

論文の要旨

氏名 武内 裕香

論文題目 **Magnetic Rotational Properties of Biogenic Micro-crystals Initiating Urinary Tract Stones and Gout**

(尿路結石・痛風の原因となる生体由来微結晶の磁気回転特性)

本論文は、本章を含む全五章から構成される。各章についてその概要を以下にまとめる。

第一章は序論であり、磁気科学の歴史的背景について述べる。物質の磁気的性質に関する研究は基礎・応用を問わず数多く行われてきた。その研究対象の多くは電子スピンの性質を利用した常磁性体や強磁性体である。一方、自然界や生体内を構成する多くの物質は反磁性体である。反磁性体の内部では、外部磁場によって分子内に誘導磁気モーメントが誘起される。その誘導される反磁性的な磁気モーメントが強磁性に比較して小さいため、地磁気程度の低磁場下では、非磁性体として扱われてきた。しかし、反磁性体におけるミリテスラ級の磁場下での性質、特に磁気回転特性については、未だ十分に研究が進んでいないため、さらなる研究の必要性があることを述べた。本研究の目的および意義として、ミリテスラ程度の磁場下における痛風および尿路結石の原因となる尿酸含有微結晶に対する磁場効果を解明することについて述べた。

第二章では磁場配向の原理および磁場効果研究の動向について述べる。近年、超伝導マグネット技術の飛躍的な進歩に伴い、生体内物質のなかでもコラーゲン、アクチンなどの生体高分子、および血球細胞を構成する反磁性物質に対して磁場が及ぼす影響についての研究がなされてきた。10 テスラ級の磁場下において、物体が配列する磁場配向現象などが明らかになってきた。しかし、物体が磁力線に対して回転する閾値に関する知見の蓄積が、まだ不十分であるといえる。

ここで、生体由来微結晶の磁気応答に関する研究の最新動向について述べた。例えば、反磁性物質である生体由来のグアニン結晶を暗視野で観察した際に、結晶板からの光反射現象が顕著に変化し、光反射の抑制と消光が 0.26 テスラ以上の磁場で現れることが報告されている。グアニンが代謝される最終産物として尿酸が生じることを述べた。次に、本研究で扱う生体由来微結晶について概説した。尿酸結晶は、人体内に蓄積された微結晶が原因で生じる疾患（尿路結石）の原因物質のひとつである。また、尿酸とナトリウムが結合した尿酸ナトリウム (monosodium urate : MSU) 結晶は痛風関節炎の原因物質として知られていること等を解説した。

第三章では、尿酸結晶の磁場効果について述べる。尿酸粉末から人工的に数十マイクロメートル角の板状尿酸結晶を析出させる技術を確立した。最大 500 ミリテスラの磁場を発生する電磁石を使用し、顕微鏡下での結晶の回転挙動の観察と解析を行った。磁場印加直前、水平面に倒れた状態でランダムに配向していた板状結晶は、磁場印加により結晶板の最大面積面である(100)面の二辺が磁力線に対

して平行となるように水平面内で回転した。その後、重力方向への回転が続くことで(100)面が磁力線に対して垂直に配向した。すなわち、この板状の尿酸結晶が二段階の磁気回転運動を経て磁場配向することを明らかにした。500 ミリテスラの磁場下では、磁場印加後数秒以内で結晶板の磁場配向は定常状態に達した。この尿酸結晶は単斜晶系であり、(100)面上に対し層状に結晶成長する。この結晶表面での最大面積面((100)面)の法線方向の磁化率の絶対値が最も小さいため、磁場下における反磁性磁気エネルギーの値が最小になると考察した。結晶板の(100)面が水平面に対し平行な場合、重力トルクが反磁性磁気トルクを上回る。しかし、ブラウン運動によるゆらぎによって結晶板の傾きが臨界角 θ に達することで、磁気トルクが重力トルクを上回り、結晶板が重力方向へ回転する2段階目の磁気回転運動が開始したと考察した。また、磁力線の向きを変えることによって結晶の磁気制御が可能であることを示した。

第四章では、MSU結晶の磁場効果について述べる。MSU結晶は三斜晶系の棒状結晶であり、 c 軸方向に細長く成長した構造をもつ。このMSU結晶を人工的に析出させ、顕微鏡下で磁場印加した際のMSU結晶の挙動を観察し解析を行った。MSU結晶は磁場印加に追従して回転した。長さ約15 μm の結晶における500ミリテスラ印加時の回転角速度は0.2 rad/sであり、回転の速さは磁場に依存した。

MSU結晶は、その結晶表面での最大面積面((010)面に平行)において可視光を最も強く反射すると考えられる。この仮説に沿い、水中に浮遊した状態のMSU棒状結晶の磁気回転運動挙動と光学特性との関連性を計測し検証した。磁場を印加することで、結晶は磁気回転運動しつつ、その光強度は変化した。磁場と光および観察方向の組み合わせを変化させることで、結晶の配向挙動と反射光強度との関連性を考察した。水中でのMSU結晶の光反射測定結果より、作成したMSU結晶の磁気応答の閾値は95ミリテスラであると結論した。

尿酸分子はピリミジン環とイミダゾール環との縮合環からなる複素環式化合物である。MSU結晶内では、水素結合により分子が層状に並び、その間にナトリウムイオンが存在している。芳香環の面に対して磁場が垂直に印加されると、芳香環の非局在 π 電子によって環電流が誘起されるというモデルが成り立つ。このような芳香環の面の法線方向に磁力線が向いている状態が、磁気エネルギー的に最も不安定と考えられる。従って、安定となるように磁場に対し配向する。この反磁性的な磁気回転モデルによれば、MSU結晶の c 軸方向は外部磁場に対し約14度傾斜することが推測され、この推測値は実験結果と一致した。

第五章では、本研究で得られた結果を総括し、将来への展望について述べる。本研究では100ミリテスラオーダーの磁場下において生体内で蓄積する尿酸結晶およびMSU結晶の反磁性磁気回転現象を発見し、この特性を利用し、磁力線の向きを変化させることで、水溶液中で成長中の微結晶サイズの予測ならびに磁気制御の可能性を示した。痛風関節炎は高尿酸血症の診断治療では、さらなる診断法の開発が求められている。本研究で得られた知見より、MSU結晶の光強度が磁場に対し高感度に応答することの応用を考察した。例えば、人体透過性の高い近赤外光と磁場を使用したセンサーを今後構築することで、非侵襲的かつ簡便に痛風の診断を行えると考えられた。また、本研究では試行的取組としてMSU結晶の溶解過程における磁場効果の検討も行った。MSU結晶に対しアルカリ溶液を添

加して溶解させた際、500 ミリテスラの磁場下において溶解させた溶液は、磁場無印加群よりも 1.2 倍の結晶溶解加速を示した。この現象は反磁性磁化率に依存する磁場配向によって、アルカリ溶液の浸透が促進されたため、溶解速度を加速させたものと考えられた。本研究で得られた尿酸結晶および MSU 結晶の磁気応答が、診断のみならず痛風治療においても期待できる。磁場下での尿酸結晶および MSU 結晶の反磁性的な磁気回転を応用する尿路結石・痛風の新たなる診断・治療法の開発を展望した。