

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23651119

研究課題名(和文) 自然共鳴損失機構に基づくハイパーサーミアの提案

研究課題名(英文) Proposal of method for magnetic nanoparticle hyperthermia based on natural resonance loss

研究代表者

佐藤 徹哉 (SATO TETSUYA)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：20162448

研究成果の概要(和文)：磁性微粒子ハイパーサーミアでは粒子の集積度を上昇させると磁気双極子相互作用の影響が顕著となり、保磁力が低下する場合には、自然共鳴損失という発熱機構が期待される。磁気双極子相互作用が強い磁性微粒子の発熱機構を明らかにするために、Fe 微粒子クラスターの発熱特性を調べた。その結果、保磁力の低下は顕著ではなく、自然共鳴損失による発熱は実現できなかった。磁性微粒子クラスターでは高い集積度から全発熱量の上昇が可能であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：In magnetic nanoparticle hyperthermia, the inter-particle dipole interaction rapidly increases and the natural resonance loss is expected through the decrease in coercive force as the accumulation of particles becomes high. In order to clarify the heat generation mechanism of nanoparticle assembly with strong interparticle interaction, heat dissipation of magnetic nanoparticle clusters consisting of Fe nanoparticles is studied. As a result, the decrease in coercive force is less pronounced, and thus the heat generation due to the natural resonance loss cannot be realized. On the other hand, we find that the total heat generation in Fe cluster can surpass that of isolated nanoclusters because of high accumulation of nanoparticles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学、ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：ハイパーサーミア、自然共鳴損失、超強磁性、微粒子クラスター、軟磁性

1. 研究開始当初の背景

癌の温熱療法の1つとして磁性微粒子を体内に挿入し発熱させ、癌組織を誘導死させる磁性微粒子ハイパーサーミアが注目されている。この方法は非侵襲で遠隔転移が見られる場合にも有効性があると考えられる。その有効性は、癌組織に到達した物質が蓄積される Enhanced Permeation and Retention (EPR) 効果によるもので、蓄積した磁性微粒子に電磁波を照射、発熱させて腫瘍組織の誘導死を引き起こすことができる。発熱効率を上昇させるためには微粒子の蓄積量を増加させることが必要であるが、蓄積量の増加とともに粒子間相互作用が顕著になり、発熱特性に大きな影響が現れる。しかし、その詳細には不明な点が多く、発熱に最適な微粒子蓄積の条件を明らかにすることが望まれている。一方、磁性微粒子の発熱特性には粒径依存性があるため、粒径に分布があると、十分な発熱効率が得られない。この問題を解決するために、様々な粒径の微粒子が発熱する、すなわち発熱する電磁波の周波数が粒径に依存しない発熱機構の探索が必要である。

2. 研究の目的

発熱効率は個々の磁性微粒子からの発熱量と発熱に関わる微粒子数の積で決まることから、癌組織に発熱量の大きな微粒子を大量に蓄積することが望まれる。磁性体の発熱機構は、(1) ヒステリシス損失、(2) 渦電流損失、(3) 緩和損失、(4) 共鳴損失の4つの分類することができる。現在ハイパーサーミアとして利用が考えられている機構は主として緩和損失（ブラウン緩和損失、ネール緩和損失）であるが、この機構では個々の磁性微粒子の発熱量は磁化の増加に伴い増加する。一方、大きな磁化を持つ磁性微粒子を高濃度で蓄積させると、微粒子間の働く磁気双極子相互作用が顕著になり、この影響が発熱特性を大きく変化させる。この問題の重要性はこれまでも指摘されているが、現状では発熱に最適な微粒子の蓄積条件については統一的な解釈が得られておらず、その解明が望まれている。一方、緩和損失機構には大きな粒径依存性が見られる。このため、蓄積した磁性微粒子の粒径に分布があると、十分な発熱効率が得られない。これは、緩和損失機構をハイパーサーミアへ利用する際の限界を与えるもので、もし、粒径依存性が小さい発熱機構が存在するならば、その利用は新しいハイパーサーミアの可能性を拓くものと考えられる。

以上より、本研究では、磁化の大きな Fe 微粒子を超格子状態に高密度集積させたク

ラスタを作製し、その発熱特性を調べ、これまで十分に明確にされてこなかった磁性双極子相互作用の発熱への影響を相互作用の強い極限まで定量的に検討する。一方、Fe 微粒子クラスターでは超強磁性と呼ばれる軟磁性を示す新たな磁気秩序状態の発現が期待される（図1）。この軟磁性は個々の微粒子が持つ磁気異方性がキャンセルすることで生じるもので、その小さな有効磁気異方性ゆえに、異方性磁場により発現する自然共鳴損失がハイパーサーミアで利用可能となる。これは、自然共鳴の共鳴周波数は通常マイクロ波領域にあるが、磁気異方性が小さい場合には、ハイパーサーミアで利用可能なラジオ波領域の周波数帯まで低下するためである。さらに、この自然共鳴に起因する損失は、磁性微粒子個々の粒径には依存しないことから、ハイパーサーミアにとって理想的な特徴を持つ。そこで、Fe クラスタを用いて自然共鳴損失発現の可能性についても調べ、新しい機構に基づくハイパーサーミアの可能性を検討する。

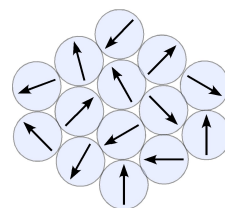


図1. 超強磁性の概念図。→は磁化容易軸。

3. 研究の方法

・超強磁性を示すサイズ数 100 nm の Fe クラスタの作製

超強磁性を発現させるためには、単磁区構造を持つ大きな飽和磁化を持つ強磁性微粒子を高密度に充填することが重要であることから非常に大きな磁化を持つ Fe 微粒子からなる集合体を作製する。粒子は単磁区構造を持つと同時に、超強磁性を発現できる程度に粒子間の双極子相互作用が大きいことが要求されることから、10~20 nm 程度の粒径を持つ粒子が必要である。

東北大学の小川研究室で作成された平均粒径 13.5 nm の Fe 微粒子を用いて Fe 微粒子クラスターを作成した（図2）。TEM 写真から Fe 微粒子の表面には酸化層の存在が示唆される。また、比較のために独立した Fe 微粒子のデータを得る場合には、Fe 微粒子と Au 微粒子を混合させることで Fe 微粒子同士の凝集を防いだ試料を用いた。微粒子クラスターの作製には、図3のような3層法とよば

れる過飽和を制御する方法を用いた (Adv. Mater. 14, 287(2002))。これにより、時間を制御することで所望サイズの微粒子超格子を作製することが可能である。

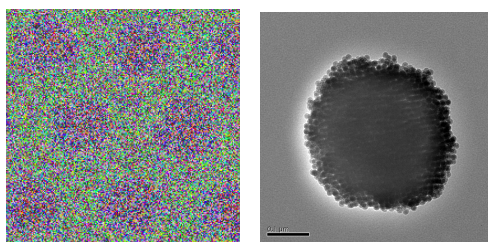


図2. Fe微粒子とFeクラスターのTEM写真。

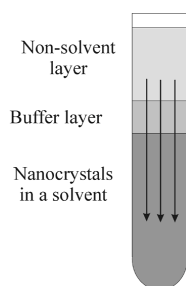


図3. 3層法の説明図。

・ハイパーサーミア用測定系の構築

交流磁場の印加により生じる試料の発熱を検出するための測定系を構築した。ファンクションジェネレータと電力増幅用のパワーアンプからなる電源部とセラミックコンデンサおよびコイルからなるRLC直列共振回路が基本構成である。さらに電流量を増幅させるために、NiZnコアの1次側に5巻、2次側に0.5巻のリッツ線を巻いたトランスを途中に挿入した。間隙のあるMnZnフェライトコアに16巻したリッツ線に電流を流すことで、空隙部に最大100kHzで200Oeの磁場を発生することができる交流磁場発生装置を作成した(図4)。この空隙部にガラスデュワーを置き、その中に溶媒中に分散させた試料を挿入し、光ファイバー温度計により試料温度を測定する。作成した測定系により、最大5MHzまでの周波数範囲で発熱測定が可能であった。

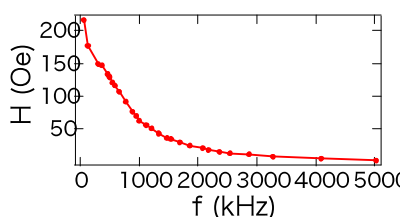


図4. 作成した交流磁場発生装置における出力磁場の周波数依存性。

・Fe微粒子クラスターの軟磁気特性の評価

作製したFe微粒子クラスターの磁気特性をSQUID磁力計により測定した。Fe微粒子クラスターと孤立したFe微粒子のヒステリシス測定より保磁力を評価して、クラスターにおける軟磁性化の評価を行った。また、Fe微粒子の直流および交流磁化率の温度依存性を測定し、微粒子の磁気異方性の評価を行った。

・Fe微粒子クラスターの発熱特性の評価

Fe微粒子クラスターおよび孤立したFe微粒子に磁場を印加し、その後の温度を時間の関数として測定した。さらに、溶媒のみの温度を測定することで、試料のみの発熱を評価した。温度から熱量への変換にはバルクFeの比熱の値を用いた。

4. 研究成果

・強磁性微粒子クラスターの磁気特性

孤立したFe微粒子とFe微粒子クラスターの磁化の磁場依存性を図5に示す。クラスターの保磁力は170Oeであり、孤立したFe微粒子の300Oeと比較して減少し、軟磁性化は観測された。しかし、当初予想したよりも、保磁力の減少量は小さい。交流磁化率の温度依存性に見られるピーク温度の周波数依存性を基に磁気異方性を評価すると、Fe微粒子クラスターの磁気異方性は孤立したFeと比較して8%程度大きく見積られる。この変化は、微粒子クラスターにおける磁気相互作用の影響によるものであるが、Fe微粒子間に働く磁気相互作用から期待される変化と比較して小さい。さらにFe微粒子の飽和磁化を求めると50emu/gとなり、Feの飽和磁化と比較して大きく減少しており、Fe₃O₄の値に近い。以上の結果は、TEM写真からも予測されたように、Fe微粒子表面は酸化されており、微粒子間の双極子相互作用はFe微粒子に期待されるものより大きく減少しているため、不十分な軟磁性化が生じていることを示唆する。この結果から、作成したFe微粒子クラスターでは自然共鳴損失を実現するには有効磁気異方性の減少が十分ではなく、自然共鳴損失の観測は困難であると判断された。

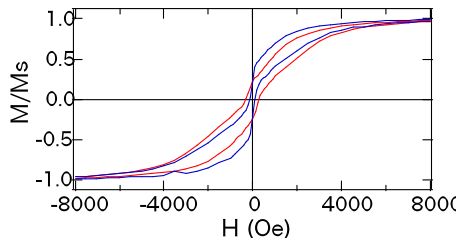


図5. 孤立した Fe 微粒子 (赤) と Fe 微粒子クラスター (青) の磁化の磁場依存性。

・強磁性微粒子集合体の発熱特性

周波数 663 kHz、磁場 89 Oe で測定した孤立 Fe 微粒子の磁場印加後の温度変化の様子を図6に示す。溶媒では温度上昇がほとんど見られないのに対して、微粒子を分散した系では温度上昇が認められる。次に、単位質量あたりの孤立 Fe 微粒子および Fe 微粒子クラスターの単位時間あたりの発熱量 W 、および1周期あたりの発熱量 S の周波数依存性を図7、8に示す。発熱量の絶対値は、孤立微粒子と比較して微粒子クラスターでは 1/4 程度に減少する。この減少量は、微粒子クラスターに見られる保磁力の低下とほぼ矛盾のないものである。

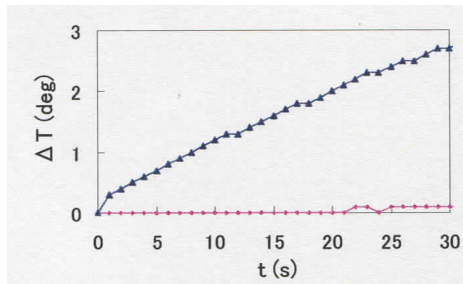


図6. 磁場印加後の孤立 Fe 微粒子を分散した試料と溶媒のみの温度変化。

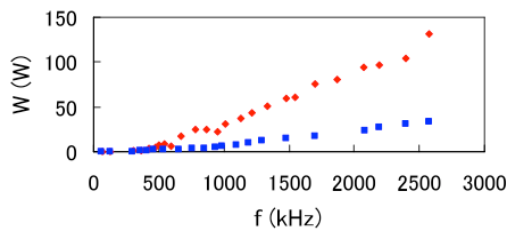


図7. 孤立した Fe 微粒子と Fe 微粒子クラスターの単位時間あたりの発熱量 W の周波数依存性。

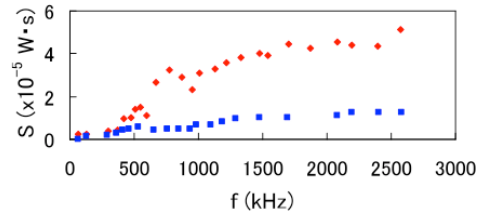


図8. 孤立した Fe 微粒子と Fe 微粒子クラスターの1周期あたりの発熱量 S の周波数依存性。

さらに、図9に Fe 微粒子クラスターの周波数依存性に対してネール-ブラウン緩和モデルによりフィッティングを行った結果を示す。ここで、Fe 微粒子クラスターに生じる双極子相互作用は、先に交流磁化率から求めた有効磁気異方性を本来の磁気異方性のかわりに用いることで取り入れた。このフィッティングから求めた Fe 微粒子クラスターの緩和時間は 1.7×10^{-12} s であり、微粒子系としては妥当な値であった。これより、相互作用を磁気異方性として取り入れる解析法はある程度妥当性を持つものと考えられる。

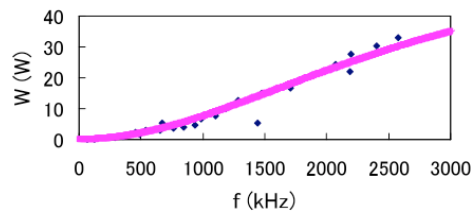


図9. Fe 微粒子クラスター W の周波数依存性のネール-ブラウン緩和モデルによるフィッティング。

今回作成した Fe 微粒子クラスターにおいて十分な軟磁性化は観測されなかった。この理由は、Fe 微粒子表面では酸化が進行しており、双極子相互作用が Fe に期待されるものより小さくなったため、超強磁性秩序が発現せず、軟磁性化が生じなかったものと解釈される。このような双極子相互作用が十分に大きくない領域における微粒子集合体の振る舞いは、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 微粒子を用いた我々の研究 (Phys. Rev. B **83**,224423(2011)) とも矛盾がない。また、Fe 微粒子クラスターにおける発熱量の減少量は、磁化曲線から求めた保磁力の減少から見積られるヒステリシス面積の減少量からほぼ説明できる結果であった。

孤立 Fe 微粒子と Fe 微粒子クラスターにおける発熱量の比較より、クラスターを用いることで癌組織への微粒子集積度が4倍以上増加するものであれば、微粒子クラスターの利用は有効であると考えられる。この程度の集積度の増加は十分に期待されることから、

ハイパーサーミアにおける微粒子クラスターの利用は、今後検討されるべきものと考えられる。

また、両者の発熱量の周波数依存性は、相互作用を磁気異方性として取り入れた緩和損失機構では説明できることが分かった。今回の研究では Fe 微粒子に酸化が生じたため、強い極限における双極子相互作用の影響を検討することができず、また自然共鳴損失による発熱も観測することはできなかった。酸化を十分に防いだ Fe 微粒子を利用できるならば、微粒子クラスターを用いて双極子相互作用の影響を広範囲で評価することが可能になり、自然共鳴損失の観測も可能になるものと考えられる。

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 0 件)

[学会発表] (計 5 件)

1. 廣井孝介、藏浩彰、小川智之、高橋研、佐藤徹哉

「強い粒子間磁気双極子相互作用を有する薄膜状粒子集合体の磁性 II」
日本物理学会第 68 回年次大会 (平成 25 年 3 月 26 日、広島大学、広島)

2. 田中靖久、廣井孝介、藏浩彰、小川智之、高橋研、佐藤徹哉

「磁性微粒子クラスターの磁気発熱特性」
日本物理学会第 68 回年次大会 (平成 25 年 3 月 26 日、広島大学、広島)

3. H. Kura, R. Tate, K. Hiroi, M. Takahashi, K. Hata, T. Sato, and T. Ogawa

“Effect of directionally oriented magnetic dipole field on static and dynamic magnetic properties of Fe nanoparticle needle-shaped assembly”

International Conference of the Asian Union of Magnetism Societies (ICACMS 2012) (平成 24 年 10 月 2 日、奈良県新公会堂、奈良)

4. K. Hiroi, H. Kura, T. Ogawa, M. Takahashi and T. Sato

“agnetic properties of film-form assembly of α -Fe nanoparticles with strong interparticle dipolar interaction”

International Conference of the Asian Union of Magnetism Societies (ICACMS 2012) (平成 24 年 10 月 2 日、奈良県新公会堂、奈良)

5. 田中靖久、廣井孝介、佐藤徹哉

「強い粒子間相互作用を有する強磁性ナノ

粒子集合体の磁気発熱特性」
日本物理学会第 67 回年次大会 (平成 24 年 3 月 24 日、関西学院大学、西宮)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

学科および研究室ホームページ

<http://www.appi.keio.ac.jp/>

<http://www.az.appi.keio.ac.jp/satohlab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 徹哉 (SATO TETSUYA)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：20162448

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

