

磁性ナノ粒子の磁気緩和機構解析による生体内腫瘍の性状評価

小坂宏輝¹, 本多勁汰¹, 二川雅登¹, 竹村泰司², 清水広介³, 大多哲史¹

(¹静岡大学, ²横浜国立大学, ³浜松医科大学)

Characterization of living tumor by measurement of magnetic relaxation in magnetic nanoparticles

H. Kosaka¹, K. Honda¹, M. Futagawa¹, Y. Takemura², K. Shimizu³, and S. Ota¹

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

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、新たながん診断治療技術として、研究が盛んに行われている¹⁾。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。本研究では、腫瘍内における磁性ナノ粒子の磁気緩和機構の解明を目的とし、マウスに移植した腫瘍に投与した磁性ナノ粒子の動的な磁化応答をパルス磁場を用いて計測し、さらに磁気緩和特性から腫瘍内の性状解析を行った。

実験方法・結果

本研究では、酸化鉄ナノ粒子 (Resovist[®], PDR pharma Co. Ltd, Tokyo, Japan) を測定試料として用いた。腫瘍内の磁性ナノ粒子の計測に対する比較試料として、磁性ナノ粒子を純水中に分散させた液体試料、エポキシ樹脂により固定した固体試料に加え、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 (1.7–45 mPa·s) 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 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ついては、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 に磁性ナノ粒子を投与してから 70 分後に計測した、パルス磁場印加時のヒト線維肉腫 (HT1080) および膀胱がん (BxPC3) の計 2 種の腫瘍内における磁性ナノ粒子の磁気緩和過程を示した。2 種の腫瘍ともにパルス磁場を印加することで 2 段階に変化する波形が得られた。1 段階目の変化については、磁場の立ち上がり時間よりも遅い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。2 段階目の変化は、2 種の腫瘍間で異なる磁化応答が確認された。この違いは腫瘍内性状に由来し、BxPC3 腫瘍はコラーゲンや組織液等の軟性組織が多いため、粒子の物理的回転が生じる可能性が考えられる。一方で HT1080 腫瘍はがん細胞の占める領域が多いため、BxPC3 腫瘍に比べ粒子回転が困難な領域が多いと考えられる。以上から、BxPC3 腫瘍において 2 段階目の変化が大きいのは、ブラウン緩和に由来する磁性ナノ粒子の磁気緩和特性が HT1080 腫瘍に比べて顕著に現れていると考えられる²⁾。

液体、固体、粘度調整試料および、HT1080 腫瘍と BxPC3 腫瘍内における磁性ナノ粒子の磁気緩和時間解析に基づく腫瘍内の性状解析の結果については当日報告する。

謝辞

本研究の一部は、科研費 20H02163、20H05652、23K26114、JST ACT-X JPMJAX21A5、高橋産業経済研究財団の助成を受けて実施した。

参考文献

- 1) C. Shasha and K. M. Krishnan: *Adv. Mater.*, **1904131** (2020).
- 2) S. Ota and Y. Takemura: *J. Phys. Chem. C*, **123**, 28859–28866 (2019).

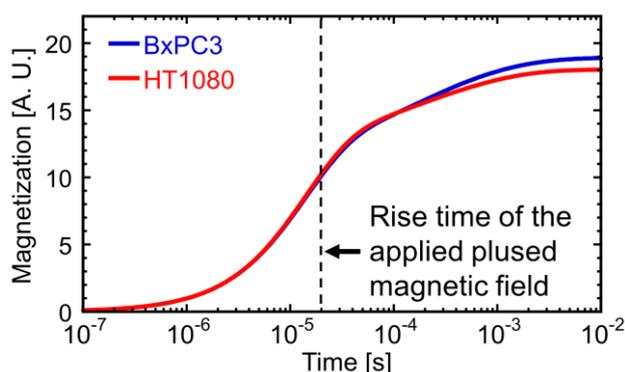


Fig. 1 Magnetic relaxation process of magnetic nanoparticles in HT1080 and BxPC3 tumors.

高調波磁化を用いた磁性ナノ粒子の高精度な状態識別

藤堂瑞貴、松崎勇海、吉田敬
(九州大学)

High-precision identification of magnetic nanoparticles using harmonic magnetizations
Mizuki Todo, Isami Matsuzaki, Takashi Yoshida
(Kyushu University)

はじめに

免疫検査とは病原菌や環境有害物質などの抗原の種類や量を測定する検査である。磁性ナノ粒子を抗体で表面修飾させた磁気マーカーを用いた磁気免疫検査は、従来の免疫検査と比較して高感度であることや洗い工程を省略できることなどの利点から近年注目を集めている。本研究では、抗原と結合した磁気マーカーを固相、抗原と結合していない磁気マーカーを液相で模擬した固相・液相サンプルを作製し、サンプル内に含まれる固相・液相それぞれの鉄量を推定し、推定誤差の最小化を図ることで洗い工程なしでの磁気免疫検査の高精度化を目指した。

実験方法

一つの容器に液相、固相状態の磁性ナノ粒子が混在している総量 150 μ l のサンプルを作製した。そのサンプルに交流励起磁界を印加し、磁性ナノ粒子の高調波磁化に対応する信号電圧 $v_{m1}, v_{m2}, \dots, v_{mn}$ を検出し、その信号電圧から(1)式により液相、固相それぞれに含まれる磁性ナノ粒子の鉄量 w_L, w_S を推定した。

$$\mathbf{v} = [v_{m1} \ v_{m2} \ \dots \ v_{mn}]^T = \mathbf{A}[w_L \ w_S]^T = \mathbf{A}\mathbf{w} \tag{1}$$

ここで、 \mathbf{v} は信号電圧ベクトル、 \mathbf{A} は液相・固相それぞれ 1 μ g あたりの信号電圧を要素に持つシステム行列である。

推定するにあたりシステム行列の最小特異値 λ_2 と測定ノイズ $\Delta\mathbf{v}$ から鉄量推定誤差を見積もった。そして、実際に測定した信号電圧からサンプル内の鉄量を推定し、鉄量推定誤差を算出することで、鉄量推定に用いる最適な高調波信号の個数とその組み合わせを評価した。

実験結果

励起周波数 20 kHz、磁界振幅 20 mT の条件のもと実験を行った。磁性ナノ粒子は Perimag[®] (Micromod) を使用した。Fig.1 に使用する高調波磁化信号の全組み合わせにおけるシステム行列の最小特異値 λ_2 と測定ノイズの実測値 $\Delta\mathbf{v}$ から見積もった推定誤差の理論値 (横軸) と信号電圧の実測値から(1)式により算出した推定誤差の実測値 (縦軸) を示す。理論値と実測値に相関関係があり、理論値で実験値が小さくなる組み合わせをおおむね評価できることが確認できた。また推定誤差の実測値が最小になったのは 3 つの高調波成分を用いた推定で 1.90 μ g となった。

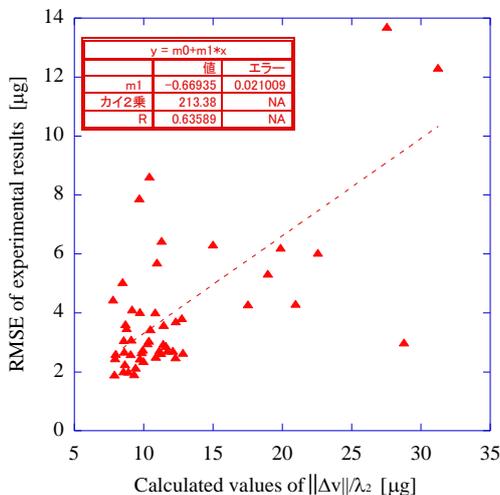


Fig.1. Calculated values of $\|\Delta\mathbf{v}\|/\lambda_2$ and RMSE of experimental results

三次元 MPI スキャナーの設計と性能検証

王 浩哲*, 孫 毅, 張 昊晨, 吉田 敬

(九州大学)

Design and Performance Verification of a Three-Dimensional MPI Scanner

Wang Haozhe, Sun Yi, Zhang Haochen, Takashi Yoshida

(Kyushu University)

はじめに

新しい断層撮影技術としてナノメータサイズの磁性ナノ粒子 (MNPs) を用いた磁気粒子イメージング (MPI) が注目を集めている⁽¹⁾。MPI は、体内に注入した MNPs からの交流磁化信号を検出し、癌などの疾病領域を高感度・高分解能にイメージングする技術である。同等の機能を持つ技術として、ポジトロン断層法 (PET) が既に実用化されているが、放射性同位体を使用するなど使用に制限がある。また、MPI では、PET では実現が困難な、ターゲットと結合した MNPs と結合していない MNPs の識別や⁽²⁾、ハイパーサーミア (癌温熱療法) との一体化⁽³⁾ (診断と治療の一体化) が原理的には可能であり、これら MPI でしか実現できない新たな医療技術に関する研究が盛んに行われ始めている。我々の研究グループでは、MPI による MNPs の結合の識別や MPI とハイパーサーミアの一体化を最終目標としており、本研究では、その第一歩として、高感度な三次元 MPI スキャナーの開発を行ったので以下に報告する。

3次元 MPI スキャナー

設計・作製した MPI スキャナーは、①MNPs を交流励起するためのコイル (Excitation coil)、②MNPs の磁化信号が発生する位置を限定するための傾斜磁界磁石 (PM)、③傾斜磁界磁石による磁界が零となる点 (FFP) を空間的にスキャンするためのコイル (Shift coil)、④MNPs の磁化信号を検出するための検出コイル (Receive coil) で構成されている (図 1 参照)。

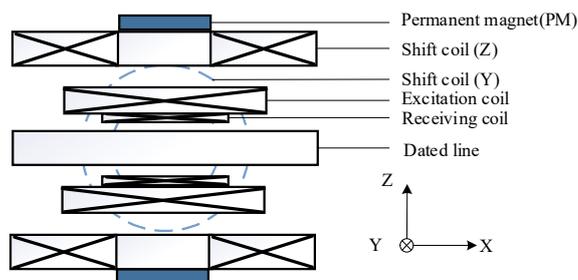


Fig.1 Scanner Structure

検出限界

開発されたスキャナーの検出限界を調べるため、鉄量が $10 \mu\text{g}$ と $100 \mu\text{g}$ の液相 Resovist サンプルを用いたスキャンテストを実施した。サンプルを x 軸方向に往復移動した際に検出コイルに誘起される第三高調波信号の電圧波形を図 2 示す。 $10 \mu\text{g}$ のサンプルではノイズが目視で確認できるが、信号は識別可能であることが確認された。この観測結果から、装置は $10 \mu\text{g}$ の液相 MNPs を検出する能力があると判断される。

また、 $10 \mu\text{g}$ から $100 \mu\text{g}$ の 5 つのサンプルを複数回測定を行い、電圧 peak-to-peak 信号の分散を算出した。この分散に基づいて 99.7% のサンプルの分布範囲を描き、検出限界 (LOD, Limit of Detection) が約 $10 \mu\text{g}$ であると推定する。

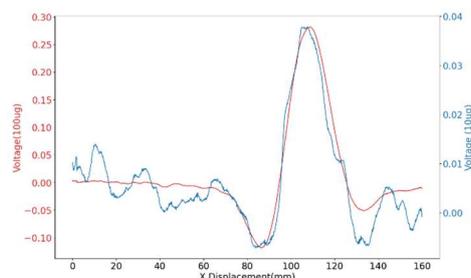


Fig.2 Magnetization signals for liquid phase samples of $10 \mu\text{g}$ (blue) and $100 \mu\text{g}$ (red) iron content

参考文献

- 1) Knopp, Tobias: Magnetic Particle Imaging: An Introduction to Imaging Principles and Scanner Instrumentation. (2012)
- 2) Frank Ludwig, Dietmar Eberbeck: Biomed Tech 2013; 58(6): 535-545,(2013)
- 3) Zhi Wei Tay, Prashant Chandrasekharan: ACS Nano 2018, 12, 4, 3699-3713(2018)

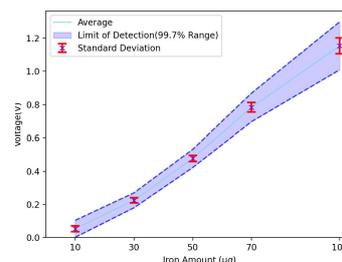


Fig.3 Detection voltage vs. weight of MNPs (iron amount of Resovist)

1/5 人体サイズ高温超伝導磁気粒子イメージング装置の開発

長野竜也¹、笹山瑛由¹、佐々滉太¹、竹村泰司²、吉田敬¹
(¹九州大学、²横浜国立大学)

Development of a 1/5-scale human-sized magnetic particle imaging device using HTS coil

T. Nagano¹, T. Sasayama¹, H. Sasa¹, Y. Takemura², T. Yoshida¹
(¹Kyushu Univ., ²Yokohama National Univ.)

はじめに

磁性ナノ粒子を用いた磁気粒子イメージング (MPI) の医療応用が期待されている。現在、小動物サイズ¹⁾および頭部サイズ²⁾に対する MPI スキャナーは作製されているが、人の全身サイズの MPI の実現には至っていない。全身サイズの MPI 実現の課題の1つが傾斜磁界コイルの作製である。本研究では高磁界を発生可能な高温超伝導コイルを用いて人体 1/5 サイズ (ボア径 120 mm) の MPI スキャナーを作製し、磁性ナノ粒子の磁化信号の検出を行ったので報告する。

装置概要

本研究で作製した MPI スキャナーの断面図を Fig.1 に示す。主に4つのコイルを使用しており、AC coil, Gradient coil, Detection coil, Cancel coil がある。巻数はそれぞれ 7 Turn×25 Layer, 90 Turn×2 Layer×6, 11 Turn, 5 Turn×2 Layer である。Gradient coil に高温超伝導線材 (SCS4050-APi, SuperPower)、その他のコイルにリッツ線を用いている。

磁化信号測定

磁性ナノ粒子サンプル (Resovist, 4 mg) を x 方向にスキャン (y, z 座標はボア中心) したときの検出磁化信号を Fig.2 に示す。測定条件は、AC coil による中心磁界振幅が 11.2 mT、周波数 15.06 kHz であり、Gradient coil による傾斜磁界の大きさは 0.34 T/m である。

高温超伝導コイルを用いた傾斜磁界を印加することで、信号の半値幅が、傾斜磁界を印加しない場合と比較して約 50% となり空間分解能が向上していることを確認した。現在は、更なる空間分解能向上の対策を行っている。

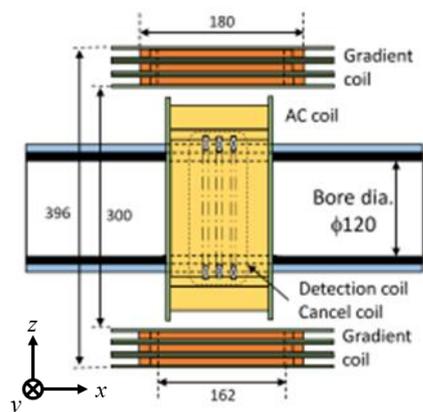


Fig.1 Cross section of AC, DC gradient, and detection coils.

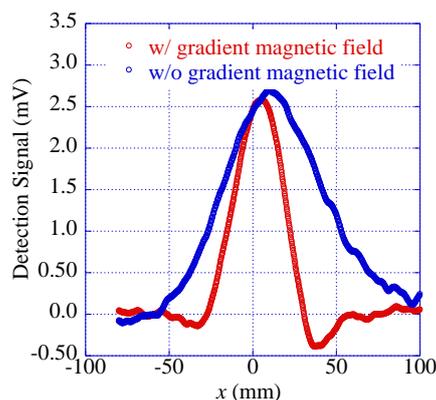


Fig.2 Comparison of magnetization signals with and without gradient magnetic field.

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) Retrieved June 20, 2024, from <https://magneticinsight.com/>
- 2) S.B. Trisnanto, T. Kasajima, T. Shibuya, Y. Takemura, IJMPI, 9, 2303086 (2023)

人体適用に向けた大径磁性粒子イメージング装置の開発

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 Large-Bore Magnetic Particle Imaging System for Human brain imaging

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⁾. 我々は, 対象をアルツハイマー型認知症の早期診断を目標とし, 専用磁性ナノ粒子と装置を開発している²⁾. ヒト頭部サイズのコイルを撮像可能な大径の MPI 装置を設計試作した³⁾. 磁場解析によるコイル設計結果と大径ファントムを用いたイメージング性能の評価結果を報告する.

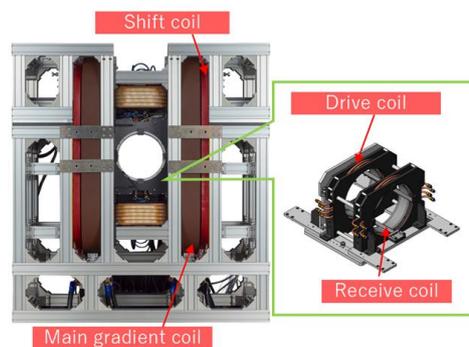


Fig. 1 Appearance of Large-Bore MPI system.

2. 実験

試作した大径 MPI 装置の外観写真を Fig. 1 に示す. 試作した MPI 装置は, ボア径が直径 300 mm を有する. 大径 MPI 装置の撮像性能を評価するために試作した 150×140 mm の M 字型ファントムの外観写真を Fig. 2 に示す. ファントムに封入する MNP は, MRI 造影剤に用いられるフェルカルボトラン (γ -Fe₂O₃, 名糖産業(株)製)を用いた. 内径 6 mm のシリコンチューブに MNP を封入し, M 字型に溝を設けたポリマー板に固定した. 磁性粒子からの信号を励起する交流磁場は, 周波数 500 Hz および磁場強度 20 mTp-p を印加し, 3° ピッチの回転角でファントムを回転させながら撮像した.

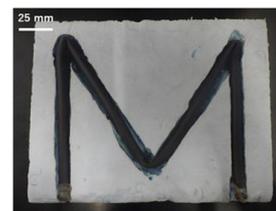


Fig. 2 Appearance of M-shape phantom.

3. 結果と考察

M 字型ファントムの撮像した結果を Fig. 3 に示す. 傾斜磁界分布は, Shift coil に通電する電流値を ±500 A 変化させることで ±90 mm 走査できるようにコイル設計しており, 想定される撮像可能領域は直径 190 mm である. 画像再構成結果から, 150 mm×140 mm 以上の撮像領域を有していることが確認できた. 発表では, コイル設計結果および高次高調波信号の取得結果などの詳細についても議論する. 本研究は, AMED の課題番号 JP22hm0102073 の支援を受けた.

参考文献

- 1) B. Gleich, J and Weizenecker: Nature, 435, 1214-1217(2005).
- 2) S. Seino et al., Journal of Controlled Release. 367, 515-521 (2024).
- 3) K. Nomura, M. Washino et al., IJMPI, Vol. 10 No. 1 Suppl 1 (2024).

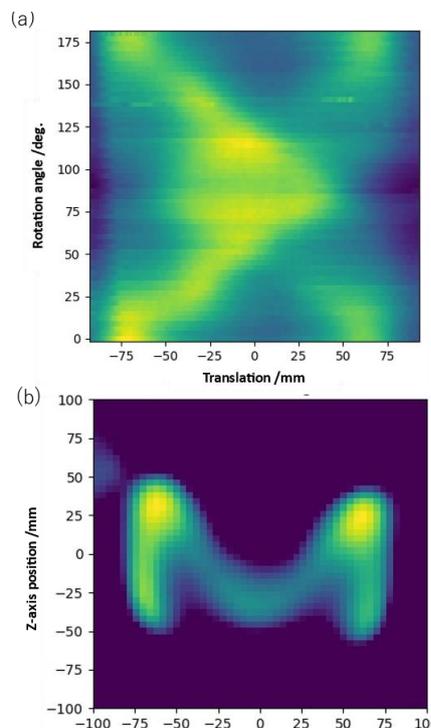


Fig. 3 a) Sinogram of third-harmonic signal, b) Resulting reconstructed MPI image.