

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12831

研究課題名(和文) 癌焼灼療法用発熱材としてのバイオメタルの評価・極小化と焼灼療法器具への応用

研究課題名(英文) Evaluation and minimization of Biometal as an exothermic material for cancer ablation therapy and its application for ablation instruments

研究代表者

中村 尚武 (Nakamura, Naotake)

立命館大学・総合科学技術研究機構・上席研究員

研究者番号：10066722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年2人に1人は発症すると言われる癌の治療法として、古くから知られその効果が立証されている癌温熱療法に注目した。癌は60℃、持続時間10分程度の焼灼で治療効果が期待できる。その熱源としてバイオメタルファイバー(BMF)に注目した。BMFは本来電圧印加による収縮を活用する素材であるが、これを収縮に伴う発熱に注目し焼灼材とした。同時に、BMFを用いたヒーターを極小化するため、BMFを螺旋状に加工したバイオメタルヘリックス(BMX)を用いて、最終的に5フレンチカテーテルへの挿入も可能にした。これにより低侵襲の目的も達成した。安価な市販材料の活用により、国内のみならず発展途上国での治療も可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特徴は、目的達成のためにBMX、導電性接着剤という新素材を活用した所にある。これらの材料は市販品であり安価である。国内での治療には勿論、開発途上国での治療にも適用可能であると考え、国際貢献にも繋がるものである。

また、現在市販されていないが直径( )0.03mmマグネシウム合金細線(Mg細線)の存在がある。これが市販されれば、マイクロヒーター(MH)の更なる極小化が期待できる。本研究で作成・評価したMHは当初7フレンチを目標に敷いていたが最終的に5フレンチへの挿入を可能にした。

研究成果の概要(英文)：This study is to provide a low-invasive and inexpensive instrument for treatment of cancer, which is said to affect one in two people in recent years. For this study, we selected thermal therapy which has been known and proven effective for a long time. For a tumor, an ablation at 60℃ for about 10 min. is expected to be effective.

We focused on Biometalfiber(BMF), of which its shrinkage by voltage application is mainly used, as exothermic material. This time we used it as an ablation material by its heat generation due to the shrinkage. We simultaneously succeeded in minimizing the size of the heater that can be inserted into even 5Fr catheter by using Biometalhelix(BMX), which is BMF processed into a spiral form and achieving the objective to minimize the invasion. The use of inexpensive commercial materials in this study has enabled treatment not only in Japan but also in developing countries.

研究分野：有機機能化学

キーワード：5フレンチ 導電性接着剤 BMX 焼灼

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、日本では2人に1人が何らかの癌に罹患すると言われている。したがって、癌に対する治療法はこのところ飛躍的に進みつつある。例えば、重粒子線の照射、免疫治療薬を用いる薬物療法などである。しかし、大規模施設・設備の設置に掛かる経済的負担は大きく、例えば、重粒子線照射が出来る大規模施設・設備が整っている施設数は国内でも現在10ヶ所以下に留まる。また、処方される治療薬への高額薬価支払いでは、患者への経済的負担が大きいという問題をはらんでいる。このため、大きな予算措置を伴う大規模施設・設備の設置を計画する国内の地方小規模村町は少ない。また、高価格治療薬の支払いに窮する患者も多いと考えられる。したがって、これら最新治療機器の活用や高価格薬の適用などの恩恵を受けることが出来る患者数は限られていると考えられ、まして発展途上国の患者には適用が難しいケースが多いと推察される。

一方で、古代ローマ時代のヒポクラテスは温熱で癌患部を加熱すると、具体的には温熱療法を施すことによって治療ができることを示した。すなわち、癌細胞を60℃前後で10分ほどの短時間さらすことで癌の部位の縮小、壊滅を招くこと示した。この治療法には、上記大規模施設・設備の設置を必要としない。なお、電磁波の照射は温熱療法の一つであると考えられるが、これにしても一定の外部施設・装置の設置が必要である。

この様な現状を考えると、安価な市販材料の活用による低価格の癌治療用新規温熱療法器具の開発が喫緊の課題として浮上してくる。

### 2. 研究の目的

本研究では、癌治療に向けての大規模施設・設備を必要とせず、また、高価格免疫療法用医薬品も必要としない癌温熱療法に焦点を当て、比較的安価な市販材料を使用して癌治療用温熱療法器具の作成を目的とした。成功すれば、患者側に大きな経済的負担を要することもないと考えられる。さらに、本温熱療法は低侵襲治療の可能性をも追及できるので、患者の肉体的負担軽減にもつながると考えられる。

研究を開始するにあたって、3種類の新規材料に注目した。一つ目は、市販バイオメタルファイバー®(BMF)とバイオメタルヘリックス®(BMX)、二つ目は、新型導電性接着剤、三つめは、新開発のマグネシウム(Mg)合金からなる、直径( )0.03mmのMg合金極細線である。これらの新素材を活用して、いつでも、何処でも、誰でも入手可能な癌治療用温熱療法用器具の開発を目的とした。本研究は、比較的低価格で市販されている材料で作成可能な癌温熱療法器具の開発を目指し、大型先端巨大装置を必要とせず、高価格免疫薬も必要としない、更に患者の肉体的負担軽減につながる低侵襲の癌治療器具の癌患者への提供を可能とするのが目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) マイクロヒーター(MH)の作成

本研究では、市販品を材料とするなどして製造コストをできるだけ抑えた、低侵襲温熱療法器具を開発することとした。

具体的には、先ず温熱源として市販バイオメタルファイバー®(BMF)に注目した。BMFは電圧の印加によって収縮する性質を持つので、この収縮能を活用するのが一般の使用法である。つまり、アクチュエーター用の素材として知られている。しかし、本研究では、BMFの収縮に伴う発熱に注目し、これを温熱源として活用する立場をとった。研究の最初のステージでは、先ず、BMFを発熱必要量の抵抗値の長さにかットした。このBMFを電源につなげて電圧を印加するために、2本のリード線を別に用意した。リード線としては、最終的に低侵襲器具を目指すので器具の極小化を考え、極最近、新規開発された直径( )0.03mmのMg合金細線の使用を予定した。しかし、このMg合金細線は未だ市販されていないため入手が不可能であり、代わりに市販の0.26mmの銅細線を使用することにした。これら2本の銅細線の先端をBMFの両端にそれぞれ連結した。その際、超小型銅製スリーブ(長さ2.0mm、外径0.8mm、内径0.3mm)を使用した。上記の通り、本研究では低侵襲であることも必要な条件であるので、可能な限りの器具の極小化も重要な条件になる。そのため、発熱に必要な抵抗値を維持したままでBMFの寸法を短縮するために、BMFをらせん状に加工した市販品であるバイオメタルヘリックス®(BMX)(外径0.2mm、内径0.1mm)を活用することにした。最初は、BMXを10mm、8mm、4mmと様々な長さにカットして、本研究目的を満足する発熱量を呈するか否かを試験した。

リード線とBMXとの連結に際して、先ず銅製スリーブを用いた。作成したMHを以後sMHと称することにした。しかし、連結のためにスリーブを加締めるとその部分の断面が楕円形になり、その長径がスリーブの元の外径(0.8mm)を超えることが判明した。このサイズは低侵襲のための小型化を目指す本研究の目的に反するので、sMHは牛肝臓予備実験用と、開腹下に直接ウサギの肝臓に挿入して焼灼効果を検証する本実験用とした。これに使用するBMXを10mm、8mm、7mm、4mmにカットし、これらを用いて各種sMHを作成した。

本研究ではカテーテルの使用を考慮した極小化のために、連結にあたりスリーブに代えて最新の導電性接着剤を使用するMHも作成し極小化を試みた。以下、これをeMHと称する。この場合は、BMXとの連結にあたり、銅細線の(0.26mm)がBMXの内径(0.1mm)を超えているので、

予め銅細線を BMX の内径以下に削る作業をした。また、これに使用する BMX の長さを 10 mm、8 mm、7 mm、4 mm にカットし、これらを使用した eMH を予備実験、血管から挿入して肝臓を焼灼する本実験に用いた。

仕上げの形状は BMX 部分が U 字型や直線型など様々な形状の eMH を作成し、それぞれ効果を確認しながら最終的な形状を直線型とした。

## (2) マイクロヒーターによる焼灼実験

はじめに、予備実験は市販生体外牛肝臓に直接 8 mm sMH を挿入し、温熱カメラ (FLIR C2) によるサーモグラフィーにより温度上昇を確認し、焼灼が可能か否かを検討した。

最終目的は癌の焼灼であるが、予備実験として、先ずはウサギの生体肝臓の焼灼効果の検討を進めた。生体肝の焼灼アプローチについては、開腹下に直接 8 mm sMH を挿入して焼灼する方法と、4 mm eMH を、カテーテルを用いて血管から挿入して焼灼する方法の 2 種を計画した。

ウサギの生体肝臓の開腹下直接焼灼の方法を以下に示す。

使用した実験動物は雌の日本白色ウサギ 10 羽である。全身麻酔下に腹部正中切開し、肝臓を露出させた。次に、外科用ナイフを使用して肝表に切創を作り、直視下に肝臓の外側右葉、内側右葉、内側左葉の 3 ヶ所にそれぞれ 8 mm sMH の先端部分を挿入し、直流安定化電源 (kenwood PAR18-5) により通電し、熱凝固を行った。術後、腹筋と皮膚は吸収性縫合糸で閉じた。

焼灼方法としては、直流安定化電源により、通電を電圧 2V から始め、1 分ごとに 1V 上昇させた。8 mm sMH の抵抗値に合わせて、10 羽のウサギを電力目標 0.6W 群 (ウサギ 5 羽、3 ヶ所ずつの焼灼で合計 15 ヶ所)、1.1W 群 (ウサギ 5 羽、3 ヶ所ずつの焼灼で合計 15 ヶ所) の 2 群に分けて電圧を調整し、目標の電圧値に達したところで 4 分間の焼灼を行った。

焼灼翌日に細胞外液性ガドリニウム造影剤 (0.1ml/kg) を静脈内投与し、安楽死の後に MRI (3T, Magnetom Verio, Siemens Health Care, Erlangen, Germany, a volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) protocol) を撮像した。撮像後に肝臓を摘出し、焼灼野をサンプリングし、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) を行った。MRI にて焼灼体積を測定し、0.6W 群と 1.1W 群の 2 群における焼灼野の体積を t 検定で比較した。なお、焼灼範囲の体積を水平断面の焼灼面積の和により算出した。

次に、4 mm eMH を挿入した 5Fr カテーテルを用いて、血管内からウサギ生体肝の焼灼を以下の通り行った。

使用した実験動物は雌の日本白色ウサギ 12 羽である。全身麻酔下に腹部正中切開し、腸間膜静脈を露出した。同部に 5Fr シースを挿入し、肝臓内の門脈を選択して、4 mm eMH を挿入した 5Fr カテーテルを用いて 1 羽につき 3 か所を焼灼した。

焼灼方法としては、直流安定化電源により、通電を電圧 2V から始め、1 分ごとに 1V 上昇させた。4mm eMH の抵抗値に合わせて、電力目標 1.1W で 2 羽、0.4W で 4 羽を焼灼し、当日に細胞外液性ガドリニウム造影剤 (0.1ml/kg) を静脈内投与し、安楽死の後に MRI を撮像して肝臓を摘出した。また、1 羽はコントロール群として、4 mm eMH を挿入したが通電による焼灼をせずに、当日 MRI を同様に撮像して肝臓を摘出した。さらに、焼灼後の生体反応を確認するため、電力目標 0.4W で 2 羽、0.6W で 3 羽を焼灼して、2 日後に MRI 撮像し、肝臓を摘出した。

## 4. 研究成果

### (1) マイクロヒーター (MH) の作成

はじめに市販バイオメタルファイバー<sup>®</sup> (BMF) を用いて単位長さ当たりの抵抗値をテストした。温熱カメラ (FLIR C2) を用いて印加電圧、電流量を様々変えながら発熱量についておよその知見を得た。次いで、MH の極小化のため当初使用の BMF を、BMF をスパイラル状に仕上げた市販バイオメタルヘリックス<sup>®</sup> (BMX) に変更し、BMF で得られた抵抗値、印加電圧、電流量を参考にして BMX の必要サイズを決定することにした。先ず、10 mm、8 mm、4 mm を試験し、最終的に牛肝臓用に 8 mm sMH、ウサギ生体肝用に 8 mm sMH および 4 mm eMH を使用した。

先ず、超小型スリーブ使用の 8 mm sMH の作成方法を以下に示す。

リード線としては当初予定の Mg 合金細線が入手不可能 (市販に至っていない) のためその使用を見送り、代替品として市販品の銅細線 ( $\phi = 0.26 \text{ mm}$ ) を採用した。長さ 1m の銅細線 (リード線) を 2 本用意して、それぞれの一端にメガネ端子を取り付けた。別途、市販の超小型スリーブ (長さ 2.0mm、外径 0.8mm、内径 0.3 mm) を用意した。このスリーブの両端に BMX とメガネ端子付きでない方のリード線を通し、加締めすることで結線した。その結果、1 本の MH に連結部が 2 か所出来ることになる。この加締めによって仕上がった連結部分の断面は楕円形になり、その長径がスリーブの元の外径 (0.8 mm) を超えて太くなった。これは、カテーテルに挿入する際不適当であるので、カテーテルの使用を前提としない、牛肝臓の実験にはこれを使用することにした。BMX のサイズは温熱カメラ (FLIR C2) のサーモグラフィーの結果から 8 mm とし、これを 8 mm sMH と称することにした。

ウサギ生体肝の焼灼にはカテーテルを使用するので、5Fr カテーテルの使用を想定し、カテーテルのサイズの制約から、連結にスリーブを用いない方法を検討した。すなわち、BMX の内側にリード線の一端を挿入することにした。つまり、BMX 内 (内径 0.1 mm) にリード線を挿入できるように、リード線のメガネ端子でない方の端を  $\phi = 0.1 \text{ mm}$  以下にまで削った。用意した BMX の両

端に、あらかじめ仕上げたリード線の端を挿入した。2ヶ所の挿入部分を固定するために最新型導電性接着剤を用いて接着した。BMXのサイズは温熱カメラ(FLIR C2)のサーモグラフィーの結果から4mmとし、これを4mm eMHと称することにした。最後にBMX部分をU字型に仕上げた4mm eMH、直線型に仕上げた4mm eMHの2種類を用意して予備試験を行い、結果として直線型を採用した。

最終的に導通を確認し、抵抗値の測定を行った。

以上の通り、8mm eMHと4mm eMHを作成し、以下の焼灼実験に使用した。

## (2) マイクロヒーターによる焼灼実験

はじめに、市販牛肝臓を用意して焼灼実験を実施した。8mm SMHは作成が容易であるので、市販牛肝臓による試験的焼灼実験にはこのタイプを用いた。温熱カメラ(FLIR C2)のサーモグラフィーにより温度上昇を確認し、市販生体外牛肝臓を用いて以下の通り焼灼が可能かを検討した。

8mm SMHは通電により収縮する。その際、0.10A程度の電流でも容易に100以上の高温となり、生体の焼灼が可能であることを確認した。市販の生体外牛肝臓を用いた焼灼実験では、8mm SMHの抵抗値に合わせた焼灼範囲を簡易的に測定した。8mm SMHの電力を0.6Wに設定したところ焼灼部は平均で長径約5mm、1.1Wの設定で長径約10mmとなった。4mm eMHを用いた今回の焼灼では、焼灼域の形状変化により、電力を1.1Wにしたところ周囲の焼灼が明瞭となった。ただし、対象が生体肝ではなく、血流による影響を考慮できない点があるため、これらはいくまで参考値として設定する事とした。

ウサギ生体肝臓の開腹下直接焼灼では、8mm SMHと4mm eMHを用いて、電力目標0.6Wの5羽15ヶ所と、電力目標1.1Wの5羽15ヶ所の2群を比較検討した。

0.6W群では100%(15/15)、1.1W群では93.75%(15/16)で断線することなく、4分間の焼灼を完遂した。1.1W群にて1ヶ所のみ8mm SMH挿入直後に断線した症例があったが、同部から十分離れた肝実質を4ヶ所目として追加焼灼した。最大電圧は0.6Wで $4.57 \pm 0.22V$ 、1.1Wで $6.40 \pm 0.51V$ で、分散が等しくないと仮定した2標本によるt検定で $P=1.61E-10$ の有意差を認めた。病理組織像では、両群ともに肝組織に熱凝固を認めた。焼灼野の体積は、MRIにて信号変化をとまなうouter zoneと、凝固壊死を示唆するinner zoneをそれぞれ計測した。MRI画像を図1と図2に示す。outer zoneは0.6W群で $28.59 \pm 11.76 \text{ mm}^3$ 、1.1W群で $77.12 \pm 22.34 \text{ mm}^3$ で、t検定にて $P=1.55E-6$ の有意差を認めた。また、inner zoneは0.6W群で $9.07 \pm 5.41 \text{ mm}^3$ 、1.1W群で $29.80 \pm 13.29 \text{ mm}^3$ で、t検定にて $P=3.25E-5$ の有意差を認めた。これらの結果を表1と図3に示す。

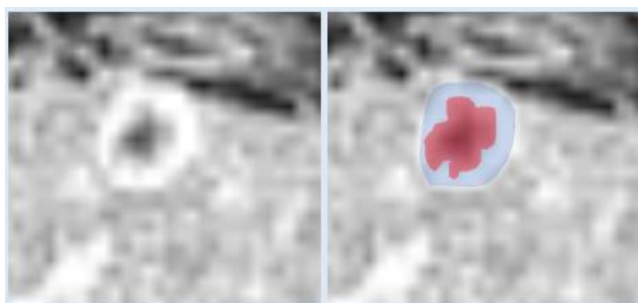


図 1

図 2

図 1(左)MRIの造影脂肪抑制T1画像。

周囲の正常な肝実質と比較して、焼灼された領域は白色(高信号)の領域に囲まれ、中心が黒色(低信号)となっている。

図 2(右)青く囲った部分: MRIにて信号変化を認める領域、outer zone。赤く囲った部分: 凝固壊死領域を示唆する領域、inner zone。

表 1

ウサギ生体肝臓の開腹下直接焼灼			
	0.6W	1.1W	t検定による p値
実験動物使用数	5	5	
焼灼箇所	15	15	
焼灼途中の切断	0(0%)	1(6.25%)	
最大電圧 (V)	$4.57 \pm 0.22$	$6.40 \pm 0.51$	1.61E-10
焼灼体積 (mm <sup>3</sup> )			
outer zone	$28.59 \pm 11.76$	$77.12 \pm 24.34$	1.55E-06
inner zone	$9.07 \pm 5.41$	$29.80 \pm 13.30$	3.25E-05

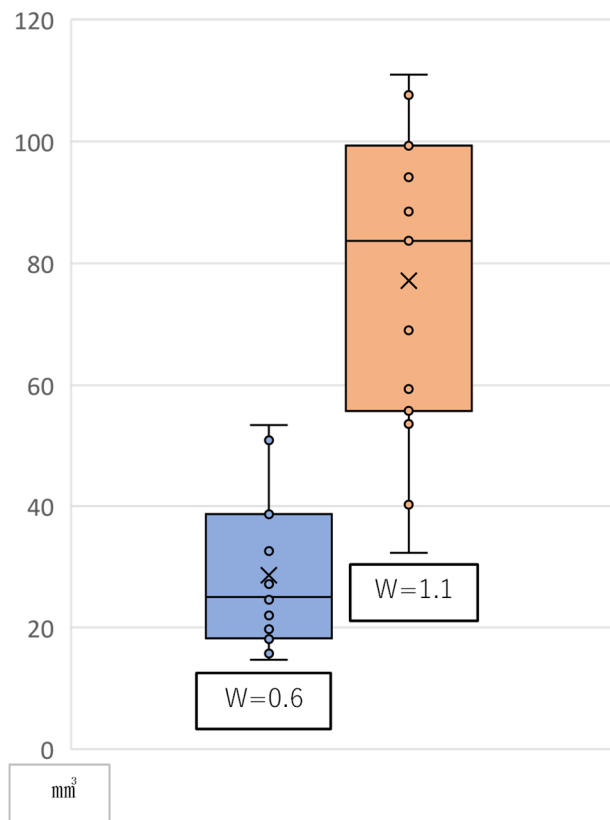


図3 肝実質直接焼灼 焼灼体積

血管内から 4 mm eMH を挿入したウサギ生体肝の焼灼については、牛肝臓の焼灼結果を参考に、電力目標 1.1W での焼灼を行ったが、いずれも途中で 4 mm eMH が断線した。原因として、血管内であることによる負荷や、超小型化に伴い先端部分の保護ができていない影響が考えられた。これらをふまえて、電力目標 0.4W の群を作成したが、撮像した MRI 画像では大部分で焼灼効果は不明瞭であったため、さらに電力目標 0.6W 群を作成して実験したが、いずれも現時点では MRI 解析と病理評価が不十分であった。

なお、断線の原因については、今後、上記の通り、血管内であることによる負荷、極小化に伴う先端部分の保護などを視野に入れて改良を加え、より完全な eMH に仕上げる所存である。

以上の通り、BMX による eMH の焼灼効果が確認されたので、本研究の目的である「低価格」を市販品の活用で達成した。また、器具すなわち MH の極小化を BMX の採用により、5Fr カテーテルへの挿入も可能にした。これにより癌患者の肉体的負担軽減に「低侵襲」にも寄与できることになった。これらにより国内はもちろん発展途上国を含む多くの癌患者の治療を通して、本研究は大きな社会貢献につながる成果を得たと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永野冬樹、井上明星、茶谷祥平、今井勇伍、園田明永、向所賢一、新田哲久、中村尚武、渡邊嘉之
2. 発表標題 新たな生体用焼灼デバイスとしてバイオメタルの実用可能性
3. 学会等名 第52回日本IVR学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新田 哲久  (Nitta Norihisa)  (40324587)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師    (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------