

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K03991

研究課題名(和文) ガンの温熱療法への応用を目的とした磁性ナノ粒子の自己配列化と発熱特性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the self-organization and heat generation of magnetic nanoparticles for hyperthermia application

研究代表者

森本 久雄 (Morimoto, Hisao)

東洋大学・理工学部・教授

研究者番号：00385957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ガンの温熱療法への応用を目的として高周波交流磁場中における強磁性ナノ粒子の自己配列化および発熱をコンピュータシミュレーションと実験により解析した。外部磁場中において強磁性ナノ粒子は自己配列化してクラスターを形成するが、粒子の発熱効率はそれらクラスターの構造に応じて変化することがわかった。クラスター構造および粒子発熱量が外部磁場強度や粒子の充填率などの実験条件に対してどのように変化するかを明らかにするとともに、粒子のクラスター構造が発熱量におよぼす効果を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、交流磁場中における強磁性ナノ粒子の発熱を利用したガンの温熱療法に関する研究が数多く行われているが、それらの多くは粒子個々の機能をより高めることによってガン治療の効率化を図ろうとするものである。一方、本研究では粒子集団の振る舞いに着目し、強磁性ナノ粒子の自己組織化が粒子の発熱効率におよぼす効果を解析した。本研究成果は従来研究にて開発された様々な新規磁性ナノ粒子にももちろん適用可能であり、粒子個々の機能と集団としての機能を組み合わせることによって温熱治療のさらなる効率化、さらにはナノ粒子を利用した新たなガン治療法の開発に繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, the self-organization and the heat generation of ferromagnetic nanoparticles subjected to a radio frequency alternating magnetic field were investigated numerically and experimentally aimed at application to magnetic hyperthermia for cancer therapy. It was found that ferromagnetic nanoparticles formed clusters under an ac magnetic field and the heat generation efficiency of the nanoparticles was varied depending on the cluster structures. The dependence of the cluster structures and the amount of heat generated by the nanoparticles on the experimental parameters such as the amplitude of the ac magnetic field and the volume fraction of the nanoparticles was analyzed and the effect of the cluster formation on the heat generation efficiency of the nanoparticles was clarified.

研究分野：複雑流体，ソフトマター科学，バイオ・ナノ融合科学技術

キーワード：磁性ナノ粒子 温熱療法 自己配列化 交流磁場

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

一般にガン細胞は 43 °C 程度まで加熱すると死滅することが知られている。近年、高周波交流磁場中における強磁性ナノ粒子の磁気緩和過程に起因した発熱をガン治療、いわゆる温熱療法に応用しようとする研究が盛んに行われている [例えば, N. D. Thorat *et al.*, ACS Biomater. Sci. Eng. **3**, 1332 (2017); Y. Qu *et al.*, ACS Appl. Mater. Interfaces **6**, 16867 (2014); K. H. Bae *et al.*, ACS Nano **6**, 5266 (2012) など]。ガン細胞を加熱する手法は他にも提案されているが、強磁性ナノ粒子は極めて微小な「熱源」であり、ガン細胞のみを選択的に加熱可能であること [M. Creixell *et al.*, ACS Nano **5**, 7124 (2011)]、また強磁性ナノ粒子は外部磁場による運動・位置制御が出来るため [A. Aki *et al.*, J. Appl. Phys. **104**, 094509 (2008); H. Morimoto *et al.*, Phys. Rev. E **78**, 021403 (2008)]、粒子を外部磁場によって容易に患部へ移動させることが可能であるなど多くの利点がある。一方、磁性ナノ粒子は磁気的な粒子間相互作用によって配列化し、様々な自己組織化構造を形成することが知られている [例えば, Q. Zhang *et al.*, Nano Lett. **13**, 1770 (2013); J. Ku *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **133**, 838 (2011); Y. Lalatonne *et al.*, Nat. Mater. **3**, 121 (2004) など]。最近、磁性粒子の配列化によって粒子の発熱効率が大きく変化するとの報告がなされた [D. Serantes *et al.*, J. Phys. Chem. C **118**, 5927 (2014)]。複数の磁性ナノ粒子が配列化した際の交流磁場中における磁気緩和過程は単一粒子のそれと比べて複雑であり、配列化が発熱量におよぼす影響についてさらなる詳細な解析が必要である。また粒子の配列化と発熱量の関係を明らかにすることは温熱療法においてガン組織の温度上昇量を正確に見積もるためにも極めて重要である。現在多くの研究者によってナノ粒子個々の発熱効率を向上する研究が行われている [例えば, R. Das *et al.*, J. Phys. Chem. C **120**, 10086 (2016); S. Liébana-Viñas *et al.*, RSC Adv. **6**, 72918 (2016); H. Mamiya, J. Nanomater. **2013**, 752973 (2013) など]、それら粒子が形成する自己組織化構造によっては発熱量が低下することも起こり得る。また逆に粒子を適切に配列化することによってさらに発熱効率を向上させることも可能であると考えられる。このように、交流磁場中における自己組織化した強磁性ナノ粒子の磁気緩和過程および発熱現象、特に自己組織化構造と発熱量の関係解明はいまだ未解決の学術的問題であり、これは強磁性ナノ粒子を用いたガンの温熱療法の効率化・最適化という実用的な観点からも重要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、ガンの温熱療法への応用を目的として交流磁場中における強磁性ナノ粒子の自己組織化および発熱現象をコンピュータシミュレーションおよび実験により解析し、ナノ粒子の自己組織化が発熱量におよぼす効果を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) コンピュータシミュレーション解析

ブラウン動力学シミュレーションにより、交流磁場中における強磁性ナノ粒子の自己組織化および磁気緩和過程を解析した。ここで磁性ナノ粒子は球形かつ単磁区であるとした。また磁気モーメントは粒子に固定されており、粒子自体の回転によって磁気モーメントが回転するものとした。粒子は液体に分散されており、その並進・回転運動をランジュバン方程式でモデル化した。粒子のサイズ、濃度、磁場の強度および周波数など各種条件を変化させ、この時形成される自己組織化構造を解析した。さらに粒子の発熱量を磁化のヒステリシスループの面積から計算し、粒子の自己組織化構造と発熱量の関係を解析した。

#### (2) 強磁性ナノ粒子のクラスター形成の観察

平均粒径 40 nm の鉄ナノ粒子を対象に外部磁場中における粒子の自己組織化クラスター形成を電子顕微鏡および光学顕微鏡により観察した。実験に際して粒子は界面活性剤を用いて水に分散させた。電子顕微鏡による観察では、粒子が分散した溶液を基盤上に滴下し、これにコイルを用いて交流または直流・交流複合磁場を印加した。溶媒が蒸発した後に基板上的ナノ粒子を走査型電子顕微鏡 (SEM) により観察した。光学顕微鏡を用いた観察では、粒子が分散した溶液を二枚の基板間に封入し、高周波交流磁場を発生するコイル内に設置した。磁場の影響を受けないようコイルから十分離れた位置から長距離顕微鏡を用いてクラスター構造を観察した。なお、前述の通り本実験ではナノ粒子は高周波交流磁場を印加するコイル内にあり、磁場中のナノ粒子のクラスター構造はコイルの隙間から観察した。粒子の充填率、交流磁場の振幅および直流磁場の強度を変化させ、その際のクラスター構造の変化を観察した。ナノ粒子は外部磁場中において鎖状構造を形成するが、画像解析によりクラスターの長さ、幅、アスペクト比の分布を求め、これらの前述実験条件依存性を解析した。

#### (3) 強磁性ナノ粒子の発熱量評価

前項 (2) で使用した鉄ナノ粒子分散溶液を対象に高周波交流磁場中における粒子の発熱量を評価した。ナノ粒子分散溶液を円筒状の容器に封入し、これに前項 (2) のクラスター観察実

験で使用したコイルを用いて交流または直流・交流複合磁場を印加した。溶液の温度上昇を測定し、これより粒子の単位時間・単位質量当たりの発熱量（SAR：Specific Absorption Rate）を評価した。粒子の充填率，交流磁場の振幅および直流磁場の強度を変化させ，発熱量のこれらパラメータ依存性を解析した。さらに前項（2）の実験結果と比較し，ナノ粒子のクラスター形成が発熱量におよぼす効果を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) ブラウン動力学シミュレーションによると，ナノ粒子の磁気モーメントの増大にともなって粒子間の磁氣的相互作用が強くなり，粒子はループ状に配列化されるようになる。このとき各粒子の磁気モーメントはループに沿った方向を向いており，系全体の磁気モーメントはほぼゼロになる。これに高周波交流磁場を印加すると，磁場の振幅が小さい場合には粒子はループ構造を維持し磁気ステリシスはほとんどみられない。しかしながら振幅が十分大きくなるとそれらループ構造が崩壊するため，磁気ヒステリシスが明確に現れるようになる。直流・交流複合磁場を印加した場合，交流磁場の振幅が小さくとも直流磁場の強度がループ構造を崩壊させるほど十分高ければ磁気ヒステリシスが現れる。すなわちある条件下では，直流磁場の印加によって系の発熱量を増大させることが可能であることがわかった。

粒子が水に分散している場合，疎水性相互作用が磁氣的相互作用に比べて非常に強いことからナノ粒子は無磁場においてループ構造よりも等方的な凝集体を形成するものと考えられる。数値シミュレーションへの疎水性効果の導入は今後の課題である。

(2) 走査型電子顕微鏡（SEM）および光学顕微鏡を用いて粒子の自己組織化クラスター構造を観察したところ，無磁場，直流磁場，交流磁場，および直流・交流複合磁場の各条件に応じて粒子のクラスター構造およびそのサイズに変化がみられた。図 1 および図 2 に自己組織化クラスター構造の光学顕微鏡観察画像を示す。磁場強度が十分大きい場合には，光学顕微鏡でも十分観察可能なサイズの鎖状クラスターが磁場と平行に形成された。本研究では，画像解析によりそれら鎖状クラスターの長さおよび幅の平均値を評価し，これらをナノ粒子の平均粒径で規格化したものをそれぞれ， $L$ ， $W$  と定義した。光学顕微鏡観察実験により得られた  $L$  と  $W$  の交流磁場の振幅  $H_{ac}$  および直流磁場の強度  $H_{dc}$  依存性を図 3 に示す。交流磁場のみを印加した場合，磁場の振幅が増加するにしたがってクラスターは長くなったが，本実験条件ではクラスターの幅に大きな変化はみられなかった。直流・交流複合磁場を印加した場合，直流磁場の強度が増加するとクラスターの長さがわずかに増加する傾向がみられた（図 2 および図 3b 参照）。

(3) 強磁性ナノ粒子の単位時間・単位質量当たりの発熱量（SAR：Specific Absorption Rate）の交流磁場の振幅  $H_{ac}$  および直流磁場強度  $H_{dc}$  依存性を図 4 に示す。交流磁場の振幅が増加するにともない，粒子の発熱量が上昇していることがわかる。また，直流・交流複合磁場を印加した場合，交流磁場のみを印加した場合に比べて発熱量は増加し（図 4a 参照），直流磁場の強度が増すにしたがって発熱量がわずかに増加する傾向がみられた（図 4b 参照）。直流・交流複合磁場中では直流磁場強度が増加するにしたがってクラスターの長さも増加しており（図 3b 参照），クラスター長さの増大に起因して粒子の発熱量が増加したものと考えられる。

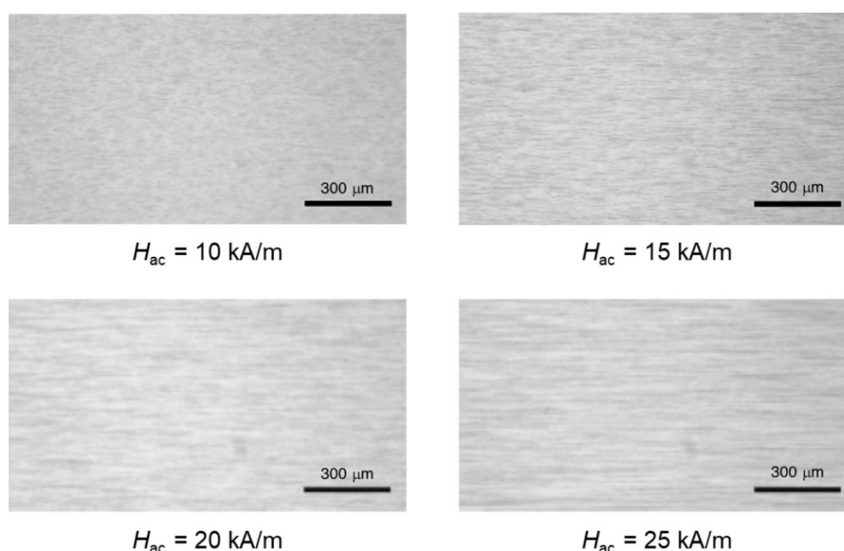


図 1. 交流磁場中において強磁性ナノ粒子が形成する自己組織化クラスター構造の交流磁場の振幅  $H_{ac}$  依存性（充填率 0.0025%，交流磁場の周波数 0.3 MHz）。

一方、粒子の充填率を増加した場合、交流磁場中において鎖状クラスターの長さが増加するのに対して発熱量は減少するという結果が得られた。充填率が大きくなるとクラスターが長くなるだけでなくクラスターの平均間隔が減少することから、クラスター間の磁氣的相互作用が粒子の発熱量に影響をおよぼした可能性がある。しかしながらこのことについては今後のより詳細な解析が必要である。

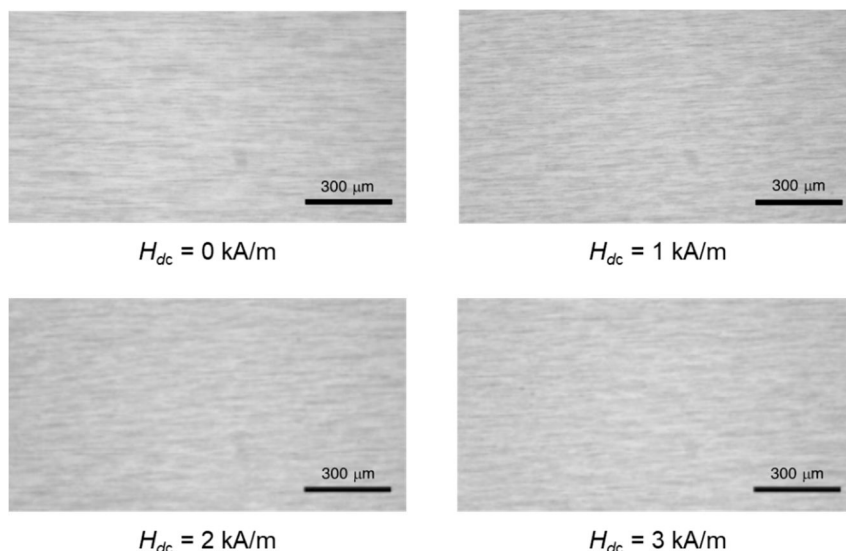


図 2. 直流・交流複合磁場中において強磁性ナノ粒子が形成する自己組織化クラスター構造の直流磁場強度  $H_{dc}$  依存性 (充填率 0.0025%, 交流磁場の振幅 20 kA/m, 周波数 0.3 MHz).

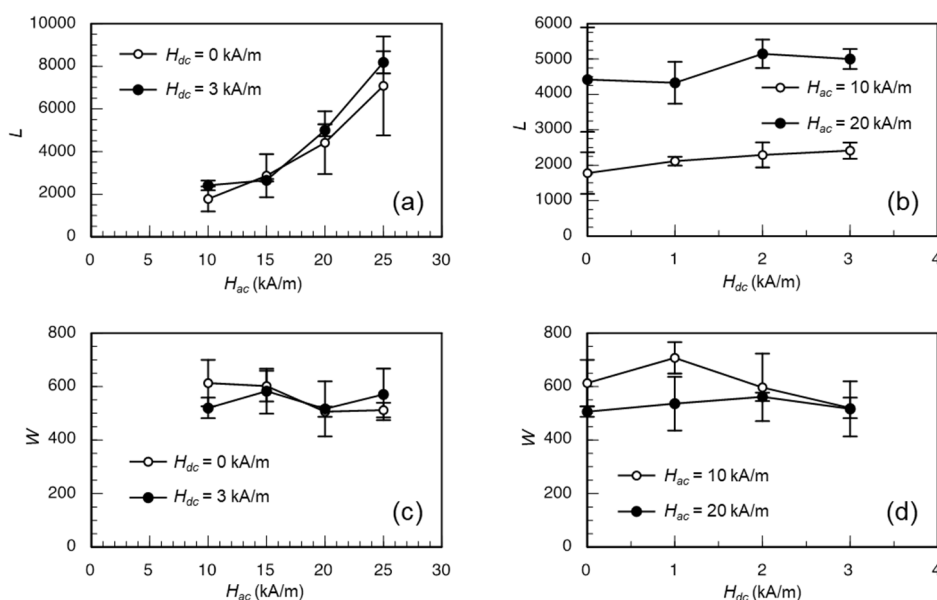


図 3. 鎖状クラスターの平均規格化長さ  $L$  および平均規格化幅  $W$  の交流磁場の振幅  $H_{ac}$  および直流磁場強度  $H_{dc}$  依存性 (充填率 0.0025%, 交流磁場の周波数 0.3 MHz).

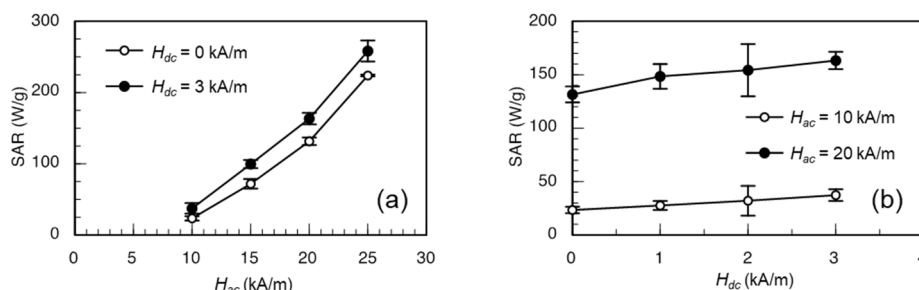


図 4. 強磁性ナノ粒子の単位時間・単位質量当たりの発熱量 (SAR) の交流磁場の振幅  $H_{ac}$  および直流磁場強度  $H_{dc}$  依存性 (充填率 0.0025%, 交流磁場の周波数 0.3 MHz).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ukai Tomofumi, Dong Jun, Maekawa Toru, Morimoto Hisao	4. 巻 10
2. 論文標題 Nonequilibrium cluster structures formed in a thin magnetorheological fluid layer subjected to a dc magnetic field	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 055012 ~ 055012
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5144574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件/うち国際学会 11件）

1. 発表者名 M. Suzuki, T. Mizuki, T. Maekawa and H. Morimoto
2. 発表標題 Enzymatic activity and thermostability of $\alpha$ -amylase used as a cross-linker for the creation of ferromagnetic nanoparticle clusters
3. 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Karube, M. Suzuki, T. Mizuki, T. Maekawa and H. Morimoto
2. 発表標題 Immobilization of $\alpha$ -amylase on ferromagnetic colloidal particles and its enzymatic activity under an ac/dc combined magnetic field
3. 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Hamada, T. Ukai and H. Morimoto
2. 発表標題 Two-dimensional percolation in a thin magnetorheological fluid layer induced by an external dc magnetic field
3. 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 A. B. Salah, T. Ukai, S. Kurosu, H. Morimoto and T. Maekawa
2 . 発表標題 Active control of cluster patterns formed by magnetic particles in a fluctuating magnetic field
3 . 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 T. Ukai, Y. Hamada, T. Maekawa and H. Morimoto
2 . 発表標題 Clusters formed by superparamagnetic colloidal particles in a thin magnetorheological fluid layer induced by a dc magnetic field
3 . 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Kurosu, H. Morimoto, K. Takahashi and T. Maekawa
2 . 発表標題 Controlled pattern formation consisting of fullerene on a substrate via the coffee-ring effect
3 . 学会等名 An International Conference on Colloid & Surface Science (OKINAWA COLLOIDS 2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 M. Karube, M. Suzuki, T. Mizuki, T. Ukai, T. Maekawa and H. Morimoto
2 . 発表標題 Cluster formation and enzymatic activity of enzyme/ferromagnetic particle hybrids under an ac/dc combined magnetic field
3 . 学会等名 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Kurosu, H. Morimoto, G. Takase, T. Masuda and T. Maekawa
2 . 発表標題 Formation of concentric patterns composed of fullerene nano-fibres via convective self-assembly
3 . 学会等名 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Kawamata, M. Suzuki, T. Mizuki, T. Maekawa and H. Morimoto
2 . 発表標題 PCR utilizing the photothermal effect of carbon-encapsulated iron nanoparticles
3 . 学会等名 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 M. Suzuki, T. Mizuki, T. Maekawa and H. Morimoto
2 . 発表標題 Nanostructures composed of enzyme and ferromagnetic nanoparticles, and their enzymatic activity under external magnetic fields
3 . 学会等名 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Ukai, Y. Hamada, T. Maekawa and H. Morimoto
2 . 発表標題 Structures formed via self-assembly in a superparamagnetic colloidal suspension subjected to an external magnetic field
3 . 学会等名 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Morimoto
2. 発表標題 Activation of enzymes utilizing magnetic particles
3. 学会等名 Workshop "New Opportunities for Interdisciplinary Research in BIO-NANO-SCIENCE", Politehnica University of Timisoara (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織			
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)		備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関