

令和元年6月28日現在

機関番号：54601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K13851

研究課題名(和文)世界初、癌腫瘍を治療・再発予防する磁性マイクロカプセルインプラント製造法の確立

研究課題名(英文)Development of processing technique for micro capsule as magnetic hypothermia implant

研究代表者

谷口 幸典(Taniguchi, Yukinori)

奈良工業高等専門学校・機械工学科・准教授

研究者番号：10413816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ガン磁気温熱治療法を既存の高価な専用設備なく実現するインプラントの製造法を検討した。インプラントはチタン製の微小なカプセルの中に鉄粒子からなる磁性合金粉末を封入したものであり、世界初のものである。微細直径とすることでカテーテルで体内にあるガン腫瘍に直接挿入し、交流磁場を体外からあて43℃まで発熱させることによりガン細胞を死滅することを想定している。提案したインプラントは簡易な手術で安価な磁場発生設備により自宅での治療などQOLを実現する外部交流磁場法という新たなガン治療・再発予防手法に結び付く可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人体に無害なチタンをカプセル状に加工するとともに、その内部に外部からの磁気で発熱する金属粉を入れたこの世にないインプラントを作成する加工技術を開発した。カテーテルや注射針で患部に挿入することで開腹手術が不要になる。そのために0.8mm径以下とする必要があり、難加工のチタンをそのようなサイズにする極めて難しい精密金属加工技術にチャレンジした。温熱治療は副作用のない安全安心な治療法であり着目されている反面、現状では極めて高価な設備であり普及が進んでいない。本研究で開発したインプラントを活用すれば安価な外部交流磁場装置にて温熱治療が実現されると期待される。

研究成果の概要(英文)：Titanium micro capsule included Fe powder as an implant pellet for magnetic hyperthermia cancer care can be fabricated by newly suggested micro indent-extrusion process. Fe powder was sandwiched between two pieces of Ti thin sheet as a sheet / powder / sheet multi layered blank to fabricate micro capsule. To enhance the hysteresis loss of the capsule in alternating magnetic field, the powders was pulverized and induced strong strain by a planetary ball mill. In the capsulation process, the multi layered blank is placed freely on the die, and is extruded into a die cavity as the punch is indented on upper Ti blank. Since Fe powder layer works as a pressure transmission media, lower Ti thin sheet bulges into die cavity with Fe powder particles, and capsulation can be achievable. In order to discuss a feasibility of suggested process, we have proposed micro indent-extrusion test of Fe powder layer with Ti thin sheet to achieve capsulation of Fe powder and to fabricate implant pellet.

研究分野：塑性加工，粉末冶金

キーワード：磁気温熱治療法 QOL 粉末成形 数値解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

WHO の報告によれば、現在我が国で 75 歳以前に癌に罹患する確率は 20%、死亡する確率は 10%に達する。既存の癌治療法は「手術」、「放射線治療」、「化学治療」が主体であるが、患部切除や、放射線および薬剤の副作用による正常組織の損傷が伴う。身体的苦痛を最小限にとどめる治療法として、ドラッグデリバリーシステムの実用化が求められている。これは、有効成分を癌細胞のみに選択的に投与できる仕組みで、赤外線や高周波など外部からの入力をトリガーとして徐放したり発熱させたりすることで正常細胞の損傷を最小限に抑えた治療を実現するものである。特に、癌細胞が約 43℃の加熱保持によって死滅することを利用した温熱治療法は、副作用を伴わない新たな癌治療法として注目されている。ところが有効成分の発熱性能は乏しく、また、薬剤の投与なしでも治療できる高周波治療機器は非常に大がかりかつ高価でほとんど普及していない。申請者はこれまでに鉄系合金粉末の磁気特性改善の研究を行った結果、粉末をメカニカルミリング処理して磁気モーメントを増加させれば、外部交流磁場印加による発熱効率が向上することを確かめた。そこで、これを微小発熱インプラントとして使用すれば、シンプルかつ高効率な磁気温熱治療法が実現できると考えた。

2. 研究の目的

精神的苦痛を伴わない革新的な癌治療法を微細ものづくり技術で実現したい。癌細胞を、患者の身体的・精神的ストレスを最小限にしつつ効果的に死滅させることができる世界初のマイクロカプセルインプラントを用いた磁気温熱治療法を提案し、その実用化を目指すために、インプラントの製造技術を確立することを目的とする。具体的には、温熱インプラントとなる磁気発熱体として、磁性粉末を封入したチタン製マイクロカプセルの製造手法を確立する。医用工学で検討が進んでいる温熱治療はナノ粒子として投与した薬液もしくは発熱体をドラッグデリバリー技術で患部に運ぶものであるが、発熱量が少ないこと、治療時間と長期継続が必要であることが問題であった。本研究では患部にカテーテルで挿入することが可能なインプラントでの温熱治療を想定しており、既に確立されている粉末製造プロセスによる磁性粉末を用いる。ミクロンオーダーの磁性粉末粒子は外部交流磁場で容易かつ効率よく発熱させることが可能であることがメリットである反面、それにインプラントとしての生体親和性を付与する方法が必要である。生体適合材料であるチタンを用いたカプセル内に磁性粉末が挿入されたものが最も適切であるが、チタンは難加工材であり、カプセル状に成形することが困難であること、また、カテーテル内径が最大でも 800 ミクロンであることを考えると、カプセル内に粉末粒子を挿入することは極めて困難である。そこで申請者が特許を有する微細加工技術である「粉末を媒介した絞り加工法」を活用し、チタンの箔を直径 0.8mm 以下に絞り込んだ微細カップ形状にすると同時に磁性粉末をカップ内部に挿入し、最終工程で複数のカップをつなぎ合わせてマイクロカプセルインプラントの製造を図る。

3. 研究の方法

図 1 に「粉末を媒介した絞り加工法」の原理図を示す。通常の絞り加工はダイ孔径よりも細いパンチを用いるが、提案手法はパンチ径の方がダイ孔径よりも大きく、カプセル素材の上に粉末層を設けてそれを媒介として絞る、と同時に、粉末のカプセル化を達成する新たな加工プロセスである。粉末が圧密固化されながらパンチ力を媒介してチタン箔をダイ孔内に絞り出し、チタン箔を外殻とするカプセル状試料の成形を図る。既存設備の金型では、直径 ϕ 1.0mm で 0.8mm 以上絞るとチタン箔が破れた（図 2）。したがって、精度を確保した工具および加圧設備を導入することでこの新規成形プロセスのメカニズムに関わる因子を整理し、最適化された成形パスを新規提案する。加えて、本手法のメカニズムを数値解析により解明する。ブランク上の粉末層にパンチを押し込むことで、粉末粒子が固化流動しながらブランクをダイ孔内に絞っていく際、パンチ直下の固化した粉末層はブランクのしわ押さえの役割を果たしていると思われ、その力のつり合いはダイテーパ角により調整可能と考えられる。最適な絞りダイス形状などを検討するために成形メカニズムを解明し最適化するために、個別要素法解析ソフトウェア（米国 ITASCA 社：PFC2D）を用いた成形シミュレーションによる検討を行う。

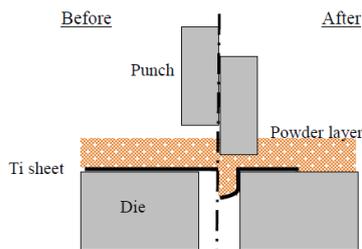
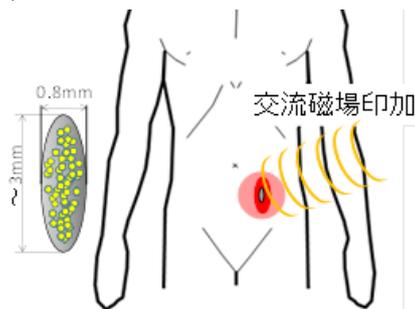


図 1 粉末を媒介した絞り加工法の概略図



図 2 直径 ϕ 1.0 mm の成形不良の例

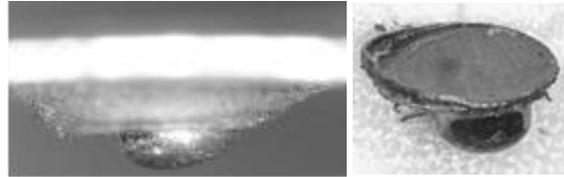


患部に挿入したインプラントの発熱イメージ図

4. 研究成果

(1) 1ストローク成形およびカプセル化の結果

図3に、1ストロークで2200Nまで負荷した場合における成形カップの外観写真および成形高さを示す。張出しは行われているが絞りまでには至っていない。それでも、成形カップに蓋をしたTiカプセルの試作には成功した(図3(b))。本手法において絞りを達成する場合、粉末粒子の崩落を阻止する必要があることが推察される。すなわち、粉末層はパンチ降下に伴って崩落し、粉末粒子の大部分は半径方向へ流出してしまう。カプセル化の場合において若干の絞りが達成されたのは、Ti箔の蓋により流出量が減少したと思われる。

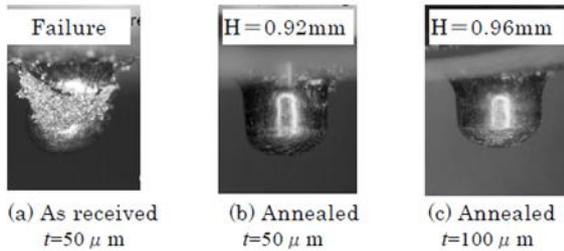


(a) 外観図(張出し) (b) カプセル外観

図3 1ストローク成形結果

(2) 段階負荷および段階繰返し負荷の結果

上記より、負荷～除荷～粉末充填のサイクルを繰り返す段階負荷によって、逐次的に絞り加工を施すとともにカップ内に充填される粉末量を増やすことができ、より深い絞り加工が実現すると考えた。結果、絞りが達成されたものの、図4(a)に示すように受入れ材はダイ肩部から破断が生じていた。焼鈍材の場合、 $t=50\mu\text{m}$ のもの(図4(b))は打ち抜きが生じており、これ以上成形高さを増やすことはできない。この観点で、 $t=100\mu\text{m}$ においては更なる成形高さの増加が見込まれる。図5(a)はその場合で1225Nまで段階負荷し、その荷重でさらに3回繰返し負荷した後に2200Nを負荷した結果で、1.10mmの成形高さを得た。しかし、735Nで同様の繰返し負荷を行った場合(図5(b))は成形高さが段階負荷の場合よりもむしろ低下していた。このことは本手法のメカニズムに粉末の圧密特性が大きく関与していることを意味する。

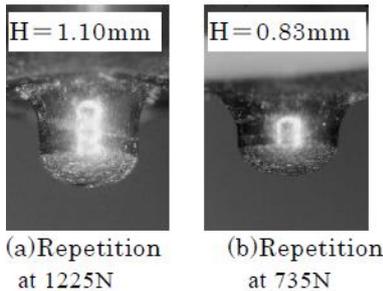


(a) As received $t=50\mu\text{m}$ (b) Annealed $t=50\mu\text{m}$ (c) Annealed $t=100\mu\text{m}$

図4 段階成形結果

(3) パンチ径が絞り深さに及ぼす影響

図6は1ストロークで種々の荷重で負荷した場合における絞り深さの変化を示す。 $\phi 1.5\text{mm}$ のパンチでは1000MPa程度まで荷重を印加しても0.3mm程度の絞り深さしか得られない。これに対して、 $\phi 2.0\text{mm}$ 以上のパンチを用いれば、700MPaの荷重印加で0.5mm程度の絞り深さとなった。したがって、ダイ穴径の2倍程度で効率よく絞りが達成される。



(a) Repetition at 1225N (b) Repetition at 735N

図5 繰返し負荷成形

(~2200N, Increment = 490N)

図7は $\phi 2.4\text{mm}$ のパンチを用いた場合について、段階負荷での絞りをを行った結果である。4回目の負荷(1225N)で400MPa、絞り深さ0.6mm程度に達しており、6回目の負荷(2205N)で約0.9mmの絞り深さが得られることが分かるが、7回目のパンチ荷重で急激に荷重が増大し、ダイ肩部の応力集中に起因すると思われる破断が生じた。この傾向は $\phi 2.0\text{mm}$ パンチの場合2)と同様である。

(4) 摩擦の大小が絞り深さに及ぼす影響

図8に、種々の潤滑条件における絞り深さの比較を示す。使用したパンチは $\phi 2.4\text{mm}$ で、1ストロークの結果である。これより、本手法においてダイとプランク間の摩擦を軽減することが重要であることがわかる。なお、粉末にZnStを添加せず粒子間摩擦を高めた場合についても調査したが、添加した場合との差は生じなかった。

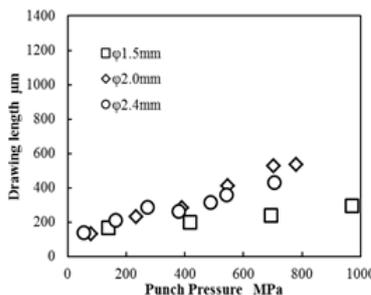


図6 パンチ荷重による絞り深さの変化

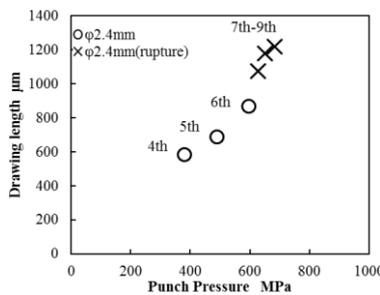


図7 段階負荷による絞り深さの変化

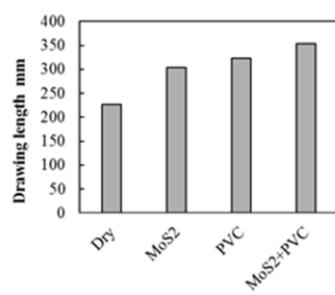


図8 潤滑条件による絞り深さの比較

(5) 個別要素法による成形メカニズムの考察
 図9に解析結果を示す。ダイとblank間の摩擦係数を0.1とした場合、0.2の場合よりも10%の絞り深さの向上が見られた。また、2回目の押し込みにおいて、再充填された粉末がさらに箔を絞り出している様子が再現された。粒子径を0.1mmと大きくした場合、絞り深さは減少している。このように、個別要素法によって本手法のメカニズムを定性的に再現できた。解析の結果、1. より細かい粉末粒子径、2. ダイblank間の摩擦の低減、適切なパンチ径と成形パス、が絞り深さの増大に大きく関与していることが明らかとなった。

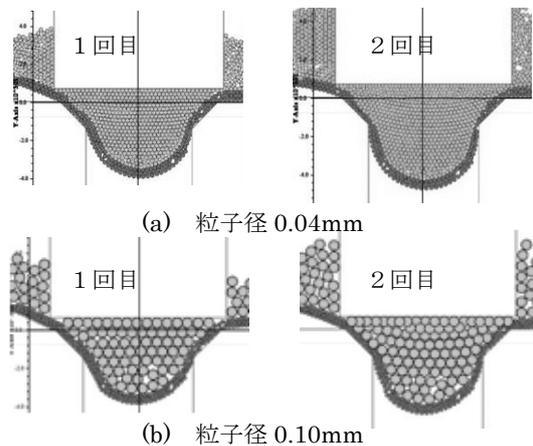


図9 PFC2Dによる解析結果
 (摩擦係数0.2)

(6) 絞り深さに及ぼす加工条件の評価

図10に、各種の荷重印加条件における最終圧力とカプセルの絞り深さの関係を示す。なお参考として、一度の負荷(700MPa)で絞り出した単純負荷の場合の値も示してある(図中のひし形記号)。まず、単純負荷の場合、700MPaで絞り深さは0.45mmであり、チタン箔はほとんど絞られていない。ここから粉末を再充填し、さらに高い荷重を負荷した2段階負荷の結果は図中三角の記号で表されている。結果、1100MPaの成形圧でも絞り深さ0.88mmまでしか到達しないことがわかる。次に5段階負荷の結果を見てみると、最終圧力を150MPaと低く設定しても、5段階の再充填と荷重増分の付与によって絞り深さ0.65mmが得られていることがわかる。そして、設定圧力と荷重増分を大きくとった最終圧力500~700MPaのとき、絞り深さ約1.0mmが得られた。図11に最長の絞り深さ1004[μm]の場合のチタンカプセルの写真を示す。絞り深さは成形圧力の増加とともに直線的に増加し、最終成形圧力までの回数が多いほど長くなる。また、中実の丸印で示した繰り返し段階負荷の結果は5段階負荷の傾向と一致し、粉末層は一度の負荷でチタン箔を絞り出すには十分な分量ではないこと、少なくとも二回の粉末再充填によって絞りが進められることがわかった。

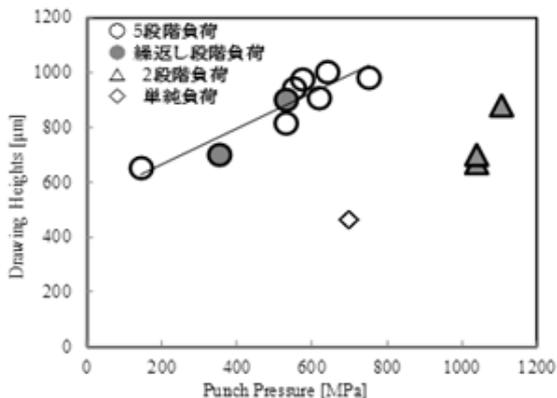


図10 絞り深さと成形圧力の関係

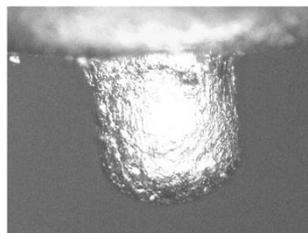


図11 5段階負荷で作製したチタンカプセル

(7) 結論

段階負荷によって絞りが進行していくメカニズムとしては、荷重増分が粉末の固化挙動と適合してしわ押さえ力が適度となり、絞りカップ部への粉末粒子の流動が生じることで、これを繰り返すことで長い絞り深さが得られるものと思われる。したがって、直前の負荷で圧密固化した粉末層がカップ部へ流動するには荷重増分が必要であり、同一荷重の繰り返しは絞り深さの増大には大きく寄与しない。一方で、最終設定圧力を高くした場合は、6段階目の荷重を印加するとチタン箔はダイ肩部で破断した。これは、粉末層の厚みに比して荷重増分が過大となり、フランジ部上で圧密固化した粉末層の影響でしわ抑えが過大となって、ダイ肩部において板厚減少が生じたためである。したがって、荷重増分を小刻みとして粉末再充填回数を増やすことで粉末層の圧密固化挙動を制御し、チタン箔のフランジ部のしわ抑えの適正化を図ることで、チタンカプセルインプラントの大量生産が実現可能と思われる。マイクロカプセルインプラントは簡単な外部高周波磁場発生装置によって高効率で患部を加熱するために、病院の規模を問わずに導入可能な癌温熱治療を実現する。インプラントの挿入は必要であるものの、その後は最寄りの医療機関で気軽に温熱治療を継続できる。最終的には患者自らが在宅で再発防止ケアを行うことを可能とする革新的な癌治療を実現すると考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

- ① 谷口 幸典, 八木 直輝, 大前 雄也, 水田 航平, Simulation of Cutting Behavior in Green Powder Compact by using Distinct Element Method, Proceedings of 2018 World Congress

on Powder Metallurgy, USB-ROM, 2069-2074, 2018年9月 [査読有り]

- ② K. Nishitani, K. Kodama, Y. Miki, M. Asano, M. Ozaki, H. Shimada, R. Fukuda and Y. Taniguchi, Mechanism of Powder Assisted Deep Drawing of Ti thin sheet to fabricate small capsule implant, Proceeding of The 4th International Conference on Powder Metallurgy in Asia, USB-ROM, 1-4, 2017年4月 [査読有り]
- ③ Yukinori Taniguchi, Keigo Nishitani, Kenji Kodama, Micro Deep Drawing Process of Ti through the Medium of Iron Powder for Magnetic Hyperthermia Cancer Care, Proceeding of The 6th TSME International Conference on Mechanical Engineering, CDROM, AMM023, 1-5, 2015年12月 [査読有り]

[学会発表] (計3件)

- ① 水田 航平, 吉村 太智, 小川 椋太郎, 谷口 幸典, Drucker - Prager Cap モデルを用いた圧粉成形シミュレーション, 塑性加工連合講演会講演論文集 69th, 83-84. 2018年10月4日
- ② 西谷 啓吾, 児玉 謙司, 尾崎 充紀, 島田 大嗣, 三木 靖浩, 浅野 誠, 谷口 幸典, 鉄粉末を媒介した Ti 箔の絞り加工による微細粉末カプセルの作成—第2報 絞り深さに及ぼす加工条件の評価—, 塑性加工春季講演会講演論文集 2016, 177-178, 2016年4月28日
- ③ 谷口 幸典, 潮田 昂士, 児玉 謙司, 尾崎 充紀, 西谷 啓吾, 島田 大嗣, 鉄粉末を内包したチタンカプセルインプラントの作製, 塑性加工連合講演会講演論文集 66th, 139-140, 2015年10月13日

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 箔の絞り加工

発明者: 谷口 幸典、児玉 謙司

権利者: 独立行政法人国立高等専門学校機構

種類: 特許

番号: 特許第 6086388 号

取得年: 平成 27 年

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 児玉 謙司

ローマ字氏名: KODAMA Kenji

研究協力者氏名: 國安 弘基

ローマ字氏名: KUNIYASU Hiroki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。