

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26820159

研究課題名(和文)体内診断に向けた高感度・高空間分解能な磁気ナノ粒子イメージングシステムの開発

研究課題名(英文)Development of magnetic nanoparticle imaging system with high sensitivity and spatial resolution for in-vivo diagnostic

研究代表者

吉田 敬(Yoshida, Takashi)

九州大学・システム情報科学研究科(研究院・准教授)

研究者番号：30380588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：体内の疾患部に効率的に集積させた磁気ナノ粒子を体表面から検出する磁気ナノ粒子イメージングは、安全かつ高精度に体内医療診断を可能とする新しい医療技術としてその開発が期待されている。

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や高感度検出法を発展・高性能化し、高感度・高分解能な磁気ナノ粒子イメージングシステムを開発した。三次元的に30 mm離して置かれた50 µg (Fe) 磁気ナノ粒子サンプル二個のクリアなイメージング実験に成功し、本手法の有効性を実証した。

研究成果の概要(英文)：Magnetic particle imaging (MPI) is a promising medical imaging modality. In MPI, magnetic nanoparticles (MSPs) that are accumulated at disease sites are minimally-invasively detected from the surface of the body.

In this study, we developed a highly-sensitive MPI system with high spatial resolution based on an evaluation method of magnetic properties of MNPs and a highly-sensitive detection method of MNPs. We succeeded in obtaining a clear 3-D MPI imaging of two MNPs samples which contains 50 ug (Fe) of MNPs and are separated by 30 mm.

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

1. 研究開始当初の背景

ナノメータサイズの磁気ナノ粒子を高分子で被覆し、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。磁気マーカーは、光学マーカーや放射性同位体マーカー等のマーカーと比べ、安全かつ簡単に使用できる点に加え、体内の影響を受けずに磁気信号の検出が可能である(応用例: 磁気ナノ粒子イメージング)、外部磁場により移動・輸送が可能である(ドラッグデリバリー)、外部磁場から非接触でエネルギー伝達が可能である(ハイパーサーミア)、磁気信号がベクトル量である(BF分離不要の液相免疫検査)等の多くの新機能性を有しており、そのバイオ応用が国内外で精力的に研究されている。

磁気ナノ粒子イメージングの医療応用としては、癌等の疾病領域を体表面から非侵襲に可視化する医療診断、センチネルリンパ節生検の際に行われるセンチネルリンパ節の同定、体内の分子レベルでの活動を可視化する分子イメージング、等が考えられる。例えば、癌細胞に多く含まれるタンパク質と特異的に結合する磁気マーカーを外部磁場により患部に効率的に導入し、それを体表面から検出・イメージングすることで癌の広がりを高感度かつ非侵襲に診断することが可能となる。また、集積した磁気マーカーの定量化を行うことで、磁気癌温熱治療(ハイパーサーミア)の際に必要な励磁条件(励磁強度、周波数、励磁時間等)の指標を与えることも可能となる。このように、磁気ナノ粒子バイオイメージングは、磁気マーカーの新機能性を利用し、診断(Diagnosis)と治療(Therapeutics)を融合した“Theranostics”を可能とする、これまでに類のない新しい医療技術の基盤となるものでありその開発に多くの期待が寄せられている。しかしながら、磁気マーカーの新機能性を利用した“Theranostics”を可能とする磁気バイオイメージングシステムの実現のためには、磁気マーカーの高性能化とともに、イメージングシステムの高感度化、高空間分解能化、定量化等の問題を解決しなければならなかった。

2. 研究の目的

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、検出原理およびイメージング法を発展させてこれらの課題を解決する。これにより、従来手法にはない高感度・高分解能・高い定量性を兼ね備えた磁気ナノ粒子バイオイメージングシステムを開発するとともに、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。

3. 研究の方法

研究目的達成のために必要な以下の3つの項目の研究開発を行なった。

(1) 液相および固相磁気ナノ粒子の磁化

特性の解明

申請者らは、これまでに磁気ナノ粒子の特性評価法を開発してきており、粒度分布、粒子サイズと磁気モーメントの関係、非線形磁気特性、磁気緩和と磁気モーメントの関係、等の基本特性の解明を行ってきた。本研究では、これらの成果と磁気ナノ粒子の磁気ダイナミクスを表す、LLG方程式を用いた数値解析、交流励起磁場に対する磁化ダイナミクスの測定を行い、その磁気特性を明らかにする。

(2) 三次元磁気粒子イメージングシステムの開発

磁気特性解析の結果を基に、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。

本システム開発に必要な、励起システム、検出システム、データ収集・画像処理システムなどの、各要素の最適化を行う。

(3) イメージング実験

上記で得られた結果を基に、磁気ナノ粒子の三次元イメージング実験を行う。また、センチネルリンパ節検出を模擬したイメージング実験を行い、本システムの有用性、信頼性を確立し、体内診断に向けた磁気ナノ粒子イメージング技術の確立を行う。

4. 研究成果

(1) 液相および固相磁気ナノ粒子の磁化特性の解明

開発を行う磁気ナノ粒子イメージングでは、交流励起に対する磁気ナノ粒子の第三高調波磁化を検出信号として用いる。また、AC磁場の他にDC磁場も印加することで空間分解能を向上させる。図1は、磁気ナノ粒子の第三高調波磁化のDC磁場依存性を表す。図1はそれぞれ、LLG方程式を基にした数値解析の結果を表し、溶媒の粘度をそれぞれ1 mPa·s and 100 mPa·s と仮定している。図1から判るように、粘度の違いで第三高調波信号の大きさ、DC磁場依存性が異なっていることが分かる。これは、体内での使用を仮定した場合、磁気ナノ粒子の磁化挙動が、体内での微視的な粘度によって変化することを意味している。

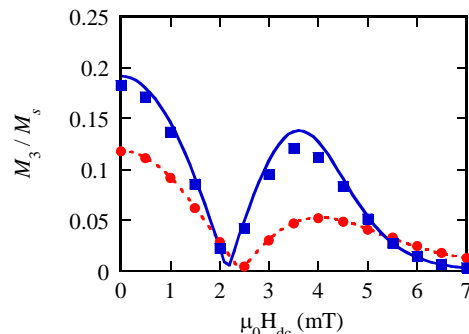


図1 第三高調波磁化のDC磁場依存性

本研究では、磁気ナノ粒子の磁化容易軸の運動の違いという観点から磁化特性の違いを明らかにした。

次に、図2は、溶液磁気ナノ粒子サンプル、固相磁気ナノ粒子サンプル（磁化容易軸がランダム方向を向いている場合）、固相磁気ナノ粒子サンプル（磁化容易軸が交流励起磁場方向を向いている場合）のM-H特性の実験結果を表す。図に示すように、磁化容易軸を揃えた場合、磁化容易軸がランダムの場合と比べ磁化が大きくなっていることが分かる。また、ヒステリシスの面積も大きくなっていることが分かる。磁気ナノ粒子の体内応用では、磁気ナノ粒子が細胞内に取り込まれた場合、もしくはターゲットと結合した場合には、磁気ナノ粒子は固相状態での磁化特性を示すため、その状態での磁化容易軸の方向が磁化特性に与える影響を明らかにした。

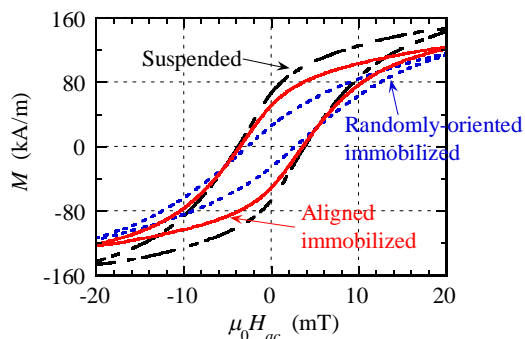


図2 M-H特性

(2) 三次元磁気粒子イメージングシステムの開発

図3は開発を行った三次元磁気粒子イメージングシステムを示す。磁気ナノ粒子サンプルをxyzステージにより三次元的にスキャンすることで、第三高調波磁化信号マップを取得し、これを信号処理することで、三次元磁気粒子イメージングを行う。直流傾斜磁場コイル、交流励起磁場コイルの平均直径は、それぞれ260mm、320mmであり、ボア径は100mmである。また、磁気信号の検出には、グラディオ形のピックアップコイルを用いている。

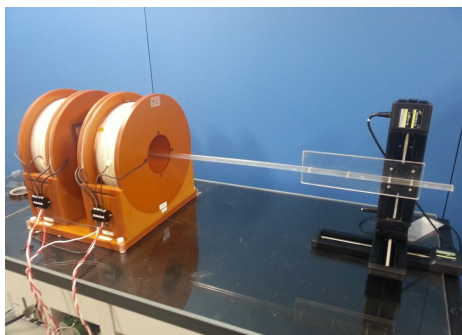


図3 三次元磁気粒子イメージングシステム

本システムでは、第三高調波磁化信号のみを検出している。ピックアップコイルで検出した磁化信号を低帯域で測定するためにロックイン検出を行っている。

図4は、開発した磁気粒子イメージングシステムの感度（ロックインアンプによる第三高調波磁化信号とシステムノイズ）を表す。横軸は磁気ナノ粒子の量を表すが、約1μgという微量な磁気ナノ粒子の検出が可能なが分かる。

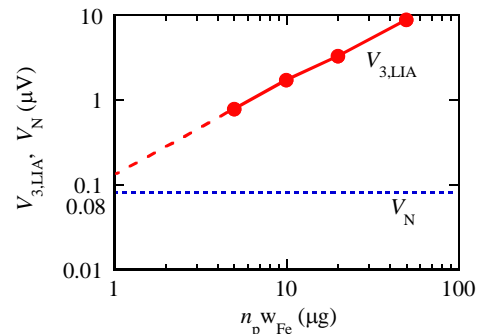


図4 磁気粒子イメージングシステムの感度

(3) イメージング実験

図5は、xyz方向に30mm間隔で磁気ナノ粒子サンプル（それぞれ50μgFe）を2つ、対角に離して置いた時のイメージング結果を示す。2つの磁気ナノ粒子の位置の特定が出来ていること、また2つのサンプルに同量の磁気ナノ粒子が含まれていることが分かる。

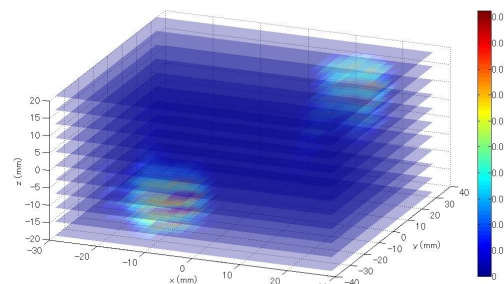


図5 三次元磁気粒子イメージング

以上のように、本研究では、磁気ナノ粒子の磁気特性の解明、磁気ナノ粒子イメージングシステムの開発、三次元磁気ナノ粒子イメージング実験を行い、磁気ナノ粒子イメージングシステムの基盤技術を確立するとともに、本システムの有効性を実証した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 5 件)

S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, "Narrow-band magnetic nanoparticle imaging using orthogonal gradient field",

Journal of Magnetic Society of Japan, 査読有, 39, 2015, 216-219
DOI: 10.3379/msjmag.1508R009

S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Sasayama, T. Yoshida, and K. Enpuku, "Narrowband Magnetic Particle Imaging Utilizing Electric Scanning of Field Free Point", IEEE Transactions on Magnetism, 査読有, 51, 2015, 5101404
DOI: 10.1109/TMAG.2015.2438029

T. Yoshida, N. Tsujimura, K. Tanabe, T. Sasayama, and K. Enpuku, "Evaluation of Complex Harmonic Signals from Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging", IEEE Transactions on Magnetism, 査読有, 51, 2015, 5101704
DOI: 10.1109/TMAG.2015.2441750

K. Enpuku, S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, T. Sasayama, T. Yoshida, "The effect of Neel relaxation on the properties of the third harmonic signal of magnetic nanoparticles for use in narrow-band magnetic nanoparticle imaging", Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, 53, 2014, 103002-1-8
DOI: 10.7567/JJAP.53.103002

T. Yoshida, S. Bai, A. Hirokawa, K. Tanabe, K. Enpuku, "Effect of viscosity on harmonic signals from magnetic fluid", Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 査読有, 380, 2015, 105-110
DOI: 10.1016/j.jmmm.2014.10.044

〔学会発表〕(計 9件)

T. Yoshida, T. Viereck, T. Sasayama, K. Enpuku, M. Schilling, and F. Ludwig, "Dynamic Magnetization of Immobilized Magnetic Nanoparticles for Cases with Aligned and Randomly Oriented Easy Axes", 6th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI 2016), 2016年3月17日, Lübeck, Germany

松木優樹、辻村尚貴、笹山瑛由、吉田敬、圓福敬二：磁気粒子イメージングにおける固相磁気ナノ粒子の高調波磁化特性、電気学会マグネティックス研究会、2016年3月7日、東北大学、宮城

T. Yoshida, N. Tsujimura, T. Sasayama, and K. Enpuku, "Characterization of magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging", Workshop on Magnetic-fluids and Magnetic Particle Imaging 2015 (WMMPI2015), 2015年11月23

日, Taipei, Taiwan

辻村尚貴、吉田敬、圓福敬二：第三高調波磁化信号を用いた三次元磁気粒子イメージングシステムの開発、日本磁気学会学術講演会、2015年9月9日、名古屋大学、愛知

T. Yoshida, N. Tsujimura, K. Tanabe, T. Sasayama, and K. Enpuku, "Evaluation of Complex Harmonic Signals from Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging", International Magnetic Conference (INTERMAG 2015), 2015年5月14日, Beijing, China

吉田敬、白石、廣川愛生、田辺一博、辻村尚貴、笹山瑛由、圓福敬二：磁気微粒子イメージングにおける磁気ナノ粒子の磁化動特性、電気学会マグネティックス研究会、2014年12月3日、岡山大学、岡山

T. Yoshida, "Dynamic Behavior of Magnetic Nanoparticles in Solution -From a viewpoint of biomedical applications-", 3rd International Conference of AUMS, 2014年10月29日, Haikou, China

T. Yoshida, S. Bai, and K. Enpuku, "Effect of Viscosity on Harmonic Signals from Magnetic Fluid", 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, 2014年6月12日, Dresden, Germany

吉田敬：磁気緩和の基礎と応用、ナノバイオ磁気工学専門研究会、2014年5月19日、中央大学、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 敬 (YOSHIDA, Takashi)
九州大学・システム情報科学研究所・准教授
研究者番号：30380588