-2 磁気ビーズ分離試験結果 (溶媒：純水)

第3章 全体総括

3-1 研究開発成果

組み合わせ試験によって、医療用タンパク質磁気分離装置のプロトタイプが完成した。その結果、実際の製品化での課題の抽出が行われ、製品化は容易である。また、装置製作のノウハウ獲得が同時に行われ、事業化時の生産技術は十分に獲得されている。従って、実際の製品開発を経て販売可能まであと1~2年の短期間で実現することが可能である。

新技術の抗体医薬分離プロセスへの導入



抗体医薬分離プロセスに高勾配磁気分離を使用した新技術を導入し、大量、高速、高精度な抗体医薬分離を低コストで行う。

図 3-1-1 磁気分離装置の抗体医薬分離プロセスへの導入

図 3-1-1 に磁気分離装置の抗体医薬分離プロセスへの導入スキームについて示した。現在のクロマトグラフィー分離による方法に比較して、装置価格が 1/2 以下となり、分離コストは 1/30 以下。また、分離速度は、従来の装置が卓上型程度の大きさで、数 μg / 40 分であり、新技術では同程度の大きさの卓上型で数百 μg 、あるいは数 mg / 時間の分離速度が見込まれる。さらには、従来分離精製困難であった IgA、IgE、IgY の分離精製が可能となる。市販価格 1 千万円以下も本研究開発によって非常に現実的なもの他なった。

3-2 研究開発後の課題・事業展開

抗体医薬市場は、年率 20% の勢いで増大しており、大手医薬品メーカーが抗体医薬開発に注力している。これまでの市場調査により、この分離精製装置の有効性が大手医薬品メーカーによって認められ、その市場規模も抗体医薬市場に比例して拡大する予想である。(図 3-2-1 に抗体医薬の国内市場規模と、世界市場推移と予想を示した。) 各社 10 台以上のニーズを期待しており、現在のところ、卓上型のもので、世界市場 200 台以上が見込まれる。国内シェア 50% を目指し、海外への拡大を重視する戦略である。

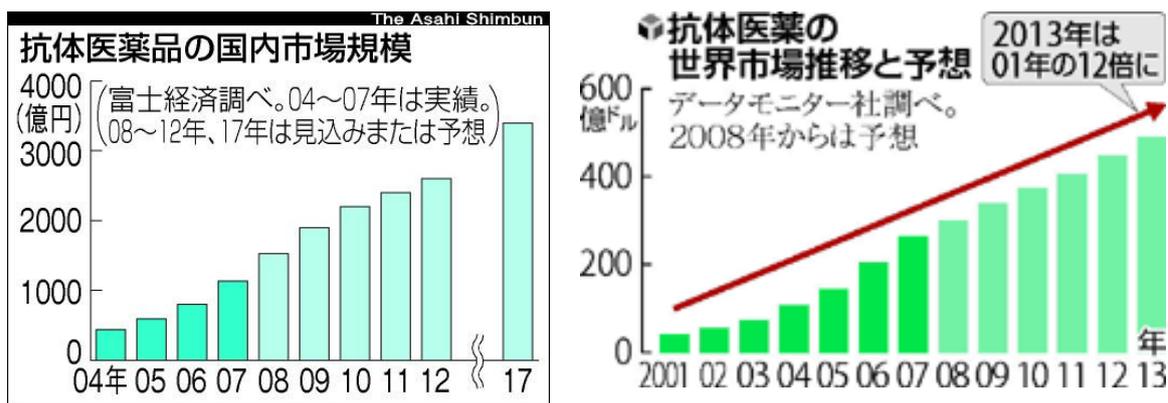


図 3-2-1 抗体医薬の国内市場規模と、世界市場推移と予想

今後の課題は、早期に製品の開発を済ませ、サンプル出荷によって市場の評価を得、製品に改良を加えると同時に、生産体制、営業体制を整えることにある。図 3-2-2 に事業化のスケジュールを示した。1 年目に事業体制を整えて、サンプル出荷を行う。2 年目には販売実績を作り、3 年目には、サンプル出荷による市場の反応と製品評価を見て、市場からの要求を反映した装置の改良を行う。さらには量産化体制への工場整備を行う。

販売戦略としては、予めヒアリングを行っている抗体医薬製薬会社にサンプル出荷し、製品の性能と有益性を評価してもらう。想定するサンプル出荷先は、田辺三菱製薬(株)などの研究所及び薬学系大学である。同時に、関連展示会にてデモ製品を出品し、広く製薬会社市場にこの装置の存在を知らしめる。2 年目からは、海外の展示会に出品し、我が国より進んでいる抗体医薬市場での反応を見て、海外への販路を確保する。

想定するサンプル出荷先		田辺三菱製薬(株)などの研究所及び薬学系大学				
スケジュール	事業終了後の 経過年数	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目
	サンプルの出荷	→		サンプル出荷による、市場の反応と製品評価を見る		
	追加研究		→	市場からの要求を反映した装置の改良		
	設備投資		→	量産化体制への工場整備	5千万円規模の設備投資で、自前調達可能	
	製品等の生産	初期の製作は3人体制、その後10人体制まで拡大			→	
	製品等の販売	3年目より専任営業を置く			→	
売上見込	売上高(千円)		20,000	70,000	210,000	350,000
	販売数量		2台	10台	30台	50台

図 3-2-2 事業化のスケジュール

次に、医薬用タンパク質の小型・高効率超電導磁気分離精製装置の事業化体制について述べる。

共同研究開発機関である独立行政法人産業技術総合研究所からは、技術支援を受けると共に、販路開拓の支援も受ける。抗体医薬製薬会社にはサンプル出荷による評価をお願いすると共に、製品拡販を積極的に行う。製品の製造に当たっては、構成機器の一つである「極低温冷凍機」は住友重機械工業から購入し、「超電導電磁石」は超電導線材を購入して社内で製作する。フィルターは材料を購入して社内で加工製作を行う。これらの構成機器に配管やバルブなどからなるラインを組み込んで、分離装置として完成させる。事業化体制図を図 3-2-3 に示した。

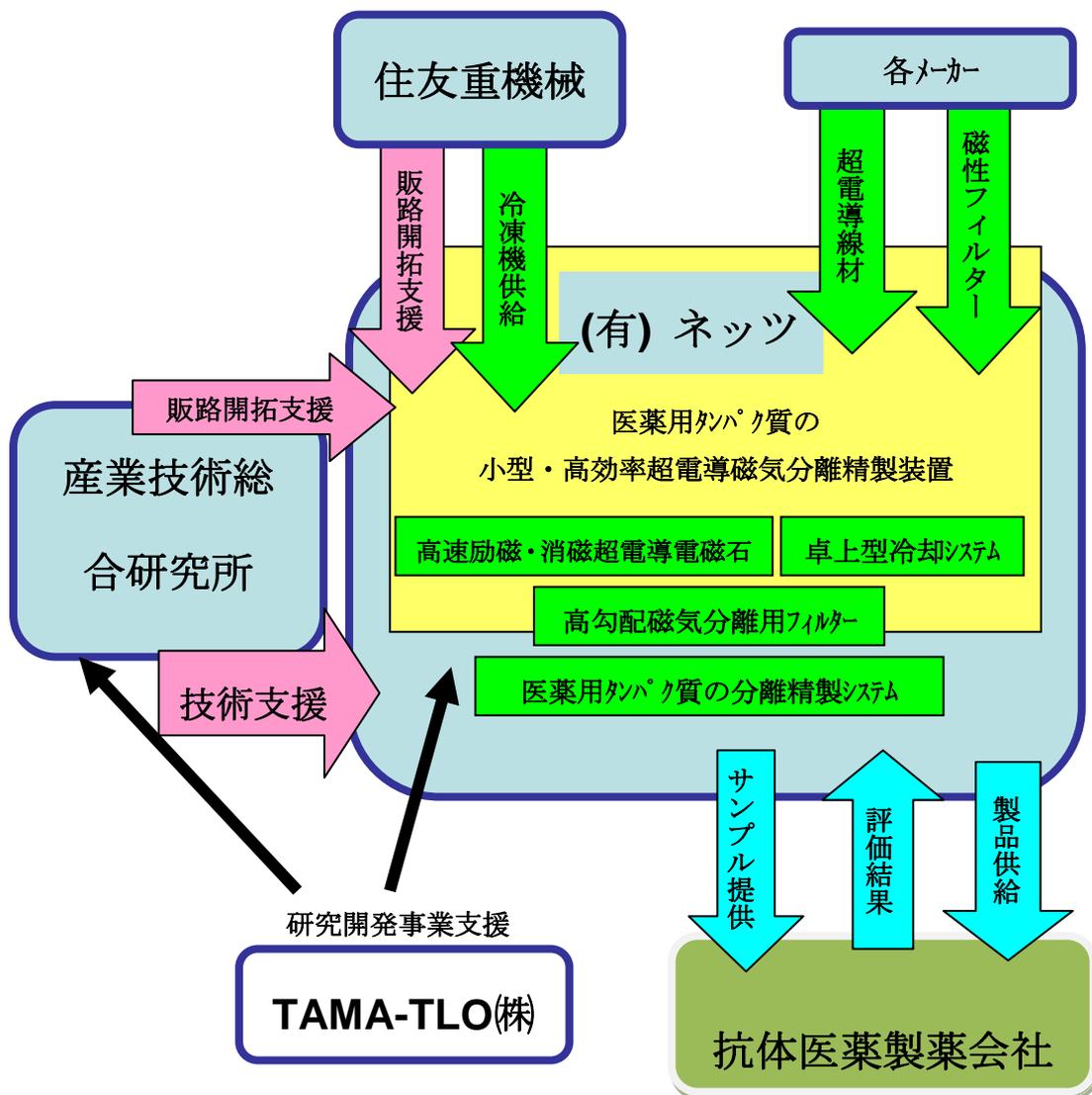


図 3-2-3 事業化体制図

この報告書には、委託業務の成果として、産業財産権等の対象となる技術情報（未出願又は未公開の産業財産権等又は未公開論文）、ノウハウ等の秘匿情報が含まれているので、通例の取扱いにおいて非公開とする。

ただし、行政機関の保有する情報の公開に関する法律（平成11年法律第42号）に基づく情報開示請求の対象の文書となります。

リサイクル適性 

この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。