

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05216

研究課題名(和文) 異分野理論の融合による磁性ナノ粒子の誘導加熱理論の確立と新規合成プロセスの開発

研究課題名(英文) Establishment of Induction Heating Theory for Magnetic Nanoparticles by Fusion of Theories in Different Fields and Development of Novel Nanoparticle Synthesis Process

研究代表者

岩崎 智宏 (Iwasaki, Tomohiro)

大阪公立大学・大学院工学研究科 教授

研究者番号：50295721

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)：新たながん治療法である磁気ハイパーサーミアの実現に向け、新しい誘導加熱理論を構築するとともに、最適な磁性ナノ粒子を合成するために、磁性ナノ粒子の磁気異方性の指標である異方性定数と発熱量との関係に着目し、超常磁性ナノ粒子の双極子相互作用が誘導加熱に及ぼす影響について理論的および実験的な検討を行った。その結果、誘導加熱における重要な発熱メカニズムが明らかになり、新たな理論構築への指針を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在のがん治療法は、治療効果は大きいものの、治療時の患者への身体的・精神的負担が大きく、また、高額な治療費など、早急に改善すべき課題が残されている。新しいがん治療法の一つである温熱治療(磁気ハイパーサーミア)は、これらの問題の解決策の一つとして期待されている。本研究の成果は、磁気ハイパーサーミアの実現に向けて必要不可欠な誘導加熱の予測と治療に用いる発熱材料の合成に関する技術の進歩に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：For realizing magnetic hyperthermia treatment as a new cancer therapy, induction heating theory and synthesis of magnetic nanoparticles with suitable properties are required. To achieve this, the relationship between an anisotropy parameter, which is an index of the magnetic anisotropy, and an amount of induction heating was focused. Effects of the magnetic dipolar interaction of superparamagnetic nanoparticles on the induction heating was investigated theoretically and experimentally. As a result, an essential mechanism in the induction heating was revealed, which provided a guide for development of a new theory for hyperthermia treatment.

研究分野：化学工学

キーワード：磁性ナノ粒子 誘導加熱 磁気ハイパーサーミア フェライト

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは我が国における死因の1位であり、がん患者数は年々増加している。現在のがん治療法は、外科療法(切除)・化学療法(抗がん剤)・放射線療法が主流であり、最近では免疫療法も注目され、それらの治療効果は大きいものの、治療時の患者への身体的・精神的負担が大きく、また、高額な治療費など、早急に改善すべき課題が残されている。

がんの新しい治療法の一つである温熱治療(磁気ハイパーサーミア)は、交流磁場中で発熱(誘導加熱)する磁性ナノ粒子をがん組織に送り込み、これに交流磁場を印加して局所的に加温(42~43℃)することで、がん細胞のみを壊死させるものである。このため、従来のがん治療法に比べて患者の負担を軽減できることから、早急な実用化が期待されている。

磁気ハイパーサーミアを実用化するには、少ない投与量でも発熱効率の高い磁性ナノ粒子が必要であり、さらにその発熱挙動も精密に制御できなければならない。そのためには最適な磁性ナノ粒子の設計と合成法の確立に加え、磁性ナノ粒子の物性と交流磁場条件を踏まえた誘導加熱メカニズムの把握、すなわち発熱量を正確に見積もることのできる理論の構築が必要である。

単一の粒子径からなる磁性ナノ粒子群の誘導加熱は Rosensweig (J. Magn. Magn. Mater. 252, 2002, 370-374) によって理論的に導かれており、発熱効率が最大となる粒子径は磁性材料によって異なることが示唆されている。この理論はかなり単純化した理想系を対象としているため、これに合致する限られた条件では実測値を概ね予測できることが実験的に示されている。しかし、実際の磁性ナノ粒子の使用環境では多くの因子が複雑に関係すると考えられ、発熱のメカニズムも十分に解明されていないため、正確な誘導加熱の予測が不可能なのが現状である。このように、Rosensweig の理論は磁気ハイパーサーミアの実用に耐えうるものではないため、磁性ナノ粒子自身の正確な誘導加熱に加え、磁性ナノ粒子から周囲への伝熱過程も正しく記述する理論を確立する必要がある。

さらに、複雑な誘導加熱メカニズムが解明されて発熱量の予測が可能となり、高効率発熱の磁性ナノ粒子が設計できた場合でも、これを合成する手法が確立できないと磁気ハイパーサーミアの実用化は不可能である。現在、磁性ナノ粒子の合成方法として多種多様な手法が提案されているが、誘導加熱用磁性ナノ粒子で必要とされる、粒子径と凝集構造、結晶構造等を同時に制御できるナノ粒子合成法は、これまでこのような観点で粒子生成メカニズムを踏まえた検討が行われておらず、未確立である。

2. 研究の目的

本研究の目標は、磁気ハイパーサーミアの実現に向けた『新しい誘導加熱理論』と『最適な磁性ナノ粒子群の合成』の両者を完成させることである。つまり、最高の性能を発揮する目標値を提示する理論と、これを達成するための合成法が不可欠である。しかし、これまでの磁気ハイパーサーミアに関する研究は、医療・バイオおよび磁性材料の分野の研究者が中心となって進められてきたため、磁性ナノ粒子の発熱量制御ではその粒子径分布や凝集状態を考慮すべきであることが経験的に知られていたにも関わらず、これらの影響はほとんど検討されていなかった。本研究では、申請者の専門分野である化学工学や微粒子工学に加え、電磁気学の知見からのアプローチを採用する。したがって、前者を実現するために、これまで関連性に注目されてこなかった複数の分野における理論を結び付け、それぞれの影響を加味した理論を新たに提案する。また、後者の実現のために、新しい合成プロセスの開発とメカニズム解析を行う。

3. 研究の方法

前述したように、超常磁性ナノ粒子の主要な発熱機構は理論的に明らかにされており、急激な外部磁場の変化に応じて粒子の磁気モーメントが回転することで、系が熱平衡状態に達する過程(磁気緩和)で発熱する。粒子自体が磁気モーメントとともに回転する Brown 緩和では、粘性流体におけるせん断応力によって発熱するのに対し、粒子内部の磁気モーメントのみが回転する Néel 緩和では、磁化容易方向に向く磁気モーメントが回転し、再び磁化容易方向に戻るのに必要なエネルギーが熱エネルギーに変換されることで発熱する。これらの緩和現象によって系が熱平衡状態に達するまでに必要な時間の目安である、Brown 緩和時間 τ_B [s] および Néel 緩和時間 τ_N [s] を用いて表される実効緩和時間 τ_{eff} [s] が、磁性ナノ粒子の発熱量 P [W/kg] を決める重要なパラメータであることが示されている。発熱量 P は主な発熱要因が Néel 緩和の場合に最大となるため、超常磁性ナノ粒子の発熱量を大きくするには Néel 緩和時間 τ_N を制御することが重要となる。 τ_N は磁気異方性、すなわち磁気モーメントが磁化容易方向となる特性によって変化することが知られており、さらに隣接する磁気モーメント間の相互作用(双極子相互作用)も Néel 緩和に大きな影響を及ぼすことが報告されているが、その詳細は明らかになっていない。双極子相互作用は周囲の磁気モーメントの配置に依存して強磁性または反強磁性を示し、さらに各磁気モーメントはそれぞれ異なる方向に磁化容易方向をもつため、磁気異方性に多大な影響を与える。その結果、双極子相互作用が Néel 緩和に及ぼす影響は各磁気モーメントによって複雑に変化するため、その詳細を解析することは容易でない。これまでに、超常磁性ナノ粒子の表面処理や懸濁液濃度の調整により、双極子相互作用が Néel 緩和に影響を及ぼすことを示唆し

た報告があるものの、そこでは粒子の凝集等の他の因子が十分に考慮されておらず、不明な点が多く残されている。

そこで本研究では、磁気異方性の指標である異方性定数と発熱量との関係を実験により求め、これを理論値と比較することで、双極子相互作用が超常磁性ナノ粒子の誘導加熱による発熱に及ぼす影響について検討した。とくにここでは、Néel 緩和時間 τ_N に着目して双極子相互作用を含む磁気的特性が発熱量に及ぼす影響を理論に基づいて解析した。また、発熱体の超常磁性ナノ粒子のモデルとして、スピネル型結晶構造をもち、優れた化学的安定性を示すコバルトフェライト (CoFe_2O_4) を採用し、構成する Fe の一部 (0.5mol%) をレアアース RE (= Y, La, Pr, Nd, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Yb) で置換した試料 ($\text{CoRE}_{0.01}\text{Fe}_{1.99}\text{O}_4$; 以下、RE 置換試料) を共沈法により合成した。実験では、RE 置換コバルトフェライトの構成金属種が量論比となるように、各金属塩化物の 0.1mol/L 水溶液を所定量 (FeCl_3 : 49.75mL, CoCl_2 : 25mL, RECl_3 : 0.25mL) 十分に混合した。この溶液を 1mol/L アンモニア水溶液 45mL に激しく攪拌しながらすばやく添加し、攪拌を 30min 継続した後、ステンレス鋼 (SUS304) 製反応容器に密封して 100 °C で 3h 加熱することで試料を調製した。粉末 X 線回折 (XRD、島津、XRD-6100) を用いて生成相の確認を行うとともに、回折角 $2\theta = 35$ 度付近で観測される (311) 面の回折ピークのデータを用いて、Scherrer 式より結晶子径 D [nm] を求めた。このとき、ノイズやバックグラウンド等の影響を低減するために、Savitzky-Golay 法および Sonneveld-Visser 法を用いて XRD データの平滑化およびバックグラウンド処理を行った。また、粒子径を動的光散乱式粒子径測定装置 (Malvern, Zetasizer Nano ZS) を用いて測定し、体積基準の積算分布で表して中位径を求めた。さらに、磁気特性測定システム (Quantum Design, MPMS3) を用い、300K において -20kOe ~ 20kOe の範囲で磁化を測定し、試料の飽和磁化 M_s [emu/g]、保磁力 H_c [Oe]、残留磁化 M_r [emu/g] を求めた。試料の誘導加熱特性を高周波磁場発生装置で評価した。ここでは、得られた試料の 3wt% 水懸濁液を用い、高周波磁場 (強度 5kA/m、周波数 600kHz) を印加して試料の温度変化を測定した。測定中の温度上昇が安定した 200 ~ 300s における温度変化 ΔT [K] を用い、(1) 式より磁性ナノ粒子の単位質量あたりの発熱量 (比吸収率、specific absorption rate: SAR) [W/g] を求めた。

$$\text{SAR} = \{mC_{pf} + (1 - m)C_{pw}\} / m (\Delta T / \Delta t) \quad (1)$$

ここで、 m [-] は磁性流体の質量割合 (= 0.03)、 C_{pf} [J/(g·K)] はコバルトフェライトの比熱容量 (= 0.67 J/(g·K))、 C_{pw} [J/(g·K)] は水の比熱容量 (= 4.18 J/(g·K))、 Δt [s] は時間変化 (= 100s) である。

4. 研究成果

合成した試料では、置換したレアアース元素によらずフェライトに特徴的な回折ピークが確認された (Fig.1)。また、副生成物であるヘマタイトと RE の酸化物の回折ピークは見られず、それらの含有は以降の検討に影響しないと見なした。

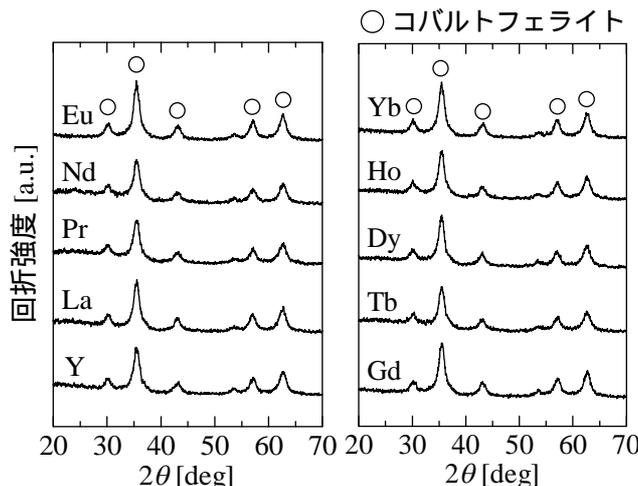


Fig.1. RE 置換試料の XRD パターン

次に、RE 置換試料の磁気特性を確認した。一般に、超常磁性ナノ粒子では結晶子が小さいため、磁化容易方向に固定されていた磁気モーメントが熱によって揺らぎ、ゼロ磁場において磁化を示さない。したがって、超常磁性の発現は磁化がゼロとなる磁場を表す保磁力 H_c が非常に小さくなることで確認できる。既往の研究では、超常磁性のコバルトフェライトの結晶子径が 6 ~ 8nm の場合に H_c が 100e 程度となって超常磁性を示すことが報告されている。本研究で合成した RE 置換試料の H_c も非常に小さい値を示したため、超常磁性と考えられる (Table 1)。

Table 1 RE 置換試料の保磁力 H_c

RE	H_c [Oe]	RE	H_c [Oe]
Y	8.0	Gd	10.2
La	3.7	Tb	9.5
Pr	10.6	Dy	5.2
Nd	8.0	Ho	2.9
Eu	7.7	Yb	1.9

超常磁性ナノ粒子の発熱量 P [W/kg]と実効緩和時間 τ [s]との関係、および Brown 緩和時間 τ_B [s]、Néel 緩和時間 τ_N [s]は、(2)～(7)式で表される。

$$P = \frac{\pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f}{\rho} \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \quad (2) \quad \tau_B = \frac{3\eta V}{k_B T} \quad (5)$$

$$\chi_0 \approx \frac{\mu_0(M_s\rho)^2\phi V}{3k_B T} \quad (3) \quad \tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right) \quad (6)$$

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (4) \quad \tau_0 = 10^{-9} \frac{\sqrt{\pi}}{2} \left(\frac{KV}{k_B T}\right)^{-0.5} \quad (7)$$

ここで、 μ_0 [N/A²]は真空透磁率 ($= 4\pi \times 10^{-7}$ N/A²)、 χ_0 [-]は実磁化率、 H_0 [A/m]は交流磁場の強度 ($= 5$ kA/m)、 f [Hz]は交流磁場の周波数 ($= 600$ kHz)、 ρ [kg/m³]はコバルトフェライトの密度 ($= 5.00 \times 10^3$ kg/m³)、 ϕ [-]は磁性流体中の粒子の体積分率 ($= 6.15 \times 10^{-3}$)、 M_s [emu/g]は飽和磁化、 η [Pa·s]は水の粘性係数 ($= 1.00 \times 10^{-3}$ Pa·s)、 V [m³]は粒子体積、 k_B [J/K]はボルツマン定数 ($= 1.381 \times 10^{-23}$ J/K)、 T [K]は温度 ($= 308$ K)である。 K [J/m³]は異方性定数であり、 $M_r/M_s < 0.5$ の場合は一方向のみに磁化容易となる一軸異方性を示し、このとき異方性定数 K [erg/g]は(8)式で表される。

$$K = \frac{M_s H_c}{0.64} \quad (8)$$

ただし、 $1\text{erg/g} = 10^{-4}\text{J/m}^3$ である。RE 置換試料の M_r/M_s の値は RE によらず 0.5 より十分小さかったことから、(8)式を用いて K を算出した (Table 2)。試料の異方性定数 K の値は RE によって幅広く変化し、交流磁場における異方性定数 K に対する RE 置換試料の発熱量の相違を検討するのに適した試料であると考えられる。また、試料の粒子径分布を測定し、積算分布で整理したところ、RE によらずほぼ一致したことから、理論式を用いた計算では各 RE 置換試料の中位径の算術平均 ($= 57\text{nm}$)を代表値として使用した。以上より、(5)、(6)式より Brown 緩和時間 τ_B と Néel 緩和時間 τ_N を求めた結果、 τ_N は τ_B に比べて非常に小さくなった (Fig. 2)。このとき、(4)式より τ_N となるため、本研究における誘導加熱の主な発熱要因は Néel 緩和と考えられる。

Table 2 RE 置換試料の異方性定数 K

RE	K [erg/g]	RE	K [erg/g]
Y	717	Gd	759
La	313	Tb	744
Pr	821	Dy	459
Nd	662	Ho	269
Eu	660	Yb	181

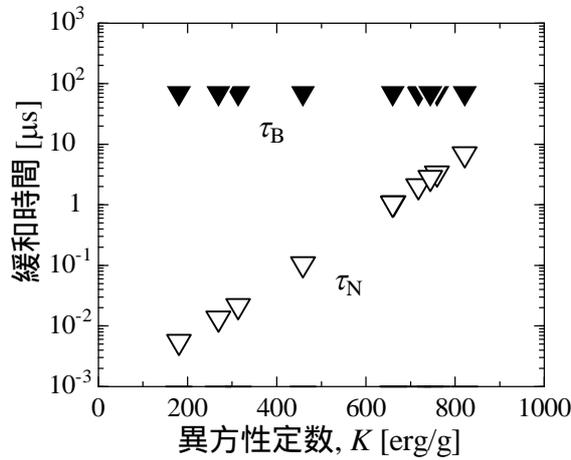


Fig.2. 理論計算結果における Brown 緩和時間 τ_B と Néel 緩和時間 τ_N との関係

異方性定数 K と SAR (発熱量 P) との関係について、理論式による計算値と実測値を比較した (Fig.3)。理論計算の結果では P は極大値を示したのに対し、実測した SAR の値は K の増加に対してほとんど変化しなかった。また、SAR の実測値を理論式に代入して Néel 緩和時間 τ_N を推算したところ、 τ_N の理論値に比べて大きい値を示した (Fig.4)。これは、発熱の理論では双極子相互作用が考慮されておらず、磁気モーメントが回転する際のエネルギー障壁が双極子相互作用エネルギーとともに増大することが実測値に現れたためと推察される。

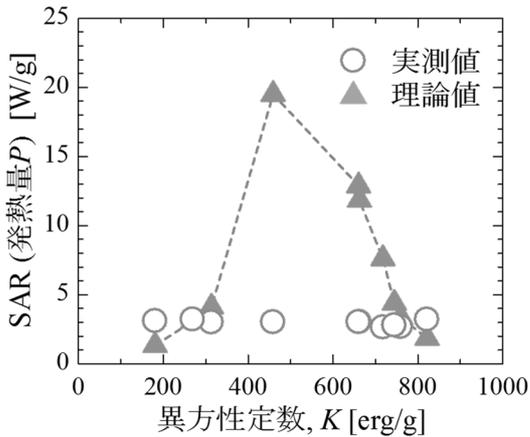


Fig.3. SAR (発熱量 P) と異方性定数 K との関係の計算および実験結果

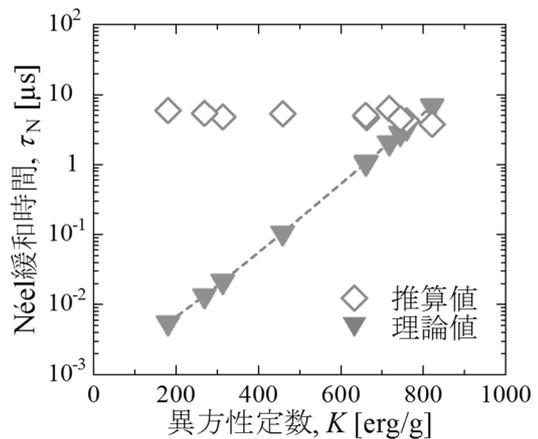


Fig.4. Néel 緩和時間 τ_N の理論値と推算値の比較

一般に、強磁性の磁性材料ではその双極子相互作用のエネルギーは負の値をもつが、反強磁性の場合は正の値をもつ。そのため、RE 置換試料では反強磁性の双極子相互作用の影響が強く現れたと考えられる。さらに、各金属イオンがもつ磁気モーメント間の距離が結晶構造に依存するため、この双極子相互作用の特性は超常磁性ナノ粒子の結晶構造によって変化する。スピネル型の結晶構造をもつコバルトフェライトでは、 O^{2-} イオンが面心立方配列をとり、その四面体孔 (A サイト) と八面体孔 (B サイト) に金属イオンが配置される。スピネル型構造は金属イオンの配置が複雑なため、双極子相互作用の詳細に明らかにすることは困難であるが、本研究によってスピネル型構造の超常磁性ナノ粒子において、双極子相互作用が誘導加熱に及ぼす影響について有益な知見が得られ、双極子相互作用によって Néel 緩和時間が大きくなることがわかり、反強磁性の双極子相互作用がエネルギー障壁を増大させたことが示唆された。

以上の検討より、粒子径がほぼ同様に、磁気特性が異なる超常磁性 RE 置換コバルトフェライトナノ粒子を安定して合成する手法を新たに開発し、磁性ナノ粒子の重要な磁気特性の一つである異方性定数の変化を誘導加熱理論に考慮することで、発熱量を正確に予測できる新しい理論の構築に対する指針を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hirosawa Fumie, Iwasaki Tomohiro	4. 巻 118
2. 論文標題 A comparative study of the magnetic induction heating properties of rare earth (RE = Y, La, Ce, Pr, Nd, Gd and Yb)-substituted magnesium/zinc ferrites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Solid State Sciences	6. 最初と最後の頁 106655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.solidstatesciences.2021.106655	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 Iwasaki Tomohiro, Takeda Rie	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanochemically assisted synthesis of La _{0.7} Sr _{0.3} MnO ₃ nanoparticles and induction heating properties of the composites with hydroxyapatite	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Applied Physics	6. 最初と最後の頁 12 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cap.2021.02.007	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 Onizuka Takahiro, Iwasaki Tomohiro	4. 巻 129
2. 論文標題 Low-temperature solvent-free synthesis of polycrystalline hematite nanoparticles via mechanochemical activation and their adsorption properties for Congo red	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Solid State Sciences	6. 最初と最後の頁 106917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.solidstatesciences.2022.106917	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takahiro Onizuka, Tomohiro Iwasaki
2. 発表標題 Mechanochemically assisted synthesis of hematite nanoparticles via homogeneous precipitation
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (APT 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香山実希、岩崎智宏、岩田政司
2. 発表標題 マグネシウム亜鉛フェライトナノ粒子の誘導加熱特性
3. 学会等名 化学工学会粒子・流体プロセス部会粉体プロセス分科会第一回粉体プロセス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼塚貴大、岩崎智宏
2. 発表標題 メカノケミカル活性化を利用したヘマタイト/マグネタイト複合ナノ粒子の無溶媒合成
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023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