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研究院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 テム情報科学研究院 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 filed generated from the particles, such as lift-off dependence and the spatial variation of the signal field, we could identify the three dimensional position of the particles. At present, we could detect Fe₃O₄ particles with weight of 200μ 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 µg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 てしまう.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

平成 19 年 12 月 12 日受付

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 を検出する必要があるため、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(Fe₃O₄)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 は大きさ10 mm × 10 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 $L_m = 37$ mH で、抵抗は $R_m = 31$ Ω である.図には

^{*} 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 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のを用いており、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充分なため、 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.

 $r_p = 4.5 \text{ mm}$,巻数200×2であり,総インダクタンスは $L_p = 950 \mu \text{H}$ で,抵抗は $R_p = 49.3 \Omega$ 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 $R_p = 10 \Omega$ 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Vout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の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



- (b)
- 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, $\vec{B}_{sig} \ge \vec{B}_{off}$ 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, $\theta = 180^{\circ}(実線)及び182^{\circ}(破線)のときの信号をFig.3 (b)$ 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

ー般に磁性体に磁界 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.

Fable	1	Compa	arison of	sus	scept	ib	ility χ	amo	ng diff	erer	nt
	sa	mples.	Sample	sΕ	and	\mathbf{F}	show	high	values	of y	χ.

	A	B ·	С	D	Е	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⁾.

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

 $\begin{array}{l} t_{2} \quad t_{3} \quad l_{2} \quad , \ x_{1} \ = \ x_{0} + a + b, \\ x_{2} \ = \ x_{0} + a - b, \\ x_{3} \ = \\ x_{0} \ - \ a + b, \\ x_{4} \ = \ x_{0} \ - \ a - b, \\ y_{1} \ = \ y_{0} + a + b, \\ y_{2} \ = \\ y_{0} + a - b, \\ y_{3} \ = \ y_{0} - a + b, \\ y_{4} \ = \ y_{0} - a - b. \end{array}$

$$f(x, y, z) = y \arctan\left(\frac{xy}{z\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}\right) + z \ln|x + \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}|$$
(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 450μ 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 信号が最大となるところを選んでいる.破線は1/z³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/z³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 µgを用いた. 赤い部分が+方向の信号,青い部分が一方向の信号で,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 µg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ため 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 Eは $V'_s = (1/j\omega C_p R_p)V_s = -jQV_s$ 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 peakto-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 μ g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,

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

となる.ここで,

$$f(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{N} \left(a_n \cos(n\omega t) + b_n \sin(n\omega t) \right)$$
(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 方向に関しても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 $V_s = 2\pi fn_p(\pi r_p^2)B_{sig}$ 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 μ g 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.

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

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,

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

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 $B_w = 40 \text{ Hz} と すれば、測定でき$ $る磁束の最小値は<math>\Phi sq, min = S_{\Phi}^{1/2} B_w^{1/2} = 63 \ \mu \Phi_0 と \alpha$ 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 $B_{sig,min} = 1.6 \times 10^{-12} \text{ T} = 1.6 \text{ pT} と \alpha a a c とが期$ $待できる. Fig. 10に示す実験結果では、200 \mugの磁気微$ 粒子(試料E)をリフトオフ30 mmで測定したとき $に、<math>B_{sig} = 1 \text{ nT}$ 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 \mugc)に比 べてまだ充分に大きい. 従って、SQUIDシステムを用い ることにより、1 \mug 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 微少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

- Werner Weitschie, 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
- 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.
- I.-Chin Tan and Audrius Brazdeikis "Novel Biomagnetic Sensing Technique for Characterization of Inflammatory Tissues", IEEE Trans. Magn. 43-6 (2007) L2409-L2411.
- 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.