

機関番号：13904

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21760313

研究課題名（和文）

磁氣的ドラッグデリバリーにおける磁気微粒子付着薬剤検出のためのセンシングシステム

研究課題名（英文）

Sensing system to detect magnetic nano-particles for magnetic drug delivery

研究代表者

廿日出 好（HATSUKADE YOSHIMI）

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：90339713

研究成果の概要（和文）：本研究では、磁氣的ドラッグデリバリーシステム（MDDS）実用化のための要素技術として、現在最も高感度な SQUID 磁気センサを用いて、移動中の微量な磁気ナノ微粒子を磁氣的に検出するセンシングシステムを開発した。まず 3 チャンネルの小型高感度 SQUID アレイを搭載した検出システムを開発し、体内での免疫効果を免れうる直径 100 nm 以下のサイズの磁気ナノ微粒子の磁気特性を調べ、また MDDS における最適な検出方法について検討した。この結果、今回用いた微粒子の中では直径 50 nm のマグネタイト磁気微粒子が最も大きな磁気信号を発生し、DC 磁場により微粒子を磁化させて検出する DC 励磁法を用いれば、液中でのブラウン運動や対流などのエネルギーを抑制して約 3 μ l の磁性流体中の磁気微粒子を検出可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a sensing system using ultra-sensitive SQUID magnetic sensors to detect magnetic nano-particles as a component technology for magnetic drug delivery system (MDDS). An array of 3 channel SQUID was installed on the system, to study the magnetic characteristics of magnetic nano-particles, whose diameters were less than 100 nm. An appropriate method to magnetize and detect the magnetic nano-particles was also investigated. As a result, we found that the particles with diameter of 50 nm generated the largest magnetic signal among the tested particles, and that a dc magnetization method was best suited because this method enabled to suppress energy due to the Brownian motion and convection in ferrofluid of 3 micron litter by means of the static magnetic field, and to detect moving particles in a tube.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：計測システム、ドラッグデリバリー

1. 研究開始当初の背景

磁気ナノ微粒子は、物質に付着させることにより電磁力を通じて分離、輸送、回収とい

う機能を付与できる。この医療応用として現在注目されているのが、磁気ナノ微粒子を付着させた薬剤を血流にのせて、磁気により望

ましい量の薬剤を効率よく患部へ誘導することを目的とした磁氣的ドラッグデリバリーシステム (MDDS) である。米国で 1990 年代に提案されたこの MDDS は、現在国内では阪大の西嶋グループらが世界をリードする研究開発を進めており、患者に負荷が少なく効率的な薬剤治療が可能となるため、その実現に大きな期待が寄せられている。現状の課題としては、強い磁化をもつ数 10 nm のサイズの磁気ナノ微粒子の開発が必要なこと、また、輸送中の微粒子の位置や量を検出する手法が無いことが挙げられる。薬剤が患部へ到達したことを確認する方法として、動物を用いた解剖実験の他、MRI 等による検出が行われているが、前者は移動の途中経過は不明であり、後者の場合、移動中の微粒子は検出できない、ある程度多量の微粒子が堆積していないと検出が難しい、検出までに時間がかかるなどの問題があり、実用化のため輸送中に微粒子検出が可能な技術が求められている。

MDDS において磁気ナノ微粒子は磁石の磁場により磁化されており、移動中に微弱ながら磁気を発している。この微粒子による微弱な磁気は、我々がこれまでに開発してきた超高感度な SQUID 磁気センサならば検出できる可能性がある。以上のような背景から、超高感度 SQUID 磁気センサを配列化して用いることにより、磁気ナノ微粒子付き薬剤の位置および量を検出するセンシング技術の開発を着想するに至った。

2. 研究の目的

以上の背景より、本研究では、高感度かつ高速応答特性をもつ SQUID 磁気センサを配列化し、MDDS における輸送中の磁気ナノ微粒子を極めて高精度に検出できる磁氣的センシングシステムの開発を目的とした。この実現のために、体内の免疫系に捕食されないステルス性をもつ直径 100 nm 以下の磁気ナノ微粒子において、このようなサイズの微粒子がもつ磁氣的特性を明らかにし、これらが移動中に発生する磁気の分布を計測できる SQUID 磁気センサアレイの開発、および微粒子検出用システムのプロトタイプの開発と性能評価を行うこととした。

3. 研究の方法

MDDS における輸送中の磁気ナノ微粒子を磁氣的に検出するセンシング技術の開発実現のため、以下の課題に関して研究を行った。

- (1) SQUID 磁気センサアレイの開発
- (2) 検査システムの開発
- (3) 磁気ナノ微粒子の磁氣的特性試験
- (4) 微粒子検出デモ

(1) に関しては、10 mm×10 mm の SrTiO₃ 基板上に 3 個の小型 SQUID を配列した 3 チャン

ネル SQUID アレイを設計・試作し、その性能を評価する。

(2) に関しては、上記の 3 チャンネル SQUID アレイを低温容器 (クライオスタット) に搭載し、これら SQUID の上に血管を模擬したチューブを設置し、その中を移動する磁性流体を SQUID で磁氣的に検出するシステムを開発する。

(3) に関しては、人体免疫系により排除されないステルス性を有する直径 100nm のマグネタイト (Fe₃O₄) 磁気ナノ微粒子を数種類用いて、これら微粒子の磁氣的特性を調査する。また、残留磁化法、DC 励磁法、AC 励磁法を適用して、どの手法が最も検出に適するかを調べる。

(4) に関しては、上記システムと微粒子、磁化法を用いて、実際にチューブ内を移動する磁性流体の発生する磁場の二次元分布を計測し、本技術の有効性を実証する。

4. 研究成果

研究の方法にて挙げた課題 (1) と (2) については平成 21 年度に、(3) と (4) については平成 22 年度に研究を行った。

(1) の SQUID 磁気センサアレイの開発については、MDDS において移動する薬剤付き磁気微粒子の位置、量を検出するには、その発生磁場分布を計測できる複数の磁気センサが必要となる。そこで、まずは実験用小動物などの小さな対象を想定し、10 mm×10 mm の SrTiO₃ 基板上に 3 個の小型 SQUID を配列した 3 チャンネル SQUID アレイを設計した (図 1)。この際、小型センサであっても高感度特性が必要なため、磁束検出コイルと読み出し用 SQUID リングの結合を高めるため、リング内電流を制御するスリットをリングに導入した。図 1 に示す SQUID アレイを試作した結果、1.5 mm というサイズにも関わらず、3 チャンネルとも約 600 fT/Hz^{1/2} という高い磁場感度を有することがわかった (図 2)。

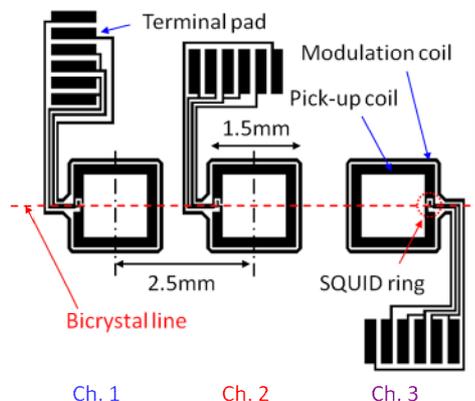


図 1 3チャンネル SQUID アレイ設計図

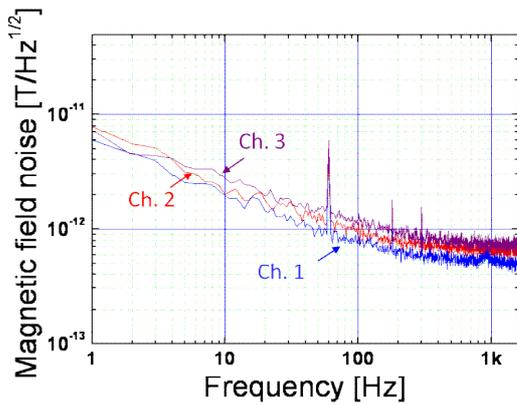


図2 試作した3チャンネルSQUIDアレイの磁場ノイズスペクトラム

(2)の検査システムの開発では、上記SQUIDアレイを、図3に示すクライオスタットにSQUID顕微鏡技術を適用してマウントし、SQUIDを挟むように励磁コイルを配置、その上をモータもしくはシリンジでチューブ内の磁性流体を移動させる検査システムを開発した。本システムでは、励磁コイルで流体中の磁気微粒子を励磁し、発生する磁場分布をSQUIDアレイで計測する。計測した信号はマルチチャンネル用データロガーを通してPCの画面に表示、記録される。このシステムは、磁気シールドルーム内に構築した。

このシステムの性能評価のため、平均直径15 nmの Fe_3O_4 磁気ナノ微粒子を用いて、0.3 mTのDC磁場中を移動させ、発生する磁場分布をSQUIDで測定した。この結果、磁気微粒子の量と検出信号強度は比例し(図4)、微粒子とSQUID間距離と信号強度は距離 r^2 に反比例することがわかった(図5)。これらより、本装置により数 ngの磁気ナノ微粒子が検出可能であること、磁気信号の分布から微粒子の位置座標を推定できることがわかった。

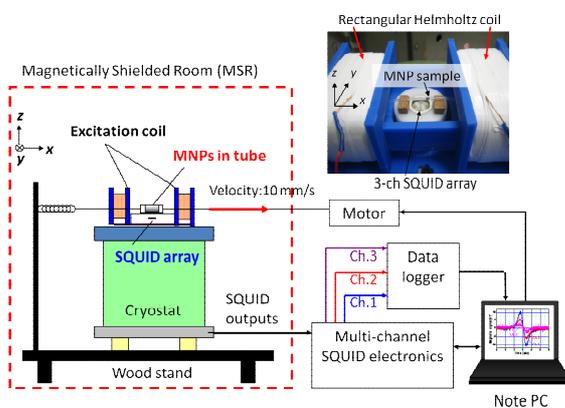


図3 試作した3チャンネルSQUIDアレイを搭載した移動磁気ナノ微粒子検出システム

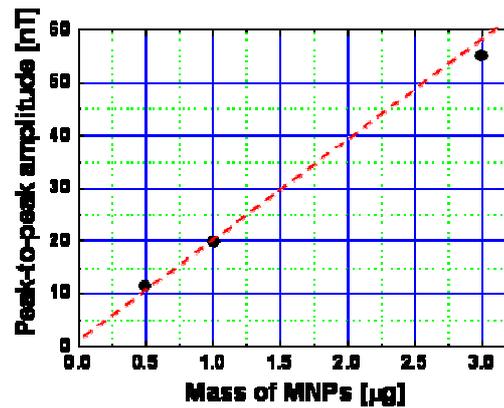


図4 磁気微粒子量と検出信号強度の関係

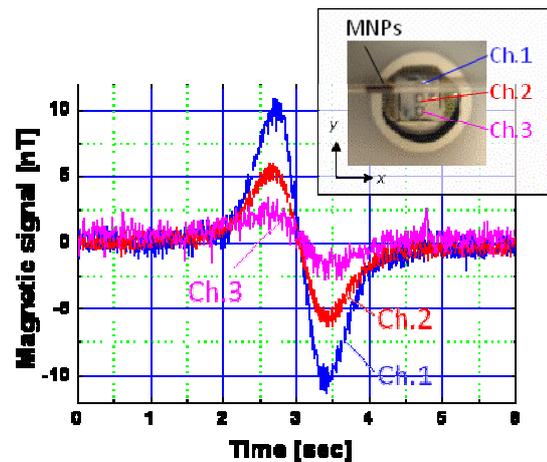


図5 微粒子の通過位置と3チャンネルSQUIDアレイの出力の関係 SQUIDと微粒子間の距離 r^2 に信号強度は反比例した

(3)の磁気ナノ微粒子の磁気的特性試験では、MagQu製の Fe_3O_4 コアを厚さ約5 nmのデキスランでコーティングした平均直径約20、50、100 nmの磁気ナノ微粒子を溶かした3種類の磁性流体を用意した。サンプルの励磁方法として、残留磁化を検出する残留磁化法、DC磁場で励磁した粒子を検出するDC励磁法、同様にAC磁場で励磁するAC励磁法の3手法を図3に示すシステムに適用して、微粒子から発生する磁気信号をSQUIDで計測した。H22年度の研究では、磁気信号の信号・雑音比(S/N)向上のため、SQUIDで計測した信号に対して、残留磁化およびDC励磁法ではローパスフィルタとバンドパスフィルタを、AC励磁法ではロックインアンプを用いてノイズ除去を行った。

微粒子の磁気特性評価試験として、血管を模擬した直径1 mmのシリコンチューブ内にそれぞれの磁性流体を $3 \mu\text{l}$ 注入し、3チャンネルSQUIDアレイの真上を通過するようにチューブを設置した。SQUID・流体間距離は2.5

mmとして、上記3種類の励磁方法を適用して、微粒子から発生する磁場の計測を行った。この結果、直径50 nm、および100 nmの微粒子は残留磁化を持つが信号強度が小さいこと、どの手法を用いても直径50 nmの微粒子が最も大きな磁気信号を発生すること、DC励磁法が最も大きな信号強度が得られることがわかった(図6)。また、AC励磁法ではノイズキャンセル率が高く、高いS/Nが得られるが、磁性流体の移動速度が速くなると、流体中の対流などのエネルギーを磁気微粒子が受けてランダムに回転し、信号が低減すること、一方、DC励磁法では、移動速度にかかわらず移動エネルギーによる微粒子のランダムな回転を磁気エネルギーが抑制して、同じ強度の信号が得られることがわかった(図7)。以上より、励磁磁場により十分大きな磁気力を与えることができれば、磁性流体の移動速度が速くても磁気信号強度が減少しないと考えられるDC励磁法がMDDS応用に適していることが明らかになった。

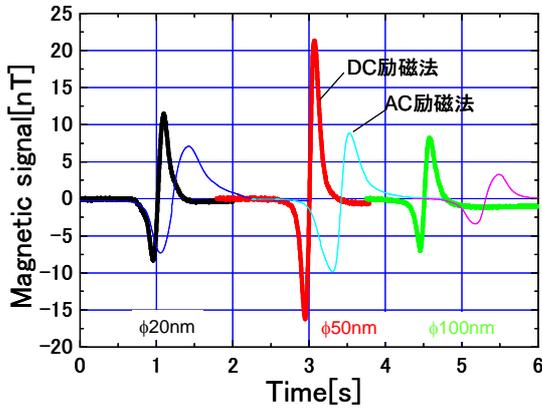


図6 DCおよびAC励磁法を適用した時の直径20、50、100nmの磁気微粒子からの磁気信号の比較

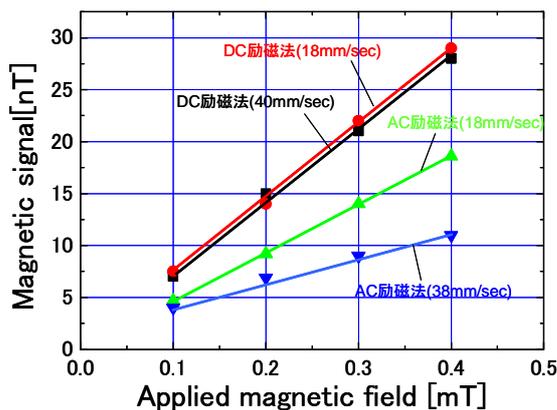


図7 DCおよびAC励磁法を適用し、磁性流体の移動速度を変化させた時の直径50nmの磁気微粒子からの磁気信号の比較

(4)の微粒子検出デモとして、図8のようなY字分岐を有するチューブの一方に磁性

流体を移動させ、DC励磁を行い、SQUIDアレイおよび励磁コイルの位置を順次移動させながら、移動微粒子の発生する磁場の疑似的な二次元分布の測定を行った。この結果、本装置のSQUIDアレイを二次元化することにより、移動していく微粒子の経路、位置の推定および定量化が行える可能性を示した。

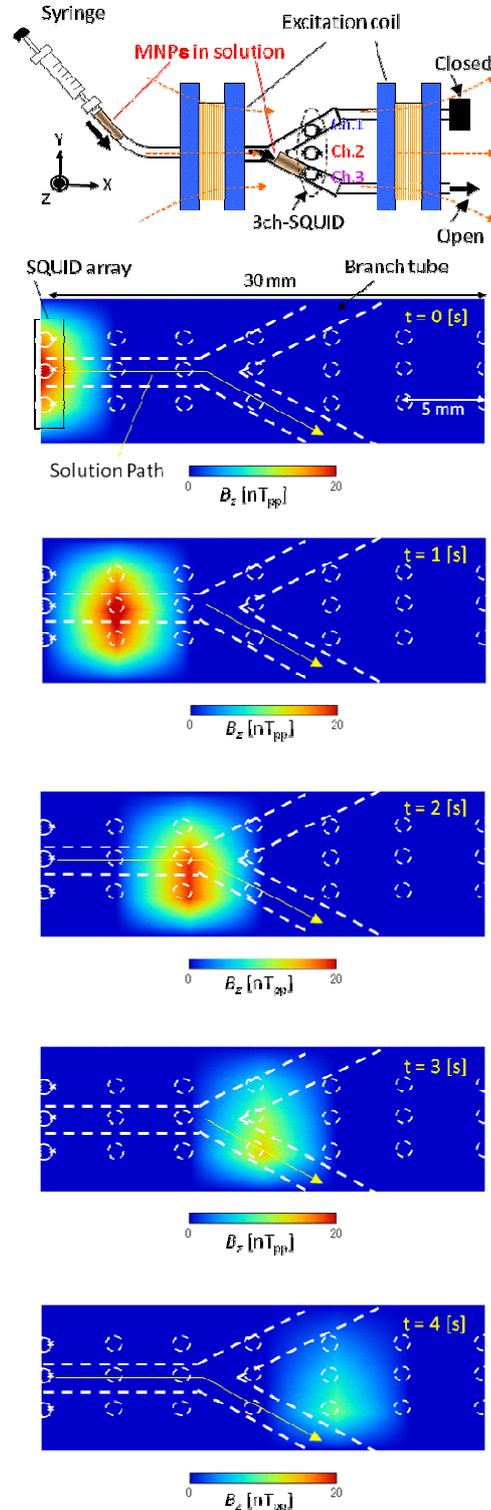


図8 移動する磁気ナノ微粒子の発する磁場の疑似的な二次元分布の計測結果

以上に示したように、超高感度な小型 SQUID 磁気センサを複数アレイ状に配列した磁気ナノ微粒子検出システムを構築した。このような移動中の微粒子の位置、量を推定できるシステムの開発例は過去にほとんどなく、超音波や MRI などの従来技術による位置同定、定量化が困難な移動磁気微粒子の検出技術の可能性が示された。したがって、本研究により磁気ナノ微粒子検出システムおよび検出技術の新規開発・実現可能性研究における重要な成果が得られたと考えられる。

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 6 件)

- ① Y. Hatsukade, Y. Kitamura, S. Tanaka, K. Tanabe, E. Arai, H. Katayama, “Reduction of Radio Frequency Interference to HTS-dc-SQUID by Adding a Cooled Transformer”, *IEICE Trans. Electron.*, Vol. E94-C, No. 3, pp. 266-272, 2011, 査読有.
- ② Y. Mashiko, Y. Hatsukade, T. Yasui, H. Takenaka, Y. Todaka, M. Fukumoto, S. Tanaka, “Evaluation of joint interface of friction stir welding between dissimilar metals using HTS-SQUID gradiometer”, *Physica C*, Vol. 470, pp. 1524-1528, 2010, 査読有.
- ③ Y. Hatsukade, Y. Torii, A. Yoshida and S. Tanaka, “High-Tc SQUID array for detection of moving magnetic particles in magnetic drug delivery system”, *International Journal of Bioelectromagnetism*, Vol. 12, No. 2, pp. 48-53, 2010, 査読有.
- ④ Y. Hatsukade, K. Hayashi, M. Takemoto and S. Tanaka, “Determination of the robustness of an HTS SQUID magnetometer covered with a superconducting film shield in an ac field”, *Supercond. Sci. Technol.*, Vol. 22, p. 114010, 2009, 査読有.
- ⑤ Miyazaki, Y. Hatsukade, H. Matsuura, T. Maeda, A. Suzuki and S. Tanaka, “Detection of wire element breakage in power transmission line using HTS SQUID”, *Physica C*, Vol. 469, pp. 1643-1648, 2009, 査読有.
- ⑥ Y. Hatsukade, K. Yotsugi, S. Kanai, K. Hayashi, H. Wakana, Y. Tarutani, K. Tanabe and S. Tanaka, “Robot-Based NDE System Using 3D-Mobile HTS-SQUID”, *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, Vol. 19, No. 3, pp. 796-800, 2009, 査読有.

[学会発表] (計 19 件)

- ① Y. Hatsukade, K. Hayashi, Y. Shinyama, S. Adachi, K. Tanabe, S. Tanaka, “Robot-based 3D-mobile compact HTS-SQUID NDE system”, ISS2010, p. 142, Nov. 3, 2010, Tsukuba, Japan.
- ② Y. Shinyama, Y. Hatsukade, Y. Takai, M.S. Aly-Hassan, A. Nakai, H. Hamada, S. Adachi, K. Tanabe, S. Tanaka, “Nondestructive evaluation of braided carbon fiber composites with artificial defect using HTS-SQUID gradiometer”, ISS2010, p. 298, Nov. 3, 2010, Tsukuba, Japan.
- ③ M. Takemoto, T. Akai, Y. Kitamura, Y. Hatsukade, S. Tanaka, “HTS-RF-SQUID Microscope For Metallic Contaminant Detection”, ASC2010, p. 327, Aug. 4, 2010, Washington D. C., USA.
- ④ S. Fukumoto, M. Hayashi, Y. Katsu, Y. Hatsukade, S. Tanaka, O. Snigirev, “Liquid-state Nuclear Magnetic Resonance Measurements For Imaging Using HTS-RF-SQUID in Ultra-low Field”, ASC2010, p. 528, Aug. 4, 2010, Washington D. C., USA.
- ⑤ Y. Hatsukade, A. Karitani, M. Takemoto, T. Terui, Y. Kitamura, Y. Shinyama, S. Fukumoto, and S. Tanaka, “Biomagnetic Application using HTS-SQUID Array”, EASBM2010, p. 30, Apr. 15, 2010, Taipei, Taiwan.
- ⑥ Y. Hatsukade, K. Hayashi, S. Tanaka, and K. Tanabe, “Robot-arm-based NDE of Hydrogen Fuel Tank using a 3D-movable HTS-SQUID Gradiometer”, EUCAS2009, p. 5, Sep. 13-17, 2009, Dresden, Germany.
- ⑦ M. Hayashi, K. Katsu, Y. Hatsukade, and S. Tanaka, “Development of low field nuclear magnetic resonance system using HTS rf SQUID”, EUCAS2009, p. 28, Sep. 13-17, 2009, Dresden, Germany.
- ⑧ Y. Hatsukade, A. Miyazaki, H. Matsuura, T. Maeda, A. Suzuki and S. Tanaka, “Detection of wire breakage in compressive conductor joint using HTS SQUID gradiometer”, ISEC2009, SQ-P09, Jun. 17, 2009, Fukuoka, Japan.
- ⑨ Y. Hatsukade, S. Kanai, M. Hayashi, K. Hayashi and S. Tanaka, “Study of robustness of HTS-SQUID magnetometer covered by superconducting shield in AC magnetic field”, ISEC2009, SQ-P26, Jun. 17, 2009, Fukuoka, Japan.
- ⑩ Y. Hatsukade, Y. Torii, A. Yoshida and S. Tanaka, “High-Tc SQUID array for

detection of moving magnetic particles in magnetic drug delivery system”, NFSI&ICBEM2009, Abstracts (CD), 33, May 29-31, 2009, Rome, Italy.

- ⑪ 北村 善洋, 竹本 真, 廿日出 好, 田中 三郎, 田辺 圭一, 荒井 英一, 片山 弘行, 「2 段トランスを用いた電磁ノイズによる SQUID 特性劣化の抑制」, 2010 年秋季第 71 回応用物理学学会学術講演会 講演予稿集 DVD, pp.11-101, 16p-T-10, 2010 年 9 月 16 日, 長崎大学, 長崎.
- ⑫ 北村善洋, 赤井友宣, 竹本真, 廿日出好, 田中三郎, 田辺圭一, 荒井英一, 片山弘行, 「低温トランスを用いた二段トランスによる HTS-SQUID の低ノイズ化に関する検討」, 第 82 回 2010 年度春季低温工学・超電導学会 講演概要集, p.173, 2010 年 5 月 13 日, 川崎市産業振興会館
- ⑬ 苅谷明昌, 照井健之, 廿日出好, 田中三郎, 「HTS-SQUID アレイを用いた移動磁性微粒子の検出方法の検討」, 第 57 回応用物理学関係連合講演会 講演予稿集 DVD, p.11-083, 19a-V-1, 2010 年 3 月 19 日, 東海大学.
- ⑭ 勝行広, 福元翔平, 廿日出好, 田中三郎, 「常伝導ブラックストランスフォーマを用いた SQUID-EF-NMR の検討」, 第 57 回応用物理学関係連合講演会 講演予稿集 DVD, p.11-084, 19a-V-2, 2010 年 3 月 19 日, 東海大学.
- ⑮ 竹本真, 北村善洋, 赤井友宣, 廿日出好, 田中三郎, 「磁性異物検査のための集積型 HTS-rf-SQUID マグネットメータの試作」, 第 57 回応用物理学関係連合講演会 講演予稿集 DVD, p.11-085, 19a-V-3, 2010 年 3 月 19 日, 東海大学.
- ⑯ 林啓太, 廿日出好, 田中三郎, 田辺圭一, 「SQUID 非破壊検査装置による積層構造材の内部亀裂の検出」, 第 57 回応用物理学関係連合講演会 講演予稿集 DVD, p.11-088, 19a-V-6, 2010 年 3 月 19 日, 東海大学.
- ⑰ 廿日出好, 林正浩, 勝行広, 福元翔平, 田中三郎, 「HTS-rf-SQUID を用いた低磁場 NMR に関する研究」, 第 81 回 2009 年度秋季 低温工学・超電導学会 講演概要集, p.103, 2009 年 11 月 18 日, 岡山大学.
- ⑱ 廿日出好, 林啓太, 田中三郎, 「超伝導薄膜シールドによる HTS-SQUID マグネットメータの磁場耐性向上に関する研究」, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学学会学術講演会 講演予稿集, No.1, p.274, 2009 年 9 月 8 日, 富山大学, 富山.
- ⑲ 廿日出好, 林啓太, 田中三郎, 田辺圭一, 「ロボット式モバイル HTS-SQUID 非破壊検査による水素燃料タンクの欠陥検出」,

第 80 回 2009 年度春季 低温工学・超電導学会 講演概要集, p.131, 2009 年 5 月 14 日, 早稲田大学国際会議場.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: SQUID 磁気センサ
発明者: 廿日出好, 田中三郎, 金井翔
権利者: 国立大学法人豊橋技術科学大学
種類: PCT 国際特許
番号: 第 PCT/JP2010/002665 号
出願年月日: 2010 年 4 月 13 日
国内外の別: 外国

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://ens.tut.ac.jp/squid/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廿日出 好 (HATSUKADE YOSHIMI)
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・
准教授
研究者番号: 90339713

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

鳥居 泰邦 (TORII YASUKUNI)
豊橋技術科学大学・工学部・学生
研究者番号: なし

金井 翔 (KANAI SHO)

豊橋技術科学大学・工学部・学生
研究者番号: なし

林 啓太 (HAYASHI KEITA)

豊橋技術科学大学・工学部・学生
研究者番号: なし

刈谷 明昌 (KARITANI AKIMASA)

豊橋技術科学大学・工学部・学生
研究者番号: なし