

# 濃縮磁性ナノ粒子を用いた磁気加熱中の非侵襲温度計測手法の検討

山崎葵生<sup>1</sup>、篠原陸<sup>1</sup>、藪上信<sup>1,2</sup>、トンタット・ロイ<sup>1</sup>、小川智之<sup>1</sup>、桑波田晃弘<sup>1,2</sup>  
(1 東北大学 大学院工学研究科、2 東北大学 大学院医工学研究科)

Investigation of non-invasive temperature measurement method during magnetic heating using concentrated magnetic nanoparticles.

A. Yamazaki<sup>1</sup>, R. Shinohara<sup>1</sup>, S. Yabukami<sup>1,2</sup>, L. Tonthat<sup>1</sup>, T. Ogawa<sup>1</sup>, A. Kuwahata<sup>1,2</sup>

(1 Graduate School of Engineering, Tohoku University, 2 Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University)

## はじめに

磁性流体と高周波磁場を用いることで、腫瘍を低侵襲で治療する「磁気温熱療法<sup>1)</sup>」において、腫瘍温度を正確に把握することでより高い治療効果が期待できる。非侵襲的に生体内の温度を計測する方法の1つとして、磁性ナノ粒子から生じる磁気信号を検出する方法<sup>2)</sup>がある。しかしながら、その磁気信号は非常に微弱であり、医薬品として承認されている Resovist<sup>®</sup>を用いた場合、 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ の精度を維持するためには検出距離 10mm の限界がある<sup>2)</sup>。温度検出精度を高めるアプローチとして、磁性流体を濃縮することで磁気信号を増大させる方法が考えられる。本研究の目的は、濃縮した Resovist<sup>®</sup>に対して、濃度と磁気信号の関係を評価し、検出精度を向上させることである。

## 実験方法

Resovist<sup>®</sup>を 1,2,3,4 倍に濃縮した各サンプル (250 $\mu\text{L}$ )の磁化特性を評価するためにヒステリシスループを測定した。さらに、加熱磁場を与えるための加熱コイル、サンプルに励起磁場を与えるための励起コイル、磁気信号を測定するための検出コイル、温度を測定するための光ファイバー温度計を用いて磁気加熱中の Resovist<sup>®</sup>の磁気信号を測定した。加熱コイルは 4 巻、内径 29mm、外径 42mm、コイル長 37mm である。励起コイルは 560 巻、内径 20mm、外径 26mm、コイル長 50mm である。検出コイルは 300 巻、内径 10mm、外径 17mm、コイル長 24mm である。

## 実験結果

濃縮された Resovist<sup>®</sup>のヒステリシスループの測定結果を Fig. 1(a)に示す。濃縮倍率の増加とともに磁化が大きくなり、ループの面積が拡大することが明らかとなった。これは、濃縮倍率の増加とともに、Resovist<sup>®</sup>中に含まれる鉄量が増加したためである。励起された Resovist<sup>®</sup>によって検出コイルに生じる誘導起電力の基本波成分  $R_0$  の温度依存性の測定結果を Fig. 1(b)に示す。全ての濃度において、Resovist<sup>®</sup>の  $R_0$  はサンプルの温度の上昇と共に減少した。Fig. 2 は、Resovist<sup>®</sup>の温度を  $36^\circ\text{C}$  から  $43^\circ\text{C}$ まで変化させた際の  $R_0$  の変化量である。濃縮倍率と信号変化量におおよそ比例の関係があることが明らかとなった。

Resovist<sup>®</sup>の濃縮により、温度検出精度を向上させることが可能であるため、今後は生体ファントム実験ならびに動物実験を行い、実用化を目指す予定である。

## 参考文献

- 1) Suriyanto *et al.*, Biomedical engineering online, vol. 16, no. 1. p. 36 (2017).
- 2) A. Kuwahata *et al.*, AIP Advances, vol. 13, 025142 (2023).

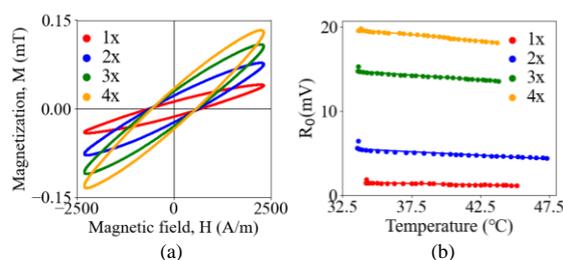


Fig.1 Experimental results of (a) hysteresis loop and (b) Relationship between temperature and magnetic signals.

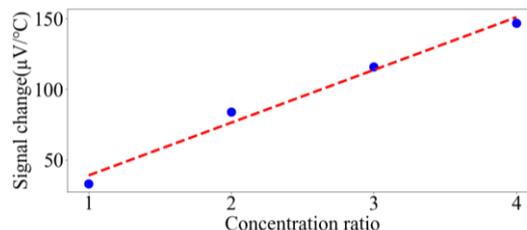


Fig.2 Relationship between the concentration ratio of Resovist<sup>®</sup> and magnetic signal change.

# 磁気ハイパーサーミア中の磁性ナノ粒子のワイヤレス温度計測

篠原 陸<sup>1</sup>、山崎 葵生<sup>1</sup>、桑波田 晃弘<sup>2</sup>、藪上 信<sup>2</sup>、トンタット ロイ<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>東北大学 大学院工学研究科、<sup>2</sup>東北大学 大学院医工学研究科)

Wireless temperature measurement of magnetic nanoparticle Resovist during magnetic heating

R. Shinohara, A. Yamasaki, A. Kuwahata, S. Yabukami, L. Tonthat

(<sup>1</sup>Graduate School of Engineering Tohoku University, <sup>2</sup>Graduate School of Biomedical Engineering Tohoku University)

## はじめに

癌の患部に磁性粒子を注入し、交流磁界によって加熱することで腫瘍を死滅させる磁気温熱療法は従来の方法と比べて患者への負担が少ないため注目されている。加熱を制御するためには、正確かつワイヤレスな腫瘍の温度の計測が重要である。しかしながら、現状深部の温度をリアルタイムで検出する方法は確立されていない。本研究では、高周波 (250 kHz) の加熱磁場印加中に、低周波 (1.8 kHz) の励起磁場によって磁性ナノ粒子を励起させ、生体内の温度をワイヤレスに計測する技術を開発する。

## 実験方法

加熱磁場 (250kHz, 10mT) を印加するための加熱コイル、磁性ナノ粒子に励起磁場 (1.8kHz, 3mT) を印加するための励磁コイル、磁気信号を測定するための検出コイル (1.8 kHz 基本波のロックイン計測)、温度を校正するための光ファイバー温度計を用いたシステムを開発した。加熱温度計測対象の磁性ナノ粒子は、MRI (magnetic resonance imaging) 造影剤 Resovist<sup>®</sup>である。

## 実験結果

磁気加熱中の絶対温度に対する基本波信号の変化を Fig. 1 に示す。グラフから磁性粒子の温度が上昇することで磁化応答が減少しており、これは熱エネルギーによって粒子が擾乱し、磁化応答が小さくなったためである。Resovist<sup>®</sup>に含まれる酸化鉄ナノ粒子の磁化特性は絶対温度の 1.78 乗に比例する<sup>[1]</sup>。絶対温度と磁気信号の関係式を  $M = -2.60 \times 10^{-6} T^{1.78} + 0.609$  (1) (ただし M は基本波信号, T は絶対温度) 明らかとした。光ファイバー温度計で測定した温度 (参照値)、磁気信号から温度を変換した値 (予測値) の加熱時間に対する変化を Fig. 2 に示す。参照値と予測値の誤差は  $\pm 0.23^{\circ}\text{C}$  である。磁気温熱療法の温度測定精度は  $1^{\circ}\text{C}$  程度で十分<sup>[2]</sup>であるため、本システムは磁気温熱療法における生体内の温度検出に用いることが可能だと考える。

今度の展望として、磁気加熱中に検出した磁気信号を用いて PID 制御により、磁気加熱中の加熱温度を制御できることを実証する。

## 参考文献

- [1] Chatterjee B *et al*, Journal of Applied Physics, vol.116, 15 (2014)  
[2] Pascal M.Gschwend *et al*, Adv. Therap., vol.4, p.2000193 (2021)

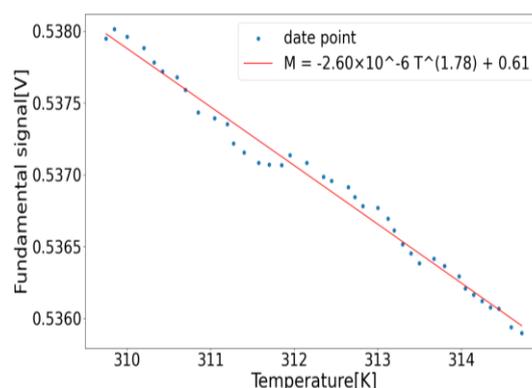


Fig.1 Fundamental signal induced in pickup coil versus absolute temperature of Resovist<sup>®</sup>

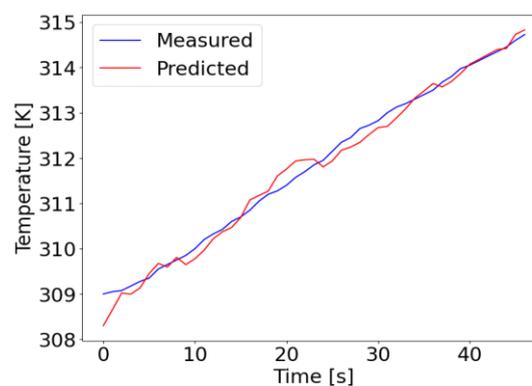


Fig.2 Measured and predicted values during magnetic heating

## 生体内における磁気異方性を用いた加熱効率の向上

上島優也<sup>1</sup>, 桑波田晃弘<sup>1,2</sup>, 島野大輝<sup>2</sup>, アリウンブヤン・スフバートル<sup>3</sup>, トンタット・ロイ<sup>1</sup>,  
小玉哲也<sup>2</sup>, 藪上信<sup>1,2</sup>

(1 東北大学 大学院工学研究科, 2 東北大学 大学院医工学研究科, 3 東北大学 大学院歯学研究科)

### Improvement of Magnetic Heating Efficiency via Magnetic Anisotropy Formation In Vivo

Y. Kamijima<sup>1</sup>, A. Kuwahata<sup>1, 2</sup>, T. Shimano<sup>2</sup>, A. Sukhbaatar<sup>3</sup>, L. Tonthat<sup>1</sup>, T. Kodama<sup>2</sup>, S. Yabukami<sup>1, 2</sup>

(1 Graduate School of Engineering, Tohoku University, 2 Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, 3 Graduate School of Dentistry, Tohoku University)

### はじめに

磁気温熱療法は磁性体を用いたがん治療法であり, 磁性体の加熱効率は治療に依存する<sup>[1]</sup>. 加熱効率の向上には, 材料の開発あるいは, 磁気異方性に着目し配向を制御する方法がある<sup>[2,3]</sup>. MRI 用肝臓造影剤である Resovist<sup>®</sup>に外部磁場を印加することで, Resovist<sup>®</sup>が直鎖状のコロイドを形成し, 形状磁気異方性が生じることが知られている<sup>[4]</sup>. 本研究でマウス生体内において Resovist<sup>®</sup>に磁場を印加することで配向を制御することで加熱効率の向上が可能であることが分かった.

### 実験方法

マウス (C3H/HeJmsSlc-lpr/lpr) の右側にある腸骨下リンパ節に Resovist<sup>®</sup>30  $\mu$ L を投与し, その後 30 分間, 磁場 (0.5 mT) を印加し異方性を付与した. 次に磁気加熱装置 EASYHEAT を用いて, 100 秒間加熱した. この加熱時間中, リンパ節に停留している Resovist<sup>®</sup>の高調波信号強度を検証した. コントロール群として, 左側の腸骨下リンパ節に Resovist<sup>®</sup>30  $\mu$ L 投与し, 磁場を印加せずに加熱した.

### 実験結果

マウスのリンパ節の (N=2) の加熱実験の結果を Fig.1 に示す. Easy axis (磁場印加による異方性形成後の容易軸) が random (磁場印加なし) に比べて高い温度上昇を示した. マウスにおいて, Easy axis は 25.5 $^{\circ}$ Cから 34.4 $^{\circ}$ Cまで 8.9 $^{\circ}$ C加熱された. Random は 25.3 $^{\circ}$ Cから 31.2 $^{\circ}$ Cまで 5.9 $^{\circ}$ C加熱された. Easy axis と Random の加熱量の差分は約 3 $^{\circ}$ Cであり, 54.5%加熱効率を向上させることに成功したことから容易軸が形成されたと考える.

Fig. 2 はマウスのリンパ節の高調波測定結果である. マウスにおいて, Easy axis の信号は Random に比べて R0 (基本波) が 1.9 倍程度大きかった. R3 (第三次高調波) は Easy axis の信号は有意であり, Random の信号はノイズレベルであった. すべてのマウス (N=3) において, R0, R3 とともに Random と比べて Easy axis のほうが高いという結果になり, 生体内のリンパ節に対して異方性を形成することに成功したと考える.

今後の展望として, 磁場印加時間を変化させた検証を実施し, 加熱効率向上のための最適な磁場印加時間を明らかとする.

### 参考文献

- [1] Hall, Eric J *et al.*, CANCER RESEARCH, 44, 4708-4731, 1984
- [2] G. Shi *et al.*, J Magn Magn Mater, vol. 473, pp. 148-154, Mar. 2019
- [3] T. Yamaminami *et al.*, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 517, 2021
- [4] E. Myrovali *et al.*, Sci Rep, vol. 6, Nov. 2016

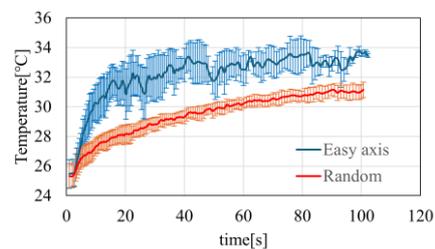


Fig. 1 Temperature increases in lymph nodes with and without magnetic field applied. (N=2)

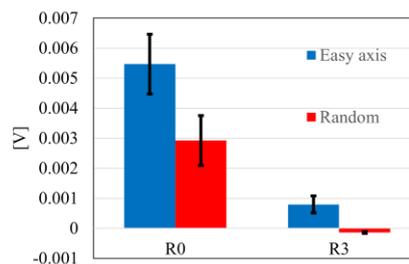


Fig. 2 Harmonic measurements showed that Easy was greater than Random. (N=3)

## ステンレス磁石による磁性アタッチメントの吸着力改善

光永 知仁、菊池 永喜、本蔵 義信  
(マグネデザイン株式会社)

Improvement of the adsorption strength of magnetic attachments using stainless steel magnets

T. Mitsunaga, E. Kikuchi, Y. Honkura  
(Magnedesign corporation)

### はじめに

歯科用磁性アタッチメント<sup>1)</sup>とそれを使った磁石式義歯は、1992年日本で発明され高級入れ歯として世界で広く使用されるに至り、現在日本では保険対象となっている。小型高吸着力化して磁石式義歯をより設計しやすくすることと、価格を改善して、普及拡大を後押しすることが求められている。当社はステンレス磁石<sup>2)</sup>を発明し、それを磁性アタッチメントのプレート部品に適用したところ吸着力が50%も向上することを見出した<sup>3)</sup>。また製造コストを1/5程度改善することに成功したので、ステンレス磁石による改善効果を報告する。なお新型磁性アタッチメント MagTeeth<sup>4)</sup>としては昨年度からインドネシアを中心に販売開始している。

### 実験方法

磁性アタッチメントは、図1に示すように、Nd磁石を磁力源にした磁石構造体とキーパとからなる磁気回路を形成し、両者間に働く強い吸着力を実現している。本研究はNd磁石を口腔内の腐食環境から保護するための磁性プレートをステンレス磁石プレートに変更して吸着力への影響を調査した。磁性アタッチメントのサイズは直径4mm、高さ1.2mm、キーパ厚みは0.8mmである。

Nd磁石は最大エネルギー積52MGOeタイプで、ハウジング、キーパ部品は、磁性ステンレスSUS434を用いた。ステンレス磁石は非磁性のSUS304を低温加工(-60度、50%)した後、張力熱処理(550°C×1時間、張力50kgf)をしてからプレート部品に加工した。プレート部品はハウジング部品とレーザー溶接し、レーザー溶接部を非磁性に改質して磁気回路の遮断ゲート部とした。

### 実験結果

吸着力は、磁性ステンレスを用いた従来品600gfに対して900gfと50%向上した。磁石構造体の吸着面の磁界分布を測定した結果、図2に示すように、中央部で盛り上がり吸着力アップに寄与していることが分かった。プレートの溶接部は元の非磁性に回復し、磁気回路を形成することができた。

製造方法については、従来品はプレート部品とハウジングとの境界部の非磁性部に非磁性リングを挿置して3部品を2回の溶接で接合していたため、高い部品精度および精密組立が必要で、高価となっていたが、非磁性リングの省略とプレス部品の採用によりコストを従来品に比べて1/5程度に低減することができた。

### 参考文献

- 1) 本蔵等：日本応用磁気学会誌 26(1), 2002, p.13.
- 2) 本蔵等：特許第7312995号(2023年)
- 3) 本蔵等：特許第7125684号(2022年)
- 4) 2024年版マグネデザイン会社概要 p.7

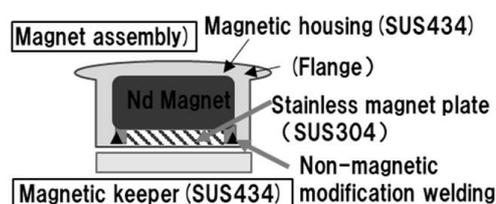


Fig.1 The structure of Magnetic attachment

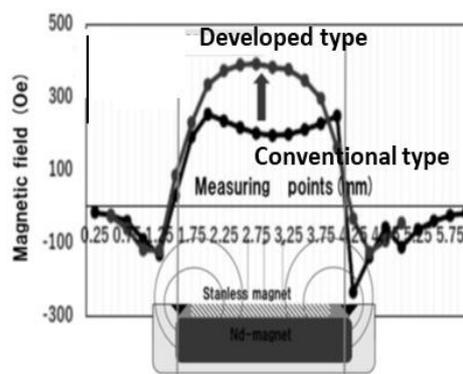


Fig.2 Magnetic field distribution on attachment magnet surface

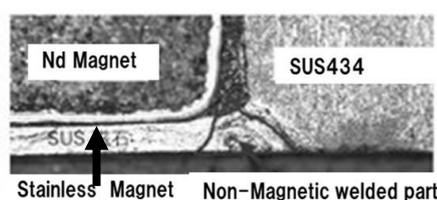


Fig.3 Non-Magnetic welded parts by laser

## 薄型磁性アタッチメントの開発

光永 知仁、菊池 永喜、本蔵 義信  
(マグネデザイン株式会社)

Development of thin-type magnetic attachments

T. Mitunaga, E. Kikuchi, Y. Honkura  
(Magnedesign corporation)

### はじめに

高齢化社会の到来と 8020 運動の成果 (80 歳で健全歯 20 本が残存) に対応して、健全歯を活用した新治療磁石式ブリッジ義歯の開発が期待されている。従来の磁性アタッチメント<sup>1)</sup> は厚みが 2.1mm (吸着力 600 gf) と大きく健全歯への適用は困難であったため、健全歯のエナメル質の厚み 1.2mm 以下を考慮して治療可能な厚みを 1mm 以下と想定し、薄型磁性アタッチメントの開発に着手した。筆者らは、プレート部品にステンレス磁石 SUS316 を採用し、磁気回路を円形構造からリング構造に変更して研究した結果、厚み 0.8mm、直径 4mm、で 740 gf の吸着力を有する薄型磁性アタッチメントの開発<sup>2)</sup> に成功した。本年 8 月から新型磁性アタッチメント MagTeeth—S700<sup>3)</sup> として一部の国で発売を開始している。

### 実験方法

リング状の磁気回路構造を有する磁性アタッチメント (図 1) は、リング形状の Nd 磁石とステンレス磁石および中央部に突起を持つハウジングの 3 部品を組み合わせた磁石構造体とキーパとからなるもので、両者間に強い吸着力が働く。磁性アタッチメントのサイズは直径 4mm、高さ 0.6mm、キーパ厚みは 0.2mm である。Nd 磁石は最大エネルギー積 5.2 MGOe タイプで、ハウジング、キーパ部品は、磁性ステンレス SUS434 を用いた。ステンレス磁石は非磁性の SUS316 を低温加工 (-196 度、50%) した後、張力熱処理 (550°C×1 時間、張力 50kgf) してからプレート部品に加工した。プレート部品はハウジング部品とレーザ溶接し、レーザ溶接部を非磁性に改質して磁気回路の遮断ゲート部とした。

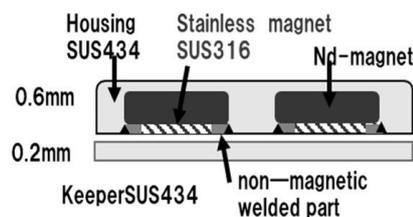


Fig.1 The structure of thin type magnetic attachment

### 実験結果

従来の磁性アタッチメントの厚み 2.1mm を 0.8mm にしたにもかかわらず、吸着力を 600 gf から 740 gf と 20% 増加することができた。磁石構造体の吸着面の磁界分布を測定した結果、図 2 に示すように、並列に二つの磁気回路が形成されており、その結果薄くしても大きな吸着力が実現できることを見出した。

製造方法については、ハウジングとリング状のプレート部品の 2 か所の境界部レーザ溶接と非磁性化については、非磁性レーザ改質技術によって解決することができた。その結果、コストを従来品に比べて 1/3 程度に低減することができた。

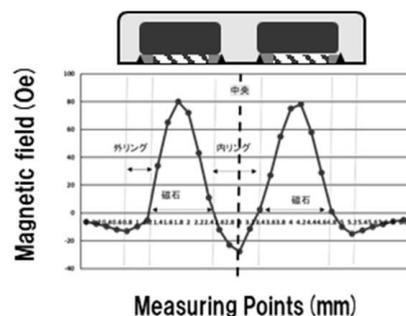


Fig.2 Magnetic field distribution on the surface

謝辞：本研究は新あいち創造研究開発補助金事業(2023年47番号)の支援を受けて開発を行いました。

### 参考文献

- 1) 本蔵等：日本応用磁気学会誌 26(1), 2002, p.13.
- 2) 本蔵等：23年度新あいち創造研究開発開発成果報告書 (2023年)
- 3) 2024年版マグネデザイン会社概要 p.8

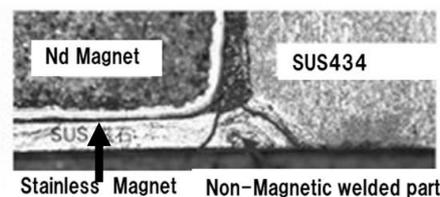


Fig.3 Non-Magnetic welded parts by laser

## パルス磁場を用いた磁性ナノ粒子の 磁気緩和時間の印加磁場強度依存性の実測

林 柊斗<sup>1</sup>, 後藤 春樹<sup>1</sup>, 二川 雅登<sup>1</sup>, 竹村 泰司<sup>2</sup>, 大多 哲史<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup> 静岡大学, <sup>2</sup> 横浜国立大学)

Measurements of magnetic field strength dependence of magnetic relaxation time of  
magnetic nanoparticles by applying the pulsed magnetic field  
S. Hayashi<sup>1</sup>, H. Goto<sup>1</sup>, M. Futagawa<sup>1</sup>, Y. Takemura<sup>2</sup>, S. Ota<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Shizuoka University, <sup>2</sup>Yokohama 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>で磁気緩和過程を直接的に観測し、磁気緩和過程の磁場強度依存性の実測に成功した。

### 実験方法・結果

実験にはシングルコア構造を有する酸化鉄ナノ粒子である SHA-20 (Ocean NanoTech, USA)を用いた。計測試料として粒子を純水中に分散した液体試料 (粘度  $\eta = 1.13 \text{ mP}\cdot\text{s}$ )、グリセリンを用いて液体試料の粘度を調整した粘度調整試料 ( $\eta = 12.4 \text{ mP}\cdot\text{s}$ )、エポキシ樹脂を用いて粒子を物理的に固定した固体試料の3種類を用意した。計測用回路の時定数や感度を考慮して、計測時間領域に対応する4種類のインダクタンスの異なるコイルを用意し、100 ns–200 ms の広範囲での磁気緩和過程を観測した。印加したパルス磁場強度について、4.0–16.0 kA/m の範囲で計測を実施した。

Fig.1 はパルス磁場強度 8.0 kA/m における液体試料 (1.13 mP·s) と粘度調整試料 (12.4 mP·s) の磁気緩和過程、Fig.2 はパルス磁場強度を変えて計測した際の液体試料 (1.13 mP·s) の磁気緩和過程であり、それぞれ縦軸は最大磁化で正規化した値を示した。溶媒粘度の増加に伴い磁気緩和過程が遅れること、印加磁場強度が増加することで磁気緩和過程が早くなること<sup>3)</sup>を確認した。当日は、粒子の物理的回転の生じない固体試料の結果も交えて、磁気緩和過程から解析した磁気緩和時間の磁場強度依存性も含めて報告する。

### 謝辞

本研究の一部は、科研費 20H05652、23k26114、JST ACT-X JPMJAX21A5 の助成を受けて実施した。

### 参考文献

- 1) J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **109** (2011) 083921.
- 2) S. Ota and Y. Takemura, *J. Phys. Chem. C*, **123** (2019) 28859–28866.
- 3) T. Yoshida and K. Enpuku, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **48** (2009) 127002.

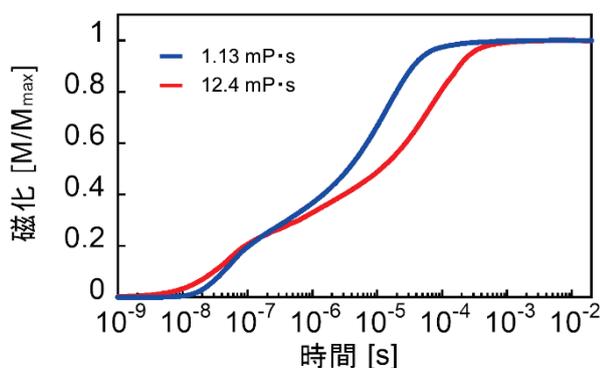


Fig.1 Time evolution of magnetization response under the pulsed magnetic field of 8.0 kA/m in  $\eta = 1.13$  and  $12.4 \text{ mP}\cdot\text{s}$ .

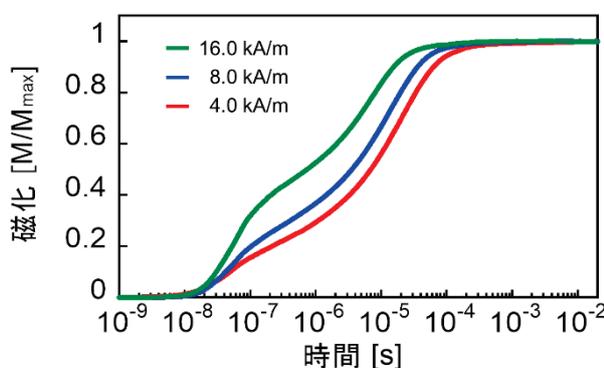


Fig.2 Time evolution of magnetization response under the pulsed magnetic field of 4.0, 8.0, and 16.0 kA/m in  $\eta = 12.4 \text{ mP}\cdot\text{s}$ .

# 磁気ナノ粒子周波数解析を用いた血液凝固評価システムの開発

内藤光輔, 山下 慶, 伊永 陸哉, 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 Coagulation Measurement System Using Frequency Characteristics of Magnetic Nanoparticles

Kosuke Naito, Kei Yamashita, Rikuya Korenaga, Jin Wang, Toshihiko Kiwa

(Graduate School of Interdisciplinary Science and Engineering in Health Systems, Okayama University)

### 研究背景

現在、臨床現場では心筋梗塞や脳梗塞、血友病、血栓症等の治療に用いられるワルファリンやヘパリンの投与量の指標を定めるため、血液凝固検査が行われている。この検査では、光学的手法、力学的手法を原理とした検査機器が開発されている。しかし、光学的手法では濁度の関係から全血液を遠心分離し、血球成分を取り除いた血漿を用いる必要があり、溶血や乳びといった共存物質の影響を受ける。また、力学的手法では全血液を使用できるが、赤血球や白血球、フィブリン塊などの影響を受け、止血機能の過剰評価の可能性<sup>1)</sup>がある。磁気ナノ粒子の **Brown** 緩和時間が溶媒粘度に依存することが知られている<sup>2)</sup>。そこで本研究では、磁気ナノ粒子の周波数特性を計測することで血液の粘度と関連する凝固状態を評価するシステムを開発した。

### 実験方法

本研究では、励磁コイルとグラジオメータとなる検出コイルを同心円状に配置して中心部にサンプルを挿入し測定を行った。励磁コイルの銅線の直径が 0.8 mm、巻き数が 74 回であり、検出コイルは銅線の直径が 0.2 mm、各巻き数が 125 回とした。入力信号と出力信号の振幅比および位相差からサンプルの周波数特性を解析した。入力信号は、励磁コイルに 0.1 Ω のシャント抵抗を挿入し、シャント抵抗間電圧を検出した。出力信号は、グラジオメータに生じた起電力を検出した。信号の検出は共に、独立した 2 つのロックインアンプを用いて測定した。測定条件は周波数測定範囲が 30 -10000 Hz、励磁コイルへの印加電圧は、0.1 V<sub>p-p</sub> とした。止血機能の評価には正常血漿と血液凝固因子である第Ⅷ因子が欠乏し、血液凝固が発生しない第Ⅷ因子欠乏血漿を用いた。測定サンプルには凝固剤として用いられる塩化カルシウム溶液や血漿による磁気ナノ粒子の凝集の影響を考慮するため、正常血漿、第Ⅷ因子欠乏血漿の他に純水と塩化カルシウム溶液の 4 条件を調製した。磁気ナノ粒子は Synomag<sup>®</sup>D70 を使用し、鉄量が 500 μg、塩化カルシウム溶液は終濃度が 45 mM、サンプル量 200 μL となるよう調整し、純水、正常血漿、第Ⅷ因子欠乏血漿を各々 132 μL 添加した。測定はサンプル調製完了の 20 分後から開始した。

### 実験結果

Fig.1 は上記の周波数範囲における各サンプルの磁気信号の変化である。磁気信号のピーク時周波数は純水、塩化カルシウム溶液、塩化カルシウム溶液と正常血漿、塩化カルシウム溶液と第Ⅷ因子欠乏血漿の順に 4168 Hz, 3144 Hz, 1789 Hz, 1172 Hz と低周波側に推移した。正常血漿が第Ⅷ因子欠乏血漿と比較し、ピーク時の周波数が低くなっているため、本システムにおいて血液凝固による粘度増加を磁気ナノ粒子の周波数特性から確認できることが示唆された。

### 参考文献

- 1) C. Solomon, et al., *Anesthesia & Analgesia*, pp721-730, 2012.
- 2) K Yamashita, et al., *IEICE Tech. Rep.*, pp11-16, 2023.

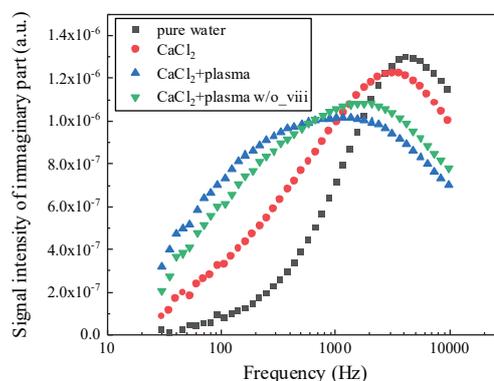


Fig.1 Imaginary part of the magnetic signal of Synomag<sup>®</sup>D70

# タンパク質との抗原抗体反応による磁性ナノ粒子の凝集効果の評価

金子晃基<sup>1</sup>, 村山 徹<sup>1</sup>, トンタットロイ<sup>1</sup>, 沖田和彦<sup>2</sup>, 坂天弥<sup>1</sup>, 田中深雪<sup>1</sup>, 田中良和<sup>1</sup>, 藪上 信<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup> 東北大学, <sup>2</sup>Tohoku-TMIT, Ltd.)

## Observation of aggregate of magnetic nanoparticles with protein

K. Kaneko, T. Murayama, L. Tonthat, K. Okita, A. Ban, M. Tanaka, Y. Tanaka, S. Yabukami  
(Tohoku University, \*Tohoku-TMIT, Ltd.)

### 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)<sup>1)</sup>を検出した。タンパク質が磁性ナノ粒子の凝集性を促進することを, TEM 観察およびスイッチ磁界による応答性評価等により明らかにした。

### 2.実験方法

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る<sup>2)3)</sup>。試料は永久磁石(NdFeB 磁石, 5 mm×4 mm×3 mm, 表面磁束密度 21 mT)で約 300 秒間着磁され, 続けて針状 NiFe ヨーク上で 300 秒間磁化した後に, スイッチ磁界を±0.06 mT ステップ間隔で 30 秒間かけつつ 20 回転し, 回転ごとに磁界センサで磁性ナノ粒子の漏れ磁界を検出する。本サンプルは, Protein A が添加された磁性ナノ粒子(Nanomag-D, 平均粒径 130 nmφ)と 1 次抗体(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<sup>3)</sup>。GDF-15 の濃度は 0, 1, 10 ng/ml と変化させた。

また, GDF-15 の有無による磁性ナノ粒子の結合の変化を確かめるために TEM 観察を行った。GDF-15 濃度は 0, 1000 ng/ml とした。Holey マイクログリッド(EM ジャパン社)にカーボン膜を張り親水化した後, サンプルを 3 μl 滴下して静置した。その後, サンプルをろ紙で吸い取り, 25 %EM ステイナー(日新 EM 社)で染色し, 透過電子顕微鏡(JEM-1400 Plus)で観察した。

### 3.測定結果

Fig. 1 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の色が濃くなり, 凝集が促進される様子が確認出来る。これは抗原と磁性ナノ粒子がクロスブリッジを形成し, 磁性ナノ粒子間の距離が近づき, 静磁気結合が増加したためだと考えられる<sup>3)</sup>。Fig.2 は TEM 画像である。濃度 0, 1000 ng/ml 各 3 画像に解析ソフト MIPAR で解析を行い, 画像上の凝集体の個数と大きさを計測した。その結果, 0.03 μm<sup>2</sup> より大きい凝集体の割合が濃

度 1000 ng/ml で約 5.8 %, 0 ng/ml では約 4.2 %であり, GDF-15 が 1000 ng/ml 含まれた方が高い数値となった。Fig.3 は, 0.01 μm<sup>2</sup> ほどの範囲で凝集体の個数をグラフ化した図であり, 0.03 μm<sup>2</sup> より大きい範囲で 1000 ng/ml の方が高い数値を示している。抗原と磁性ナノ粒子のクロスブリッジが生じて, 凝集体のサイズが大きくなったと考えられる。

### 謝辞

本研究の一部は AMED Moonshot プロジェクト (JP23zf0127001), JST 大学発新産業創出基金事業可能性検証(JPMJSF23C4), テルモ生命科学振興財団の成果である。

### 参考文献

- [1] Khalid Sawalha et.al. Current Heart Failure Reports, Vol.20, pages 287-299(2023)
- [2] Loi Tonthat et.al., AIP Advances, Vol.9, No. 12, 125325 (2019).
- [3] Shin Yabukami et.al. AIP Advances, Vol.14, Issue 3, 035102(2024).

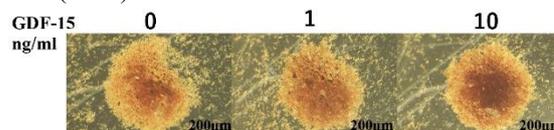
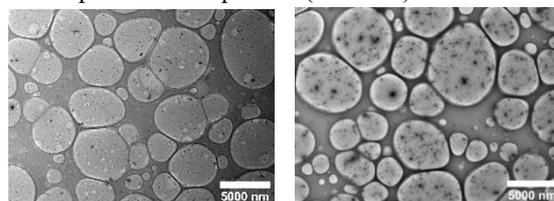


Fig. 1 Photographs of the aggregates of magnetic nanoparticles and protein (GDF-15).



(a)GDF-15 0 ng/ml (b)GDF-15 1000 ng/ml  
Fig. 2 TEM measurement image of sample.

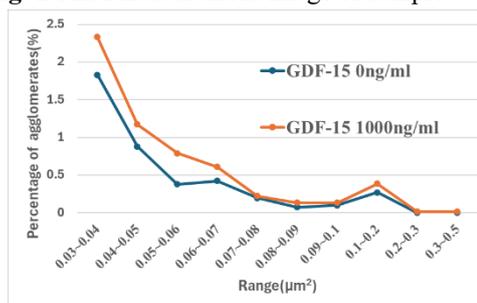


Fig. 3 Comparison of the number of agglomerates in TEM images.

# 超広帯域における磁性ナノ粒子およびタンパク質の磁化率評価

舛井亮哉<sup>1</sup>, 本多順一<sup>1</sup>, 村山徹<sup>1</sup>, トンタットロイ<sup>1</sup>, 沖田和彦<sup>2</sup>, 桑波田晃弘<sup>1</sup>, 藪上信<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> 東北大学, <sup>2</sup>Tohoku-TMIT 株式会社)

An Ultra-Broadband Magnetic Susceptibility Evaluation of magnetic nanoparticle and protein

R. Masui<sup>1</sup>, J. Honda<sup>1</sup>, T. Murayama<sup>1</sup>, L. Tonthat<sup>1</sup>, K. Okita<sup>2</sup>, A. Kuwahata<sup>1</sup>, S. Yabukami<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Tohoku University, <sup>2</sup>Tohoku-TMIT, Ltd.)

**1 はじめに** 転移性癌, ミトコンドリア病, 高血圧症などの疾患診断としてそのバイオマーカーであるタンパク質を迅速に検出することが求められている。しかし, 従来のウイスタンブロット法[1], 酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)[2], 質量分析法[3]は大がかりで高価な装置やそれを操作できる高度な技術者を必要とする。本研究ではこれらの課題を克服する検出法として超広帯域での磁性ナノ粒子およびタンパク質の磁化率評価の検討を行った。

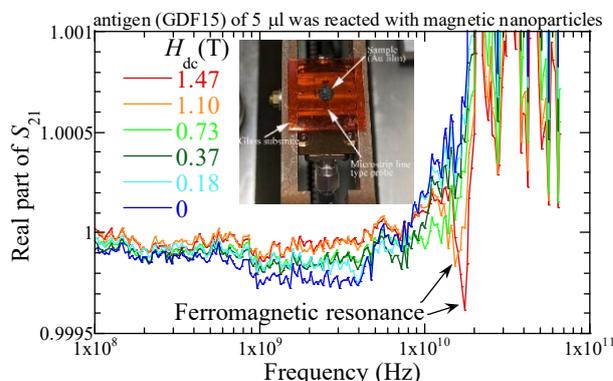
**2 計測方法** サンドイッチ法のイムノアッセイを用いて今回の標的タンパク質である GDF-15(Growth Differentiation Factor-15)[4]を検出する。まず, 金を成膜したガラス基板に COOH-SAM (11-mercapto-1-undecanoic acid) を有する SAM(self-assembled monolayer)を形成した。次に GDF-15 抗体 (Monoclonal mouse IgG2B, R&D Systems)の溶液(0.5 mg/ml)を添加し, 一次抗体としてガラス基板上の COOH-SAM に固定化した。その表面を GDF-15 溶液 (0, 0.5, 5, 50  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ )に浸漬させ, 続けて二次抗体であるビオチン化抗体(Goat poly, 0.2  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , R&D Systems)とストレプトアビジンコート磁性ナノ粒子 (SPHERO<sup>TM</sup> Coated Superparamagnetic Particles, 0.25  $\mu\text{m}\phi$ , 5 mg/ml)を添加し, 結合させた。最後にビオチンコート蛍光粒子とストレプトアビジンコート磁性ナノ粒子を添加した。シグナル増幅のため, 上記の操作を3回繰り返し行った。調製した試料はPETフィルムを介してマイクロストリッププローブにセットされる。そこに電磁石を用いてプローブによるRF磁場と垂直となるように直流磁場を印加する。はじめに1.8Tの直流磁場により  $S_{21}$  をキャリブレーションし, その後1.47, 1.1, 0.73, 0.37, 0.18, 0 Tの直流磁場における  $S_{21}$  を測定し, 複素インピーダンスと磁化率を求めた。

**3 計測結果** Fig. 1 は5  $\mu\text{l}/\text{ml}$  のGDF-15溶液を添加したときの直流磁場に対する透過係数( $S_{21}$ )の実部の周波数特性グラフである。強磁性共鳴でのエネルギー吸収は10-20 GHz付近で観察された。0.37 T以下の低い直流磁場では磁性ナノ粒子がランダムに配向しているため明確な強磁性共鳴は観察されな

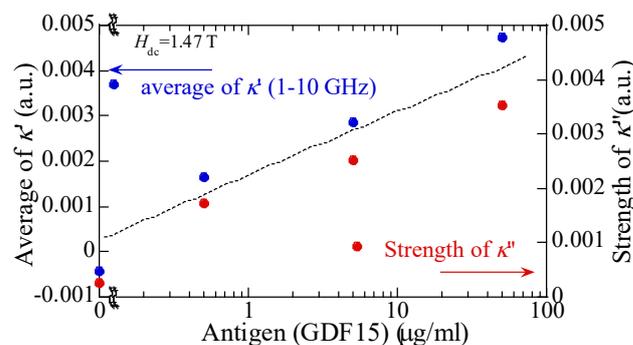
った。しかし, 直流磁場を増加させると, 強磁性共鳴は鋭くなり, FMR周波数は高周波側にシフトした。Fig 2は10 GHz以下の磁化率( $\kappa = \kappa' - j\kappa''$ )の実部 $\kappa'$ の平均値と強磁性共鳴における虚部 $\kappa''$ の損失ピークをGDF-15の関数として示したものである。GDF-15の濃度増加に伴って $\kappa'$ ,  $\kappa''$ は増加した。これによって超広帯域での磁化率評価によりタンパク質検出が可能であることが示された。

**謝辞** 磁化率評価にご協力いただいた東北大学 齊藤伸教授, 岩動大樹様に感謝します。また, 本研究の一部はJST 大学発新産業早出基金事業可能性検証(JPMJSP23C4)により実施した。

**参考文献** [1] C. Favrot et al., *Veterinary Dermatology*, 28, pp.180 (2017).[2] D.M. Rissin et al, *Nature Biotechnology*, 28, pp. 595-599 (2010).[3] K. Tanaka, H. Waki, Y Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, T. Matsuo, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2, pp. 151-153 (1988).[4] K. Sawalha et. al., *Current Heart Failure Reports*, 20:287-299(2023).



**Fig. 1** Real part of the transmission coefficient ( $S_{21}$ ) plotted against the DC magnetic field.



**Fig. 2** Magnetic susceptibility as a function of the GDF15 when the DC magnetic field is 0.