

氏 名	山下 慶
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	統合科学
学位授与番号	博甲第 7 3 0 9 号
学位授与の日付	2 0 2 5 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科 ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	高温超伝導 SQUID を用いた磁気ナノ粒子の磁気緩和ダイナミクス評価と応用探索
論文審査委員	准教授 王 璿 教授 紀和 利彦 教授 横平 徳美
学位論文内容の要旨	
世界的に QOL(Quality Of Life)を向上させる取り組みが世界的に広がり、医療現場でも低侵襲治療検査・技術の開発を通じた QOL 向上が進められている。その中で非侵襲治療および検査技術に応用可能な医療材料として磁気ナノ粒子がある。磁気ナノ粒子は印加磁場に対して磁気ナノ粒子自体が回転することにより応答する Brown 緩和、と磁気ナノ粒子内部の酸化鉄粒子の磁気モーメントを回転させて応答する Neel 緩和を使って応答する特性がある。これらの特有の磁気特性を活かして、体内の腫瘍を画像化する磁気粒子イメージングやバイオマーカーを定量的に計測する磁気免疫検査などの技術が開発されてきた。しかし、磁気ナノ粒子が血液中に添加された場合、凝集し、磁気ナノ粒子特有の 2 つの緩和特性が変化して、精度が低下する課題があった。 本論文では生体溶媒中の磁気ナノ粒子の磁気特性を評価し、2 つの特有の緩和特性のうち Brown 緩和を活かした新たな医療応用先として血液凝固検査への可能性を示した。まず、第 3 章において HTS-SQUID(High Temperature Superconductor - Superconducting Quantum Interference Device)交流磁化率測定装置を用いて、血漿や全血液中の Resovist® の 3 次高調波信号の経時変化を測定した。その結果、生体溶媒中の磁気ナノ粒子の 3 次高調波信号は時間とともに減少し、その経時変化は 2 つの指数関数の和として表されることを示唆した。 次に第 4 章において Brown 緩和を利用した新たな医療応用の可能性を検討するための基礎実験として、磁気ナノ粒子の交流磁化率の周波数特性から溶媒粘度を定量評価することを試みた。周波数特性の測定のため、入力と出力電圧の振幅比および位相差からサンプルの交流磁化率を測定するコイル交流磁化率測定装置を作製した。作製した装置を用いて粘度を高精度に推定するためには Brown 緩和のみを用いて交流磁場へ応答する磁気ナノ粒子を選定することが必要であることを明らかにし、それを満たす磁気ナノ粒子として BNF dextran を選定した粘度推定法を開発した。粘度推定は磁気ナノ粒子の交流磁化率の虚部の周波数特性に対して Debye モデルに基づいた近似を行うことにより実施した。音叉振動式粘度計の測定値との相関をとり校正を行ったうえでグリセリン溶液の粘度推定を行ったところ、500 μL のサンプル量で 10%以下の差で粘度測定が行えることを示唆した。 最後に第 5,6 章において、Brown 緩和を利用した新たな医療応用先として血液凝固検査において BNF dextran が活用できることを示した。まず、コイル交流磁化率測定装置を利用し、交流磁化率の周波数特性を測定したところ、血液凝固の発生により交流磁化率の大きさは大きくなる傾向が得られた。さらに、Debye モデルに基づいた近似から BNF dextran の粒子径分布を推定から、血漿や凝固剤として利用する CaCl_2 溶液に含まれるイオンによる BNF dextran の凝集が血液凝固により阻害された可能性を示した。HTS-SQUID 交流磁化率測定装置を用いた 3 次高調波測定により、その現象は少なくとも 40 μL まで血漿を減少させた条件下においても観測できることを示した。	

論文審査結果の要旨

世界的に QOL(Quality Of Life)を向上させる取り組みが広がり、医療分野においても低侵襲治療検査・技術の開発を通じた QOL 向上が進められている。その中で非侵襲治療および検査技術に応用可能な医療材料として磁気ナノ粒子がある。磁気ナノ粒子は磁場に対して磁気ナノ粒子自体が回転することにより応答する Brown 緩和、および磁気ナノ粒子内部の磁気モーメントを回転させて応答する Neel 緩和を使って応答する特性がある。これらの磁気緩和ダイナミクスを活かして、体内の腫瘍を画像化する磁気粒子イメージングやバイオマーカーを定量計測する磁気免疫検査などが開発されてきた。しかし、磁気ナノ粒子が血液中に添加されると、凝集が生じ、これにより磁気緩和ダイナミクスが変化し、検査の精度及び感度が低下する課題があった。本論文では血清、血漿、全血液、塩化ナトリウム溶液、塩化カルシウム溶液、グリセリン溶液と様々な溶媒中の磁気緩和ダイナミクスを評価し、凝集による磁気緩和ダイナミクスの変化を明らかにするとともに、血液凝固検査への応用可能性を示した。

今後の術前検査の迅速化を可能にする成果であり、磁気ナノ粒子の新しい医療応用を開拓する挑戦的な試みである。

以上の成果及び、口頭発表及びその質疑と合わせて、博士（統合科学）を授与するに値すると判断した。