

# 生分解性ポリマーと酸化鉄からなる複合粒子の発熱特性

岡智絵美、牛丸和乗、堀石七生\*、柘植丈治、北本仁孝  
(東工大、\*べんがらテクノラボ)

Heat generation of composite particles composed of biodegradable polymer and iron oxide  
Chiemi Oka, Kazunori Ushimaru, Nanao Horiishi\*, Takeharu Tsuge, Yoshitaka Kitamoto  
(Tokyo Institute of Technology, \*Bengala Techno Lab.)

## 緒言

磁性ナノ粒子を複合化した薬剤担体は、外部磁場を利用して目的部位までの誘導が可能であることから、標的性を高めた薬剤輸送の担体として期待できる。磁性粒子の中でも、酸化鉄ナノ粒子は生体適合性に優れており、磁気薬剤担体への応用が盛んに研究されている。我々の研究でも、酸化鉄ナノ粒子と生分解性ポリマーとを複合化した、新規磁気薬剤担体の開発を行ってきた<sup>1)</sup>。磁気薬剤担体は磁気誘導だけでなく、交流磁場印加時における発熱を利用した、温熱治療および薬剤放出制御も期待できる。そこで今回は、これまで作製してきた複合粒子の発熱特性について評価を行った結果を報告する。

## 実験方法

既報<sup>1)</sup>に則った方法で作製した、酸化鉄ナノ粒子および複合粒子分散溶液 500  $\mu\text{L}$  を調製し、それぞれの発熱特性および複合化に伴う発熱特性の変化を調べた。交流磁場の発生にコイルを、温度測定に光ファイバー温度計を利用したシステムにより、磁場印加に伴う溶液の温度変化を測定し、それぞれの粒子の発熱を評価した。測定には 2 MHz、3.4 kA/m<sub>rms</sub> の交流磁場を用い、測定時間は 30 min である。

## 実験結果

Fig. 1 に示すのは、平均粒子径 8 nm である酸化鉄ナノ粒子を用いて作製した複合粒子の SEM 画像である。複合粒子は生分解性ポリマー粒子コアの周囲に酸化鉄ナノ粒子が集積したコア-シェル型の構造を有している。発熱測定実験には、この複合粒子、および比較のために複合粒子作製に用いた酸化鉄ナノ粒子の分散溶液を使用した。

30 min の交流磁場印加に伴う温度変化を観察した結果を Fig. 2 に示した。いずれの分散溶液でも明らかな温度上昇が観察された。30 min 後の温度上昇は酸化鉄ナノ粒子 14 K および複合粒子 11 K だった。複合粒子形成に伴う発熱特性変化の要因としては、酸化鉄ナノ粒子間相互作用の大きさの変化および酸化鉄ナノ粒子の自由度の変化が挙げられる。発表では、複合粒子分散溶液中に含まれる酸化鉄ナノ粒子の量を明らかにし、複合粒子形成に伴う発熱特性の変化について調査した結果を報告する。

## 参考文献

- 1) C. Oka, K. Ushimaru, N. Horiishi, T. Tsuge, and Y. Kitamoto, *J. Magn. Magn. Mater.*, **381**, 278 (2015).

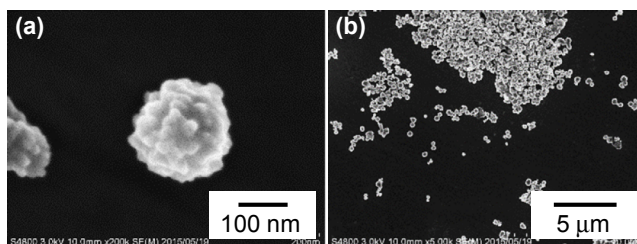


Fig. 1 SEM images of core-shell composite particles (magnification (a)  $\times 200,000$  and (b)  $\times 5,000$ )

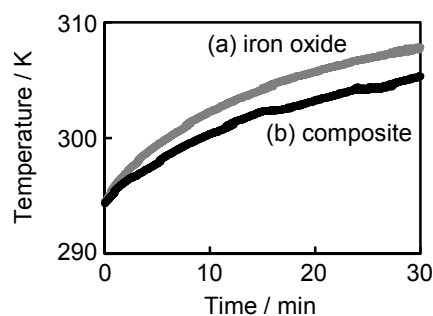


Fig. 2 Temperature changes of suspensions of (a) iron oxide nanoparticles and (b) composite particles in AC magnetic field (2 MHz, 3.4 kA/m<sub>rms</sub>)

# 磁気ハイパーサーミア用発熱体としての 金めっき球体 LSMC ペロブスカイト試料の作製

赤井勇樹, 中川貴, 前田貢太郎, 清野智史, 山本孝夫  
(大阪大学)

Preparation of gold plated LSMC perovskite sphere samples for magnetic hyperthermia  
Y. Akai, T. Nakagawa, K. Maeda, S. Seino, T. A. Yamamoto  
(Osaka University)

## 1. 研究背景

磁気ハイパーサーミアとは、交流磁場によって発熱する発熱体を体内に集積あるいは挿入して、体外からの磁場印可により発熱体周辺のみを選択的に加熱し、がん組織を効果的に殺傷する治療法である。磁気ハイパーサーミア用発熱体に求められる性質として以下の7点等が挙げられる、①発熱温度を正確に制御可能、②患部に集積する発熱体の量を正確に制御可能、③磁場強度に対して発熱特性が不変、④印可磁場の向きに対して発熱特性が不変、⑤体内へ容易に挿入可能、⑥弱磁場でも発熱すること、⑦生体適合性を持つこと。先行研究<sup>[1]</sup>で既に、①～④を満たす $(La,Sr)(Mn,Cu)O_3$ を報告した。本研究ではさらに⑤～⑦の条件を満たすため、注射で挿入できる1mm以下の球形 $(La,Sr)(Mn,Cu)O_3$ に金をめっきした試料を合成した。金めっきにより、ヒステリシス損失に加え、渦電流損失による発熱も期待でき、金属イオンの溶出も防ぐことができると考えられる。

## 2. 実験

錯体重合法を用いて $(La,Sr)(Mn,Cu)O_3$ 粉末試料を作製し、アルギン酸ナトリウムを用いた球状ゲル作製方法により直径1mm以下の球状 $(La,Sr)(Mn,Cu)O_3$ 試料を作製した<sup>[1]</sup>。得られた試料の組成と構造をプラズマ発光分光分析、X線回折により評価した。また、球状試料に無電解ニッケルボロンめっきを行った後、金の電解めっきを行った。この球状試料の温度-磁化曲線(DC 500Oe)と交流磁場中での発熱特性を測定した。発熱特性の評価実験では、がん腫瘍に模したPAGゲル(1ml)中に球状試料(300mg)を挿入し、1MHzの交流磁場を印可してゲル内の温度を測定した。また、溶出試験として金めっき球状試料を生理食塩水(37°C)に1週間浸し、溶出した金属イオン量をプラズマ発光分光分析により測定した。

## 3. 結果と考察

プラズマ発光分光分析から、試料の組成は

$La_{0.685}Sr_{0.337}Mn_{0.940}Cu_{0.038}$ であった。また、温度-磁化曲線からキュリー温度は68°Cであった。球状試料の交流磁場中での発熱特性をFig. 1に示す。金めっき前を破線で、金めっき後を実線で示している。金めっき前の試料は15Oe-rmsではほとんど発熱しなかったのに対し、金めっき後の試料は低磁場でも十分な発熱量が得られた。これは金めっきすることで、磁性体のヒステリシス損失に加えて、金の渦電流損失による発熱が発生したためと考えられる。また、溶出試験では、金属イオンはほとんど溶出しなかった。以上のことから、金めっきにより生体適合性と発熱特性が向上したことが示された。

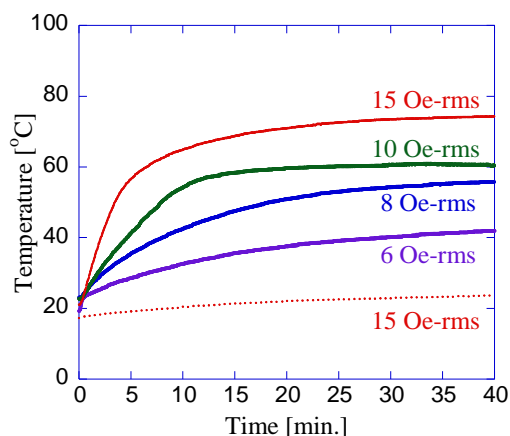


Fig.1 Temperature changes in PAG gel under 1MHz magnetic fields of different strength

## 参考文献

[1] M. Horiki *et al.*, J. Magn. Magn. Mater. 329 (2013) 49-52.

# 金属系磁性粒子を用いた高発熱体の磁気特性と医療等への応用

柴田優花<sup>1</sup> 大多哲史<sup>1</sup> 山田 努<sup>1</sup> 深瀬美紀子<sup>2</sup> 藤田雄一郎<sup>2</sup> 竹村泰司<sup>1</sup>  
 (<sup>1</sup>横浜国立大学 <sup>2</sup>大同特殊鋼株式会社)

Magnetic properties and medical applications of high heating agents using metallic magnetic particles

Y. Shibata<sup>1</sup>, S. Ota<sup>1</sup>, T. Yamada, M. Fukase<sup>2</sup>, Y. Fujita<sup>2</sup>, Y. Takemura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yokohama National University, <sup>2</sup>Daido Steel Co., Ltd.

## はじめに

がんの温熱治療（ハイパーサーミア）は、傷跡や副作用等の患者負担が軽微な治療法として期待されている。磁性ナノ粒子は、抗体を結合させることによる腫瘍選択性などの機能化や、注射や点滴等による低侵襲な体内への導入といった利点があり、発熱体として広く研究されている<sup>1)</sup>。しかしながら腫瘍部に集約可能な濃度（重量）の磁性ナノ粒子から温熱治療に十分な発熱を得ることは容易ではなく、高発熱体のさらなる研究開発が求められている。

今回、金属系磁性粒子を作製し、その高発熱特性を含む磁気特性を明らかにしたので報告する。またシート状材料としたときの発熱特性も検討し、ワイヤレスでかつ火気や通電が不要な発熱体として温熱治療以外の用途も期待される。

## 金属系磁性粒子の磁気損失

がん温熱治療に必要な発熱量やそれを実現するための磁性ナノ粒子の磁気特性及び励磁条件が明確になってきているが<sup>2)</sup>、他方、人体サイズの空間分布を維持しつつ、十分な強度及び周波数の磁界を発生させることも容易ではない。そこで30~50 kHz程度と比較的低周波数領域の励磁でも、高い発熱を示す磁性粒子という観点から本研究を報告する。

作製した材料は、Feを含む金属合金の磁性粒子である。種々の粒径をもつ粒子を作製、評価しており、粒径は、1~10 μm程度の範囲である。Fig. 1に磁化曲線の一例を示す。粉末状のサンプル及びそれをシート状に加工したサンプルの直流磁化特性である。両サンプルとも、 $H=4$  kA/m,  $f=50$  kHzの励磁下において25°C程度の発熱が得られた。サンプル形状等が異なるために発熱温度での比較評価は困難であることと、温度測定からSLP (Specific Loss Power)を見積もることの不確かさも指摘されているために<sup>3)</sup>、我々は交流磁化曲線から磁気損失を定量評価している<sup>4)</sup>。磁化曲線からシート状サンプルが粒子状サンプルに対して約2.6倍のSLPを示すことがわかった。低励磁条件で高い発熱が期待されることからバイオ医療応用に限らず、さらにシート状という選択肢も存在することで期待される用途等も報告する。

## 参考文献

- 1) Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**, R167 (2003).
- 2) H. Mamiya, B. Jeyadevan: *Sci. Rep.*, **1**, 157 (2011).
- 3) R.R. Wildeboer, P. Southern, Q.A. Pankhurst: *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **47**, 495003 (2014).
- 4) H. Kobayashi, A. Hirukawa, A. Tomitaka, T. Yamada, M. Jeun, S. Bae, Y. Takemura: *J. Appl. Phys.*, **107**, 09B322 (2010).

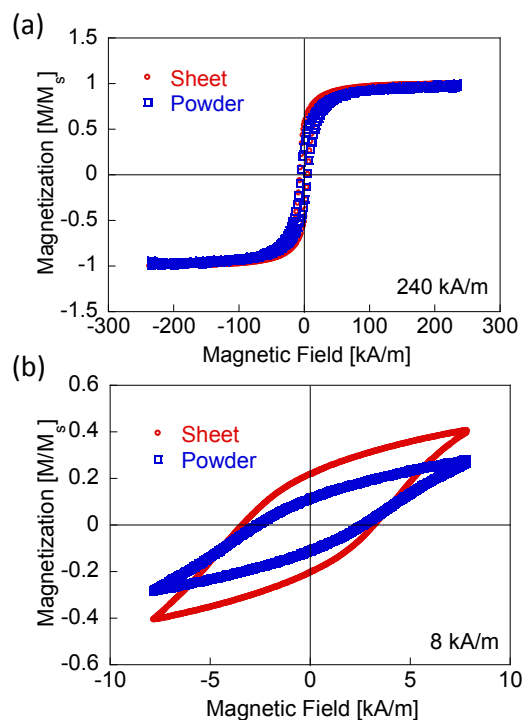


Fig. 1 DC magnetization curves of metallic magnetic particles in powder-state and sheet-state. (a)  $H = 240$  kA/m, (b)  $H = 8$  kA/m.

# 磁気ナノ粒子の粒径分布および溶媒の粘性が 磁気ハイパーサーミアの発熱効率に及ぼす影響

笹山 瑛由、田邊 一博、辻村 尚貴、吉田 敬、圓福 敬二  
(九州大学)

Effect of Size Distribution of Magnetic Nanoparticle and Solvent Viscosity on  
Heating Efficiency for Magnetic Hyperthermia

Teruyoshi Sasayama, Kazuhiro Tanabe, Naotaka Tsujimura, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku  
(Kyushu University)

## 1. はじめに

ナノサイズの強磁性体である磁気ナノ粒子の表面に、検査試薬や薬剤等を結合したものは磁気マーカーと呼ばれる。その磁気マーカーを交流磁場で発熱させる、磁気ハイパーサーミアが注目されている。磁気ハイパーサーミアにおける発熱効率は、磁気ナノ粒子の粒径分布に依存するほか、ネール緩和およびブラウン緩和などの緩和時間に依存し、その緩和時間は磁性体のコア粒径や溶液の粘性から影響を受ける。

本研究では、代表的な磁気マーカーである Resovist (富士フィルム RI ファーマ) の他、Resovist より磁気的に分別した MS1 (コア粒径: 21.6 nm)、MS2 (10.7 nm)、MS3 (6.2 nm)<sup>1)</sup> に関して、溶媒を水 (液相)、glycerol (半固相)、gypsum (固相) と変更してヒステリシスループの測定を行い、磁気ナノ粒子の粒径分布および溶媒の粘性が磁気ハイパーサーミアの発熱効率に及ぼす影響について検討を行った。

## 2. 方法<sup>2)</sup>

交流磁場の生成にはリッツ線 ( $\phi$  0.1 mm, 600 本) を 64 回巻いたソレノイドコイル (内径 20 mm, 長さ 40 mm) を用いた。磁化検出には単線 ( $\phi$  0.2 mm) を 9 回巻いた検出コイルを用いた。磁気ナノ粒子により検出コイルに誘起された電圧を A/D コンバータ (NI PXIe-5122, 100 MS/s) にて取得し、その電圧値を積分することで磁化  $M$  を求めた。磁界  $H$  はシャント抵抗 (N4L, HF006) に流れる励磁電流を計測して求めた。

## 3. 結果

図 1 に 10 mT (rms)、20 kHz で励起したときの MS1 のヒステリシスループを示す。液相、半固相、固相の順にループ面積が小さくなっている。図 2 に同条件で MS1、MS2、MS3、Resovist を励起したときの SAR (Specific Absorption Rate) 値を示す。MS1、Resovist、MS2、MS3 の順に、また、液相、半固相、固相の順に SAR 値が減少しており、粒径や溶媒の粘性が発熱効率に対して大きく影響を与えることが確認できた。

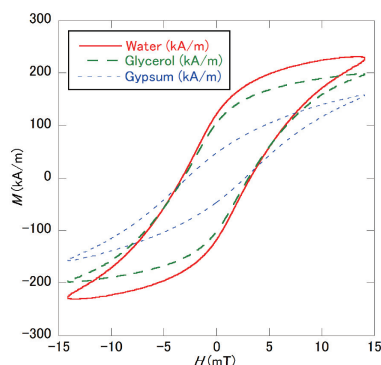


Fig. 1 Hysteresis loop of MS1 at 10 mT (rms).

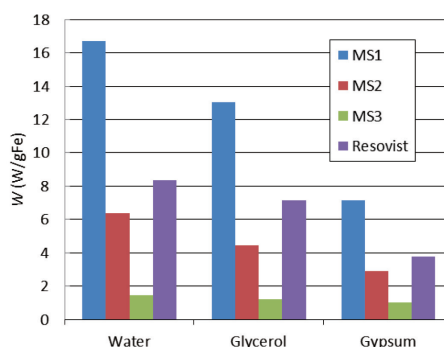


Fig. 2 Effect of viscosity on SAR values for MS1, MS2, MS3, and Resovist at 10 mT (rms).

## 参考文献

- 1) T. Yoshida, N. B. Othman, and K. Enpuku, J. Appl. Phys. 114, 173908 (2013)
- 2) T. Sasayama, T. Yoshida, K. Tanabe, N. Tsujimura, and K. Enpuku, Proc. Intermag 2015

# 磁性ナノ粒子の磁気緩和特性とその液中濃度・粘度依存

北口 了一、大多 哲史、山田 努、竹村 泰司  
(横浜国立大学)

Relaxation time properties of magnetic nanoparticles and their dependences on density and viscosity  
Ryoichi Kitaguchi, Satoshi Ota, Tsutomu Yamada, Yasushi Takemura  
(Yokohama National University)

## はじめに

現在、磁性ナノ粒子を用いたバイオ医療応用に向けた研究が活発に行われている。既に我々は粒子濃度の異なる液中粒子、及び固体中粒子に関して交流磁化測定を行い、発熱効率の濃度依存性に関する研究を報告しているが<sup>[1]</sup>、本研究では液中分散された磁性ナノ粒子について、溶液の粘度および溶液中の粒子濃度が異なる複数のサンプルを用意した。各サンプルについて交流磁化測定を行い、磁気緩和特性及び発熱効率の評価を行った。

## 実験方法

本実験では、市販されている磁性流体（株式会社シグマハイケミカル、M-300、一次粒径  $11 \pm 3$  nm、二次粒径  $52 \pm 15$  nm のマグネタイト  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ）を試料として用いた。また、試料、グリセリン、水を任意の比率で混合し同粘度で粒子濃度の違うサンプル、同濃度で溶液粘度の違うサンプルを複数用意し磁気緩和特性の測定、及び濃度・粘度依存特性の測定を行った。印加磁界強度は  $4 \text{ kA/m}$  とし、直流磁化特性は試料振動型磁力計 (VSM) を用いて測定した。交流ヒステリシス曲線は  $300 \text{ Hz}$ - $300 \text{ kHz}$  で測定を行った。また測定は室温  $25^\circ\text{C}$  のもと行った。

## 実験結果

Fig. 1 に  $5 \text{ kHz}$ 、 $4 \text{ kA/m}$  での濃度依存のヒステリシスループを示す。粒子濃度が高くなるに従い、 $4 \text{ kA/m}$  での磁化の低下が確認できる。

交流磁化測定において、磁性ナノ粒子の発熱量を表す指標として Specific loss power (SLP) というものがある。ここではその SLP を  $H^2f$  で割った Intrinsic loss power (ILP) を発熱効率の指標とし、粒子濃度の異なる液中粒子、及び固体中粒子の発熱効率を検討した (Fig. 2)。濃度が高くなるにつれ ILP が減少し、磁気緩和がピークとなる周波数が減少していることが確認できる。これは粒子間の双極子相互作用により磁気モーメントの回転が抑制されたためと考えられる<sup>[2]</sup>。

この研究を踏まえ、溶液の粘度を変え磁化特性の測定を行い、発熱効率の評価を行った結果についても報告する。

謝辞: 本研究の一部は JSPS 科研費 26289124 の助成を受けたものです。

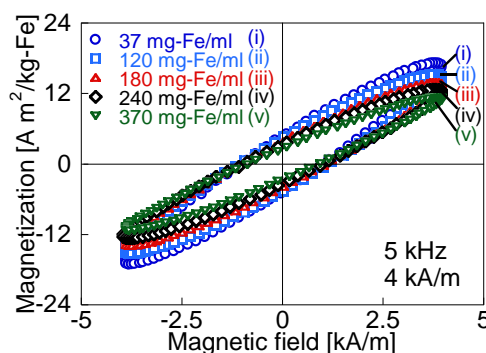


Fig. 1 ヒステリシスループ

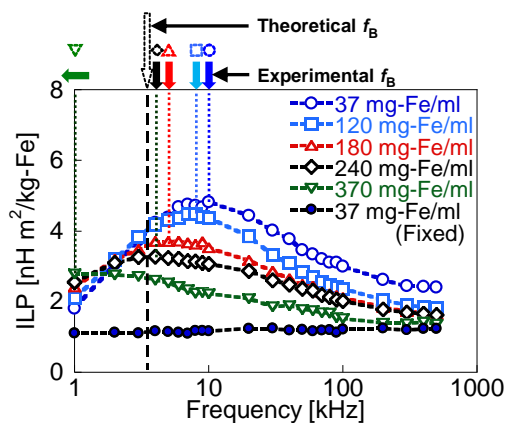


Fig. 2 ILP 周波数特性

## 参考文献

- [1] S. Ota, T. Yamada, and Y. Takemura *J. Appl. Phys.*, **117**, 17D713 (2015)
- [2] D. Serantes, D. Baldomir, C. Martinez-Boubeta, K. Simeonidis, and M. Angelakeris, *J. Appl. Phys.* **108**, 073918 (2010)

## Thermodynamics of magnetic suspensions in correlation with temperature dependence of magnetic susceptibility

S. B. Trisnanto<sup>1</sup>, Y. Kitamoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tokyo Institute of Technology, Yokohama 226-8052, Japan

In a thermodynamic circumstance, single-domain magnetic nanoparticles behave uniquely as they can exhibit superparamagnetism at room temperature, followed by spin-glass-like transition at low temperature. Experimentally, these two behaviors can be easily identified from the absence of hysteresis in the field strength-dependent magnetization curve, and the presence of thermo-remanent magnetization in the temperature-dependent magnetization curve, respectively. Maxwell relation additionally describes that the total entropy of such ferromagnetic system decreases with increasing the applied magnetic field (for a given temperature), and it increases with increasing temperature (for a given magnetic field). Referring to this magneto-caloric effect<sup>1)</sup>, the change of magnetic entropy due to a magnetic field fluctuation is thermodynamically contributable to the temperature rise in magnetic suspension observed during the irradiation of alternating magnetic field. Therefore, understanding thermodynamic processes of dynamically-magnetized magnetic suspension and the corresponding measurable-parameters are of importance in optimizing the heat generation of magnetic nanoparticles used for practical application of magnetic hyperthermia.

The particle movement in fluidic medium, as well as spin fluctuation, is strongly affected by thermal energy in addition to the availability of external magnetic field. For constant magnetic field, increasing temperature will amplify both the random Brownian motions and the spontaneous flipping of magnetic moments, giving rise to a lower magnetization value. A sufficiently-high temperature will completely randomize the magnetic moments so that paramagnetism appears with respect to Bloch's law. Hence, the change of magnetic entropy (i.e. spin entropy) is associable with the temperature-dependent magnetic susceptibility. To investigate the entropy change due to alternating magnetic field, we recorded complex magnetic susceptibility of two types of magnetic suspension containing: sodium  $\alpha$ -olefin sulfonate-coated iron oxide nanoparticles (Specimen 1) and carboxydextran-coated iron oxide nanoparticles (Specimen 2) at 30°C to 50°C under 6.5 Oe rms magnetic fields with frequency of 1 kHz, 10 kHz, 100 kHz, and 1000 kHz. We found in both specimens that the decrease of magnetic susceptibility  $\chi$  in higher temperature was clearly observable at 1 kHz, but increasing frequency of the applied field to 1 MHz resulted in a less temperature-dependence of  $\chi$  (Fig. 1a). Meanwhile, the gradient of magnetic susceptibility upon temperature  $d\chi/dT$  estimated from the linear regression of Fig. 1a further convinces that temperature has a small contribution to the high-frequency relaxation-dynamics in the respective specimens (Fig. 1b). Here, Fig. 1b also means that the change of magnetic entropy is negligible at higher frequency.

### Reference

- 1) N. A. de Oliveira and P. J. von Ranke, Phys. Rep., **489** (2010) 89-159.

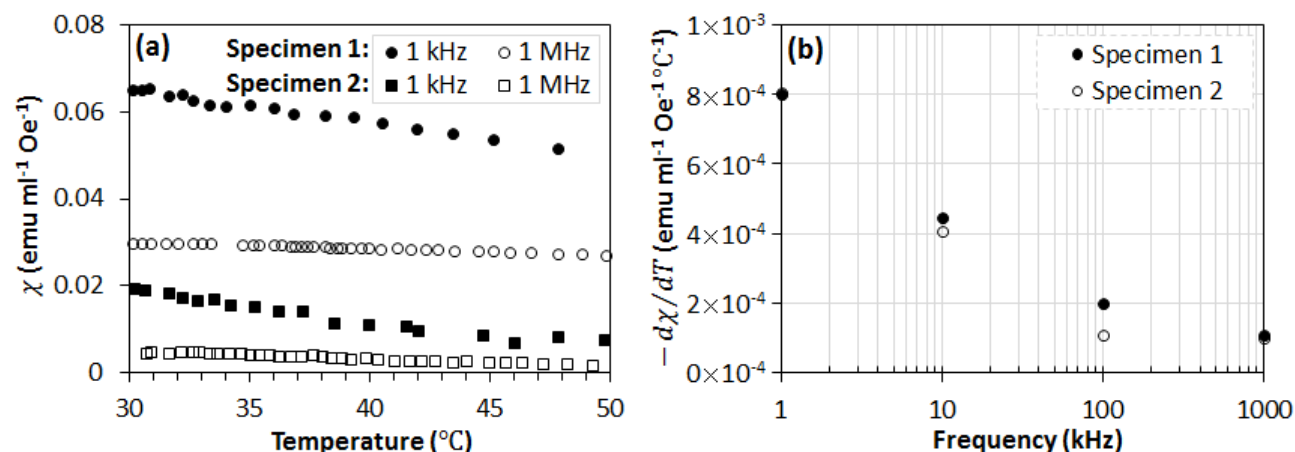


Fig. 1 Measurement result of (a) temperature-dependent magnetic susceptibility and (b) the respective gradient of magnetic susceptibility upon temperature