

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04170

研究課題名(和文) 磁気分画法による磁気ナノ粒子の高性能化と医療用磁気粒子イメージングへの展開

研究課題名(英文) Improvement in magnetic properties of magnetic nanoparticles using magnetic fractionation and their application to magnetic particle imaging

研究代表者

吉田 敬 (Yoshida, Takashi)

九州大学・システム情報科学研究院・教授

研究者番号：30380588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、申請者がこれまで開発してきた磁気ナノ粒子の磁気特性評価法と磁気分画法を高度化させ、磁気ナノ粒子の磁気特性の性能向上を実現した。これにより、医療応用が期待されている磁気粒子イメージングにおいて、従来の磁気ナノ粒子サンプルと比べ3倍程度の磁化信号の改善を行うことに成功した。

次に、磁気ナノ粒子と特定のターゲットとの結合の有無を模擬するため、磁気分画を行った磁気ナノ粒子の液相および固相磁気ナノ粒子サンプルを用いて、両者の識別実験を行い、高感度かつ両者の識別が可能な三次元磁気粒子イメージングが実現可能であること明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、磁気ナノ粒子の磁気分画技術を開発し、磁気ナノ粒子の高性能化を達成し、高感度な磁気粒子イメージングシステムの開発に成功した。これにより、新しい医療画像診断が可能となるばかりでなく、先端医療技術の発展に大きく貢献できる。

また、本研究で確立した磁気分画技術は、磁気ナノ粒子用いた他の医療・バイオ応用(磁気的免疫検査、磁気ハイパーサーミア等)の高感度化にも展開可能である。

研究成果の概要(英文)：In this project, we first realized improvement in magnetic properties of magnetic nanoparticles by using magnetic fractionation method. As a result, magnetization signal, that is used as detection signal in magnetic particles imaging, could be enhanced by a factor of 3 times.

Then, we experimentally demonstrated that mobility of the magnetic nanoparticles samples could be identified and the 3D spatial distribution of these samples could be imaged. This experiment simulates the case when some magnetic nanoparticles are bound to the target of interest and the rest are not bound to the target.

研究分野：計測工学

キーワード：磁気ナノ粒子 磁気粒子イメージング 磁気分画

## 1. 研究開始当初の背景

体内に集積させた磁性ナノ粒子の磁化信号を検出し画像化する「磁気粒子イメージング」が新しい医療画像診断技術として注目されている。高分子被覆した磁性ナノ粒子は、安全かつ簡単に使用できる点に加え、他のナノ粒子(光学、放射性同位体)には無い多くの機能を有している。例えば、特定の蛋白質との結合の有無を磁性ナノ粒子の磁気緩和特性の違いを利用することで識別可能となる。このように、磁気粒子イメージングは多くの利点を有するが、その高性能化のためには最適な磁気特性を有し、かつ、均一性の高い磁気ナノ粒子が必要である。しかしながら、市販の磁気ナノ粒子ではサンプル内で磁気特性が分布しているため、その磁化信号は、理想的な場合の数%程度にすぎない(例えば、Nature, vol. 435, 1214, 2005)。このため、磁性ナノ粒子の高性能化に向けた研究開発が世界的に行われている。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまで開発してきた磁性ナノ粒子の磁気特性評価法と磁気分画法を高度化させ、これまでにない高性能な磁性ナノ粒子を実現する。これを基に、超高感度な磁気粒子イメージングシステムを実現するとともに、イメージング実験を通して本手法の有効性を実証することを目的としている。具体的な目的は以下の通りである。

### (1) 高精度な磁気分画技術の確立および磁性ナノ粒子の高性能化

磁性ナノ粒子の磁気的な粒径をナノメートルレベルで磁気的に分離する高精度な磁気分画技術を確立する。これにより、サンプル中の磁性ナノ粒子の磁気特性の均一化を実現する。また、磁気粒子イメージングに最適な磁気粒径を持ったサンプルを作製(分画)し、磁性ナノ粒子の高性能化を達成する。

### (2) 磁気特性評価

磁気分画によって得られたサンプルの磁気特性の評価を行い、イメージング性能を決定する磁性ナノ粒子の物理パラメータの定量的な評価法を確立する。

### (3) 磁気粒子イメージングシステムの開発と高検出感度化の実証実験

高感度・高空間分解能な三次元磁気粒子イメージングシステムの開発を行う。高性能化した磁性ナノ粒子サンプルを用いた三次元ファントム実験を行い、本手法の有効性を実証する。

## 3. 研究の方法

### (1) 高精度な磁気分画技術の確立および磁性ナノ粒子の高性能化

磁気分画では、外部磁界と磁気カラムによって勾配磁界を生成し、それに捕捉される磁性ナノ粒子(ポジティブ)と、捕捉されない磁性ナノ粒子(ネガティブ)に分離することができる。本研究では、磁界強度を精密に制御するとともに、ポジティブ分離とネガティブ分離の最適な組み合わせにより、磁気的な粒径が均一な、すなわち、磁気特性が揃った粒子だけを持ったサンプルを作製する。また、これにより、磁気粒子イメージングに最適な粒子だけを分離することで、磁性ナノ粒子の高性能化を達成する。

### (2) 磁気特性評価

磁気粒子イメージングにおける磁性ナノ粒子の性能は、粒子の磁気モーメント(磁気的な粒径) ネール磁気緩和、ブラウン磁気緩和によって決定される。これらの定量的な評価を実験、解析の両面から行う。

### (3) 磁気粒子イメージングシステムの開発と高検出感度化の実証実験

高性能化を行った磁性ナノ粒子サンプルの磁気特性に合わせて、システムの構成要素である交流励起磁界、直流傾斜磁界システム、磁気検出システムを新たに開発する。これにより、超高感度検出を可能とする三次元イメージングシステムを開発する。また、磁性ナノ粒子と特定のターゲットとの結合の有無の識別を模擬した、液相・固相磁性ナノ粒子サンプル識別三次元磁気粒子イメージング実験を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 高精度な磁気分画技術の確立および磁性ナノ粒子の高性能化

1.1 分画する際の磁界(以下、分画磁界)を変化させることで、磁気カラムに補足される磁性ナノ粒子(ポジティブ粒子)と補足されない磁性ナノ粒子(ネガティブ粒子)の平均粒径がコントロールできることを明らかにした。

1.2 分画磁界を変化させ、組み合わせることで粒径分布の狭い、均一な磁性ナノ粒子を分画できることを明らかにした。すなわち、1回目の磁気分画(分画磁界 B1)でポジティブ粒子をとりだし、次の磁気分画では、分画磁界を B2 (B1 < B2) とし、ネガティブ粒子を取り出すことでより磁気特性の揃った磁性ナノ粒子をオリジナルのサンプルから分離できることを実験により明らかにした。

1.3 磁気分画して得られた磁性ナノ粒子サンプルを用いて、磁気粒子イメージングで信号として用いられる、磁性ナノ粒子の第三高調波磁化を測定した。磁気分画を行ったサンプルでは、

オリジナルの磁気ナノ粒子サンプルと比較して、3 倍程度の磁化信号が得られることを確認した。( 図 1 )

### ( 2 ) 磁気特性評価

磁気粒子イメージングにおける磁性ナノ粒子の性能は、粒子の磁気モーメント( 磁気的な粒径 )、ネール磁気緩和、ブラウン磁気緩和によって決定される。これらのパラメータが、磁気粒子イメージングにおいて検出信号となる磁性ナノ粒子の交流磁化信号に及ぼす影響を明らかにした。図 2 は、液中磁性ナノ粒子サンプルと固相磁性ナノ粒子サンプルの交流磁化を比較したものである。液相・固相サンプルで交流磁化が異なっていることがわかる。また、本研究では、固相サンプルでも、磁化容易軸が交流励起磁界に対して並行な場合とランダムな方向を向いている場合とで、交流磁化が異なっていることを明らかにした。

### ( 3 ) 磁気粒子イメージングシステムの開発と高検出感度化の実証実験

磁気ナノ粒子は体内診断で用いられるため、体内の磁気ナノ粒子の磁化挙動( 磁化信号の大きさ )は、粘度や、磁気ナノ粒子自身が物理的に回転できるかに影響される可能性がある。そこで、本年度はこれらの磁気ナノ粒子サンプルの磁化挙動の粘度依存性を実験およびマイクロマグネティックスを用いたシミュレーションにより明らかにした。さらには、磁気ナノ粒子が特定のターゲットと結合した場合を想定し、磁気分画を行った固相・液中磁性ナノ粒子の交流励起磁界や直流傾斜磁界の関係を明らかにするとともに、両者の磁化特性のモデル化を行い、実験により高感度かつ両者の識別が可能なる三次元磁気粒子イメージングが実現可能であること明らかにした。( 図 3 )しかし、現状では、両者の推定精度が課題である。第三・第五高調波磁化信号を用いた推定( イメージング )を行ったが、使用する磁化信号と識別の精度の関係を明らかにする必要があると考えられる。

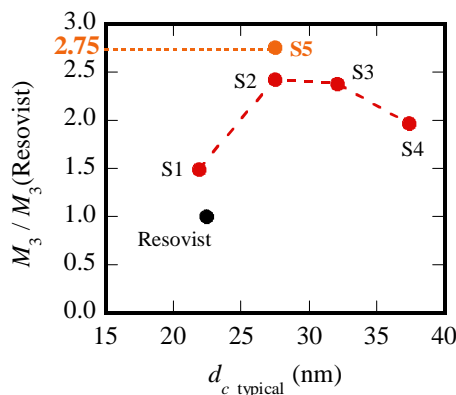


図 1 磁気分画を行った磁性ナノ粒子サンプルの平均直径と第三高調波磁化信号の関係

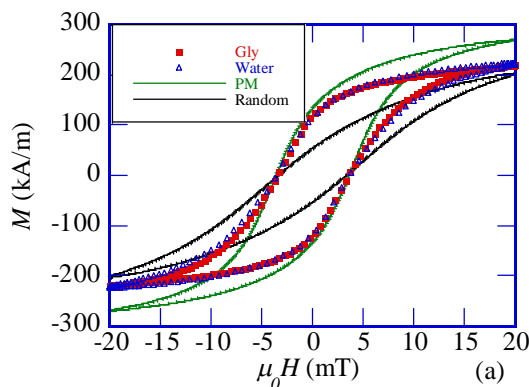


図 2 液中・固相磁性ナノ粒子サンプルの M-H カーブの比較( Gly: 溶媒がグリセロールの液相サンプル, Water: 溶媒が水の液相サンプル, PM: 磁化容易軸が交流励起磁界と平行の固相サンプル, Random: 磁化容易軸がランダムな方向を向いている固相サンプル )

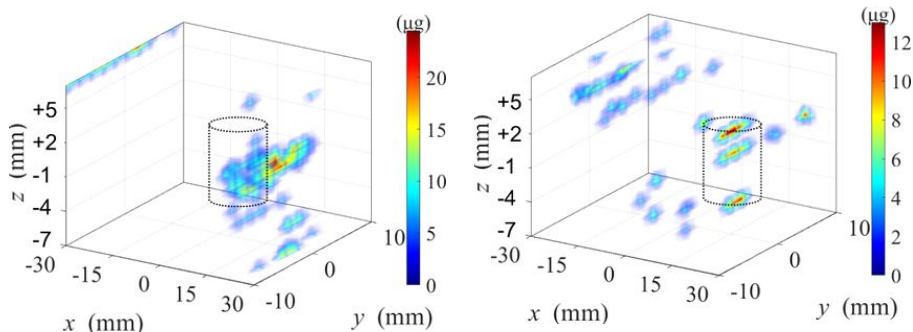


図 3 液中・固相の状態識別を可能とする三次元磁気粒子イメージング画像( 左図は液相サンプルの三次元分布推定イメージング, 右図は固相サンプルの三次元分布推定イメージング )

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shohei Hamanaga, Takashi Yoshida, Teruyoshi Sasayama, Ahmed L. Elrefai, and Keiji Enpuku	4. 巻 58
2. 論文標題 Three-dimensional detection of magnetic nanoparticles using a field-free line with weak field gradient and multiple pickup coils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 61001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab1950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhongzhou Du, Yi Sun, Oji Higashi, Keiji Enpuku and Takashi Yoshida	4. 巻 58
2. 論文標題 Empirical expression for harmonics of AC magnetization of magnetic nanoparticles with core size distribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 97003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab3b7d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku	4. 巻 491
2. 論文標題 Effect of viscosity on harmonics signals of magnetic nanoparticles for thermometry application	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 165480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmmm.2019.165480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhongzhou Du, Yi Sun, Oji Higashi, Yuki Noguchi, Keiji Enpuku, Sebastian Draack, Klaas-Julian Janssen, Tamara Kahmann, Jing Zhong, Thilo Viereck, Frank Ludwig, and Takashi Yoshida	4. 巻 59
2. 論文標題 Effect of core size distribution on magnetic nanoparticle harmonics for thermometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 10904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab5c9b	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 該当する

1. 著者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku	4. 巻 505
2. 論文標題 Two-dimensional magnetic nanoparticle imaging using multiple magnetic sensors based on amplitude modulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 166765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmmm.2020.166765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keiji Enpuku, Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, Tamara Kahmann, Jing Zhong, Thilo Viereck, and Frank Ludwig	4. 巻 127
2. 論文標題 Estimation of the effective magnetic anisotropy constant of multi-core based magnetic nanoparticles from the temperature dependence of the coercive field	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 133903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5144713	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Elrefai Ahmed L., Yoshida Takashi, Enpuku Keiji	4. 巻 507
2. 論文標題 Viscosity Dependent Amplitude and Phase of Harmonic Signals of Magnetic Nanoparticles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 166809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmmm.2020.166809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahmed L. Elrefai, Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji. Enpuku	4. 巻 57
2. 論文標題 Empirical expression for DC magnetization curve of immobilized magnetic nanoparticles for use in biomedical applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 23002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5004725	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takashi Yoshida, Takuru Nakamura, Oji Higashi, and Keiji Enpuku	4. 巻 57
2. 論文標題 Magnetic fractionation and characterization of magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 080302-1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.57.080302	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 -

1. 著者名 Takashi Yoshida, Takuru Nakamura, Oji Higashi, Keiji Enpuku	4. 巻 471
2. 論文標題 Effect of viscosity on the AC magnetization of magnetic nanoparticles under different AC excitation fields	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 334-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmmm.2018.09.127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku	4. 巻 474
2. 論文標題 Magnetic parameters evaluation of magnetic nanoparticles for use in biomedical applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetism and Magnetic Materials	6. 最初と最後の頁 522-527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmmm.2018.11.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件(うち招待講演 2件/うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, and Keiji Enpuku
2. 発表標題 Viscosity-independent method for thermometry based on harmonic signals of Magnetic Nano Particles
3. 学会等名 The Joint European Magnetic Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Spatial distribution imaging of magnetic nanoparticles using pickup coil array
3. 学会等名 The Joint European Magnetic Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhongzhou Du, Yi Sun, Oji Higashi, Yuya Fusayasu, Keiji Enpuku, and Takashi Yoshida
2. 発表標題 Phase of Higher Harmonic of magnetic nanoparticles' magnetization under low frequency magnetic field
3. 学会等名 The Joint European Magnetic Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東大路、野口裕希、吉田敬、圓福敬二
2. 発表標題 MPIにおける未結合粒子と結合粒子の識別手法の開発
3. 学会等名 第43回日本磁気学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口裕希、東大路、吉田敬、圓福敬二
2. 発表標題 磁気粒子イメージングにおける液相・固相サンプル識別法の開発
3. 学会等名 電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 2D Imaging of Magnetic Nanoparticles using Multiple Pickup Coils and Amplitude Modulation
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Biosensing (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Yoshida, Oji Higashi, Yuki Noguchi, and Keiji Enpuku
2. 発表標題 Development of Identification Method of Mobile and Immobilized Magnetic Nanoparticles in MPI
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Biosensing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口裕希、東大路、圓福敬二、吉田敬
2. 発表標題 磁気粒子イメージングにおける第五高調波磁化信号を用いた液相・固相サンプル識別法の開発
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ahmed L. Elrefai, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 "Determination of Magnetic Parameters of Magnetic Nanoparticles for Use in Biomedical Applications "
3. 学会等名 12th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Takashi Yoshida, Takuru Nakamura, Oji Higashi, Keiji Enpuku
2. 発表標題 "Effect of Viscosity on the AC Magnetization of Magnetic Nanoparticles under Different AC Excitation Fields "
3. 学会等名 12th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Yoshida, Oji Higashi, Takuru Nakamura, Yuki Matsugi, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Evaluation and Optimization of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging
3. 学会等名 The 5th International Conference of Asian Union of Magnetics Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東大路、中村啄流、吉田敬、圓福敬二
2. 発表標題 磁性ナノ粒子の磁気分画法の開発及びMPI信号の評価
3. 学会等名 電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Yoshida, Satoshi Ota, Takuru Nakamura, Ryoji Takeda, Yasushi Takemura, Ichiro Kato, Satoshi Nohara, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Evaluation of harmonic magnetization properties of clinical magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging
3. 学会等名 第42回 日本磁気学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Hamanaga, Teruyoshi Sasayama, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Three Dimensional Imaging of Magnetic Nanoparticles Utilizing Field Free Line and Multiple Pickup Coils
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. L. Elrefai, T. Sasayama, T. Yoshida and K. Enpuku
2. 発表標題 Effect of Viscosity on Harmonic Signals of Magnetic Nanoparticles for Temperature Measurement
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuru Nakamura, Oji Higashi, Takashi Yoshida, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Evaluation of Third Harmonic Signals from Mobile and Immobilized Magnetic Nanoparticles for MPI
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Yoshida, Takuru Nakamura, Oji Higashi, Keiji Enpuku
2. 発表標題 Improvement of Spatial Resolution in Magnetic Particle Imaging Using Fractionated Magnetic Particles
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村啄流、野口裕希、東大路、吉田敬、圓福敬二
2. 発表標題 磁気粒子イメージングにおける未結合粒子と結合粒子の識別手法の開発
3. 学会等名 平成31年電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東大路、野口裕希、中村啄流、吉田敬、圓福敬二
2. 発表標題 液相・固相磁気ナノ粒子の高調波磁化特性
3. 学会等名 平成31年電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Yoshida, Takuru Nakamura, Oji Higashi, Yuki Noguchi, and Keiji Enpuku
2. 発表標題 Improvement of Sensitivity and Spatial Resolution in Magnetic Particle Imaging Using Fractionated Magnetic Particles
3. 学会等名 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------