

磁気ナノ粒子における第三高調波の特性評価

廣川 愛生*, 白石, 田邊 一博, 吉田 敬, 圓福 敬二
九州大学システム情報科学府

Characterization of the Third Harmonics for Magnetic Nanoparticles
Aiki Hirokawa, Shi Bai, Kazuhiro Tanabe, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
Kyushu Univ.

1. 序論

磁気ナノ粒子はナノサイズの強磁性体であり、そ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。近年、磁気マーカーからの磁気信号を利用して癌等の疾病領域を高感度・高分解能に画像化する MPI (磁気粒子イメージング) と呼ばれる手法が医療診断において注目されている。我々の MPI システムにおいては、磁気ナノ粒子の磁化応答の高調波信号を抽出し、得られた信号電圧データから粒子分布画像を再構築する。本稿では、画像再構築を行うための粒子モデルについて検討し、システムの性能改善を狙う。

2. 磁気ナノ粒子の第三高調波特性

磁気ナノ粒子の磁化特性は一般的に以下の Langevin 関数で表される。

$$L(mB/k_B T) = \coth(mB/k_B T) - k_B T/mB \quad (1)$$

ここで、 m は粒子の磁気モーメントである。MPI における実際の粒子の特性を調査するため、Resovist(富士フィルム RI ファーマ)60 μ l に純水を添加した試料と glycerol を添加した試料に 2 mT_{rms} の交流磁界を印加し、その磁化応答における第三高調波成分の直流磁界依存性を測定した。その後、 m をパラメータとして実験結果と(1)式をフィッティングした。Fig. 1 に実験結果及び(1)式でのフィッティング結果を示す。(a)は交流磁界と並行な直流磁界を印加したとき、(b)は直交する直流磁界のときの実験結果である。 m は純水、glycerol でそれぞれ 3.3×10^{-18} Am²、 5×10^{-18} Am² となった。(a)ではどちらの試料においても実験値と理論値は概ね一致しているが、(b)では glycerol を添加した試料において乖離がみられる。

3. 結論

Resovist の第三高調波特性を測定し、Langevin 関数との比較を行った。純水を添加した試料は実験値と理論値が一致したものの、glycerol を添加した試料においては大きなずれがみられ、従って Langevin 関数では glycerol 中での粒子の振る舞いを再現出来ていないことがわかった。

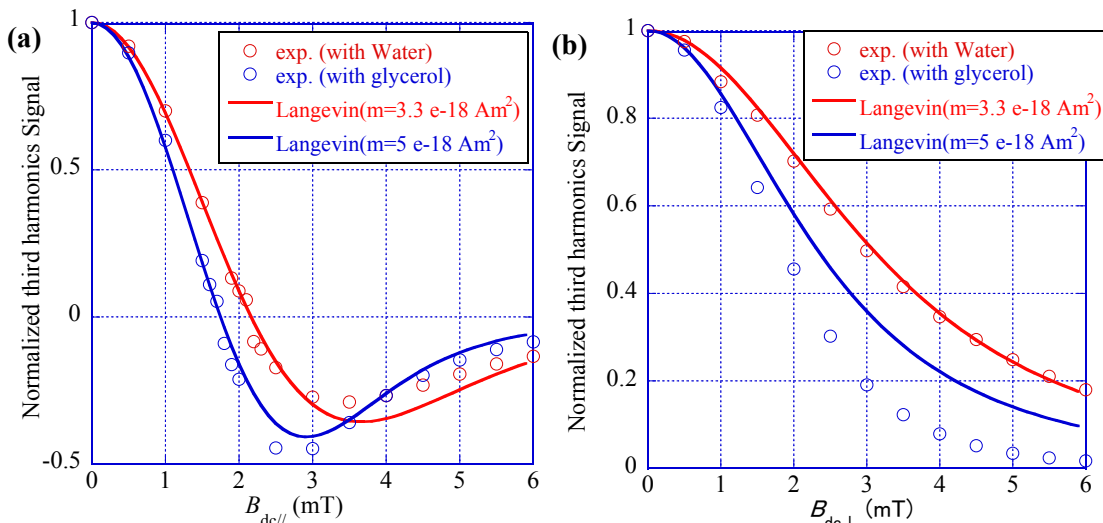


Fig. 1. Dependence of the third harmonic signal on the DC field. DC field was applied (a) parallel or (b) perpendicular to the AC field. Symbols are experimental results, while solid lines are calculated from (1).

磁気ナノ粒子イメージングシステムの高空間分解能化

白石、広川 愛生、田辺 一博、吉田 敬、円福 敬二
(九州大学大学院システム情報科学府)

Improvement of Spatial Resolution of Magnetic Nanoparticle Imaging

Shi Bai, Aiki Hirokawa, Kazuhiro Tanabe, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku

(Graduate School of Information Science and Electrical Engineering, Kyushu University)

はじめに

磁気ナノ粒子イメージング (MPI) は磁気ナノ粒子 (MNP) の非線形磁化応答を利用した新しい体内診断技術である。MPI は外部磁場に対する MNP の磁化応答を直接検知するため、高速、高感度、高安全性などの特徴があり、近年多くの研究者に注目されている。ただし、この磁化応答信号はサンプル周辺で空間的に幅広く検出されるため、空間分解能が不足することが MPI の弱点である。そこで、我々は MPI の空間分解能の改善に着目している。先行研究では、AC 励起磁場と直交する方向に設置した DC 傾斜磁場を使うことが空間分解能の改善に有効であることを確認した⁽¹⁾。しかし、用いた傾斜磁場が弱いため 11 mm の空間分解能 (信号の半値幅) しか得られなかった。本研究では先行研究に基づいて、がん検診などの生体応用を想定し、さらに空間分解能を高めることを目指した。

原理とグラディエントコイル

MNP に AC 励起磁場を印加すると交流の磁化信号が発生するが、強い直流磁場が加わると磁気飽和状態となり信号が発生しなくなる。この特性を利用して、中心が 0 mT である DC 傾斜磁場を用いることで、MNP 信号の発生を中心部 (Field Free Point, 略: FFP) に限定出来る。この FFP, 即ち信号が出る領域の大きさが傾斜磁場の勾配で決まる。本研究では、銅線で巻いた線径 0.8 mm、200 Turns の 7 x 7 cm 正方形コイルを四つ並べた、傾斜磁場用四重極グラディエントコイルを作製した。このグラディエントコイルの表面で形成された中心が 0mT の傾斜磁場は x 、 y 方向に均等な勾配があり、その強さは 0.1 T/m @ 1A である。

検証イメージングと考察

先行研究で構築した MPI システムに今回作製したグラディエントコイルを実装し、イメージング実験を行った。強い傾斜磁場を得るために、グラディエントコイルに 8 A の DC 電流を流して 0.8 T/m の傾斜磁場を形成した。サンプルにかかる AC 励起磁場は $B_{ac} = 1 \text{ mT} @ f = 22.75 \text{ kHz}$ 、直径 2.1 mm 円柱状容器に注入したサンプル (Resovist : Fujifilm RI Pharma) の含量は $100 \mu\text{g}$ である。Fig. 1 は三つのサンプルを間隔 10 mm で配置したときの第三高調波によるイメージング結果である (検出コイルより 35 mm 離れた平面)。

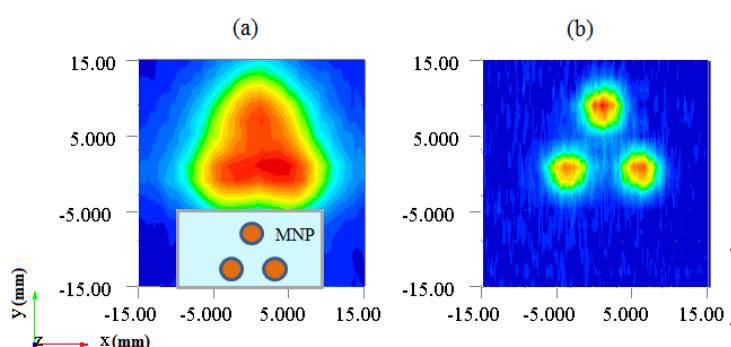


Fig. 1 Contour map of the magnetic field generated from the three MNP samples with spacing of 10 mm. The gradient field is (a) 0.4 T/m and (b) 0.8 T/m.

Fig. 1(a) は先行研究で用いた勾配 0.4 T/m の傾斜磁場を用いた時のイメージング結果である。三つのサンプル影がくっついていることが見える。

Fig. 1(b) は勾配 0.8 T/m の新たな傾斜磁場を用いたイメージング結果である。三つのサンプルが明らかに分離されている。サンプル一個における信号の半値幅は約 4 mm で、空間分解能を 2 倍以上も高めた。

参考文献

- (1) S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Yoshida, K. Enpuku, IEEE Transactions on Magnetics, No. EW-04, 2014

磁性ナノ粒子の非線形非平衡磁気応答と がんイメージングにおけるアーティファクト

間宮広明, バラチャンドラン ジャヤデワン*

(物材機構, *滋賀県立大学)

Non-equilibrium and non-linear magnetic response of magnetic nanoparticles
and artifacts in magnetic particle imaging

H. Mamiya and B. Jeyadevan*

(NIMS, *The University of Shiga Prefecture)

準備困難で非常に高価なトレーサーである陽電子放出放射性物質と同様、体内には存在しない磁性粒子の、人体を容易に透過する磁気応答を用い、がんを電磁誘導検出によって簡便にイメージしようとする研究に注目が集まっている。この磁性粒子イメージング(MPI)と呼ばれる検査法では、最近著しく発達した生体内分子輸送システムを利用して磁性ナノ粒子をがん事前に集積させた後、体外から大振幅の交流磁場を印加する。このとき、磁性ナノ粒子の有無に関わらず得られる基本波の応答とは異なり、高調波の信号は磁性ナノ粒子を取り込んだ腫瘍部分からのみ発せられる。また、静磁場によって磁化を飽和させると、この高調波は消えるので、意図的に零磁場スポットを作り出しそれを操作すれば、がんのイメージングが可能となる。MPIは、こうした特質を利用した検査法である。

実用に強く結びついたこのMPI研究では、磁性ナノ粒子は単純に(磁氣的にも)丸いと仮定され、異方性障壁のない応答は超常磁性でLangevin関数で記述されるとしてイメージが構成されてきた。しかし、現実のナノ粒子には磁気異方性は必ず存在し、この場合、これによる超常磁性ゆらぎの抑制が問題となるはずである。また、異方的、すなわち磁化容易軸の向きが存在するなら、粒子自身の回転を無視できない。そこで、我々は、磁性粒子の大振幅の交流磁場応答を数値計算し、これまで無視されてきた丸くない事実のMPIへの影響を明らかとすることを試みた。

数値計算は、今後、感度向上を目指して利用が進むと考えられる10 nmから20 nmの磁鉄鉱ナノ粒子を対象とした。まず、磁化容易軸の配向をランダムとおき、この大きさでは磁気モーメントの向きが磁化容易軸に束縛されている仮定して、軸に平行な2状態間の熱活性型の遷移として交流磁場応答を数値計算した。また、回転に関しては、特に、零磁場スポットの操作に対する超常磁性ナノ粒子交流磁場応答の変化に注目し、様々な粘度の環境下でのシミュレーションを行った。なお、腫瘍中に想定される粒子密度を考慮して、粒子間の相互作用は無視した。

磁性ナノ粒子の磁気応答の3次高調波成分は、粒径を10 nmから増していくと飛躍的に正に増大する。その後、15 nm程度で最大値をとり急減、負となる。これは、異方性障壁の影響で応答が遅れ磁化曲線にヒステリシスが生じたことに由来する。また、交流磁場振幅が大きいほどゼーマンエネルギーによる異方性障壁の低減効果が大きいため、一定の大きさの粒子では低磁場振幅で信号が負、高磁場振幅で正となる。通常、体表付近に比べて深部で磁場はかなり減衰するため、この結果は、感度向上を目指して大きな粒子を用いた場合、検査深度によって信号の位相反転が起きることを示している。

一方、回転に関しては、異方性を有する磁性ナノ粒子の応答が超常磁性であってもLangevin関数で記述されず、磁化容易軸の向きに依存することの影響が大きかった。すなわち、零磁場スポットに当たる以前の静磁場中で飽和した状態では磁化容易軸も配向しているので、磁場を消磁しても配向がランダムになるまでの間、磁気応答の3次高調波成分は、以前にかかっていた静磁場の向きに大きく依存する。最近の細胞内構造にアンカーされたナノ粒子でもゆっくりと回転するとの報告と考え合わせれば、この結果は、診療時間短縮を目指して零磁場スポットを高速で操作した場合、信号に操作履歴依存性が現れることを示している。

以上のように、磁性ナノ粒子は実際には(磁氣的に)丸くないとしてシミュレーションを行うと、これまで考慮されてこなかったような挙動がみられた。逆に、従来のように安易にLangevin関数だと仮定してイメージを構成すれば、思わぬアーティファクトが生じる可能性があることがわかった。

交流磁場印加により発生する励磁音響波の 遅延時間に関する基礎研究

石田巖, 中川貴, 清野智史, 山本孝夫
(大阪大学)

Study on delay time of sonic wave emission from magnetic nanoparticles
stimulated by alternating magnetic field application

I. Ishida, T. Nakagawa, S. Seino, T. A. Yamamoto,
(Osaka University)

1. 研究背景

磁性ナノ粒子に外部交流磁場を印加すると、粒子から磁場の2倍の周波数を持つ音波（励磁音響波）が誘起されるという現象“励磁音響効果”が2008年に報告された¹⁾。励磁音響波は励磁してから音波が検出されるまでに非常に長い遅れ（遅延時間）が生じることが明らかになっている²⁾。本研究では、この遅延時間の要因を磁場の印加から励磁音響波が発生するまでの“発音遅延時間”と励磁音響波の媒質中の“伝搬速度”に分けて考え、磁性粒子径を変化させて励磁音響波を測定し、磁性粒子径が発音遅延時間と伝搬速度に与える影響を調べた。

2. 実験

励磁音響波を検出するための実験系は以下の通りである。平均粒径がそれぞれ15、18、30 nmの Fe_3O_4 粒子2652FY、2655YD、2650MY（Nanostructured & Amorphous Materials Inc.製、以下それぞれ M_{15} 、 M_{18} 、 M_{30} と略す）をNaOH溶液中に濃度10 wt.%で分散させた磁性流体を励磁音響波発生源とし、これらの磁性流体をポリアクリルアミドゲル（以下PAGと略す）中に封入したものを測定試料とした。この測定試料をコイル中心上に磁性流体が位置するように固定した。発生した励磁音響波をマイクロフォンによって電気信号として検出し、アンプを用いて増幅し、デジタルオシロスコープによってPCに取り込んだ。この実験系を用いて各試料ごとにPAG表面からの磁性流体の深さ距離が異なる2つの場合で励磁音響波を測定し、発音遅延時間とPAG中の伝搬速度を算出した。

3. 結果と考察

図1に、各試料において交流磁場を印加してから音波が検出されるまでにかかった時間と、励磁音響波の媒質中の伝搬距離の関係を示す。発音遅延時間は図の直線のx切片から、媒質中の伝搬速度は直線の傾きからそれぞれ計算できる。表1にそれぞれの値を示す。これらの結果より、磁性粒子径が増加しても伝搬速度は変化しないが、発音遅延時間は短くなることが分かった。

表1. 各試料の発音遅延時間と伝搬速度

	M_{15}	M_{18}	M_{30}
発音遅延時間 (ms)	5.7	3.7	2.7
伝搬速度 (m/s)	7.7	7.1	7.7

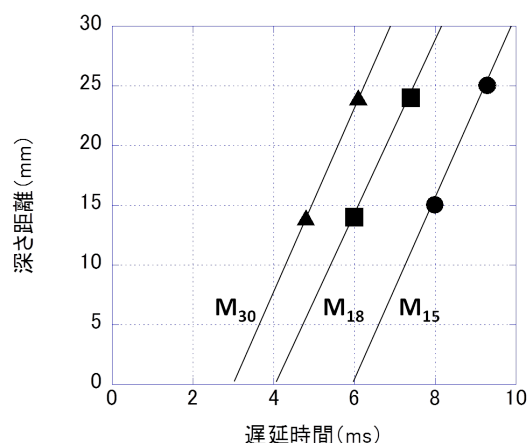


図1. 磁性粒子径を変化させたときの遅延時間と磁性流体の深さ距離の関係

参考文献

- 1) 掛川健司 ほか, 第32回日本磁気学会学術講演会概要集 (2008) 12pC-10
- 2) M.Tano et al: Extremely long signal delays from magnetic particles, *Mater. Lett.* Vol.98, pp51-54, 2013.

磁場中での磁気マーカー結合を用いた免疫検査法の開発

榊原達人、吉田敬、圓福敬二

(九州大学大学院システム情報科学府)

Immunoassay using binding reaction of magnetic marker under applied magnetic field

Tatsuhito Sakakibara, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku (Kyushu University)

はじめに

本研究では磁気マーカーを用いた液相での免疫検査法の開発を行っている。磁気センサとして MR センサを用いたシステムを試作し、そのシステムを用いた磁気緩和測定法により、高分子ポリマーに固定したビオチンの検出を行った。これまでは結合マーカーから磁気信号を取り出すため、磁気マーカーに強い励起磁界を数回印加し測定していた。しかし、この励起磁界は未結合マーカー同士の凝集も発生させるため、感度悪化の原因にもなっていた。今回、反応磁界を印加しながら抗原抗体反応をさせることで、マーカーの磁気モーメントの向きをそろえながら抗原と結合させる方法を開発した。本方法を用いれば、強い励起磁界の印加回数を減らすことができ、マーカー同士の凝集をなくした信号の検出が可能であることを示した。

実験方法

磁気マーカーを結合するための抗原抗体反応を磁界を印加しながら行った。反応磁界としては、 $B_{re}=500 \mu\text{T}$ 、 1 mT 、 1.5 mT を用いた。磁気緩和測定においては、測定前に励起磁界として 40 mT を k 回印加した。また、MR センサシステムの雑音は $35 \text{ pT/Hz}^{1/2}$ であり、測定回数を $N=72$ 回で行った。

実験結果

反応磁界 B_{re} と励起磁界の印加回数 k の組み合わせとして、 $(B_{re}, k) = (0, 30 \text{ 回})$ 、 $(500 \mu\text{T}, 30 \text{ 回})$ 、 $(1 \text{ mT}, 20 \text{ 回})$ 、 $(1.5 \text{ mT}, 5 \text{ 回})$ とした実験結果を Fig.1 に示す。これより反応磁界をかけることによって、励起磁界の印加回数を減らしても信号を検出できることがわかった。また、反応磁界が大きいくほど、少ない励起磁界回数で大きな信号を示すことがわかった。この結果は始めに述べた、抗原抗体反応中に磁界をかけることでマーカーの磁気モーメントの向きをそろえながら抗原と結合させるとい現象が起きていることを実証している。

次に、Fig.1 の結果でポリマー数 5000 個の時の信号と 0 個の時の信号の割合を Table.1 に示す。ポリマー数 0 個の信号は未結合マーカーの凝集による信号や装置の雑音を示している。Table.1 に示される割合が大きいくほど信号における雑音の影響が小さくなり、感度改善の指標として用いる事ができる。したがって、Table.1 より今回実験した条件の中では、反応磁界を 1.5 mT とし、励起磁界回数を 5 回としたときが最もよい感度を示した。

まとめ

反応磁界と励起磁界回数を変化させ、免疫検査による信号の違いを検証した。今回行った実験の条件では反応磁界が 1.5 mT で励起磁界回数が 5 回の時に最も良い感度を示した。今後は反応磁界や励起磁界回数の条件を細分化して、検証していく必要がある。

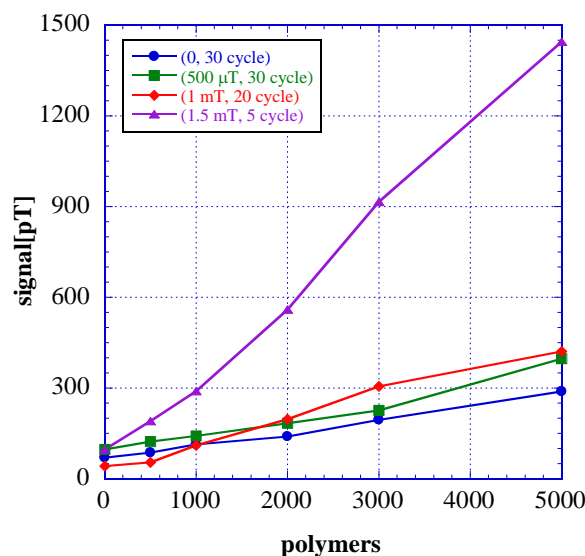


Fig.1 Detection of biotin coated polymer beads. Relationship between the number of polymer beads and the detected signal obtained under different conditions.

Table.1 Ratio of the measured signal between the case of 5000 and 0 polymers. The results are obtained under four conditions.

B_{re}	0	$500 \mu\text{T}$	1 mT	1.5 mT
k	30 cycle	30 cycle	20 cycle	5 cycle
Ratio (5000/0)	4.1	4.1	10.0	14.9