

液中における酸化鉄ナノ粒子の交流磁界に対する振舞の解析

生田歩夢、北本仁孝
(東京工業大学)

Analytical relaxation behavior of iron oxide nanoparticles in fluids under AC magnetic field

A. Ikuta, Y. Kitamoto
(Tokyo Institute of Technology)

はじめに

超常磁性を有する酸化鉄ナノ粒子は外部磁場に対する迅速な応答と生体適合性を示すことからバイオセンシングのマーカーへの応用が期待されている。特に交流磁界を用いた磁気センシングは磁気による非接触での測定や緩和現象の評価を応用した迅速な検査システムへの応用が見込まれる。液中における磁性ナノ粒子の交流磁界に対する振舞はブラウン緩和とネール緩和で説明され、粒子径と流体力学径に大きく依存する。しかしながら実際の磁性流体内では磁性粒子は多分散の粒子径を持ち、また多くの場合に二次粒子を形成することから緩和メカニズムを精密に議論することは困難である。本研究では粒子径および分散状態が制御可能なクエン酸修飾酸化鉄ナノ粒子分散流体を作製し、交流磁界に対する緩和現象を評価することで磁性ナノ粒子の磁界応答を粒子径の多分散性、二次粒子形成の影響を考慮した集団的な振舞として実験的に評価することを検討する。今回はブラウン緩和とネール緩和の緩和周波数の交流磁場強度の依存性を報告する。

実験方法

エチレングリコールに塩化第二鉄、エチレンジアミン、酢酸ナトリウム、水を混合した反応溶液を作製し、耐圧容器内で 180°C、8 時間反応させて酸化鉄ナノ粒子を合成した。クエン酸ナトリウム水溶液内で 70°C、2 時間超音波照射することでクエン酸修飾を行った。磁気特性の測定において印加する交流磁場は磁場強度が 10~100Oe で、周波数を 200~10kHz の範囲で走査した。

実験結果

Fig.1 に合成したクエン酸修飾酸化鉄ナノ粒子の特性を示す。TEM 画像から一次粒子径が 20~30nm の分布を持っており、DLS の結果から純水中で 40~50nm の流体力学径を持つことがわかる。クエン酸由来のカルボキシ基による静電反発で水中での高分散が達成された。XRD で得られた回折ピークは Fe_3O_4 と一致し、結晶子径が 19.8nm であることから、ほぼ単一結晶の酸化鉄ナノ粒子であることがわかる。Fig.2 は印加する交流磁場の強度を 10、50、100Oe と変えて磁化率の周波数依存性を測定したうちの虚数部の結果を示す。左は懸濁液、右は乾燥した粉末を ABS 樹脂で固めたサンプルに対する測定結果である。液中では粒子自体の回転によるブラウン緩和、粉末では粒子内の磁気モーメントに起因するネール緩和による応答が観測される。ブラウン緩和は 1kHz 以下の低周波数で、ネール緩和は 20kHz 以上の高周波数で観測された。液中サンプルでは磁場強度が強いほど緩和周波数が高周波側にシフトし、粉末サンプルでは低周波側にシフトしている。これは印加磁場が大きいほど液体サンプルでは応答する粒子の流体力学径の減少、粉末サンプルでは応答する二次粒子群内の異方性エネルギーの増大の影響と考えられる。

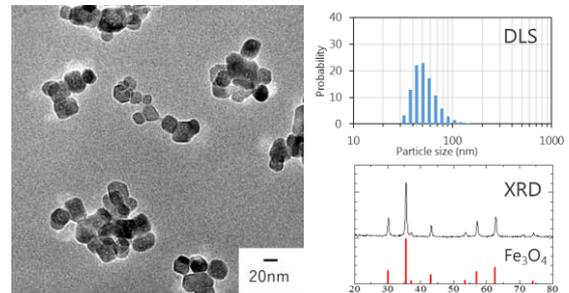


Fig.1 Characteristics of iron oxide nanoparticles synthesized by TEM, DLS, XRD measurement.

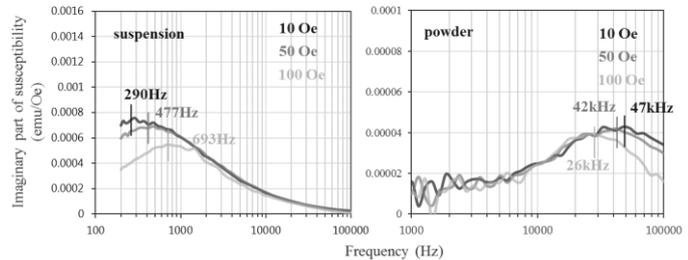


Fig.2 Dependence on AC magnetic field strength of imaginary part of magnetic susceptibility in suspension and powder samples.

Effect of ionic concentration on dynamic magnetic susceptibility of iron oxide nanoparticles embedded in chitosan hydrogel matrix

M. E. Villamin, and Y. Kitamoto

Department of Material Science & Engineering, Tokyo Institute of Technology, Kanagawa, Japan

Recent interest in ferrogels consisting of iron oxide nanoparticles (FeO_x NPs) attached to a polymer network, such as chitosan hydrogel (CH), is driven by both the desirable properties of FeO_x NPs and CH, which can be useful in many biomedical applications [1-2]. One important potential application is magnetic based biosensing. In this case, it is important to understand how certain chemical stimuli affect the magnetic properties of FeO_x NPs inside the CH polymer. However, actual demonstrations of using chemical stimuli on CH for sensing are limited. In our previous study, we experimentally demonstrate how pH affects the magnetic relaxation of FeO_x NPs embedded in CH under AC field [3]. We observed that as the pH solution decreased, the CH swells and the peak position of the imaginary part (χ'') of the AC susceptibility (ACS) is shifted to higher frequencies. From these results, we inferred that the CH swelling enhances the Brownian relaxation, thus we have demonstrated that chemical stimuli can be magnetically detected. In the present study, we extended our research by using other external stimuli, i.e. ionic concentration, and study its effect on the magnetic relaxation of FeO_x NPs in the CH. Swelling ratio (SR), which is a measure of water absorption of the hydrogel, and ACS were measured after the FeO_x -CH are immersed to different NaCl concentrations. SR results in Fig. 1 show that the swelling of the FeO_x -CH decreases as the ionic concentration increases. When CH is immersed in high NaCl solution, the water inside the CH diffuses outside the CH causing it to shrink. In contrast, in low NaCl solution, the water goes inside the gel resulting to swelling. The inset of Fig. 2 illustrates the frequency dependence of χ'' at different ionic concentrations of FeO_x -CH measured by ACS. From these results, the χ'' peaks are found around 200 Hz. The frequency position of the χ'' peak, f , is generally associated with the magnetic relaxation time, with $\tau \approx 1/f$, where τ is the magnetic relaxation time [4-5]. The χ'' peak frequency values are accurately extracted by fitting the data in the inset of Fig. 2 with a Gaussian function. The χ'' peak values at different NaCl concentration are plotted in Fig. 2. It is evident that χ'' peak frequency positions shift to lower frequencies as the ionic concentration increases. The shift is again expected, since it is inferred that the swelling of the CH enhances the Brownian relaxation. These results, as far as the authors' knowledge, is the first time demonstration of ionic concentration sensing via magnetic detection, which may become useful for magnetic biosensing applications.

References:

- 1) A. Kaushik, et al Biosens. Bioelectron., **24** (2008), 676-683.
- 2) J. Cho *et al.*, J Food Eng., **74** (2006), 500-515.
- 3) M.E. Villamin, & Y. Kitamoto, ICM2018, B10-02.
- 4) F. Ludwig, *et al.*, IEEE Trans. Magn., **53** (2017), 1-4.
- 5) S. Bogren, *et al.*, Int J Mol Sci., **16** (2015), 20308-20325

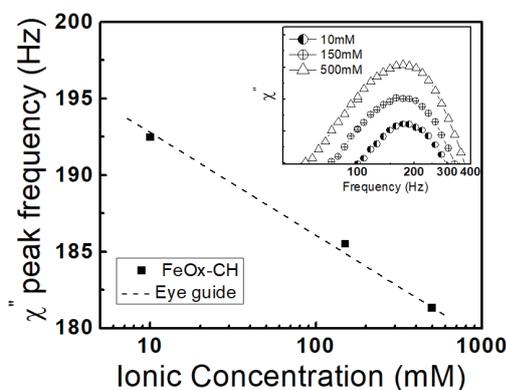


Fig. 2. Measured χ'' peak frequency plotted against varying ionic concentrations. Inset: χ'' frequency dependence of FeO_x -CH.

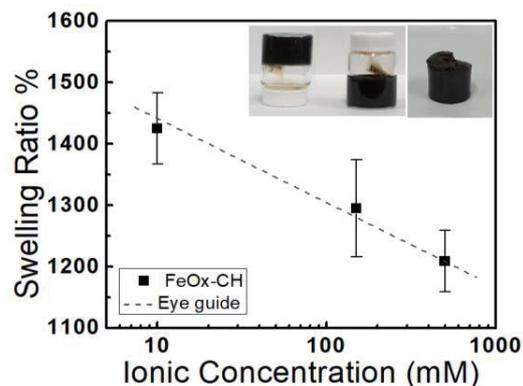


Fig. 1. Swelling ratio plotted against different 10mM, 150mM and 500mM NaCl concentration. Inset: Actual FeO_x -CH sample used.

磁気粒子イメージングの原理検証装置の開発

山内一輝¹, 野村航大¹, 松田哲也¹, 坂本裕介¹, 井上啓¹, 殿岡俊¹, 佐藤伸治¹, 井手太星²,
藤原康暉², 一柳優子².

(¹三菱電機株式会社, ²横浜国立大学)

Development of Verification System for Magnetic Particle Imaging

Kazuki Yamauchi¹, Kota Nomura¹, Tetsuya Matsuda¹, Yusuke Sakamoto¹,

Hiroshi Inoue¹, Shun Tonooka¹, Shinji Sato¹, Taisei Ide², Koki Fujiwara², Yuko Ichiyanagi²

(¹Mitsubishi Electric Corp., ²Yokohama National Univ.)

はじめに

磁気ナノ微粒子からの高周波磁場応答を検出し、高感度にイメージングする磁気粒子イメージング (Magnetic Particle Imaging: MPI) ¹⁾が新しい医療画像診断として注目されている。MPIは原理的に、核磁気共鳴画像法(MRI)と比べて高感度、陽電子放射断層撮像法(PET)と比べて高分解能が実現できるとされる。また、粒子密度と信号強度に線形の関係があり、定量性に優れる。本研究では、磁気ナノ微粒子の磁化を励起する高周波磁場コイルと磁化変動を検出する受信コイルを組み合わせたMPIの原理検証装置を開発し、磁気ナノ微粒子量及び粒子径と磁気信号の関係について検討した。

実験方法

本研究では、磁気ナノ微粒子としてMRI用の造影剤として使われるResovist[®]と、磁気信号の粒子径依存性を評価する目的で作成した $Mn_{0.8}Zn_{0.2}Fe_2O_4$ (粒径: 6.5-31.2 nm)をそれぞれ用いた。磁場振幅 6.5 mT, 周波数 500 Hz の高周波磁場を印加し、受信コイルで検出した信号をロックインアンプにて高調波成分 (第二~五高調波) を測定し評価した。

実験結果

Fig. 1はResovist[®]内の磁気ナノ微粒子からの磁気信号をスペクトルアナライザにて周波数分析した結果である。周波数 $f=500$ Hz の励磁磁界に対して、第5高調波まで強度高く検出できることを確認した。

Resovist[®]を用いた実験において、Resovist[®]濃度を希釈しサンプル内の磁気ナノ微粒子量を変化させた場合の磁気信号検出結果をFig. 2に示す。磁気ナノ微粒子量と磁気信号強度に線形関係があることを確認した。更に、理論計算と比較し、実験値の妥当性も確認した。当日は、 $Mn_{0.8}Zn_{0.2}Fe_2O_4$ を用いて検証した磁気信号の粒子径依存性の結果についても報告する。

謝辞

本研究の一部は国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の未来社会創造事業の支援により実施した。

参考文献

- 1) T.Knopp *et al.*, Phys. Med.Biol. **62** R124
- 2) Y.Ichiyanagi, *et al.*, J. Appl. Phys. **117**, 17D157 (2015)

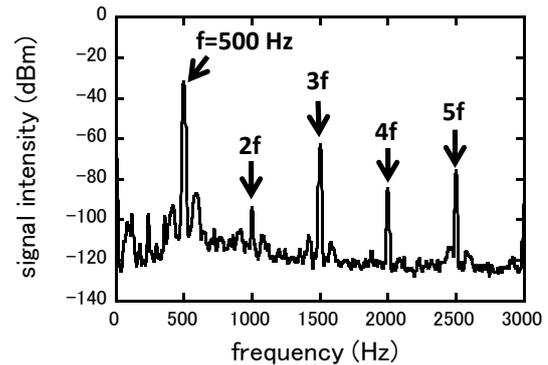


Fig.1 Harmonic spectrum of MPI measurement (Resovist[®]).

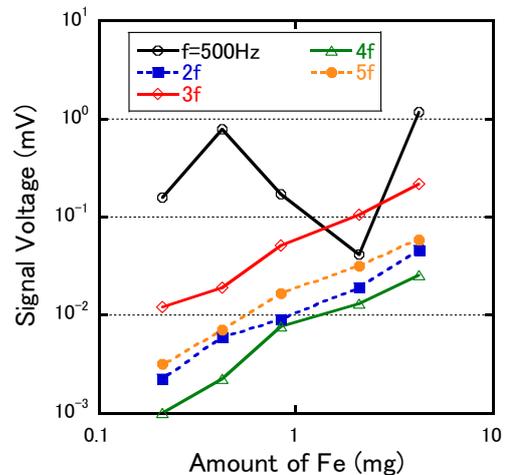


Fig.2 Relationship of signal voltage to the amount of magnetic particle (Resovist[®]).

Resovist の磁化容易軸配向による SLP 向上

史冠男¹, 竹田遼二¹, 西本築¹, トリスナント・スコバグース¹, 山田努¹, 大多哲史², 竹村泰司¹
(¹横浜国立大学, ²静岡大学)

Specific loss power of Resovist enhanced by aligning its magnetic easy axes

G. Shi¹, R. Takeda¹, K. Nishimoto¹, S. B. Trisnanto¹, T. Yamada¹, S. Ota², Y. Takemura¹
(¹Yokohama National University, ²Shizuoka University)

はじめに

磁性ナノ粒子を用いたハイパーサーミアにおいて人体サイズで励磁可能な磁場強度・周波数下で十分な発熱を得ることが課題である。我々は交流磁場を印加した際の磁性ナノ粒子の温度測定ではなく、交流ヒステリシス測定から発熱特性、Specific loss power (SLP) を計算する手法を報告している¹⁾。磁性ナノ粒子の磁化容易軸を配向させることにより、SLP が向上することを見いだしたので報告する。

実験方法・結果

Resovist[®] (コア粒径: 5–10 nm) を希釈した液中分散試料に加え、エポキシ樹脂で固定した試料を作製した。全ての試料において鉄濃度を 2 mg/ml になるように調整を行った。固定試料については、磁性ナノ粒子を無磁場下で固定した無配向固定試料と、エポキシ樹脂が固化する過程で直流磁場 (575 kA/m) を印加させて粒子の磁化容易軸を揃えた配向固定試料^{2,3)}の 2 種類を作製した。この直流磁場下では Resovist[®] の磁化は飽和磁化の 85% 以上となる。これらの試料の直流磁化特性および交流磁化特性 (磁場強度 4、16 kA/m、周波数 1–100 kHz) の測定を行い、SLP を計算した。

Fig. 1 に磁化容易軸を配向させた固定試料の直流および交流ヒステリシス曲線を示す⁴⁾。配向と垂直方向に励磁した場合にはヒステリシス面積が生じないことがわかる。平行方向の励磁下ではネール緩和の位相遅れに起因するヒステリシスが顕著になっている。これらの傾向は磁気異方性エネルギーにより説明でき、シミュレーション結果³⁾と一致した。Fig. 2 に SLP を示す。ブラウン緩和の位相遅れも重畳する液中試料において SLP が大きくなることと一般的に理解されるが、磁化容易軸に平行励磁した配向固定試料の SLP は液中試料の 2.5 倍以上となった。これらの結果に加え、 γ -Fe₂O₃ (4 nm) や Fe₃O₄ (20–30 nm) の SLP との比較なども当日報告する。

謝辞

本研究の一部は、科研費 15H05764、17H03275、17K14693 の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) K. Nakamura, K. Ueda, A. Tomitaka, T. Yamada, Y. Takemura: *IEEE Trans. Magn.* **49**, 240 (2013).
- 2) T. Yoshida, Y. Matsugi, N. Tsujimura, T. Sasayama, K. Enpuku, T. Viereck, M. Schilling, and F. Ludwig: *J. Magn. Mater.*, **427**, 162 (2017).
- 3) R. Takeda, S. Ota, T. Yamada, Y. Takemura: *J. Mag. Soc. Jpn.*, **42**, 55 (2018).
- 4) G. Shi, R. Takeda, K. Nishimoto, S.B. Trisnanto, T. Yamada, S. Ota, Y. Takemura: *12th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, PI-32, Copenhagen, Denmark, May 23, 2018.

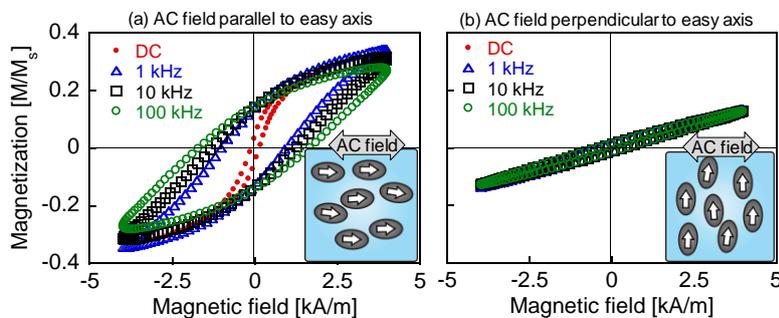


Fig. 1 DC and AC hysteresis curves of solid Resovist[®]. Magnetic field was applied (a) parallel or (b) perpendicular to nanoparticle orientation.

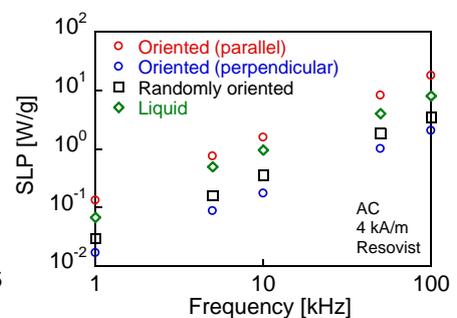


Fig. 2 Frequency dependence of SLP of Resovist[®].

磁気マーカーを用いた洗浄工程不要の免疫検査法の開発

入江康太*、秋吉一輝*、吉田敬*、笹山瑛由*、圓福敬二*、原美里**
(九州大学*、多摩川精機**)

Wash Free Detection of Biological Targets Utilizing Magnetic Markers

K. Irie*, K. Akiyoshi*, T. Yoshida*, T. Sasayama*, K. Enpuku*, and M. Hara**
(Kyushu University*, Tamagawa Seiki**)

免疫検査とは血液検査などの医療診断において、疾患由来の蛋白質や病原菌などのバイオ物質（抗原）の有無や量を測定する方法である。近年、磁気マーカーと磁気センサを用いた磁気免疫検査法の開発研究がなされている。本手法では、溶液中における磁気粒子のブラウン緩和現象を用いることにより、バイオ物質に結合した磁気マーカー(Bound)と未結合の磁気マーカー(Free)を磁気的に識別できる。このため、従来の光学的手法で必要とされてきた B/F 分離のための洗浄工程を省くことが出来、迅速な検査が可能となる。

Fig. 1 に磁気免疫検査法の原理を示す。本研究では、バイオ物質として C-反応性蛋白質(CRP)を用いた。CRP は体内で組織破壊や炎症が起こった際に増加するため、疾患の検査や経過観察などに用いられている蛋白質である。CRP の検出のため、CRP 固定用の C2 抗体付きポリマービーズ(Spherotech)、及び、検出用の C6cc 抗体付き FG ビーズ（多摩川精機）を用いた。CRP、磁気マーカー、及びポリマービーズを試料溶液に投入して 1 時間反応させた。反応後には、Fig. 1 に示す様に、CRP は固定用のポリマービーズに固定化され、これに磁気マーカーが結合する。溶液中には未結合マーカーも共存する。

結合マーカーのブラウン緩和時間 τ_B はポリマービーズの直径(3.3 μm)で決まり、 $\tau_{BB}=13\text{ s}$ となる。一方、磁気マーカーの流体力学的直径は $d_H=160\text{ nm}$ であり、未結合マーカーの緩和時間は $\tau_{BF}=1.6\text{ ms}$ となる。この緩和時間の差を利用して、結合 / 未結合マーカーを磁気緩和測定法により磁気的に識別した。実験では、最初に試料溶液に励起磁界を印加して試料を磁化した。その後、励起磁界をゼロとしてから 3 s 後の磁気信号を測定した。この時点では、未結合マーカーの磁気緩和は完了しており、未結合マーカーからの磁気信号はゼロとなる。このため、結合マーカーからの磁気信号のみを測定できることになる。磁気信号は MR センサを用いて測定した。

Fig. 2 に CRP の検出結果を示す。図の横軸は CRP の濃度 n_{CRP} である。図の縦軸は MR センサの出力電圧 $V(n_{\text{CRP}})$ の測定結果である。なお、CRP が無い場合の Blank signal $V(n_{\text{CRP}}=0)$ を差し引いている。図に示す様に、センサ出力は CRP の濃度とともに増加し、両者には良い相関が得られた。最小の検出濃度は 0.1 ng/mL となった。この結果は、洗浄工程無しで CRP の検出が可能であることを示しており、本手法の有効性が示された。

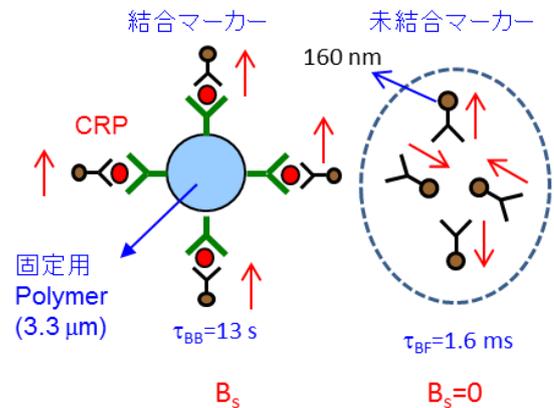


Fig.1 Wash free detection of biological targets using magnetic markers. Bound and free markers can be differentiated by using Brownian relaxation.

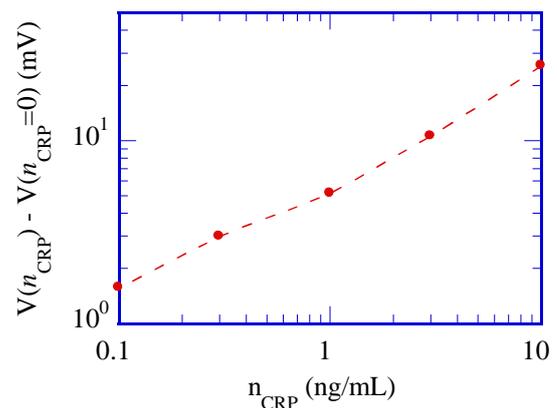


Fig.2 Wash free detection of CRP. Signal measured with MR sensor is shown when concentration of CRP is changed from 0.1 to 10 ng/mL.

SAXS による磁性流体中のナノ粒子の特性評価

周藤宏典¹、間宮広明²、ジョンクヤ¹、鈴木一正¹、宮村弘¹、バラチャンドランジャヤデワン¹

(¹滋賀県立大学、²物質・材料研究機構)

Evaluation of dispersion characteristics of nanoparticles in magnetic fluid by small angle X-ray scattering

H. Sudo¹, H. Mamiya², J. Cuya¹, K. Suzuki¹, H. Miyamura¹, and B. Jeyadevan¹

(¹The University of Shiga Prefecture, ²NIMS)

はじめに

磁性流体は磁性かつ流動性を有することから様々な分野への応用が行われている。また、これらの特性に加えて、粒子間相互作用による現象を活かしたダンパなどの応用も考えられている。一方、磁性流体中の粒子間相互作用による相分離や鎖状構造の形成などの現象が数多く研究されているが、その本質は解明されていない。その要因として、粒子径の多分散性にともなう相互作用の不均一性があげられる。しかし、近年、単分散マグネタイトの合成方法が確立され^[1]、この合成方法を用いることで、磁性流体中の多分散性による影響を除去することが可能になった。そこで、磁性流体中の単分散マグネタイトナノ粒子間に働く相互作用を、小角 X 線散乱により評価した結果を報告する。

実験方法

最初に、熱分解法を用いて、粒径が 17 nm であるマグネタイトナノ粒子を合成した(Fig.1)。その後、作製した粒子をケロシン中に分散させ、体積分率(vol.%)が 0.2~1.7 % の磁性流体を調製した。次に小角 X 線散乱(SAXS)を用いて零磁場下および 0.5 T の磁場下におけるナノ粒子間に働く相互作用の影響を評価した。

実験結果

零磁場下でナノ粒子間に働く粒子間相互作用による現象を SAXS を用いて評価した結果を Fig.2 に示す。凝集して得られるナノ構造体の形成は確認されず、磁性粒子は安定に分散していた。これは、用いた磁性流体が希薄であったこと、そして、ナノ粒子が単分散であったために、多分散性による相互作用の影響を抑制できたと考えられる。また、1.7 vol. % の磁性流体において、0.5 T の磁場を印加すると、磁場方向への一次元鎖状構造の形成が確認された(Fig.3)。これは、粒子の磁気モーメントが磁場方向に容易に配向したためと考えられる。講演では、磁場の有無における、より高濃度な粒子濃度、粒子サイズに対する依存性も議論する予定である。

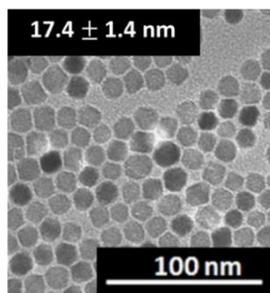


Fig. 1 TEM image of magnetite NPs with an average diameter of 17 nm.

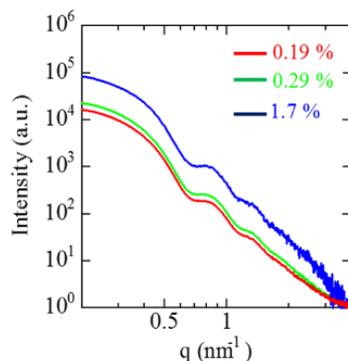


Fig. 2 Scattering intensity for samples with different volume fractions

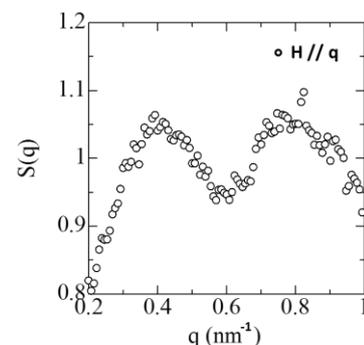


Fig. 3 Structure factor for sample having volume fraction of 1.7 % under magnetic field.

[1]福本浩哉, 滋賀県立大学, 学士論文 (2017)