

転移性骨腫瘍ハイパーサーミア用マグネタイト含有 生体活性骨セメントの発熱特性

○久保田萌¹, 小川智之¹, 斉藤伸¹, バラチャンドラン ジャヤデワン², 川下将一³
(¹東北大学, ²滋賀県立大学, ³東京医科歯科大学)

Heat generation characteristics of bioactive bone cement containing magnetite
for hyperthermia of metastatic bone tumor

○Moe Kubota¹, Tomoyuki Ogawa¹, Shin Saito¹, Balachandran Jeyadevan², Masakazu Kawashita³
(¹Tohoku University, ²University of Shiga Prefecture, ³Tokyo Medical and Dental University)

1. 研究背景

近年、がん罹患者数は増加の一途をたどっており、骨転移は多くのがん患者に認められる症状である^[1]。骨転移に対する主な治療法としては、外科的療法、放射線療法、化学療法などが挙げられるが、副作用など身体への負担が大きいことが課題となっている。また、骨腫瘍は骨を破壊しながら増殖するため、強い痛みや圧迫骨折をもたらすことがある。痛みを軽減し、骨の強度を高める方法として、脆くなった骨（特に椎骨）の内部に骨セメントを充填する治療法（経皮的椎体形成術）がある。そこで我々は、経皮的椎体形成術において骨セメントの充填と同時にがんの治療を行えば、より効果的な治療が実現できると考え、身体への負担が少なく局所的な治療が可能な、磁性体を利用したハイパーサーミア（温熱療法）に注目した。本研究は、骨セメントに高い生体親和性を有するチタニア（TiO₂）及び、温熱種としてマグネタイト（Fe₃O₄）を含有させることで、骨との親和性が高く、しかもがんの温熱治療が可能な骨セメントの創製を目的とする。

2. 実験方法

セメント粉末として、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、過酸化ベンゾイル（開始剤）、Fe₃O₄粉末及びTiO₂粉末をTable 1の重量比通りに乳鉢を用いて10分間混合した。また、セメント液として、メタクリル酸メチル（MMA）及びN,N-ジメチル-p-トルイジン（促進剤）を用いた。開始剤はMMAの重量に対して4%、促進剤はMMAの重量に対して2%とした。その後、セメント粉末とセメント液を約3分間、均一に混和した。作製した試料の磁気特性を振動試料型磁力計により調べ、600 kHz, 40 Oeの交流磁場下における試料の発熱特性を調べた。

Table 1 Composition of cement

Sample	Powder (wt %)			Liquid (wt %)
	TiO ₂	Fe ₃ O ₄	PMMA	MMA
Control	0	0	40	60
T10M10	10	10	32	48
T15M15	15	15	28	42
T20M20	20	20	24	36
T15M25	15	25	24	36
T15M30	15	30	22	33

3. 結果

各試料の飽和磁化(Ms)と保磁力(Hc)をTable 2に、各試料に交流磁場を10分間印加したときのセメント表面の温度変化をFig. 1にそれぞれ示す。T15M25及びT15M30は交流磁場の印加によって42℃以上に到達した。この温度は、温熱治療に有効な温度といわれているため、本研究で作製した骨セメントは、磁気ハイパーサーミアの温熱種として機能する可能性が示唆された。

Table 2 Magnetic properties of each sample

Sample	Ms [emu/g]	Hc [Oe]
T10M10	9.5	116.6
T15M15	16.2	114.5
T20M20	18.5	117.4
T15M25	25.0	123.4
T15M30	28.7	123.4

当日は、各セメントの磁気的性質と温度上昇との関連性や、骨結合性の指標の一つである擬似体液中におけるアパタイト形成能評価の結果についても報告する予定である。

参考文献

[1] 日本臨床腫瘍学会, 骨転移診療ガイドライン, 南江堂, pp.2-10 (2015)

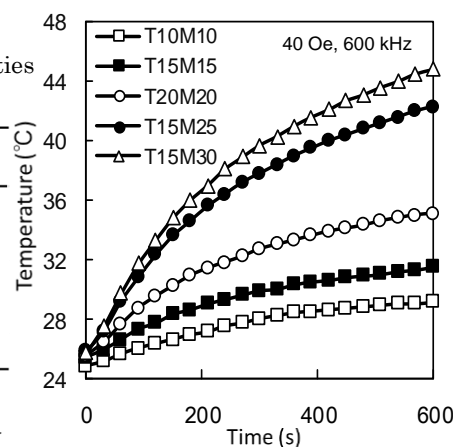


Fig. 1 Change in temperature of samples placed under alternating magnetic field of 600 kHz, 40 Oe for 10 min.

高周波磁化過程測定の高精度化と直流磁場重畳

小野寺礼尚¹、黒岩拓也^{2*}、柳原英人³、喜多英治¹
 (¹茨城高専、²筑波大学大学院(現シャープ)、³筑波大学)

Improvement of accuracy in a high frequency magnetization process measurement and superposition of a static magnetic field

R. Onodera¹, T. Kuroiwa², H. Yanagihara² and E. Kita¹
 (¹NIT Ibaraki College, ²Univ. of Tsukuba)

はじめに

磁性ナノ粒子の高周波磁場印加による発熱をがん治療に利用するハイパーサーミア技術では、発熱量はナノ粒子のヒステリシス損失に依存するため、その $M-H$ ループを正確に評価することは重要である。また、この損失は磁気モーメントのプラン緩和およびネール緩和によって生じるが、 $M-H$ ループからそれぞれの緩和機構の寄与を分離することはできない。直流磁場により粒子を配向させた上で交流磁化測定を実施すれば、粒子の回転を抑制した上での $M-H$ ループが得られると考えられるため、直流・交流の複合磁場下の磁気特性評価は、ナノ粒子の発熱特性に対する緩和機構の寄与の実験的検討に資すると考えている。

以上のことから本研究では、ハイパーサーミア用磁性ナノ粒子の開発過程で要求される高精度な高周波磁化測定装置および、印加方向を制御可能な直流磁場重畳装置の開発を目的としている。

装置構成および実験方法

本装置は、DC 磁場発生部とこれまでに報告した AC 磁化測定装置を組み合わせた構成となっている。Fig. 1 に示すように、DC 磁場発生には $\phi 50\text{mm}$ の磁極を有する電磁石を用い、この磁極間に AC 磁化測定用の AC 磁場発生コイルおよび、磁化・磁場検出コイルを設置している。DC 磁場は磁極中心でおよそ 1 kOe の磁場発生が可能となっている。AC 磁場発生は磁場発生用空芯コイルとコンデンサからなる直列 LC 共振回路と高周波電源(1 kW) で構成されており、 $20\text{ k}\sim 1\text{ MHz}$ の範囲で高周波磁場を発生させることができる¹⁾。

磁化測定の精度と周波数依存性を評価するために、標準試料として常磁性 Dy_2O_3 粉末、YIG 3 mm 球、MnZn フェライトなど、磁気特性が既知の試料を用いて周波数 $60\text{ k}\sim 200\text{ kHz}$ 、AC 磁場振幅 600 Oe 、DC 磁場 500 Oe の範囲で測定精度の評価を行なった。

結果

Figure 2 に、磁極間に設置した AC 磁場発生コイルの電源出力一定条件における、発生磁場の変化を示す。ここからわかるように、AC 磁場コイル長 55 mm に対してギャップが 65 mm の磁極では磁場の出力がおよそ $2/3$ ほどに減少していることがわかる。これは DC コイルに通電していない条件でも、発生した AC 磁場に対して磁極が応答しているためであると考えられる。また、この影響はギャップ 95 mm ではほぼないが、一方で DC 磁場強度は 560 Oe まで低下してしまうことが明らかとなった。標準試料および磁性流体の測定結果に関しては、当日報告する。

参考文献

1) A. Seki, *et al.*, J. Phys.: Conf. Ser., 521 (2014) 012014

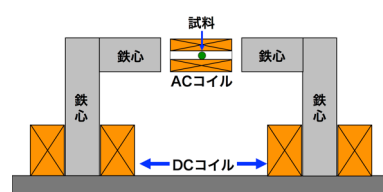


Fig. 1 Schematic representation of the experimental setup.

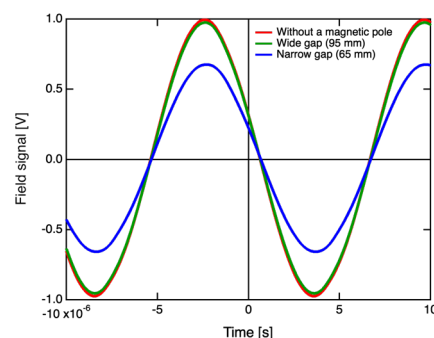


Fig. 2 Detected magnetid field with wide and narrow gaps, and without a magnetic pole.

磁気分離したフェルカルボトランの SLP

石川真守¹, 竹内誠治¹, 史冠男¹, 大多哲史², 吉田敬³, 圓福敬二³,
加藤一郎⁴, 野原聡⁴, 山田努¹, 竹村泰司¹

(¹横浜国立大学, ²静岡大学, ³九州大学, ⁴名糖産業株式会社)

Specific loss power of magnetically fractionated Ferucarbotran

Mamoru Ishikawa¹, Seiji Takeuchi¹, Guannan Shi¹, Satoshi Ota², Takashi Yoshida³, Keiji Enpuku³,
Ichiro Kato⁴, Satoshi Nohara⁴, Tsutomu Yamada¹, Yasushi Takemura¹

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

はじめに

がん細胞は正常細胞と比較して、血管組織が未発達であり細胞自身の冷却機能が低いため、約 42.5°C で死滅する。そして、この特徴を活かして、磁気ハイパーサーミアというがん細胞を熱で死滅させる治療法が注目されている。磁気ハイパーサーミアの実現化には人体影響を考慮した磁場強度・周波数下で磁性ナノ粒子が十分な発熱を得ることが課題である。本研究では磁性ナノ粒子の測定を行い、高い発熱効率 Specific loss power (SLP) が得られたので報告する。

実験方法・結果

本研究では測定粒子としてフェルカルボトラン (Ferucarbotran, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$) を磁気分離した MS1 (名糖産業株式会社)¹⁾ (液中粒径 61 nm, コア粒径 21.6 nm^{1,2)}) を使用した²⁾。それを希釈した液中試料とエポキシ樹脂で固定した 2 つの試料を作製した。固定試料においては、無磁場下で固定をした無配向固定試料 (Fig. 1 (a)) と 575 kA/m の直流磁場中で固定をして粒子の磁化容易軸を揃えた配向固定試料 (Fig. 1 (b),(c)) も 2 種類を作製した³⁾。どちらの試料においても鉄濃度が 2 mg/mL になるように調整した。それぞれの試料の直流磁化特性、また磁場強度 4 kA/m、16 kA/m、周波数 1–100 kHz で交流磁化特性の測定を行い、配向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をして、試料の磁化容易軸、困難軸方向の測定を行い、SLP を計算した。

Fig. 2 に MS1 の 4 kA/m の SLP を示す。低周波では液中試料の SLP が最大になり、高周波では容易軸方向の配向試料の SLP が最大となることが確認できた。当日はこれらの結果の詳細に加え、Resovist® との比較等も報告する。

参考文献

- 1) 吉田敬, まぐね. Vol. 13, No. 4, pp161-166, 2018
- 2) Sasayama *et al.*, *IEEE Trans.Magn*, Vol. 50, No. 11, 2015
- 3) Shi *et al.*, *J.Magn.Magn.Master*, Vol. 473, pp. 148–154, 2019

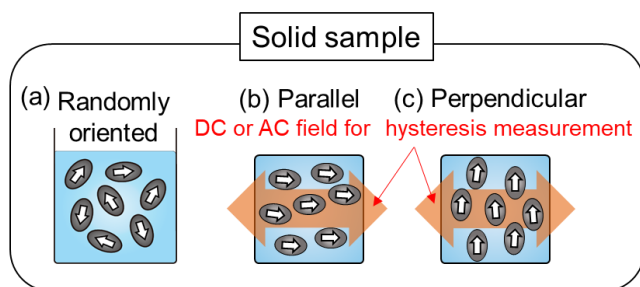


Fig. 1 Preparation process of oriented samples.

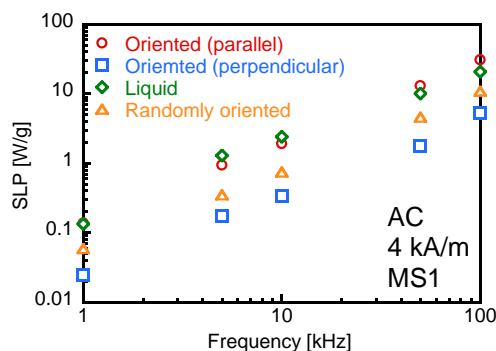


Fig. 2 Frequency dependence of SLP of MS1.

Cuマトリクス中に配向する 強磁性単結晶ナノキューブの交流磁化特性

小林昌太¹、山南豪¹、坂倉響¹、竹田真帆人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)

AC magnetization characteristics of oriented ferromagnetic single crystal nanocube in copper matrix

Shota Kobayashi¹, Tsuyoshi Yamaminami¹, Hibiki Sakakura¹,
Mahoto Takeda¹, Tsutomu Yamada¹, Satoshi Ota², Yasushi Takemura¹
(¹Yokohama National University, ²Shizuoka University)

はじめに

磁性ナノ粒子を用いた磁気ハイパーサーミア治療において、交流磁場中における磁性ナノ粒子の発熱が重視される。従来では磁性ナノ粒子の形状磁気異方性に着目した研究が行われていた¹⁾一方、磁性ナノ粒子の結晶磁気異方性に着目した研究というものは少ないようである。本研究では、銅マトリクス中に配向して存在する強磁性ナノキューブについての磁化測定を行うことにより、結晶磁気異方性に由来する磁化特性を観測することに成功した。

実験方法

本研究ではFig. 1に示すような合金立方体試料Cu₇₅-Ni₂₀-Fe₅ alloys²⁾を用い、直流磁化測定を磁場強度4-1200 kA/m、交流磁化測定を励磁周波数1-100 kHz、磁場強度4 kA/mの条件で行った³⁾。また、交流磁化測定においては、測定試料に直流磁場1200 kA/mを印加することで銅マトリクス及び強磁性ナノキューブに生じる渦電流による信号のみを検出し、直流磁場を印加しない場合との差分より試料磁化のみを導出した。このとき、直流磁場は交流磁場と垂直に印加した。測定は試料の結晶方位[100]、[110]、[111]方向についてそれぞれ行った。

実験結果

直流磁化測定より得られた磁化曲線において、64 kA/m以上の磁場を印加したとき、結晶磁気異方性に由来する磁化特性の変化を確認することができた。

結晶方位[100]方向における交流磁化曲線をFig. 2に示す。いずれの結晶方位においても、この交流磁化曲線に変化は見られなかった。これは交流磁化測定では、異方性を確認できるほど十分大きな磁場を印加することができないためであると考えられる。TEM等の構造評価や、結晶磁気異方性による磁化特性の詳細は当日発表する。

参考文献

- 1). Guannan Shi, Ryoji Takeda, Suko Bagus Trisnanto, Tsutomu Yamada, Satoshi Ota, Yasushi Takemura, *J Magn Mater*, **473**, 148, (2019)
- 2). 金俊燮, 坂倉響, 竹田真帆人, 銅と銅合金, **56**, 102 (2017)

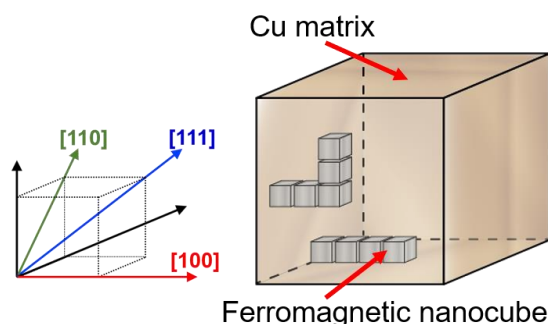


Fig. 1 Schematic representation of Cu₇₅-Ni₂₀-Fe₅ alloys.

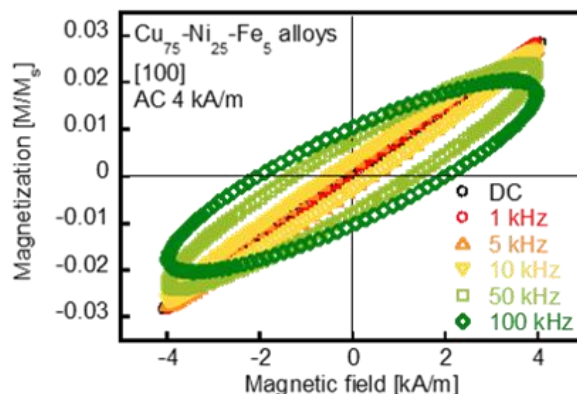


Fig. 2 Hysteresis loops of Cu₇₅-Ni₂₀-Fe₅ alloys oriented in [100] direction.

Au コート Fe₂O₃ 粒子の交流磁化特性と発熱特性

山南豪¹, 小林昌太¹, Tonthat Loi², 水戸部一孝³, 藪上信², 山田努¹, 大多哲史⁴, 竹村泰司¹
 (¹横浜国立大学,²東北大学,³秋田大学,⁴静岡大学)

Evaluation of AC magnetization and heat dissipation of Au coated Fe₂O₃ particles

Tsuyoshi Yamaminami¹, Shota Kobayashi¹, Loi Tonthat², Kazutaka Mitobe³,
 Shin Yabukami², Tsutomu Yamada¹, Satoshi Ota⁴, Yasushi Takemura¹

(¹Yokohama National University, ²Tohoku University, ³Akita University, ⁴Shizuoka University)

はじめに

近年磁性体には様々な医療応用が期待されており、その 1 つに磁気温熱治療がある¹⁾。この技術の実用化に向けて、磁性体の磁化と発熱の振る舞いを解明することが重要である。本研究では、Fe₂O₃ に Au をコーティングした粒子について磁化測定をすることにより、試料の磁化特性及び発熱特性を検討した。

実験方法

本研究では測定試料として粒径が 50-120 μm の Fe₂O₃ 粒子と Au をコーティングした Fe₂O₃ 粒子を用い、それぞれ直流磁化測定を磁場強度 4, 8, 16, 1200 kA/m、交流磁化測定を励磁周波数 10-400 kHz, 磁場強度 4 kA/m の条件で行った。交流磁場印加時、光ファイバプローブで温度測定を行った際 Au コート Fe₂O₃ 粒子は Fe₂O₃ 粒子に比べて温度上昇が非常に大きいことが報告されている²⁾。また、磁気温熱治療用インプラントの Au コートしたフェライトにおいて発熱量が向上することも報告されている³⁾。Au コートの有無で異なる 2 つの試料において磁化測定をすることにより、Au コートによる影響を検討した。

実験結果

両試料について直流磁化測定において保磁力がほとんど確認されなかった。Fig. 1 に Fe₂O₃ 粒子の 4 kA/m, 10-400 kHz における交流磁化曲線、Fig. 2 に Fig. 1 の交流磁化曲線における原点付近の拡大図をそれぞれ示す。Fe₂O₃ 粒子の交流磁化曲線において概形は直流磁化測定結果とほぼ同じであるが、周波数の増加に伴い保磁力の増加が確認された。Au コート Fe₂O₃ 粒子の交流磁化曲線においては Fe₂O₃ 粒子の場合と同様に概形の周波数変化はほぼなく、周波数の増加に伴う保磁力の増加が確認された。Au コート Fe₂O₃ 粒子の発熱は、その交流磁化特性並びに渦電流損失より説明される。詳細は当日発表する。

参考文献

- 1) Jordan, *et al*, *J Magn Mater*, **201**, pp.413-419 (1999).
- 2) Loi Tonthat, *et al.*, *IEEE Trans. Magn.*, **54**, 5400506, (2018).
- 3) Takura, *et al.*, *IEEE Trans. Magn.*, **43**, 2454, (2007).

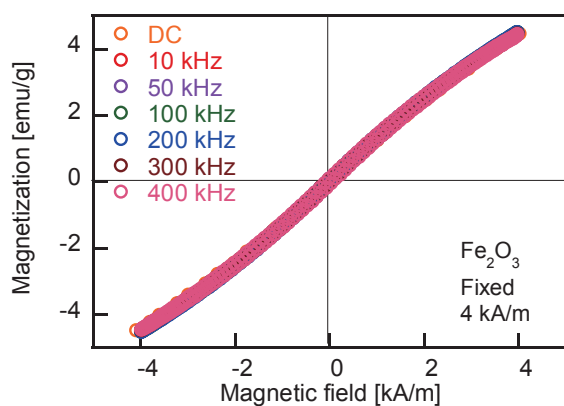


Fig. 1 Hysteresis loops of Fe₂O₃ particles.

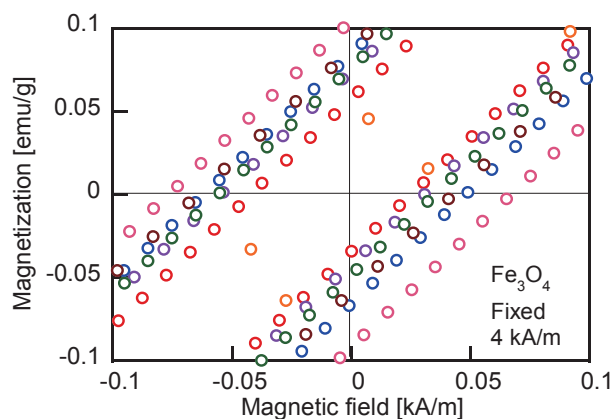


Fig. 2 Enlarged view of the hysteresis loops.

パルス磁場を用いた磁性ナノ粒子の ネール緩和とブラウン緩和過程の重畳観測

大多哲史¹, 竹村泰司²

(¹静岡大学, ²横浜国立大学)

Superposition of Néel and Brownian relaxations of magnetic nanoparticles in applying pulse field

S. Ota¹, Y. Takemura²

(¹Shizuoka University, ²Yokohama National University)

はじめに

磁性ナノ粒子のハイパーサーミアや磁気粒子イメージング(Magnetic particle imaging: MPI)といった医療応用を考える際に、磁気緩和をはじめとする磁化ダイナミクスを解明は必要不可欠である。著者らはネール緩和とブラウン緩和の重畳を交流磁化曲線計測及び、パルス磁場を印加することによる二段階の磁化上昇を実験的に観測することで、Rosensweigの示した実効的緩和時間 τ_{eff} がネール緩和時間 τ_N とブラウン緩和時間 τ_B の逆数の和 $1/\tau_{\text{eff}} = 1/\tau_N + 1/\tau_B$ で表されるとした理論¹⁾では、表現できない磁気緩和現象を解明した^{2,3)}。また数値シミュレーションにおいても、磁気緩和の重畳は観測されている⁴⁾。本研究では、ネール緩和時間以下の高速で応答するパルス磁場を用いて、磁化の線形応答領域の磁場強度におけるネール緩和とブラウン緩和が重畳した磁化応答を観測し、2つの緩和過程を分離した解析を行った。

実験方法・結果

純水中に分散した Fe_3O_4 ナノ粒子を試料として、立ち上がり時間は18 ns、磁場強度は384 A/mのパルス磁場を印加した。粒子体積濃度は1.24 v/v%とした。実効的磁化応答 $M_{\text{eff}}(t)$ は、以下の式で表すことができる。

$$M_{\text{eff}}(t) = M_N(t) + M_B(t) = M_{N,\text{max}} \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_N}\right) \right\} + M_{B,\text{max}} \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_B}\right) \right\} \quad (1)$$

ここで、ネール過程 $M_N(t)$ とブラウン過程 $M_B(t)$ の最大磁化をそれぞれ $M_{N,\text{max}}$, $M_{B,\text{max}}$ としたときに、コア粒径 d_c 、実効的磁気異方性 K_u 、流体力学的粒径 d_H 、 $M_{N,\text{max}}$ に対する $M_{B,\text{max}}$ の比率 $M_{B,\text{max}}/M_{N,\text{max}}$ を見積もった。緩和時間は、 $\tau_N = \tau_0 \exp(K_u V_M / k_B T)$ 及び $\tau_B = 3\eta V_H / k_B T$ として、ここで τ_0 は磁気回転に関わる試行時間、 V_M はコア粒子の体積、 k_B はボルツマン定数、 T は温度、 η は溶媒粘度、 V_H は流体力学的体積である。

Figure 1に計測した磁化 M_{exp} と、計算値である $M_{\text{eff}}(t)$, $M_N(t)$, $M_B(t)$ を示した。実測では、ネール過程の後にブラウン過程が続く二段階の緩和過程が明瞭に観測された。式(1)を用いた計算では、粒径分布を考慮することで良好な実験値へのフィッティングを行えた。最小二乗法により見積もった計算に用いたパラメータは、 $d_c = 11.9 \pm 2.0$ nm, $K_u = 18$ kJ/m³, $d_H = 40 \pm 11$ nm, $M_{B,\text{max}}/M_{N,\text{max}} = 3.7$ であった。以上より、式(1)のようなネール緩和とブラウン緩和の重畳は2つの磁化過程の和として表されることを実験的に確認した。本研究では、さらに2つの緩和過程の支配度である $M_{B,\text{max}}/M_{N,\text{max}}$ と緩和時間の関係性についても、粒子濃度を変えた試料について計測を行うことで、双極子相互作用の磁気緩和への影響を合わせて解析した。

謝辞

本研究の一部は、双葉電子記念財団、科研費15H05764、17H03275、17K14693の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) R. E. Rosensweig, *J. Magn. Magn. Mater.*, **252**, 370 (2002).
- 2) S. Ota, T. Yamada, and Y. Takemura, *J. Appl. Phys.*, **117**, 17D713 (2015).
- 3) S. B. Trisnanto, S. Ota, and Y. Takemura, *Appl. Phys. Express*, **11**, 075001 (2017).
- 4) H. Mamiya and B. Jayadevan, *Sci. Rep.*, **1**, 157 (2011).

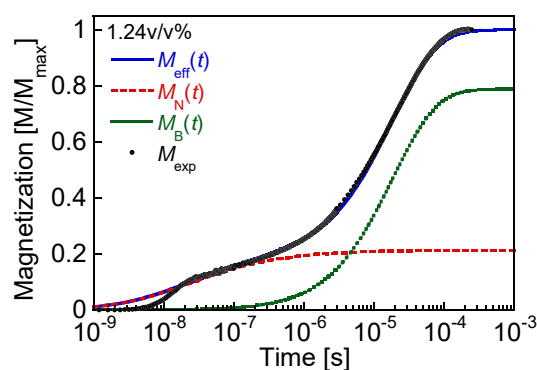


Fig. 1 Experimental magnetization M_{exp} , and calculated values of effective magnetization $M_{\text{eff}}(t)$, Néel relaxation regime $M_N(t)$, and Brownian relaxation regime $M_B(t)$.