

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12663

研究課題名（和文）磁気ハイパーサーミアに用いる磁性ナノ粒子を利用した非侵襲温度計測法の開発

研究課題名（英文）Development of non-invasive thermometry utilizing magnetic nanoparticles in magnetic hyperthermia

研究代表者

山本 良之（Yamamoto, Yoshiyuki）

秋田大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：70322120

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：腫瘍に蓄積させた磁性ナノ粒子に交流磁場を印加して発熱させることで腫瘍部を加温し、非侵襲的にがんを治療する磁気ハイパーサーミアが患者のQOL向上のために研究されている。本研究では、酸化鉄ナノ粒子に交流磁場を印加して加熱しながら、粒子の磁気信号から粒子の温度を非接触で推定する手法と一定温度に制御する手法を開発した。その結果、0.2 程度の誤差で温度推定でき、直流磁場を交流磁場に重畳印加することで定温制御できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ハイパーサーミア治療では腫瘍部を加温して一定温度に保つ必要があるが、これまでに提案されている手法では、腫瘍温度を監視するために温度センサーを刺入しなければならず、QOL向上の利点である非侵襲性が失われてしまう問題点があった。本研究によって、非侵襲性を保ったままハイパーサーミア治療を実現するための手法の要素技術を構築することができた。

研究成果の概要（英文）：Magnetic hyperthermia, in which magnetic nanoparticles accumulated in a tumor are heated by applying an alternating magnetic field to generate heat, is being investigated for non-invasive cancer treatment to improve the quality of life of patients. In this study, we developed a method to estimate the temperature of iron oxide nanoparticles from their magnetic signals in a non-contact manner and a method to control the temperature at a constant level while applying an alternating magnetic field to the particles and heating them. As a result, it was found that the temperature of sample can be estimated with an error of about 0.2 degree and that the temperature of sample can be controlled at constant temperature by applying DC magnetic field superimposed on an AC magnetic field.

研究分野：磁性

キーワード：磁性ナノ粒子 磁気ハイパーサーミア 温度測定 非侵襲

### 1. 研究開始当初の背景

患者のQOL向上のため、ガン治療においても低侵襲治療が世界的に大きな潮流となっている。これを受け、ガン細胞と正常細胞の熱感受性が異なることを利用し、非侵襲的にガンを治療する温熱療法(ハイパーサーミア)、とりわけ磁性体を発熱担体とする磁気ハイパーサーミアの研究開発が近年行われている。これは、流体状の磁性ナノ粒子(磁性流体)を血管から導入してガン細胞に選択的に取り込ませ、外部から身体透過性の高い高周波磁場を印加することで、ナノ粒子の磁気緩和に起因した磁場エネルギーの熱散逸によって体内深部のガン細胞だけを43°C程度まで加温し、死滅させる方法である。

ハイパーサーミア療法においては、周囲の正常細胞を過熱してダメージを与えないようにガン細胞のみを選択的に加温し43°C程度を保持する必要がある。発熱担体となる磁性体としては、生体親和性を考慮して粒径10nm程度の酸化鉄超常磁性ナノ粒子が主に研究されているが、酸化鉄のような磁性体は磁性を失う温度(キュリー温度)が数百度と高く、交流磁場を印可し続けると発熱し続けるため、定温制御するためには腫瘍部位の温度を監視して、磁場強度を制御する必要がある。また、温度を正確に知るためには、温度プローブを腫瘍部位に刺入するなど外科的な処置が必要となるため、磁気ハイパーサーミアの利点である非侵襲性が損なわれてしまう問題があった。

### 2. 研究の目的

前述のように磁気ハイパーサーミアの実現問題点として過熱による正常細胞へのダメージがあるが、過熱を防ぐために温度を監視するには温度プローブを刺入する必要があるため、利点である非侵襲性が損なわれる問題がある。本研究ではこれを解決するために、非侵襲的に温度を計測監視しつつ定温加熱する手法の開発を行う。具体的には磁性ナノ粒子の交流磁場に対する非線形磁化と緩和現象を利用し、発熱担体となる磁性ナノ粒子そのものを温度プローブとして用いることで非侵襲的に温度を測定し、直流磁場による加熱効率の制御で定温加熱システムを実現することを目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

(1) ナノ粒子の動的磁気特性測定による高調波磁化検出装置と定温制御検証装置を本補助金で整備、製作した。この装置により、磁化の高調波位相の温度変化を定量的に調べることが可能となった。図1(a)に示すように交流磁場(破線)を印可すると、磁気緩和によって磁性ナノ粒子の磁化(実線)の応答は遅れ、また磁化の非線形性によって高次の信号を含んだ歪んだ波形となる。磁気緩和を特徴づける緩和時間は、ナノ粒子の温度に関係するため、磁化信号の位相遅れを計測して温度を推定することができる。この高調波成分の位相を図1(b)の測定系概略図で示すようにデジタルロックインアンプで高感度測定し、実測した温度と位相の関係について校正を行う。その校正結果を用いて、位相測定から温度を非侵襲的に測定する。

(2) 定温加熱制御を行うために発熱量を非接触で制御する手法を開発した。これには図1(b)に示すように、測定した温度をフィードバックし、交流磁場に加えて外部から直流磁場を重畳して印可することで粒子の発熱効率を低減し、発熱量を制御する方法を用いた。

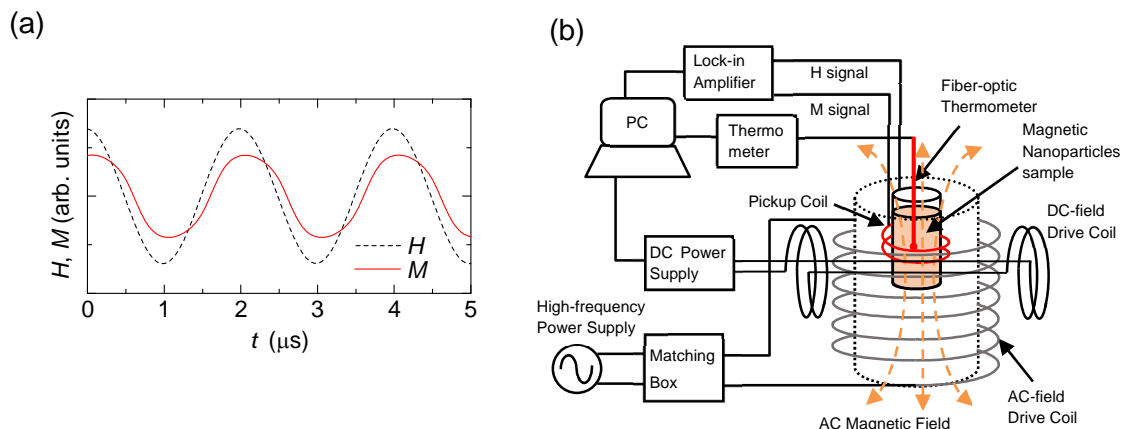


図.1 (a) 交流磁化信号 (b) 測定系の概略図

## 4. 研究成果

### (1) 交流磁化の位相測定による遠隔温度推定

本研究では、酸化鉄ナノ粒子をアガロースゲルで固化させた試料に対して実験を行った。周波数 500 kHz の交流磁場を印加した時の磁化信号を、FFT して求めた振幅スペクトルを図 2(a), (b) に示す。交流磁場振幅は(a) 1.3 kA/m と(b) 5.6 kA/m であり、500 kHz の振幅で規格化している。図より印加交流磁場周波数である 500 kHz を基本周波数として奇数倍のスペクトルのみ存在し、交流磁場強度の増大とともに基本周波数と比して奇数倍の高調波が大きくなることからわかる。これは超常磁性磁性ナノ粒子で観測される磁化曲線(ランジュバン関数)が低磁場において磁場強度に線形的であるのに対し、高磁場で急速に飽和することから高磁場において非線形的になることを反映している。

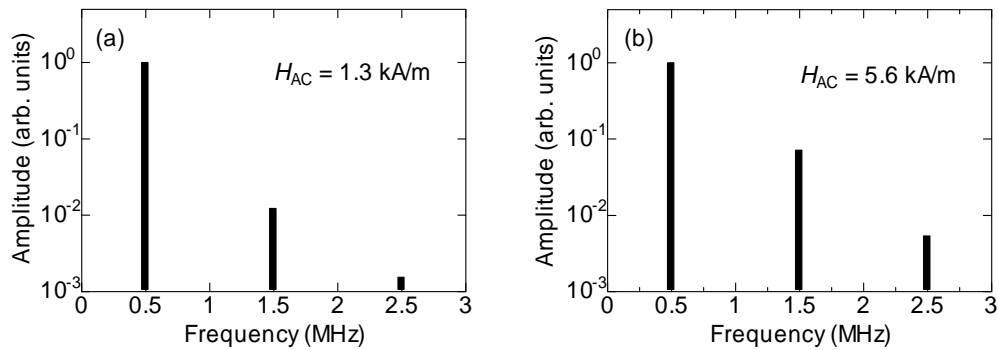


図 2: 交流磁場強度 (a) 1.3 kA/m, (b) 5.6 kA/m での磁化信号振幅スペクトル

試料に交流磁場を印加し続けると、磁性ナノ粒子は発熱し試料が温度上昇する。温度上昇を光ファイバー温度計で計測し、同時に磁化信号をロックインアンプによって 3 次高調波成分を検波して位相を取得した。3 次高調波成分を計測するのは、印加交流磁場由来の信号や、反磁性や常磁性のように磁場に比例する磁化信号を含まないため高感度に磁性ナノ粒子試料由来の磁化信号を取得することができるためである。25°C の時の 3 次高調波位相を基準とした位相変化  $\Delta\phi_3$  に対して試料温度をプロットしたものを図 3(a)に示す。図より 25°C~45°C で位相は試料温度に対してほぼ線形に変化していることがわかる。ここから、位相と温度が 1 対 1 の対応関係にあり、位相に対する温度の関係、すなわち校正曲線を求め、位相を測定することで試料温度を推定することができるものと言える。この曲線に対して位相の多項式でフィッティングすることにより、温度を位相の関数として表すことが可能であった。

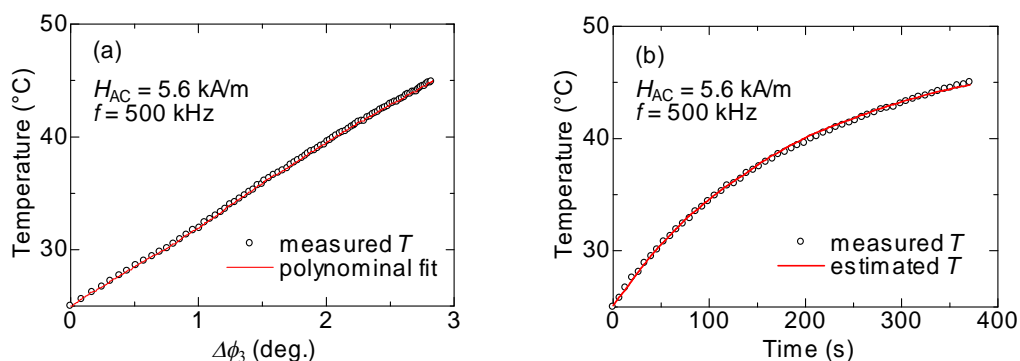


図 3: (a) 周波数 500 kHz, 交流磁場強度 5.6 kA/m を印加して実測した試料温度 (白丸) と 3 次高調波位相との関係, 位相の多項式によるフィッティング曲線 (赤実線), (b) 交流磁場印加による試料の昇温曲線 (白丸) と位相信号より推定した温度 (赤実線)

次に、試料に再度交流磁場を印加して温度上昇させながら、磁化信号の位相をピックアップコイルで非接触測定し、先に求めた関数に位相を代入して温度を推定した結果が図 3(b)の赤線である。白丸は光ファイバー温度計で実測した試料温度であり、推定温度 (赤実線) はほぼ一致している。推定温度と実測温度との 2 乗平均平方根誤差は 0.2°C 程度となった。以上より、交流磁場によって励起された磁性ナノ粒子は 3 次高調波位相から温度推定、すなわち非接触で温度測定可能であることを示すことができた。次に、磁性ナノ粒子に交流磁場と直流磁場を重畳することで観測される、発熱量の変化を利用した定温制御と遠隔温度測定を同時に行うための検証を行

った。

## (2) 直流磁場重畳による発熱効率の変調と定温制御

ガン組織を定温に制御するためには、磁性粒子で腫瘍を加熱するためのヒーターパワーに対応する粒子の発熱効率を変化させる必要がある。発熱率は交流磁場強度で変化するため、交流磁場強度による定温制御が一つの方法であるが、前節で述べたように遠隔温度推定を行うためには高調波信号を検出しなければならないため、大きな交流磁場を印加して信号強度を稼ぐ必要がある。ところで、交流磁場が一定のままでも直流磁場を重ねて印加することで発熱率を変調できることが知られており、本研究ではこの方法を採用した。

定温制御のためには発熱率が直流磁場でどのように変化するかを詳細に調べる必要があるため、交流磁場に重ねて、直流磁場を印加した時の発熱率 (SAR) の直流磁場依存性を測定した。この結果、図 4(a) に示したように、直流磁場強度の増大とともに SAR は緩やかに減少し、交流磁場と垂直方向に印加した場合よりも平行方向に印加した場合の方が大きく減少することを明らかにした。また、SAR は直流磁場に対して単調に減少する 1 価関数となっているため、交流磁場強度を一定にしたまま、直流磁場で発熱量を容易に制御できるものと言える。

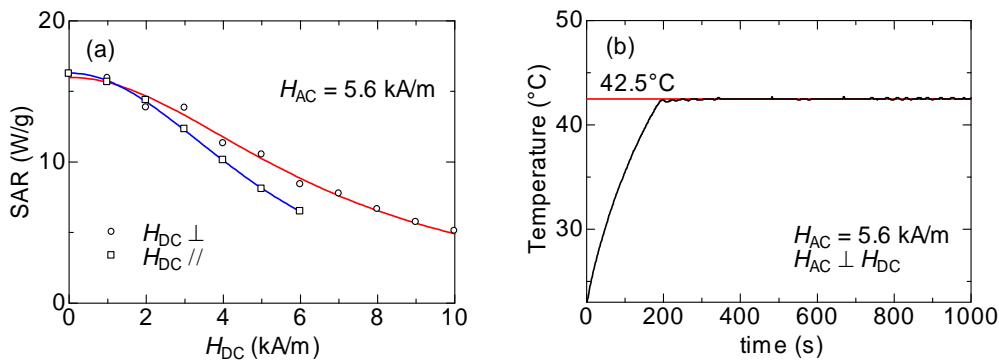


図 4:(a) 交流磁場と直流磁場が垂直の場合 (白丸), 交流磁場と直流磁場が平行の場合 (白四角) の SAR の直流磁場依存性 (b) 直流磁場印加による定温制御の実施例

図の実線は SAR を直流磁場強度  $H_{DC}$  の関数として現象論的にフィッティングしたものであり、このような関数を逆に解いて、 $H_{DC}$  の値を SAR で表すことにより、一定温度に保つのに必要な加熱量から印加すべき直流磁場の大きさを求めることができる。定温制御には PID 制御を採用し、光ファイバー温度計による実測温度と目標温度との差を用いて、ヒーターパワーを求め、それに対応する直流磁場強度を算出して印加した。図 4(b) は 42.5 $^{\circ}C$  で一定となるよう直流磁場を制御した実施例である。図のように、室温から目標温度となる 42.5 $^{\circ}C$  付近まで約 200 秒で到達し、オーバーシュートと定常偏差の小さい定温制御を実現した。

## (3) 直流磁場重畳下における高調波位相による温度推定

前節で述べたように、直流磁場印加による定温制御は可能であったが、直流磁場中において磁化の高調波位相による温度推定が可能であるか調べるために、交流磁場と垂直方向に印加した直流磁場下において光ファイバー温度計で実測した試料温度に対する位相を測定した。しかしながら位相変化と温度の関係は、直流磁場が 4 kA/m 以下の場合に線形的であったが、直流磁場強度の増大とともに線形的な変化から大きく逸脱し、多項式フィットによって温度を位相の関数として表すことは困難であった。実際、直流磁場が 4 kA/m を超えると推定温度は実測温度を全く再現しておらず、強い直流磁場下において温度推定が困難であることが示唆された。この原因としては、直流磁場の増加とともに磁化信号の 3 次高調波成分が相対的に小さくなることがあげられた。そこで、印加する直流磁場方向を交流磁場と垂直から、平行に変えて同様の実験を行った。交流磁場と平行方向に直流磁場印加した場合、磁化曲線は直流磁場強度だけシフトし、磁場の奇関数でなくなるため、磁化信号は 2 次高調波などの偶数次の振幅スペクトルも持つようになり、2 次高調波は直流磁場印加とともにその成分を増すことが明らかとなった。そこで 2 次高調波の位相を用いて、温度推定をする実験を行った。

実測温度に対する直流磁場下での 2 次高調波位相の関係を図 5(a) に示す。図のように、2 次高調波位相は直流磁場印加下においても、おおむね温度に対して、線形的な変化を示すことが明らかとなった。図 5(a) の 2 次高調波位相に対する温度のデータに対して 3 次多項式によるフィッティングを行い、試料にもう一度交流磁場と直流磁場を印加して温度上昇させながら、磁化信号の位相をピックアップコイルで非接触測定をし、そこから温度に換算した結果を図 5(b) に示す。図に示したように、どの直流磁場強度においても推定温度は実測温度を再現し、推定

温度と実測温度との2乗平均平方根誤差は6 kA/mで0.5°Cであった。以上から第2高調波信号を用いることで直流磁場下においても温度推定が可能であることを示すことができた。しかしながら、位相と温度の関係は印加直流磁場強度に依存しているため、現在のところ一定温度に制御するために印加する直流磁場を変化させながら同時に温度推定を実施することは実現できていない。今後は様々な直流磁場下において収集した、温度に対する第2高調波位相の関係をを用いて一定温度となるよう制御するシステムを実現する。

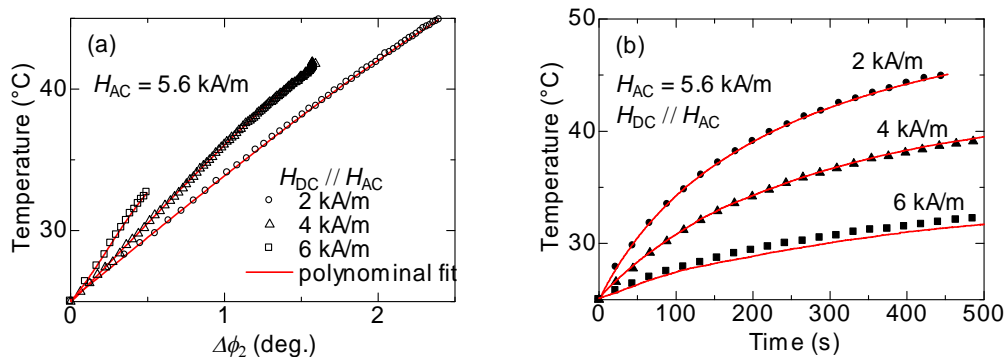


図 5: (a) 実測した試料温度と直流磁場下（交流磁場に平行）での2次高調波位相との関係，(b) 直流磁場下で実測した試料温度と直流磁場下での2次高調波位相から推定した温度

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 1件）

1. 著者名 K. Takabayashi, T. Takahashi, E. Tsuchiya, K. Mimura, Y. Yamamoto, Y. Kobayashi, T. Tomita, M. Yamaguchi	4. 巻 128
2. 論文標題 Morphology and structure of diamond-like carbon film induced by picosecond laser ablation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Physics A	6. 最初と最後の頁 850-1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00339-022-05980-5	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 Tonthat Loi, Aki Fumitaka, Mitobe Kazutaka, Yabukami Shin, Yamamoto Yoshiyuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Development of Elemental Technologies for Magnetic Hyperthermia in Cancer Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IFMBE Proceedings	6. 最初と最後の頁 272 ~ 277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-030-66169-4_33	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 Tonthat Loi, Yamamoto Yoshiyuki, Mitobe Kazutaka, Yabukami Shin	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of applied magnetic field on permeability and heating efficiency of multifunctional micro/nano-magnetic particles for hyperthermia therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 125324 ~ 125324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/9.0000123	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松公輔, 勝間田竜征, 山本良之
2. 発表標題 酸化鉄ナノ粒子の動的ヒステリシスに及ぼす被覆分子の効果
3. 学会等名 日本物理学会第78回年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤海成, 東海林滉人, 山本良之
2. 発表標題 磁性ナノ粒子の非線形交流磁化応答を用いた遠隔温度測定
3. 学会等名 日本物理学会第78回年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長山貴也, 能登屋隆良, 山本良之
2. 発表標題 直流磁場下での酸化鉄ナノ粒子の交流磁気ヒステリシス測定
3. 学会等名 日本物理学会第78回年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤啓睦, 山本良之
2. 発表標題 直流磁場重畳下での酸化鉄ナノ粒子の比吸収率測定
3. 学会等名 日本物理学会2022年秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山遼雅, 佐藤啓睦, 山本良之
2. 発表標題 酸化鉄ナノ粒子の3次高調波磁化応答を用いた遠隔温度測定
3. 学会等名 日本物理学会2021年秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山雄紀, 山本良之
2. 発表標題 静的磁場重畳下での酸化鉄ナノ粒子の交流帯磁率測定
3. 学会等名 日本物理学会2020秋季大会
4. 発表年 2020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
---------	---------