

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K04625

研究課題名(和文) がん温熱治療に最適化した磁性ナノ粒子の簡便合成法と発熱量の高精度予測法の確立

研究課題名(英文) Development of Simple Method for Synthesis of Magnetic Nanoparticles Optimized for Hyperthermia in Cancer Treatments and High-Precision Method for Estimation of Induction Heating

研究代表者

岩崎 智宏 (IWASAKI, Tomohiro)

大阪府立大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50295721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：粒子群全体の粒子径を反映するX線回折パターンから磁性ナノ粒子の粒子径分布を実験的に決定するとともに、粒子径分布を考慮した発熱量予測モデルの数値解析を行った。これらと比較することで、磁性流体の物性と交流磁場の条件から発熱量の予測が可能なることを示した。また、発熱量予測モデルを応用することで、磁気温熱療法に適した磁性ナノ粒子の粒子径分布についての知見が得られ、発熱量の制御における重要な操作因子を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The particle size distribution of magnetic nanoparticles as a heating mediator was experimentally determined from the X-ray diffraction pattern. The experimental data of the induction heating in an alternating magnetic field was compared with the theoretical values calculated taking into account the particle size distribution. The results demonstrate that the induction heating can be well estimated using both the physical properties of magnetic fluid and the conditions of alternating magnetic field. Furthermore, the numerical model for estimating the induction heating provides knowledge of the particle size distribution of magnetic nanoparticles suitable for hyperthermia treatments. The important operating factors for controlling the induction heating are also identified.

研究分野：化学工学

キーワード：マグネタイト 磁性ナノ粒子 磁性流体 誘導加熱 結晶子径分布 磁気ハイパーサーミア

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、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・精神的負担が大きいなど、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、発熱体であ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ため、実用化が大いに期待されている。

交流磁場で発熱する磁性材料はいくつかあるが、なかでも酸化鉄の一つであるマグネタイト(Fe_3O_4)は生体適合性が極めて高く、安価に製造でき、物性の制御も比較的容易であることから、そのナノ粒子を含む磁性流体は温熱療法に最適な材料として最も注目され、2013年以降に発表された関連論文は数百件を越えているなど、実用化に向けて国内外で活発に研究が進められている。さらに、単一の粒子径からなる粒子群の Fe_3O_4 ナノ粒子(MNP)の交流磁場における発熱理論は、Rosensweigによって導かれている(J. Magn. Mater. 252, 2002, 370-374)。この理論によると、MNPの発熱量はその粒子径に応じて変化し、約12nmのMNPが最大の発熱を示す。この粒子径依存性は実験を通じて定性的に確認されている。

研究代表者はこれまでに様々な手法(共沈法、水熱法、メカノケミカル法、他)を用いて、用途に適した粒子径のMNPを合成し、材料科学だけでなく、粒度分布や凝集状態等を考慮する微粒子工学の観点で生成物を解析・評価してきた。そこで、前述の発熱理論を踏まえて、いくつか粒子径の異なるMNPの懸濁液(磁性流体)を合成し、それらの発熱挙動を測定したところ、理論と異なる実験結果が得られた。また、同じ粒子径のMNPであっても磁性流体中での凝集状態が異なると、発熱量が変化することを確認した。Rosensweigの発熱理論では、MNPの粒子径、流体力学径(=動的光散乱径)、結晶子径、凝集体径が明確に区別されておらず、さらにこれらの分布も考慮されていないことから、これらの違いによって生じる現象が発熱メカニズムに反映されていないため、正確な発熱量が求められない。

一方、MNPの合成は、共沈法など環境負荷の小さい水系で行われることが多いが、合成法や条件によって変化する、MNPの一次粒子径、結晶子径、凝集体径とその分布を精密に制御することは容易でなく、さらに、生成物の後処理(分離、洗浄など)を要するため、プロセスが複雑化し、製造コストと環境負荷の増大が課題である。

2. 研究の目的

以上より、交流磁場におけるMNP磁性流体の発熱に関して、現時点で次の2つの課題が残されている。

- ・正確な発熱量を理論的に予測できない
- ・発熱性能の高いMNP磁性流体を簡便に合成できない

これらを解決するためには、MNPの粒子径と結晶子径の分布や凝集状態が発熱量の算出に反映できるように、単一粒子径のMNPに対する理論を再構築する必要がある。さらに、MNP磁性流体の新しい簡便合成法の開発も必要であり、例えば研究代表者が開発したメカノケミカル合成法では、8~10nmの単結晶MNPが均一に分散した磁性流体が洗浄・分離操作不要で合成できるため、温熱治療用MNPの合成においても有効と考えられる。しかし、最大の発熱を与える物性への制御は行っていないため、本研究では温熱治療に最適化したMNPの合成を目指す。

3. 研究の方法

(1) 発熱理論

磁性ナノ粒子の発熱は、磁性ナノ粒子内の磁気モーメントの緩和の遅れに起因する。磁気モーメントが遅れて交流磁場の磁場方向に向く緩和の遅れの過程において、磁気的な摩擦、あるいは溶液中で磁性粒子が回転する際に溶液と摩擦を起こすことで発熱が生じる。磁気モーメントの緩和機構には、Néel緩和とBrown緩和の二つの機構が存在し、この二つの緩和現象によって生じる発熱量Pは次式で与えられる。

$$P = \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \times (2\tau f) / \{1 + (2\tau f)^2\} \rho_{\text{mag}} \quad (a)$$

ここで、Pはマグネタイトの単位質量あたりの発熱量[W/kg- Fe_3O_4]、 μ_0 は真空中の透磁率[H/m]、 χ_0 は平衡磁化率[-]、 H_0 は印加磁場強度[A/m]、fは交流磁場の周波数[s⁻¹]、 τ は実効緩和時間[s]、 ρ_{mag} は磁性流体中の磁性粒子の体積分率[-]、 ρ_{mag} はマグネタイトの密度[kg/m³]である。(a)式から算出されるPは、ある均一な大きさの粒子径の磁性粒子で構成された磁性流体の発熱量を表すが、図1に示すように数nmで発熱量が変化する超常磁性マグネタイトでは、(a)式で正確な発熱量を得ることは困難であり、正確な発熱量を得るためには粒子径分布を考慮する必要がある。

磁性流体に用いられる磁性ナノ粒子など、超微粒子の粒子径分布は対数正規分布に従う場合が多いことが知られていることから、粒子径分布が対数正規分布に従うと仮定すると、粒子径分布を考慮した発熱量<P>は確率密度関数(D)を用いて次式のように表される。

$$\langle P \rangle = \int_0^\infty P(D) \cdot D \cdot D \quad (b)$$

ここでDは粒子径[m]である。

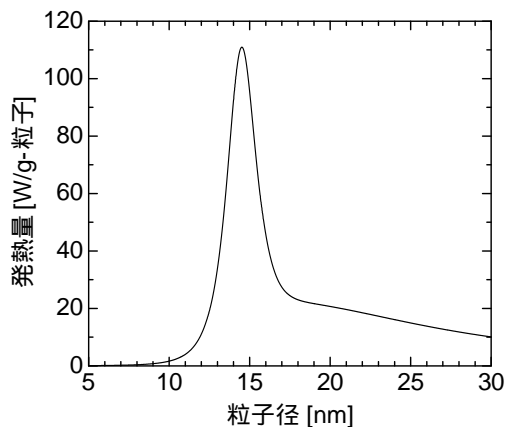


図 1 単一粒子径で構成されるマグネタイト磁性流体の発熱特性

(2)粒子径分布の決定 (T. Ida ら, J. Appl. Cryst., 35, 2002, 58-68 / T. Ida ら, J. Appl. Cryst., 36, 2003, 1107-1115)

理論回折ピーク形状関数

X線回折強度は粒子群全体の粒子径を反映することから、X線回折パターンより粒子径分布を実験的に決定した。粒子群に分布がない場合、積分回折強度で規格化された直径 D [m]の球形粒子からの理論回折ピーク形状関数 f_s は次式で表される。

$$f_s(k;D) = (3D/s^2) \times [1 - \{2\sin(s)/s\} + \{4\sin^2(s/2)/s^2\}] \quad (c)$$

$$s = 2 \cdot kD \quad (d)$$

$$k = 2\sin \theta / \lambda \quad (e)$$

ここで、k は散乱ベクトル長 [m^{-1}]、 θ は回折角 [deg]、 λ は X 線の波長 [m] である。粒子径に分布がある場合、回折ピークに加成性が成り立つため、大きさの異なる粒子の集合体による回折ピーク形状は各粒子からの回折強度の重ね合わせで表される。粒子径分布が対数正規分布で表されると仮定すると、対数正規分布の確率密度関数 f_{LN} を用いて、粒子径分布を考慮した理論回折ピーク形状関数 f_{SLN} は次式で与えられる。

$$f_{SLN}(k;m, \sigma) = \int_0^\infty f_s(k;D) \times f_{LN}\{D; m, \sigma\} dD \quad (f)$$

ここで、m は中位数 [m]、 σ は対数標準偏差 [-] である。

デコンボリューション処理

粉末 X 線回折法で測定した X 線回折パターンには装置収差による誤差が含まれるため、装置収差を除去するデコンボリューション処理を行った。デコンボリューションとは装置の影響を受けない理想的な回折データ $f(x)$ を実測値 $p(x)$ と装置の影響 $w(x)$ を表す装置関数から求める方法で、 $f(x)$ は畳み込みの定理とフーリエ・逆フーリエの関係から次式で与えられる。

$$f(x) = \int_0^\infty P(x) \cdot W(x) \cdot \exp(-2\pi i x d) dx \quad (g)$$

ここで、 $P(x)$ 、 $W(x)$ はそれぞれ $p(x)$ 、 $w(x)$ のフーリエ変換である。一例として、マグネタイトの(400)面の X 線回折ピークにデコンボリューション処理を行った結果を図 2 に示した。デコンボリューション処理を行うことで、装置収差が除去され、ピーク形状が左右対称なシャープな形状に変換されていることがわかる。

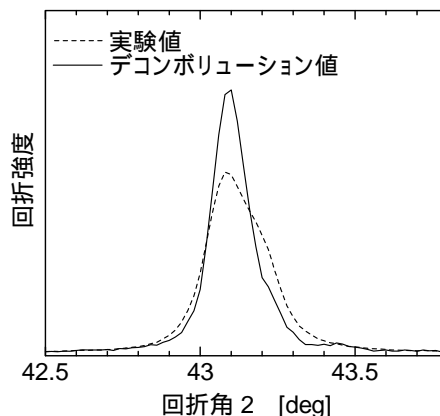


図 2 回折ピークのデコンボリューション例

粒子径分布の算出

本研究では、粒子径が異なるマグネタイトナノ粒子を比較的容易に調製できる逆沈殿法を用い、合成条件を種々変化させてマグネタイト磁性流体の試料を調製した。ここでは、他の回折ピークの影響を受けにくい独立した(400)面 ($\theta = 43.1^\circ$) の回折ピークに着目し、(f)式で表される理論回折ピーク形状関数 f_{SLN} とデコンボリューション処理を用い、積分回折強度で規格化した実測回折ピークと比較して、両者の残差の平方和が最小となるように粒子径分布の中位数 m と対数標準偏差 σ を決定した (表 1)。

表 1 合成したマグネタイトナノ粒子の粒子径分布

試料番号	中位径 m [nm]	対数標準偏差 [-]	体積平均径 D_v [nm]
1	9.0	0.135	9.6
2	10.2	0.216	12.0
3	9.1	0.326	13.2
4	11.5	0.224	13.7
5	10.5	0.286	13.9
6	11.1	0.255	14.0
7	11.9	0.214	14.0
8	11.3	0.307	15.7
9	10.7	0.363	17.0
10	11.9	0.360	18.7
11	13.0	0.342	19.6
12	15.6	0.318	22.2

(3)発熱量の測定

発熱量の実測値を求めるために、表 1 の試料について交流磁場における温度上昇を測定した。試験管 (内径 12.6 mm、外径 15 mm) に鉄濃度 300 mM のマグネタイト磁性流体 2 mL

を入れ、図3に示した交流磁場発生装置である銅管コイルの中心に試験管を設置した。また、交流磁場を発生させる際にコイル自体が発熱するため、コイル内に冷却水を流した。交流磁場の条件は周波数を600 kHz、磁場強度を5 kA/mとした。試料の温度変化を光ファイバー温度計で測定し、得られた温度変化データから発熱量を求めるために次式を用いた。

$$\langle P \rangle = \rho_{mf} C_p (T / \Delta t) / (\rho_{mag}) \quad (h)$$

ここで、 ρ_{mf} はマグネタイト磁性流体の密度 [kg/m³]、 C_p は比熱 [J/(kg·K)]、 $T / \Delta t$ は温度上昇速度 [K/s] である。本研究では、温度上昇速度 $T / \Delta t$ を測定開始後 3~33 秒の 30 秒間の温度上昇値から算出した。

4. 研究成果

(1) 粒子径分布を考慮した発熱量の計算値と実測値の比較

図4に発熱量 $\langle P \rangle$ の実測値と計算値の比較を示した。実測値と粒子径分布を考慮した計算値はおおむね一致したことから本手法を用いることにより、マグネタイト磁性流体の物性と交流磁場の条件から発熱量の予測が可能であることが示された。

(2) 発熱予測モデルの応用

(b)式の発熱理論式を用いて、磁気温熱療

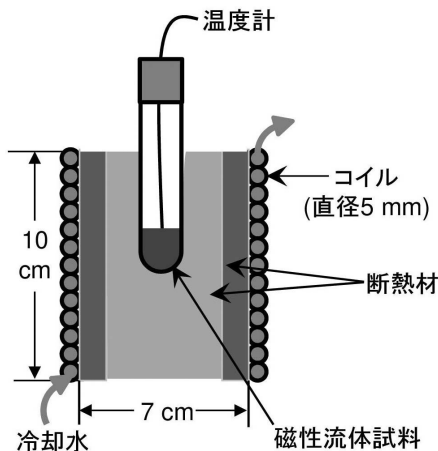


図3 発熱量測定装置の概略

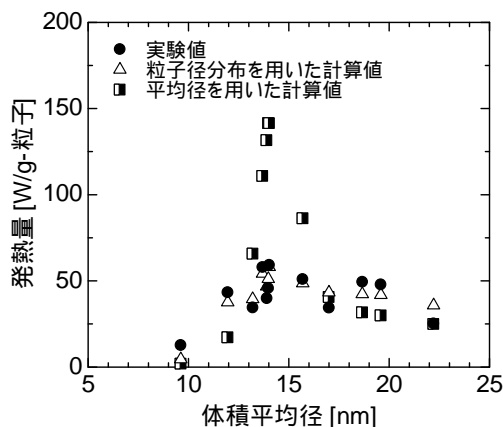


図4 粒子径分布が異なるマグネタイトナノ粒子の発熱量

法で利用可能なマグネタイトに要求される粒子径分布を検討した。直径1 cmのがん腫瘍表面を46に昇温することを磁気温熱療法の治療目標と仮定すると、必要な熱量はがん腫瘍1 gあたり1.0 Wであり、ドラッグデリバリー技術で送達可能な磁性粒子はがん腫瘍1 gあたり2 mgであることから、この治療目標では磁性粒子1 gあたり500 W以上の発熱量を有する磁性粒子が必要となる。図5に対数標準偏差 ω を0.05~0.2に変化させたときのマグネタイトの各体積加重平均径 D_v での発熱量 $\langle P \rangle$ を示した。図5より、マグネタイトは ω が0.05で D_v が15.1~18.4 nmのとき、 ω が0.1で D_v が15.7~18.6 nmのとき、 ω が0.136で D_v が17.2~17.6 nmのとき、治療目標である磁性粒子1 gあたり500 W以上の発熱量を満たすことが示された。

この結果を踏まえて、治療目標を満たすようにマグネタイトの体積加重平均径を17.5 nm、対数標準偏差を0.136とした場合、粒子径分布は図6に示すようになった。したがって、マグネタイトを磁気温熱療法に用いるためには D_v が高い発熱性を示す16~17 nm付近で、図6の粒子径分布のようなある程度シャープな粒子径分布が必要であることが示唆された。

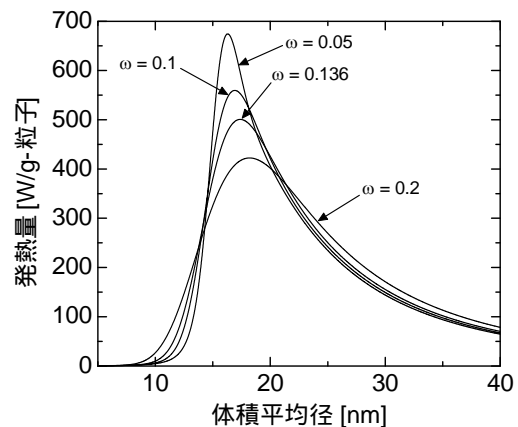


図5 対数標準偏差 ω が異なるマグネタイトナノ粒子の発熱量

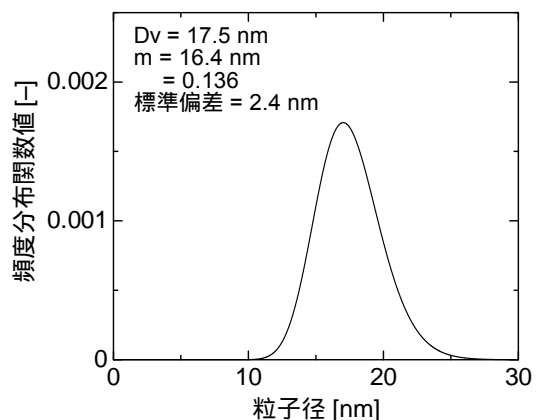


図6 目標を満たすマグネタイトナノ粒子の粒子径分布

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計5件)

Tomohiro Iwasaki, Tsukasa Kagawa, Satoru Watano, One-step Mechanochemical Synthesis of Water-based Magnetite Magnetic Fluids, 6th Asian Particle Technology Symposium (APT2015), 2015年9月17日, ソウル(韓国)

Tomohiro Iwasaki, Tsukasa Kagawa, Satoru Watano, Wet Ball Milling Process for Synthesis of Water-based Magnetite Magnetic Fluids, 3rd International Conference on Powder Metallurgy in Asia (APMA2015), 2015年11月10日, 京都大学(京都府京都市)

Tomohiro Iwasaki, Ryo Nakatsuka, Fumie Hirosawa, Satoru Watano, Mechanochemically Assisted Synthesis of Magnetite/Hydroxyapatite Hybrid Biomaterials for Magnetic Hyperthermia, 9th Pacific Rim International Conference on Advanced Materials and Processing (PRICM 9), 2016年8月3日, 国立京都国際会館(京都府京都市)

Fumie Hirosawa, Tomohiro Iwasaki, Satoru Watano, Induction Heating Properties of Gd-substituted Mg-Zn Ferrite Nanoparticles in an AC Magnetic Field, 9th Pacific Rim International Conference on Advanced Materials and Processing (PRICM 9), 2016年8月3日, 国立京都国際会館(京都府京都市)

Fumie Hirosawa, Tomohiro Iwasaki, Satoru Watano, Effect of Gd Substitution on Magnetic Induction Heating Properties of Mg-Zn Ferrites, 15th International Conference on Advanced Materials (IUMRS-ICAM 2017), 2017年8月29日, 京都大学(京都府京都市)

〔図書〕(計1件)

Tomohiro Iwasaki, 他 39 名, InTech, Magnetic Spinel - Synthesis, Properties and Applications, 2017, 総ページ数 314 (pp.161-182)

6. 研究組織

(1)研究代表者

岩崎 智宏 (IWASAKI, Tomohiro)

大阪府立大学・工学研究科・准教授

研究者番号：5 0 2 9 5 7 2 1