

[研究助成 (A)]

体内深部でも見える色素：多色磁性粒子画像法の開発

2251024

研究代表者
(助成金受領者)国立研究開発法人
産業技術総合研究所
健康医工学研究部門

研究員

Tay Zhiwei

[研究の目的]

心拍数や血圧など、様々な指標を非侵襲的に測定するための様々なセンサーが既に開発されている。しかし、測定装置は体表面にしか設置できないため、測定可能な生体機能の範囲は限られている。また、広く使用されている多色の蛍光色素を用いた様々な生体標識は、体内組織光散乱や減衰による体深部まで測定することができない。近赤外線（NIR）の蛍光色素は近年に開発され、光学の透過性課題を1センチまでの深さに進展した。しかし、多重多色イメージングや Multidimensional Multiplexing のため、青と緑の波長は色の数への貢献が不可欠と考える。しかし、青と緑波長の透過性が最も悪く（図1）、深い部位の多重多色に使用できない^[1]。一方、NIRを使用するとほとんど単色に制限される実情である。

そこで、透過性の高い磁気方法に着眼した。本研究は、図2のように、蛍光色素の標識を磁

性ナノ粒子に代替する。人と機械のインターフェースにおける測定範囲を広げるために、生体適合性が高く、医療用としても認可されている酸化鉄ナノ粒子の非侵襲磁気測定を開発した。低周波数磁界照射は人体に対して優れた安全性が有し、光散乱や減衰による信号の損失なしに、体内深部の計測に使用できる。また、ヒト体内に置けるナノ粒子センサーは、今までの体表面設置に比べて測定対象・範囲が大幅拡大することが可能と考える。

新規磁気方法の説明・紹介

磁気粒子イメージング（Magnetic Particle Imaging: MPI）は、磁性ナノ粒子（magnetic nanoparticle: MNP）の磁気励起反応に基づく新規医用画像法である。従来の磁気共鳴画像法MRIと異なり、 ^1H の核スピンの信号源ではなく、磁性粒子自体が直接的な信号源のため^[2]、周囲組織構成や体内深度に関係なく、MNP濃

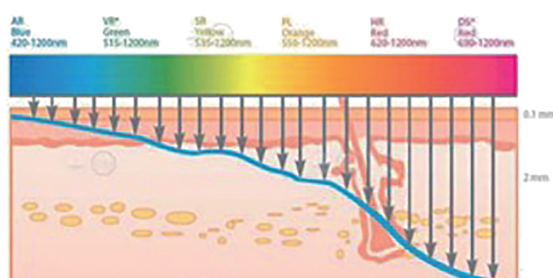


図1 波長ごとの組織深さによる光の減衰。参考文献1より、Creative Commons Licenseに基づき転載したものである。

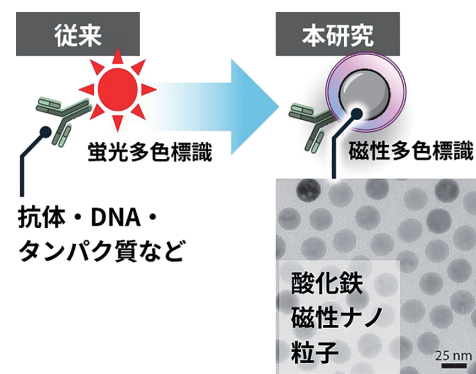


図2 本研究の概念

度に線形な相関を有する定量可能な画像輝度値が得られる^[3]。そのため、蛍光のような鮮明な「染色」ができる同時に、蛍光と異なる深い部位でも「見える」。

磁性方法が困難な多重多色化を挑む

光学の蛍光色素の多色化技術は、色素の発光スペクトルの相違かつ各色スペクトルが分別可能な適切な光フィルターによって成り立つと考える。しかし、光学のように磁性粒子を多色化できない。従来の磁気手法 MRI の信号源は圧倒的に体内割合を占める水のプロトン核スピンのため、見えるのは磁性粒子が水の核スピンに対する影響のみです（MRI 造影の原理）。図 3C が示したように、粒子自体を見ることが困難である。粒子から発生する各色スペクトルではないため、MRI の映像は通常一色（greyscale）であり、『大量多色磁性造影剤』の開発が困難である。従来 MRI と対照的に、申請者専門の新規 Magnetic Particle Imaging (MPI) 画像法は粒子自体が信号源のため、光学発光体のように画像が得られる。

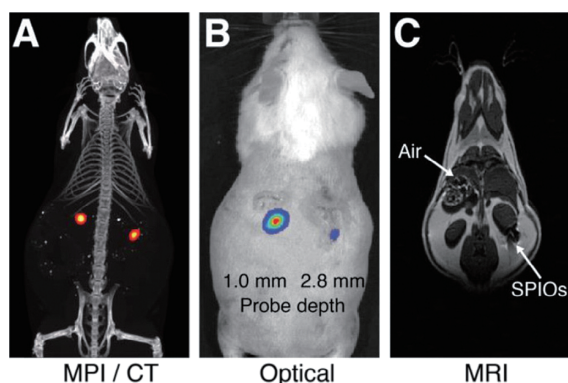


図 3 (A) MPI 磁気画像法では生体組織による信号減衰が無い。(B) 一方、蛍光標識 Probe は深さによる信号減衰が見られる。(C) 従来の磁気共鳴画像法 MRI は磁性粒子造影剤 SPIOs から得た画像は原則単色であり、粒子を用い多重多色を達成することが困難と考える。参考文献 4 より、Creative Commons License に基づき転載したものである。

【研究の内容、成果】

方法

1. 『色素』になる磁性粒子のライブラリー構築

(色素候補を集める)

磁性ナノ粒子の磁気特性を計測・分別のために、ハイスループットの磁性特性計測装置を創造した（図 4）。参考文献 5 のような装置構造である、電磁コイルなどを用い、磁性粒子サンプルに多様な磁気励起を照射し、粒子から発した磁気反応を計測や分析を行う。粒子は全て生体適合性のある酸化鉄だが、幅広いタイプを使用した。例えば、Superparamagnetic などの磁気特性^[6]、コアの数の変更（Single-core Multicore）、またはコアの形（Spherical や Nanoflower 構造）のように多様な粒子タイプ^[7]を検証した。

2. 各色を分別できる分析アルゴリズムの創成

(色フィルターのような機能)

まず、図 4 の装置を用い、各粒子の独自の磁気特性を記録し、校正した Signature Spectra（独自の磁気スペクトラムパターン）を特定する。新規分析アルゴリズムにて、光学のような発行ピーク Emission Peak として表示することに成功した（図 6）。各 Emission Peak に独自の「色」を割り当てる。MPI 撮像時、イメージの各画素 Pixel の磁気スペクトラムを抽出し、スペクトラム分析を行い。そのデータを予め記録した Signature

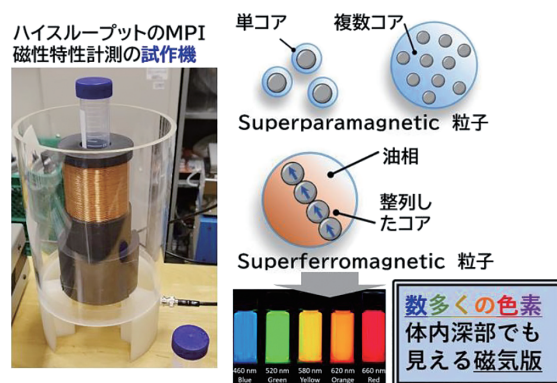


図 4 本研究で使用したハイスループットの磁性特性計測装置。『色素』になる磁性粒子のライブラリー構築のために、多数な粒子タイプを集め、磁気特性を計測した。

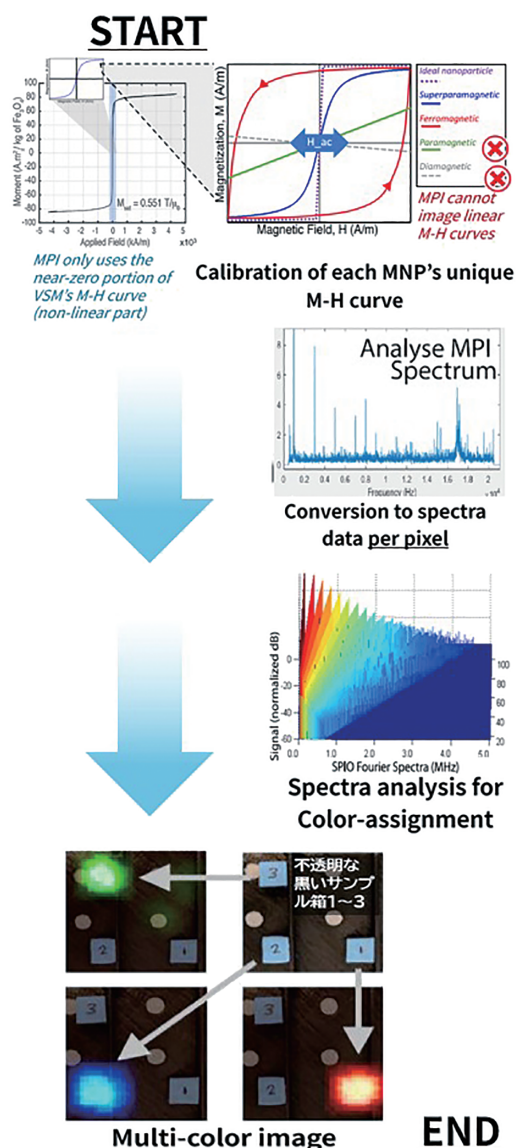


図5 本研究で用いた手法の図解。さまざまなナノ粒子(SPIO)に対して周波数ベースの解析を行い、それぞれの固有のスペクトル特性を記録した後、MPIの生画像データを各色ごとに個別に調整し、指定された色のみが表示されるようにした。

Spectra に比較し、粒子タイプを特定する。最後に、画素ごとに粒子タイプに応じて割り当てた「色」に塗り替える。

結果

1. 『色素』になる磁性粒子のライブラリー構築

10種類の粒子タイプの評価を行い(NP1～NP10)、3つの粒子タイプの特性は他粒子と分別できないため最終的に7つの色に絞り込ん

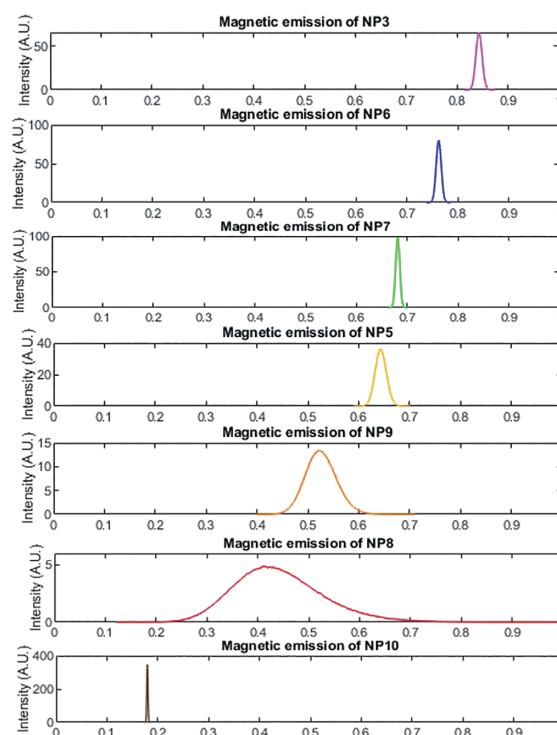


図6 幅広い種類の磁性ナノ粒子の中から最終候補を選定し、発光ピークの重なりが最小限の7種類の磁性ナノ粒子を選び出し、色を割り当てた。

だ。図6に示したようにスペクトラムピークとして表示した。各ピークはほとんど重なっていないため、画素ごとにスペクトラムピーク分析をすれば、ピーク位置のみで「色」を正確に特定可能と考える(光の波長フィルターのように)。

2. 各色の分別と多重多色イメージの再構成

人体模擬ファントムの評価実験を行うために、図4の装置と異なり、生体に外から磁場を照射できる電磁計測装置を創造した(図7左上)。MPI走査や基礎の画像再構成(単色)は我々の先行研究^[8](X-space方法)のように行った。

人体模擬ファントムに1 cmの球状容器を埋め込んだ。容器ごとに各タイプの磁性粒子溶液を含有されている。装置はファントムの全体にRaster走査後、記録した磁気データを分析し、図5が示した方法にて画素ごとに粒子タイプを特定した。粒子タイプに応じ独自の「色」を塗り替えた。最後に、そのMPI画像(粒子の空間分布情報・色情報)をファントムの写真に重なり、多重多色画像再構成に成功した(図7)。

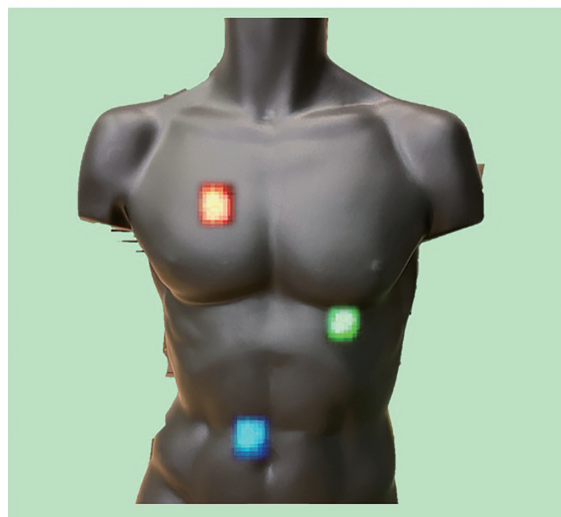


図7 (上) 人体模擬ファントムの MPI 走査の流れ。
(下) ファントムの写真に重なった粒子の MPI 分布画像。粒子タイプに応じて画素の「色」を塗り替えた。

[考察・まとめ]

本研究では、酸化鉄磁性ナノ粒子の磁気応答の違いを利用し、光学的な色多重化に相当する磁氣的な手法を実現する戦略を提示する。酸化鉄ナノ粒子は生体適合性が高く、造影剤（リゾビスト Resovist など）としてすでに臨床使用が承認されている。これらのナノ粒子は、一般的な量子ドットよりも大きいですが、依然として 10 ～ 150 ナノメートルの範囲にあり、ナノサイズのマーカーと見なすことができる。低周波磁気による励起と受信を行うことで、信号は生体組織を全く減衰することなく透過することができ、深部組織においてもカラー多重化が可能となる。これにより、多数の独立した「磁気色」

を使用する際の多次元データ解析の基盤が築かれる。

また、粒子の安全性・耐久性を駆使し、iPSC 細胞などの幹細胞・免疫細胞の生体内モニタリング・追跡に有用^[9]と考える（複数タイプの細胞の同時 Tracking）。

[参考文献]

- [1] Alhallak K et al. (2021) Skin, Light and their Interactions, an In-Depth Review for Modern Light-Based Skin Therapies. J Clin Dermatol Ther 7: 081.
- [2] Ross BD, Gambhir SS (2021) Molecular imaging: principles and practice.
- [3] Hensley D et al. (2017) A theranostic platform for localized magnetic fluid hyperthermia and magnetic particle imaging. in Energy-based Treatment of Tissue and Assessment IX vol. 10066: 10-17 (SPIE).
- [4] Zheng B et al. (2016) Quantitative magnetic particle imaging monitors the transplantation, biodistribution, and clearance of stem cells in vivo. Theranostics 6(3) 291-301.
- [5] Bauer LM et al. (2016) Eddy current-shielded x-space relaxometer for sensitive magnetic nanoparticle characterization. Rev. Sci. Instrum. 87: 055109.
- [6] Saayujya C et al. (2025) Physicochemical Necessary and Sufficient Conditions for Superferromagnetism in High-Resolution Magnetic Particle Imaging. Small 21: e04794
- [7] Rezaei B. et al. (2024) Magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging (MPI): design and applications. Nanoscale 16: 11802-11824.
- [8] Tay Z et al. (2023) A Magnetic Particle Imaging approach for minimally invasive imaging and sensing with implantable bioelectronic circuits. IEEE Trans. Med. Imaging 43: 1740-1752.
- [9] Tay RE et al. (2024) High-efficiency magnetophoretic labelling of adoptively-transferred T cells for longitudinal in vivo Magnetic Particle Imaging. Theranostics 14: 6138-6160.

[成果の発表、論文など]

Zhiwei Tay: Development of highly-multiplexed magnetic markers as a foundation for non-optical, deep-tissue Multidimensional Data Analysis, 生体医工学, Annual64 巻, Proc 号, 2026（アクセプト, 学会 Proceedings に記載予定である）