
周期的断続磁場を用いた
磁気クロマトグラフィーの開発

(研究課題番号 09640721)

平成9年度－平成10年度科学研究費補助金

(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 野水 勉

名古屋大学 留学生センター 教授

はしがき

磁性粒子は、磁気テープなどの磁気記憶媒体、磁性流体、磁気共鳴イメージング(MRI)用増感剤など様々に発展する中で、さらに高度な特性や品質が要求され、簡便で効率的な特性評価手段や混合粒子の分離手段が求められている。本研究代表者らは、周期的な断続磁場を用いて液中に分散させた磁性粒子の流れの中で分離する磁気クロマトグラフィーの開発を進めているが、透磁率の高い鋼製ビーズを充填材に用いた充填カラム型システムによって、磁性粒子の分離カラムからの流出が磁場条件とともに遅れてくることを確認したが、磁性粒子の充填材への不可逆的な吸着が無視できず、その発展性には限界があった。そこで、小型電磁石の磁場勾配の大きな鉄心周縁部にテフロンチューブを巻き付け、充填材を用いないオープンカラム型システムで周期的な断続磁場による磁気クロマトグラフィーを試みたところ、充填材型に比べて再現性が良く、最適条件の下で混合試料中のマグネタイト粒子とヘマタイト粒子のクロマトグラフィー分離に成功した。しかし、それまで用いた小型電磁石で達成できる最大磁束密度は、コイル電流 4A で 170 mT であったため、磁気特性の弱い粒子やさらに細かい微粒子への適用に限界があった

本研究は、電磁石のスケールアップを図るとともに、磁気クロマトグラフィーに適した電磁石の配置および鉄心形状を検討し、そのスケールアップの課題を評価した。また、これまでの周期的な断続磁場の時間制御だけでなく、電流制御を実現し、多様な磁性粒子の分離を実現するための運転モードについて検討した。

研究組織

研究代表者 野水 勉 (名古屋大学 留学生センター 教授)
研究分担者 田中 智一 (名古屋大学 工学部 助手)

研究経費

平成 9 年度	2,700 千円
平成 10 年度	600 千円
計	3,300 千円

名古屋大学図書



20095313

研究発表

(1) 学会誌等

1. T. Nomizu, H. Nakashima, M. Sato, T. Tanaka, H. Kawaguchi, "Magnetic Chromatography of Magnetic Fine Particles Suspended in a Liquid with a Steel-Bead Column under a Periodically Intermittent Magnetic Field" *Analytical Sciences* Vol 12. No. 12, pp 829-834 (1996)

(2) 口頭発表

1. 野水 勉、河口 廣司 “周期的断続磁場を利用した磁気クロマトグラフィーによる磁性粒子の分離”, 第 132 回日本鉄鋼協会秋季大会 (1996 年 9 月)
2. 野水 勉 “周期的間断磁場を利用した磁性粒子の磁気クロマトグラフィー”, 第 28 回中部化学関係学協会支部連合協議会秋季大会 (招待講演) (1997 年 10 月)
3. 野水 勉 “周期的間断磁場を用いた磁性粒子の磁気クロマトグラフィー”, 日本化学会第 75 春季年会 (招待講演) (1998 年 4 月)
4. 山本 健一、鈴木 正一、野水 勉 “オープンカラム型磁気クロマトグラフィーにおける磁場条件に基づく磁性粒子の分離性能の検討”, 第 59 回分析化学討論会 (1998 年 5 月)

【序論】

磁性粒子は、磁気テープなどの磁気記憶媒体、磁性流体、磁気共鳴イメージング(MRI)用増感剤など様々に発展する中で、さらに高度な特性や品質が要求され、簡便で効率的な特性評価手段や混合粒子の分離手段が求められている。本研究代表者らは、周期的な断続磁場を用いて液中に分散させた磁性粒子の流れの中で分離する磁気クロマトグラフィーの開発を進めているが、最初に試みた透磁率の高い鋼製ビーズを充填材に用いた充填カラム型の装置では、磁性粒子の分離カラムからの流出（保持時間）が磁場条件とともに遅れてくることを確認した。しかし、機械的な振動を常時加えながら、磁性粒子の充填材への不可逆的な吸着が無視できず、その発展性には限界があった。

そこで、100mm 径の小型電磁石の鉄心周縁部にテフロンチューブを巻き付け、充填材を用いないオープンカラム型分離カラムを用い、周期的な断続磁場を印加して磁気クロマトグラフィーを試みたところ、充填材型に比べて再現性が良く、分離性能の良好な結果が得られ、最適条件の下で混合試料中のマグネタイト粒子とヘマタイト粒子のクロマトグラフィー分離に成功した。

しかし、それまで用いた小型電磁石で達成できる最大磁束密度は、コイル電流 4A で 170 mT であったため、磁気特性の弱い粒子や微粒子への適用に限界があった。本研究では、磁場発生装置のスケールアップを図るとともに、磁気クロマトグラフィーに適した磁極の配置や形状を検討した。また、これまでの周期的断続磁場の時間制御だけでなく、電流制御を試み、操作の多様性を付加し、従来の制御で困難であった 3 種混合粒子の分離に適用した。

【実験装置・試薬】

オープンカラム型磁気クロマトグラフィーによる磁性粒子分離の原理図を Fig. 1 に、装置概略図を Fig. 2 に示す。移動相には水を用いているが、磁性粒子の分散を維持するために 0.1%オレイン酸ナトリウム水溶液を添加し、0.7~1.2 ml/min の流量で流し、試料は、ロータリーバルブを通じて 25 μ l の試料を注入した。分離カラムとして、内径 0.46 mm×外径 0.96mm のテフロンチューブを電磁石の磁場勾配のもっとも大きい鉄心の周縁部に沿って巻き付け、とくに断らない限り長さは 300 mm とした。磁場の制御は、外部制御可能な直流電源（KENWOOD 製 PS-36-30）をパーソナルコンピュータ(NEC PC9801UX)からの信号で制御する。試料の検出は、フレイム原子吸光分析装置を用いて、鉄の吸光度を連続的に測定することで行った。

Fig. 2 に示される形状の軟鉄製鉄心（ヨーク）を使用した。大きな磁場を発生

生する先端部は別の形状のものに交換できる構造になっている。先端部に標準的な円錐台の鉄心を用いて、テフロン製分離カラムを巻き付ける周縁部の最大磁束密度を測定したところ、1.3 mm 径銅線を約 1400 巻にした電磁コイルでは、最大電流 10A で 490 mT が達成された。さらに、2.2×3.3 mm 平形銅線を 880 巻にした電磁コイルでは、最大電流 30A で 1200 mT を達成した。因みに、以前の研究で用いた電磁石は最大許容電流が 4A で、最大磁束密度は 170mT である。

試料粒子には、約 0.6 μm 径のマグネタイト(Fe_3O_4)粒子(チタン工業製 BL-500)、約 0.7 μm 径のヘマタイト($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$)粒子(チタン工業製 R-100-7)、0.2φ×1.0 μm 長さのマグヘマイト粒子(戸田工業製 γ-20)を 0.3%オレイン酸ナトリウム水溶液に懸濁させて 300 μg-Fe/ml の懸濁液を調製し、界面活性剤を十分に吸着させるために 60℃の恒温槽で 30 分静置した。

【理論】

一般の液体クロマトグラフィーにおける試料成分の保持時間 t_R は以下の式で示される。

$$t_R = t_0 \left(1 + K \frac{V_s}{V_M} \right) \quad (1)$$

ここで t_0 は溶媒の保持時間、 K は分配係数、 V_s, V_M は固定相と移動相の容量を表す。

一方、磁気クロマトグラフィーでは、上式の V_s/V_M を間断磁場の印加時間 T_{on} と開放時間 T_{off} の比 T_{on}/T_{off} に、分配係数 K を磁気相互作用因子 f に置換えて、

$$t_R = t_0 \left(1 + f \frac{T_{on}}{T_{off}} \right) \quad (2)$$

さらに、

$$t'_R = t_R - t_0 = t_0 f \frac{T_{on}}{T_{off}} \quad (3)$$

より、実効保持時間 (adjusted retention time) t'_R が f と T_{on}/T_{off} に相関すると予測される。また、流量が変われば、溶媒、試料の保持時間がともに変化するが、実効保持比 (adjusted retention ratio) t'_R/t_0 は流量に影響を受けずに、 f と T_{on}/T_{off} の影響だけを評価できる。

- strongly magnetized particle
- weakly magnetized particle

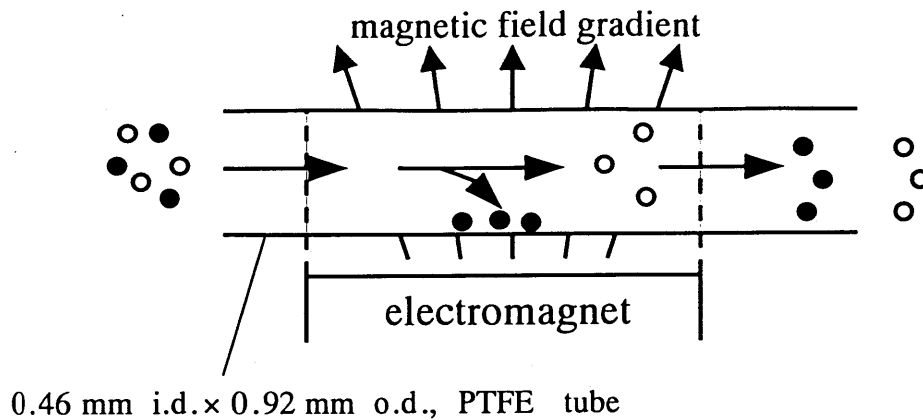


Fig. 1 Separation principle of magnetic particles by magnetic chromatography with a PTFE open-tubular column

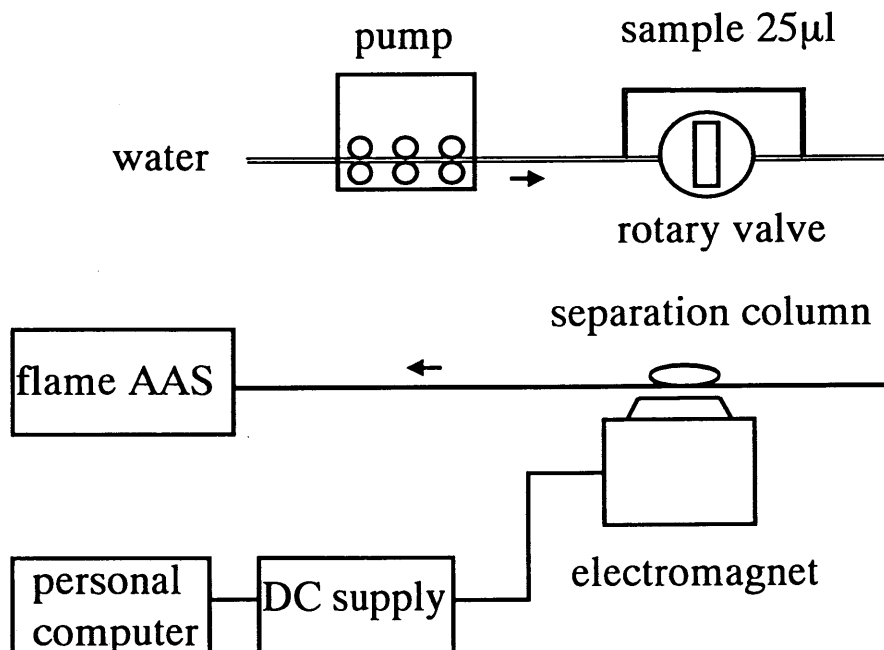


Fig. 2 Separation system by magnetic chromatography

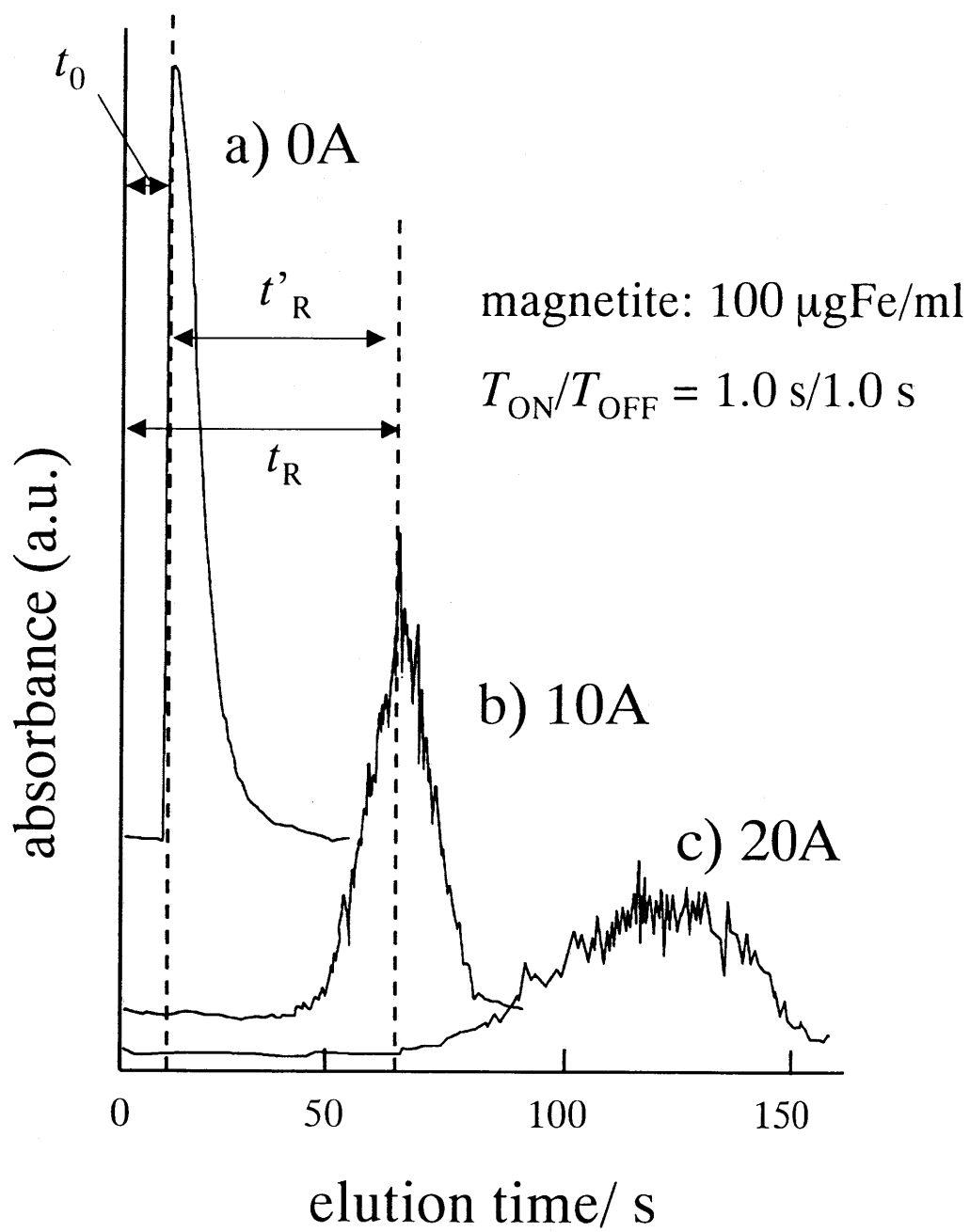


Fig. 3 Chromatograms for magnetite particles with varying coil current

$$\frac{t'_R}{t_0} = f \frac{T_{on}}{T_{off}} \quad (4)$$

なお、磁性粒子を磁場によって内壁の押しつける力 F は、試料の磁化率 χ 、試料の透磁率 μ 、そして磁束密度 B および磁場勾配 ∇B から、下記の式で与えられる。

$$F = \frac{\chi}{\mu} B \cdot \nabla B \quad (5)$$

従って、高い磁束密度と高い磁場勾配の両方が磁気クロマトグラフィーに大きく寄与することが予想される。

【結果と考察】

1) コイル電流の効果

Fig. 3 は、大容量タイプの電磁コイルを用いた時、マグネタイト粒子 ($100 \mu\text{g Fe/ml}$) を用い、移動相流量を 1.2 ml/min 、周期的磁場を $T_{on}/T_{off} = 1.0 \text{ s} / 1.0 \text{ s}$ に設定し、 10 A 、 20 A の電流を流した時のクロマトグラフの代表例を示す。また、 $T_{on}/T_{off} = 2.0 \text{ s} / 2.0 \text{ s}$ において電流を徐々に変化させた際の、マグネタイト粒子ピークの実効保持比 (t'_R/t_0) の変化を Fig. 4 に示す。 10 A まではほぼ直線的に実効保持時間が増加するが、それ以上になると増加率が低下し、カーブを描くようになる。 $T_{on}/T_{off} =$ 一定、の条件であるため、(4)式から電流の効果は磁気相互作用因子 f に直接関係すると思われるが、ガウスメータ (Bell Inc. Model 404) を用いて分離カラム近傍の磁束密度を連続的に測定したところ、Fig. 5 のように電流を遮断した後、磁束密度はゆっくりとした減衰曲線をたどり、磁束密度が完全に消失するのにかなりの時間を要することが観測された。コイル電流が大きくなるほど、マグネタイト粒子に働く磁場の有効時間が長くなる傾向にある。

移動相流量 1.2 ml/min においてコイル電流を連続的に流したまま、ゼロから徐々に上昇させ、マグネタイト粒子が捕捉される最小磁束密度を測定したところ、コイル電流 1.2 A で 50 mT であった。そこで、Fig. 4 で測定した際の各コイル電流における磁束密度の時間プロフィールから、 50 mT 以上の磁場が働いている実効印加時間 T'_{on} と 50 mT 以下の状態にある実効開放時間 T'_{off} を評価し、 T'_{on}/T'_{off} を横軸にして、Fig. 4 と同じ実効保持比のデータをプロットしたところ、Fig. 6 のように直線に近い相関が得られた。コイル電流が大きいほど実効印加時

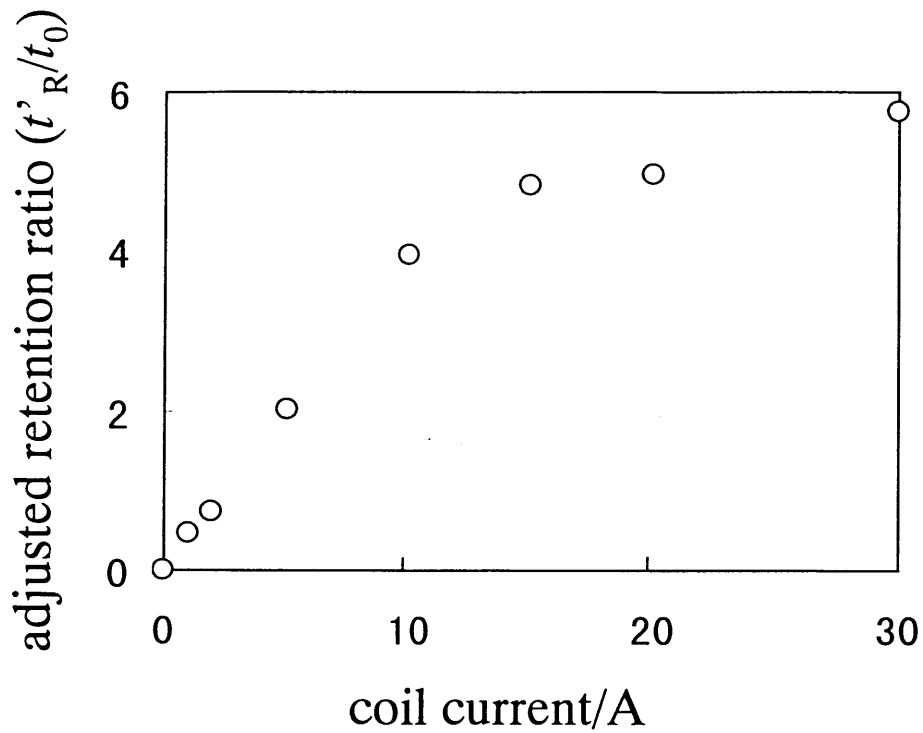


Fig. 4 Effect of coil current on retention ratio (t'_R/t_0)

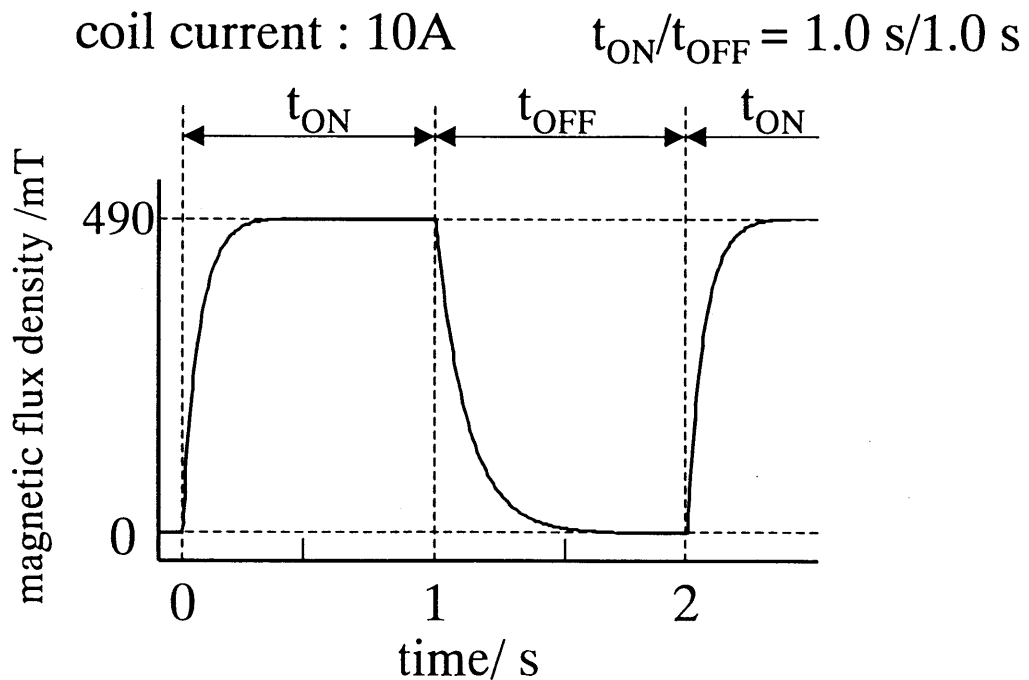


Fig. 5 Time profile of intermittent magnetic field measured with a Gauss meter

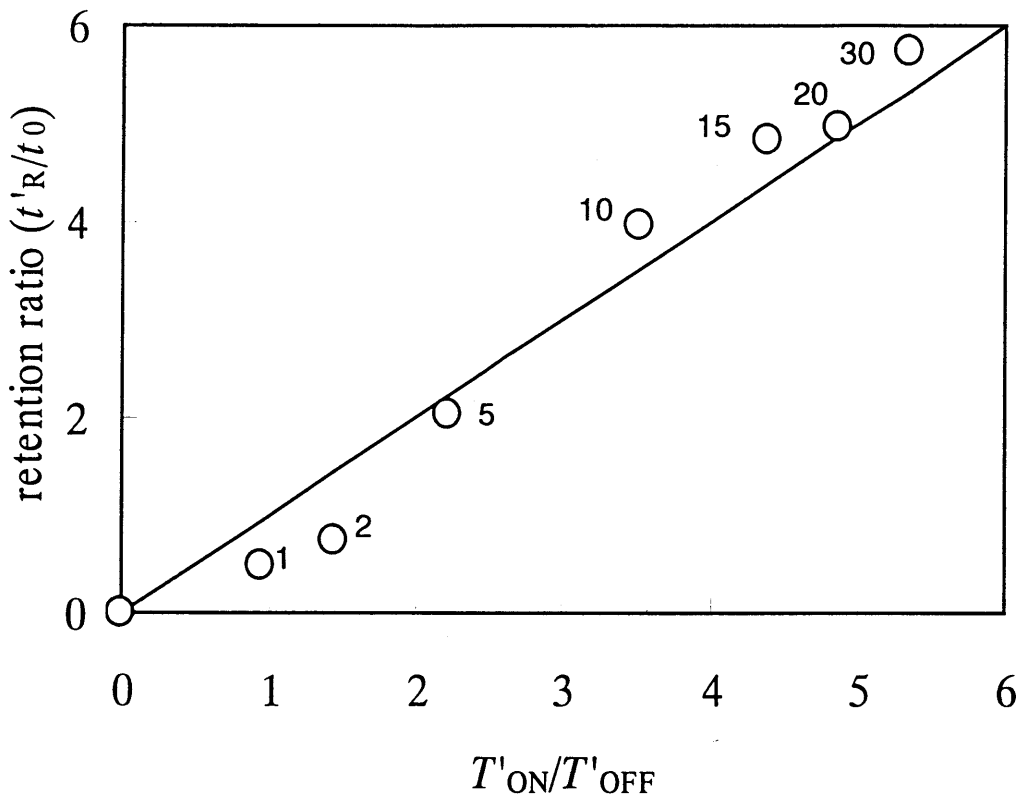


Fig. 6 Relation between retention ratio (t'_R/t_0) and modified operation time ratio (T'_{ON}/T'_{OFF})

間 T'_{on} が大きくなり、実効開放時間 T'_{off} が小さくなるため、 T'_{on}/T'_{off} が大きな値をとる。Fig. 6 中の数字は、Fig.4 の相当するコイル電流値を示す。カラム寸法や移動相流量が一定の条件の下で、ある磁束密度を越えれば、磁性粒子を捕捉する磁気相互作用因子 f は一定となり、実効保持比 (t'_R/t_0) は磁場の実効的な印加・開放時間比 T'_{on}/T'_{off} に依存すると考えられる。Fig. 6 において、低いコイル電流値では実効保持比がこの直線から下方にずれている。これは磁場が弱いためにカラム内壁で粒子が停止せず、流速の影響で少しずつ移動している影響によるものと思われる。一方、高い電流値では、磁化されたマグネタイト粒子の凝集によって保持時間が長くなり、直線からのずれが生ずるのではないかと推定される。

2) 磁極の配置

磁化率の測定などに用いられる比較的大きな磁場発生装置は、均一な平行磁場を発生させることを目的として装置や磁極形状が設計されているが、(5)式のように磁性粒子を分離カラム壁面におしつけるためには、大きな磁束密度だけでなく磁場勾配が必要不可欠である。以前の実験では、特殊な形状の鉄心形状をした電磁石を用い、最も磁場勾配の強い鉄心のエッジ部分を利用した。本研究では、均一な平行磁場を発生させる磁場発生装置をもとに、(a) 従来のように S 極と N 極を対向させる磁極配置、(b) 片方の電磁コイルを働かせない場合、(c) S 極と S 極を対向させる磁極配置、の 3 種の磁極配置を検討した。電流を 1, 2, 3 および 4A の条件で流し、その際の磁束密度と磁場勾配の相関を Fig. 7a に示す。また、同じ条件での磁気クロマトグラフィーにおけるマグネタイト粒子の実効保持比のコイル電流による変化を Fig. 7b に示す。図に示される通り、磁場勾配の大きさは磁束密度の大きさと基本的に相関し、また同極を対向させた場合には磁束密度も磁場勾配も大きく減少し、マグネタイト粒子の実効保持比は小さな値となる。結局、S 極と N 極を対向させる磁極配置が最も高い磁束密度を与えるとともに、鉄心先端の周縁部分で最も大きな磁場勾配を生ずる。

3) 磁極の形状

均一な平行磁場を生成する従来の磁場発生装置の鉄心（ヨーク）形状は、大きな磁束密度を効率的に作り出すために、Fig. 8a のように磁場を発生する先端部ほど径が小さくなる円錐台形状をしている。しかし、分離カラムの長さによ

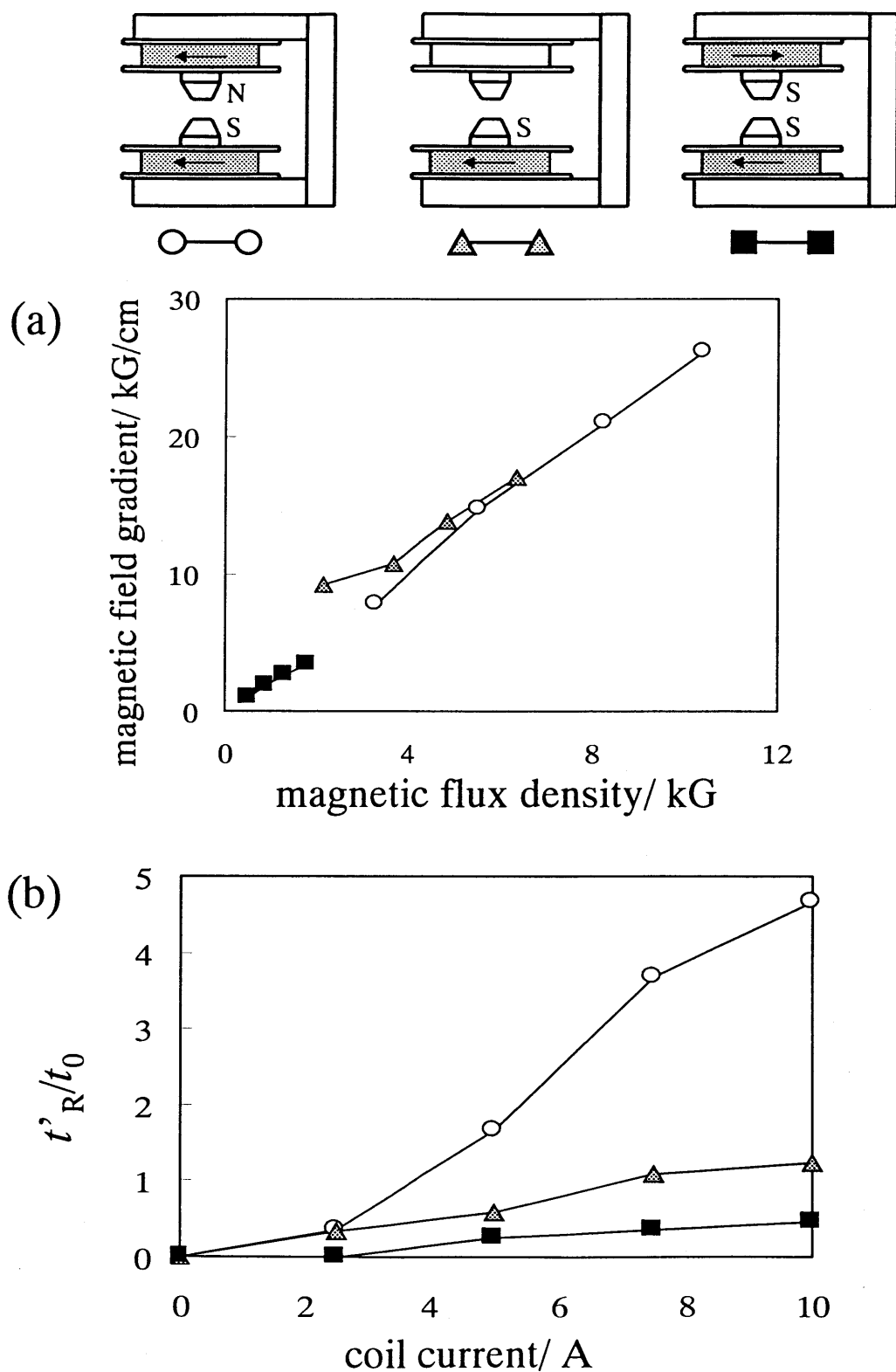


Fig. 7 (a) Relation between magnetic field gradient and flux density, and (b) variations of retention ratio with coil current under different pole conditions of electromagnet

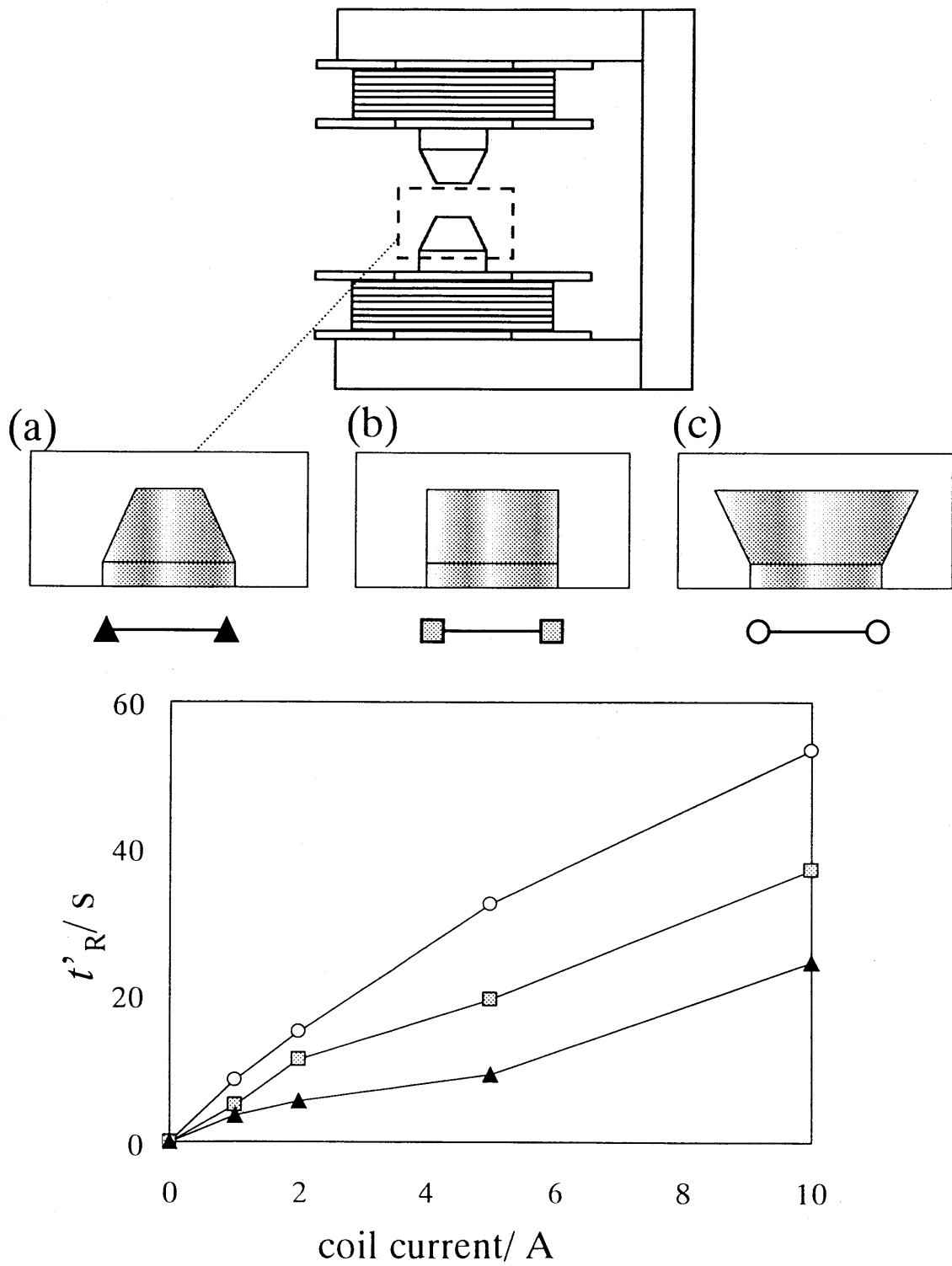


Fig. 8 Variations of retention time (t'_R) with different core shapes of electromagnet

っては、テフロンチューブをこの円錐台の周縁部分に何重も巻く必要が生じ、一定の磁場条件（磁束密度や磁場勾配）を損なうおそれがある。むしろ磁束密度や磁場勾配の低下があっても、条件のそろった磁場条件を確保できる方が、磁気クロマトグラフィーには有利な可能性がある。そこで、Fig. 8 の通り、鉄心の先端部形状を (a)円錐台、(b)円柱、(c)逆円錐台と取り替えて比較検討した。対極の鉄心形状も同じ形状にしている。それぞれの鉄心形状で最も磁場勾配の大きな場所は、鉄心上端の周縁部であり、その部分に 300 mm の分離カラム（テフロンチューブ）を巻き付けた。それぞれの周縁部の長さは、(a)130、(b)220、(c) 300 mm であるため、テフロンチューブはそれぞれ(a)約 2.5、(b) 1.5、(c) 1 周を巻き付けた。

Fig. 8 の下のグラフは、マグネタイト粒子に対する実効保持時間のコイル電流による変化を比較したものであるが、3つの形状で予想以上の差があり、(c)逆円錐台の形状が最も大きな保持時間を示す。分離カラムを巻き付けた鉄心先端周縁部の磁束密度を測定してみるとほとんど差がなく、むしろ分離カラムに対し同じ磁場強度を維持できる(c)逆円錐台の形状が磁気クロマトグラフィーに有利である。

Fig. 9 は、鉄心先端周縁部（エッジ部分）における分離カラムの位置によって、どれくらい差が生ずるかを確認した実験である。カラム長さを(b)円柱型の周縁部を一周する 200 mm にして、従来のようにエッジの部分に巻いた場合と、その下に巻いた場合（エッジにはダミーとして別のテフロンチューブを巻く）とで、(b)円柱型と(c)逆円錐台型の比較を行った。(b)円柱型の場合の分離カラムの位置による差はそれほど大きくはなく、むしろ(c)逆円錐台型の場合は極端な差が表れている。もちろん、逆円錐型が分離カラムをより長く均一な磁場条件（磁束密度と磁場勾配）に置くことができる点で磁気クロマトグラフィーにとって好都合であるだけでなく、逆円錐型の周縁部は大きな磁場勾配が発生していることが示唆される。

4) 移動相流量の影響

通常の液体クロマトグラフィーでは、保持比 t_R/t_0 あるいは実効保持比 t'_R/t_0 は、移動相流量によってそれほど大きな影響を受けない。しかし、磁気クロマトグラフィーでは、移動相の流れによって生ずる抵抗力に抗することのできる磁氣的相互作用力によって粒子の保持が行われるため、移動相の流速が大きくなれば粒子の保持が難しくなってくる。Fig. 10 はコイル電流 10A、磁場の印加時間

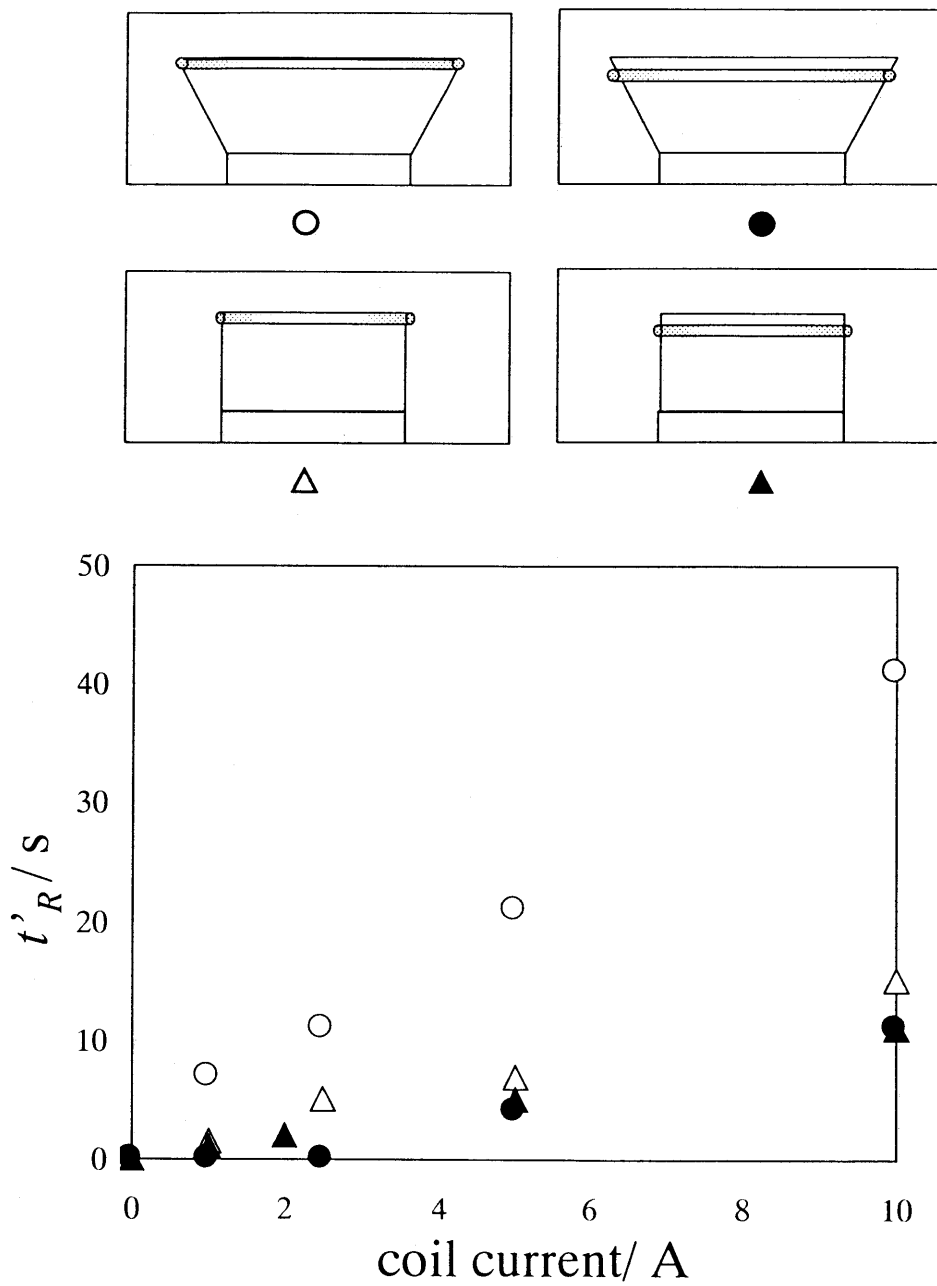


Fig. 9 Effect of column location on retention time (t'_R)

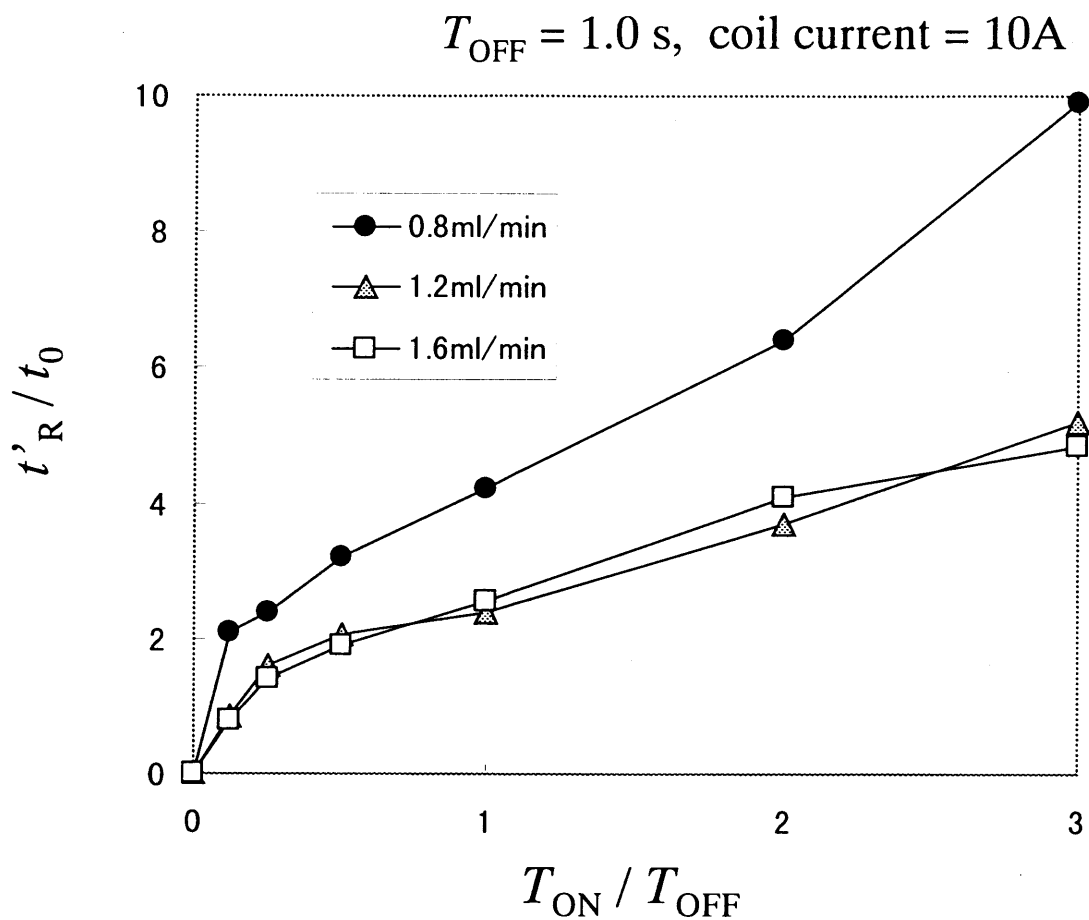


Fig. 10 Effect of mobile-phase flow-rate on retention ratio (t'_R/t_0)

T_{on} を 1.0 A に固定して、開放時間 T_{off} を変化させた時の T_{on}/T_{off} によるマグネタイト粒子の実効保持比の変化について流量を変化させて測定した結果である。

流量が小さいほど保持時間は長くなるが、試料の自己拡散などによってクロマトグラムの信号ピークは広がる。従って、流量の大きい方が信号ピークも狭まり、早い分離を実現するのに有利である。大きな磁場によって大きな磁氣的相互作用を発生させることができれば、比較的大きな流量でも有効な磁気クロマトグラフィーが実現でき、分離性能が向上する。Fig. 10 の結果から、本研究ではおもに 1.2 ml/min の流量で実験が行われた。以前の研究でも 0.7 ml/min から 1.2 ml/min の流量が用いられたが、この時用いたテフロンチューブの内径は 0.8 mm であり、本研究では 0.46 mm 径のものを用いているため、同じ流量でもカラム内での流速（線速度）は 3 倍に上昇している。

5) 2種混合粒子の分離におけるスケールアップの効果

以前の研究で磁氣的相互作用の極めて小さいヘマタイト(α - Fe_2O_3)粒子と大きく磁化するマグネタイト(Fe_3O_4)粒子の混合粒子を分離することに成功しているが、スケールアップした本システムで同様な実験を行った。Fig. 11a に示すように、以前のクロマトグラムは2つの混合粒子のピークを辛うじて分離することができたが、本研究の場合(Fig. 11b)には2つの成分のピークが完全に独立しており、分離性能が大きく向上したことがうかがわれる。マグネタイトとヘマタイトとの中間の磁気特性をもった粒子がさらに加わっても、ある程度の分離が実現できる可能性が開かれた。

以前の研究に比べて、マグネタイトのピークが大きく広がっているのは、分離性能を上げるために保持時間を大きくした結果である。これは液体クロマトグラフィー等でも見られる一般的な現象である。液体クロマトグラフィーでは、溶離中に溶媒の組成・濃度を連続的に変化させる勾配（グラディエント）溶離法が知られているが、磁気クロマトグラフィーでは磁場の印加・開放時間やコイル電流を外部から連続的に制御し、グラディエント溶離法に似た操作をすることができる。Fig. 11b と他は全く同じ条件で、磁場印加時間を 1.0 秒に固定し、磁場開放時間を 0.1 秒から徐々に増やしていった場合の同じ試料の磁気クロマトグラムが Fig. 12b である。このグラディエント分離によって、マグネタイト粒子ピークの広がりをかなり抑えることができる。

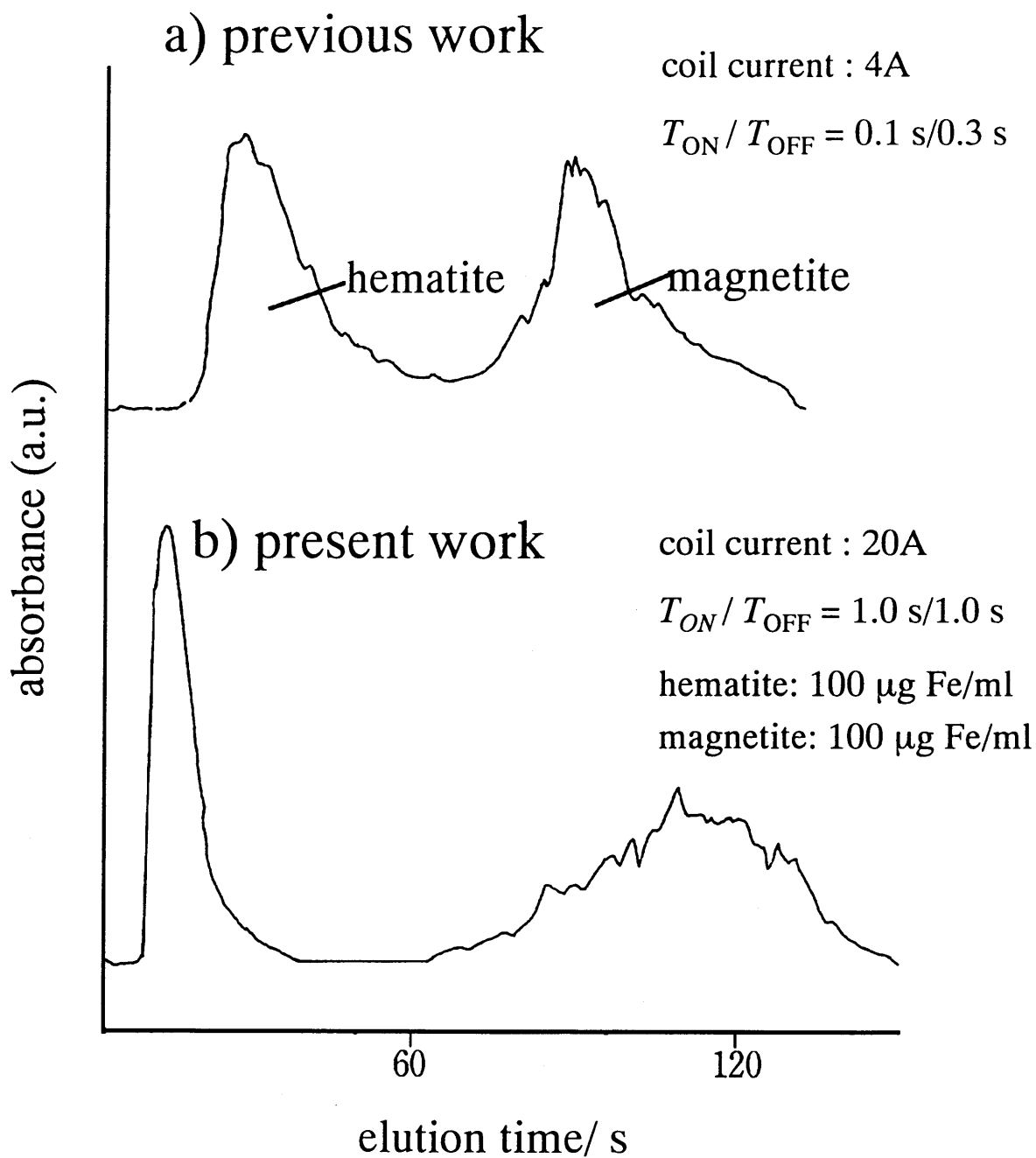


Fig. 11 Chromatograms obtained by a) previous and b) present work for mixture of hematite and magnetite particles

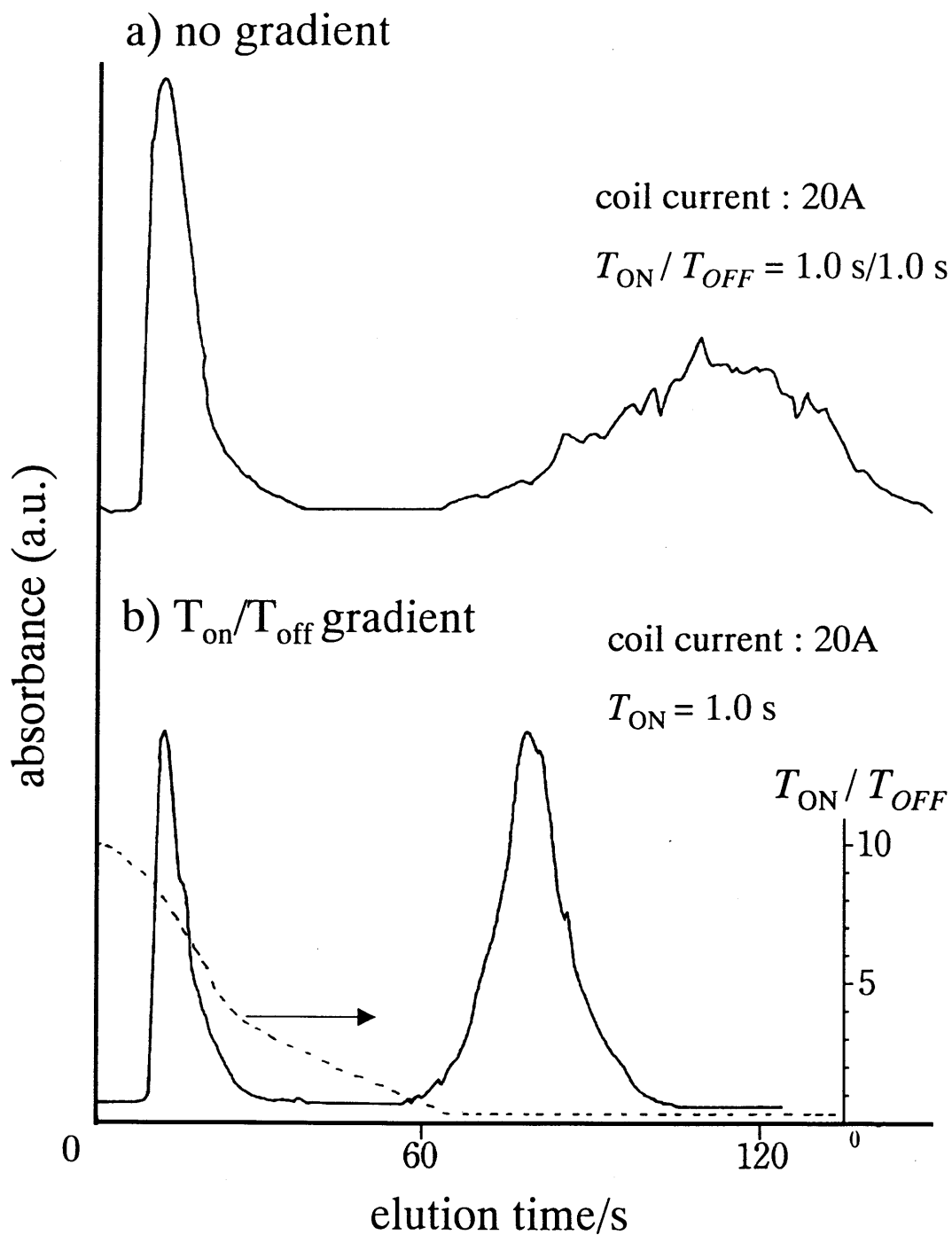


Fig. 12 Effect of time-gradient elution on chromatogram for mixture of hematite and magnetite particles

6) 電流制御による磁気クロマトグラフィー

これまでは、外部制御可能な直流電源から電磁コイルに流す電流値を一定にしたまま、パソコンからの周期的な On/Off 制御のみで磁気クロマトグラフィーを実現してきた。これまで使用した直流電源は、外部のアナログ信号によって出力電流も制御できるため、パソコンにアナログ信号を出力する I/O ボードを取り付け、C 言語のプログラミングによりサブミリ秒の電流制御を可能にした。

前項で述べた印加・開放時間の連続的な制御によるグラディエント分離と同様に、電流値を連続的に変化させる磁気クロマトグラフィーを行った例が Fig. 13 である。液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーにおける温度プログラミングと似た操作と言えるかもしれない。ここでは、マグネタイト粒子だけのクロマトグラムであるが、印加・開放時間の制御の結果と同様に、マグネタイト粒子のピークが鋭くなって流出してきていることが確認できる。

7) 3種混合粒子の分離

これまで実現していた混合粒子の分離は、強力な磁場でもほとんど捕捉されないヘマタイト粒子と、弱い磁場でも磁化し、流出を容易に遅らせることのできたマグネタイト粒子との2つの混合粒子であり、中間的な磁気特性をもつ粒子には適用していなかった。ここにマグヘマイト粒子($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)を加えて3成分の分離を試みたところ、従来の電流一定の磁場制御では分離が難しいことが予備実験で見出された。

最初から大きな磁場を加えてしまうと、どんな印加・開放時間を設定しても、マグヘマイト粒子とマグネタイト粒子の分離ができなくなる。両方の粒子が磁化された途端に相互を引き合って凝集し、個々の粒子として挙動せずに、凝集粒子群として振る舞うためであろうと推定される。一方、マグネタイト粒子が捕捉され、マグヘマイト粒子が捕捉されない弱い磁場の場合は、印加・開放時間をどのように設定してもマグヘマイト粒子とヘマタイト粒子の分離ができなくなる。

そこで、最初は弱い磁場で、マグヘマイト粒子とヘマタイト粒子を捕捉せず、マグネタイト粒子との分離が完了した時間を見計らって、強い磁場を印加し、マグヘマイト粒子とヘマタイト粒子との分離を行うようなコイル電流制御が有効と思われた。まだ、十分な検討が進んでいないが、Fig. 14 に示される分離スキームに基づいて3成分の分離を試みた例が Fig. 15 のクロマトグラムである。十分な分離を達成できていないが、3成分のピークが確認できる。

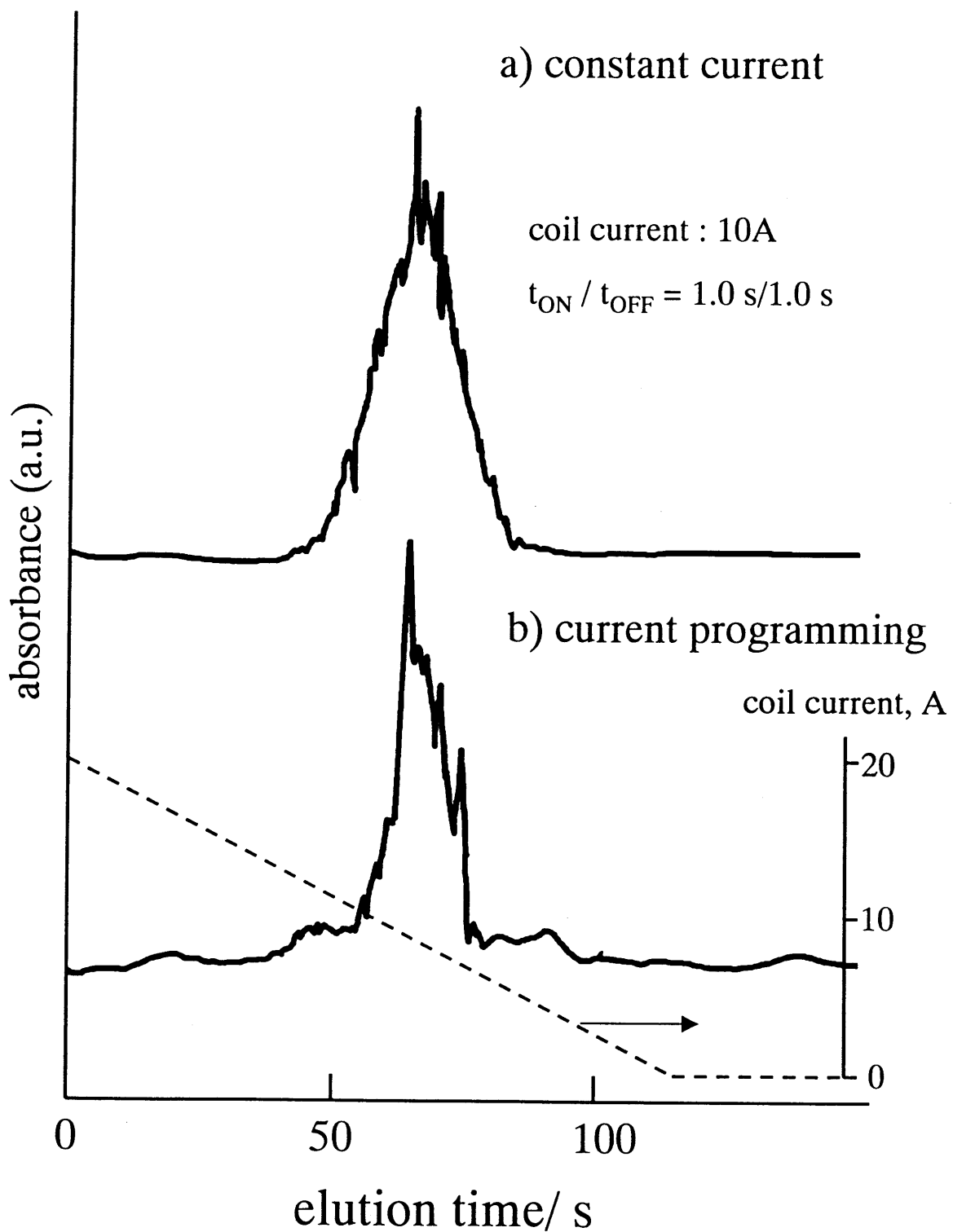


Fig. 13 Effect of current programming on chromatogram for magnetite particles

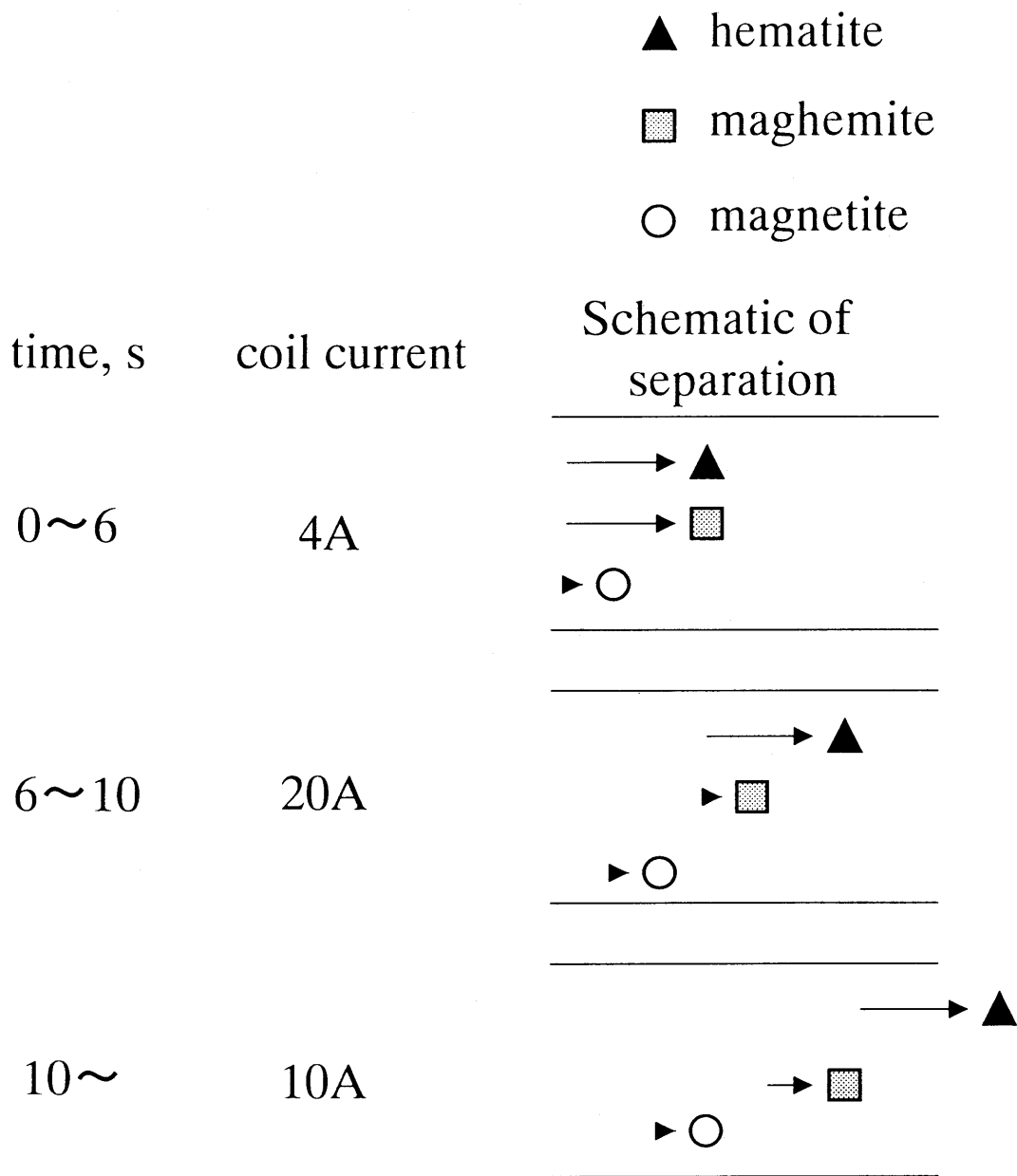


Fig. 14 Separation scheme for mixture of hematite, maghemite and magnetite particles by varying coil current

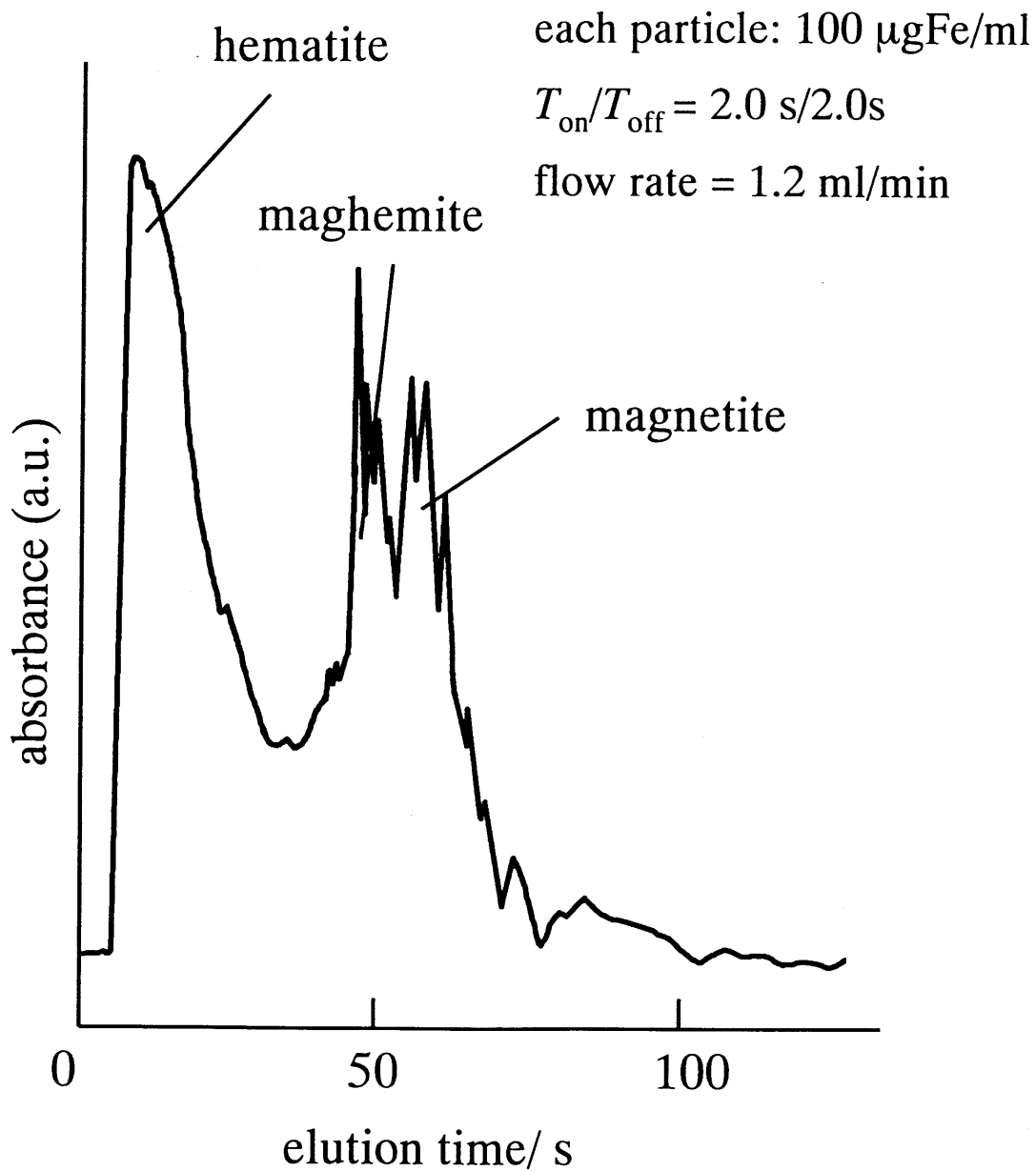


Fig. 15 Chromatogram for mixture of hematite, maghemite and magnetite particles

【結論】

本研究により、オープンカラム型磁気クロマトグラフィーに用いる磁場発生装置の大型化を実現し、磁気クロマトグラフィーに有効な磁極の配置や形状が検討された。磁気クロマトグラフィーには、大きな磁束密度だけでなく大きな磁場勾配が必要なため、従来の磁場発生装置とは異なる形状が有効であることが見いだされた。これらによって、従来の研究に比べて分離性能は大きく向上し、マグネタイト粒子とヘマタイト粒子の混合粒子の完全な分離が可能となった。しかしながら、磁氣的相互作用の弱い粒子や $0.1 \mu\text{m}$ を下回る超微粒子に一般に適用するには、まだ十分な能力とは言えず、さらに発展させる必要がある。

磁場の制御について、周期的な On/Off 制御だけでなく、電流制御が可能になり、磁気クロマトグラフィーにおける大きな制御要素を付加した。これにより従来の制御で困難であった、マグネタイト粒子とヘマタイト粒子の間の中間的な粒子であるマグヘマイトを含めた3成分粒子の分離が可能となるめどが立ち、今後の様々な応用への足がかりとなる結果が得られた。

磁場発生装置が大型になるにつれ、電流を遮断したときの磁場の減衰に長い時間を要し、パソコンによる On/Off 制御や電流制御と実際の磁場の働き方に大きなずれを生じさせている。できれば、これらの減衰時間を短くする工夫ができれば、磁場制御の精度が向上すると思われる。