

磁気トレーサー粒子を用いたがん転移診断における 複数トレーサー併用法の原理実証

桑波田晃弘, 佐伯亘平, Ahmed Muneer, 隣真一, 金子美樹, 山口泰司, 邱 雯綺, 日下部守昭*, 関野正樹
(東京大学, *マトリックス細胞研究所)

Combined use of magnetic and other tracers for diagnosis of cancer metastasis

A. Kuwahata, K. Saeki, A. Muneer, S. Chikaki, M. Kaneko, S. Yamaguchi, W. Qiu,
M. Kusakabe*, and M. Sekino
(University of Tokyo, *Matrix cell laboratory)

研究背景・目的

がんの転移を診断するために、手術中にリンパ節を同定・摘出し、病理検査をする必要がある。現在、放射性同位体ならびに色素をトレーサーとして併用した信頼性の高い手法によって、リンパ節を同定できるが、被曝や小型医療施設での実施が困難などの問題がある。したがって、近年では、放射性同位体の代替として、磁気ナノ粒子を用いた新手法の研究開発が進んでいる⁽¹⁻³⁾。本研究は、磁気トレーサー粒子と複数のトレーサーを併用した場合において、トレーサーの体内動態の変化やトレーサー同士の相互干渉の影響がないこと、ならびに併用法によってリンパ節の同定が可能であることを、マウス動物実験によって原理実証する。

実験方法

単独法として、磁気トレーサー (Resovist®: 磁気ナノ粒子, 粒径約 60 nm) をマウスの後肢に 5 μ L 投与し、SQUID 磁化測定装置 (MPMS-5S, Quantum Design Inc.) を用いた磁気計測によって、摘出したリンパ節内に蓄積される鉄量を評価した。併用法においては、磁気トレーサーの投与に加えて、ICG (indocyanine green, 近赤外線蛍光色素) を 5 μ L 投与し、リンパ節内の鉄量ならびにリンパ節からの蛍光強度を評価した。

実験結果・結論

Fig. 1 は、摘出リンパ節の磁気モーメント測定結果である。磁化特性は超常磁性を示しており、生体組織からの反磁性成分の寄与は無視できるほど小さい。Resovist 単独法と併用法の実験において、摘出されたリンパ節の磁気モーメント (3000 [Oe]における) の値を Fig. 2 に示す。Resovist 単独で投与した実験のリンパ節は 6.2×10^{-5} [emu], Resovist と ICG を併用投与した実験のリンパ節は 6.4×10^{-5} [emu] であり、複数トレーサーを併用した場合にも、リンパ節へと同等の鉄量が蓄積されることを明らかとした。近赤外線蛍光強度の評価からも同様に、ICG 単独法・併用法とも同程度の強度の蛍光の観測が可能であった。また、光散乱法を用いて液中粒径を計測した結果、Resovist は約 66.6 nm, Resovist と ICG を混合した溶液は約 66.7 nm と同等の粒径であったことから、粒径に影響を与えるトレーサー同士の相互干渉はないと考える。以上より、磁気計測と蛍光観測の両手法の併用によって、信頼性の高いリンパ節の同定が可能であると結論付ける。

謝辞

本研究は、磁気健康科学研究振興財団の助成により実施した。

参考文献

- 1) A. Kuwahata *et al.*, AIP advances **7**, 056720 (2017).
- 2) M. Kaneko *et al.*, AIP advances **7**, 056713 (2017).
- 3) A. Muneer *et al.*, Nanomedicine **12**, 1045 (2016).

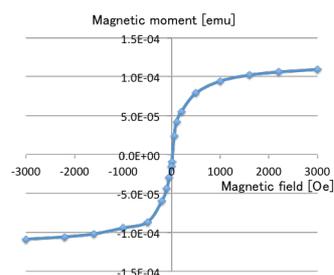


Fig. 1. Measured magnetic moment.

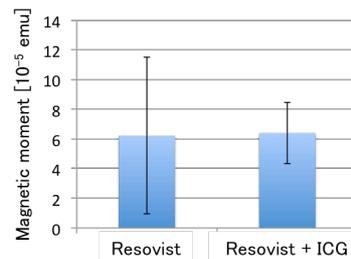


Fig. 2. Magnetic moment in the excised popliteal lymph nodes.

磁化容易軸を配向させた磁性ナノ粒子の交流磁化特性評価

竹田遼二¹ 大多哲史² 山田努¹ 竹村泰司¹

(¹横浜国立大学、²静岡大学)

Dynamic hysteresis measurement of magnetic nanoparticles with alignment of magnetic easy-axis

Ryoji Takeda¹, Satoshi Ota², Tsutomu Yamada¹, Yasushi Takemura¹

(¹Yokohama National University, ²Shizuoka University)

はじめに

ナノサイズの磁性体である磁性ナノ粒子はがん温熱治療や磁気粒子イメージング(MPI)などのバイオ医療応用に向けて注目されている¹⁾。それらの実用化に向けて、磁性ナノ粒子の磁化の振舞いの解明は重要な課題である。本研究では容易軸を配向させた磁性ナノ粒子の交流磁化特性を測定することにより、磁性ナノ粒子内の磁化の磁化容易軸方向および磁化困難軸方向の振舞いを評価した。

実験方法・結果

本研究では測定粒子としてコア粒径が 4 nm、液中粒径が 38 nm のカルボキシメチル-ジエチルアミノエチルデキストラン修飾のマグヘマイト粒子を用いた。磁性ナノ粒子を純水中に分散させた試料と、エポキシ樹脂により無磁場中で固定した試料と、575 kA/m の磁場中でエポキシ樹脂により固定することにより磁化容易軸が配向された試料を作製した。それぞれの作製試料に対して周波数 1-100 kHz の条件で交流磁化測定を行い、磁化容易軸が配向された試料については磁化容易軸に対して平行方向と垂直方向に励磁することで磁性ナノ粒子の磁化容易軸と磁化困難軸の磁化特性を評価した。

Fig. 1 に 4 kA/m, 100 kHz における各試料の磁化曲線を示す。液中試料と無配向固定試料に比べて、磁化と保磁力は、それぞれ容易軸方向が大きく、困難軸方向では小さいことが確認されている²⁻⁴⁾。

Fig. 2 に(a)容易軸方向と(b)困難軸方向の 4 kA/m, 1-100 kHz における交流磁化曲線を示す。容易軸方向では、周波数の増加に伴い保磁力が大きく増加しており、印加磁場に対して磁化の大きな遅れが確認されたのに対し、困難軸方向では保磁力が無く、磁化が印加磁場に追隨していることが確認された。

謝辞：

本研究の一部は、科研費 15H05764、17H03275 により実施した。

参考文献

- 1) Q. A. Pankhurst: *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 36, pp. R198 (2003).
- 2) T. Yoshida, et al.: *J. Magn. Mag. Mater.*, 427, 162, (2017).
- 3) 松木優樹, 吉田敬, 笹山瑛由, 圓福敬二: マグネティックス研究会, MAG-16-126, 横浜, 2016 年 9 月.
- 4) R. Takeda, et al.: 11th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Vancouver, 2016.

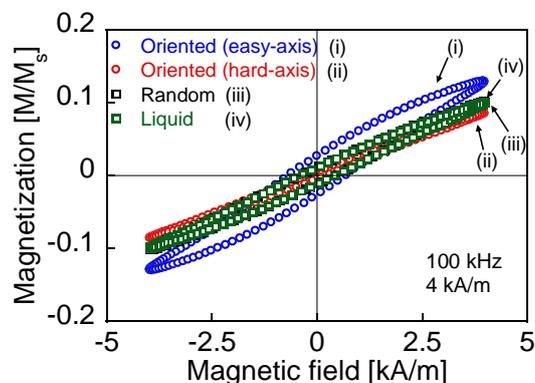


Fig. 1 Hysteresis loops of two solid and one liquid samples at 100 kHz.

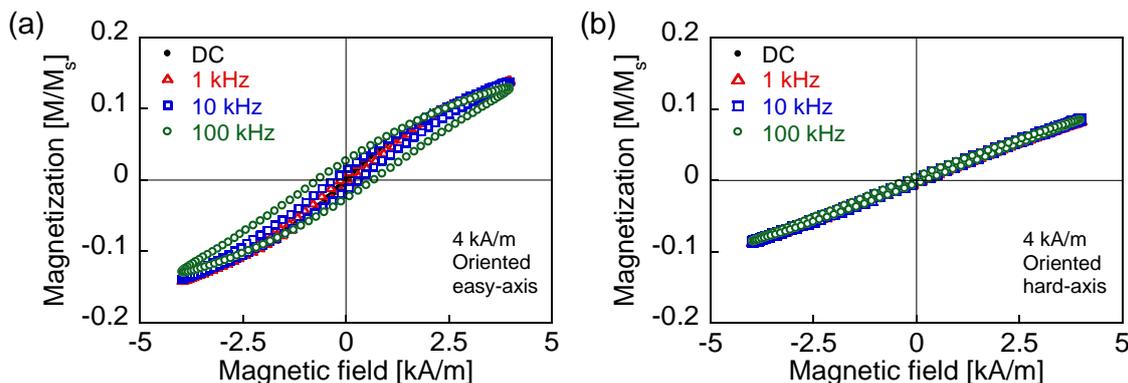


Fig. 2 Hysteresis loops of the solid sample with oriented MNPs along (a) easy-axis (b) hard-axis.

Distribution of Magnetic Nanoparticles Anisotropy Energy Estimated from AC Susceptibility and Magnetic Relaxation

Ahmed L. Elrefai^{1,2}, Teruyoshi Sasayama¹, Takashi Yoshida¹, and Keiji Enpuku¹

¹Department of Electrical and Electronic Engineering, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan

²Department of Electrical Power and Machines, Cairo University, Giza 12613, Egypt

Magnetic nanoparticles (MNPs) have been extensively studied for applications in biomedicine such as magnetic immunoassay, magnetic particle imaging and hyperthermia. For these applications, one of the key parameters of the MNPs is its anisotropy energy E . This is due to the strong dependence of the Néel relaxation time of MNPs on the value of E . Hence, the anisotropy energy E of MNPs should be appropriately selected in order to be suitable for the intended application. Therefore, estimation of the E distribution in MNP samples is significantly important to develop MNPs that are suited for specific applications. Distribution of E can be estimated by analyzing experimental measurement results of the magnetic properties for MNP samples, i.e., the AC susceptibility (ACS) and the magnetic relaxation (MRX) of immobilized MNP sample [1].

In this work, the distribution of anisotropy energy E was estimated from the frequency dependence of the ACS for immobilized MNP sample that was measured from 10 Hz to 1 MHz. The distribution of anisotropy energy E was estimated by analyzing experimental result using a method published previously [2]. Next, the AC susceptibility measurement in much lower frequency range was substituted by the MRX measurement. For relaxation measurement, immobilized MNP sample was first magnetized with an excitation field of 40 mT. After the excitation field was turned off, magnetic relaxation of MNP sample was measured from 2 to 10^4 s. This time range corresponds to the frequency range from 10^{-4} to 0.5 Hz in the AC susceptibility measurement. The relaxation curve was analyzed using a newly developed analytical method to estimate the E distribution of the MNPs in the range of large E values. The distribution of E estimated from the ACS and MRX was expressed by E vs. $n(E)E^2$ curve, where $n(E)$ represents the number of MNPs with E value.

Figure 1 represents the estimated E vs. $n(E)E^2$ curve obtained in this manner for commercial MNP sample of (SHP25, Ocean Nanotech). The estimated E vs. $n(E)E^2$ curve from ACS is shown by circle markers, which we were able to estimate in the region of 3.7×10^{-20} J $< E < 6.7 \times 10^{-20}$ J. The obtained E vs. $n(E)E^2$ curve from MRX is shown by triangle markers, which we can estimate the distribution of E in the region 9.5×10^{-20} J $< E < 1.3 \times 10^{-19}$ J. The proposed method can be useful to estimate core size distribution of MNP samples.

References

- 1) F. Ludwig *et al.*, *J. Magn. Magn. Mater.*, 360, pp. 169-173, 2014
- 2) Enpuku *et al.*, *J. Appl. Phys.* **119** 184902 (2016).

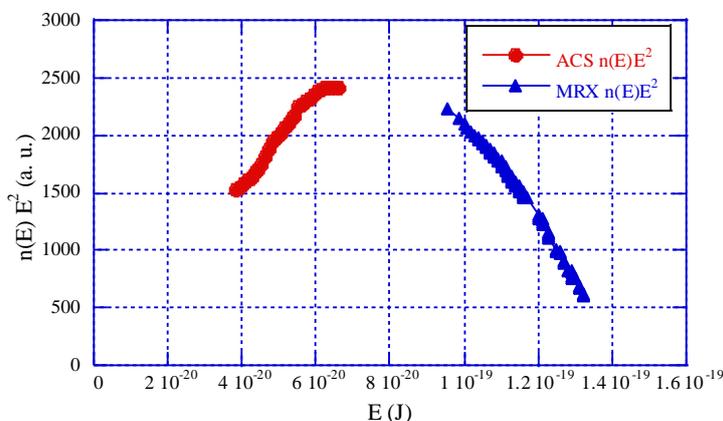


Fig. 1: Estimated E vs. $n(E)E^2$ curve. Circle markers were obtained from the ACS measurement, while triangle markers were obtained from the MRX measurement.

血中滞留の長い磁性ナノ粒子の MPI 高調波信号と その粒径・粒子構造依存

市川裕¹, 大多哲史², 竹田遼二¹, 山田努¹, 加藤一郎³, 野原聡³, 吉田敬⁴, 圓福敬二⁴, 竹村泰司¹
(¹横浜国立大学, ²静岡大学, ³名糖産業株式会社, ⁴九州大学)

Evaluation of harmonic intensity of magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging affected by
particle size and structure

Yu Ichikawa¹, Satoshi Ota², Ryoji Takeda¹, Tsutomu Yamada¹, Ichiro Kato³, Satoshi Nohara³,
Takashi Yoshida⁴, Keiji Enpuku⁴, Yasushi Takemura¹
(¹Yokohama National Univ., ²Shizuoka Univ., ³Meito Sangyo Co. Ltd., ⁴Kyushu Univ.)

はじめに

磁性ナノ粒子を用いる磁気粒子イメージング(MPI)は高感度かつ低侵襲な画像診断技術として注目を集めている¹⁾。本研究では、磁性ナノ粒子の交流磁化測定から高調波信号の検出を行い、磁性ナノ粒子のコア粒径²⁾やコア構造の形態が MPI 高調波信号強度に与える影響を評価した。

実験方法

本研究では、測定粒子として粒径の異なる4種のカルボキシメチル-ジエチルアミノエチルデキストラン修飾のマグヘマイト粒子(CMEADM004, CMEADM023, CMEADM033, CMEADM033-02)を用いた。本粒子は血中のアミブミンと結合するため貧食細胞に認識されにくく、血中における滞在時間が長いことが *in vivo* 実験により示されている³⁾。また、比較のために MRI 用の造影剤として使われている Resovist[®]を用いた。それぞれの粒子について水中に分散させた液中試料および寒天により固定した固定試料を作製した。それぞれの試料について、振動試料型磁力計(VSM)を用いて、マイナーループとメジャーロープを測定し、直流磁化特性を評価した。また、最大磁場 4, 8 kA/m、周波数 1-100 kHz の条件で交流磁化測定を行い高調波信号を算出し、コア構造による MPI 信号強度の分類を行った⁴⁾。

実験結果

Fig. 1 にコア粒子のチェーン状構造が確認された試料 (CMEADM-033-02) の TEM 像を示す。TEM 像中の矢印は長い順にそれぞれシングルコア、チェーンコア、マルチコアを示している。チェーン状構造を含む CMEADM-023, CMEADM-033, CMEADM-033-02 はチェーン構造を含まない CMEADM-004, Resovist[®]に対して、固定試料と比べ液中試料で第三高調波強度が大きく増加することが確認された⁵⁾。コア径やその TEM 観察像等の詳細は当日発表する。

謝辞:

本研究の一部は、科研費 15H05764, 17H03275 により実施した。

参考文献

- 1) B. Gleich, J. Weizenecker: *Nature*, **435**, 1214 (2005).
- 2) T. Yoshida, N. B. Othman, K. Enpuku: *J. Appl. Phys.*, **114**, 173908 (2013).
- 3) N. Nitta, K. Tsuchiya, A. Sonoda, S. Ota, N. Ushio, M. Takahashi, K. Murata, S. Nohara: *Jpn. J. Radiol.*, **30**, 832 (2012).
- 4) 大多哲史, 竹田遼二, 山田努, 竹村泰司: 第 39 回日本磁気学会学術講演会, 08pE-5, 名古屋, 2015 年 9 月.
- 5) S. Ota, R. Takeda, T. Yamada, I. Kato, S. Nohara, Y. Takemura: *Int. J. Magn. Part. Imag.*, **3**, 1703003 (2017).

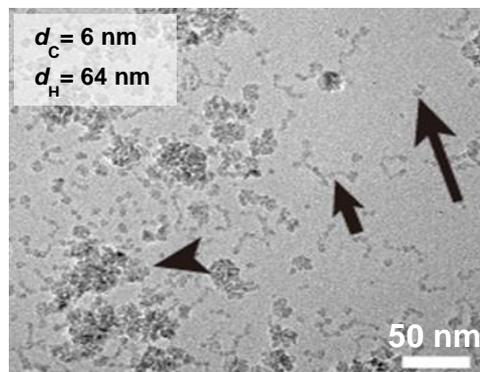


Fig. 1 TEM image of magnetic nanoparticles (CMEADM033-02).

血中滞留の長い磁性ナノ粒子の MPI 画像

松木優樹¹, 中村啄流¹, 大多哲史², 竹田遼二³, 竹村泰司³, 加藤一郎⁴, 野原聡⁴, 笹山瑛由¹,
吉田敬¹, 圓福敬二¹

(¹九州大学, ²静岡大学, ³横浜国立大学, ⁴名糖産業株式会社)

Magnetic particle imaging of long circulating blood pool magnetic nanoparticles.

Yuki Matsugi¹, Takuru Nakamura¹, Satoshi Ota², Ryoji Takeda³, Yasushi Takemura³, Ichiro Kato⁴,
Satoshi Nohara⁴, Teruyoshi Sasayama¹, Takashi Yoshida¹, Keiji Enpuku¹

(¹ Kyushu Univ., ² Shizuoka Univ., ³ Yokohama National Univ., ⁴ Meito Sangyo Co. Ltd.)

はじめに

磁性ナノ粒子からの高調波磁化信号を利用し、高感度・高分解能にイメージングする磁気粒子イメージング (Magnetic particle imaging, MPI) が医療画像診断として注目されている¹⁾。本研究では、血中滞留の長い磁性ナノ粒子の MPI 画像を取得し、MPI 信号強度と磁気モーメント分布の関係を評価した。

実験方法・結果

本研究では、血中滞留の長い粒子として4種のカルボキシメチル-ジエチルアミノエチルデキストラン修飾のマグヘマイト粒子を用いた²⁾。Fig. 1にそれぞれのサンプルをxy平面に走査したときのMPI画像を示す。交流励起磁界振幅3.5 mT (x軸)、周波数3 kHz、傾斜磁界0.25 T/m (x軸)、0.125 T/m (y軸)であり、第三高調波磁化信号を検出している³⁾。

Fig. 2に直流M-H曲線から推定したそれぞれの粒子の磁気モーメントの分布を示す。CMEADM-033-02は磁気モーメントが大きい粒子を多く含んでいる。この大きい磁気モーメントの粒子が、Fig.1(d)に示す大きなMPI信号に寄与していると考えられる。MPIでは高調波磁化信号を検出することから、磁気モーメントの大きさとその分布がMPI信号の強度と強い相関があることが確認された。

参考文献

- 1) B.Gleich, J.Weizenecker: *Nature*, 435, 1214 (2005).
- 2) S.Ota, R. Takeda, T. Yamada, I. Kato, S. Nohara, Y. Takemura, *Int. J. Magn. Part. Imag.*, 3(1), 1703003 (2017).
- 3) 辻村尚貴, 吉田敬, 圓福敬二: 第39回日本磁気学会学術講演会, 08pE-4, 名古屋, 2015年9月.

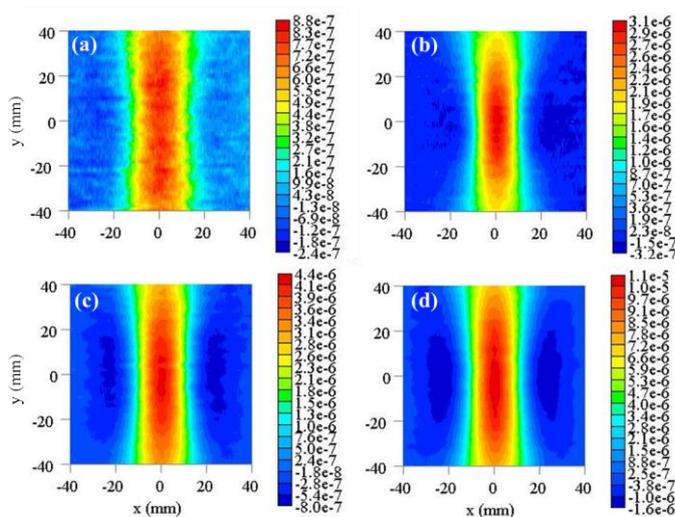


Fig. 1 MPI images of (a) CMEADM-004, (b) CMEADM-023, (c) CMEADM-033, and (d) CMEADM-033-02.

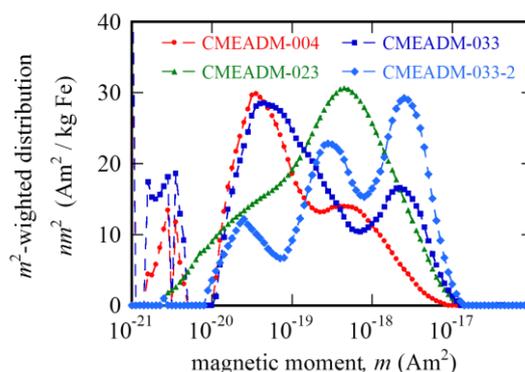


Fig. 2 Distributions of magnetic moments estimated from static M-H curves.