

令和元年6月11日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20080

研究課題名（和文）磁性カーボンナノチューブを用いた革新的セラノスティクスシステムの開発

研究課題名（英文）Innovative theranostics system with magnetic carbon nanotube

研究代表者

西條 芳文（Saijo, Yoshifumi）

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：00292277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：磁性カーボンナノチューブを用いたセラノスティクスシステムとして、診断としては光音響イメージング用磁性カーボンナノチューブ（M-CNT）を開発し、吸光係数計測により光音響イメージングへの適合性を証明し、さらに、画像構築法としてnon local means denoising法の光音響信号のノイズ軽減を行った。治療としてはM-CNTに磁場をかけた際の振動計測を行うとともに加熱中のM-CNTの拳動のシミュレーションによりがん組織への応用可能性を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナノ粒子の製造技術の発展により、MRIや超音波用の造影剤を抗がん剤や遺伝子で修飾し、がん組織を診断すると同時に治療を行うセラノスティクス（therapy + diagnosticsの合成語）の研究が盛んにおこなわれている。本研究では、磁性カーボンナノチューブをセラノスティクスに応用するために、診断としては分解能30ミクロンの光音響イメージング、治療としては光が到達しない深部での温度上昇を可能にする高周波誘導加熱のそれぞれについて実証した。本研究結果により、磁性カーボンナノチューブによる革新的なセラノスティクス手法の基盤が開発された。

研究成果の概要（英文）：The basis of innovative theranostics system with magnetic carbon nanotube (M-CNT) was investigated. In the diagnostic side, M-CNT for photoacoustic (PA) imaging was developed and non-local means denoising was applied to reduce PA noise. In the therapeutic side, vibration of M-CNT caused by pulsed magnetic field was confirmed and M-CNT behavior during heating was simulated. The results indicate the application of M-CNT and PA imaging for innovative theranostics system.

研究分野：医用イメージング

キーワード：セラノスティクス カーボンナノチューブ 光音響イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、ナノパーティクルの製造技術が発展し、様々な複合的ナノパーティクルが製造可能になってきた。たとえば、超音波医学の領域では、造影目的で用いられていたマイクロ/ナノバブルを抗がん剤や遺伝子で修飾し、がん組織を診断すると同時に治療を行うセラノスティクス (therapy + diagnostics の合成語) の研究が盛んにおこなわれている。また、MRI 領域では磁性ナノパーティクルを種々の抗体や抗がん剤で修飾した複合的ナノパーティクルによるセラノスティクスが行われている。研究代表者は微弱超音波による血管内皮細胞からの NO 産生や強力集束超音波による非侵襲治療など、超音波による治療に関する研究にも携わってきた。2015 年から magnetomotive ultrasound imaging: MMUS による表在リンパ組織の診断・治療について連携研究者の小玉哲也教授と日本・スウェーデンの国際共同研究を開始し、診断と治療を同時に行うセラノスティクスの意義を強く実感するに至った。さらに、小玉教授が開発したリンパ行性の薬物送達法を生かし、転移リンパ節を郭清せずに腫瘍原発巣を含むリンパ系を閉鎖したままセラノスティクスを行うという構想に至った。

光を用いたセラノスティクスとして光温熱治療は、標的臓器にデリバリーした金属微粒子や金ナノロッドなどにレーザー光を照射し、発熱によって正常組織より温度を上昇させることで局所のがん組織を死滅しようとする試みである。しかし、近赤外線を用いたとしても発熱を起こす強度の光を深部に到達させることは困難で、ここに光温熱治療の限界がある。

ここに、磁性カーボンナノチューブ (Magnetic carbon nanotube: M-CNT) を光音響イメージングでモニターする diagnosis と M-CNT を高周波誘導加熱により光が到達しない深部においても温度上昇させる therapy によるセラノスティクス手法を開発するという発想が生まれた。

2. 研究の目的

本研究構想で目指す最終的な目的は、磁性カーボンナノチューブ (Magnetic carbon nanotube: M-CNT) の腫瘍組織およびリンパ節における分布を光音響イメージングで可視化し、M-CNT の高周波誘導加熱による温熱治療を行い、治療効果を光音響スペクトルでモニタリングすることで、乳がんを代表とする表在性がんのリンパシステム内セラノスティクスを確立することである。この構想を実現するための要素技術を確立するために、本研究では以下の事項を研究目的とする。

- (1) 光音響イメージング用カーボンナノチューブ (CNT) の開発と可視化
- (2) 磁性カーボンナノチューブ (M-CNT) の開発
- (3) M-CNT のレーザー照射による温度上昇計測
- (4) 加熱中の M-CNT の挙動のシミュレーション

3. 研究の方法

- (1) 光音響イメージング用カーボンナノチューブ (CNT) の開発と可視化

アームチェア型、ジグザグ型、カイラル型などの単層 CNT のうち CoMoCAT SWNT (6,5) を Polyethylene glycol (PEG)-400 に溶解し、光音響イメージング用のファントムを作製した。

CNT の光学特性を明らかにするために、紫外～可視光領域のスペクトルメーターにより計測した。CNT の光音響効果を確認するために直径 1 mm のビニル管に封入し、研究代表者が所持する 532 nm レーザを用いた光音響イメージングシステムで光音響信号を取得することで、CNT の光音響信号を取得し、さらに non local means denoising (NLMD) 法によりノイズを除去し光音響イメージングの高画質化を図った。

- (2) 磁性カーボンナノチューブ (M-CNT) の開発

CNT に磁性を持たせるための修飾物質として maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) や magnetite (Fe_3O_4) などがよく用いられている。このうち、magnetite は maghemite よりも磁性が強いが安定性が弱いとされている。本研究では ICG による修飾や将来的な体内投与の際のコーティングを考慮して CNT に maghemite を添加して M-CNT を作製した。磁場による M-CNT 含有ファントムの運動を計測するために MMUS 法を適用した。

- (3) M-CNT のレーザー照射による温度上昇計測

3 cm × 3 cm × 3 cm の大きさの PVA (ポリビニルアルコール) に直径 3.5 mm のチューブに封入した M-CNT を設置し、波長 532 nm、パルス幅 5.9 ns、繰り返し周波数 10 kHz、強度 2.5 W のパルスレーザーを照射し、周辺の PVA と M-CNT の温度を 30 秒おきに 3 分間計測した。

- (4) 加熱中の M-CNT の挙動のシミュレーション

高周波誘導加熱中の M-CNT モデルとして、直径 a の円筒状 CNT を直径 b のがん組織内に設置したモデルにおける温度上昇を理論的に解析した。この際、中心から b 離れたところは正常組織で体温が 37 °C と仮定した。

4. 研究成果

- (1) 光音響イメージング用カーボンナノチューブ (CNT) の開発と可視化

CNT の吸収係数は、500 ~ 570 nm と 650 ~ 950 nm に 2 つのピークを有するスペクトルを示し、可視光～近赤外領域の光音響イメージングへの応用可能性の高さが示された。

直径 1 mm のマイクロチューブ内に封入して血管を想定した光音響イメージング用のファントムを波長 532 nm の Micro PhotoAcoustic 社の光音響イメージングシステムで可視化した。得

られた信号にノイズ信号を加算し、NLMD 法の効果について検討したところ、50%のノイズ付加時に 11 dB の SNR 改善を認めた。

(2) 磁性カーボンナノチューブ (M-CNT) の開発

作製した M-CNT を PVA 中に設置し、巻き数 10,000 回、インダクタンス 9 H のコイルに電圧 200 V、電流 0.1 ~ 0.5 A、周波数 2 Hz のパルス電流を入力し、ピーク 0.13 T、観察部位で 0.02 T の磁場を発生させた。M-CNT の挙動を 10 MHz のリニア超音波プローブおよび超音波 RF 信号送受信システム (Verasonics Vantage 256) で計測した。ファントム表面が 2 Hz で振動する様子が明瞭に観察され、M-CNT 濃度および電流の大きさに比例して 1 ~ 4 μm の変位が観察可能であった。

(3) M-CNT のレーザー照射による温度上昇計測

M-CNT へのレーザー照射により、周辺の PVA の時間あたり温度上昇は 0.007 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ で、M-CNT は 0.14 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ と 20 倍程度の熱を発生した。

(4) 加熱中の M-CNT の挙動のシミュレーション

本シミュレーションにおいて、M-CNT の表面における温度は 59 $^{\circ}\text{C}$ まで上昇し、直径 a の 100 倍の距離に至るまで距離に半比例して温度上昇が認められた。

本研究成果により、診断としては超音波よりも高分解能な光音響イメージングを用いて組織内の磁性カーボンナノチューブの分布を細胞レベルで可視化し、治療としては M-CNT の高周波誘導加熱により光が到達しない深部での温度上昇を可能にするというセラノスティクスの基礎が実証され、将来的に本手法を核とした革新的なセラノスティクス手法の開発が期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Ishikawa K, Shintate R, Nagaoka R, Saijo Y. Optical resolution photoacoustic microscopy with fast laser scanning and fixed photoacoustic detector. Conf Proc 39th IEEE Eng Med Biol Soc. 査読有, 4800-4803, 2018.

DOI: 10.1109/EMBC.2018.8513104

Siregar S, Oktamuliani S, Saijo Y. A theoretical model of laser heating carbon nanotubes. Nanomaterials. 査読有, Vol. 8, No. 8, pii: E580, 2018.

DOI: 10.3390/nano8080580

Nagaoka R, Yoshizawa S, Umemura SI, Saijo Y. Basic study of improvement of axial resolution and suppression of time side lobe by phase-corrected Wiener filtering in photoacoustic tomography. Jpn J Appl Phys. 査読有, Vol. 57, 07LD11, 2018.

DOI: 10.7567/JJAP.57.07LD11

Nagaoka R, Tabata T, Yoshizawa S, Umemura SI, Saijo Y. Visualization of murine lymph vessels using photoacoustic imaging with contrast agents. Photoacoustics. 査読有, Vol. 9, 39-48, 2018.

DOI: 10.1016/j.pacs.2018.01.001

Arakawa M, Kanai H, Ishikawa K, Nagaoka R, Kobayashi K, Saijo Y. A method for the design of ultrasonic devices for scanning acoustic microscopy using impulsive signals. Ultrasonics. 査読有, Vol. 84, 172-179, 2018.

DOI: 10.1016/j.ultras.2017.10.023

Ul Haq I, Nagaoka R, Siregar S, Saijo Y. Sparse-representation-based denoising of photoacoustic images. Biomed Phys Eng Express. 査読有, Vol. 3, 045014, 2017.

DOI: 10.1088/2057-1976/aa7a44

〔学会発表〕(計 5 件)

Saijo Y. Evaluation of skin aging with photoacoustic and ultrasound microscopy. 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 2018. (招待講演)

Saijo Y, Ishikawa K, Shintate R, Nagaoka R. High frame rate photoacoustic imaging of micro vessel. 2018 Progress in Electromagnetics Research Symposium, 2018. (招待講演)

Saijo Y, Nagaoka R, Shintate R, Iwazaki H, Omuro T, Ida T, Yoshizawa S, Umemura S. Photoacoustic and ultrasound microscope for imaging of three-dimensional skin vasculature. III International Caparica conference on ultrasonic-based applications: from analysis to synthesis, 2018. (招待講演)

Saijo Y. High Frequency Ultrasound Imaging and its Recent Progress with Optics. The International Conference on Biomedical Ultrasound 2017, 2017. (招待講演)

Saijo Y. Photoacoustic imaging of human skin with parabolic array transducer and tunable laser. Workshop in IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2017. (招待講演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

西條研究室 <http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index.htm>

Saijo Laboratory <http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index-e.html>

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：小玉 哲也

ローマ字氏名： KODAMA, Tetsuya

研究協力者氏名：加藤 俊顕

ローマ字氏名： KATO, Toshiaki

研究協力者氏名：シレガール シャフリル

ローマ字氏名： SIREGAR, Syahril

※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。