

奨励金No.1505

ナノダイヤモンドと磁性ナノ粒子を用いた癌モニタリングシステムの開発

桑波田 晃弘

東北大学 大学院工学研究科 准教授

Development of cancer monitoring system with nano diamond and magnetic nanoparticles

Akihiro Kuwahata,

Graduate School of Engineering, Tohoku University, Associate Professor



非侵襲な磁気温熱システムによるがん治療のために、本研究は、ナノダイヤモンドと磁性ナノ粒子を用いた温度計測技術を開発することが目的である。磁気ハイパーサーミアについて、ナノダイヤモンドと磁性ナノ粒子を用いて温度計測ができることを明らかとした。本研究成果によって、非侵襲でより安全な磁気加熱によるがん治療が可能となり、副作用を少なく、術後の患者の生活の質を向上できると考える。ならびに、がん転移と温度依存性などのがんメカニズムの解明、基礎医学へと貢献できる。

The objective of this study is to develop a temperature measurement technique using nanodiamonds and magnetic nanoparticles for non-invasive magnetic hyperthermia in cancer treatment. We have demonstrated that temperature measurement can be performed using nanodiamonds and magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia. With the results of this research, it is believed that non-invasive and safer cancer treatment through magnetic heating will become possible, reducing side effects and improving the quality of life for postoperative patients. Additionally, this research can contribute to the understanding of cancer mechanisms such as metastasis and temperature dependence, thereby contributing to basic medicine.

1. 研究内容

がんを非侵襲に治療するために、磁性ナノ粒子と交流磁場を用いた磁気加熱がん治療（磁気ハイパーサーミア）が注目されている。がんへと直接投与された磁性ナノ粒子を外部からの交流磁場を用いて加熱する（43℃以上）ことで、低侵襲にがんを死滅させることが可能である。しかしながら、過度な加熱（47℃以上）は正常組織に対してもダメージを与えてしまうため、がんの温度をモニタリングし、磁気加熱装置の加熱パワーをコントロール可能な機器の開発が期待されているが、正確な温度モニタリングが可能なシステムは開発されていない。また、近年、乳がん細胞の生成やが

ん転移に関して、がん細胞周辺の温度が関与することが示されている。乳がんは、女性において罹患数が第一位であり、現在は標準的な治療法が確立され、生存率は高い。しかしながら、乳がん診断機器の発展により、多くの早期のがんが発見されるようになった。従って、より早い段階での転移診断や治療も可能であるため、転移を促進する可能性のあるがん細胞の温度を評価することは医学的にも重要である。

本研究では、ナノダイヤモンド（ND: nano-diamond）NV（窒素-空孔）センタと磁性ナノ粒子（MNP: magnetic nano-particle）を用いたデュアル温度計測技術を開発することを目的とする



図1. 磁性ナノ粒子による磁気ハイパーサーミアがん治療とダイヤモンドNVによる磁気と温度の計測。

(図1)。本研究成果によって、非侵襲でより安全な磁気加熱によるがん治療が可能となり、副作用を少なく、術後の患者の生活の質を向上できると考える。ならびに、がん転移と温度依存性などのがんメカニズムの解明、基礎医学へと貢献できる。

【光-温度計測：ナノダイヤモンドNVセンタを用いた絶対温度モニタリング技術の開発】

図2に示すように、ナノダイヤモンドNVからの光を検出するために、光ファイバの先端部分にナノダイヤモンドをNV接続し、対象となるナノダイヤモンドNVへと光の送受信を行う。モジュール化のために、2分岐光ファイバを用いて、一つのファイバで緑励起光と赤色蛍光の光通信を行うシステムを開発した。ダイヤモンドNV専用のコイルを用いて、マイクロ波(2.87 GHz)を印加しながら、電子スピン状態をコントロールすることが可能である。ダイヤモンドNVの電子スピン状態は温度に依存する性質があるため、温度を計測できる。ナノダイヤモンドNVを緑色光で励起し、励起されたナノダイヤモンドNVからの赤色の蛍光を検出した結果を図3に示す。高感度化のために、フォトダイオードで計測された光電流は、電流アンプによって増幅される。2.87 GHz近傍においてマイクロ波周波数を掃引することで、電子スピン共鳴による赤色蛍光強度の現象を観測

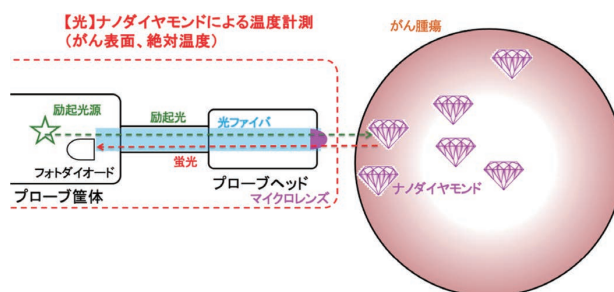


図2. ナノダイヤモンドによる温度計測システム。

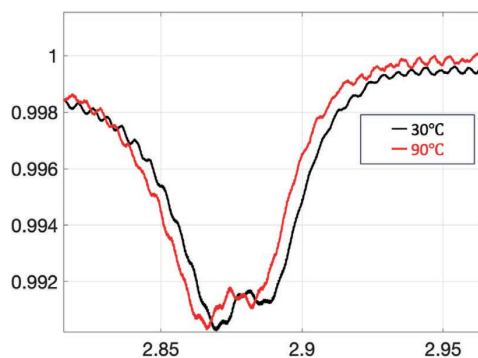


図3. ナノダイヤモンドNV温度計測結果。

した。ナノダイヤモンドNVの温度が変化すると、電子スピン状態にも変化が生じるため、共鳴の周波数がシフトする。この周波数シフトを読み出すことで絶対温度を評価することが可能となる。生体模擬ファントムの温度を磁気加熱により加熱変化させることで、スピン共鳴に必要な周波数が変化することを観測した。温度を30℃から90℃へと

変化させたときに、共鳴周波数が 2.87926 GHz から 2.87485 GHz へと 4410 kHz 変化していることから、感度は、 -73.5 kHz/K である。これは、先行研究の -74.2 kHz/K と誤差 1°C (1 K) 以内であり、磁気ハイパーサミアにおいて、高感度に温度を計測できることを明らかとした。

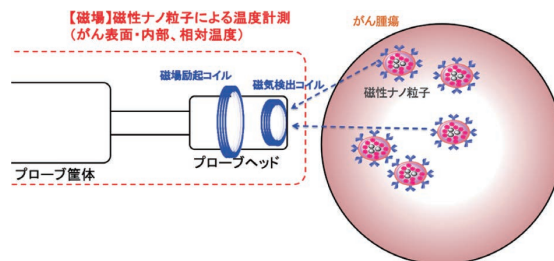


図4. 磁性ナノ粒子による温度計測システム。

【磁場-温度計測：磁性ナノ粒子 (MNP) によるワイヤレス温度モニタリング技術の開発】

がん表面・内部などの生体内部に存在する磁性ナノ粒子 (MNP) からの磁気信号の変化を検出することで、生体内部の温度を計測することが可能である。図4に磁性ナノ粒子による温度計測システムを示す。MRI (magnetic resonance imaging、磁気共鳴画像) や強磁性共鳴 (FMR: ferromagnetic resonance) などの磁性スピン現象と同様に、磁場励起コイルの交流磁場で磁性ナノ粒子を励起し、励起された磁性ナノ粒子からの磁気信号を磁気検出コイルで検出することで温度変化を計測できる。本研究では、より高感度に計測するために、磁性ナノ粒子の磁化応答非線形性を応用した、高調波磁場計測システムを開発した。図5に高調波が発生する原理を示す。非線形磁化特性を有する磁性ナノ粒子 (図5(a)) に、交流磁場を印加する (図5(b)) した場合、歪んだ磁気信号が生じる (図5(c))。計測された磁気信号をフーリエ解析すると第3次高調波を含むことがわかる。この第3次高調波を計測することで、励起磁場の基本波周波数から生じるノイズのないノイズフリーな高調波計測が可能となる。また、励起磁場からの影響そのものを除去するために、磁気検出コイルを2つ用いた差動型のコイルシステムを開発した。図6に示すように、高調波の磁気信号の強度変化を検出することで、磁性ナノ粒子の温度変化を誤差 1°C 以内で高精度にワイヤレスモニタリングが可能であることを明らかとした。

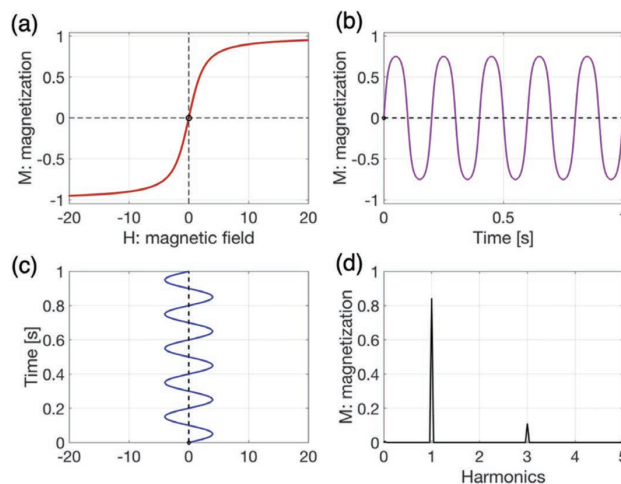


図5. 磁性ナノ粒子の (a) 磁化応答非線形性と、高調波発生メカニズム。 (b) 磁性ナノ粒子からの歪んだ磁気信号、 (c) 励起磁場の時間変化、 (d) 計測した磁気信号のフーリエ解析。

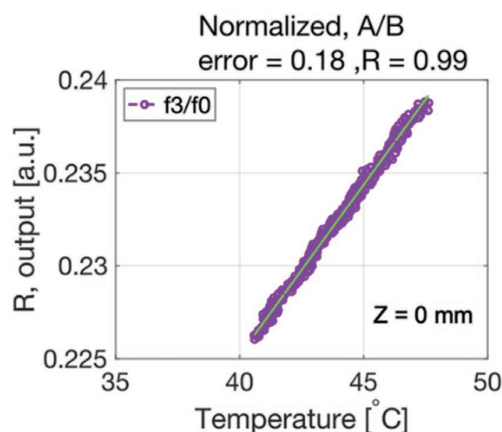


図6. 磁性ナノ粒子による温度計測。

【結論】

本研究では、磁気ハイパーサミアがん治療のための、ナノダイヤモンド NV センタと磁性ナノ粒子を用いた温度計測技術を開発した。高精度に温度を計測することで、非侵襲でより安全な磁気

加熱によるがん治療が可能となり、副作用を少なく、術後の患者の生活の質を向上できると考える。

2. 発表（研究成果の発表）

- (1) 桑波田晃弘、荒井慧悟、西谷大祐、藤崎伊久哉、松木亮磨、西尾有輝、辛宗浩、曹馨雨、波多野雄治、小野田忍、真栄力、宮川仁、谷口尚、山崎正俊、寺地徳之、大島武、波多野睦子、関野正樹、岩崎孝之、ダイヤモンドNVセンタを用いた生体磁場計測、第37回日本生体磁気学会、The 37th Annual Meeting of Japan Biomagnetism and Bioelectromagnetics Society、2022/6/14-15、ロイトン札幌
- (2) Akihiro Kuwahata, Ryuichi Hirota, Ariunbuyan Sukhbaatar, Tetsuya Kodama, and Shin Yabukami, Wireless temperature monitoring by using magnetic nanoparticles for clinical trials on magnetic hyperthermia treatment, The 67th Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2022), Minneapolis, Minnesota, from October 31 to November 4, 2022, AD-07 (QOA-10), QOA-10
- (3) Akihiro Kuwahata, Ryuichi Hirota, Ariunbuyan Sukhbaatar; Tetsuya Kodama, and Shin Yabukami, Wireless temperature monitoring by using magnetic nanoparticles for biomedical applications on magnetic hyperthermia treatment, AIP Advances 13, 025142 (2023).