

高温超伝導 SQUID 磁気免疫検査定量化に向けた 磁気ナノ粒子フェムト秒レーザー分散法の開発

岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科

紀和 利彦

1. はじめに

免疫検査は、抗原抗体の特異反応を利用して、タンパク質などの生体関連物質、高分子を検出する手法である。疾患の進行を特定するための標的範囲の拡大を支援する抗体の同定、がんや自己免疫疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患、腫瘍疾患などの病気の診断などの医療創薬分野のほか、環境・食品分析などに活用されている。現在実用化されている技術としては、ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)法や蛍光法、免疫クロマトグラフィー法などの方法があり、特定の抗原に対する抗体の検出を、試薬を用いて測定する。これらの手法では認識物質である抗体と検出対象である抗原が結合する反応を検出するが、反応後の未結合抗体を洗い流し取り除く工程が複数必要である。このことは、不十分な洗浄による検出感度低下や工程の増加による検査時間の増加を引き起こす。これに対して、磁気免疫検査では、結合反応した磁気ナノ粒子(Bound)と未結合の磁気ナノ粒子(Free)の交流磁場に対する応答の違いから区別すること可能である。従って、洗浄による B/F 分離を行うことなく抗原を検出することができ、迅速簡便な検査が可能であると期待されている。実際に、九州大学の圓福らは高温超伝導 SQUID を用いた検出で B/F 分離することなく pg オーダーの検出を実現している^{1,2)}。一方で、交流磁場に対する磁気ナノ粒子の応答は、磁気ナノ粒子の凝集による体積変化によっても変化する。特に生体関連物質の計測では、試料溶液中にナトリウムイオンなどのイオンを含むため、粒子表面の電荷が遮蔽され、凝集が促進する。抗原抗体反応による応答の変化と凝集による応答の変化を区別することが困難であるため、応答から抗原量を計測するなどの定量検査に課題があった。これに対して我々のグループでは、フェムト秒レーザーを磁気ナノ粒子に照射することで非熱的に再分散させることで抗原抗体反応による応答のみを計測する手法を開発している。

2. 高温超伝導 SQUID 磁気免疫検査装置

図 1 は高温超伝導 SQUID 磁気免疫装置の外観図である。また図 2 は、内部の構成図である。装置は、2 つの円筒型磁気シールドで構成されている。左側のシールドは高温超伝導 SQUID モジュールであり、浸漬冷却用の液体窒素デュアが中に設



図 1 高温超伝導 SQUID 磁気免疫装置の外観

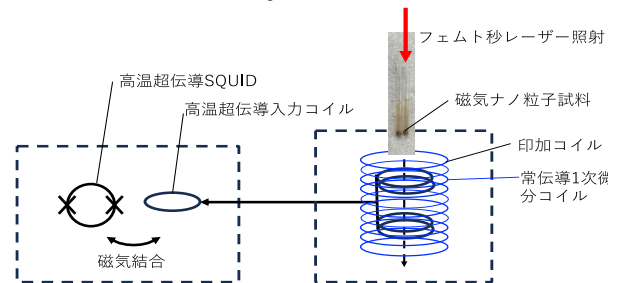


図 2 高温超伝導 SQUID 磁気免疫装置の概念図

置されている。また右側のシールドには、磁気ナノ粒子に磁場を印加する印加コイルと磁気ナノ粒子の磁化による磁場を検出する常伝導 1 次微分コイルが同軸上に設置されている。印加コイルは、周波数 1.06 kHz、振幅 8mT の磁場を印加した。この 2 つのコイルの中心軸上を測定サンプルが通過する。高温超伝導 SQUID で最終的に検出された信号は、印加磁場に対する第 3 次高調波成分がベクトル検波され、複素信号として出力される⁴⁾。高温超伝導 SQUID は、ランプエッジ型ジョセフソン接合をもつ DC-SQUID (超伝導センサテクノロジー株式会社 (SUTEC) 製) を用いた。ジョセフソン接合は $\text{La}_{0.1}\text{Er}_{0.95}\text{Ba}_{1.95}\text{Cu}_3\text{O}_y$ (L1ErBCO) / $\text{SmBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_y$ (SmBCO) で構成されている。HTS-SQUID は、同じチップ上に積層された平面型グラディオメータに接続した。本研究では、磁気ナノ粒子の拡散を促進するために、印加コイルに同軸上に光ファイバーを挿入し、フェムト秒レーザーをサンプルへ照射する機構を作製した。光ファイバーは非磁性であり、磁場計測に影響を与えることなく、磁気ナノ粒子を分散させることができる。光ファイバーとして、コア径 $105 \pm 3 \mu\text{m}$ のマルチモードファイバーを用いた。また、レーザー光源

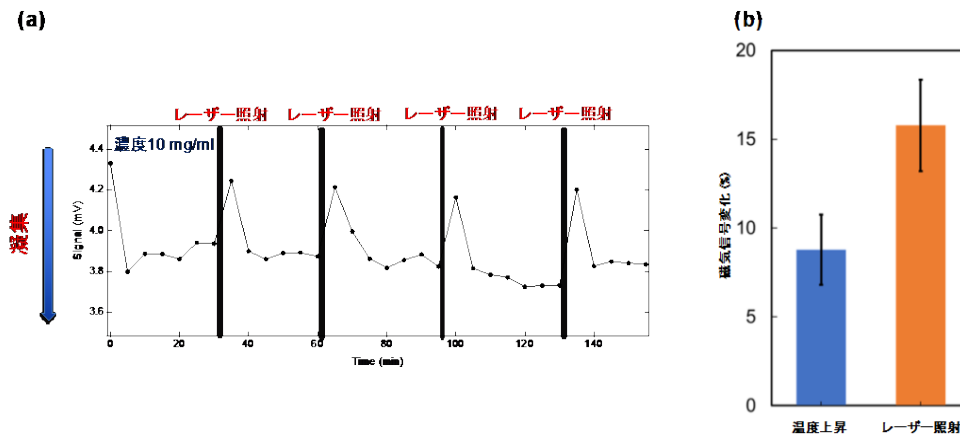


図3 レーザー照射による磁気ナノ粒子分散 (a)経時間変化 (b) 温度上昇とレーザー照射による磁気信号変化比較

として、パルス幅 150 fs, 中心波長 1560 nm, 平均出力 150 mW, 繰り返し周波数 70 MHz のフェムト秒レーザーを用いた⁶⁾。磁気ナノ粒子としては、複数の直径数十 nm のフェライトをポリグリシジメルタクリレートで被覆したものをを用いた。全体の粒径は 180 nm 程度であった。また、研究グループが別途開発した高温超伝導 SQUID を用いて計測した磁気ナノ粒子の磁化曲線の特異値分解による最小二乗法フィッティングにより求めたフェライトコア径は、 17.7 ± 0.38 nm であった。

3. 実験結果・考察

図 3(a)は、フェムト秒レーザー照射によって磁気ナノ粒子が再分散し、磁気信号が回復する過程を示している。磁気ナノ粒子を純水で希釈し鉄濃度を 10 mg/mL に調整したのち、測定を開始した。0 min で調整後、凝集により急激に信号が低下していくことが分かる。これに対して、赤線は、レーザーを照射した時間を表している。レーザー照射により磁気ナノ粒子の分散が促進され、信号が回復していることがわかる。放射温度計を用いた測定では、レーザーを 60 s 照射した時のサンプルの温度上昇は、2 K であった。図 3(b)は、温度が 2 K 上昇した時の磁気信号変化と、レーザー照射による磁気信号変化の比較である。レーザー照射による回復率が約 15.8% であるのに対して、温度上昇による回復率は約 8.8% 出会った。この結果は、レーザー照射により温度影響以上に効率的に分散が促進されていたことを示している。磁気ナノ粒子の分散状態を調整直後へと回復させることで、再現性の良い磁気信号検出が可能となり、確度の高い定量計測が可能となる。

4. まとめ

本研究では、高温超伝導 SQUID を用いた磁気免疫装置で定量計測する上で課題である磁気ナノ粒子の凝集に対して、フェムト秒レーザー照射により効果的に促進させられることが示された。今後、実際の抗原に対して、定量性の評価を実施していくことで、定量磁気免疫計測を実現する。

5. 参考文献

- 1) K. Enpuku, K. Soejima, T. Nishimoto, and H. Tokumitsu: J. Appl. Phys., **100** (2006) 054701
- 2) 円福啓二：臨床検査, **50**(12) (2006) 1509-1518
- 3) K. Jinno, B. Hiramatsu, K. Tsunashima, K. Fujimoto, K. Sakai, T. Kiwa, K. Tsukada : AIP Advances, **9**(12) (2019) 125317
- 4) T. Mizoguchi, A. Kandori, R. Kawabata, K. Ogata, T. Hato, A. Tsukamoto, S. Adachi, K. Tanabe, S. Tanaka, K. Tsukada, K. Enpuku: IEEE Trans. Appl. Supercond., **26**(5) (2016) 1602004
- 5) S. Adachi, K. Hata, T. Sugano, H. Wakana, T. Hato, Y. Tarutani, K. Tanabe: Physica C, **468**(15-20) (2008) 1936-1941
- 6) K. Kishimoto, H. Kuroda, M. Tsubota, K. Yamashita, J. Wang, K. Sakai, M. Ma. Saari, T. Kiwa, K. Tsukada: ACS Applied Nano Materials, **5** (2022) 17258-17263
- 7) M. M. Saari, Y. Tsukamoto, T. Kusaka, Y. Ishihara, K. Sakai, T. Kiwa, and K. Tsukada: Journal of Magnetism and Magnetic Materials, **394**, (2015) 260-2