Evaluation of the Temperature Increase Property of a Dispersant of Co-containing Fe_3O_4 Particles Used for Magnetic Thermoablation

T. Kayano, S. Kitajima, M. Kishimoto, H. Yanagihara,
S. Hashimoto*, K. Yamada*, T. Oda*, and E. Kita

Institute of Applied Physics, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan

*Department of Surgery, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8573, Japan

We developed cobalt-containing Fe_3O_4 particles, $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$, whose particle sizes and magnetic properties were precisely controlled to apply hysteresis-loss heating materials in thermoablation. The coercivity of the $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ particles was adjusted in the range of 19.1 to 42.1 kA/m by changing the content of Co, while the particle size was maintained about 20 nm. SiO_2 -coated $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ particles were dispersed in water. The temperature increase characteristics were examined for the dispersant containing $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ particles with the coercivity of 24.0 kA/m by applying a 120kHz ac magnetic field with an amplitude up to 50.1 kA/m. The temperature increase $\Delta T/\Delta t$ was proportional to the amplitude of magnetic field, but was not saturated even when a magnetic field of 50.1 kA/m was applied. The specific loss power (SLP) calculated from the $\Delta T/\Delta t$ and the particle content of the dispersant did not show a clear dependence on the coercivity, but a maximum value of over 1000 W/g was obtained for a dispersant containing $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ particles with a coercivity of 24.0 kA/m under an ac magnetic field of 50.1 kA/m.

Key words: cobalt, Fe_3O_4 particles, thermoablation, hysteresis loss, temperature increase, specific loss power

癌焼灼治療を目的とした Co 添加 Fe_3O_4 粒子分散体の交流磁場印加による昇温特性の評価

榎野 尊・北島 沙織・岸本 幹雄・柳原 英人・橋本 真治*・山田 圭一*・小田 竜也*・喜多 英治

筑波大学物理工学系, つくば市天王台 1-1-1(〒305-8573)

*筑波大学臨床医学消化器外科, つくば市天王台 1-1-1(〒305-8575)

1. はじめに

癌の治療法の一つとして、癌細胞が正常細胞に比べて熱に弱いことを利用して癌細胞のみを殺傷する温熱治療が知られている。近年、この温熱治療において癌細胞に集積させた磁性粒子に外部から高周波磁場を印加して磁性粒子を発熱させる手法が注目され、使用する磁性粒子として、これまで超常磁性粒子が主に検討されてきた¹⁻⁹⁾。

一方、ヒステリシス損失が主な発熱機構と考えられる強磁性粒子を利用して発熱させる方法は、比較的低い周波数で高効率の発熱が可能で⁹⁾、高い焼灼効果が期待されている¹⁰⁾。また、超常磁性粒子を用いた方法に比べて、使用する粒子のサイズとその分布や磁気特性の精密な調整をそれほど必要とせず最適の発熱特性を得ることができる。しかし超常磁性粒子とは異なり、分散体にする場合、粒子間の強い磁氣的相互作用により生じる凝集の防止が大きな課題となる。

本研究では、共沈法による結晶核生成と水熱処理による二段階処理で、約 20 nm の粒径で 19.1~42.1 kA/m の保磁力を有する Co 添加マグネタイト系鉄酸化物 (以下 $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ と表記) 粒子を合成した。さらにこの $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子に SiO_2 被膜を形成することによって、粒子が沈降・凝集することのない安定した分散体を作製した。また、最大磁場振幅が 50.1 kA/m で周波数が 120 kHz の交流磁場印加装置を用いて、上述した $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子を用いた水分散体について印加磁場強度を変えて昇温特性を調べ、発熱量を解析した結果について報告する。

2. 実験

2.1 $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子および分散体の作製方法

$(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ ナノ粒子の出発原料となる金属塩として、塩化第一鉄 ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、塩化コバルト ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) および塩化第二鉄 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) を使用した。 Fe^{2+} 、 Co^{2+} および Fe^{3+} イオンの水溶液を 25 °C に保持して攪拌しながら、金属イオンの水酸化物形成に必要なアルカリ量の 3 倍モル当量のアンモニア水を 5 分間かけて滴下し、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{3+} の水酸化物を生成させ、滴下後さらに 30 分間攪拌して $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ の結晶核を生成させた。

次にオートクレーブを用いて懸濁液の水熱処理を行い、 Fe^{2+} の一部が Co^{2+} で置換された $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子を得た。最終的に得られる $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ の粒子サイズは水熱処理温度が高くなるほど大きくなるが、本研究では 20 nm サイズの粒子を得ることを目標に 130 °C に設定した。また、Co の添加量により保磁力を調整した。

さらにこの水熱処理後の $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子を水洗後、珪酸ナトリウムを $\text{SiO}_2/(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4 : 3 \text{ wt}\%$ になるように添加し、ペイントコンディショナーを用いた中和反応により $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子の表面に SiO_2 の被膜を形成した分散体を作製した。

このような分散体を数種類作製し、それぞれ水で希釈することで磁性粒子を数%含んだ分散液を作製したが、これらはいずれも 1 ヶ月程度放置しても磁性粒子が沈降することのない安定的な分散性を示した。

2.2 $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子および分散体の解析方法

透過型電子顕微鏡(TEM)により $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子の形状を観察し、粒径を測定した。また X 線回折により、 $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子の結

Table 1 Magnetic properties and crystalline sizes of (Co, Fe)₃O₄ particles

sample name	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Hc (kA/m)	12.1	20.8	22.6	23.0	23.9	24.0	32.6	40.0	42.1
Ms ($\times 10^{-3}$ Wb $\cdot$ m/kg)	9.94	9.82	9.68	9.78	9.75	10.1	9.70	9.57	9.94
Diameter(nm)	17.8	17.7	16.8	17.3	18.0	17.9	16.7	17.0	17.2

Fig. 1 (a) Coil for generating an ac magnetic field. (b) Sample holder to contain the dispersant.

Fig. 2 TEM photograph of (Co, Fe)₃O₄ particles (Sample F).

晶構造であるスピネル型構造の(311)面の回折線幅から、シェラーの式を用いて結晶サイズを求めた。

乾燥状態の粒子の保磁力および飽和磁化を、最大印加磁場 1037 kA/m の試料振動型磁力計 (VSM) を用いて測定した。分散体を長期間放置した時の沈降物の生成の有無から分散体の安定性を判断した。

2.3 昇温特性の評価方法

(Co, Fe)₃O₄ 粒子分散体の昇温特性評価に使用した交流磁場印加装置は金沢大学で開発されたものである¹¹⁾。装置のコイル部分の外観図を Fig. 1(a)に示す。リッツ線を用いた内巻きが 10 turn, 外巻きが 11 turn で試料空間の内径が 5.5 cm のコイルに、周波数 120 kHz, $H = H_0 \sin \omega t$ で表される最大磁場振幅 H_0 が 50.1 kA/m の交流磁場を発生させた。

昇温特性評価用の分散液は、マイクロピペットを用いて Fig. 1 (b) に示す容積 200 μ l のプラスチック容器に 100 μ l を注入した。また、この容器の蓋に穴をあけてファイバー温度計(アンリツ: FL2000)を挿入した。さらに、プラスチック容器の周囲を発泡スチロールで囲み、断熱性を高めてコイル中央に設置した。

磁場の印加は測定開始から数秒後に開始し、ファイバー温度計の示す測定温度が 90°C に達した時点で磁場印加を終えた。5 秒に

Fig. 3 Temperature increase properties measured three times under a maximum magnetic field of 50.1 kA/m and a frequency of 120 kHz for a dispersant produced by using Sample F in Table 1 with a content of 4.9 wt%.

一回の積算で計測を行ったが、再現性と磁場強度依存性のより正確な確認のためさらに測定間隔の短い計測が必要と考え、試料 F のみ外部温度計を追加して 1 秒毎の積算を行った。

また、各測定時の温度から磁場印加直前の試料の温度を差し引いて温度上昇(ΔT)を得た。

2.4 発熱量の解析方法

分散体試料の熱容量を C とすると発熱の式は以下で与えられる。

$$\Delta TC = \Delta T(m_F C_F + m_W C_W) = \Delta t m_F Q_F \quad (1)$$

ここで、

Q_F : 磁性粒子の単位時間単位質量あたりの発熱量

m_F : 磁性粒子の質量

m_W : 水の質量

C_F : 磁性粒子の質量比熱

C_W : 水の質量比熱

ΔT : 温度上昇

Δt : 経過時間

とする。

(Co, Fe)₃O₄ 粒子の比熱(C_F)を 0.652 J/K $\cdot$ g, 水の比熱(C_W)を 4.20 J/K $\cdot$ g, 磁性粒子の含有率を α とすると、

$$Q_F = (\Delta T / \Delta t) \times \{ \alpha \times 0.652 + (1 - \alpha) \times 4.20 \} / \alpha \quad (2)$$

となる。 $\Delta T / \Delta t$ は単位時間当たりの温度上昇率を示す。ただし測定系からの熱放出を無視できるよう外界温度との差の小さな交流磁場印加直後の値を以後の解析で用いる。このように $\Delta T / \Delta t$ と磁性粒子の含有率 α を求めれば、磁性粒子の発熱量 Q_F を求めることができる。

3. 結果および考察

3.1 (Co, Fe)₃O₄ 粒子の形状および磁気特性

本研究で作製した9種類の (Co, Fe)₃O₄ 粒子の磁気特性および結晶子サイズをTable 1に示す。保磁力は12.1~42.1 kA/mの範囲にあり、飽和磁化は $9.57 \sim 10.1 \times 10^{-3} \text{ Wb} \cdot \text{m} / \text{kg}$ の範囲にある。Fig. 2に例として試料GのTEM写真を示す。粒子形状は、球状ないしは楕円状である。XRD測定から得た結晶子サイズは、17~18 nmでほぼ一定であった。また、Fig. 2に示すTEMで観察される粒子サイズは、結晶子サイズより若干大きく、約20 nmであった。

筆者らは、これまで20 nmサイズの磁性粒子は、一度乾燥工程を経ると磁性粒子が強固に化学結合し、その後の化学的あるいは機械的手法で磁性粒子を分散させることはほとんど不可能であることを認識しており、本研究では一切乾燥工程を経ることなく、分散体まで作製した。粉体を水に分散させて作製したものではないため、分散液中の磁性粒子の含有率は、分散液を乾燥させて残留磁性粒子の重量を測定することにより求めた。

3.2 昇温特性の再現性

Fig. 3に、試料Fの粒子を水に分散させて作製した分散液（粒子含有率：4.9 wt%）に関する昇温特性を示す。同一試料について周波数が120 kHz、最大磁場振幅が50.1 kA/mの元で3回測定を行った。この試料のみ1秒毎で測定を行ったが、それぞれの昇温曲線は同じ軌跡を示し、測定の再現性に問題ないことが確認できた。

またFig. 4に、試料Eの (Co, Fe)₃O₄ 粒子を用いて作製した分散液（粒子含有率：2.1 wt%）に関する昇温特性を示す。これについても、同一試料を周波数が120 kHz、最大磁場振幅が50.1 kA/mの元で8回測定を行った。この試料は特に発熱が大きく他の試料に比べて温度上昇率が高かったため、測定の信頼性の向上のために8回計測して得られた結果から $\Delta T / \Delta t$ を求めた。また、Fig. 4はFig. 3に比べると曲線の軌跡にばらつきがみられる。これは測

Fig. 4 Temperature increase properties measured under a maximum magnetic field of 50.1 kA/m and a frequency of 120 kHz for a dispersant sample produced by using Sample E in Table 1 with a content of 2.1 wt%. Data were collected eight times from the same dispersant.

定間隔が長く5秒毎の測定であることから、各測定の測定開始時間と磁場印加開始時間($\Delta t = 0$)を正確に合わせるができなかったこと等が原因と考えている。

3.3 昇温特性の印加磁場依存性

Fig. 5に、3.2と同様な試料Fの分散液について、周波数が120 kHzで、磁場振幅を19.5~50.1 A/mの範囲で変化させて測定した昇温特性を示す。この結果から印加磁場が大きいほど発熱量が増加することがわかる。これはヒステリシス損失が大きくなったためと考えている。

3.4 発熱エネルギーの印加磁場依存性

Fig. 6に、Fig. 5から得られた $\Delta T / \Delta t$ と、分散体中の粒子の含有率(α)から(2)式を使って求めた発熱量(Q_F)と印加磁場との関係を示す。発熱量は23.9 kA/m以上では磁場振幅に対して直線的に増加し、50.1 kA/mの磁場を印加しても発熱量はまだ飽和しない。

筆者らは以前、周波数が17 kHzで最大磁場振幅が43.8 kA/mの条件下において、保磁力の異なるFe₃O₄および (Co, Fe)₃O₄ 粒子について発熱特性を調べた。そして強磁性粒子のマイナーループを利用する発熱では、保磁力が最大磁場振幅の約1/2.5であるとき発熱効率が最も高いことを報告した¹⁰。したがって、印加磁場が59.7 kA/mのときに最大の発熱効率が期待される保磁力が、24.0 kA/m程度と予想される。以上のことから、Fig. 6に示されるように保磁力が24.0 kA/mの (Co, Fe)₃O₄ を十分発熱させるためには、50.1 kA/mの磁場振幅では不十分であることが考えられる。

また、最大の発熱効率が期待される保磁力は最大磁場振幅に依存して変化することから、印加磁界を大きくするに従って最適な保磁力も大きくなると予想される。よってさらに大きな磁場印加が可能な装置と、それに合わせた高保磁力の (Co, Fe)₃O₄ 粒子を組み合わせれば、より高い発熱量を得ることが可能であることも示唆している。そして、ヒステリシス損失による発熱を利用していることから、周波数に比例してそのエネルギーは変化することが考えられる。

3.5 発熱エネルギーと保磁力の関係

Fig. 7に、Table 1に示した保磁力の異なる (Co, Fe)₃O₄ 粒子の分散体それぞれについて求めた発熱量(SLP)を示す。同じ試料について、複数回の測定を行った結果の保磁力を点線で囲んだ。

発熱量と保磁力の間には明確な関連が見られないが、保磁力が24.0 kA/mの (Co, Fe)₃O₄ 粒子を使った分散体で、最高値では1053 W/gの発熱量が得られた。筆者らは、以前 (Co, Fe)₃O₄ 粒子を粉体の状態で発熱量を測定し、発熱量の明確な保磁力依存性を見出している¹⁰。ただし本研究で得られた発熱量は分散体での結果である。分散体そのものは粒子が沈降しない安定なものであるが、各試料ごとに異なるわずかな分散度の差や、濃度のばらつき、あるいはわずかな凝集の有無が生じその結果、同じ保磁力の (Co, Fe)₃O₄ 粒子を測定したにもかかわらず発熱量に大きな差異が生じたと考えている。また測定の間隔をさらに短くすることで測定の精度をあげることによって、同程度の保磁力を持つ試料の発熱量のばらつきを抑えることができると考えている。

Fig. 5 Dependence of the temperature increase property on the applied magnetic field at a frequency of 120 kHz measured for a dispersant sample produced by using Sample F with a content of 4.9 wt%.

Fig. 6 Relation between specific loss power (SLP) and applied magnetic field. The SLP was obtained from $\Delta T/\Delta t$ in Fig. 5, and the particle content of the dispersant using eq.(2).

Fig. 7 Specific loss power (SLP) of $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ particles having different coercivities obtained from the $\Delta T/\Delta t$ for dispersants. Data are shown by closed circles and broken orbital lines denote groups of SLP's obtained from the same sample.

このように様々な実験手続きに依存した外的要因が考えられるため、測定法など今後さらに詳細な検討が必要である。ただし少なくともここで示された結果は、ヒステリシス損失が主な発熱機構と考えられる強磁性粒子を利用した方法は、高いポテンシャル

を有しており、さらに大きな発熱量の実現が可能であることを示唆している。

4. まとめ

本研究では、強磁性粒子のヒステリシス損失を利用した癌の焼灼治療を目的に、保磁力の異なる $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子を用いた分散体に最大磁場振幅 50.1 kA/m で周波数 120 kHz の交流磁場を印加して発熱特性を調べた。印加磁場が大きいくほど発熱量が増加することから、ヒステリシス損失の増加が発熱量の増加の要因である可能性を示した。また保磁力が 24.0 kA/m の $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子 (試料 F) を用いた分散体の発熱量は、印加磁場に対して直線的に増加し、50.1 kA/m の磁場を印加しても発熱量はまだ飽和せず、保磁力が 24.0 kA/m の $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ を十分発熱させるためには、50.1 kA/m の磁場強度は不十分であることを示した。

同じ保磁力の $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 分散体の発熱量に大きなばらつきが生じ、保磁力の異なる $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 分散体についても発熱量と保磁力の間に明確な関係は見られなかった。しかし、保磁力が 23.9 kA/m の $(\text{Co}, \text{Fe})_3\text{O}_4$ 粒子 (試料 E) を用いた分散体において、最高値として 1053 W/g の発熱量が得られた。今後、さらに詳細な分散体サンプルでの発熱量解析が必要であるが、強磁性粒子のヒステリシス損失を利用する方法は、本質的に極めて高いポテンシャルを持っていることが示された。

謝辞

交流磁場印加装置の使用について、快諾いただいた金沢大学の長野勇教授と池畑芳雄研究員に感謝いたします。また、助言と励ましをいただいた田崎明筑波大学名誉教授に感謝いたします。

References

- 1) R. Hergt and W. Andr: Magnetism in Medicine, p.550 (Wiley, Hoboken NJ, 2007).
- 2) R. Hergt, W. Andr, C. G. d'Ambly, and I. Hilger: *IEEE Trans. Magn.*, **34**, 3745 (1998).
- 3) J-P. Fortin, C. Wilhelm, J. Servais, C. Mnager, J-C. Bacri, and F. Gazeau: *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2628 (2008).
- 4) M. Sato, Y. Hirota, H. Mamiya, R. Kasuya, A. Fujita, K. Tohji, and B. Jeyadevan: *J. Magn. Soc. Jpn.*, **33**, 391 (2009).
- 5) R. Hergt, R. Hiergeist, M. Zeisberger, D. Schler, U. Heyen, I. Hilger, and W. A. Kaiser: *J. Magn. Magn. Mater.* **293**, 80 (2005).
- 6) M. Zeisberger, S. Durz, R. Mller, R. Hergt, N. Matoussevitz, and H. Bnnema: *J. Magn. Magn. Mater.* **311**, 224 (2005).
- 7) L-M. Lacroix, J. Carrey, and M. Respaud: *Rev. Sci. Instrum.*, **79**, 093909 (2008).
- 8) M. Jeun, S. Bae, A. Tomitaka, Y. Takemura, K. H. Park, S.H. Paek, and K-W. Chung: *Appl. Phys. Lett.*, **95**, 082501 (2009).
- 9) L-M. Lacroix, R. Bel Malaki, J. Carrey, S. Lachaize, M. Respaud, G. F. Goya, and B. Chaudret: *J. Appl. Phys.*, **105**, 023911 (2009).
- 10) E. Kita, H. Yanagihara, S. Hashimoto, K. Yamada, T. Oda, M. Kishimoto, and A. Tasaki: *IEEE Trans. Magn.*, **44**, 4452 (2008).
- 11) S. Takamatsu, O. Matsui, T. Gobata, S. Kobayashi, M. Okuda, T. Ougi, Y. Ikeda, I. Nagano, and H. Nagae: *Radiat Med*, **26**, 179 (2008).

2009年10月19日受理, 2010年2月18日再受理, 2010年3月17日採録