

磁性ナノ粒子を用いた迅速免疫測定法のための磁気捕集シミュレーション評価

田中俊行
(愛知工科大学)

Simulation Study of Magnetic Promotion for Rapid Immunoassay Utilizing Magnetic Nanoparticles

Toshiyuki Tanaka
(Aichi University of Technology)

はじめに

臨床現場における迅速な疾患診断のために、磁性ナノ粒子を利用した迅速免疫測定法が開発されている¹⁾²⁾。本測定法は、磁石により粒子を容器底面に捕集して抗体抗原反応を促進させることにより、10分以内での測定を実現している。しかし、測定シグナルとなる蛍光色素が粒子に含まれていることから、粒径分布が測定感度に影響することが確認されている。また一方で、粒径が大きいと磁気泳動速度が速くなることは理解できるものの、磁気捕集による粒径分布の変化は明らかになっていない。そこで本研究では、磁気泳動シミュレーションによる磁気捕集の評価を行った。

方法・結果

磁性ナノ粒子の磁気泳動を一次元移流拡散方程式によりモデル化し、粒子濃度の変化を有限体積法シミュレーションにより求めた。この際に、容器底面を越えて移動した粒子量を積算することにより、底面での粒子の捕集率を算出した。シミュレーション条件は次のように設定した。磁性ナノ粒子は粒径25~500 nm、飽和磁化24.1 emu/g、比重1.43とした。磁石は直径6 mm、長さ10 mm、磁束密度1 Tとした。容器(水面)の高さは3 mmとした。磁石と容器の間隔は1 mmとした。

磁気泳動による粒子濃度の時間変化の例をFig.1に示した。粒径200 nmよりも大きい粒子では磁気捕集1分ではほぼ全ての粒子が捕集されていることが判明した。また、粒径毎の容器底面での粒子の捕集率の時間変化の結果(Fig.2)を元に、実際に迅速免疫測定で行っている磁気捕集1分での各粒径の捕集率を算出した(Fig.3)。各粒径での捕集率が明らかになったことから、捕集後の粒径分布の算出ができるようになった。DLSなどによる粒径分布を用いて捕集後の粒径分布を算出した結果については当日発表予定である。

参考文献

- 1) S. Sakamoto *et al.*, *Clin. Chem.*, 60, 610-620 (2014).
- 2) 田中ほか, *Medical Science Digest*, 44, 449-452 (2018).

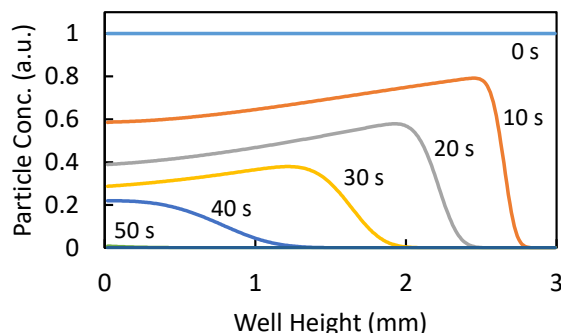


Fig.1 Variation of particle concentration of 200-nm magnetic nanoparticles.

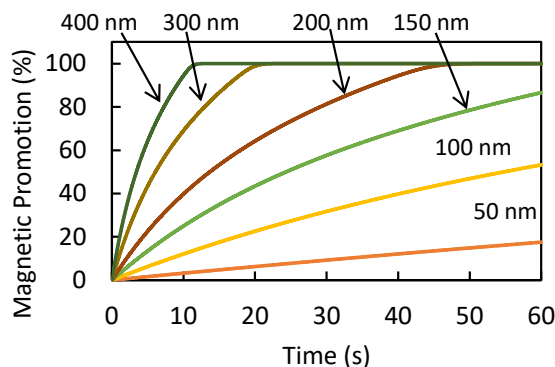


Fig.2 Variation of magnetic promotion ratio of magnetic nanoparticles on a plate well.

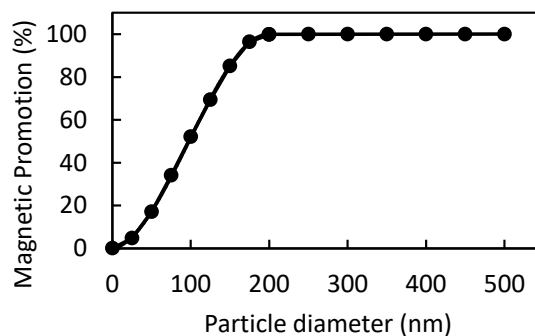


Fig.3 Magnetic promotion ratio on a plate well by 1-min magnetophoresis.

生体内腫瘍における磁性ナノ粒子の磁気緩和機構の評価

小坂宏輝¹, 本多勁汰¹, 二川雅登¹, 清水広介², 竹村泰司³, 大多哲史¹
(¹静岡大学, ²浜松医科大学, ³横浜国立大学)

Evaluation of magnetic relaxation of magnetic nanoparticles in living tumor

H. Kosaka¹, K. Honda¹, M. Futagawa¹, K. Shimizu², Y. Takemura³, and S. Ota¹

(¹Shizuoka University, ²Hamamatsu University School of Medicine ³Yokohama National University)

はじめに

磁性ナノ粒子を用いたハイパーサーミアや磁気粒子イメージングは、その優れた利点から新たながん診断治療技術として、実用化に向けた研究が盛んに行われている。これらの技術を実用化する上で、磁性ナノ粒子の腫瘍内における磁気緩和機構の解明が必要不可欠である。先行研究では、マウスから切除した腫瘍内での粒子において直流磁化測定を行った研究が報告されている¹⁾。本研究では、マウスに移植された腫瘍に投与した磁性ナノ粒子を、腫瘍を切除することなく測定することで、腫瘍内における磁気緩和機構を解明することを目的とし、パルス磁場を用いた磁気緩和特性の測定を実施した。

実験方法・結果

本研究では、 γ -Fe₂O₃ ナノ粒子 (Resovist®, FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.) を測定試料として用いた。比較試料としては、液体 (純水溶媒)、固体 (エポキシ樹脂により固定) 試料、リン酸緩衝液や血清を溶媒とした場合の条件で計測した。さらに、純水とグリセリンの混合により溶媒の粘度を調整した試料についても計測を実施した。直径 8.5 nm、高さ 9.5 nm の円柱状容器に粒子濃度が腫瘍内に近い 2.64 mg-Fe/mL になるように調整した。印加するパルス磁場に関するパラメータは、磁場強度を 0.79 kA/m、立ち上がり時間を 22.5 μ s とした。

Fig. 1 にパルス磁場を印加した際の、液体試料 (Liquid)、固体試料 (Fixed)、血清試料 (Serum) の計 3 サンプルから得られた粒子の磁気緩和特性を示した。ここで、液体および血清試料について、パルス磁場を印加することで固体試料には観られない 2 段階に変化する波形が得られた。特に 2 段階目の変化は、ブラウン緩和に由来する磁性ナノ粒子の磁気緩和特性と考えられる²⁾。本研究の実験条件では、磁場の立ち上がり時間がネール緩和時間よりも遅いため、1 段階目の変化は、磁場の遷移に追従する磁気モーメントの回転と考えられる。また、液体試料に比べて血清試料では、2 段階目の磁化の変化に要する時間が増加した。これは、粘度の増加とタンパク質による凝集体形成³⁾の影響により、ブラウン緩和時間が長くなったためと考えられる。

講演では、液体、固体、リン酸緩衝液、血清、粘度調整試料の磁気緩和特性の結果及び、腫瘍内における粒子の磁気緩和特性の考察について詳細に述べる。

謝辞

本研究の一部は、科研費 20H05652、23H01419 の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) S. Dutz, M. Kettering, I. Hilger, R. Müller, and M. Zeisberger: *Nanotechnology*, **22**, 265102 (2011).
- 2) S. Ota and Y. Takemura: *J. Phys. Chem. C*, **123**, 28859–28866 (2019).
- 3) Moritz von der Lühe, A. Weidner, S. Dutz and F.H. Schacher: *ACS Appl. Nano. Mater.*, **1**, 232 (2018).

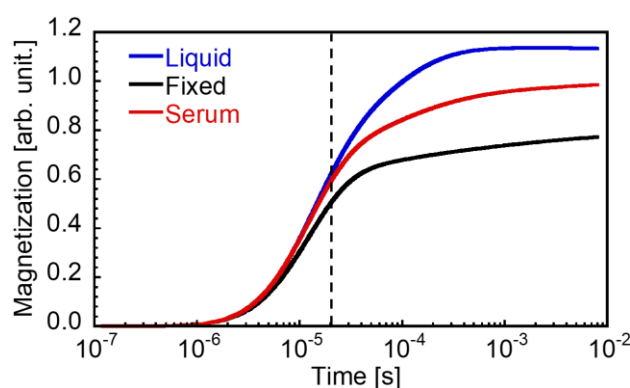


Fig. 1 Magnetic relaxation properties of the liquid, fixed, and serum samples.

パルス磁場を用いた磁性ナノ粒子の磁気緩和特性の観測

後藤春樹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)

Measurements of magnetic relaxation of magnetic nanoparticles by applying the pulsed magnetic field

H. Goto¹, M. Futagawa¹, Y. Takemura², S. Ota¹
(¹Shizuoka University, ²Yokohama National University)

はじめに

磁性ナノ粒子のバイオ医療応用において、磁性ナノ粒子設計や最適な磁場条件の決定には磁性ナノ粒子の磁気特性である磁気緩和現象の評価が必要である¹⁾。磁気緩和現象は粒子自身の回転によるブラウン緩和と磁化のみの回転であるネール緩和の2種類に大別される。本研究ではパルス磁場を用いる手法²⁾で磁気緩和過程を直接的に観測し、溶媒の違いによる磁気緩和過程の差異を捉えることに成功した。

実験方法・結果

実験に用いた粒子は市販の粒子でマルチコア構造である Resovist[®] (FUJIFILM RI Pharma, Japan)、synomag[®]-D (Micromod Partikeltechnologie GmbH, Germany)、市販の粒子でシングルコア構造である SHA-20 (Ocean NanoTech, USA)を用いた。測定試料として粒子を純水中に分散した液体試料とエポキシ樹脂を用いて粒子を固定した固体試料を用意した。測定時間領域に対応する3種類のインダクタンスの異なるコイルで測定を行った。それぞれの測定結果を結合することで14 ns~数 msの広範囲での磁気緩和過程を評価した。印加したパルス磁場強度は、79.6 A/mであった。

Fig.1はSHA-20の磁気緩和過程を示している。100 ns付近までは固体試料と液体試料の磁気緩和過程が重なっていることが分かる。これは液体固体状態どちらもネール緩和により緩和しているためであると考えられる。100 ns以降では液体ではブラウン緩和により緩和しているが粒子が固定されている固体試料ではブラウン緩和が発生せず、ネール緩和のみが起きていることが確認できる。

Fig.2に振動試料型磁力計で計測した、SHA-20の直流磁化曲線を示す。直流磁化曲線からも、液体試料と固体試料の間に顕著な磁気特性の差異を確認した。講演では磁化率計測の結果も交えて磁気緩和過程の測定結果について詳細に述べる。

謝辞

本研究の一部は、JST ACT-X JPMJAX21A5 及び、科研費 20H02163, 20H05652, 23H01419 の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, *J. Appl. Phys.*, **109**, 083921 (2011)
- 2) S. Ota and Y. Takemura, *J. Phys. Chem. C*, **123**, 28859-28866 (2019).

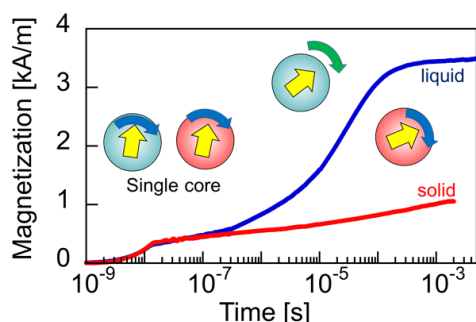


Fig.1 Time evolution of magnetization response by applying the pulsed magnetic field.

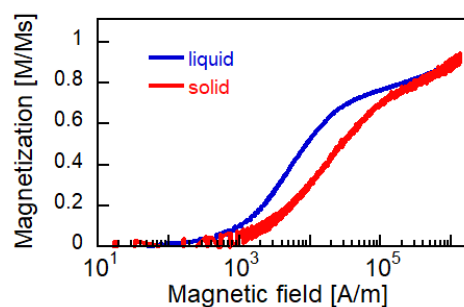


Fig.2 Measured magnetization curve under DC magnetic fields.

接着細胞内における磁性ナノ粒子の磁気特性評価

西田穰¹, 倉科佑太², 二川雅登¹, 竹村泰司³, 大多哲史¹

(¹静岡大学, ²東京農工大学, ³横浜国立大学)

Evaluation of magnetic properties of magnetic nanoparticles in living adherent cells

M. Nishida¹, Y. Kurashina², M. Futagawa¹, Y. Takemura³, and S. Ota¹

(¹Shizuoka University, ²Tokyo University of Agriculture and Technology, ³Yokohama National University)

はじめに

磁性ナノ粒子は、磁場による移動・輸送や発熱が可能であるなどの機能を有している。これらの特徴を活用し、バイオ・医療分野への応用に向けた研究が行われている⁽¹⁾。磁性ナノ粒子の医療応用のためには、生細胞に取り込まれた粒子の特性を解析することが重要である。しかし従来では、磁性ナノ粒子を取り込ませた接着細胞を剥離して計測しており⁽²⁾、接着状態とは細胞の状態が異なる可能性が考えられる。本研究では、接着細胞を剥離することなく培養状態で細胞内磁性ナノ粒子の磁気緩和機構の解明に取り組んだ。

実験方法・結果

本研究では、磁性ナノ粒子として Micromod 社から購入した NH₂ 修飾 synomag[®]-D を、細胞はヒト間葉系幹細胞を用いた。磁性ナノ粒子を混合した培養液を用いて、24 時間培養することで細胞に磁性ナノ粒子を取り込ませた。その後、Miltenyi Biotec 社の磁気分離カラムと永久磁石を用いて、磁性ナノ粒子を取り込んだ細胞のみを分離・回収して、磁性ナノ粒子を取り込んだ細胞の試料を作製した。

Fig. 1 に、周波数 200 Hz–2 kHz の交流磁場により励起した磁性ナノ粒子の磁化由来の信号について、液体試料(Liquid)および固体試料(Solid)の基本波および 3 倍、5 倍、7 倍の高調波信号を示す。それぞれ 200Hz の基本波の信号で正規化をした。各周波数において、固体試料より液体試料の方が高調波成分が大きくなった。磁性ナノ粒子の高調波信号は、粒子が磁場に対し磁化する際の非線形な応答により発生する⁽³⁾。粒子自体の物理的回転が生じる液体試料では、固体試料に比べて磁化しやすいため非線形性が促進する。粒子が磁化しにくい状態にある場合、粒子から得られる高調波信号は小さくなると考えられる。

磁性ナノ粒子の高調波信号を計測することで、粒子の状態を推定できる。講演では、接着細胞内の磁性ナノ粒子に関する計測結果も示し、接着細胞内の磁性ナノ粒子の磁気特性評価について詳細に述べる。

謝辞

本研究の一部は、科研費 20H02163、20H05652、23H01419 の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) Q.A. Pankhurst, N.K.T. Thanh, S.K. Jones, and J. Dobson, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **42**, 224001 (2009).
- 2) S. Ota, T. Yamada, and Y. Takemura, *J. Nanomater.*, **2015**, 836761 (2015).
- 3) D. Eberbeck, F. Wiekhorst, S. Wagner, and L. Trahms, *Appl. Phys. Lett.*, **98**, 182502 (2011).

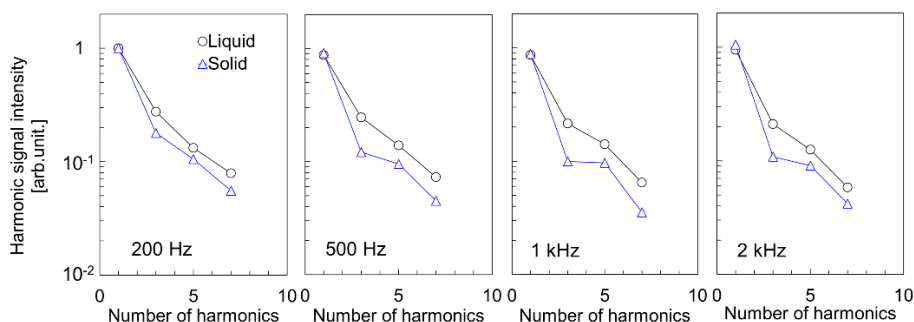


Fig. 1 Harmonic intensity normalized by fundamental intensity in 200Hz of applied magnetic field frequency frequency derived from magnetization of magnetic nanoparticles in liquid and solid samples.

交流磁場下における磁性リポソーム懸濁液の磁気直線複屈折測定

諏訪 雅頼¹, 樋口 舞花¹, 岡本 行広², 塚原 聡¹

(¹ 阪大院理, ² 阪大院基礎工)

Magnetic linear birefringence of magneto-liposome suspension under ac field

M. Suwa, M. Higuchi, Yukihiro Okamoto, Satoshi Tsukahara

(¹ Graduate School of Science, Osaka university, ² Graduate School of engineering science, Osaka University)

はじめに

細胞膜の流動性や弾性といった力学特性は様々な生命現象に関与することが予想されるが、その評価法は限られる。磁性ナノ粒子 (MNP) は磁場を用いて非接触で操作でき、nm サイズの単分散粒子を合成可能であるため、微小空間の力学プローブとして期待できる。本研究では、生体膜モデルであるリポソームと MNP の複合体である磁性リポソーム (ML) 溶液に交流磁場を印加し、光学異方性変化より MNP 回転運動の観測を行った。光散乱の影響を低減するため、近赤外光を用いた磁気直線複屈折 (MLB) 測定装置を構築した。MNP 配向運動の磁場周波数、粘性率、温度への依存性を調査し、脂質膜相転移の検出を試みた。

実験

Fig. 1 に示すように、既存の磁気直線二色性測定装置[1]をもとに、MLB 測定装置を構築した。Voigt 配置 (光⊥磁場) で測定できるように光入射窓を備えたスプリット型コイルにより、振幅 < 15 mT、周波数 0.3 Hz ~ 40 kHz の交流磁場を発生させた。光源として近赤外レーザー (波長 785 nm) を用い、偏光子で磁場に対して 45°傾いた直線偏光をコイル内の試料に入射した。MLB により楕円偏光となった透過光を、1/4 波長板で楕円率 ($\delta/2$) だけ傾いた直線偏光に変換した。ここで δ は光学遅延量で、 $\delta = 2\pi l(n_{\parallel} - n_{\perp})/\lambda$ (n_{\parallel} , n_{\perp} : 平行及び垂直な直線偏光に対する屈折率, l : 光路長, λ : 波長) と表される。ウォラストンプリズムと差分増幅器により旋光角を精密に測定し、 δ を見積もった。コイル内の温度は 25.5 °C ~ 60 °C で調節した。ML はバンガム法により調製した。エバポレーターを用いてナスフラスコの壁に形成したジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) の薄膜に、共沈法で合成した MNP の分散液を添加し水和することで ML 溶液を調製した。さらにエクストルーダーにより、ML の平均直径を 150 nm, 250 nm および 400 nm とした。グリセロール添加により外水相の粘性率 η を調節した。

結果と考察

周波数 f の交流磁場下で ML 懸濁液の MLB は $2f$ で振動した。この $2f$ 成分 (δ_{2f}) の振幅と位相をロックインアンプで測定し、実部 (δ'_{2f}) と虚部 (δ''_{2f}) に分解した。これらを周波数に対してプロットすると緩和型スペクトルが得られ、虚部のピーク位置から緩和時間 τ_0 を算出できた。 τ_0 はフリーな MNP のブラウン緩和時間に比べ非常に大きく、 η に比例したため、MNP はリポソーム膜に吸着し、一体となり回転していると考えられる。さらに τ_0 の温度依存性を調査すると、40 °C ~ 45 °C の間で急激に減少することが分かった。この温度は DPPC 二分子膜のゲル—液晶相転移温度 (41 °C) [2] と一致するため、膜の流動性の変化が MNP の配向運動に影響を及ぼすことが示唆された。

参考文献

- [1] M. Suwa, A. Uotani, Y. Tojo, R. Onodera, S. Tsukahara, *Langmuir* **38**, 9708-9719 (2022)
 [2] R. Biltonen, D. Lichtenberg, *Chem. Phys. Lipids.*, **64**, 129-142 (1993)

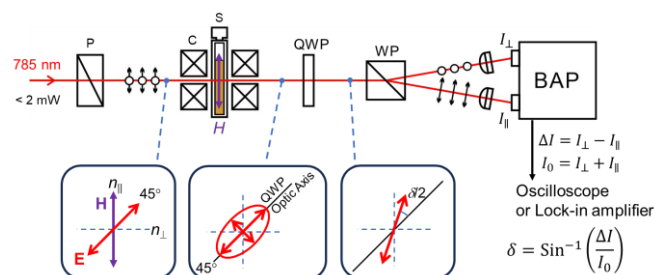


Fig. 1 The experimental setup for MLB measurement under ac field: P is polarizer, C split-coil, S sample, QWP quarter wave plate, WP Wollaston prism, and BAP balanced amplified photodetector. The insets show the polarization states of the light.

磁性ナノ粒子の応答性を利用したタンパク質検出

金子晃基, 村山 徹, 本多順一, トンタットロイ, 沖田和彦, 藪上 信
(東北大学)

Measurement of bacteria using magnetic beads by switching magnetic field

K. Kaneko, T. Murayama, J. Honda, L. Tonthat, K. Okita, S. Yabukami
(Tohoku University)

1 はじめに スイッチ磁界に対する磁性ナノ粒子の応答性から抗原抗体反応によりタンパク質 (GDF-15) を検出した. 磁性ナノ粒子表面にタンパク質が結合するほど, 凝集体を形成しやすい性質を利用して, 抗原濃度に対する凝集体の磁氣的応答性を評価した.

2 計測方法 Fig. 1 は試作システムの写真を示したものである¹⁾. 本システムは磁性ナノ粒子へのスイッチ磁界の応答性を検出可能であり, 容器, 回転機構, 磁石および励磁コイル, 磁気ビーズからの漏れ磁界を検出する磁界センサ (ジーエヌエス製 MI センサ) から構成される. 試料は永久磁石 (NdFeB 磁石, 4mm×4mm×1mm) で約 300 秒間着磁され, 永久磁石を取り除いて 50 回転する. 励磁コイルにより周回毎にスイッチ磁界により磁性ナノ粒子を反転させつつ, 段階的に磁界を増加させる. コイルによる毎回の着磁時間は 10 秒~30 秒程度, 磁界強度は最大 10 mT 程度とした. 容器は周回して磁界センサで磁性ナノ粒子の漏れ磁界を検出して, 細菌との結合の違いによりスイッチ磁界に対する磁性ナノ粒子の応答性が異なることから抗原量を検出する. このシステムでは 6 サンプルを同時に検出可能である. ここでは Protein A が添加された磁性ナノ粒子 (Nanomag-D, 平均粒径 0.5 $\mu\text{m}\phi$) と抗体 (GDF-15 antibody) を結合させた後, 抗原となるタンパク質 (GDF-15) と約 30 分間抗原抗体反応をさせた. GDF-15 の濃度は 0 ng/ml, 1 ng/ml, 10 ng/ml, 100 ng/ml と変化させた.

3 計測結果 Fig. 2 はタンパク質 (GDF-15) の濃度を段階的に変化させて, 磁性ナノ粒子/抗原凝集体の光学顕微鏡写真を示したものである. 抗原濃度が増えるに従って, 磁性ナノ粒子/抗原の凝集が進み凝集体が濃い茶色になっている様子が確認出来る. Fig. 1 のシステムの 4 カ所のホルダでほぼ同様の傾向が得られており, 再現性がある. Fig. 3 は Fig. 1 の検出システムを用いて, スイッチ磁界により磁化を反転させた場合の応答性を評価したものである. タンパク質の濃度を増大させるとスイッチ磁界に対する磁化の反転量は有意に大きくなり, タンパク質濃度の検出が可能であることがわかった. これはタ

ンパク質により凝集体密度が高くなることで, 磁化量が增大したためと考えられる.

謝辞 本研究は AMED Moonshot プロジェクト (JP23zf0127001), JST ASTEP (JPMJTM22AB), 御器谷科学技術財団, テルモ生命科学振興財団, 科研費基盤 C (JP21K04090) の成果である.

参考文献 1) Loi Tonthat et al., AIP Advances, Vol.9, No. 12, 125325 (2019).

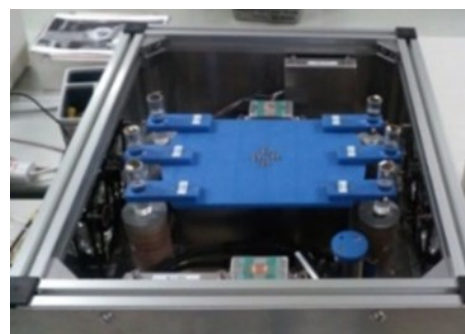


Fig. 1 Schematic view of the sensor.

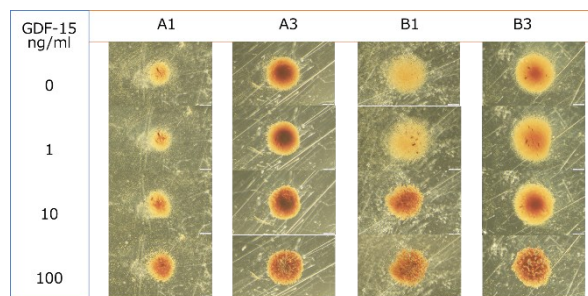


Fig. 2 Photographs of the aggregates of magnetic nanoparticles and protein (GDF-15).

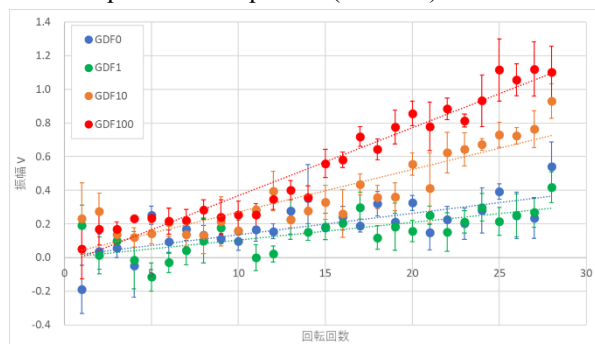


Fig. 3 Magnetic response by switching field as a function of protein concentration (GDF-15).

フェムト秒レーザーを用いた磁気ナノ粒子分散法の開発

朝山 柊, 加古 朔也, 山本 泰起, 山下 慶, 王 璿, 紀和 利彦
(岡山大学 大学院 ヘルスシステム統合科学研究科)

Development of magnetic nanoparticle dispersion method using femtosecond laser
Shu Asayama, Sakuya Kako, Taiki Yamamoto, Kei Yamashita, Jin Wang, Toshihiko Kiwa
(Graduate School of Integrated Health Systems Science, Okayama University)

研究背景

現在、磁気ナノ粒子の医療応用が注目されており、その一つに磁気ナノ粒子を磁気マーカーとして用いる磁気免疫検査がある。この検査では、抗体を修飾した磁気ナノ粒子をサンプル内に注入し、抗原抗体反応により抗原と結合すると粒子体積が増加し磁気信号が低下することから、磁気信号の違いをもとに抗原量の推定を行う。しかし、この検査法の課題として、磁気ナノ粒子同士の凝集による体積増加に伴う磁気信号の低下が挙げられる。先行研究では、この問題についてサンプルにレーザーを照射することで磁気ナノ粒子の再分散が可能であることを示した¹⁾。一方で、血清溶媒中などイオンが分布する環境ではさらに凝集が進行し沈殿が生じることから、レーザー照射による再分散が困難であった。そこで本研究では、サンプルに粒子分散を促進する界面活性剤を混合することで、レーザー照射による再分散性を高めることを試みた。

実験方法

本研究では、HTS-SQUID 磁気免疫検査装置を用いた¹⁾。測定では励磁コイルから 1.06 kHz, 8 mTp-p の磁場を印加し、サンプルを X 軸ステージにより 4 cm/s で上下に 10 往復させる。このときのサンプルからの磁気信号を検出コイルで検出し、共振回路で増幅後、HTS-SQUID で検出する。また、印加コイルの同軸上に光ファイバーケーブルを配置し、磁気信号測定中にサンプル管へのレーザー照射を行った。光ファイバーはコア径 $105 \pm 3 \mu\text{m}$ のマルチモードファイバーを用いた。また、レーザーはパルス幅 150 fs, 中心波長 780 nm, 光源出力 38 mW, 繰り返し周波数 70 MHz のパルスレーザー (Avesta 製) を使用し、サンプル調整完了から 21 分後に照射を開始した。測定サンプルは、血清濃度 1%, 磁気ナノ粒子濃度 2 mg/mL として、界面活性剤 (Tween20) を純水で希釈し、サンプル量が 50 μL となるよう調整した。磁気ナノ粒子は粒子径 $180 \pm 30 \text{ nm}$ のマグネタイトを使用し、サンプル調整前に超音波により分散させた。

実験結果

Fig.1 は界面活性剤濃度を変化させたときの、レーザーによる信号回復率である。サンプル調整完了時を 0 min とし、凝集が進んだ 20 min 時点の信号で規格化した。サンプル内に界面活性剤を注入すると、レーザー照射による信号の回復効果が高まっていることがわかる。また、規格化信号値の最終値について、界面活性剤未注入のサンプルと比較して界面活性剤 1% で 9.4%, 5% で 9.8%, 10% で 20% の信号回復上昇がみられた。したがって、サンプルに粒子分散を促進する界面活性剤を混合することで、レーザー照射による磁気ナノ粒子の分散性を高められることが示唆された。

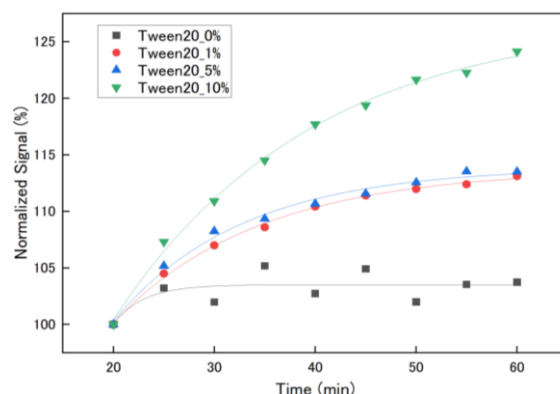


Fig.1 レーザー照射による信号回復率

参考文献

- 1) Kohei Kishimoto, Hiroto Kuroda, Misaki Tsubota, Kei Yamashita, Jin Wang, Kenji Sakai, Mohd Mawardi Saari, and Toshihiko Kiwa, "Dispersion of Fe₃O₄ Nanoparticle Beads Driven by Femtosecond Laser Pulses for Quantitative Magnetic Immunoassay Measurements," ACS Applied Nano Materials, vol.5, No.11, pp.17258-17263, Nov. 2022

狭帯域周波数変調の磁化信号と低磁界での MR センサを用いた長距離磁性ナノ粒子検出

Suko Bagus Trisnanto¹、笠島多聞²、澁谷朝彦²、竹村泰司¹

(¹横浜国立大学、²TDK 株式会社)

Narrowband frequency-modulated magnetization signal measurement using magnetoresistive sensor for long-range magnetic nanoparticle detection under low excitation field

Suko Bagus Trisnanto^{*1}, Tamon Kasajima², Tomohiko Shibuya², Yasushi Takemura¹

(¹Yokohama National University, ²TDK Corporation)

はじめに

磁気粒子イメージング(magnetic particle imaging, MPI)は、磁化させた磁性ナノ粒子の位置や濃度を特定することを原理とする画像診断方法である^{1,2}。人体への適応に向けて、低磁界下で操作可能な MPI システムを提案している³。このシナリオでは、粒子の磁化信号が線形領域であるため、励磁磁界の影響やバックグラウンドノイズなどが問題点となる。本講演では、高感度な磁気抵抗効果 (MR) センサを用いた磁化信号の長距離測定を報告する。MR センサの出力が測定磁界で飽和しやすいため、本研究では磁気補償回路を導入し、周波数変調した励磁磁界と磁化信号の周波数特性の分析により、磁性ナノ粒子の検出感度向上が期待される。

実験方法と結果

心磁界などの生体磁気計測に用いられている TDK Nivio xMR センサ⁴)を、頭部 MPI システム用の励磁コイルから 100 mm の位置に設置した⁵)。Fig.1 に示すように、励磁周波数 ($f=10$ kHz) を $f \pm f/2$ の帯域幅で変調させたため、磁界強度 H_e が各周波数に対して異なる。試料は直径 200 μm の励磁コイルから 50 mm の位置に設置した場合、最大 $H_e=0.06$ mT/ μ_0 が印加される。MR センサにかかる磁界が磁気補償回路により 10 kHz では 57.8 dB まで減少できた (Fig.2)。MR センサと試料の距離 d を変えながら、フーリエ変換した磁化信号の振幅や位相を評価したところ⁶)、濃度 5.6 mg_{Fe} のフェルカルボトランは $d=75$ mm でも検出可能で、共振周波数 $f=10$ kHz において SNR が最も高かった。検出信号の鉄濃度依存性などの詳細を当日報告する。

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, *Phys. Rev. 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. Shibuya, Y. Takemura, *IEEE Trans. Magn.*, early access, 2023.
- 6) S. B. Trisnanto, T. Kasajima, T. Shibuya, Y. Takemura, to be submitted.

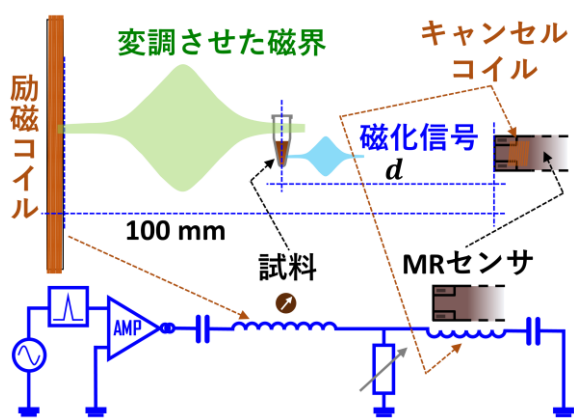


Fig. 1 Long-range nanoparticle detection setup using MR sensor. The excitation coil produces a modulated field to magnetize the sample, while cancel coil provides large feed-through attenuation for the sensor.

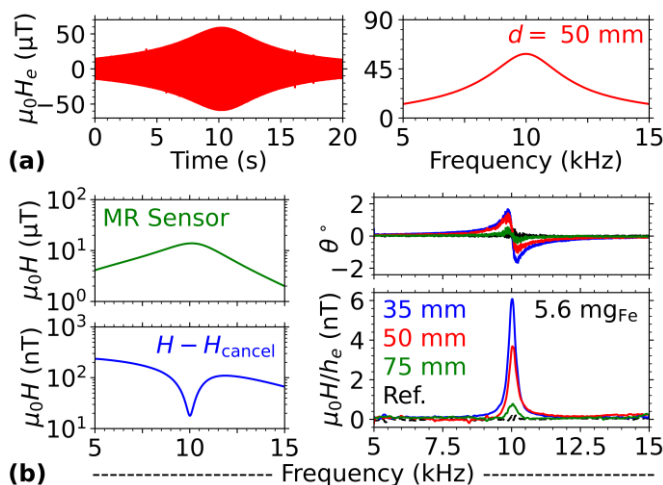


Fig. 2 (a) Frequency and amplitude modulation of the excitation field H_e . (b) Field attenuation at the sensor position and signal magnitude H and phase ϑ of the sample detected at d equal 35, 50 and 75 mm. h_e is the normalized H_e .

トランス接続した検出コイルと磁気センサを用いる 磁性ナノ粒子のリモート検出

鍋田智志¹、野口翔矢¹、Suko Bagus Trisnanto¹、笠島多聞²、澁谷朝彦²、竹村泰司¹
(¹横浜国立大学、²TDK 株式会社)

Remote detection of magnetic nanoparticles by using flux transformer and magnetoresistive sensor
Satoshi Nabeta¹, Shoya Noguchi¹, Suko Bagus Trisnanto¹, Tamon Kasajima², Tomohiko Shibuya²,
Yasushi Takemura¹
(¹Yokohama National University, ²TDK Corporation)

はじめに

磁気粒子イメージング (magnetic particle imaging, MPI) は、外部から印加する交流磁界により磁性ナノ粒子を磁化させ、その磁化信号を検出し、画像再構成する方法である¹⁻²⁾。従来では検出コイルの誘導起電力を測定する検出方法が一般的である。本研究では、高感度な磁気抵抗効果 (MR) センサおよび磁界トランス方式を用いた磁気粒子の検出^{3,4)}を行った。

実験方法と結果

磁界トランス方式と呼ばれる、一次コイルにより磁化信号を拾い、それによる誘導電流によって二次コイルが作る磁界を、心磁界などの生体磁気計測に用いられている TDK Nivio xMR センサを使用し測定した⁵⁾。測定システムを Fig. 1 に示す。磁気粒子試料に印加する交流磁界が、磁化信号を検出する一次コイルを鎖交するため、一次コイルにはキャンセルコイルを逆相で接続している。それらと直列に、二次コイルおよび共振コンデンサを閉接続した。

Fig. 2 に磁気粒子の測定結果を示す。縦軸は二次コイルに発生する磁界強度、横軸は試料である酸化鉄微粒子に含まれる鉄量である。鉄量に対し、二次コイルで MR センサが測定する磁界強度が比例していることがわかる。ミニコイルを用いた測定では、ミニコイルの励磁磁場と磁気粒子の磁化変化を対応させることで、ミニコイルの電流値を磁気粒子の鉄量に換算し、Fig. 2 に重畳させることができる。ミニコイルでの実験から得られた結果は粒子検出の妥当性を示している。磁界強度から見積ると、原理的には $0.4 \mu\text{g-Fe}$ 程度の磁気粒子が検出可能である。

実験条件並びに得られた結果の詳細は当日発表する。

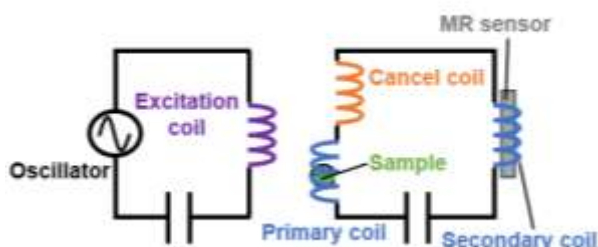


Fig. 1 Measurement setup using flux transformer and magnetoresistive sensor.

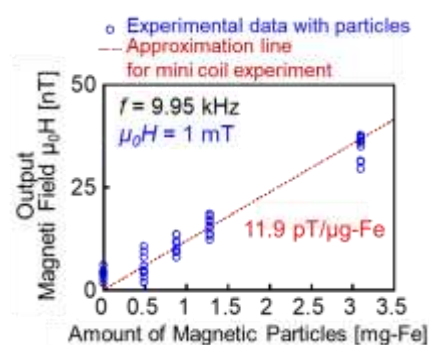


Fig. 2 Detected magnetic fields from magnetic nanoparticles and mini-excitation coil.

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) Oida *et al.*, *Int. J. Magn. Part. Imag.*, **5**, 190906001, 2019.
- 4) S. B. Trisnanto, Y. Takemura, *Phys. Rev. Applied* **14**, 064065, 2020.
- 5) 寺園、澁谷、大川、日本磁気学会 まぐね, **14**(4), 211, 2019.

平面型アクティブ磁気シールドの可能性について

小田原峻也, 榊原満
(オータマ)

Feasibility of active magnetic shield with flat panel shape
S. Odawara, M. Sakakibara
(OHTAMA)

はじめに

アクティブ磁気シールド¹⁾は、外部からの磁気ノイズを磁気センサで検知し、これを打ち消す磁界を発生させるように空間に設置された励磁コイルの電流を制御する設備である。通常、3軸方向の磁気ノイズに対応させるように、励磁コイルを立方体形状や直方体形状など3次元的に設置する必要があるため、広い空間が必要であることや移設が困難であるという課題がある。そこで、これら課題を解決する磁気シールドの一つとして、軟磁性体板を用いた平面型すなわち2次元的な形状で、3軸方向の磁気ノイズに対応できるアクティブ磁気シールドを提案する。

本シールドの構造と原理および効果

提案シールドは、Fig. 1の如く電磁鋼板やパーマロイなどの軟磁性体板にコイルを巻きつけた構造としている。x方向およびy方向の磁気ノイズは、「井」の字に巻いたコイルに電流を流すことで、Fig. 2(a)の如くシールドを電磁石として働かせて、軟磁性体板を出て再び帰ってくる磁束により打ち消される。z方向の磁気ノイズは、Fig. 2(b)の如く通常のアクティブ磁気シールドの原理で打ち消される。

本シールドの利点は、励磁コイルの設置に3次元空間を必要としないことだけでなく、評価対象の邪魔にならないようにノイズ検出センサを設置できることにある。理想的に、コイル電流が作る磁界の大きさは、軟磁性体板を対称にその上下で等しくなるため(z方向では磁界の向きは逆になる)、Fig. 2の如く上部で評価する場合、下部に磁気センサを配置すれば評価対象に干渉しない。

実測によるシールド性能の検証

Fig. 1の一边500mm・厚さ1mmの軟磁性体板中心点からz方向150mmの位置に点Pを設定する。この点Pでのx,y,z方向の磁束密度が、それぞれ6μT, 2μT, 4μT(絶対値7.48μT)となるように、外部コイルで一般的な磁気ノイズを印加する。ここで、点Pでの磁束密度をゼロにするように励磁コイルに電流を流したとき、Fig. 3に示す点Pの周辺16点(各方向±25mm及び±50mmの立方体頂点、軸方向はFig.1と共通)の磁束密度の絶対値を計測した。Fig. 3に評価点での磁束密度の絶対値を示すが、磁束密度をゼロとした点Pを中心に±25mmの領域までは、磁気ノイズを約1/4に落とせる性能を有していた。但し、この領域は軟磁性体板の大きさやコイルの巻き位置で変化するため、実際の評価対象に合わせて設計する必要がある。本実験により、2次元的な本提案シールドで3次元の領域に3軸方向それぞれに遮蔽効果を発揮させられることを示した。

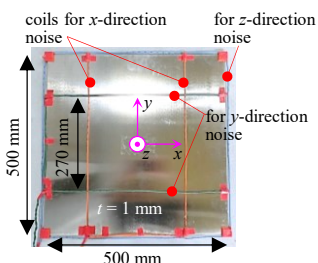


Fig. 1. Proposed active shield.

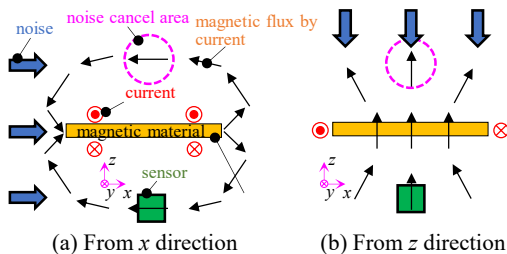


Fig. 2. Principle of noise cancel.

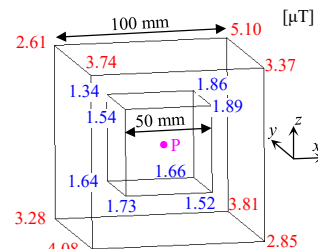


Fig. 3. Absolute magnetic flux density around point P (applied flux density: 7.48μT).

参考文献

- 1) 山崎, 他:「EB 装置用アクティブ磁気シールドの遮蔽効果の評価」, *Journal of the Magnetics Society of Japan*, vol. 32, no. 3, pp. 386-391, 2008.

磁気ナノ粒子トモグラフィにおける水冷システムの構築

藤本美咲、二川直矢、笹山瑛由、吉田敬
(九州大学)

Construction of a water-cooling system in magnetic nanoparticle tomography

M.Fujimoto, N.Futagawa, T.Sasayama, T.Yoshida
(Kyushu Univ.)

はじめに

近年、磁気ナノ粒子を用いたイメージング手法ががんの位置推定などの医療応用として注目されており、我々は複数の検出コイルを用いる磁気ナノ粒子トモグラフィを提案した。信号取得の際、励起磁場により検出コイルに生じる基本波信号の影響を抑えるため、先行研究¹⁾では信号処理回路で基本波信号を除去した。しかし長時間の測定で基本波信号の振幅が変動し測定結果に影響を与えていた。本稿では時間経過で変動する要素の温度に着目し、水冷システムの有無による基本波電圧振幅と温度の変化について比較を行った。

実験方法

実験システムを図1に示す。励起コイルの周囲を純水で満たし、冷却水循環装置 CA-1115F/F2 型(EYELA)およびポンプにより冷却水を循環させた。励起コイルに 20 A の交流電流を流し、検出コイルで約 1 日間信号を取得した。検出した信号を A/D コンバータで取得し、高速フーリエ変換により基本波電圧振幅を取得した。また、測定後の励起コイル周辺の温度を KG-500 サーモグラフィカメラ(カイセ)を用いて測定した。

実験結果

実験後の励起コイル温度および基本波電圧振幅測定の結果を図2、図3に示す。図2(a)は水冷システムなし、図2(b)は水冷システムありにおける結果である。図2から水冷により励起コイル温度の上昇を抑制していることが分かる。また、図3から水冷した場合、検出される基本波電圧振幅の変動が小さいことが分かる。今後、基本波信号の影響抑制に関して継続的に温度を測定しながら検討を行う予定である。

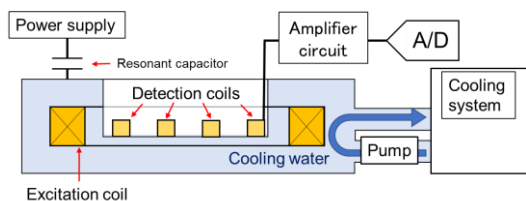
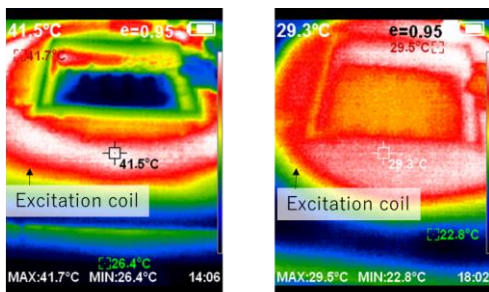


Fig.1. Experimental setup.



(a) (b)

Fig.2. Temperature of excitation coil after experiment

(a) without and (b) with water cooling system.

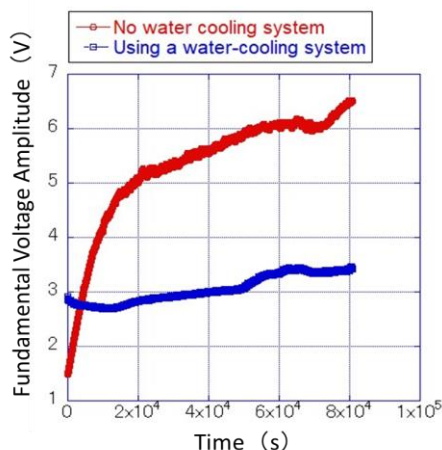


Fig. 3. Fundamental wave voltage amplitude measured for approximately one day without water cooling system and using the system.

謝辞：本研究は JSPS 科研費 JP21H01342、JP20H05652 の助成を受けたものである。

参考文献

- 1) T. Sasayama, N. Okamura, K. Higashino, and T. Yoshida, J. Magn. Magn. Mater, vol. 563, 2022, Art. no. 169953.

磁気ナノ粒子トモグラフィのシステム行列計測時間短縮の検討

二川直矢、藤本美咲、笹山瑛由、吉田敬
(九州大学)

Investigation of reducing the acquisition time of the system matrix in magnetic nanoparticle tomography
N.Futagawa, M.Fujimoto, T.Sasayama, T. Yoshida
(Kyushu Univ.)

はじめに

近年、磁気ナノ粒子の医療応用の研究が進んでおり、我々は、事前取得したシステム行列を用い逆問題解析により磁気ナノ粒子の位置や量の推定を行う磁気ナノ粒子トモグラフィを提案した¹⁾。逆問題解析の一種の非負最小二乗法(NNLS法)はアーチファクトが発生しやすいが感度と空間分解能が高い特徴をもち、正確な推定に効果的である。一方、システム行列の計測時間が長いとノイズが混入しやすい問題がある。本稿ではシステム行列の間引きと補間を行うことで計測時間の削減を図りつつ、NNLS法に与える影響を調査した。

実験方法

実験装置は先行研究と同様であり、5400 Hzの励磁電流により磁界を発生させ磁気ナノ粒子の磁化応答を16個の検出コイルで検出し、その第3高調波成分でシステム行列を作成した。5 mm × 5 mmの空間分解能、39 × 25箇所格子点で構成されたシステム行列の空間分解能が1/n倍($n = 2, 3, \dots$)となるよう間引き、その後、補間を行った。間引き・補間前後のシステム行列を用いて逆問題解析を行い比較検討した。

実験結果

図1(a)、(b)はそれぞれ、励磁電流の値が10 Aの際の、特定の検出コイルにおけるシステム行列と、それを空間分解能が1/2倍になるよう間引き補間したものである。また、図2(a)、(b)はそれぞれ、元のシステム行列、間引き・補間後のシステム行列を用いた逆問題解析結果である。図2より、結果は異なるが位置推定は正しく行えており、システム行列の計測時間を短縮しつつ位置推定を行えることが分かる。

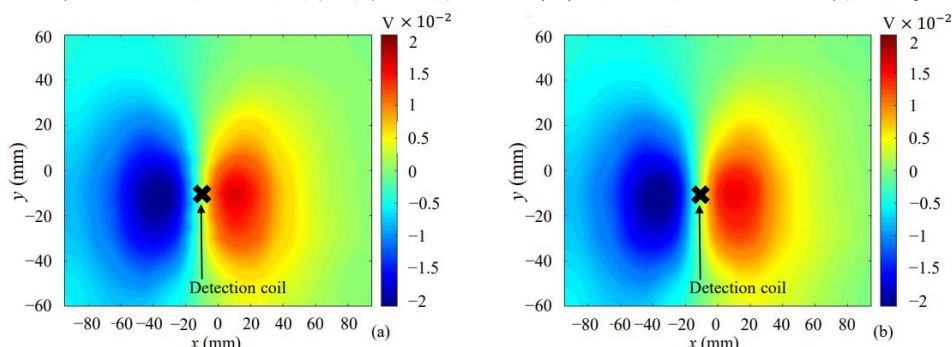


Fig.1. Parts of (a) system matrix and (b) decimated and interpolated system matrix.

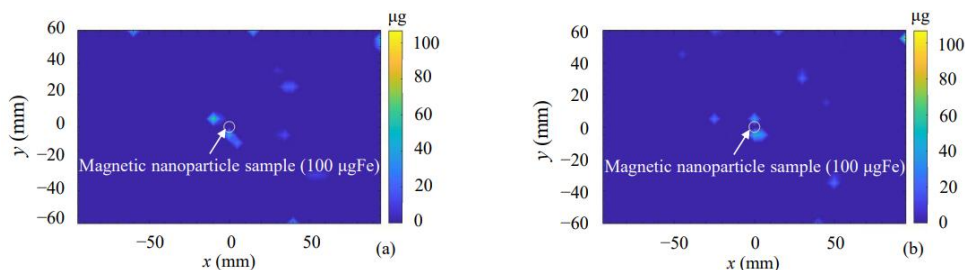


Fig.2. Results of NNLS using (a) system matrix and (b) decimated and interpolated system matrix.

謝辞：本研究はJSPS 科研費 JP21H01342、JP20H05652 の助成を受けたものである。

参考文献

- 1) T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, J. Magn. Magn. Mater., vol. 505, 2020, Art. No. 166765

超伝導傾斜磁界コイルを用いた磁気粒子イメージング装置の開発

亀井裕太、長野竜也、佐々滉太、笹山瑛由、竹村泰司*、吉田 敬
(九州大学,*横浜国立大学)

Development of magnetic particle imaging scanner using superconducting gradient magnetic field coils

Y.Kamei, T.Nagano, H.Sasa, T.Sasayama, Y.Takemura*, T.Yoshida
(Kyushu Univ., *Yokohama National Univ.)

1. はじめに

磁性ナノ粒子からの磁化信号を検出し、疾病領域を高感度・高分解能にイメージングする磁気粒子イメージング (MPI) が注目されている¹⁾。人体サイズ MPI の実現に向けた課題の1つとして、傾斜磁界コイルの開発が挙げられる。本研究では、超伝導傾斜磁界コイルを用いたボア径 12 cm の 1/5 スケール MPI スキャナーの設計・開発を行った。

2. MPI スキャナー

MPI スキャナーの設計を Fig. 1 に示す。

<2・1> 直流傾斜磁界コイル ビオ・サバルの法則を基に、振幅 11.3 mT (周波数 15 kHz) を得ることが可能な 7 Turn × 25 Layer の交流励起磁界コイルを設計・開発した。コイルはリッツ線を用いて作製した。交流励起磁界コイルは、磁界の方向がボアの軸方向と平行になるように取り付けられている。

<2・2> 直流傾斜磁界コイル YBCO 高温超伝導線材 (SCS4050-APi, SuperPower) を用いて、コイル内径 180 mm、外径 207 mm の超伝導傾斜磁界コイルを試作した。77 K で端子法による I - V 特性を測定し臨界電流を求めた。

<2・3> 検出コイル 検出コイルの感度軸は、交流励起磁界の方向と平行であり、キャンセルコイルにより、励起磁界の影響をキャンセルしている。また、環境磁場の影響もキャンセルできるように、 $N_p S_p = N_c S_c$ となるよう設計を行っている。ここで、 N_p , N_c は検出コイルおよびキャンセルコイルの巻数、 S_p , S_c は検出コイルおよびキャンセルコイルの面積である。

3. まとめ

1/5 スケール MPI スキャナーに用いる交流励起磁界、直流傾斜磁界、検出コイルの設計・開発を行った (Fig. 2)。実験結果の詳細については当日報告する。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 JP20H05652 の助成を受けたものである。

参考文献

- 1) B. Gleich, J. Weizenecker, Nature, 435, 1214 (2005).

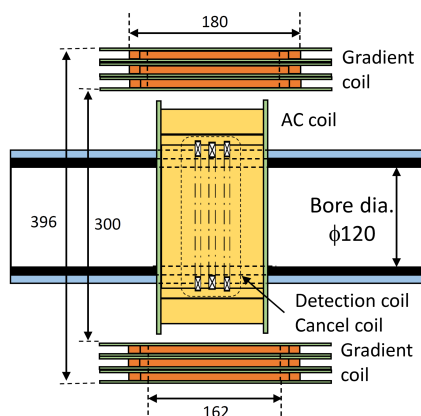


Fig.1. Cross section of AC excitation, DC gradient, and detection coils

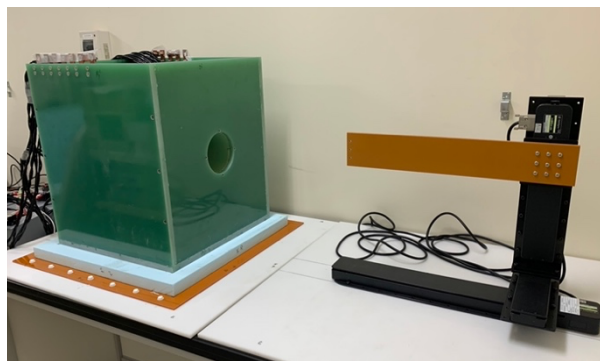


Fig.2. MPI scanner

磁性ナノ粒子の緩和時間に対する粘性効果の定量評価

鷲野将臣¹、野村航大¹、松田哲也¹、清野智史²、中川貴²、紀和利彦³、田中晶子⁴、坂根稔康⁴
(¹三菱電機株式会社、²大阪大学、³岡山大学、⁴神戸薬科大学)

Quantitative evaluation of viscous effects on the relaxation time of magnetic nanoparticles

M. Washino¹, K. Nomura¹, T. Matsuda¹, S. Seino², T. Nakagawa², T. Kiwa³, A. Tanaka⁴, T. Sakane⁴
(¹Mitsubishi Electric Corp., ²Osaka University, ³Okayama University, ⁴Kobe Pharmaceutical University)

研究背景

生体内の体液粘度レベルの上昇は、高血圧、動脈硬化、癌などの疾患と関連しており、粘度分布を取得することができれば病態診断が可能となる。磁性ナノ粒子 (Magnetic Nanoparticles: MNP) からの高周波磁場応答を検出し、高感度に画像化する磁気粒子イメージング (Magnetic Particle Imaging: MPI) は、MNP の緩和時間から溶媒粘度分布を取得する粘度マッピングへの応用が期待されている¹⁾。本研究では、粘度の異なる溶媒中における MNP の緩和時間を直接評価する方法を検討した結果と数値計算との比較について報告する。

実験

Fig.1 に示すように、MPI 信号取得時にロックインアンプを用いた同期検波により信号強度と位相情報を取得し、緩和時間差を位相差として直接測定する手法を開発した²⁾。本装置を用いて粘度の異なる溶媒中における MNP の緩和時間の違いを評価する。一方、MNP の緩和時間はブラウン緩和とニール緩和の2つの現象によって説明され、ブラウン緩和時間とニール緩和時間の調和平均として表される³⁾。測定に使用した MNP のコア粒径、流体力学的粒径、異方性エネルギー等の磁気物性から数値計算により粘度を関数として緩和時間を算出し、MPI 装置による測定結果と比較する。

結果と考察

粘度を関数として緩和時間を数値計算した結果を Fig.2 に示す。ブラウン緩和時間は MNP の粘性に対して線形比例し、ニール緩和時間は粘性に対して一定値をとる。MNP の緩和時間はブラウン緩和時間とニール緩和時間の調和平均として表され、粘度の低い領域ではブラウン緩和が支配的であるため粘度とともに緩和時間が増加し、ニール緩和時間に収束することが確認できる。発表では、粘度の異なる溶媒中における MNP の緩和時間を MPI 装置で測定した結果と数値計算との比較について詳細に議論する。

本研究は、AMED の課題番号 JP22hm0102073 の支援を受けた。

参考文献

- 1) M. Utkur et al: Phys. Med. Biol. 62 (2017).
- 2) K. Nomura et al: IEEE Magnetics Letters, vol. 14, 8100105 (2023).
- 3) T. Yoshida et al: Japanese Journal of Applied Physics 57, 080302 (2018).

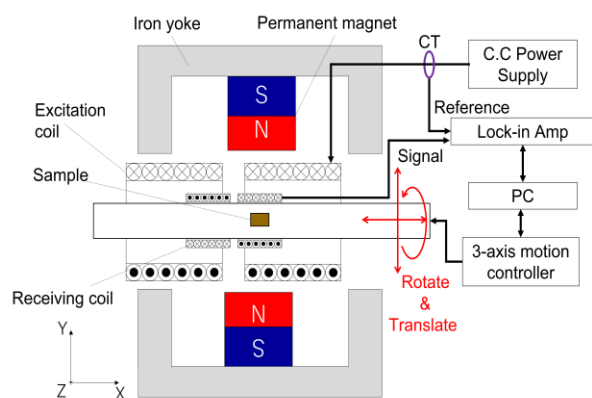


Fig. 1 MPI system diagram

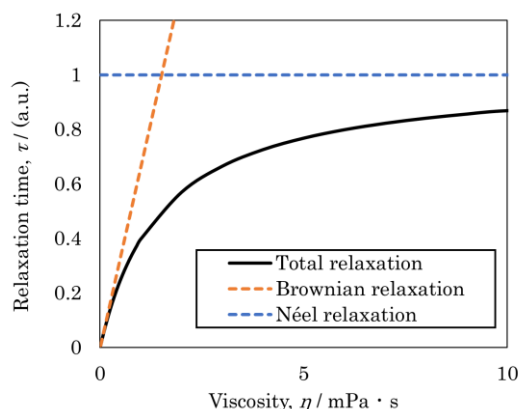


Fig. 2 Numerically calculated relaxation times as a function of viscosity

磁性粒子の緩和時間差を用いた生体磁気粒子イメージング法の開発

野村航大¹, 鷲野将臣¹, 松田哲也¹, 清野智史², 中川貴², 紀和利彦³

(¹三菱電機株式会社, ²大阪大学, ³岡山大学)

Development of in vitro magnetic particle imaging method using relaxation time difference

K. Nomura¹, M. Washino¹, T. Matsuda¹, S. Seino², T. Nakagawa², T. Kiwa³

(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⁾. 本研究では, 対象をアルツハイマー型認知症の早期診断を目標とし, 脳内の Amyloid β (以下, A β) に選択的に結合凝集する MNP トレーサーの MPI 信号を評価した. MNP トレーサーの状態変化によって生じる緩和時間差を用いて結合有無を弁別イメージングする手法について検討した結果を報告する.

2. 実験

酸化鉄ナノ粒子表面にプローブ分子を固定化することで, 標的認識性能を付与した粒子を MNP トレーサーとして使用した²⁾. MNP は, 生体内 (例えばマウス脳内) では凝集状態が変化し緩和時間に変化が生じることが知られている³⁾. MPI の高調波信号取得時にロックインアンプを用いることで強度と位相情報を取得し, MNP を弁別する手法を開発した⁴⁾. Amyloid β -Protein (Human, 1-42) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) を用いて A β 凝集体を調製し, MNP トレーサーを混合することでの結合状態を模擬するサンプルを作製した. 開発した MPI 装置を用いて高調波信号の特性を取得し, 弁別イメージングに用いる位相角を算出する.

3. 結果と考察

本研究で使用したサンプルおよび A β 凝集体を Fig.1 に示す. 混合した MNP トレーサーが A β 凝集体に結合凝集していることが確認できる. MPI 装置の測定結果を Fig.2 に示す. MNP の状態変化によって2つのサンプルの位相差が 6.6° であること確認した. 位相差から算出される緩和時間差は $10.8\mu\text{sec}$, これは A β 凝集体に結合したことによって見かけの流体的力学径が増加し結合した MNP トレーサーの実行緩和時間が短くなったことにより生じると考えられる. 発表では, 本サンプルをイメージングした結果を用いて緩和時間差を用いた磁気ナノ粒子状態弁別手法の有効性について詳細に議論する. 本研究は, AMED の課題番号 JP21hm0102073, JP22hm0102073 の支援を受けた.

参考文献

- 1) B. Gleich, J and Weizenecker: Nature, 435, 1214-1217(2005).
- 2) 清野他, 第45回日本応用磁気学会学術講演会概要集 (2021) 01aA-5
- 3) M. Washino and K. Nomura: International Journal on Magnetic Particle Imaging, 8(1), (2022)
- 4) K. Nomura and M. Washino: IEEE Magnetics Letters, vol. 14, 8100105(2023).

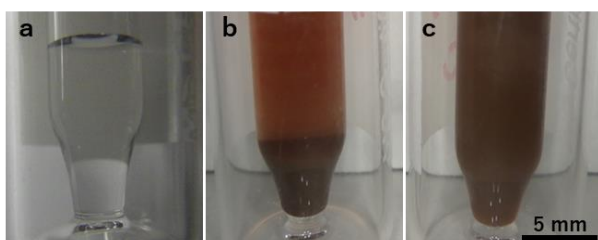


Fig. 1 Appearance of magnetic particle sample: (a) amyloid- β aggregation, (b) amyloid- β aggregation was mixed magnetic tracer, and (c) PBS Buffer solution was mixed magnetic tracer

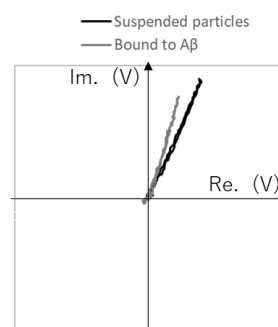


Fig. 2 Lissajous curves of 3rd harmonic signals