

令和元年6月18日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18114

研究課題名(和文)体内診断に向けた磁気マーカーの高精度イメージング法の開発

研究課題名(英文)Development of magnetic marker with high sensitivity for in-vivo diagnostic

研究代表者

笹山 瑛由 (Sasayama, Teruyoshi)

九州大学・システム情報科学研究所・准教授

研究者番号：60636249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：磁気ナノ粒子を含有した磁気マーカーを体内の疾患部に蓄積させ、その位置と量を体表面から検出し可視化するイメージング技術は、新しい体内医療診断技術としてその開発が期待されている。本研究では、最初に、細胞に結合した磁気マーカーの定量的な磁気特性の評価法を開発した。次に、この結果を基に、マルチセンサ計測による計測システムの高性能化を行った。その結果、3次元的に離れて配置した磁気ナノ粒子サンプル2個を区別して位置と量を推定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞に結合した磁気マーカーの磁気特性(磁気モーメントの大きさや周波数応答等)を実験と解析により明らかにし、定量的なモデル化を行った。このモデル化はイメージング技術の基盤となる。また、マルチセンサ計測により画像の情報量を増やし、磁気マーカーの三次元イメージングが可能であることを示し、癌などの疾患をイメージングするMPIシステムの実用可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The magnetic nanoparticle imaging that detects and visualizes the magnetic marker, which contains magnetic nanoparticles, from the surface of the body is a promising medical modality by accumulating the markers at disease sites inside the body. In this study, we developed a method to quantitatively evaluate the magnetic characteristics of the magnetic markers that bind cells. Subsequently, we have developed a multi-sensor MPI system taking the magnetic characteristics into consideration. We demonstrated that the developed MPI system can separately detect two magnetic nanoparticle samples that are three-dimensionally apart.

研究分野：計測工学

キーワード：磁気計測 磁性ナノ粒子 磁気粒子イメージング バイオセンシング 逆問題 電磁界シミュレーション

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

ナノメートルサイズの強磁性体を高分子で被覆し、その表面に検査試薬や薬剤等を結合したものは磁気マーカーと呼ばれている。この磁気マーカーを体内の疾患部に蓄積させ、その位置と量を体表面から検出し可視化するイメージング技術（磁気粒子イメージング, MPI）は、新しい体内医療診断技術としてその開発が期待されている。本研究では、乳癌検査への応用を想定した、高精度な磁気マーカーイメージングシステムの開発を行う。最初に、本手法の基礎となる、細胞に結合した磁気マーカーの定量的な磁気特性の評価法を開発する。次に、この結果を基に、マルチセンサ計測による計測システムの高性能化を行う。最後に、磁気マーカーの高精度な三次元位置の推定のための種々のデータ解析法を開発し、イメージング実験により本手法の有効性を示す事を目的とする。

2. 研究の目的

細胞に結合した磁気マーカーの磁気特性(磁気モーメントの大きさや周波数応答等)を実験と解析により明らかにし、定量的なモデル化を行う。このモデル化はイメージング技術の基盤となるため、これまでの成果を進展させて高精度なモデル化を確立する。これまでの成果を進展させ、マルチセンサによる計測システムを開発する。マルチセンサ計測により画像の情報量を増やし、磁気マーカーの三次元イメージングが可能なシステムを開発する。また、磁気マーカーの特性に応じた計測システムを最適化し、システム性能を高度化する。

3. 研究の方法

(1) 細胞に結合した磁気マーカーの磁気特性の解明

体内診断においては細胞に結合した磁気マーカーを検出するため、この状態での磁気マーカーの磁気特性の解明は、計測システムやイメージング手法を開発する際に極めて重要となる。しかしながら、従来研究では、溶液中に分散した磁気マーカーの特性のみが調べられており、細胞に結合した場合の特性は未だ解明されていない。例えば、磁気マーカーの磁化特性は溶液中に分散した場合と細胞に結合した場合では大きく異なる。このため、本研究では、これまでに開発してきた計測システムを高度化し、様々な励起条件（磁場強度や周波数）での磁化特性を測定することにより、細胞結合時の磁気マーカーの詳細な特性を実験的に明らかにする。

使用したMNPサンプルとして、代表的な磁気マーカーであるResovist（富士フィルムRIファーマ）について、溶媒を水（液相）、グリセリン[glycerol]（半固相）、石膏[gypsum]（固相）と変更してヒステリシスループの測定を行い、磁気ナノ粒子の粒径分布および溶媒の粘性が磁気特性に及ぼす影響について検討を行った。そのほか、Resovistを磁気分画したMNPサンプルについても検討を行った。

図1に交流ヒステリシスループの測定システムを、また、図2にその実機を示す。高速A/Dコンバータを用いて励磁コイルの電流は系および検出コイルの時間波形を得ている。得られた時間波形について、コンピュータ上で高速フーリエ変換することで交流磁化率を計算することで高調波解析ができる。また、励磁回路を共振回路として、大電流の正弦波電流（30 App程度）を流せるようにしている。

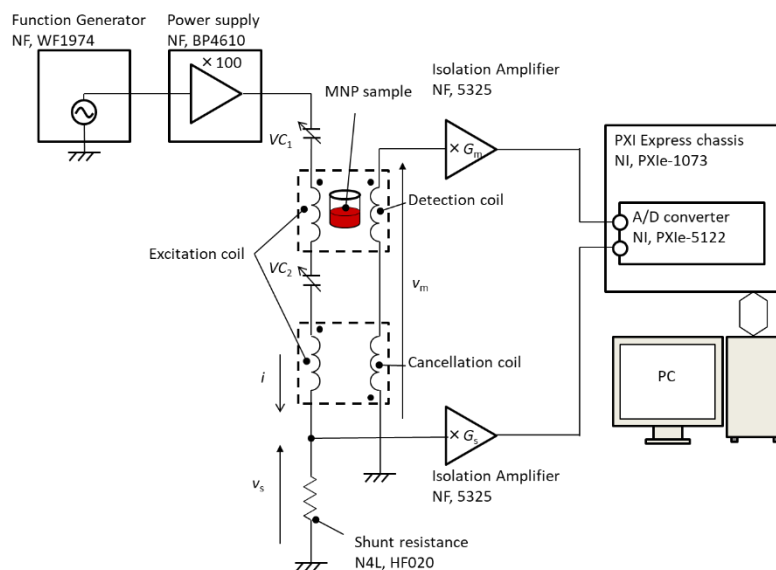


図1 交流ヒステリシスループシステム

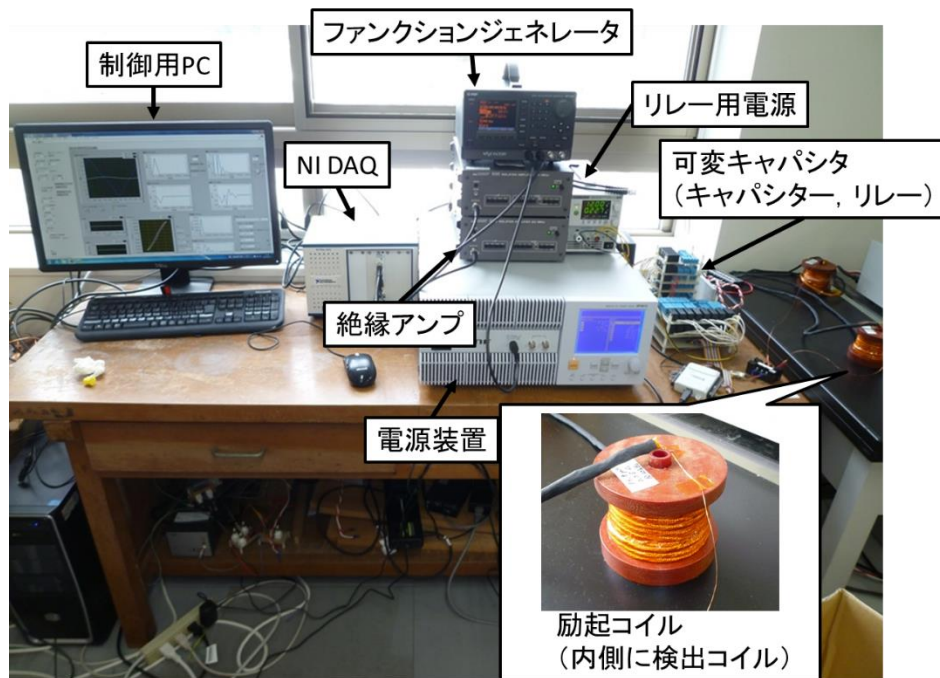


図2 交流ヒステリシスループシステムの実機

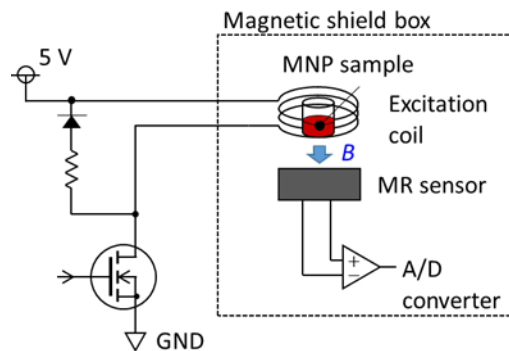


図3 磁気緩和計測システム

図3に磁気緩和計測システムを示す。なお、Resovistを水で希釈した液相サンプルと石膏(Gypsum)で固相化した固相サンプルを用意した。まず、励磁コイルによりサンプルに80 mTを印加して磁化し、十分時間がたった後励磁を切った。その直後より磁気ナノ粒子から発生している磁場を磁気抵抗(MR)素子で計測した。MR素子より出力される電圧を増幅し、A/Dコンバータでデータを収集した。

(2) マルチセンサ計測によるMPIシステムの構築のための基礎検討

従来の研究では検出コイル(磁気センサ)1個を用いて磁気マーカーの2次元位置検出を可能とってきた。しかしながら、体内診断に適用するためには3次元的位置検出が必要である。このため、センサをアレイ化して計測して、様々な場所・方向の磁気データを同時に取得することが可能、すなわち、3次元的位置検出が可能となる。センサアレイ計測によるMPIシステムの構築を目指し、本研究では、その基礎的検討として検出コイルを2つとしたMPIシステムの構築を行い、3次元的位置検出ができるか否か検討を行った。

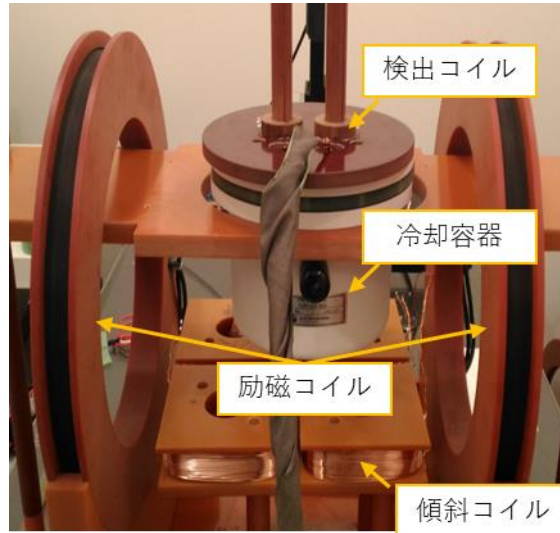


図4 マルチチャンネルMPI 検証用システム

図4に構築したマルチチャンネルMPI 検証用システムを示す。両側に励磁コイルがあり、その中心部に均一の交流磁界を生成する。下には傾斜コイルがあり、これにより直流の傾斜磁場を生成する。直流の傾斜磁場が零磁場になるところからのみ、磁気ナノ粒子から高調波信号が現れるため、この高調波磁場信号を複数の検出コイルで検出することにより、磁気ナノ粒子がどこにあるか推定することができる。検出コイルは冷却容器内にあり、検出コイルを液体窒素で冷却することにより、検出コイルのもつ熱雑音を抑制し、高感度化を計っている。

4. 研究成果

(1) 細胞に結合した磁気マーカーの磁気特性の解明

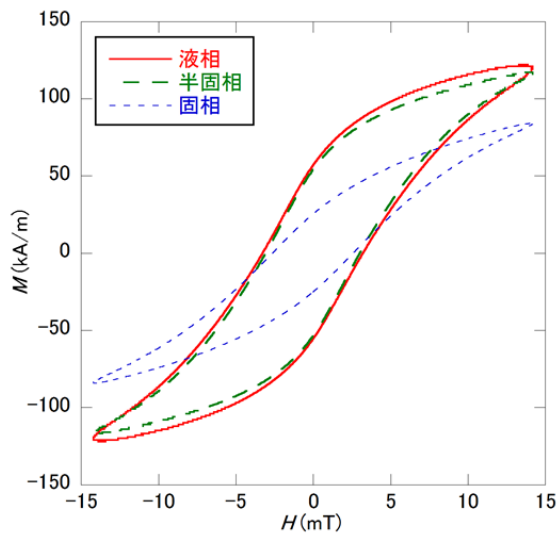


図5 Resovist MNP サンプルのヒステリシスループ (20 kHz)

図5に液相、半固相、および固相の Resovist のヒステリシスループの測定結果を示す。図5に示す通り、粘性が高いほどヒステリシスループの開きが小さくなり、かつ、磁化の最大値も小さくなっていることがわかる。これは、粘性が高くなるほどブラウン緩和の影響がなくなることから説明ができる。

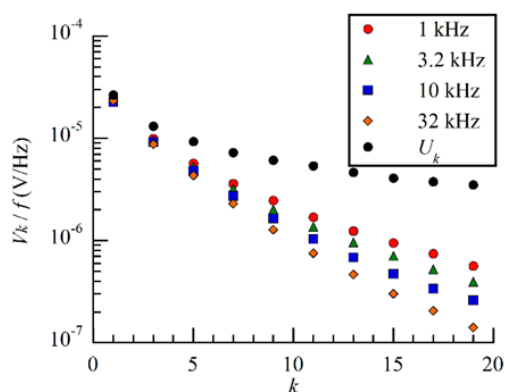


図 6 Resovist 固相サンプルの磁界振幅 21mT で励磁した時の高調波スペクトル

図 6 に励磁周波数を 1~32 kHz と変化させたときの固相 Resovist サンプルを磁界振幅 21mT の交流磁界で励磁した時の高調波スペクトルの測定結果を示す。なお、 U_k は極低周波（直流）の場合の高調波をシミュレーションで解析した結果を示している。図より、基本波周波数が大きいほど、高調波の減衰が大きいことがわかる。また、本研究において、交流磁界で励起した時の高調波スペクトルは、基本波周波数と U_k の関数で表されることを見出した。

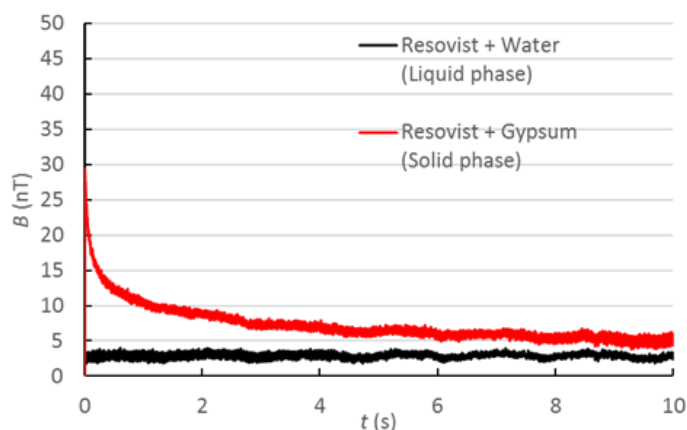


図 7 Resovist MNP サンプルの磁気緩和計測結果

図 7 に、Resovist の液相および固相サンプルの磁気緩和測定結果を示す。液相サンプルは、ブラウン緩和およびネール緩和によって急速に磁気緩和するが、固相サンプルはネール緩和のみによって磁気緩和するため、ゆっくりと磁気緩和する。この特徴を用いれば、磁気ナノ粒子が血液中にあるのか、あるいは細胞と結合しているのかが区別がつくことを示唆している。このように、液相と固相サンプルとで磁気緩和の時間が異なる一方、液相、固相サンプルいずれも十分な時間がたつといずれも磁化が消失することがわかる。

(2) マルチセンサ計測による MPI システムの構築のための基礎検討

図 8 に、逆問題解析を行ってサンプル位置を推定した結果を示す。なお、図では、グリセリンで半固相化した Resovist サンプル (10 $\mu\text{g}/150 \mu\text{l}$) 2 つを、 x 軸、 y 軸方向、 z 軸方向にそれぞれ 15 mm 離れた時の磁気計測結果を示しており、実際にサンプルを置いている位置を丸印で示している。図より、開発したマルチチャンネル MPI システムによってサンプル位置を深さまで含めて正しく推定できていることがわかる。

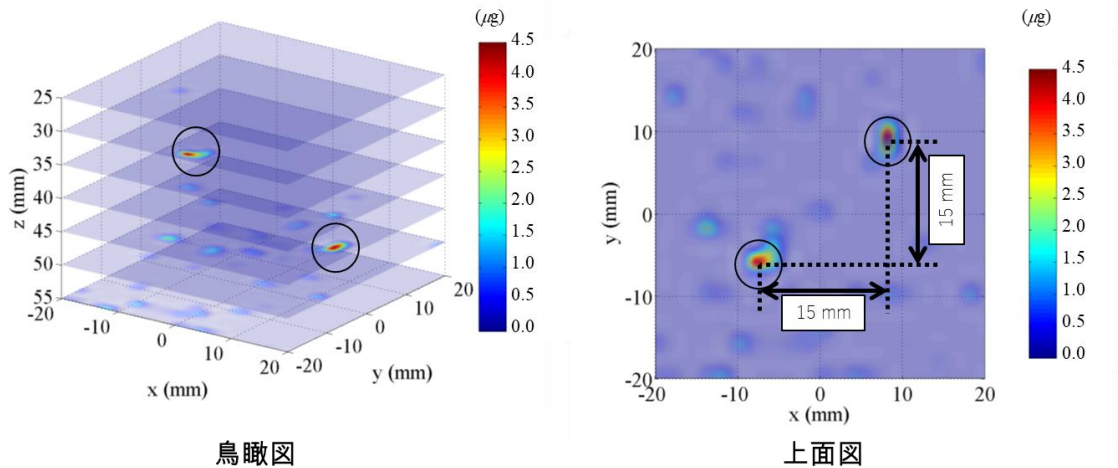


図8 マルチチャンネルMPIシステムを用いた位置推定結果

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

- ① T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, "Relationship between harmonic spectra and coercive field of immobilized magnetic nanoparticles," Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, vol. 56, no. 2, 025001-1-7, 2017
DOI: 10.7567/JJAP.56.025001
- ② T. Sasayama, Y. Tsujita, M. Morishita, M. Muta, T. Yoshida, and K. Enpuku, "Three-dimensional magnetic nanoparticle imaging using small field gradient and multiple pickup coils," Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 査読有, vol. 427, no. 1, 143-149, 2017
DOI: 10.1016/j.jmmm.2016.10.107
- ③ 笹山 瑛由、吉田 敬、圓福 敬二、磁気ナノ粒子の磁気特性測定およびその応用、電気学会全国大会講演論文集、査読無、S20(25)-S20(28)、2019

[学会発表] (計6件)

- ① 笹山 瑛由、吉田 敬、圓福 敬二、磁気ナノ粒子の交流磁化特性の磁界強度および周波数依存性、日本磁気学会学術講演大会、2016
- ② T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, Harmonic Signals of Immobilized Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging, International Workshop on Magnetic Bio-Sensing, 2016
- ③ T. Sasayama, A.L. Elrefai, T. Yoshida, and K. Enpuku, Relaxation Measurement System for Magnetic Nanoparticles, International Workshop on Magnetic Bio-Sensing, 2017
- ④ 笹山 瑛由、A. L. Elrefai, 吉田 敬、圓福 敬二、磁気ナノ粒子の磁気緩和計測システムの開発、電気学会全国大会、2018
- ⑤ Teruyoshi Sasayama, Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku, Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging, ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 2018
- ⑥ 笹山 瑛由、吉田 敬、圓福 敬二、磁気ナノ粒子の磁気特性測定およびその応用、電気学会全国大会、2019

[その他]

ホームページ: <http://www.sc.kyushu-u.ac.jp/~enlab/sasayama/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。