

冷却銅検出コイルとSQUIDピコボルトメータを用いた 磁気微粒子の検出

田雑, 和也

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

鍋倉, 真也

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府電気電子システム工学部門

<https://doi.org/10.15017/1654542>

出版情報 : 九州大学大学院システム情報科学紀要. 13 (1), pp.37-42, 2008-03-26. 九州大学大学院システム情報科学府

バージョン :

権利関係 :

冷却銅検出コイルと SQUID ピコボルトメータを用いた磁気微粒子の検出

田雑和也* · 鍋倉真也* · 円福敬二**

Detection of Magnetic Nanoparticle Utilizing Cooled Pickup Coil and SQUID Picovoltmeter

Kazuya TAZOH, Shinya NABEKURA and Keiji ENPUKU

(Received December 12, 2007)

Abstract: Measurement system using cooled pickup coil and superconducting quantum interference device (SQUID) picovoltmeter was developed to detect magnetic nanoparticles for bio-sensing application. The susceptibility measurement method using an excitation field was used to detect the magnetic nanoparticles. We first showed a method to cancel noise from direct flux-linkage of excitation field in order to measure weak signal field in the presence of large excitation field. Next, we clarified the properties of the magnetic field generated from the particles, such as lift-off dependence and the spatial variation of the signal field. Good agreement was obtained between experiment and analysis. Analyzing the contour map of the signal field, we could identify the three dimensional position of the particles. At present, we could detect Fe_3O_4 particles with weight of $200\mu\text{g}$ at the lift-off of 30mm. Methods to further improve the system performance were also discussed.

Keywords: Magnetic nanoparticle, Field map, Cooled pickup coil, SQUID picovoltmeter

1. ま え が き

近年、磁気微粒子の医療分野への応用が注目されている。すなわち、磁気微粒子に結合した薬剤を人体内部に注入して疾患部位に結合させ、疾患の診断や治療を磁気的に行う研究が開始されている。その応用は、免疫検査における検査用マーカー、MRIにおける造影剤、磁気的温熱療法における発熱体、そしてドラッグデリバリーにおけるキャリアなど多岐にわたっている¹⁾⁻⁴⁾。

これらの応用において疾患部位の正確な診断や効果的な治療を行うためには、疾患部位に集積された磁気微粒子の位置と量を正確に知ることが非常に重要となる。例えば、乳がん手術の際に必要なとされるセンチネルリンパ節を磁気的に検出するためには、体表面から数センチの深部にあるリンパ節に集積した $100\mu\text{g}$ 程度の磁気微粒子を正確に検出する必要がある。このための方法としては、体内の磁気微粒子から発生する磁界信号を体表面でマッピングし、この結果からその位置と量を推定する手法（磁気イメージング技術）が用いられている。しかしながら、磁気微粒子からの信号磁界は距離とともに急激に減少するため、体表面で測定できる信号磁界は非常に小さくなってしまふ。このため、微弱な信号磁界を検出できる高感度な磁気センサシステムを用いた高精度なイメージング技

術を開発する必要がある。

本研究では、冷却した銅検出コイルとSQUIDピコボルトメータを組み合わせた磁気微粒子の検出システムを開発することを目的としている。検出の方法としては外部から励起磁界を印加する、いわゆる磁化率測定法を用いた。この測定法では、大きな励起磁界中で微小な信号磁界を検出するため、励起磁界の影響を抑制する方法を開発した。次に本システムを用いて、磁気微粒子の磁気特性、信号磁界の距離依存性、及び磁界分布など基本特性を調べた。この結果を解析することにより、磁気微粒子の位置を推定できることを示した。また、システムの性能をさらに向上させるための方法について議論した。

2. 磁気微粒子の検出

2.1 実験装置

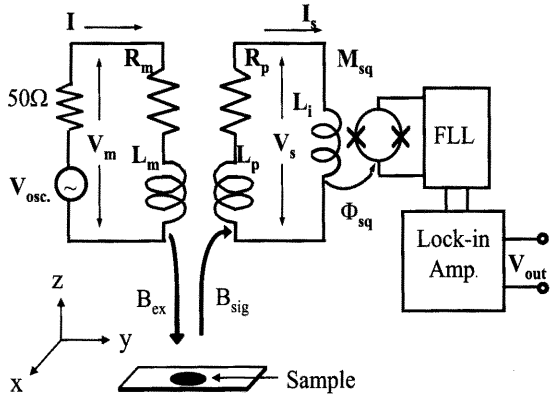
Fig. 1 (a)にSQUIDピコボルトメータと冷却銅検出コイルを用いた検査システムの原理図、**Fig. 1 (b)**に詳細図を示す。サンプルには、磁気微粒子(Fe_3O_4)をプレート上に固着させたものを用いる。

ここで、システムの詳細について述べる。**Fig. 1 (a),(b)**で L_m , L_p , L_c はそれぞれ磁界印加用の磁場コイル、信号検出用の検出コイル、補償用の補償コイルを表す。銅製の磁場コイル L_m は大きき $10\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ 、コイル間距離 80 mm 、巻数 300×2 の矩形コイルで、磁界の印加方向はx軸方向である。また、磁場コイルのインダクタンスは $L_m = 37\text{ mH}$ で、抵抗は $R_m = 31\ \Omega$ である。図には

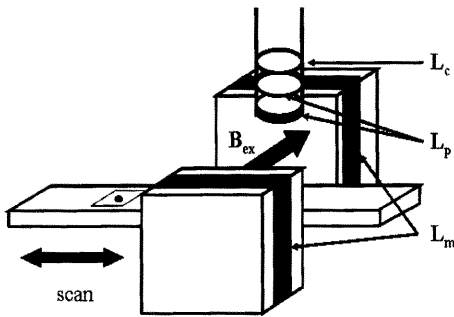
平成 19 年 12 月 12 日受付

* 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



(a)



(b)

Fig. 1 Measurement system to detect magnetic nanoparticles. (a) Equivalent circuit, and (b) Schematic figure. The system consists of excitation coil L_m to apply B_{ex} , pickup coil L_p to detect B_{sig} , and compensation coil L_c . The signal B_{sig} obtained by the pickup coil is transferred to the SQUID picovoltmeter. The sample is scanned in x and y directions with electrical stage.

示していないが共振用コンデンサ $C_m = 6.8$ nF が直列に繋がれており、磁場コイルに周波数 $f = 10$ kHz, 振幅 $I = 0.5$ A の正弦波電流を流すと励起磁界 $B_{ex} = 1.5$ mT が発生する。磁場コイルにかかる電圧 V_m がロックインアンプの参照信号となる。

励起磁界 B_{ex} によってサンプルは磁化され、そこから発生する磁界 B_{sig} を検出コイル L_p で測定する。なお、信号磁界の大きさは nT 程度であり、励起磁界に比べて 6 桁程度小さい。すなわち本システムでは、大きな励起磁界の下で微小な信号磁界を測定することになる。この場合には励起磁界の一部が検出コイルに鎖交すると測定が困難になる。従って、検出コイルには 2 つのコイルを逆巻きに繋いだグラディオメータ型のもを用いており、これにより直接鎖交する励起磁界 B_{link} の影響を減らしている。しかしながら、グラディオメータだけでは不十分なため、**Fig. 1 (b)** に示すように、補償コイル L_c も用いている。補償の詳細については後述する。検出コイルは、半径

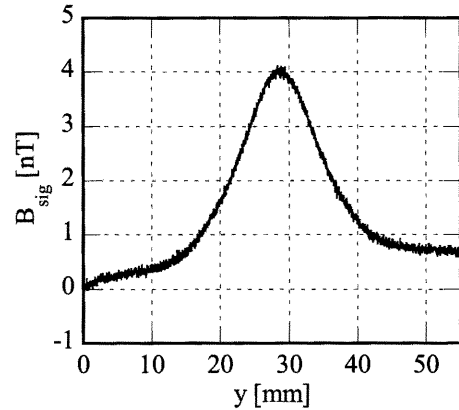


Fig. 2 An example of the detected waveform when the sample is scanned in the y direction.

$r_p = 4.5$ mm, 巻数 200×2 であり、総インダクタンスは $L_p = 950$ μ H で、抵抗は $R_p = 49.3$ Ω である。実験の際は検出コイルを液体窒素によって $T = 77$ K にまで冷却し、抵抗を $R_p = 10$ Ω 程度にまで下げるとともに、熱雑音電圧を低減している。

Fig. 1 (a) に示すように、検出コイル L_p は入力コイル L_i と繋がっており、入力コイルは高温超伝導 SQUID センサと相互インダクタンス M_{sq} で磁気結合している。SQUID は flux locked loop (FLL) 回路に接続され、FLL 回路の出力 V_{FLL} がロックインアンプで検知され、その出力電圧 V_{out} が検出電圧となる。

本実験では、システム開発に必要な磁気微粒子の磁気特性、信号の距離依存性や磁界分布などの基本特性を調べた。このため、SQUID は用いずに、検出コイルをロックインアンプに直接接続することにより信号磁界を検出した。磁気微粒子の検出は、各コイルを固定した状態でサンプルを電動 X-Y ステージで動かして測定を行った。y 軸方向に約 18 mm/s で往復させ、x 軸方向には 1 mm づつ動かして、ロックインアンプの出力電圧 V_{out} の波形をオシロスコープで記録した。測定波形の一例を **Fig. 2** に示す。

2.2 補償コイルによるオフセット雑音の低減

上述したように、検出コイルに直接鎖交する励起磁界を打ち消すため **Fig. 1 (b)** に示すように半径 4.5 mm, 巻数 50 の補償コイルを検出コイル付近に巻いている。**Fig. 3 (a)** に示すように励起磁界と逆向きに補償磁界をかけることで、検出コイルに鎖交する励起磁界の影響をさらに低減している。この結果、検出コイルに鎖交するオフセット磁界は $\vec{B}_{off} = \vec{B}_{link} + \vec{B}_{comp}$ となる。一方信号磁界は、 $\vec{B}_{sig} // \vec{B}_m // \vec{B}_{link}$ となる。補償の際、 $|\vec{B}_{off}|$ を小さくすることはもちろん重要であるが、ロックインアンプの参照信号に \vec{B}_{link} と同位相の信号を用いているため、 $\theta = \arg(\vec{B}_{link}) - \arg(\vec{B}_{comp})$ の調整も非常に重要であ

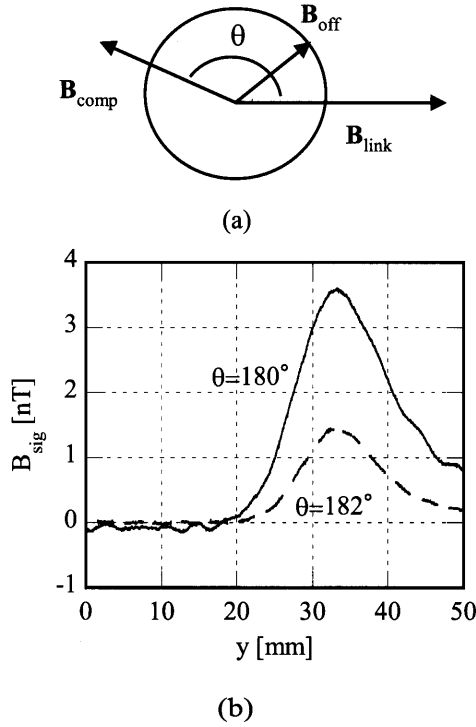


Fig. 3 Effect of phase of the compensation field on the detected signal. (a) Offset field \vec{B}_{off} after compensation. The field is given by $\vec{B}_{off} = \vec{B}_{link} + \vec{B}_{comp}$, where the phase difference between \vec{B}_{link} and \vec{B}_{comp} is θ . (b) Detected signals for different values of θ . The result for $\theta=180^\circ$ is the case of correct compensation, while the result for $\theta=182^\circ$ is the case of wrong compensation.

る。これは、 \vec{B}_{sig} と \vec{B}_{off} の位相差が 0° もしくは 180° でなければ正確な信号が得られないためである。例として、 $\theta = 180^\circ$ (実線)及び 182° (破線)のときの信号を**Fig. 3 (b)**に示す。図に示すように、位相調整が正確に行われていない場合には信号電圧が小さくなる。 \vec{B}_{link} は周囲の環境等の影響を受け変化することがあるため、 \vec{B}_{link} の監視とそれに対応した \vec{B}_{comp} による調整が必要となる。

2.3 磁化率による試料の評価

一般に磁性体に磁界 H をかけたとき、磁化 M は、 $M = \chi H$ となる。ここで、 χ は物質の磁化率であり、物質の種類や形状、粒子径に依存する値である。この χ が大きな試料ほど同じ印加磁界に対して大きな信号が発生するため、実験では χ の大きな試料を用いることが望ましい。そこで、粒子径の異なる6種類の試料について χ の測定を行った。結果を**Table 1**に示す。**Table 1**に示すように、サンプルE、Fで大きな磁化率が得られている。従って以下の実験では、サンプルとして試料EやFを用いた。

Table 1 Comparison of susceptibility χ among different samples. Samples E and F show high values of χ .

	A	B	C	D	E	F
χ	2.0	3.5	3.5	2.3	25	17

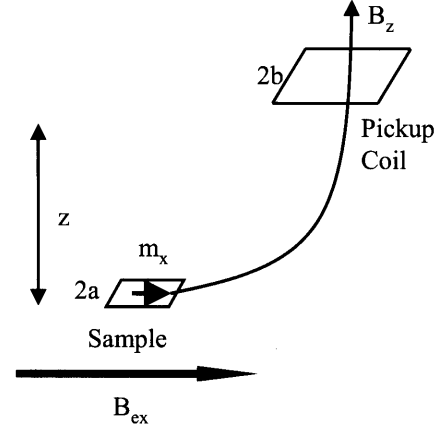


Fig. 4 Model of the present system. The particles are magnetized in x-direction, and have magnetic moment m_x in unit area. The z-component of the magnetic field B_z is measured with the pickup coil. The center of the pickup coil is at $P(x_0, y_0, z)$. Geometrical parameters are size $2b$ of the pickup coil, size $2a$ of the sample and distance z between them.

3. 実験結果とシミュレーションの比較

Fig. 4に示す実験モデルにおいて、磁気微粒子に水平方向に磁界をかけたときに点 (x_0, y_0, z) で検出される磁束 Φ_p と磁気モーメント m_x の関係は(1)式のように与えられることが分かっている⁵⁾。

$$\frac{4\pi\Phi_p(z)}{\mu_0 m_x} = -f(x_1, y_1) + f(x_1, y_2) + f(x_1, y_3) - f(x_1, y_4) \\ + f(x_2, y_1) - f(x_2, y_2) - f(x_2, y_3) + f(x_2, y_4) \\ + f(x_3, y_1) - f(x_3, y_2) - f(x_3, y_3) + f(x_3, y_4) \\ - f(x_4, y_1) + f(x_4, y_2) + f(x_4, y_3) - f(x_4, y_4) \quad (1)$$

ただし、 $x_1 = x_0 + a + b, x_2 = x_0 + a - b, x_3 = x_0 - a + b, x_4 = x_0 - a - b, y_1 = y_0 + a + b, y_2 = y_0 + a - b, y_3 = y_0 - a + b, y_4 = y_0 - a - b$.

$$f(x, y, z) = y \arctan\left(\frac{xy}{z\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}\right) \\ + z \ln|x + \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}| \quad (2)$$

ここからは、様々な実験結果と(1)式から得られるシミュレーション結果の比較を行っていく。

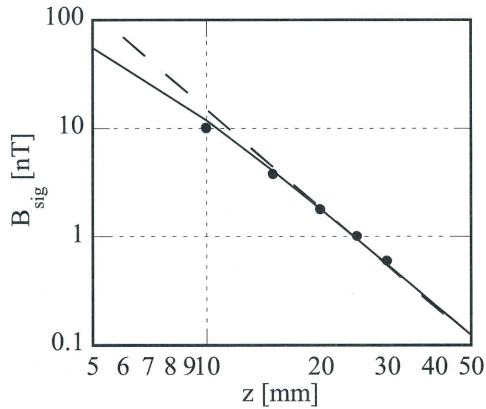


Fig. 5 Lift-off dependence of the detected signal. The symbols are the experimental results obtained with Sample-E 450 μ g. The solid line is calculated from eq.(1), while the dashed line represents the dependence of $1/z^3$.

3.1 距離依存性

サンプルと検出コイル間の距離(リフトオフ) z を変化させながら測定した実験結果を **Fig. 5** に示す. x, y 方向は信号が最大となる場所を選んでいる. 破線は $1/z^3$ に比例する直線であり, 一般に, 磁気双極子から発生する磁界は距離の3乗分の1に比例して小さくなることが知られている. 実験結果は距離が離れると $1/z^3$ に比例しているが, 近いところでは信号が小さくなっている. これは, 実際の磁気微粒子は分布しており, z やサンプル径, コイル径の影響があるためだと考えられ, 解析結果がその妥当性を証明している.

3.2 2次元マップ化による位置の特定

(1) 水平面内での位置の特定

サンプルを x, y 方向に走査し, 得られた信号分布を2次元マップ化したものを **Fig. 6 (a)**, シミュレーションによって求めた分布図を **Fig. 6 (b)** に示す. 実験は, リフトオフ 30 mm で行い, サンプルには試料 E-450 μ g を用いた. 赤い部分が + 方向の信号, 青い部分が - 方向の信号で, 緑の部分は信号がゼロになる点である. 信号の最大値は 0.6 nT 程度である. **Fig. 6 (b)** は, $x=y=0$ の点にサンプルを置いたときに得られる図である. そのことから, 信号が最大となる点と最小となる点の中心付近にサンプルがあることがわかり, **Fig. 6 (a)** においても, 図中に示す点 O 付近にサンプルがあることが推定できる. このように, 得られた信号分布をマップ化することで, 磁気微粒子の水平面内での位置の特定が可能となることがわかる.

(2) 垂直方向の位置の特定

リフトオフ z とマップの p-p 間の距離 (**Fig. 6 (b)** 中の p-p) の関係をグラフ化したものを **Fig. 7** に示す. サンプル

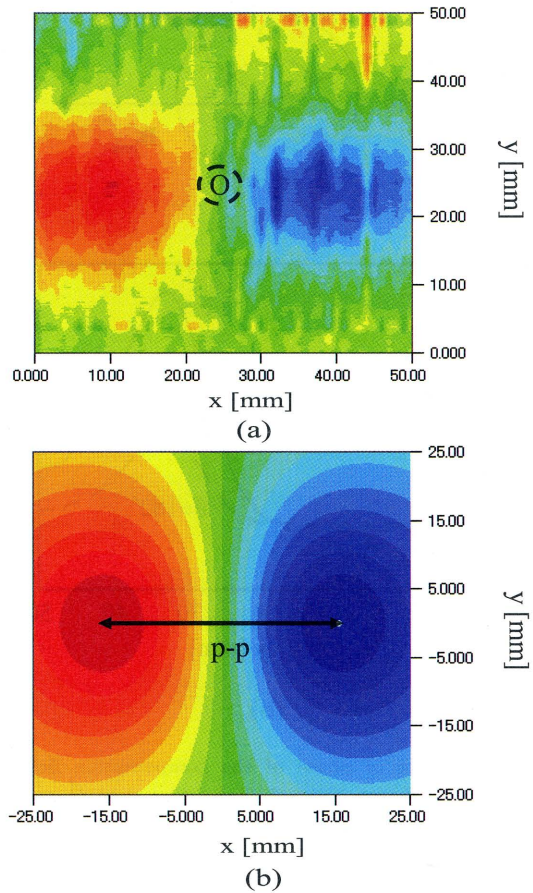


Fig. 6 Two dimensional map of the magnetic field, which is generated from Sample-E 450 μ g located at lift-off 30mm. (a) Experimental result. (b) Analytical result calculated from eq.(1).

には試料 E-450 μ g を用いた. 図に示すように, リフトオフが大きくなるほど p-p 間の距離も増加し, これらには線形の関係があることがわかった. 従って, この関係を利用することにより, 磁気微粒子の垂直方向の位置も特定できる. 実験結果の方が全体的に p-p が大きくなっているが, これは実際の印加磁界はコイル付近の方が強いと考えられる.

以上のことから, 磁気微粒子から発生する信号をマップ化することで, 3次元方向すべてにおいて位置が特定できることがわかった.

4. 信号の増加

信号増加の手法は様々あるが, ここでは, 検出コイルの冷却, 及び共振の利用を示す. **Fig. 8** に示すように検出回路に並列に共振コンデンサをつなぐと, 検出電圧は $V'_s = (1/j\omega C_p R_p) V_s = -jQ V_s$ となり, 信号電圧は $Q (= 1/\omega C_p R_p)$ 倍に増幅される. 室温では $Q \cong 1.2$ 程度で効果は低いが, 検出コイルを液体窒素により冷却することで, 室温で 49.3 Ω あった抵抗が 10 Ω にまで減少し,

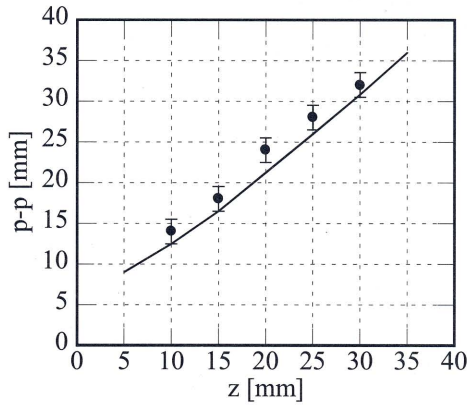


Fig. 7 Relationship between the lift-off z and the peak-to-peak distance of the map. The symbols are experimental results, while the solid line is calculated from eq.(1).

$Q \cong 6$ となり、大幅な信号の増加が期待できる。共振の有無による出力電圧の比較を**Fig. 9**に示す。実験はリフトオフ25 mmで行い、サンプルには試料E-450 μg を用いた。破線が共振なし、点線が共振ありのときの信号である。共振と冷却を組み合わせることで、約5倍信号が増加しており、ほぼ期待通りの結果が得られた。しかしながら、図からもわかるように信号だけではなく雑音も増加している。そこで、フーリエ解析を用いて高周波雑音を除去した。

周期 T の関数 $f(t)$ をフーリエ級数で表すと、

$$f(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos(n\omega t) + b_n \sin(n\omega t)) \quad (3)$$

となる。ここで、

$$f(t) = a_0 + \sum_{n=1}^N (a_n \cos(n\omega t) + b_n \sin(n\omega t)) \quad (4)$$

とすると $N + 1$ 次以上の高調波成分を除去できる。 $N = 5$ としたときの波形を**Fig. 9**中に実線で示す。このように、検出コイルの冷却、共振の利用と、フーリエ解析を用いることで、信号のみを大幅に増加させることができる。また、 x 軸方向へ動かすと多少オフセットが変化し、 x 軸方向に関して高調波雑音に似た雑音が発生するが、この雑音も同様にフーリエ解析を用いて除去できる。これによって、これまで不可能であったリフトオフ30 mmで試料E-200 μg のマップ化が可能となった。その結果を**Fig. 10**に示す。信号の最大値は1 nT程度である。

5. SQUIDシステムの性能評価

最後に、**Fig. 1 (a)**に示すように、検出コイルをSQUIDピコボルトメータに接続した場合の性能評価を行う。**Fig. 1 (a)**で信号磁界 B_{sig} が検出コイルに鎖交すると、検出コイルには信号電圧 $V_s = 2\pi f n_p (\pi r_p^2) B_{sig}$ が誘

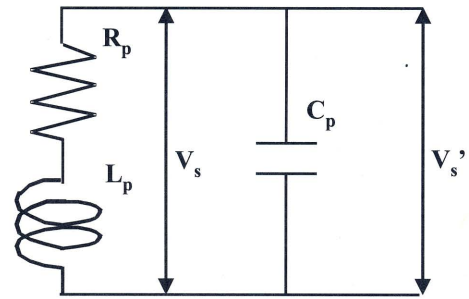


Fig. 8 Detection using a resonance circuit, where the capacitance C_p is connected to the pickup coil to form a resonant circuit. The output voltage becomes $V_s' = (1/j\omega C_p R_p) V_s$, and increases by a factor of $Q = 1/\omega C_p R_p$.

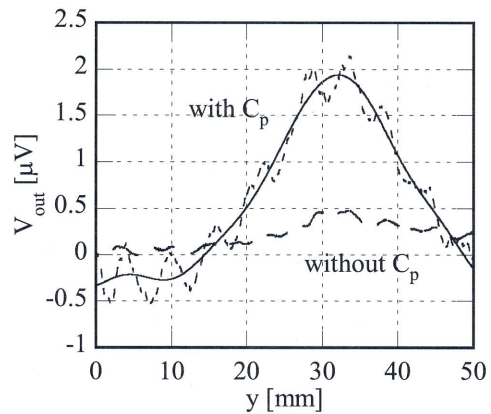


Fig. 9 Effect of the resonance on the detected signal. The dotted line shows the result when the resonant capacitance was used, while the dashed line show the result without the capacitance. The solid line shows the waveform when the high frequency noises are filtered out by using Fourier analysis.

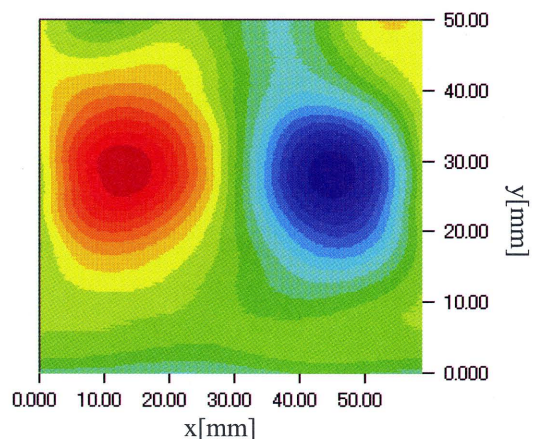


Fig. 10 Two dimensional map of the magnetic field, which is generated from Sample-E 200 μg located at lift-off 30 mm.

起される。この信号電圧により、SQUIDピコボルトメータの入力コイル L_i には $I_s = V_s/R_p$ の電流が流れ、相互インダクタンス M_{sq} により、SQUIDには $\Phi_{sq} = M_{sq}I_s$ の磁束が鎖交する。従って、信号磁界 B_{sig} とSQUIDに鎖交する磁束 Φ_{sq} の間には以下の関係が成り立つ。

$$\Phi_{sq} = \frac{2\pi f n_p (\pi r_p^2) M_{sq}}{R_p} B_{sig} \quad (5)$$

現在のシステムの回路パラメータの値は $f=10$ kHz, $n_p=200$, $r_p=4.5$ mm, $R_p=10$ Ω , $M_{sq}=1$ nHであり、これらの値を(5)式に代入すると、

$$\Phi_{sq} = 8 \times 10^{-8} B_{sig} = 4 \times 10^7 \Phi_0 B_{sig} \quad (6)$$

となる。ここで、 $\Phi_0 = 2 \times 10^{-15}$ Wbは磁束量子である。

SQUIDセンサの磁束ノイズは $S_\Phi^{1/2} = 10 \mu\Phi_0/\text{Hz}^{1/2}$ 程度であり、測定の帯域を $B_w=40$ Hzとすれば、測定できる磁束の最小値は $\Phi_{sq, min} = S_\Phi^{1/2} B_w^{1/2} = 63 \mu\Phi_0$ となる。従って(6)式より、本システムで検出できる磁界の最小値は $B_{sig, min} = 1.6 \times 10^{-12}$ T=1.6 pTとなることが期待できる。Fig. 10に示す実験結果では、200 μg の磁気微粒子（試料E）をリフトオフ30 mmで測定したときに、 $B_{sig}=1$ nTの信号磁界が得られている。この値は、SQUIDシステムで期待できる最小検出感度(1.6 pT)に比べてまだ十分に大きい。従って、SQUIDシステムを用いることにより、1 μg 程度の微量な磁気微粒子の検出が可能になると期待できる。

6. ま と め

磁化率測定法を用いた磁気微粒子の検出システムを開発した。最適な試料、検出コイルの冷却と共振、及び

フーリエ解析を用いることで、リフトオフ30 mmで200 μg の磁気微粒子を検出することが可能となった。また、磁気微粒子から発生する信号磁界の空間分布を2次元マップ化することで、磁気微粒子の位置が3次元方向すべてにおいて特定できることがわかった。今後はさらに微量の磁気微粒子の検出を目指していくとともに、コイルの形状等を改良し、より実践に適したシステムを構築していく予定である。

参 考 文 献

- 1) Werner Weitschje, Olaf Kosch, Hubert Monnikes and Lutz Trahams "Magnetic marker monitoring :An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **57** (2005) 1210-1222
- 2) R Jurgons, C Seliger, A Hilpert, L Trahams, S Odenbach and C Alexiou "Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy", *J. Phys. Condens. Matter*. **18** (2006) S2893-S2902.
- 3) Edward R. Flynn, H.C. Bryant, Christian Bergemann, Richard S. Larson, Debbie Lovato, Dmitri A. Sergatskov "Use of a SQUID array to detect T-cells with magnetic nanoparticles in determining transplant rejection", *J. Magn. Magn. Mater.* **311** (2007) L429-L435.
- 4) I.-Chin Tan and Audrius Brazdeikis "Novel Biomagnetic Sensing Technique for Characterization of Inflammatory Tissues", *IEEE Trans. Magn.* **43-6** (2007) L2409-L2411.
- 5) Keiji ENPUKU, Akihiro OHBA, Katsuhiro INOUE and Kazuyuki SOEJIMA "Design of Superconducting Quantum Interference Device for Magnetic Immunoassays", *Jpn J. Appl. Phys.* **43** (2004) 6044-6049.