

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 Brownian 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

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のが重要となる。

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 Fe_3O_4 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。

$$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B T} \quad (1)$$

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

平成19年12月12日受付

* 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

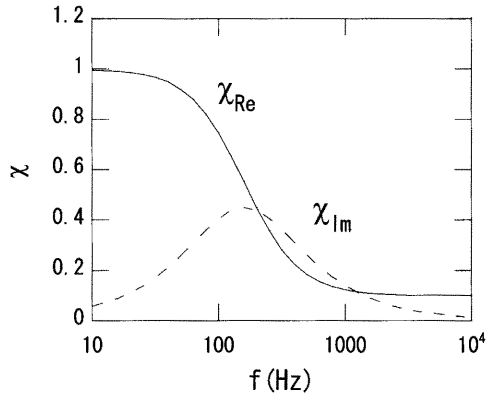


Fig. 1 Frequency dependent complex magnetic susceptibility calculated from Eq.(5) with parameters $\chi_\infty = 0.1$, $\chi_0 = 1$ and $\tau = 1ms$. The solid and broken lines are the real and imaginary components of the complex susceptibility, respectively.

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。

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

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⁾。

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \quad (3)$$

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。

$$\tau \simeq \tau_B \quad (4)$$

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⁾。

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

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

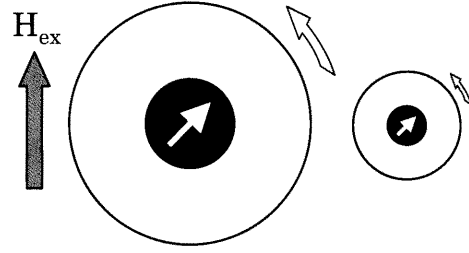


Fig. 2 Brownian rotation of the magnetic nanoparticles in a solution. Brownian relaxation time is proportional to the volume of the particle. The relaxation time is long for large particles, while the relaxation time becomes short for small particles.

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 $1/\tau_B$ 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。

$$\chi(\omega) - \chi_\infty = \sum_i \frac{\chi_i}{1 + j\omega\tau_i} \quad (6)$$

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 χ_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

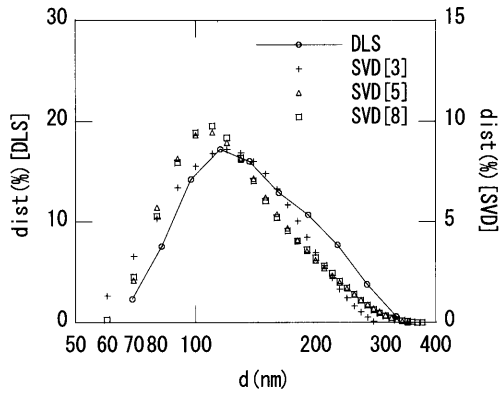


Fig. 3 Distribution of the particle size. The solid line shows the original size distribution measured with DLS. The frequency dependence of the susceptibility is calculated from the original distribution, as shown in **Fig. 4**. The frequency dependence was analyzed with the SVD method, and the size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

式のように書ける.

$$A = U\Sigma V^T \quad (7)$$

ここで, U は $m \times m$ の直交行列, Σ は特異値 σ_i ($i = 1, \dots, \min(m, n)$) 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

$$y = U\Sigma V^T x \Leftrightarrow U^T y = \Sigma V^T x \quad (8)$$

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

$$\hat{y} = \Sigma \hat{x} \Leftrightarrow \hat{y}_i = \sigma_i \hat{x}_i \quad (9)$$

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 ($=\sigma_i$) 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)

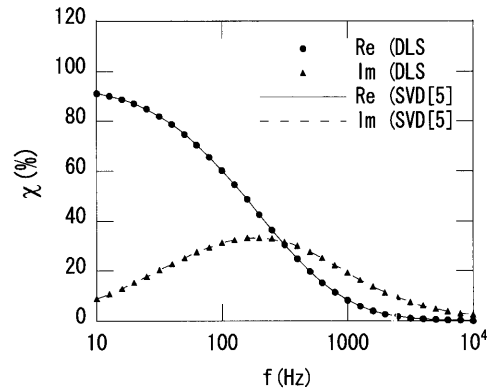


Fig. 4 Frequency dependent complex susceptibility. The symbols show the result calculated with the original size distribution shown in **Fig. 3**. The lines show the results reconstructed from the size distribution estimated with the SVD method.

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の値が大きいく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に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

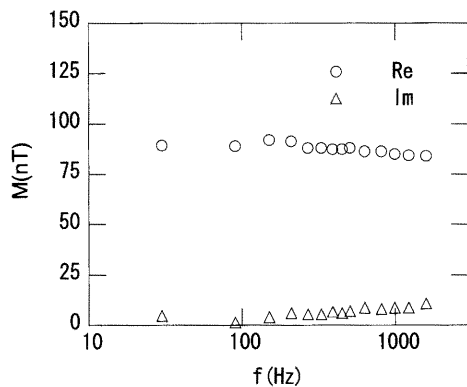


Fig. 5 Frequency dependent complex susceptibility of sample I. Magnetic particles Si-MAG was dispersed in distilled water with a solid content of $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$.

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 $10\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 、 $7\mu\text{g}$ ずつ溶かしてある。以降はそれぞれの試料をI、II、III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 0.3mT 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 $110\sim 140\text{nm}$ 程度

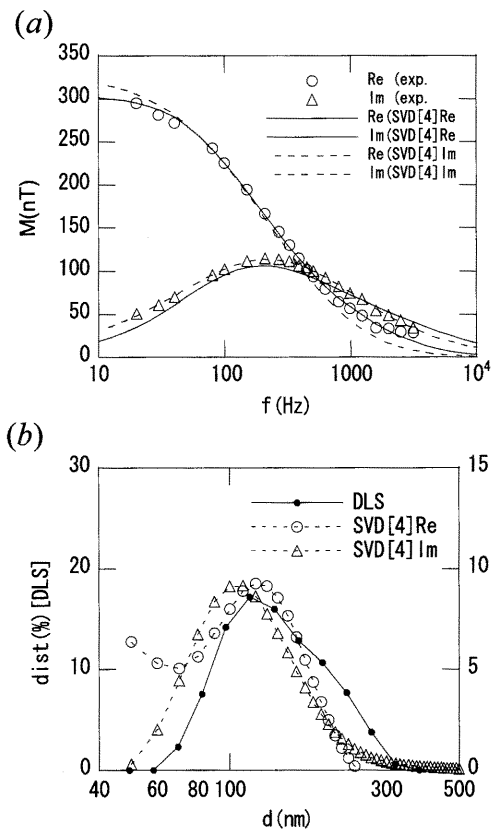


Fig. 6 (a)Frequency dependent complex susceptibility of sample II. Magnetic particles No.157 was dispersed in distilled water with a solid content of $10\mu\text{g}/50\mu\text{l}$. Symbols show the experimental results, while the lines show the results reconstructed using the size distributions estimated 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 $90\sim 120\text{nm}$ 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、 $200\sim 300\text{nm}$ 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II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

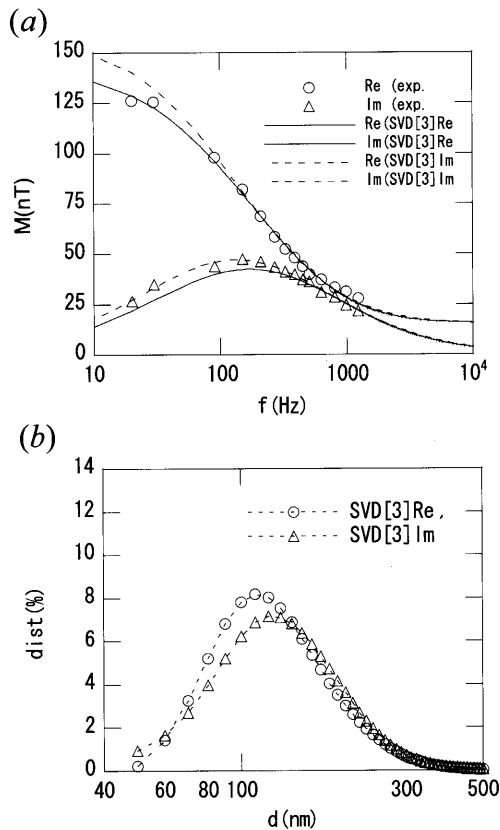


Fig. 7 (a) Frequency dependent complex susceptibility of sample III. Magnetic particles R&D was dispersed in distilled water with a solid content of $7\mu\text{g}/50\mu\text{l}$. (b) Size distribution of sample III estimated with the SVD[3] analysis.

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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Chin-Yih Hong, C.C.Wu, Y.C.Chui, S.Y.Yang, H.E.Hong, 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.
- 5) 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.
- 7) 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.