九州大学学術情報リポジトリ Kyushu University Institutional Repository

溶液中のブラウン緩和特性を用いた磁気微粒子の粒 度分布解析

田中, 剛志 九州大学大学院システム情報科学府電気電子システム工学専攻:修士課程

円福, 敬二 九州大学大学院システム情報科学研究院電気電子システム工学部門

https://doi.org/10.15017/1654549

出版情報:九州大学大学院システム情報科学紀要.13(1), pp.43-47, 2008-03-26.九州大学大学院シス テム情報科学研究院 バージョン: 権利関係:

溶液中のブラウン緩和特性を用いた磁気微粒子の粒度分布解析

田中剛志* · 円福敬二**

Size Distribution of Magnetic Nanoparticles Estimated from Browninan Relaxation in a Solution

Tsuyoshi TANAKA and Keiji ENPUKU

(Received December 12, 2007)

Abstract: We measured complex magnetic susceptibility of magnetic nanoparticles in a solution. Analyzing the frequency dependence of the susceptibility with the so-called singular value decomposition (SVD) method, we obtained the size distribution of magnetic nanoparticles in the sample. It was shown that the frequency dependence of the susceptibility reconstructed from the estimated size distribution agrees well with the experimental result. It was also shown that the estimated size distribution reasonably agrees with that obtained from different measurement, i.e., optical dynamic light scattering (DLS). These agreements show the validity of the present method to evaluate the size distribution from magnetic the measurement.

Keywords: Brownian relaxation, Magnetic nanoparticle, Complex susceptibility, Size distribution, SVD

1. はじめに

近年,磁気ナノ粒子を用いた磁気的なバイオ免疫検査 が注目されている.免疫検査とは、医療診断において病 原菌,ガン細胞、疾患由来のタンパク質等を検出するた めの基本的な検査法のことであり、光学的手法や放射線 を用いる手法がこれまでに開発されている.これらの従 来手法に比べて、磁気的手法は高感度で安全性の高い免 疫検査システムとして注目されている.この従来手法に おいては、抗原と結合したマーカー(Boundマーカー)と 未結合マーカー(Freeマーカー)を分離するための"洗い" の工程が必要である.この工程はBF(Bound/Free)分離 と呼ばれており、この工程のため検査に手間と時間を要 している.磁気的手法では、洗い工程を省略し液相試料 中に両者が共存している状態での検査が可能であり、こ の特長を生かせば検査の迅速化も可能となる³⁾⁻⁵⁾.

洗い工程を省略した検査法は,溶液中での磁気微粒子 の磁気特性がブラウン回転運動の影響を強く受けること を利用している.結合マーカーと未結合マーカーではブ ラウン回転運動の程度が異なるため,この違いを磁気特 性の違いとして検出している.この検出法においては, 磁気微粒子の粒度分布が性能を決める一つの大きな要因 となる.これは,ブラウン回転運動が粒子サイズに大き く依存し,その結果として磁気特性も粒子サイズに大き く依存するためである⁷⁾.従って,検査法を高度化する

平成 19 年 12 月 12 日受付

ためには, 試料中の磁気微粒子の粒度分布を評価すると ともに, 粒度分布が磁気特性に及ぼす影響を定量的に調 べることが重要となる.

本論文では溶液中の磁気微粒子の交流磁化率をMRセンサによって測定し、その周波数依存性を解析することにより粒度分布の評価を行った。解析の手法としてはSVD法(Singular Value Decomposition:特異値分解法)を用いた.なお、磁気粒子には約25nmのFe₃O₄の表面を高分子でコーティングした平均直径120nm程度の粒子を用いた.

2. 磁気微粒子の磁気特性

2.1 磁気緩和

はじめに,磁気微粒子の磁気緩和について簡単に説明 する.磁気緩和には二つのメカニズムがある.Brown緩 和とNéel緩和である.

Brown緩和は、その名のとおり粒子自身のブラウン回転運動によって起こる磁気緩和のことを指す.この場合の磁気緩和時間は以下の式で求められる.

$$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B T} \tag{1}$$

ここで、 η は溶媒の粘度、 V_h は粒子の流体力学的体積、 k_B はボルツマン定数、Tは絶対温度を表す、上式に示す ように、ブラウン緩和時間は粒子の体積(すなわち直径 の3乗)に比例するため、粒子サイズの影響を強く受け ることになる.

一方、Néel緩和は粒子内部の磁気モーメントの回転に

^{*} 電気電子システム工学専攻修士課程

^{**} 電気電子システム工学部門



Fig. 1 Frequency dependent complex magnetic susceptibility calculated from Eq.(5) with parameters $\chi_{\infty} = 0.1$, $\chi_0 = 1$ and $\tau = 1ms$. The solid and broken lines are the real and imaginary components of the complex susceptibility, respectively.

よって起こる磁気緩和であり、緩和時間は次式で求めら れる.

$$\tau_N = \tau_0 exp\left(\frac{KV_m}{k_B T}\right) \tag{2}$$

ここで、Kは磁気異方性定数、 V_m は磁気微粒子の体積、 τ_0 は周囲の熱エネルギーが大きい場合の磁気緩和時間を 表し、 $10^{-9}s$ オーダーの値である.

また,液相試料の実効的な緩和時間は次のような関係 式で表される⁷⁾.

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \tag{3}$$

本研究で用いる粒子の場合,Brown緩和時間は約1msで あるのに対しNéel緩和時間は約100sと非常に大きな値と なる.従って式(3)は次のように書き直せる.

$$\tau \simeq \tau_B \tag{4}$$

2.2 交流磁化率

Debyeモデルによると,液相試料の交流磁化率は次式 で表される¹⁾.

$$\chi(\omega) = \frac{M(\omega)}{H_{ex}(\omega)} = \chi_{\infty} + \frac{\chi_0 - \chi_{\infty}}{1 + j\omega\tau}$$
(5)

ここで、 ω は励起磁界の角周波数、 $M(\omega)$ は交流磁化、 $H_{ex}(\omega)$ は励起磁界、 χ_{∞} は高周波数帯における磁化率、 χ_0 は低周波数帯の定常状態における磁化率、 τ は磁気緩和 時間を表す. **Fig.1**に $\chi_{\infty} = 0.1, \chi_0 = 1, \tau = 1ms$ とし たときの交流磁化率のグラフを示す.

Fig.1からわかるように、交流磁化率の実部は周波数



Fig. 2 Brownian rotation of the magnetic nanoparticles in a solution. Brownian relaxation time is proportional to the volume of the particle. The relaxation time is long for large particles, while the relaxation time becomes short for small particles.

が高くなるにつれて値が小さくなっていく.この減衰現 象は粒子のブラウン回転運動に起因している(**Fig.2**).す なわち,磁気モーメントを持つ粒子は印加磁界の周波数 が低周波であるほどそれに追従して回転しやすいため磁 化率も大きく,逆に高周波になるほど回転運動が抑制さ れるため磁化率が小さくなる.この回転運動の容易さを 決める大きな要因の一つに粒子の大きさ(流体力学的体 積)が挙げられる.これは,式(1)において緩和時間 τ_B が 体積 V_h に比例していることからも確認できる.一方,交 流磁化率の虚部はある周波数でピーク値をもつ特性とな る。式(4)および式(5)より,虚部がピークとなるときの周 波数は1/ τ_B に等しいことがわかる.

実際の試料では磁気微粒子のサイズが分布している. 粒度分布を考慮した場合の交流磁化率は次式のように近 似でき,χ_iの分布が粒度分布に相当する.

$$\chi(\omega) - \chi_{\infty} = \sum_{i} \frac{\chi_{i}}{1 + j\omega\tau_{i}} \tag{6}$$

2.3 SVD法による粒度分布解析

本研究では、交流磁化率の周波数特性を測定し、この 結果を式(6)と比較することにより磁気微粒子の粒度分布 を求める.すなわち、式(6)をX_iについての最小二乗問題 として解くことにより粒度分布を求める.解を求める手 法としてはSVD法(Singular Value Decomposition:特異 値分解法)を用いた.SVD法による計算過程においては値 の小さな特異値ほど意味を持たないため、それを無視す ることで計算の精度を調整することができるという点が SVD法の特徴の一つとして挙げられる.すなわち、解析 に用いる特異値の数を調整することで測定時の雑音によ る解析への影響を減少させることが可能である.また、 正方行列でない任意の大きさの行列に対して実行するこ とができるという特徴もある⁶⁾.

以下にSVD法の概要を述べる.連立一次方程式を y = Axとすると, $m \times n$ 行列Aは特異値分解によって次



Fig. 3 Distribution of the particle size. The solid line shows the original size distribution measured with DLS. The frequency dependence of the susceptibility is calculated from the original distribution, as shown in Fig. 4. The frequency dependence was analyzed with the SVD method, and the size distribution was estimated. The symbols show the estimated distribution.

式のように書ける.

$$A = U\Sigma V^T \tag{7}$$

ここで, U は $m \times m$ の 直 交 行 列, Σ は 特 異 値 σ_i (i = 1, ..., min(m, n))を対角成分にもち対角成分以外は 0 の $m \times n$ 行列, V^T は $n \times n$ の直交行列Vの転置行列を表 す. 式(7)よりy = Axは

$$y = U\Sigma V^T x \Leftrightarrow U^T y = \Sigma V^T x \tag{8}$$

と変形でき、さらに、 $U^T y$ および $V^T x$ をそれぞれ \hat{y} 、 \hat{x} と表すと、式(8)は

$$\hat{y} = \Sigma \hat{x} \iff \hat{y}_i = \sigma_i \hat{x}_i \tag{9}$$

と書ける.ここで, \hat{y}_i および \hat{x}_i はそれぞれ列行列 \hat{y} , \hat{x} の 成分である.従って, $\hat{x}_i = \hat{y}_i/\sigma_i$ より解が求まる.また, 上記の解法はy = Axの両辺に左からAの擬似逆行列 $A^+ = V\Sigma^+ U^T$ を乗算して解くことと等しい. Σ^+ は Σ の 非零成分(= σ_i)を逆数にした行列の転置行列を表す.

次に、SVD法の信頼性評価手順について述べる.まず 初めに適当な粒度分布を用意し,式(6)を用いて交流磁化 率を求める.次にこの磁化率の値を用いてSVD法による 粒度分布解析を行い,さらにこの分布から式(6)によって 再び交流磁化率を求める.最後に,解析の結果と最初の 粒度分布,および交流磁化率の比較・評価を行う.今回基 準とした分布には,磁気微粒子No.157を蒸留水に混ぜた 試料をDLS法(Dynamic Light Scattering:動的光散乱法)



Fig. 4 Frequency dependent complex susceptibility. The symbols show the result calculated with the original size distribution shown in Fig. 3. The lines show the results reconstructed from the size distribution estimated with the SVD method.

によって解析した粒度分布を用いた. Fig. 3およびFig. 4 にこれらの比較結果を示す.なお、 χ_{∞} の値は0とした. また、SVD[n]という表記のnの値は計算で用いた特異値 の数を表しており、値の大きな特異値から順にn個用いた ことを表す.このnの値が大きいほど解析の精度が高い反 面、交流磁化率に含まれる雑音の影響を受けやすい.

Fig.3には基準とした粒度分布(DLS解析)とSVD[3] 解析によって得た60nmから280nmまでの粒度分布, SVD[5]解析によって得た70~340nmの粒度分布,および SVD[8]解析によって得た50~500nmの粒度分布を示して おり,実部を用いた解析結果と虚部を用いた解析結果が ほぼ同一であったため実部を用いた結果のみを表記して いる.

SVD[3]解析とSVD[5]解析では50~500nmの範囲で解 析を行うと両端付近の結果が負の値となる不具合が生じ たため、範囲を狭めて解析を行った. SVD[8]解析につい ても負の値は見られたが極めて小さな値であるため無視 してある.このように負の値が得られる原因の一つに, 本来はほぼ存在しないはずの大きさの粒子を低精度の解 析で無理やり検出しようとしていることが挙げられる. また.nが9以上の場合の解析結果についてはnが13程度ま ではSVD[8]解析とほぼ同一の結果となり、nが15以上に なると交流磁化曲線に含まれる極微小な誤差の影響によ り不安定な解析となった.従って,SVD法による解析を 行う場合は特異値の数と解析範囲の設定を慎重に行う必 要があることがわかるが、絶対値の大きな負の値が生じ ないような設定や磁化曲線の誤差の影響を受けにくい設 定にすれば解はほぼ収束していることがFig.3から確認 できる.

Fig.4にはSVD解析に用いた基準の磁化曲線とSVD[5] 解析の結果を用いて復元した磁化曲線を示している. Fig.3では解の任意性のためDLS解析による分布とSVD



Fig. 5 Frequency dependent complex susceptibility of sample I. Magnetic particles Si-MAG was dispersed in distilled water with a solid content of $10 \mu g/50 \mu l$.

解析による分布には微妙な差異が見てとれるが, Fig.4 を見ると磁化曲線が非常によく再現されているのがわかる.よって,両者からSVD法による解析の信頼性の高さが伺える.

3. 粒度分布の評価

3.1 実験

本論文では三種の磁気微粒子 (Si-MAG, No.157, R&D)について交流磁化測定を行った. Si-MAGとNo.157 の溶媒には蒸留水を, R&Dの溶媒にはPBバッファを用 いており, それぞれ10 μg , 10 μg , 7 μg ずつ溶かしてある. 以降はそれぞれの試料をI, II, IIと表すこととする. **Fig. 5**, **Fig. 6(a)**, および**Fig. 7(a)**に, それぞれの試料 に約0.3*mT*の磁界を印加した場合の交流磁化測定の結果 を示す. 図中のシンボルが実験結果を表している.

Fig.5では磁化に周波数依存性がほぼ見られない.こ の特性は、Si-MAG粒子が低ヒステリシス損のために残 留磁気を持たないことに起因する.極小磁界中において はこのような粒子にかかるトルク $T = m \times H_{ex}$ が極めて 小さいため粒子のランダム回転のみが起こり、磁化が外 部磁界の周波数に依存しない.上記のような特性を持つ 試料では粒度分布解析を行うことはできないため、粒度 分布解析は周波数依存性をもつ試料 II,試料 IIIを用いて 行う.

3.2 粒度分布解析

Fig. 6(a), **Fig. 7(a)** に示す交流磁化の測定値を用 いて試料の粒度分布解析を行った結果を**Fig. 6(b)**, **Fig. 7(b)**に示す. 図中のSVD[n]Re, およびSVD[n]Imと いう表記は交流磁化の実部, および虚部の実験結果に対 してSVD[n]による解析を行ったことを表している.

Fig. 6(b)においては実部の解析結果と虚部の解析結果 に差異が見られる. SVD[4]Re解析では110~140nm程度



Fig. 6 (a)Frequency dependent complex susceptibility of sample II. Magnetic particles No.157 was dispersed in distilled water with a solid content of $10\mu g/50\mu l$. Symbols show the experimental results, while the lines show the results reconstructed using the size distributions estimated with the SVD method. (b)Size distribution of sample II. The solid line shows the distribution obtained by DLS, while the symbols show the distribution estimated with the SVD[4] analysis.

の粒径をもつ磁気粒子が最も多く、70nm以下の粒子の割 合の高さも目立つ.一方SVD[4]Im解析では90~120nm 程度の粒子が最も多いという結果となっている.しかし, 高周波数帯の測定値が本測定装置の測定限界に達してい るためSVD[4]Re解析で得られた70nm以下の分布は測定 誤差の影響によるものと考えられ、70nm以下の解析結果 の信頼性は低いと言わざるを得ない.Fig.6(b)には2.3 節で用いたDLS法による粒度分布を参考のため示してい る.DLS解析による粒度分布と比較してみると、200~ 300nm付近では分布のずれが比較的大きくなっているが, ピーク値付近ではSVD[4]Re解析の結果とよく一致してい るのがわかる.

Fig. 6(a) に は , 試 料 I の SVD[4]Re 解 析 お よ び SVD[4]Im解析の結果を用いて復元した曲線と実測値を示 している.これを見ると,SVD[4]Re解析による復元曲線 の実部は実測値とよく一致しているが虚部にずれが生じ



Fig. 7 (a)Frequency dependent complex susceptibility of sample II. Magnetic particles R&D was dispersed in distilled water with a solid content of $7\mu g/50\mu l.$ (b)Size distribution of sample II estimated with the SVD[3] analysis.

ており,逆にSVD[4]Im解析の場合は虚部がよく再現され ているが実部にずれが生じているのがわかる.これらの 誤差は測定回路で生じる位相差の補正が十分ではないた めに生じるものであると予想される.

一方**Fig. 7(b)**においては,SVD[3]Re解析では100~ 130nm程度の粒径をもつ粒子が最も多く,SVD[3]Im解析 では110~140nm程度の粒子が最も多いという結果となっ ており,**Fig. 6(b)**と比べると実部と虚部の解析結果の差 異が小さい.このような結果が得られた要因として,測 定誤差を含む高周波数帯の測定結果を解析に用いていな いことや,SVD[4]解析とSVD[3]解析の計算精度の違いに より雑音の影響が少なくなっていること,および χ_{∞} の値 に実測値を使用することができたことなどが挙げられる. χ_{∞} とは高周波数帯の定常状態における磁化率のことであ るが,試料 II の場合は χ_{∞} の値が極めて小さいため $\chi_{\infty} = 0$ として解析を行い,試料 III の場合は χ_{∞} が比較的 大きな値のため $\chi_{\infty} \neq 0$ とした.具体的には,乾燥させた 試料の磁化率の値を用いた.なぜなら,固相試料におけ る粒子は運動をしないため、交流磁化率は極低周波数帯 を除いてほぼ周波数依存性を持たず、高周波数帯におけ る液相試料の磁気特性と類似していると考えられるため である.

Fig.7(a)については**Fig.6(a)**と同様のことが言える. 実部の解析による復元曲線は実部の測定値とよく一致し ているが虚部とのずれがあり,逆に虚部の解析結果では 虚部のみがよく再現されている.

4.まとめ

溶液中での磁気微粒子の交流磁化率の周波数依存性を SVD法で解析することにより、磁気微粒子の粒度分布を 評価した.得られた粒度分布から復元した磁化率の周波 数依存性は実験結果とよく一致した.また、DLS法によ り得られた粒度分布の結果ともほぼ一致し、これらの結 果から本解析手法の妥当性が示された.現状では、磁化 率の実部と虚部を用いた解析結果に若干の差異が見られ るが、この主な原因は測定時の雑音の影響であり、測定 装置・測定環境の改善により精度の向上が期待できる.

参考文献

- M.Strömberg, K.Gunnarsson, S.Valizadeh, P.Svedlindh, and M.Strømme, Aging phenomena in ferrofluids suitable for magnetic biosensor applications, J.Appl.Phys. 101(2), 2007.
- M.Strömberg, K.Gunnarsson, H.Johansson, M.Nilsson, P.Svedlindh, and M.Strømme, Interbead interactions within oligonucleotide functionalized ferrofluids suitable for magnetic biosensor applications, J.Phys.D:Appl.Phys. 40, 1320-1330, 2007.
- Chin-Yih Hong, C.C.Wu, Y.C.Chiu, S.Y.Yang, H.E.Horng, and H.C.Yang, Magnetic susceptibility reduction method for magnetically labeled immunoassay, Appl.Phys.Lett. 88, 2006.
- 4) T.Nishimoto, T.Matsuda, H.Tokumitsu, T.Tanaka, and K.Enpuku, Liquid Phase Immunoassay Utilizing Magnetic Marker and SQUID, Technical report of IE-ICE, 106, 35-40, 2006.
- D.Eberbeck, Ch.Bergemann, S.Hartwig, U.Steinhoff, and L.Trahms, Binding kinetics of magnetic nanoparticles on latex beads studied by magnetorelaxometry, Appl.Organometal.Chem. 18, 542-547, 2004.
- 6) D.V.Berkov, P.Görnert, N.Buske, C.Gansau, J.Mueller, M.Giersig, W.Neumann, and D.Su, New method for the determination of the particle magnetic moment distribution in a ferrofluid, J.Phys.D:Appl. Phys. 33, 331-337, 2000.
- B.payet, D.Vincent, L.Delaunay, G.Noyel, Influence of particle size distribution on the initial susceptibility of magnetic fluids in the Brown relaxation range, J.Magn.Magn.Mater. 186, 168-174, 1998.