

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成 27 年度採択分
平成30年 3 月 2 日現在

磁気マーカーを用いた磁氣的バイオ検査法の深化と先端バイオセンシングシステムの開発

Development of advanced biosensing systems utilizing magnetic markers and magnetic sensors

課題番号：15H05764

圓福 敬二 (ENPUKU KEIJI)

九州大学・超伝導システム科学研究センター・教授



研究の概要

本研究では、磁気マーカーを用いた磁氣的免疫検査や磁気粒子イメージング等の新規なバイオ検査法を開発する。このための要素技術となる磁気マーカーの特性解明、検査手法、及びピコ磁気計測技術を深化するとともに、これらの要素技術を統合した先端センシングシステムを開発し、磁氣的バイオ検査法の基盤を確立する。

研究分野：計測工学

キーワード：バイオセンシング、磁気マーカー

1. 研究開始当初の背景

ナノメータサイズの磁気微粒子を高分子で被覆し、その表面に検査抗体や薬剤を結合したものは磁気マーカー抗体と呼ばれている。この磁気マーカー抗体と高感度な磁気センサを組み合わせた磁氣的なバイオ検査法は、従来の光学的手法にはない多くの新機能や高感度性を有しており、医療・医薬分野での次世代の診断・解析機器としてその開発に大きな期待が寄せられている。

2. 研究の目的

本研究では磁氣的バイオ検査のための種々の要素技術を深化するとともに、これらを統合した磁氣的免疫検査と磁気粒子イメージングシステムを開発する。また、検査実験を通して本手法の有効性を実証し、磁気マーカーを用いたバイオセンシングの基盤を確立する。

3. 研究の方法

本研究では、磁氣的バイオ検査の要素技術である、磁気マーカーの磁気特性の定量的解析法、及び、微量な磁気マーカー検出のためのピコ磁気センサシステムを開発する。これらを基に、磁氣的手法を用いた先端バイオセンシングシステムを開発する。具体的には、洗浄工程を用いない迅速・高感度な磁氣的免疫検査法や体内診断を目指した磁気粒子の3次元イメージング法を開発する。

4. これまでの成果

本研究では磁氣的バイオ検査のための種々の要素技術を深化するとともに、これらを統合した磁氣的免疫検査と磁気粒子イメージングシステムを開発している。これまでの主な成果を以下に記す。

① 磁気マーカーの特性解析法の確立

磁気マーカーは、磁気ナノ粒子の凝集体で構成されており、その磁気特性は凝集の程度に大きく依存する。また、磁気マーカーの使用される環境（溶媒中に分散した状態や細胞に固定化された状態）にも強く依存する。このため、磁気マーカーは極めて多様で複雑な特性を示し、磁気マーカーの応用のためにはその定量的な性能評価法を確立する必要がある。

このため、本研究では、磁気マーカーの種々の磁気特性（磁化、交流磁化率、磁気緩和、ヒステリシス）を広い磁界と周波数領域で高精度に計測出来るシステムを開発するとともに、得られた結果から磁気マーカーの基本性能を定量的に評価できる解析手法を開発した。これにより、応用毎に最適な磁気マーカーの選定を可能とするとともに、高性能化のための指針を示す事が出来た。

また、市販の磁気マーカーサンプル内では特性の異なる磁気マーカーが広く分布している。この分布の中から応用に適した特性を持つ磁気マーカーのみを選別できる磁気分画法と呼ぶ手法を開発し、その有効性を示した。

② ピコ磁気センサシステムの開発

高感度な磁氣的検査法を開発するためには、極微量な磁気マーカーから発生するピコテスラレベルの微弱磁界を高精度に計測する必要がある。本研究では磁気免疫検査のための磁気緩和測定法と磁気粒子イメージングのための非線形交流磁化率測定法を開発した。磁気マーカーの特性に応じてそれぞれの測定システムを最適化し、極微量な磁気マーカーの検出を可能とした。これにより、ピコ磁気センシングのための基盤を確立した。

③ 磁氣的免疫検査

磁気マーカーの溶液中でのブラウン磁気緩和を用いた免疫検査法を開発した。本手法では、固定用ポリマービーズを用いる事により、結合マーカーの緩和時間を未結合マーカーに比べて十分に遅くし、この緩和時間の差を利用して両者を磁氣的に識別している。これにより、両者を分離するために従来必要とされていた、手間と時間のかかる洗浄工程を省き迅速な検査が可能となる。

この磁氣的手法に基づいた検査システムを試作するとともに、免疫検査の検査プロトコルを開発した。開発したシステムを用いてバイオ物質（ビオチンと C 反応性蛋白質 (CRP)）の検出実験を行い、洗浄工程無しでの迅速・高感度検査を実証した。

④ 磁気粒子イメージング

磁気粒子イメージングでは体内の疾患部に磁気粒子を集積し、磁気粒子からの磁気信号を体表面で計測し、その結果を解析することにより粒子の体内での 3 次元位置と量を検出する。このために必要な、検出手法、磁気センサシステム、及びイメージング手法を開発した。

検出法としては、磁気粒子の非線形磁化特性によって発生する第 3 高調波信号を用いた。これにより、励起磁界の干渉の問題を大幅に低減し、信号磁界の高精度な磁界マップの作成を可能とした。センサとしては、5 個のマルチ検出コイルを用いた測定システムを開発した。それぞれの検出コイルで得られた磁界マップには磁気粒子の深さに関する情報が含まれるため、5 個の磁界マップからの逆問題を解くことにより磁気粒子の 3 次元分布を再構成した。この画像再構成には NNLS 法（非負最小二乗法）と呼ばれる解析手法を用いた。

磁気粒子イメージングのモデル実験では、検出コイルから 30~50mm 離れた位置に 3 次元的に配置した重さ(10 μg と 20 μg)の異なる 2 個の磁気粒子サンプルの検出を行った。その結果、空間分解能 10 mm 程度、重さ精度 5 μg 程度での磁気粒子の 3 次元イメージングが可能であり、本手法の有効性が示された。

5. 今後の計画

これまでの研究では、磁氣的バイオ検査のための種々の要素技術を主として開発してきた。今後はこれまでの成果を発展し、磁氣的免疫検査と磁気粒子イメージングシステムを高性能化していく。

磁氣的免疫検査については、洗浄工程なしでの検査法と検査プロトコルを高度化し、本手法の感度と定量性を高める。また、本手法を用いて種々のバイオ物質の検査実験を行い、微量のバイオ物質を迅速・高感度に検出できることを示す。

磁気粒子イメージングについては、磁界マップ計測システムや画像再構成法などのイメージング法を高度化する。これにより、磁気粒子の 3 次元位置と量の検出性能を応用に適用可能なレベルにまで高める。

これにより、磁氣的手法の優位性を実証し、本手法を用いた先端バイオセンシングの基盤を確立する。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

1. K. Enpuku, T. Sasayama, and T. Yoshida, "Estimation of magnetic moment and anisotropy energy of magnetic markers for biosensing application", *J. Appl. Phys.* **119**, 184902 (2016)
2. S. Ota and Y. Takemura et al., "Rotation of magnetization derived from Brownian relaxation in magnetic fluids of different viscosity evaluated by dynamic hysteresis measurements over a wide frequency range", *Nanomaterials*, **6**, 170 (2016)
3. T. Yoshida, T. Sasayama and K. Enpuku et al., "Effect of alignment of easy axes on dynamic magnetization of immobilized magnetic nanoparticles", *J. Magn. Magn. Mater.* **427**, pp. 162-167 (2017)
4. K. Enpuku, Y. Tsujita, K. Nakamura, T. Sasayama and T. Yoshida, "Biosensing utilizing magnetic markers and superconducting quantum interference devices", *Supercond. Sci. Technol.* **30**, 053002 (2017)
5. K. Enpuku, M. Matsuo, T. Sasayama, and T. Yoshida, "Magnetometer exploiting inductance modulation in coils made of high critical-temperature superconductor", *Appl. Phys. Express*, **10**, 113101 (2017)

ホームページ等

<http://www.sc.kyushu-u.ac.jp/~enlab/>