Heat Dissipation Mechanism for Magnetite Nanoparticle in Magnetic Fluid Hyperthermia

M. Suto, Y. Hirota*, H. Mamiya**, R. Kasuya, A. Fujita***, K. Tohji, and B. Jeyadevan

Graduate School of Environmental Studies, Tohoku Univ., Aoba 6-6-20, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, 980-8579, Japan

*Ferrotec Co., 1-4 Midoridaira, Sosa, 289-2131, Japan

**Nanomaterials Laboratory, National Institute for Materials Science, 1-2-1 Sengen, Tsukuba 305-0047, Japan

***Department of Materials Science, Graduate School of Engineering, Tohoku Univ.,
Aoba 6-6-02, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, 980-8579, Japan

We report the results of a study undertaken to determine properties of magnetite particles that dissipate heat only through Néel relaxation. The magnetite samples we considered for the heat dissipation studies were found to dissipate heat through both Néel and Brownian relaxations. The relative contributions of both relaxations on magnetic heat dissipation were investigated by analyzing the physical, magnetic, and heating characteristics of magnetite particles with various average diameters dispersed in low and high viscosity media. The results suggested that the size of magnetite particles that dissipated heat through Néel relaxation was around 12 nm and this agreed well with theoretical predictions.

Key words: Heat dissipation, Néel relaxation, Brownian relaxation, magnetite, magnetic fluid

磁性流体癌温熱療法のための マグネタイトナノ粒子の発熱機構の検討

須藤誠・廣田泰丈*・間宮広明**・粕谷亮・藤田麻哉***・田路和幸・バラチャンドラン ジャヤデワン

東北大学大学院環境科学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-20 (〒982-8579)

*株式会社フェローテック, 千葉県匝瑳市みどり平 1-4 (〒289-2131)

**物質・材料研究機構ナノマテリアル研究所, 茨城県つくば市千現 1-2-1 (〒305-0047)

***東北大学大学院工学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-02 (〒980-8579)

1. 序論

現在, 癌は外科療法, 化学療法, 放射線療法かまたはそれらを組み合わせて治療されている. しかしながら, 上記の治療法は患者への身体的および精神的な負担が大きいため, より低侵襲な治療法が検討されている. その治療法の一つとして, 磁性ナノ粒子の発熱によって癌組織を治療する磁性流体癌温熱療法 (Magnetic Fluid Hyperthermia: MFH) が近年注目されている^{1, 2)}. 癌細胞の増殖に伴い, 組織内の血管は毛細化するため血流の熱散逸効果が減少する. MFH とは, 癌組織が熱を蓄えやすいことを利用して, 癌組織へ導入した磁性ナノ粒子の磁気発熱により局所的に 43°C 程度に加温して治療する方法である. MFH には蓄熱による細胞の壊死に加えて, 熱輸送能力の高い正常細胞が適度に加温されることで免疫能力が亢進する効果も報告されている³⁾.

近年の磁性ナノ粒子の合成技術の進展により, MFH に適したさまざまな磁性ナノ粒子が検討されている^{4, 5)}. その中でも, マグネタイト (Fe_3O_4) は高い生体適合性を有していることに加えて, 粒子合成が簡便であること, そして平均粒子径の制御が容易であることから最適であると考えられている^{6, 7)}. これまで, 粒子径の異なる Fe_3O_4 ナノ粒子に交流磁場を印加し, 発熱特性を評価する試みが数多く行われてきた^{8) ~ 12)}.

磁性ナノ粒子は粒子径によって発熱機構が異なり, Fe_3O_4 を例にとると, 直径 40 nm 以上では多磁区構造を有し磁気ヒステリシス損失により発熱する一方, それより小さくなると単磁区構造をもつようになり, 粒子自身の回転

(Brown 緩和機構) によって磁気エネルギーを吸収して発熱する. また, 粒子径が十数 nm 程度にまで小さくなると, 今度は粒子内部の磁気モーメントの回転 (Néel 緩和機構) により磁気エネルギーを吸収して発熱する. 磁気緩和による温熱実験に用いられている Fe_3O_4 ナノ粒子は, Néel 緩和および Brown 緩和機構による磁気モーメントの緩和の遅れにより発熱する. その磁気モーメントの緩和による発熱特性は理論的に計算されており¹³⁾, さまざまな粒子の発熱量に関する実験的検討がされてきた. しかしながら, Fe_3O_4 ナノ粒子の発熱量に対する各々の緩和機構の寄与は, 十分には検討されていない. それに加えて, 各サンプルのポテンシャルを表す比吸収率 (Specific Absorption Rate: SAR) の単位, W/g には, それを左右する周波数や磁場強度を含んでいない. このため過去の研究成果の単純な比較は困難であり, 最適な粒子を決定するために比較可能な単位が求められている.

Fe_3O_4 ナノ粒子を MFH で用いるためには, *in vitro* と *in vivo* の両方で発熱特性が維持できることが重要である. Brown 緩和は粒子の回転によって磁気モーメントが緩和するため, その緩和時間は粒子の回転が束縛される高粘度の環境では長くなる. 一方, Néel 緩和は粒子内部の磁気モーメントの回転に由来するため, 粒子の回転自由度とは関係なく発熱を生じる. 以上のことから, Néel 緩和によって発熱する Fe_3O_4 ナノ粒子を生体組織へ導入することで, 粘度が一定しない生体環境中であっても発熱特性を維持できることが期待される. そこで本研究では, Fe_3O_4 ナノ粒子の粒子特性や磁気特性を評価するとともに, 粘度の異なる媒体に Fe_3O_4 ナノ粒子を分散させて発熱特性を測定し, 得ら

れた結果を緩和機構の観点から検討した。また、サンプルの発熱特性を印加する交流磁場の周波数、および磁場強度を考慮した比吸収率を提唱し、それを用いて評価した。

2. 発熱機構

磁性ナノ粒子の磁気発熱は、印加する交流磁場に対する磁気モーメントの緩和の遅れに起因し、その発熱量 P は式(1)で表される^{1,3)}。

$$P = \mu_0 \chi'' f H_{\text{apply}}^2 \quad (1)$$

$$\chi'' = \frac{\omega \tau^*}{1 + (\omega \tau^*)^2} \chi_0 \quad (2)$$

ここで P は発熱量 [$\text{J/m}^3\text{s}$]、 μ_0 は真空の透磁率、 χ'' は交流磁化率の虚部、 f は交流磁場の周波数、 H_{apply} は交流磁場の磁場強度、 τ^* は実効緩和時間、 ω は角周波数、 χ_0 は実磁化率をそれぞれ意味する。

式(1)の χ'' は印加磁場に対する磁化の遅れを表しており、式(2)で表される。これより χ'' は τ^* が長いほど小さくなることからわかる。また、 τ^* は Néel 緩和時間と Brown 緩和時間の調和平均であり、式(3)のように書ける。

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

$$\tau_N = \tau_0 \exp \frac{KV_M}{kT} \quad (4)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (5)$$

ここで τ_N は Néel 緩和時間、 τ_B は Brown 緩和時間、 $\tau_0 = 10^{-9}$ [s]、 K は異方性定数、 V_M は粒子体積、 k は Boltzmann 定数、 T は温度、 η は粘度、 V_H は流体力学的体積をそれぞれ意味する。

式(4)、(5)より、 τ_N と τ_B はいずれも粒子径が大きいほど長くなる。印加する交流磁場の1周期の時間 ($1/f$) が磁気モーメントの実効緩和時間 (τ^*) よりも小さくなる場合、磁気モーメントの緩和に遅れが生じて磁気エネルギーが熱エネルギーに変換される。式(1)を用いて Fe_3O_4 ナノ粒子の

Fig. 1 Theoretical heat dissipation by Néel and Brownian relaxation in water. $f = 600$ kHz, $H_{\text{apply}} = 3.2$ kA/m, $T = 300$ K, $\eta = 0.00089$ Pa·s, $M_s = 446$ (kAm⁻¹), $K = 30$ (kJm⁻³), specific heat = 670 (Jkg⁻¹K⁻¹), density = 5180 (kgm⁻³), concentration of Fe_3O_4 nanoparticles = 4.0 (wt.%)

理論発熱量を算出した結果を Fig. 1 に示す。これより、発熱量だけでなく、Néel 緩和および Brown 緩和の相対的な寄与も粒子径に左右されることがわかる。

また、発熱量は印加磁場強度および周波数を考慮した実効比吸収率 (Effective Specific Absorption Rate: ESAR) で計算した。ESAR は式(6)で与えられる。

$$ESAR = \frac{\sum_i c_i m_i}{m_{\text{Fe}_3\text{O}_4}} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{1}{H_{\text{apply}}^2 f} \quad (6)$$

ここで c は比熱、 m_i は各物質の質量、 $m_{\text{Fe}_3\text{O}_4}$ は Fe_3O_4 ナノ粒子の質量、 T は温度、 t は時間、 f は交流磁場の周波数、 H_{apply} は交流磁場の磁場強度、 $\Delta T/\Delta t$ は 60 s あたりの温度変化率をそれぞれ意味する。

3. 実験

3.1 Fe_3O_4 ナノ粒子分散試料の調製

Fe_3O_4 ナノ粒子は共沈法によって合成した後、異種溶媒 (アセトン等) を添加して沈降させた後にサイズ分級を行い^{1,4)}、粒子径の異なる 5 種類の粒子を得た。これをサンプル A~E とし、次にサンプル A~C を油 (粘度約 0.06 Pa·s) 中に、サンプル D, E については水 (粘度 0.00089 Pa·s) 中にそれぞれ分散させて低粘度サンプルを作製した。これとは別に高粘度のサンプルを作製するため、低粘度サンプル A~C には高分子を添加し、粘度が約 10 Pa·s となるよう調整した。一方、水中に分散させた低粘度サンプル D, E はポリビニルアルコール (PVA) ハイドロゲル中に分散させた。これらのサンプルを高粘度サンプルとした。なお、PVA ハイドロゲルは純水とジメチルスルホキシド (和光純薬, min. 99 %) を重量比 6 : 4 の割合で混合し、90 °C に加温した後に PVA (日本酢ビ・ポパール社製 JF17) を 10 wt. % の濃度となるように添加し、その後 24 h 冷凍することで調製した^{1,5)}。文献^{1,6)} によれば、10 %PVA ハイドロゲルの粘度は約 5.9 Pa·s となる。それぞれの粒子は界面活性剤で表面を修飾することによって溶媒に分散させた。

3.2 発熱特性評価

各サンプルを試験管に 2 mL 注入してコイル中心に設置し、磁場強度 40 Oe、周波数 600 kHz の交流磁場を印加して温度変化を測定した。温度測定には光ファイバー温度計を用いた (Fig. 2)。得られた時間—温度曲線から式(6)を用いて ESAR を算出した。ここで、水の比熱は 4.2 JK⁻¹g⁻¹ とした^{1,7)}。また、PVA ハイドロゲルの比熱、低粘度の油分散媒および高分子の比熱を示差走査熱量分析 (DSC, Rigaku Thermo Plus 2 / DSC8230) を用いて測定したところ、それぞれ 2.76 JK⁻¹g⁻¹, 2.3 JK⁻¹g⁻¹, 1.83 JK⁻¹g⁻¹ と算出された。

Fig. 2 Scheme of heat dissipation experiment.

Table 1 Particulate properties and magnetic properties of prepared samples.

Sample	Average diameter (nm)	Standard deviation (nm)	Crystallite size (nm)	Blocking temperature at 600 kHz (K)	Effective specific absorption rate ($10^{-9}\text{Wg}^{-1}\text{Oe}^{-2}\text{Hz}^{-1}$)			
					Water	Water +PVA	Oil	Oil +Polymer
A	10.0	2.3	8.8	64.1	—	—	0.8	0.8
B	11.6	2.7	9.2	140.7	—	—	6.7	6.0
C	13.9	3.4	11.0	220.9	—	—	16.4	15.8
D	12.5	2.9	11.8	271.4	22.9	16.8	—	—
E	15.7	4.4	13.2	—	29.5	9.7	—	—

Fig. 3 TEM images of samples (a) A, (b) B, (c) C, (d) D, and (e) E.

3.3 構造特性および粒子特性評価

サンプルの結晶構造を粉末 X 線回折法 (XRD, Rigaku Multiflex) により同定した。粒子の形態観察および微細構造評価を透過型電子顕微鏡 (FE-TEM, Hitachi, HF-2000) により評価した。サンプルの平均粒子径と標準偏差は、TEM 像から 400 個の粒子をランダムに選択し、その粒子径を測定することで算出した。磁気特性は物理特性測定システム (Physical Properties Measuring System, Quantum Design) により交流磁化率を評価した。サンプルの磁化率曲線は、印加する交流磁場の周波数を 10, 57, 320, 1788, 9977 Hz とそれぞれ変化させて、5~300 K の温度範囲で測定した。

4. 結果・考察

4.1 粒子特性および構造特性

サンプル A~E の TEM 像を Fig. 3 (a)~(e) にそれぞれ示す。また、TEM 像から算出したサンプルの平均粒子径、標準偏差を Table 1 に示す。これよりサンプルの平均粒子径は 10.0~15.7 nm の範囲内に分布している。一方、XRD プロファイル (Fig. 4 (a)~(e)) で観測された回折ピークは、全てスピネル型構造を持つ Fe_3O_4 に帰属された。

XRD プロファイルから Scherrer の式を用いて結晶子径を算出したところ、サンプル $A < B < C < D < E$ の順に高い値を示した。これは TEM 像から算出した平均粒子径の傾向とよく一致したが、サンプル D の平均粒子径はサンプル C の値よりも大きい値となった。これは、XRD ではサンプルの広い範囲を観察するのに対して、TEM 観察では非

Fig. 4 XRD profiles for samples (a) A, (b) B, (c) C, (d) D, (e) E, and (f) JCPDS card data of Fe_3O_4 (No. 19-0629).

常に狭い視野の情報しか得られないことから、観察した粒子に偏りがあったためと考えられる。そのため、XRD から得られた結晶子径の方が粒子径を正確に反映していると考えられる。そこで、次に試料の平均粒子径をマクロな観点から評価するために、交流磁化率測定を行うこととした。

4.2 磁気特性

それぞれのサンプルの交流磁化率の虚部 (χ'') を、温度を横軸にとってプロットした (Fig. 5)。サンプル A~D では χ'' が極大となる温度 (平均ブロッキング温度: T_B) が観測され、周波数 10 Hz における T_B はそれぞれ 30, 80, 120, 205 K であった。一方、サンプル E では χ'' は加温に伴って増大し、5~300 K の温度範囲では極大値を観測することはできなかった。これより、サンプル E の T_B は 300 K 以上であると考えられる。

T_B は Fe_3O_4 ナノ粒子の磁気緩和による発熱を磁氣的に評価しうる目安となる。 T_B 以下の温度では、磁気モーメントが磁化容易軸方向に束縛されており、交流磁場に追従できずに磁化率が低い値に留まる。これに対して、 T_B 以上の温度では熱揺らぎによって磁気モーメントがさまざまな方向を向くため、磁化率は減少する。つまり、 T_B は交流磁場に対して磁気モーメントの緩和が遅れ始める温度といえる。

式(4),(5)から、磁気モーメントの緩和時間はそれぞれ粒子径が増大すると長くなる一方、温度の上昇に伴って短くなる。そのため、ある周波数の磁場を印加した場合、大きい粒子ほど磁場の変化に対応できる温度、つまり T_B が高くなる。このことから、粒子径はサンプル $A < B < C < D < E$ の順で大きいことが推察される。これは XRD 解析から求めた結晶子径の傾向と一致した。TEM 像から算出した平均粒子径とはサンプル C と D で異なった傾向を示したが、これは標準偏差が広いことによる誤差が生じたものと考えられる。

Fig. 5 Imaginary part of AC susceptibility (χ'') as function of temperature of samples (a) A, (b) B, (c) C, (d) D, and (e) E measured at various frequencies. $\square$: 10 Hz, $\circ$: 57 Hz, $\triangle$: 321 Hz, ∇ : 1788 Hz, and $\diamond$: 9977 Hz.

Fig. 6 Estimation of T_B for sample D at 600 kHz. $\circ$: Measured value, and $\square$: predicted value.

Fig. 7 Relationship between T_B and ESAR. $\circ$: ESAR_{low η} and $\square$: ESAR_{high η} .

また、印加する周波数を増大させると T_B は高温側へシフトした。本研究で作製した Fe_3O_4 ナノ粒子は単分散ではなく、試料は異なった T_B を持つ粒子で構成される。このため、 T_B が周波数依存性を示したものと考えられる。交流磁化率の測定に用いた周波数は最大で 9977 Hz だったため、600 kHz における T_B を実験的に求めることはできなかった。そのため、10 から 9977 Hz における交流磁化率の測定結果から、600 kHz における T_B を予測した。

ここで、 Fe_3O_4 ナノ粒子同士が磁氣的に相互作用し、磁気モーメントの緩和時間が単独の粒子と比べて変化することが懸念される。これについては、超常磁性粒子の粒子間相互作用の磁気モーメントの緩和への影響は非常に小さいことが実験により明らかにされている¹⁸⁾。そこで、緩和時間と T_B の関係 (式(4)) より、10~9977 Hz の範囲で測定した T_B を交流磁場の周期 ($1/f$) に対してプロットした (Fig. 6)。プロットから得られた近似直線を、周波数 600 kHz に相当する周期である 1.67×10^{-6} s まで外挿した結果、サンプル A~D の T_B はそれぞれ 64.1, 140.7, 220.9, 271.4 K と求められた。これに対して、サンプル E では χ'' の極大が観測されなかったことから、本法により T_B を推定することは

できなかった。

4.3 発熱特性

発熱測定の結果、得られたサンプルの ESAR を Table 1 に示す。サンプル A~C では、粘度によらず発熱特性はほぼ一定だった。これらのサンプルは粒子径が比較的小さいことから、Néel 緩和による発熱の寄与が大きい。そのため粘度によらず、ほぼ一定の発熱特性を示したものと考えられる。一方、サンプル D を PVA ハイドロゲル中に分散させたところ、水分散の場合よりも ESAR は 27% 低下した。粒子径を考慮すると、サンプル D の発熱は Néel 緩和だけでなく、Brown 緩和の寄与が存在する。このため、高粘度環境において Brown 緩和が抑制されたものと推察される。

一方、サンプル E の ESAR は低粘度環境では $29.5 \times 10^{-9} \text{ Wg}^{-1} \text{ Oe}^2 \text{ Hz}^{-1}$ であり、全サンプルの中で最高値を示した。しかしながら、高粘度環境では $9.69 \times 10^{-9} \text{ Wg}^{-1} \text{ Oe}^2 \text{ Hz}^{-1}$ となり、低粘度環境と比較して 67% 低下した。これは、サンプル E の磁気発熱は大部分が Brown 緩和に由来することを示唆している。本研究で作製した高粘度サンプルは、ヒト腓腹筋やブタの摘出肝の剛性率、および粘性係数をどちらも上回っている¹⁶⁾。このことから、 Fe_3O_4 ナノ粒子を生

体組織に導入した場合でも十分な発熱が期待できる。

また、直径 13 nm 以下の Fe_3O_4 ナノ粒子では Néel 緩和の寄与が大きく、平均粒子径が 13 nm 以上の粒子では Brown 緩和の寄与が大きくなることが明らかにされた。これらの結果は理論発熱量 (Fig. 1) と似た傾向を示している。しかし、本研究で用いた Fe_3O_4 ナノ粒子は広い粒度分布を持っていたため、実験で求めた ESAR は理論値よりも低い値となった。Brown 緩和機構によって発熱する粒子、および ESAR の低い粒子を分離、除去することで、ESAR が高く、かつ発熱特性が粘度に依存しない粒子だけを高効率で回収できるものと考えられる。

Fig. 7 に低粘度における発熱量 ($\text{ESAR}_{\text{low}\eta}$) と高粘度における発熱量 ($\text{ESAR}_{\text{high}\eta}$) の T_B との関係を示した。 T_B の上昇に伴って $\text{ESAR}_{\text{low}\eta}$ は増大した。一方、 $\text{ESAR}_{\text{high}\eta}$ は T_B が 220 K 程度までは $\text{ESAR}_{\text{low}\eta}$ と同程度の発熱量を示し、それ以上の温度領域では差異が生じている。これは、 T_B が 220 K 以上の Fe_3O_4 ナノ粒子は Néel 緩和だけでなく Brown 緩和によって発熱することを示している。また、 $\text{ESAR}_{\text{high}\eta}$ は約 270 K で最大となった。

T_B は平均粒子径に依存する一方、粒子径の標準偏差が大きくなると ESAR が低下する。例えば平均粒子径 12.5 nm、標準偏差 2.9 nm のサンプル D では、実験から求めた ESAR は理論値の約半分に留まっているが、サンプルの粒度分布が狭まると、ESAR は理論値に近づくものと推察される。本研究で用いた Fe_3O_4 ナノ粒子は粒度分布が広いため定量的な議論は難しいが、理論発熱量と実験値は定性的に一致していることを考慮すると、Néel 緩和で最大発熱を示す最適な T_B の条件は約 270 K であると考えられる。

5. まとめ

本研究では、平均粒子径の異なる Fe_3O_4 ナノ粒子を用いて、磁気緩和機構と発熱量の関係を検討した。その結果、粒子径の増大とともに発熱量は増大したが、 Fe_3O_4 ナノ粒子の平均粒子径が約 13 nm 以上では Brown 緩和による発熱の寄与が大きくなることが明らかになった。*in vivo* で Fe_3O_4 ナノ粒子を用いる場合、局所的な環境の影響を受けない Néel 緩和によって発熱する粒子が適している。したがって、印加磁場強度 40 Oe、周波数 600 kHz での MFH に適した Fe_3O_4 ナノ粒子は T_B が 270 K 程度であり、粒子径が約 12 nm である。発熱効率の高い Fe_3O_4 ナノ粒子を MFH に用いることで、投与量の低減と同時に副作用を抑制できる期待がある。今後、細胞内での Fe_3O_4 ナノ粒子の発熱挙動や血流による熱の散逸などについて検討する必要がある。

謝辞 本研究は文部科学省からの基盤研究 (A) 17201021 によって行われた。また、TEM 像を撮影していただいた東北大学 本宮憲一技術職員に、この場を借りて謝意を表する。

References

- 1) M. Johannsen, U. Gneveckow, L. Eckelt, A. Feussner, N. Waldöfner, R. Scholz, S. Deger, P. Wust, S. A. Loening and A. Jordan: *Int. J. Hyperthermia*, **21**, 637 (2005).
- 2) K. Maier-Hauff, R. Rothe, R. Scholz, U. Gneveckow, P. Wust, B. Thiesen, A. Feussner, A. Deimling, N. Waldöfner, R. Felix, and A. Jordan: *J. Neuro-Oncol.*, **81**, 1573 (2007).
- 3) B. Mondovi, A. S. Santoro, R. Strom, R. Faiola, and A. R. Fanelli: *Cancer*, **4**, 30 (1972).
- 4) S. Maenosono, and S. Saita: *IEEE Trans. Magn.*, **42**, 1638 (2006).
- 5) R. Hergt, R. Hiergeist, I. Hilger, W. A. Kaiser, Y. Lapatnikov, S. Margel, and U. Richter: *J. Magn. Magn. Mat.*, **270**, 345 (2004).

- 6) T. Hosono, H. Takahashi, Y. Sato, K. Tohji, and B. Jeyadevan: *Water Dynamics: 4th International Workshop, Sendai, Japan, 2006 (AIP Conference Proceedings)* **898**, p. 135.
- 7) D. H. Kim, S. H. Lee, K. H. Im, K. N. Kim, K. M. Kim, I. B. Shim, M. H. Lee, and Y.-K. Lee: *Curr. Appl. Phys.*, **6S1**, e242 (2006).
- 8) J.-P. Fortin, F. Gazeau, and C. Wilhelm: *Eur. Biophys. J.*, **37**, 223 (2008).
- 9) A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Föhling, and R. Felix: *J. Magn. Magn. Mat.*, **201**, 413 (1999).
- 10) R. Müller, R. Hergt, M. Zeisberger, and W. Gawalek: *J. Magn. Magn. Mat.*, **289**, 13 (2005).
- 11) T. Atsumi, and B. Jeyadevan: *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **628**, 5593 (2002).
- 12) L.-Y. Zhang, H.-C. Gu, and X.-M. Wang: *J. Magn. Magn. Mat.*, **311**, 228 (2007).
- 13) R. E. Rosensweig: *J. Magn. Magn. Mat.*, **252**, 370 (2002).
- 14) H. Sasaki, O. J. P. Perez, B. Jeyadevan, K. Tohji, A. Kasuya: *J. Jpn. Soc. Powder Powder Metal.*, **49**, 2 (2002).
- 15) M. Ohta, A. Handa, H. Iwata, D. A. Rüfenacht, and S. Tsutsumi: *Technol. Health Care*, **12**, 225 (2004).
- 16) M. Suga, K. Minato, T. Matsuda, O. Oshiro, K. Chihara, M. Ohta, S. Tsutsumi, M. Komori, T. Takahashi, J. Okamoto, and O. Takizawa: *Med. Imaging Technol.*, **18**, 769 (2000).
- 17) D. R. Lide: *CRC Handbook of chemistry and physics* 76th edition (CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 1995).
- 18) B. Jeyadevan, and K. Nakatsuka: *J. Magn. Magn. Mat.*, **149**, 60 (1995).

2008 年 10 月 31 日受理, 2009 年 5 月 19 日採録