

磁気渦構造を持つ中空構造 Fe₃O₄ ナノ粒子の磁気加熱特性

Magnetic heating properties of hollow Fe₃O₄ nanoparticles with magnetic vortex structure

秋山遥^{a)†}・Tonthat Loi^{b)}・桑波田晃弘^{a),b)}・藪上信^{a),b)}・小林悟^{c)}

^{a)} 東北大学大学院医工学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 (〒980-8579)

^{b)} 東北大学大学院工学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 (〒980-8579)

^{c)} 岩手大学大学院総合科学研究科, 岩手県盛岡市上田 4-3-5 (〒020-8551)

H. Akiyama^{a)†}, L. Tonthat^{b)}, A. Kuwahata^{a),b)}, S. Yabukami^{a),b)}, and S. Kobayashi^{c)}

^{a)} Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku Univ., 6-6-05 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

^{b)} Graduate School of Engineering, Tohoku Univ., 6-6-05 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

^{c)} Graduate School of Science and Engineering, Iwate Univ., 4-3-5 Ueda, Morioka 020-8551, Japan

Hollow-structured Fe₃O₄ nanoparticles, with an increased surface area compared to solid counterparts, show promise in cancer therapy through potential applications in magnetic hyperthermia and drug delivery via encapsulation. This study investigates the shell thickness-dependent heating efficiency of hollow Fe₃O₄ nanoparticles with a magnetic vortex structure less prone to magnetization reversal. Using the solvothermal method, we maintained a nearly constant inner diameter (230 nm) while varying shell thickness (400 nm, 530 nm, and 720 nm in outer diameter denoted as H400, H530, and H720) by adjusting only the outer diameter through a change in reagent ratio and heating temperature. Under an applied AC magnetic field of 270 kHz, 429.5 Oe, the specific absorption rate (SAR) values of H400, H530, and H720 samples (calculated based on the initial temperature rising rate observed during the time interval of 0 to 30s) were 265.1, 130.2, and 120.9 W/g, respectively. These findings, supported by DC hysteresis loss experiments and micromagnetic simulations of AC hysteresis loss, indicate that particles with thinner shells at the same inner diameter exhibit enhanced heating efficiency due to a stable magnetic vortex structure and significant hysteresis loss. This highlights the potential utility of hollow nanoparticles with thin shells as a particle shape for magnetic hyperthermia.

Key words: magnetic hyperthermia, hollow Fe₃O₄ nanoparticles, magnetic vortex structure, heating efficiency

1. はじめに

がんに対する治療法として、温熱療法が注目されている。この治療法ではがん組織が正常組織よりも温熱に弱いことを利用して、がん組織のみを選択的に壊死や縮退させることができる。そのため、現在一般的ながん治療法である手術療法、薬物療法、放射線療法に比べ、患者への負担が少ない低侵襲な治療法として期待できる。温熱療法の主な加熱方式には RF 誘電加熱法¹⁾や超音波加熱法²⁾などがあり、医療現場でがん治療に用いられている。しかし、これらの方式では加熱領域の制御が難しく、がん組織のみを選択的に加熱できない場合がある。そこで、磁性体を発熱体としてがん組織に埋め込み、磁気により局所的な加熱を可能とする磁気温熱療法³⁾⁻⁷⁾が盛んに研究されている。

磁気温熱療法においては、生体内に投与する磁性体の質量を可能な限り抑えるために、少量で加熱効率の高い磁性体が求められている。これまで我々は、生体適合性が高く、化学合成による形態制御が比較的容易であり、磁気応答性も高いことが知られている Fe₃O₄ (マグネタイト) をベースに数 100 nm 程度の直径を有する中空磁性ナノ粒子⁸⁾に着目した。中でも、Fig. 1(a)のように、粒子内部のスピンの中心軸の回りに渦を巻くように配向する、「磁気渦

構造」と呼ばれる磁気状態が低磁場で現れること、粒子サイズが大きくなると磁気渦構造が安定な磁場領域が拡大することを明らかにしてきた。一方、中空構造の Mn_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ ナノ粒子を用いて発熱特性を議論している先行例がある⁹⁾。しかし、これは中空構造の有無による発熱特性の違いを議論しているが、サイズによる磁化特性や発熱特性を検討したものではない。

そこで、本研究では、磁気渦構造等の磁気特性と交流磁界に対する加熱特性の関係について検討した。中空磁性ナノ粒子の磁気渦構造は主として外径の殻厚に応じて決定されることから、ここでは中空磁性ナノ粒子の中空構造の内径をほぼ一定とし、外径を変化させることで殻厚を変化させ、交流磁界に対する加熱効率と磁気特性との関連を評価した。その結果、殻厚が薄い中空磁性ナノ粒子ほど、加熱効率が高く、磁性ナノ粒子の磁化曲線から得られたヒステリシス損失の傾向と対応した。加えてボルテックス構造を有する中空磁性ナノ粒子を用いたマイクロマグネティックシミュレーションの結果を勘案すると、ボルテックスが安定化する構造がヒステリシス損を大きくし、加熱効率が高まるメカニズム¹⁰⁾とも対応した。

2. 中空磁性ナノ粒子の作製と特性評価

2.1 中空構造を有する磁性ナノ粒子の作製

Fig. 1 はマイクロマグネティックシミュレーションに

[†] Corresponding author: H. Akiyama:
(e-mail: akiyama.haruka.q3@dc.tohoku.ac.jp).

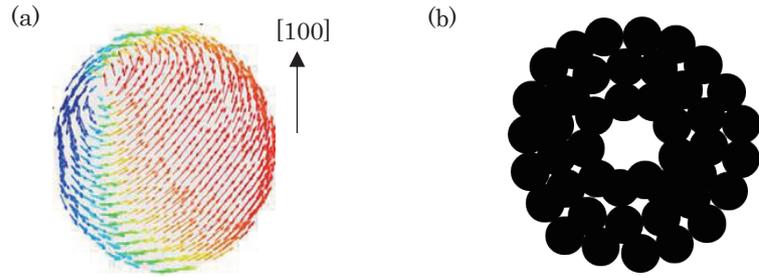


Fig. 1 (a) Magnetic vortex structure of particles associated with hollow structure¹¹⁾. The color of the arrows indicates the degree of spin direction along the magnetic field in the [100] direction, with the red and blue spins oriented parallel and antiparallel to the magnetic field, respectively. The vortex structure of the spins is counterclockwise. (b) Shape of magnetic particles with hollow structure.

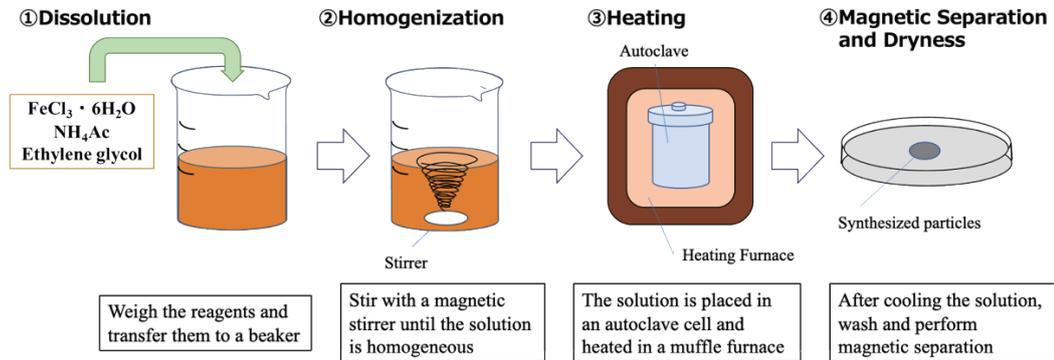


Fig. 2 Synthesis procedure of hollow structured Fe₃O₄ nanoparticles using solvothermal method.

Table 1 Synthesis conditions of hollow Fe₃O₄ nanoparticles.

Outer diameter (nm)	400	530	720
Heating temperature (°C)	220	230	230
Heating time (h)	12	12	12
Reagent ratio (NH ₄ Ac : FeCl ₃ · 6H ₂ O) (mol/L)	0.6 : 0.06	0.75 : 0.1	2.25 : 0.1

Table 2 Size of the synthesized hollow nanoparticles.

Outer diameter (nm)	400	530	720
Inner diameter (nm)	230	240	220
Inner/Outer ratio	0.58	0.45	0.31

よる磁気渦¹¹⁾と磁性ナノ粒子の内部に中空を有する構造¹²⁾を示したものである。Fig. 1(a)は、中空磁性ナノ粒子の磁気渦の向きを示したものである。矢印の色は [100] 方向の磁場に沿ったスピンの向きの度合いを示し、赤と青のスピンはそれぞれ磁場に平行、反平行に向いている。また、スピンの渦構造は反時計回りである。対象とする中空磁性ナノ粒子は中心付近が空洞であることから、交換相互作用および静磁気相互作用により磁気渦構造をとるとエネルギー的に安定化しやすい特徴を有する。また、Fig. 1(b)は、本研究で用いる粒子の構造を模式的に示した図で、酸化鉄の微粒子が集合することで中心が空洞の球体を形成している。Fig. 2 は中空構造をもつ Fe₃O₄ 粒子化学合成および作製の手順を示したものである。本実験では、直径数 100 nm 程度の中空構造

の粒子を作製するため、Solvothermal 法¹²⁾を用いた。本実験では、Table 1 に示すように、直径が 400 nm, 530 nm, 720 nm の 3 種類の粒子を作製し、以後本論文では、H400, H530, H720 と呼ぶ。試料作製に用いた試薬は、塩化鉄六水和物 (FeCl₃ · 6H₂O)、酢酸アンモニウム (NH₄Ac)、エチレングリコール (C₂H₆O₂) (全て関東化学株式会社) の 3 種類である。試薬を秤量したのち、エチレングリコールに塩化鉄六水和物と酢酸アンモニウムを溶液が均一になるまで全て磁気攪拌で溶解させた。均一になった溶液をオートクレーブセルに入れ、Table 1 に示すパラメータでマッフル炉で加熱した。加熱開始から 12 時間経過した後、オートクレーブセルをマッフル炉から取り出し溶液を空冷した。その後、蒸留水とエタノールを用いて粒子の洗浄を行い、磁気分離を用いて目的の試料を回収し、ドラフト内で乾燥させることで試料を得た。合成した中空磁性ナノ粒子は、Table 2 に示すような、外径と内径の異なる 3 種類の中空構造を持つ黒色の粉末状の粒子である。

2.2 中空磁性ナノ粒子の評価

上記の手順で作製した中空磁性ナノ粒子を X線回折装置 (XRD: Rigaku Ultima IV, CuK α 線 40kV/40mA, リガク(株)) を用いて

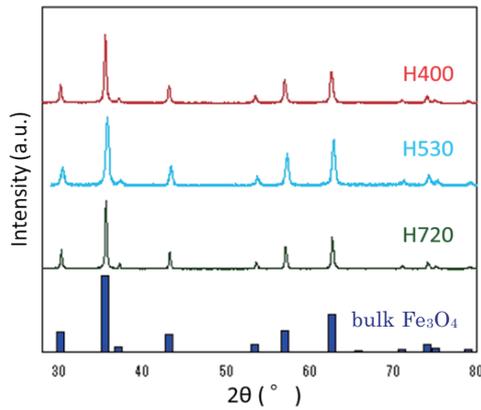
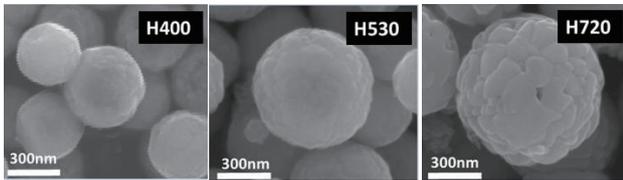


Fig. 3 XRD patterns for three samples H400, H530, H720, and bulk Fe_3O_4 .

(a)



(b)

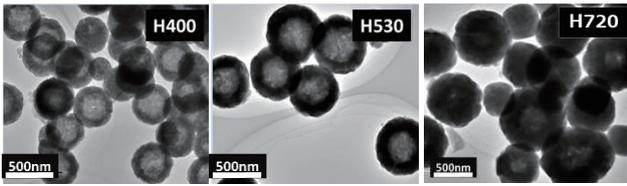


Fig. 4 Morphology of three samples observed by (a) SEM and (b) TEM.

結晶構造を評価した。Fig. 3 に示すバルク状 Fe_3O_4 と 3 種類の中空ナノ粒子の X 線回折を示したグラフであり、中空磁性ナノ粒子はすべてバルク状 Fe_3O_4 ¹³⁾ と同一の結晶構造であることを確認した。続いて走査型電子顕微鏡 (SEM: JSM-7800F PRIME, 日本電子株) および透過型電子顕微鏡 (TEM: JEM-2100, 日本電子株) を用いて形態観察を行い、3 種類のそれぞれの粒子の外径が 400 nm, 530 nm, 720 nm, 内径が 230 nm \pm 10 nm 以内であることを確認した。作製した粒子の内径または外径の平均値を求める際には、TEM 画像の粒子部分の、白く見える明るい箇所と黒く見える暗い箇所の境界部分に円を描き、ImageJ を用いて計測するポイントを数 10~100 個取り直径を計測し、平均を算出した⁸⁾。Fig. 4(a) は、走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察結果であり、それぞれの磁性ナノ粒子は、小さな微粒子が集合体となって球体を形成していた。Fig. 4(b) は、透過型電子顕微鏡 (TEM) の観察結果であり、粒子の中心部分の黒色が薄いことから、中央に空洞が存在する中空構造が出来ていたと判断した。また、本研究で用いている粒子は、X 線回折や電子線回折、電子線後方散乱回折の結果から⁸⁾、単結晶的なメソ結晶であることを確認しており、シェラーの式より結晶子サイズは平均 20~30 nm と求められる。

Fig. 5 は超伝導量子干渉型磁束計 (SQUID: MPMS-XL, Quantum Design 社) を用いて合成した中空磁性ナノ粒子の静的

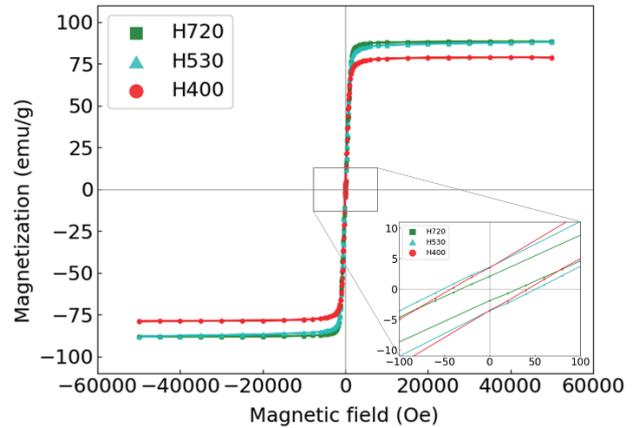


Fig. 5 Magnetization hysteresis loops at 300K for hollow nanoparticles with varying shell thickness.

な磁化曲線を H400, H530, H720 の 3 試料それぞれ測定したものである。粒子間相互作用の影響を低減するために、SQUID 測定用のナノ粒子はエポキシ分散した。300K におけるそれぞれの飽和磁化は、H400, H530, H720 の順にそれぞれ 78.9 emu/g, 88.1 emu/g, 88.2 emu/g であった。

2.3 測定試料の親水化処理と溶液分散

作製した試料の加熱効率の測定にあたり、親水化処理を施した粒子を超純水に分散させた。粒子を溶液内に均一に分散させることで、粒子への磁場印加を均一にした。粒子を超純水に分散する前に施した親水化処理では、水酸化テトラメチルアンモニウム (TMAH: tetramethyl ammonium hydroxide) を用いて粒子表面の親水化を行った¹⁴⁾。その親水化処理を施した粒子を水に分散し、1 mg/mL の濃度になるように溶液を調整した。

3. 交流磁界下における粒子の加熱特性

3.1 交流磁界による磁性ナノ粒子への加熱効率の測定

Fig. 6 は交流磁界 (270 kHz, 429.5 Oe) により磁性ナノ粒子を加熱する実験装置の構成である^{15) 16)}。Fig. 6 の装置は加熱用電源 (EasyHeat 2.4 kW, Ambrell), 冷却装置 (FLOWMAX, Miller Electric MFG), 加熱用励磁コイル, 温度測定用光ファイバー温度計 (FL-2000, 安立計器), 測定データ記録用 PC から構成されている。また、加熱用励磁コイルの仕様は Table 3 に示した。本測定では、上記で作製した粒子を溶液に分散したサンプルをマイクロチューブ (プラスチック製, 容量 3 mL) に 1 mL 分取したものをコイルの中に配置し、コイルとマイクロチューブの間は発泡スチロールで断熱した。また、粒子の沈殿を軽減するため、測定直前にマイクロチューブをチューブミキサーにかけることで再度分散させた。

3.2 交流磁界印加における磁性粒子の外径の違いによる温度変化と加熱効率

Fig. 7 は、外径の異なる 3 種類の粒子 (H400, H530, H720, 磁性ナノ粒子の質量を 1 mg に一定にしたもの) に交流磁界

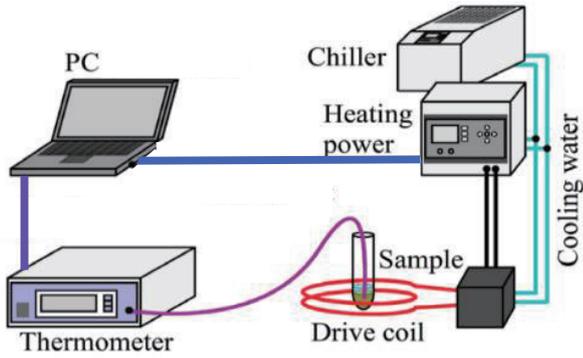


Fig. 6 Experimental setup for measuring heat efficiency of magnetic particles under AC magnetic field.

Table 3 Information of drive coil.

Outer diameter (mm)	42
Inner diameter (mm)	30
Pitch (mm)	32
Number of turns	4

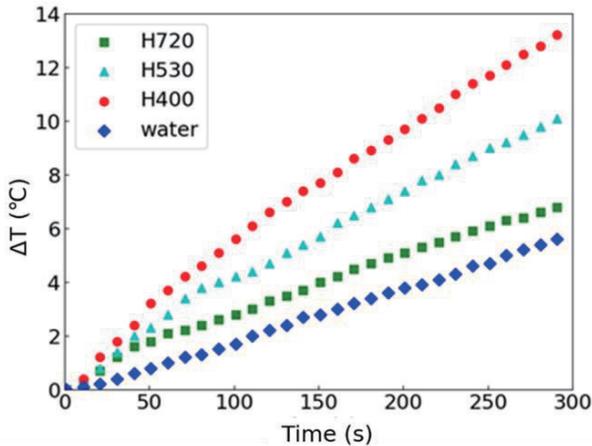


Fig. 7 Temperature increase in samples containing hollow magnetic nanoparticles with outer diameters of 400 nm, 530 nm, and 720 nm, as well as a control sample with only water, when subjected to an applied AC magnetic field (270 kHz, 429.5 Oe).

を印加したときの時間と、磁性ナノ粒子付近の超純水の温度変化の関係を示したものである。Fig. 7に示すように、外径寸法が小さいほど、加熱温度が高くなった。また、これらの試料の時間経過に対する温度変化のデータを用いた SAR (Specific Absorption Rate)¹⁷⁾¹⁸⁾は、(1)式を用いて求めた。ただし、 m_s はサンプル全体の質量、 m_{Fe} は磁性ナノ粒子の質量、 c は水の比熱、 T は温度である。Fig. 8は、0~30秒間と0~60秒間の SAR の平均値を、各試料ごとに3回ずつ計測

$$SAR = \frac{m_s}{m_{Fe}} \cdot c \cdot \frac{dT}{dt} \quad (1)$$

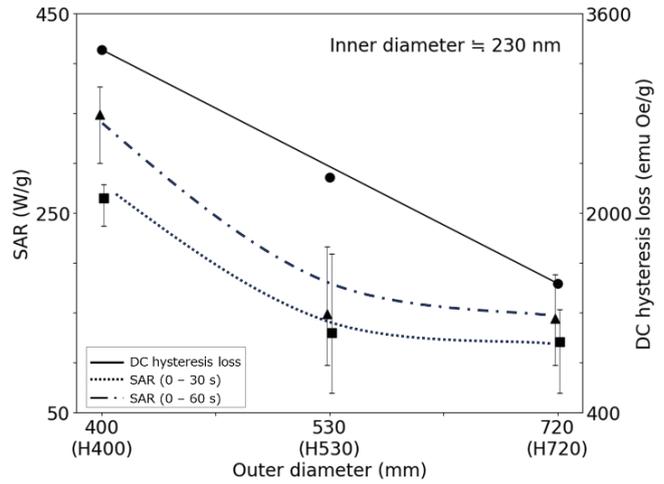


Fig. 8 Specific absorption rate (SAR), representing heating efficiency, and DC hysteresis loss for hollow nanoparticles with varying shell thickness.

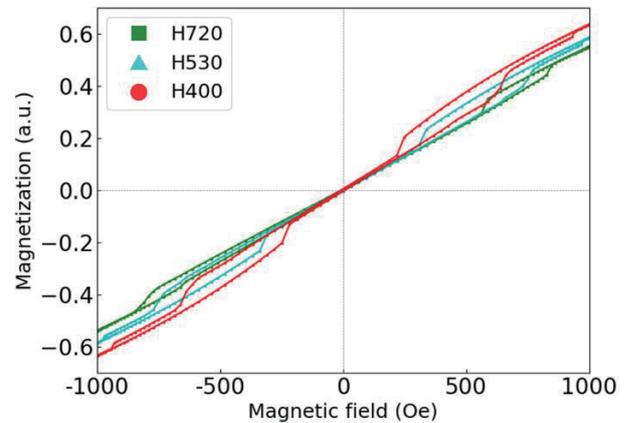


Fig. 9 Simulation results of hollow magnetic nanoparticles (H400, H530, H720) under AC magnetic field at 500 kHz frequency and 1000 Oe magnetic field amplitude.

して求めたものである。SARは■および▲で表し、粒径の異なる3種類の試料をサンプル毎に測定した直流のヒステリシス損失の値(周波数の値を積算していないもの)をFig. 8に●および実線で併記した。その結果、外殻が薄いほどSARが大きく、この傾向は静的ヒステリシス損失と対応した。これらの結果から、外殻厚が薄いほど異方性が強く磁気渦構造が安定化しやすいため、保磁力が大きくなりやすい。また、Fig. 9は、マイクロマグネティクスシミュレーションを用いて、セルサイズ8nm、磁場振幅1000Oe、周波数500kHzの条件下で交流磁場下における外径の異なる3種類の粒子(H400, H530, H720)の磁化曲線を求めたものである。このデータを用いて計算した各粒子のヒステリシスループの面積はFig. 10に示す通りであり、H400, H530, H720の順にそれぞれ8.26, 6.88, 3.26(a.u.)であった。

マイクロマグネティクスシミュレーションの結果¹⁰⁾より、磁気渦構造からカーリング渦構造に変化する過程において、殻厚が厚い場合(H720のケース)は、多くのスピンドル

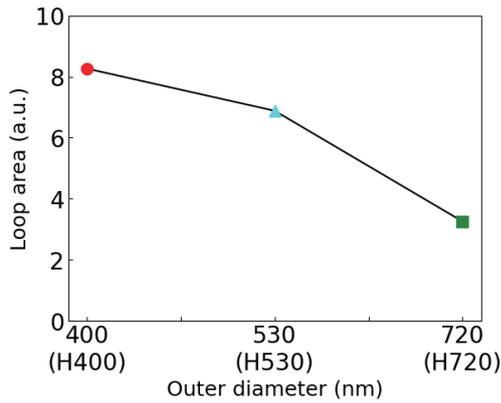


Fig. 10 Area of hysteresis loops obtained from simulation results of hollow magnetic nanoparticles (H400, H530, H720) when AC magnetic field is applied.

ずつエネルギーを下げる方向に配向することで安定状態に移行できるが、殻厚が薄い場合 (H400 のケース) はスピンの数が少ない分、磁気構造変化に必要な 1 スピン当たりの担うエネルギー変化量が多くなるため、磁気構造変化が起こりにくくなる。その結果、殻厚が薄い場合はカーリング渦構造をとるまでに必要な外部磁場が大きくなり、ヒステリシス損失が大きくなるため、交流磁界による加熱効率が高まったものと考えられる。

4. まとめ

Solvothermal 法により磁気渦構造を持つ中空構造の Fe_3O_4 (マグネタイト) 粒子を作製し、内径が等しく粒子の殻厚が異なる 3 種類の試料を交流磁界により加熱して、加熱効率を評価した。加熱効率は、粒子の内径がほぼ等しい場合、外殻厚が薄い粒子ほど加熱効率が高くなった。この結果は、静的磁化曲線でヒステリシス損失が大きくなった実験結果とも対応し、外殻厚さが薄いほど、磁気渦構造が安定し、ヒステリシス損失が増大して、加熱効率が向上したと考えられる。

今後の課題は、外径を等しくした際の粒子の殻厚と加熱効率の関係や、内外径比を等しくした際の粒径と加熱効率の関係、また、生体内に投与することを考慮した粒径 100 nm 程度のさらに小さな粒子の中空構造による磁気特性を調査するとともに、水以外の生体内により近い粘性の溶液に分散した際の粒子の加熱効率も検討する必要がある。また、磁性粒子の生体への安全性についても今後動物実験等を通じて検討する必要がある。

謝辞 本研究の一部は、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助成金 (2309000931)、科研費挑戦的研究 (萌芽) (24K21603)、AMED 異分野融合型研究開発推進支援事業 (PA-47) の成果である。

References

- 1) H. Kato, T. Takasugi, R. Tanaka, and Y. Yamamoto: *Therm. Med.*, **36**, 59 (2020).
- 2) H. P. Kok, E. N. K. Cressman, W. Ceelen, C. L. Brace, R. Ivkov, H. Gröll, G. T. Harr, P. Wust, and J. Crezee: *Int. J. Hyperth.*, **37**, 711 (2020).
- 3) G. Shi, R. Takeda, S. Trisnanto, T. Yamada, S. Ota, and Y. Takemura: *J. Magn. Magn. Mater.*, **473**, 148 (2019).
- 4) A. Ohki, Y. Yokoyama, T. Yasuda, S. Kouda, S. Shibata, Y. Shimomura, X. Wu, Y. Hamada, S. Mori, T. Takeda, K. Murase, S. Tanaka, and H. Yamamoto: *Nano Biomed.*, **12**, 43 (2020).
- 5) R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, and C. B. Taylor: *Ann. Surg.*, **146**, 596 (1957).
- 6) L. Tonthat, A. Kuwahata, T. Ogawa, and S. Yabukami: *IEEE Trans. Magn.*, **59**, 5400305 (2023).
- 7) L. Tonthat, M. Kimura, T. Ogawa, N. Kitamura, Y. Kobayashi, K. Gonda, and S. Yabukami: *AIP Adv.*, **13**, 025239 (2023).
- 8) M. Chiba, S. Kobayashi, K. Noguchi, T. Murakami, J. A. Szpunar, and J. Manjanna: *J. Magn. Magn. Mater.*, **512**, 167012 (2020).
- 9) K. Shen, L. Li, F. Tan, S. Wu, T. Jin, J. You, M. Y. Chee, Y. Yan, and W. S. Lew: *Nanoscale*, **15**, 17946 (2023).
- 10) T. Tsuji and S. Kobayashi: *AIP Adv.*, **14**, 015235 (2024).
- 11) N. Hirano, S. Kobayashi, E. Nomura, M. Chiba, H. Kasai, Z. Akase, T. Akashi, A. Sugawara, and H. Shinada: *Appl. Phys. Lett.*, **119**, 132401 (2021).
- 12) D. T. Nguyen and K. S. Kim: *Powder Technol.*, **301**, 1112 (2016).
- 13) Y. Xu, M. Yamazaki, and P. Villars: *Jpn. J. Appl. Phys.*, **50**, 11RH02 (2011).
- 14) Á. L. Andrade, J. D. Fabris, J. D. Ardisson, M. A. Valente, and J. M. F. Ferreira: *J. Nanomater.*, 454759 (2012).
- 15) A. Shikano, L. Tonthat, A. Kuwahata, A. Sukhbaatar, T. Kodama, and S. Yabukami: *T. Magn. Soc. Jpn.*, (Special Issues), **6**, 100 (2022).
- 16) A. Shikano, L. Tonthat, and S. Yabukami: *IEEE Trans. Electr. Electron. Eng.*, **16**, 807 (2021).
- 17) L. Tonthat, Y. Yamamoto, F. Aki, H. Saito, and K. Mitobe: *IEEE Trans. Electr. Electron. Eng.*, **14**, 648 (2019).
- 18) L. Tonthat, Y. Yamamoto, K. Mitobe, and S. Yabukami: *AIP Adv.*, **10**, 125324 (2020).

2023年11月14日受理, 2024年5月25日再受理, 2024年7月25日採録