

MR センサを用いた磁気粒子イメージング

Suko Bagus Trisnanto¹、笠島多聞²、悪七泰樹²、竹村泰司¹
(¹横浜国立大学、²TDK 株式会社)

Magnetic particle imaging using magnetoresistive sensor

Suko Bagus Trisnanto^{*1}, Tamon Kasajima², Taiju Akushichi², Yasushi Takemura¹
(¹Yokohama National University, ²TDK Corporation)

はじめに

磁気粒子イメージングは、腫瘍等に選択させた磁性ナノ粒子を検出、画像化する技術である¹⁻³⁾。20 kHz 程度の交流磁界を印加し、磁性ナノ粒子を磁化させ、その磁化信号の時間変化を検出コイルへの誘導起電力として測定する手法が主に用いられている。本講演では、磁気抵抗効果 (MR) センサを用いた磁性ナノ粒子の検出を報告する。MR センサの入力磁界に対して出力電圧が飽和する非線形特性を応用することにより、従来よりも印加する交流磁界の強度や周波数を低減できる可能性が示唆された。

実験方法と結果

TDK 製の MR センサを使用した。室温動作下で微弱磁界を検出することが可能であり、心臓磁界計測への応用も報告されている⁴⁾。磁気粒子イメージングを試みた測定系を Fig.1 に示す。試料には超常磁性を示す MRI 造影剤 Resovist[®]を用いた。エポキシ樹脂に分散させた固相、直径 3 mm の円錐形状であり、2.8 mg-Fe を含む。傾斜静磁界は 0.8 T/m、交流励磁磁界は 0.04 mT/ μ_0 @ 10 kHz とした。500 Hz 及び 502.5 Hz の走査磁界により画像構成した結果を Fig. 2 に示す。Reference は試料なし、検出コイルへの誘導起電力の基本波信号による画像構成、検出コイルを 1 次コイルとして 2 次コイルがつくる磁界を測定する MR センサ出力の第 7 高調波信号による画像構成である。MR センサを使用して、線形磁化応答する磁性ナノ粒子のイメージングが可能であることがわかった⁵⁾。

参考文献

- 1) B. Gleich, J. Weizenecker, *Nature*, **435**, 1214, 2005.
- 2) 吉田、日本磁気学会 まぐね, **13**(4), 161, 2018.
- 3) S. B. Trisnanto, Y. Takemura, *Physical Review Applied*, **14**, 064065, 2020.
- 4) 寺園、澁谷、大川、日本磁気学会 まぐね, **14**(4), 211, 2019.
- 5) S. B. Trisnanto, T. Kasajima, T. Akushichi, Y. Takemura, *submitted*.

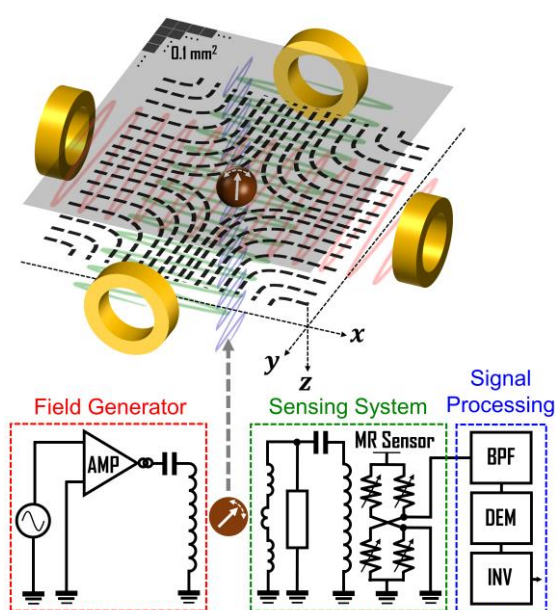


Fig. 1 Simplified instrumentation setup of MPI scanner with MR sensor.

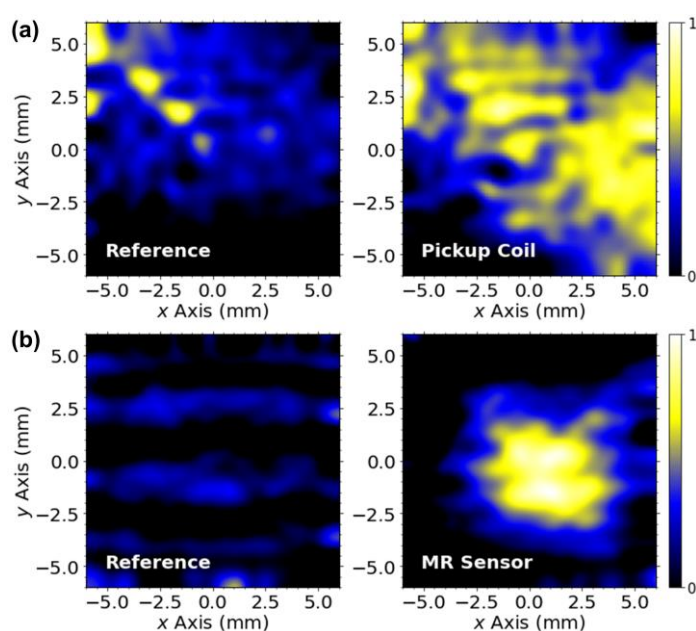


Fig. 2 Axial cut of a cone shaped solid Resovist[®] phantom reconstructed from (a) pickup coil and (b) MR sensor signals.

人体サイズ MPI に向けた超伝導傾斜磁界コイルの設計

吉本昌史¹、森岡大陽¹、笹山瑛由¹、竹村泰司²、吉田敬¹

(¹九州大学、²横浜国立大学)

Design of gradient magnetic field coil using superconducting tape for human body size MPI

Masafumi Yoshimoto¹, Hiroaki Morioka¹, Teruyoshi Sasayama¹, Yasushi Takemura², Takashi Yoshida¹

(¹Kyushu Univ., ²Yokohama National Univ.)

はじめに

磁性ナノ粒子からの磁化信号を読み取ることで、疾患領域の画像化を高感度・高分解能で行う磁気粒子イメージング(MPI)が注目されている。MPIの人体応用に向けて、装置のボア径拡大が求められるが、従来通りの銅コイルを用いると、MPIに必要な傾斜磁界を発生させることができない。そこで、銅コイルに代わり高磁界を発生可能な超伝導コイルを用いることが有用だと考えられる。本研究では、超伝導コイルを用いることで、人体サイズの MPI 装置において必要な傾斜磁界が発生可能なこと、またそれを、磁気共鳴映像法(MRI)の静磁界コイルを逆接続で利用することで実現可能であることを示す。

方法

Fig.1 に示すように、人体サイズの MPI 装置としてボア径 600 mm を想定し、超伝導コイルは内径 800 mm、コイル間距離 690 mm のマクスウェルコイルとした。用いる超伝導線材は幅 4 mm、厚さ 0.15 mm の高温超伝導テープ線材を想定し、巻き数は一層 500 turn の超伝導コイルを積層させることで変化させた。ビオ・サバールの法則を基に数値計算により、発生する磁界の計算を行った。傾斜磁界は、コイル巻き数(層数)を変化させることにより 1 T/m、2 T/m の発生を目指した。

結果

Fig.2(a) に 100 A の電流を逆向きに流し傾斜磁界を発生させたときの、マクスウェルコイル中心軸上での磁束密度を示す。横軸は距離であり、z = 0 mm をマクスウェルコイル間の中心とした。2500 turn (5 層) において 1 T/m、5000 turn (10 層) において 2 T/m を実現できることが分かる。次に、傾斜磁界 1 T/m、2 T/m を発生する巻き数(層数)において、100 A の電流を同方向に流した場合の磁束密度の結果を Fig.2(b) に示す。z = 0 mm において 2500 turn のとき 336 mT、5000 turn のとき 649 mT となった。超伝導コイルを用いる MRI では、1.5 T~3 T の一様な静磁界が用いられている。このことから、MPI と MRI の一体化の際に、MPI 用超伝導コイルを追加することなく、MRI 用超伝導コイルの一部を用いることで MPI に必要な傾斜磁界を発生できることが分かる。

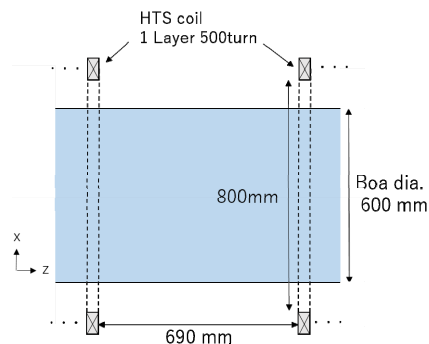


Fig.1 Schematic of gradient coil

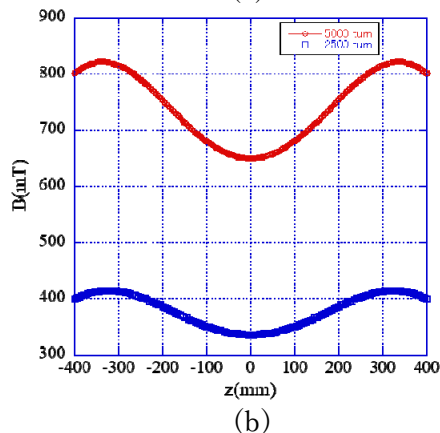
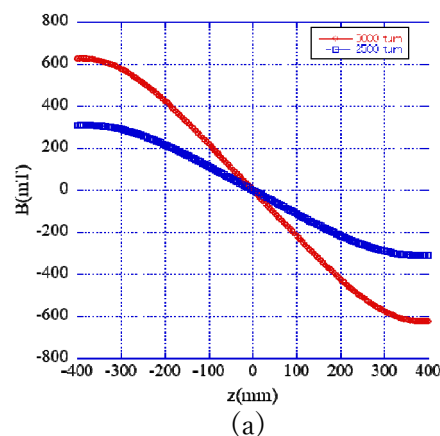


Fig.2 Magnetic flux density along the center axis of the coil (a) gradient magnetic field (b) uniform magnetic field

パルス励磁による磁性ナノ粒子のイメージング手法

田中靖也¹, 平野陽豊¹, 二川雅登¹, 竹村泰司², 大多哲史¹
(¹静岡大学, ²横浜国立大学)

Imaging technique of magnetic nanoparticles using pulse magnetic field

S. Tanaka¹, H. Hirano¹, M. Futagawa¹, Y. Takemura², S. Ota¹
(¹Shizuoka University, ²Yokohama National University)

はじめに

がん等の疾病に対する早期診断技術として、磁性ナノ粒子と磁場を用いた画像診断技術が期待されている。この技術は、コイル内部に交流磁場を印加することで得られる特有の磁化信号を検出する。また、磁性ナノ粒子は高速で応答するパルス磁場を印可することで、磁気緩和の実測に成功している¹⁾。本研究では、パルス励磁による新たなイメージング手法について、粒子サンプルを小型コイル外部に配置し、コイルを掃引することで空間分布を計測することで評価した。

実験法・結果

本研究では、Fe₃O₄ ナノ粒子 (M-300, シグマハイケミカル社) をサンプルとして計測を行った。立ち上がりの応答が高速のパルス励磁を実現する面積 25 mm² の正方形型の励磁コイルを作成し、立ち上がり時間 100 ns、サンプルへの磁場強度 2.25 mT のパルス励磁を実現した。励磁コイル内部に幅 1 mm の円型検出コイルを 1.6 mm 間隔で 2 つ配置し、励磁・検出コイルを含む磁気検出プローブを構成した。このとき、検出コイルを励磁コイルに対して直交させることで、励磁コイルによって生成された磁束が検出コイルを鎖交しないため、検出コイルではサンプルから得られる磁化成分のみを検出する²⁾。コイルを掃引する距離は、2 つのサンプルの中心を 0 mm 位置として -7 mm から 7 mm まで掃引し、0.5 mm 間隔で計測した (Fig. 1)。

Fig. 2 にコイルを x 軸方向に掃引させたときの粒子信号強度を示した。2 つのサンプルは -4 mm ~ -1 mm 地点と 1 mm ~ 3 mm 地点に配置されている。各サンプルの位置にて粒子信号強度の増加を確認するとともに、各サンプルの中心位置に粒子信号強度のピークが確認された。また、2 つのサンプルの粒子信号強度のピークの差はサンプルに含まれる粒子質量 (3.3g 及び 1.5g) に比例することを確認し、粒子信号強度から検出対象の位置と量を推測できることを確認した。講演では、検出プローブとサンプル配置に依存した信号強度について詳細に述べる。

謝辞

本研究の一部は、科研費 20H05652、20H02163 の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) S. Ota, and Y. Takemura, *J. Phys. Chem. C*, **123**, 28859–28866 (2019).
- 2) T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, *J. Magn. Magn. Mater.*, **505**, 166765 (2020).

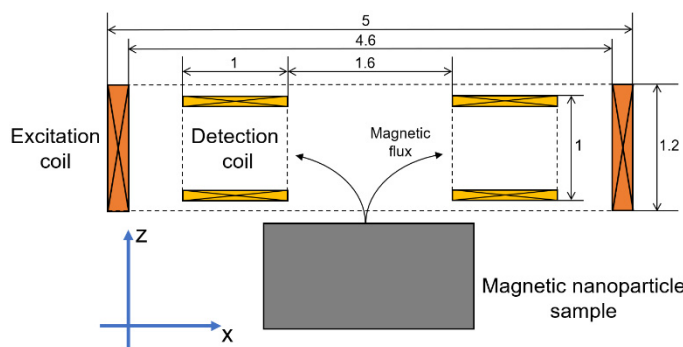


Fig. 1 Position of an exciting coil, detection coil, and magnetic nanoparticle sample.

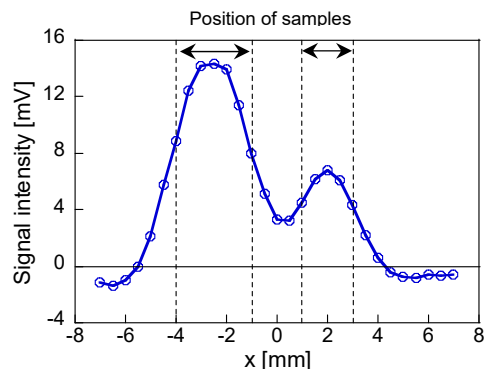


Fig. 2 One-dimensional measurement of two particle samples.

磁気ナノ粒子トモグラフィへの種々の空間フィルタ適用結果の比較

岡村直樹、東野光宇太、笹山瑛由、吉田敬
(九州大学)

Comparison of the application results of various spatial filters in magnetic nanoparticle tomography
Naoki Okamura, Kohta Higashino, Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida
(Kyushu University)

目的

近年、磁気ナノ粒子を用いた癌などのイメージング手法が注目されており、我々も多数の検出コイルでイメージングする磁気ナノ粒子トモグラフィを提案している。先行研究¹⁾では逆問題解析において、計算時間の短縮やアーチファクトの改善を目的として、磁気ナノ粒子トモグラフィに脳磁図などで用いられる空間フィルタ法の1つであるミニマムバリエーション空間フィルタ (MV-SF) を適用した。本稿では、それ以外のよく知られた空間フィルタを適用し、得られた結果について比較を行った。

方法

実験装置を図1に示す。励起コイルに交流電流を流して磁気ナノ粒子を磁化し、磁気ナノ粒子から得られる第3高調波の磁場信号を16個の検出コイルを用いて取得した。磁気ナノ粒子サンプルは、Resovist (富士フィルム RI ファーマ) を使用し、150 μl あたりの鉄含有量が 500 μg と 400 μg になるように glycerol で固相化したものを用いた。深さ 30 mm の位置にサンプル1つを配置した時と2つ配置した時の磁場計測を行い、空間フィルタ (MV-SF の他、eLORETA²⁾) を適用しサンプルの位置を推定した。

結果

逆問題解析結果の一例を図2に示す。図2(a)は濃度が 500 μgFe のサンプルを1つ配置した場合、図2(b)は濃度が 500 μgFe と 400 μgFe の2つのサンプルを配置した場合の MV-SF と eLORETA を適用した場合の結果である。図2(a)から MV-SF は eLORETA よりもスパースな解を検出できていることが分かる。図2(b)から MV-SF では信号が消失しているのに対し eLORETA では2つのサンプルを検出できていることが分かる。今後、サンプルの位置や濃度を変化させた場合などの他の条件について、比較検討をする予定である。

謝辞：本研究は JSPS 科研費 (JP21H01342) の助成を受けたものである。

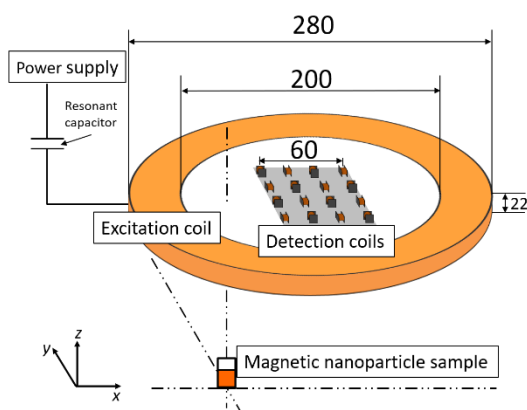


Fig.1. Experimental setup.

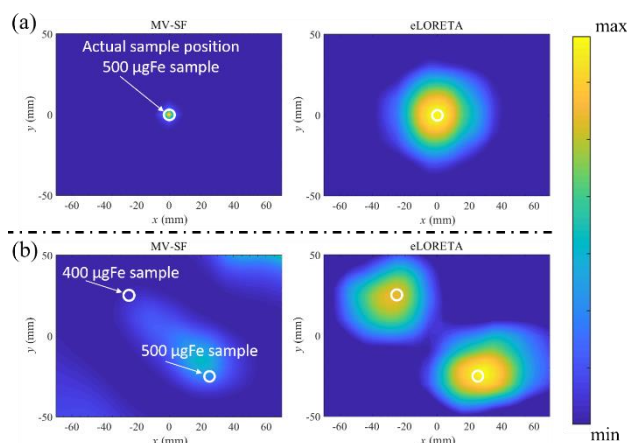


Fig.2 Result of reconstructed map when (a) a sample and (b) two samples are arranged.

参考文献

- 1) N. Okamura, T. Sasayama, and T. Yoshida, *IEEE Trans. Magn.*, in press. DOI: 10.1109/TMAG.2021.3078748
- 2) R. D. Pascual-Marqui, *Mathematical Phys.*, ArXiv: 0710.3341 (2007).

脳内磁気粒子イメージングのための酸化鉄ナノ粒子の表面設計

清野智史¹, 池畠博人¹, 田邊瑞姫¹, 梅田知宙², 富山貴美², 田中晶子³, 坂根稔康³,
山内一輝⁴, 野村航大⁴, 殿岡俊⁴, 井澤彰宏⁵, 藤枝俊¹, 中川貴¹
(¹大阪大学, ²大阪市立大学, ³神戸薬科大学, ⁴三菱電機株, ⁵日本メジフィジックス株)

Surface design of iron-oxide nanoparticles for intracerebral magnetic particle imaging

S.Seino¹, H. Ikehata¹, M. Tanabe¹, T. Umeda², T. Tomiyama², A. Tanaka³, T. Sakane³

K. Yamauchi⁴, K. Nomura⁴, S. Tonooka⁴, A. Izawa⁵, S. Fujieda¹, T. Nakagawa¹

(¹Osaka University, ²Osaka City University, ³Kobe Pharmaceutical University,

⁴Mitsubishi Electric Corp., ⁵Nihon Medi-Physics Corp.)

1. 研究背景

様々な疾病領域を画像化する技術として、磁気粒子イメージング (Magnetic Particle Imaging : MPI) の医療診断分野への応用が期待されている。本研究では、対象をアルツハイマー病の早期診断と設定し、脳内の Amyloid β (以下、A β) へと輸送・集積可能なトレーサーの実現を目指し、コアとなる磁性酸化鉄ナノ粒子の表面修飾法について検討を行った。構築した表面修飾プロトコルと、得られた粒子の特性について報告する。

2. 実験

フェルカルボトランに永久磁石による磁気分離操作を行い、得られた磁気画分を、酸化鉄ナノ粒子として使用した。放射線を利用した手法により、酸化鉄ナノ粒子表面に金ナノ粒子を担持させ、表面修飾の足場として利用した^[1]。金担持酸化鉄ナノ粒子の分散液に、末端に-SH基が修飾された PEG (PEG-SH, NH₂-PEG-SH) の水溶液を混合し、金への-SH基の特異吸着を利用して粒子のPEG化を行った^[2]。標的認識性能を付与するため、PEG末端の-NH₂基を介して、プローブ分子の固定化を行った。得られた粒子の評価は、TEM、ICP、DLS、VSM測定により実施した。

3. 結果と考察

粒子のTEM像の例を図1に示す。酸化鉄ナノ粒子と金ナノ粒子が複合体を形成している様子が観察された。DLS径は約100nmであり、良好な水分散性を示した。表面修飾の前後で、磁場磁化曲線を比較した結果を図2に示す。磁氣的挙動が変化していないことから、金担持・PEG修飾・プローブ固定化といった表面修飾工程が、酸化鉄ナノ粒子の磁気特性に影響を及ぼさないことが分かる。プローブ分子が固定化された粒子の標的認識性能を、Ex-vivo試験で評価した。A β が蓄積した細胞が含まれる脳細胞切片上に合成した粒子分散液を滴下したところ、粒子が標的部位に選択的に集積することが分かった。またモデルマウスを使用したIn-vivo試験において、経鼻投与された粒子がマウスの脳内に移行し、脳内のA β への選択性を発揮することが示された。これらの結果から、本研究で提案した表面修飾プロトコルにより、脳内標的部位に集積可能な磁性ナノ粒子が得られることが分かった。

本研究は、AMEDの課題番号JP20hm0102073の支援を受けた。

参考文献 [1] S. Seino et. al., Journal of Nanoparticle Research, 10, 1071-1076 (2008), [2] S. Seino et. al., Journal of Nanoparticle Research, 15, 1305 (2013).

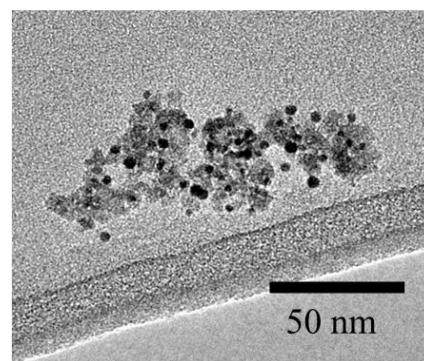


図1 合成した粒子のTEM像

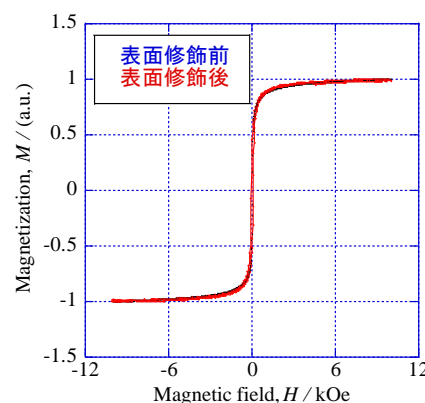


図2 合成した粒子の磁場磁化曲線

高感度磁気粒子イメージングのための磁気粒子の磁気特性の評価

野村航大¹, 山内一輝¹, 鷲野将臣¹, 松田哲也¹, 岡田泰行¹,
進泰彰¹, 清野智史², 中川貴², 紀和利彦³, 殿岡俊¹
(¹三菱電機株式会社, ²大阪大学, ³岡山大学)

Evaluation of magnetic particle magnetization characteristics for high sensitivity Magnetic Particle Imaging

K. Nomura¹, K. Yamauchi¹, M. Washino¹, T. Matsuda¹, Y. Okada¹,
Y. Susumu¹, S. Seino², T. Nakagawa², T. Kiwa³, S. Tonooka¹
(¹Mitsubishi Electric Corp., ²Osaka University, ³Okayama University)

1. 研究背景

酸化鉄を主成分とする磁性ナノ粒子 (MNP) 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) は新しい医療画像診断技術として注目されている^[1]。MPI は MNP 粒子量と信号強度に線形の関係があり定量測定に利点がある一方、磁気特性や溶媒環境によっても MPI 信号強度が変動する。本研究では、市販の MNP である Resovist® と原液 Ferucarbotran を磁気分離により磁場応答性の高い粒子を抽出した Ferucarbotran_Mag (FcM) ^[2] を MPI 装置にて評価した結果を報告する。

2. 実験

FcM と Resovist® の磁化曲線は VSM を用いて測定し、MPI 信号は製作した小型 MPI 装置を用いて測定した。サンプルは鉄濃度が 2.8mg/mL となるよう純水で希釈した。磁場振幅 21mT、周波数 500 Hz の交流磁場を印可、受信コイルで検出した信号をロックインアンプにより同期検波することで高調波成分の信号強度と位相を評価した。画像再構成を行うためサンプルは 3 次元スキャンにより、MPI 信号を取得した。

3. 結果と考察

FcM と Resovist® の磁化曲線を Fig. 1 に示す。磁気分離により飽和磁化および磁化率が大きくなっており、磁場への応答性が高い粒子を抽出できていることを示している。

MPI 装置での測定結果を Fig. 2 に示す。FcM の MPI 信号強度は Resovist® と比較し 2.1 倍に向上しているが、励磁場強度 21mT での FcM の磁化は Resovist® の約 1.8 倍であった。これは MPI 信号が MNP の非線形応答を用いることに起因する。また、MNP の高調波の応答特性は溶媒の粘性など MNP が置かれる外部環境に依存する。従って、生体内で病変に結合した磁気粒子の MPI 信号は、溶媒状態で計測する MPI 信号とは異なる可能性がある。発表では、実際の生体環境下で重要になる粘性による高調波信号の変化および画像再構成結果に及ぼす影響を詳細に議論する。

本研究は、AMED の課題番号 JP 20hm0102073 の支援を受けた。

参考文献 [1] T.Knopp et al. Phys. Med.Biol. 62 R124, [2] 吉田 敬:まぐね Magnetics Jpn. Vol.13, No.4,2018

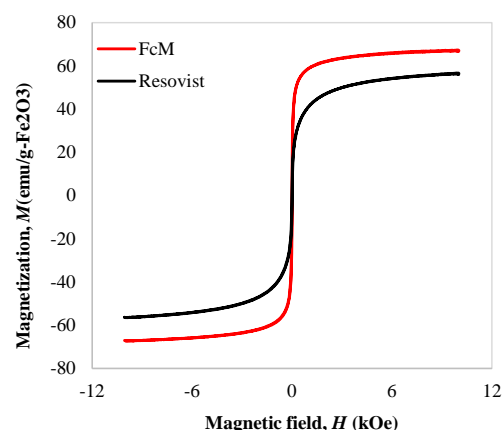


Fig. 1 M-H curve of MNP (FcM, Resovist®)

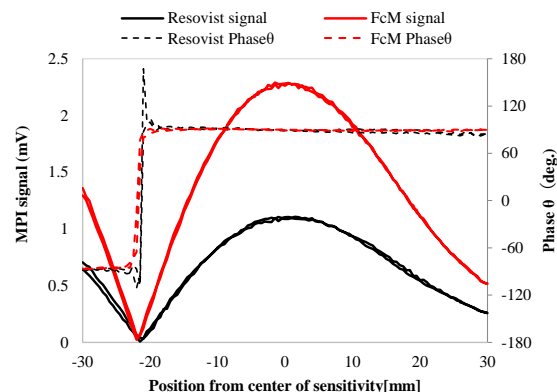


Fig. 2 Intensity and phase of the third harmonic signal

磁気双極子相互作用を考慮した磁性ナノ粒子の磁化特性に関する基礎研究

池田一貴、笹山瑛由、吉田敬
(九州大学)

Basic study of the effect of magnetic dipole interaction on magnetization properties of magnetic nanoparticles

Kazuki Ikeda, Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida
(Kyushu University)

はじめに

近年、磁性ナノ粒子を用いた磁気粒子イメージングや磁氣的免疫検査などの医療応用が注目されている。磁性ナノ粒子はターゲットに対し、複数個結合する場合が想定される。本研究では、1つのターゲットに結合している2つの磁性ナノ粒子を想定し、磁気双極子相互作用を考慮した磁性ナノ粒子の交流励磁化特性について数値計算を行ったので以下に報告する。

解析方法

Fig.1のように2つの磁性ナノ粒子がターゲットに結合している場合を考える。交流励起磁界 $H_{ex} = \mu_0 H_{ac} \sin \omega t$ をz軸方向とし、2つの磁性ナノ粒子の位置関係 θ を0度（外部磁界に対して平行）、45度、90度（外部磁界に対して垂直）の3パターンに設定した。磁化容易軸の方向はランダムとし、Fig.2のように θ_1, θ_2 と φ_1, φ_2 をそれぞれ独立に設定した。磁気双極子相互作用を考慮した場合、有効磁界 \vec{H}_{eff} は次の式で表すことができる。

$$\vec{H}_{eff} = \vec{H}_{ex} + \frac{2K}{M_s} (\vec{u} \cdot \vec{n}) \vec{n} + \sum_j \frac{1}{4\pi r_j^3} \left(\frac{3\vec{m}_j \cdot \vec{r}_j}{r_j^2} \vec{r}_j - \vec{m}_j \right) + \vec{H}_{th} \quad (1)$$

ここで、第一項は励起磁界、第二項は異方性磁界、第三項は双極子相互作用磁界、第四項は熱雑音磁界であり、 \vec{u} は磁化の向きを、 \vec{n} は磁化容易軸の向きを表している。本研究では、 \vec{n} は固定されているとし、ネール緩和のみを考慮した。各パラメータは $\mu_0 H_{ac} = 20 \text{ mT}$, $f = \omega/2\pi = 100 \text{ kHz}$, $r = 40 \text{ nm}$, $d_c = 20 \text{ nm}$, $M_s = 400 \text{ kA/m}$, $K = 10 \text{ kJ/m}^3$ とした。ここで、 M_s, K はそれぞれ飽和磁化、磁気異方性定数を表す。LLG方程式により $(\theta_1, \theta_2, \varphi_1, \varphi_2)$ に対する磁化を計算し、それらから3パターンに対する平均磁化を求めた。

解析結果

磁性ナノ粒子の位置関係 $\theta (= 0, 45, 90 \text{ deg})$ に対する $M-H$ 曲線をFig.3に示す。なお、黒線は、2つの磁性ナノ粒子が十分に遠い場合を表す。 θ に対する3つの $M-H$ 曲線は、磁気双極子相互作用の影響を無視できる場合に比べて最大磁化は小さくなった。これは、2つの磁性ナノ粒子がランダムな方向を向いている場合、平均すると磁気双極子相互作用により有効磁界が小さくなったためだと考えられる。一方、ヒステリシスの面積は小さくなっているため、ターゲットに対して2つの磁性ナノ粒子が結合している場合、交流励起磁界に対する磁化の応答性が向上していると考えられる。次に、 θ を大きくするとヒステリシスの面積はわずかに小さくなっている。詳細な結果については、当日発表予定である。

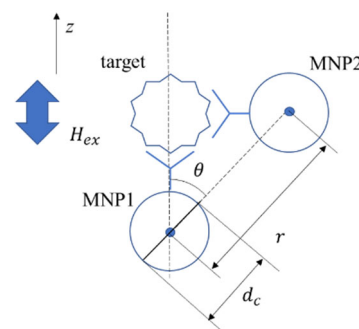


Fig.1 Magnetic Nanoparticles (MNPs) and target

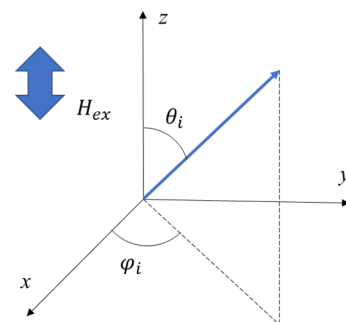


Fig.2 Axis of easy magnetization and polar coordinate system

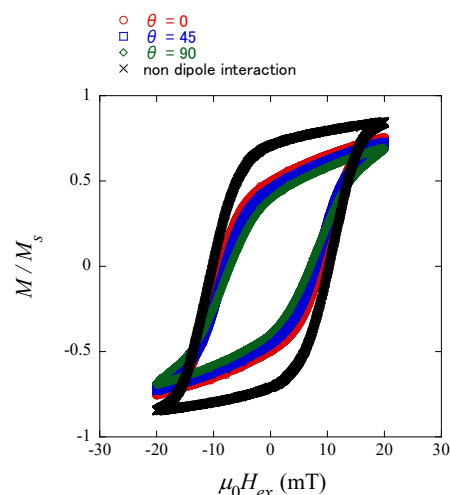


Fig.3. $M-H$ curve

高調波スペクトルを用いた磁性ナノ粒子の固相・液相状態の識別

五藤仁哉、山村柊哉、圓福敬二、吉田敬
(九州大学)

Discrimination of solid and liquid phase states of magnetic nanoparticles using harmonic spectra.

Jinya Goto, Shuya Yamamura, Keiji Enpuku, Takashi Yoshida
(Kyushu University)

はじめに

近年、磁気応用による医療診断技術が注目されており、その中の一つに磁性ナノ粒子からの高調波磁化信号を検出し対象の位置を特定する、磁気粒子イメージング(MPI)がある。本研究では、MPIでの使用が検討されている磁性ナノ粒子 Synomag を使用して液相と固相の混合した試料を複数作製し、第三、五高調波の実部の信号を用いて両者の割合を推定することを目指した。

高調波磁化信号と液相・固相状態識別の原理

液相試料(Free 粒子)と固相試料 (Bound 粒子) では磁気緩和に違いが生じるため、交流励起磁界を印加した際の高調波磁化信号に差異が生じる。Free と Bound が共存した試料の第三、五高調波信号 M_{3R} , M_{5R} は以下のように与えられる。

$$M_{3,R} = n_F m'_{3,F} + n_B m'_{3,B}$$

$$M_{5,R} = n_F m'_{5,F} + n_B m'_{5,B}$$

ここで、 $m'_{i,F}$ と $m'_{i,B}$ ($i=3,5$) は Free と Bound 粒子 1 個の信号であり、予め測定することができる。また、未知数は Free と Bound 粒子の個数 n_F と n_B である。従って、 M_{3R} と M_{5R} の測定値をこの式に代入することで n_F と n_B を求めることが出来る。本実験では n_F と n_B の割合を変化させた試料を準備し、第三、第五高調波の実部から n_F と n_B の割合の推定を行った。

実験結果

液相・固相混合試料としては、Synomag(micromod, Germany) と呼ばれる磁性ナノ粒子を使用し、固相と液相の合計試料体積を 300 μ L、合計鉄量を 800 μ gFe 一定とした。固相の割合 x は $x=0$ から 0.25 刻みで 1 まで変化させた。固相試料の作製にはエポキシ樹脂を、液相試料の作製には精製水を用いた。励起磁界は振幅 20 mT、周波数は 20 kHz とした。

Fig 1(a)に測定信号と x の関係を示す。図に示すように x の増加とともに測定信号は減少する。この結果を用いて、Free と Bound 粒子の個数 n_F と n_B を推定した結果を Fig. 1(b)に示す。高調波磁化信号を利用することで、液相と固相の状態推定が行えていることが分かる。しかし、推定誤差が大きいため、改善が必要である。

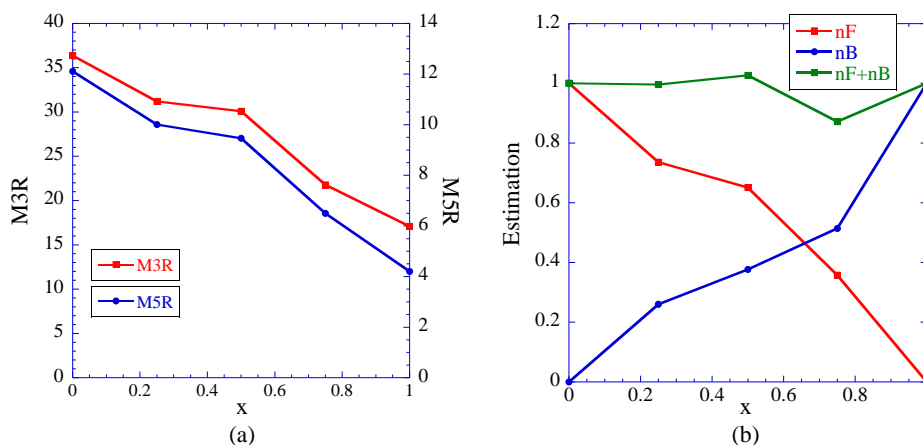


Fig 1. (a) Relationship between x and harmonic signals. (b) Estimation of n_F and n_B

液体腫瘍細胞検出のための磁気免疫検査法の開発

坪田美咲、山下慶、岸本航平、黒田滉人、王璿、堺健司、紀和利彦
(岡山大)

Development of magnetic immunoassay for detection of liquid tumor cells
M. Tsubota, K. Yamashita, K. Kishimoto, H. Kuroda, J. Wang, K. Sakai, T. Kiwa
(Okayama Univ.)

はじめに

免疫反応学を利用した臨床診断は患者の疾患を評価する上で重要な役割を果たしている。現在、新しい免疫検査の手法として、磁気免疫検査法の研究が進められている。この手法は従来の免疫検査と比べ、前処理が不要で液相のまま測定可能であることから検査時間の大幅な短縮が期待されている。本研究では腫瘍細胞を高感度に検出するための磁気免疫検査法の開発を試みた。

測定方法

磁気免疫検査では、磁気ナノ粒子に抗体を付加した磁気マーカーを用いる。抗原と磁気マーカーを結合させることで粒径が増加し、磁気モーメントの緩和時間が変化する。この変化を磁気信号の変化として検出することで抗原・抗体反応の有無を計測する。

本研究で使用した磁気免疫検査装置を Fig. 1 に示す。印加コイルにより 1kHz, 8mT_{pp} の交流磁場をサンプルに印加

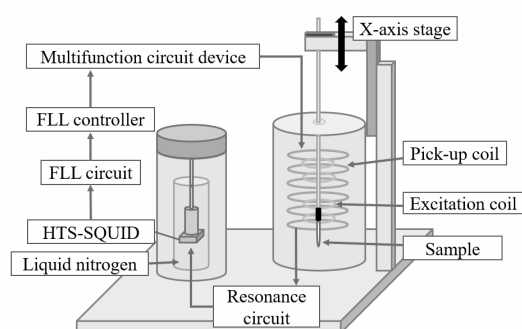


Fig.1 System configuration of magnetic immunoassay device.

し、サンプルから得られた 2 次的な磁場を印加コイルと同軸に配置した 1 次微分コイルのピックアップコイルで検出。HTS-SQUID へ伝達する。得られた磁気信号の 3 次高調波をロックイン検波することで印加磁場に線形な水の反磁性成分を除去し、磁気マーカーから発生する磁場のみを検出することが可能である。本研究では、磁気ナノ粒子としてストレプトアビジンでコーティングされた FG beads (多摩川精機) を用いた。この磁気ナノ粒子に Anti-p53 抗体と結合させることで磁気マーカーを作成した。抗体の結合では混合物をローテーターで結合し、その後ネオジウム磁石で結合物を集める工程を繰り返し 3 回行った。

測定結果

本研究では、計測対象として乳がん細胞(MCF-7/TAMR-1, 1×10^6 cell/vital, Sigma-Aldrich)を用いた。Anti-p53 抗体は、乳がん細胞に含まれる p53 タンパク質と特異的に結合する。以下の 3 つの試料を調整し、50 μ L を取り出して計測を行った。

- (a) 磁気マーカーのみ
- (b) MCF-7 + FG beads(抗体なし)
- (c) MCF-7 + 磁気マーカー

(b)は MCF-7 が存在する状態で、MCF-7 と FG beads が未結合であることを確認するために、Anti-p53 抗体が結合していないものを用いた。

全サンプルをそれぞれ 3 回ずつ測定し、平均した信号強度の結果を Fig. 2 に示す。磁気マーカーのみの(a)と MCF-7 と結合している(c)とでは、(c)の方が 6.49 μ V_{pp} ほど高くなった。また、(a)と(c)の中間地点である(b)では信号強度が一度高くなることが分かった。これより、MCF-7 と磁気マーカーが結合しているときとそうでないときの信号強度の差を見出すことができた。

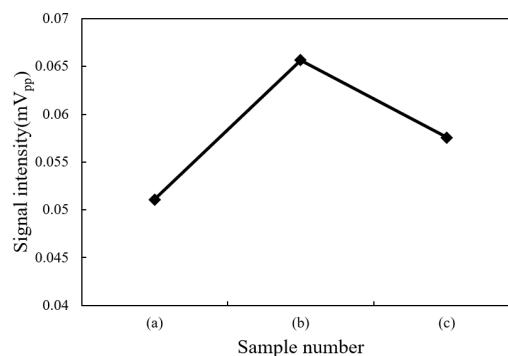


Fig.2 Average signal intensity of sample(a) to (c).

スイッチ磁界に対する磁性ナノ粒子の応答性を利用した多菌種検出

高橋隼之介*, 小野寺英彦**, 村山徹**, トンタットロイ*, 沖田和彦**, 桑波田晃弘*, 藪上信**,
大坪和香子*, 横田琴音**, 古谷真衣子*, 金高弘恭*, 三浦由則**, 高橋英樹***
(*東北大学, **東北学院大学, ***ジーエヌエス有限会社)

Measurement of multiple bacteria species using magnetic nanoparticles by switching magnetic field

S. Takahashi*, H. Onodera**, T. Murayama**, L. Tonthat*, K. Okita**, A. Kuwahata*, S. Yabukami**,
W. Ohtsubo*, K. Yokota**, M. Furuya*, H. Kanetaka*, Y. Miura**, H. Takahashi***

(*Tohoku University, **Tohoku Gakuin University, ***JNS Co., Ltd.)

1 はじめに

口腔の細菌叢は歯周病, う蝕, 肺炎と相関性があり¹⁾, これまでに高齢者施設等での臨床現場即時検査 (Point Of Care Testing: POCT) 向けの細菌検出システムを開発した²⁾. 今回 POCT で求められる簡便かつ高速な細菌検出器というニーズに対応するために6チャンネル同時測定可能な本装置を開発した.

2 計測原理・方法

本装置では, 磁性ナノ粒子と細菌を抗原抗体反応により結合させた試料への印加磁界を交互に反転させる事で, 試料の磁化反転の変化から細菌量を検出した. 試料を永久磁石により試料容器の底に集め, 次に励磁コイル上で凝集させ, 励磁コイルと磁界センサ上を回転移動させた. 1回転毎に励磁コイル上で試料を停止させ磁界を印加し, 2回転を1組とし印加磁束密度を段階的に増加させた. 磁界の印加時間は30秒程度で磁束密度は最大100 mT程度とし, 1回転毎に反転させた. Fig. 1は本システムの主要構成の写真である. 本システムは6組の試料容器, 回転機構, 永久磁石 (NdFeB 磁石, 5 mm×4 mm×3 mm) と, 磁性ナノ粒子からの漏れ磁界を検出するセンサ (ジーエヌエス製 MI センサ) 1つから構成され, 同時に6チャンネルでの測定が可能である. 試料は Protein A でコーティングされた磁性ナノ粒子 (Nanomag-D, 平均粒径 0.5 μm) と1次抗体 (ウサギ抗血清 Anti-*B. longum*) を結合させた後, ビフィズス菌 (*B. longum*) 10⁶ CFU/ml と抗原抗体反応をさせた. また, コントロールとしてビフィズス菌なし (0 CFU/ml) の試料を用意した.

3 計測結果

Fig. 2は1チャンネル構成の実験装置を用いた測定後の試料の顕微鏡写真及び磁化反転の経過を表した評価値をスイッチ磁界 (反転させた印加磁界) の磁束密度に対して表したものである. 測定後の試料の凝集はビフィズス菌が0 CFU/mlの場合より, 10⁶ CFU/mlの場合の方が大きかった. これは磁性ナノ粒子とビフィズス菌が結合し, 更に共に凝集している

為であると考えられる. また Fig. 2のグラフより, スwitch磁界が大きくなるにつれて評価値が減少する様子が分かり, ビフィズス菌0 CFU/mlよりも10⁶ CFU/mlの試料の評価値の減少が早いことから, ビフィズス菌が検出できた. この違いは凝集の様子が異なる事で, より強く凝集したビフィズス菌が0 CFU/mlの試料ではブラウン緩和が起こりにくく, 磁化反転し難くなった為だと考えられる.

謝辞 本研究の一部は JST COI TOHOKU プロジェクトの研究成果である. 本研究の一部は JST ASTEP の成果である.

参考文献

- 1) M. Lu, S. Xuan, Z. Wang, *Food Science and Human Wellness*, 8 (1), 8–15 (2019).
- 2) S. Takahashi *et al.*, Technical Meeting on Mag. IEE Japan, MAG-19-233 (2019).

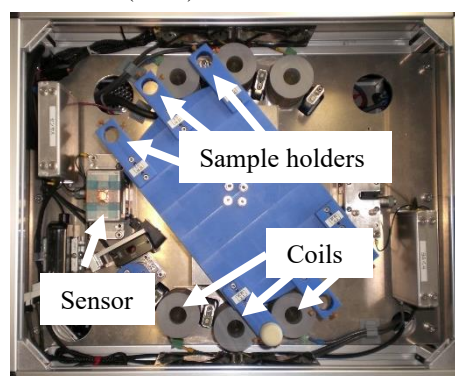


Fig. 1 The Overview of our device.

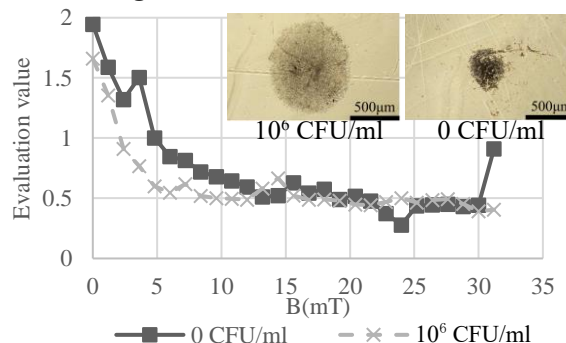


Fig. 2 Picture of samples after measurements and Evaluation value as a function of Magnetic flux.

抗体を直接吸着させた磁性ナノ粒子の抗原抗体反応の評価

米山 毅, 村山 徹*, トンタット ロイ, 桑波田 晃弘, 藪上 信,
佐藤 佑哉**, 寺村 裕治***, 大坪 和香子, 小川 智之

(東北大学, *東北学院大学, **東京大学, ***産業技術総合研究所)

Evaluation of antigen-antibody reaction of magnetic nanoparticles with directly adsorbed antibodies

Tsuyoshi Yoneyama, Toru Murayama*, Loi Tonthat, Akihiro Kuwahata, Shin Yabukami

Yuya Sato**, Yuji Teramura***, Wakako Ohtsubo, Tomoyuki Ogawa,

(Tohoku Univ., *Tohoku Gakuin Univ., **The University of Tokyo,

***National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)

1. はじめに

磁性ナノ粒子⁽¹⁾ (Magnetic nanoparticles, 以下 MNP と略する) を用いた低コスト微生物検知システムを実現するために, タンパク質で被覆されていない MNP 表面に直接抗体を吸着させ抗原と反応させることを目指し, MNP 表面にビフィズス菌抗体を直接吸着させ抗原抗体反応が起こることを評価した。

2. 実験方法

MNP は, 界面活性剤にオレイルアミンを用い熱分解法で合成したマグネタイト (Fe_3O_4) ナノ粒子 (平均粒径 4 nm) である。抗体は, ビフィズス菌抗体 (Anti-*B. longum*) を含むウサギ抗血清 (抗体濃度 90 mg/mL) である。PBS を用いて, MNP の濃度条件を 1, 0.5, 0.1 mg/mL, 抗体の濃度条件を 10, 1, 0.1 mg/mL とし合計 9 サンプルを作製した。抗体と MNP を結合させるために, ロータリーシェーカーを用いて 30 分間反応させた。MNP を遠心分離 (3000 rpm, 5 min) し, 磁気スタンド上で上清を除去, PBS で洗浄した。MNP に吸着した抗体量を定量するために Micro BCA 法を用いた。96 穴マイクロプレートにサンプルおよび BCA 試薬 (Dual-Range BCA Protein Assay Kit, VISUAL PROTEIN) を入れて反応させ, マイクロプレートリーダー (MULTISKAN FC, Thermo Scientific) で吸光度 (波長 560 nm) を測定し抗体量を算出した。抗原抗体反応が起こることを確認するために, 抗体が吸着した各サンプル 100 μL と, ビフィズス菌 (*B. longum*, 10^6 CFU/mL) 100 μL を混合しロータリーシェーカーを用いて 30 分間反応させた。磁気スタンドで MNP を集めて上清を除去し, PBS で洗浄した。サンプルに DAPI 溶液を 50 μL 混合し, ビフィズス菌の DNA を染色し, 倒立顕微鏡 (CKX53, OLYMPUS) で観察した。

3. 結果

コントロール (MNP のみ) との吸光度の差分から, 各サンプルの抗体吸着量を MNP 1 mg あたりに規格化した結果を Fig. 1 に示す。全てのサンプルにおいて, 15 $\mu\text{g}/\text{mg}$ の抗体が MNP に結合していることを確認した。1 サンプル (0.1/10) を除いて, 抗体の吸着量は MNP の濃度に大きく依存しないと考えられる。Fig. 2 は, ビフィズス菌染色後の抗体-MNP を倒立顕微鏡で撮影した画像である。96 穴マイクロプレ

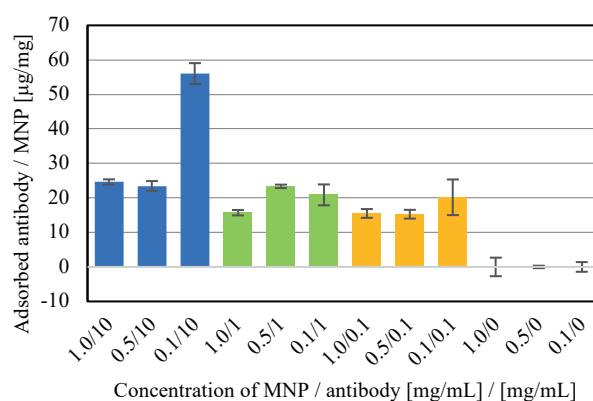


Fig. 1. Antibody adsorption amount for each sample.

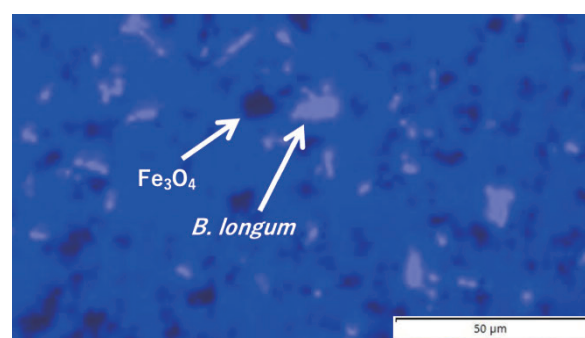


Fig. 2. Inverted microscope image (x400) of antibody-magnetic nanoparticles after staining *B. longum*.

ートに各サンプルを 200 μL ずつ入れ, 紫外線を照射し観察した。ビフィズス菌の DNA と結合した DAPI の蛍光発色が見られ, ビフィズス菌が抗体-MNP と結合していることが確認できた。

4. まとめ

MNP の表面にビフィズス菌抗体を直接吸着させ, 抗原が結合していることを観測した。今後, 抗体-MNP と抗原の結合量を定量するため, その測定方法を検討中である。

謝辞

本研究は JST COI, JST ASTEP, 科研費基盤 C (21K04090) の研究成果である。

参考文献

(1) Y. Teramura, Y. Arima, H. Iwata, *Analytical Biochemistry* 357 (2006) 208-215.

History and progress of biomagnetic measurement

Yoshinori Uchikawa

Division of Electronic Engineering, School of Science and Engineering,
Tokyo Denki University, Saitama 350-0394, Japan

This review paper focuses on history and progress of biomagnetic measurement including SQUID system. There are two ways of generating magnetic field from human body. One is generated by ionic current with action potential in electrical excitation of neuron and cardiac cell etc., known as magnetoencephalography (MEG) and magnetocardiography (MCG). Other is generated by small magnets which is magnetized magnetic particles inhaling and accumulating in the lungs, known as magnetopneumography (MPG).

Magnitudes of MEG and MCG are extremely so weak and ranges of a few femto-tesla (10^{-15}T) to pico-tesla (10^{-12}T) that are measured with SQUID magnetometer. MPG is in micro-tesla (10^{-6}T) and is measured by fluxgate magnetometer and/or SQUID magnetometer.

The first measurement of MCG was carried out by M. Baule and R. McFee in 1963¹⁾ with induction coils wound two million turns. The first measurement of biomagnetic field with a SQUID magnetometer which is point-contact type was carried out by D. Cohen in 1970²⁾. He became the first user of SQUID magnetometer in study of biomagnetic field from human body. It was the start of modern biomagnetic study not only development of SQUID devices but also signal processing technology at aiming for clinical use and brain study seeing the present.

This presentation, based on above historical measurement, will be composed as followings;

Firstly, an introduction of milestones of the beginnings of biomagnetic study, Secondly, progress of SQUID magnetometer and signal processing for source estimation, Thirdly, prospective of biomagnetic measurement including application for human adaptive mechatronics (HAM).

References

- 1) G.M. Baule, R. McFee, Am. Heart J., **55**, (1963) 95
- 2) D. Cohen, *et al.*, Appl. Phys. Letters, **16**, (1970) 278

Magnetocardiography predictors of premature ventricular contractions origin in LVOT vs. RVOT

Wenxu Sun¹, Morio Iwai², Koichiro Kobayashi²

¹Department of Engineering, Kinki University, Hiroshima 739-2116, Japan

¹Faculty of Science and Engineering, Iwate University, Iwate 020-8551, Japan

It is important to estimate premature ventricular contractions (PVC) origin in left or right outflow ventricular tract (LVOT or RVOT) in prior of catheter ablation. This study developed a Magnetocardiography (MCG) based method for discriminating LVOT from RVOT origin. MCG current arrow maps (CAMs) during QRS complex in 48 patients who were successfully ablated in RVOT (n = 30) or LVOT (n = 18) were analyzed. We focused on the PVC excitation propagation procedure captured by a 64-channel MCG system during QRS complex and found that rotation angle and displacement of maximum current arrow between two time-instants should be an effective way to discriminate LVOT from RVOT.

This study comprised 48 patients (14 men and 33 women; mean age 48 ± 18 years) who were successfully ablated for PVC origin in outflow tracts between April 2012 and October 2018. All patients had a normal ECG during sinus rhythm and no structural diseases found by physical examinations. We used a 64-channel MCG system (MC-6400, Hitachi High-Technologies Ltd., Tokyo, Japan) with highly sensitive superconducting quantum interference device (SQUID) sensors arranged in an 8×8 matrix with 2.5 cm pitch and 17.5×17.5 cm measurement area. MCG examination was carried in the resting supine position from the frontal planes in a magnetically shielded room. The MCG signals were acquired at a sampling frequency of 1 kHz and passed through band-pass (0.1 ~ 100 Hz) and power-line noise filters. To detect the PVC waveforms, we simultaneously measured the Lead II ECG signals.

To visualize the direction of excitation propagation during QRS complex, QRS duration was divided equally into 10 segments. Fig.1 shows the mean orientations of maximum current arrow of LVOT and RVOT origin estimated by averaging the selected time instants (0.1 ~ 0.9*QRS) from 48 patients. It can be found that LVOT and RVOT origin show clockwise and counterclockwise during QRS complex, respectively. Fig.2 shows the mean positions of maximum current arrow during QRS complex. The rotation angle and displacement are defined as the orientation variation and position variation of maximum current arrow from a time instant to another, respectively. In this study, it is found that rotation angle from 0.1*QRS to 0.7*QRS has the best performance analyzed by area under the curve (AUC). Additionally, it is also found that the displacement of maximum current arrow from 0.1*QRS to 0.9*QRS is an effective way to discriminate LVOT from RVOT.

References

- 1) Yoko Ito *et al.*, Heart Rhythm 2014; **11**(9), 1605–1612.
- 2) Yoshida N *et al.*, Heart Rhythm. 2011; **8**(3): 349-56.

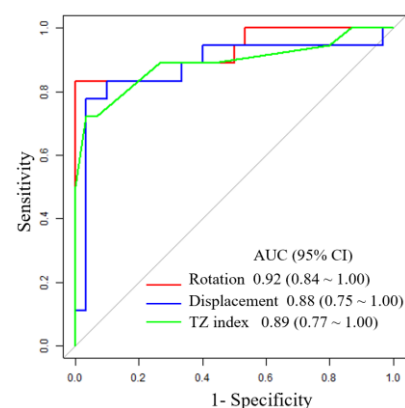
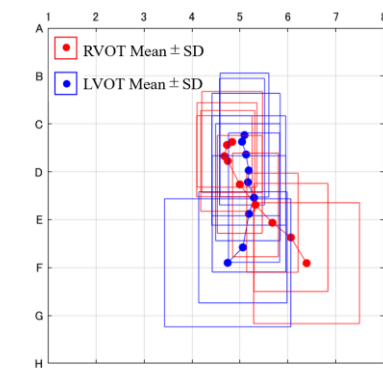
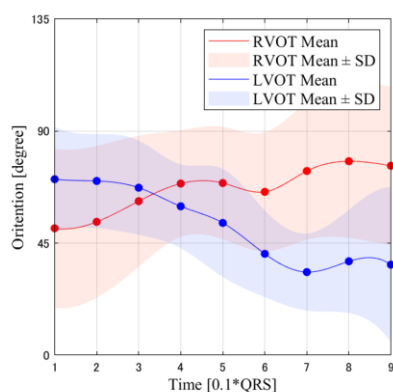


Fig.1 Mean orientations of maximum current arrows during QRS complex.

Fig.2 Mean positions of maximum current arrows during QRS complex.

Fig.3 ROC curve of MCG parameters and TZ score of ECG.

Novel functional imaging methods by Magnetospinography and Magnetoneurography

Taishi Watanabe¹, Shigenori Kawabata^{2,3}, Yoshiaki Adachi⁴, Jun Hashimoto³, Kensuke Sekihara², Miho Akaza⁵, Yuki Miyano¹, Yoshinori Okada¹, Atsushi Okawa³

1. RICOH Futures BU, RICOH Company, Ltd.

2. Department of Advanced Technology in medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

3. Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

4. Applied Electronics Laboratory, Kanazawa Institute of Technology

5. Respiratory and Nervous System Science, Biomedical Laboratory Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

For the diagnosis of local conduction disturbances in nerves, it is useful to measure stimulation-induced nerve action potentials with electrodes attached to the body surface along with the nerve's travel. However, because the electric potential measurement method is strongly affected by the electrical resistance of the tissues surrounding the nerve, it could be effective only in the area where the nerve is close to the body surface. When we measure the action potential of the nerve located deep below the body surface, it is required to place electrodes adjacent to the nerve during surgery.

On the other hand, since the magnetic field generated by the electrical activity of nerves is not affected by biological tissues, the magnetoneurography (MNG) / magnetospinography (MSG) methods are considered to be innovative examination methods that enables the functional evaluation of nerves at depth, which has been difficult to evaluate noninvasively with conventional methods.

We are collaborating with Kanazawa Institute of Technology, Tokyo Medical and Dental University, and Kansai Medical University on the development and clinical research of MNG / MSG system¹⁾ (Fig. 1). Recent system development and clinical research have made it possible to visualize and evaluate the activity of the entire human spinal cord from the cervical to the lumbar spine (Fig. 2), as well as peripheral nerves.

In this lecture, we will introduce some of the technologies used in the system, as well as basic knowledge of methods for evaluating neural functions and the latest clinical research results with examples of clinical applications of the MSG / MSG system.

Reference

- 1) Adachi Y, et al. Recent advancements in the SQUID magnetospinogram system. *Supercond Sci Technology*. 2017;30(6):063001.



Fig. 1 Appearance of MNG system.

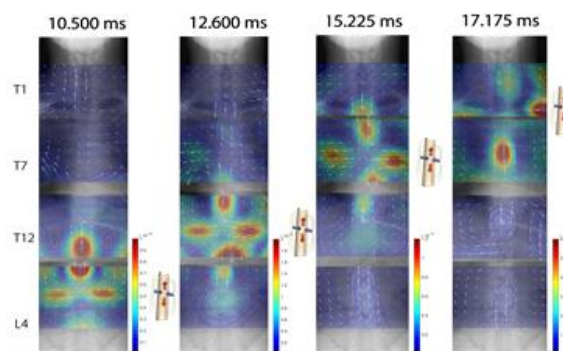


Fig. 2 Visualized nerve action current of entire spinal cord.

Usefulness and prospects of magnetic materials and magnetic probes in surgery of breast cancer.

K. Taruno¹, M. Sekino², A. Kuwahata^{2,3}, S. Nakamura¹, K. Enokido¹, T. Kurita⁴, H. Takei⁴,

M. Kusakabe^{5,6}

1. Department of Breast Surgical Oncology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8555, Japan

2. Department of Electrical Engineering and Information Systems, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo 113-8654, Japan

3. Department of Electrical Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Miyagi, 980-8579, Japan

4. Department of Breast Surgery, Nippon, Medical School Hospital, Tokyo, Japan

5. Research Center for Food Safety, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

6. Department of Medical Device, Matrix Cell Research Institute Inc, Ushiku, Ibaraki, Japan

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a standard surgical formula for breast cancer surgery. SLNB is important for determining treatment policies and position that greatly affects the patient's QOL. As a method, methods using radioactive isotopes are mainstream in Japan. SLNB using magnetic nanoparticles/magnetic probes without radioactive isotopes has been reported overseas using Sienna+® as magnetic nanoparticles and Sentimag® as magnetic probes, indicating its non-inferiority to RI method. As part of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), the Medical Device and System R&D Project for Future Medicine, and the Minimally Invasive Cancer Treatment Equipment Research and Development Project (2015-2019), we conducted using a magnetic probe [1] and a SLNB using felcarbotran (risobist®), which is a magnetic particle that can be used in Japan, and compared with the conventional method (RI method). 210 cases were registered, and the identification rate of SLNB was 94.8% in the magnetic method (199/210 cases, 95% CI 91.6-98.0), and 98.1% in the RI method, and the identification rate of the magnetic method exceeded 90%, indicating non-inferiority compared to the conventional method. [2]

By establishing these methods, it is expected that SLNB can be performed more reliably even in facilities without radioactive control areas, and that simple and safe SLNB can be performed without using radioactive isotopes. In addition, as a development of the use of magnetic probes for SLNB, we developed the Wire guided localization method (WGL method), which is a method for resection of non-palpable lesions in the mammary gland. As a marker, the guiding marker system ® is used to search for them with a magnetic probe and perform non-palpable lesion resection. By these, it is considered that the approach of the non-palpable lesion can be made more reliably and safely compared with the usual WGL method. With the progress of breast cancer screening and preoperational chemotherapy, non-palpable-detecting lesions of breast cancer are increasing, and this method is a very high-need method for breast surgeons, and it is expected to spread rapidly in the future.

It is expected that safe and effective technologies will be widely used in both these patients and those who use magnetic force, and that the usability will be improved, and the spread will spread further. In addition, we hope that we will continue to develop new medical devices using magnetism in cooperation with developers and surgeons to realize better medical care.

Reference

1. Sekino, M., et al., Handheld magnetic probe with permanent magnet and Hall sensor for identifying sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 1195.
2. Taruno, K., et al., Multicenter clinical trial on sentinel lymph node biopsy using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a novel handheld magnetic probe. *J Surg Oncol*, 2019. 120(8): p. 1391-1396.

Hyperthermia using functional magnetic nanoparticles

Akira Ito

(Department of Chemical Systems Engineering, School of Engineering, Nagoya University, Nagoya 464-8603, Japan)

Magnetic nanoparticles including magnetite (Fe_3O_4) nanoparticles have unique features, and the development of a variety of medical applications has been possible.¹⁾ The most unique feature of magnetic nanoparticles is their reaction to a magnetic force, and magnetic labeling of target cells with magnetite nanoparticles enables the manipulation of cells and also the control of cell functions by applying an external magnetic field.²⁾ On the other hand, because magnetite nanoparticles generate heat under an alternating magnetic field, magnetite nanoparticles have been used for cancer thermotherapy (hyperthermia)^{3,4)}. We have developed a various type of functional magnetite nanoparticles, such as magnetite cationic liposomes and antibody-conjugated magnetoliposomes, by using techniques for drug delivery system (DDS). Magnetite nanoparticle-mediated hyperthermia has the potential to achieve tumor-targeted heating without serious side effects if magnetite nanoparticles can be accumulated only in the tumor tissue. The technique consists of targeting magnetite nanoparticles to the tumor tissue by DDS and then applying an external alternating magnetic field (AMF) to induce heat generation by the magnetite nanoparticles (Figure 1). The magnetite nanoparticle-mediated hyperthermia is also applicable to cancer diagnosis using magnetic resonance imaging (MRI), which enables theranostics for cancer patients. Recent years have seen the remarkable advances in magnetite nanoparticle-mediated hyperthermia; both functional magnetite nanoparticles and alternating magnetic field generators have been developed. Currently, some researchers are attempting to begin clinical trials, suggesting that time may have come for clinical applications.

References

- 1) A. Ito *et al.* J. Biosci. Bioeng., **100** (2005) 1.
- 2) A. Ito *et al.* J. Biosci. Bioeng., **128** (2019) 355.
- 3) A. Ito *et al.* Thermal. Med., **24** (2008) 113.
- 4) A. Ito *et al.* Nanomedicine (Lond), **8** (2013) 891.

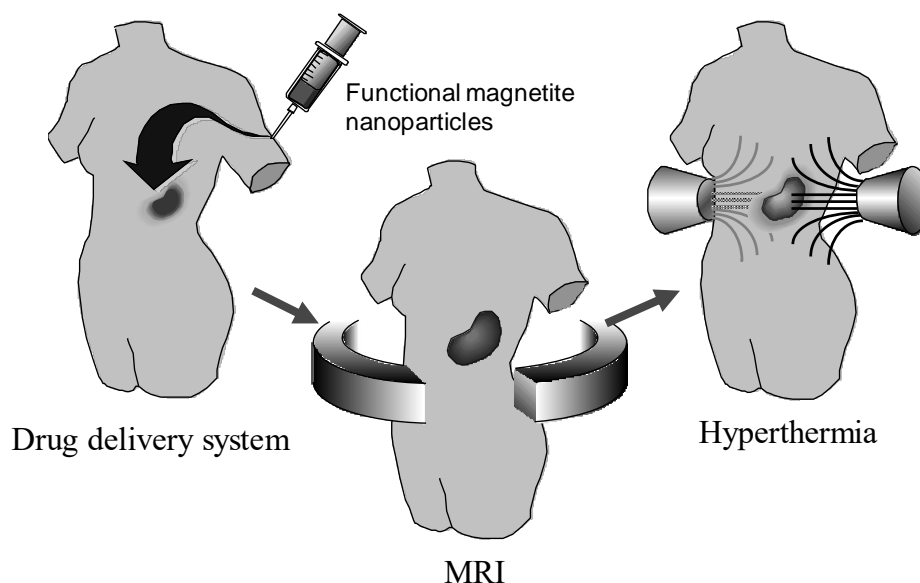


Fig. 1 Hyperthermia using functional magnetite nanoparticles.