

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21240055

研究課題名（和文）

密封小線源治療システムを利用した前立腺がん磁気温熱治療法の確立

研究課題名（英文） Establishment of magnetic hyperthermic prostate cancer therapy using brachytherapy systems

研究代表者

中川 貴（NAKAGAWA TAKASHI）

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70273589

研究成果の概要（和文）：前立腺がん治療に用いられる密封小線源を磁気温熱療法における発熱体としても用いることで、副作用が低く治療効果の高いとされる局所放射線治療と局所温熱治療の併用療法を実現させるための基礎的研究を行った。1 MHz、50 Oe-rms の交流磁場を印加すれば、密封小線源のコールドダミーとして用いた Ti 針は、磁気温熱療法の発熱体として十分機能した。また、免疫効果を高めると言われている熱ショックタンパク質の血中濃度が優位に高くなり、放射線、温熱のみならず免疫治療効果も期待できることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Basic studies were performed to realize the combined therapy of the local radiation and the local hyperthermic treatments with less side-effects and high curative effect utilizing small seeds used for prostate cancer treatment also as heating mediators in magnetic hyperthermia. When applying the exchange magnetic field of 1 MHz and 50 Oe-rms, Ti needles, used as cold dummy of small seeds, functioned enough as heating mediators of magnetic hyperthermia through in-vivo tests. Moreover, it was found that the heat-shock protein (said to heighten the immunity effect) concentration in blood became high intentionally. This means that not only radiation and hyperthermia but also immune-therapies were expected when small seeds were used as heating mediators.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2010 年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2011 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
年度			
年度			
総計	32,400,000	9,720,000	42,120,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：低侵襲治療システム、前立腺がん、磁気温熱療法

1. 研究開始当初の背景
温熱療法とは、ラジオ波やマイクロ波を体外

から照射し、体内に渦電流を発生させて加温する治療法で、体表から腫瘍部にいたる全組

織が加温されるが、腫瘍部は正常組織に比べ血管の発達未熟であるなど熱がこもり易いことを利用し、腫瘍部を細胞のアポトーシスを誘発する 43°C 程度に、正常組織はそれ以下の温度になるように調整するがん治療法である。温熱療法は、外科的施術が不要で、副作用がなく、加熱によりがんに対する自己免疫活性効果も報告されている低侵襲的ながん治療法で、放射線療法や化学療法と併用すると治療成績が上がる事がわかっている。しかし、微妙な温度調整が必要で、正常組織へのダメージを完全に回避することが難しいという問題点もある。前立腺がんの場合、前立腺に近接する直腸も加温され、重篤な合併症である直腸損傷の恐れがあるために、温熱療法はほとんど行われていない。温熱治療のこの問題を解決するために、国内外を問わず、近年、磁気温熱療法の研究が精力的に行われてきつつある。磁気温熱療法とは、高周波磁場 (100 kHz~数 MHz) によって発熱する発熱体をごん腫瘍部に固定あるいは集積させ、外部から磁場を照射することで、腫瘍部のみを加温する治療法である。

交流磁場による局所温熱療法には 2 つの大きな課題があった。一つは体内深部 (深度 15 cm 程度) で数十 Oe-rms 以上の強い高周波磁場を発生させることである。磁気温熱療法の基礎研究に供せられる高周波磁場発生装置は直径が数 cm 以下のコイルがほとんどで、たやすく高周波強磁場を得ることができる一方で、コイル外部に強い磁場を発生させることができず、臨床研究が可能なのは皮膚がんなど体表近傍のがんに限定される。海外でも、磁気温熱療法の研究は年々盛んになってきており、米国、カナダ、英国、イタリア、ロシア、ポーランド、インド、スペイン、シンガポール、韓国、中国からの研究報告が増加している。早くから磁気温熱療法に着目し、研究が最も進んでいるドイツでも、臨床研究段階にあるのは欧米に罹患者の多い皮膚がんの一種であるメラノーマのみである。したがって、前立腺のように体内深部の臓器の磁気温熱治療を実現するためには、大型の高周波コイルを開発する必要がある。ところが、高周波用コイルの直径 r を単純に大きくすると、① r の二乗に比例して共振コンデンサーに必要な耐圧が大きくなること、② r に反比例してコイル中心の磁場強度が小さくなり、それを補うために r に比例して電流 I を供給しなくてはならないこと、③ 電流 I の二乗に比例してコイルが発熱し、コイルの冷却に大掛かりな装置が別途必要なこと、が大きな問題として生じる。

もう一つの問題は、患部の温度を正確に制御することである。交流磁場中で発熱する物質として、電気伝導体、バルク磁性体、ナノ磁性体があり、それぞれ渦電流損失、磁壁移

動によるヒステリシス損失、ネール及びブラウン緩和という機構により発熱する。特にナノ磁性体については、磁気温熱療法における発熱体のみならず、MRI の造影剤や薬剤のキャリアとしての可能性もあることから、世界中で精力的に研究されている。ところが、ナノ磁性体の発熱能力は、磁性体の濃度と磁場強度に強く依存する。生体内でのナノ粒子の濃度を正確にコントロールすることは難しいため、磁性ナノ粒子を磁気温熱療法の発熱体として用いる場合、患部の温度を非侵襲的に制御することは極めて難しい。一方で、病気や怪我の治療用に体内に埋め込むインプラント型の金属製の治療器具は数多く存在する。インプラント型の治療器具は、一般に目に見える大きさであり、埋め込む場所や数は治療方針に従い、正確に制御されている。がん治療に用いられている金属製のインプラント器具を磁気温熱療法の発熱体として用いることができれば、外部から磁場を印加するだけの非侵襲的な治療となる。そこで、本研究では、前立腺がん治療に用いられている永久挿入密封小線源に着目した。

2. 研究の目的

永久挿入密封小線源療法は、前立腺がんの根治術の中でも治療成績が摘除術と遜色がなく、入院期間が短く、低侵襲的であることから、治療を受ける患者の数が加速度的に増えている。この治療法では、前立腺全体に放射線が均等に行きわたるよう 40~80 本の線源が挿入される。本研究では、この線源を磁気温熱療法の発熱体としても利用する。治療に必要な措置は外部からの磁場照射のみで、磁場自体は人体への影響は全く無く、一度の施術で 2 通りの治療が可能となる画期的なアイデアである。前立腺の加温の場合は、尿道や直腸の温度を直接モニターでき非常に低侵襲で温度が制御可能な点も磁気温熱療法に有利である。放射線療法と温熱療法は時間をあけて併用してもそれぞれの治療を単独で行った場合よりも治療効果が高くなるが、同時併用するとより相乗効果が高くなる事が報告されている。密封小線源を局所温熱療法の発熱体として利用すれば、まさに放射線療法と温熱療法の同時併用となり治癒率の向上が見込まれる。また、小線源療法の成績の芳しくなかった患者に局所温熱療法を実施することも可能で、内分泌療法や化学療法と併用する治療法も提案できる。

小線源はヨウ素 125 を化学的に結合させた Ag 細線を純 Ti カプセルで包んだ針状でそのサイズは 0.8 mm ϕ \times 4.5 mm である。小線源と同じサイズの純 Ti 針をでんぷんゲル中に小線源治療法とほぼ同じ密度 (2 本/mL) で挿入し、高周波磁場 (900 kHz, 40 Oe-rms) を印加するとよく発熱することを確かめて

いる。

そこで、本研究の第一の目的は、放熱効果の大きい生体内での発熱特性を調査し、局所温熱療法に適した磁場強度を見極めることと、密封小線源療法による発熱分布を調査し、前立腺全体が均等に加温される磁場強度や時間を検討することにある。そのために、

- (1) 前立腺がん発症マウスを用いた生体内での小線源の発熱体の発熱特性の評価
- (2) 密封小線源の発熱分布の評価
- (3) 臨床治療に供せられる大型磁場発生装置の設計

を行い、臨床応用に向けた基礎データを積み重ねる。

第二の目的は、磁気温熱療法専用の発熱素子を開発することを掲げる。放射線量計算プログラムと経直腸超音波ガイド下での小線源挿入アプリケーションを使用することにより、最適配置に小線源を挿入する技術が確立している。この技術は小線源のみならず、磁気温熱療法用に開発した発熱体の挿入にも利用できる。本申請では、

- (4) 小線源と同じサイズの磁気温熱療法に適した発熱素子の開発
- (5) 磁場強度に依存しない自己温度制御型発熱体の開発

も行う。この発熱体は放射線を出さないため、強度変調放射線療法など外部照射療法や内分泌療法、化学療法などの併用も可能となり、併用効果による治療成績の向上が期待されるとともに患者の治療への選択肢を広げることにもつながると考えている。

3. 研究の方法

目的に掲げた5つの項目を達成するために以下に記す研究を行った。

- (1) 前立腺がん発症マウスを用いた生体内での小線源の発熱体の発熱特性の評価

皮下に前立腺がん (UD145 株) を発症させたヌードマウスの腫瘍部に密封小線源のコールドダミーとして小線源と同サイズ (0.8 mm ϕ \times 4.5 mm) の Ti 針を腫瘍 1mL 当たり 1 本から 2 本となるように挿入し、990 kHz, 50 Oe-rms の交流磁場を印加した。磁場印加中の腫瘍内部、腹部表皮または直腸の温度を光ファイバー温度計でモニターし、体表全体の温度分布を赤外線サーモメータで観測した。また、磁場照射直後および 24 時間後の血中の熱ショックタンパク質 (HSP70) の濃度も測定した。

- (2) 密封小線源の発熱分布の評価

前立腺の比熱 (3.8 kJ/kgK) と同じ程度となるように濃度を調整したポリアクリルアミドゲル (10 w%) を前立腺ファントムとし、Ti 針を挿入し、交流磁場印加中のファントム内の温度分布を調査した。

- (3) 臨床治療に供せられる大型磁場発生装置

の設計

人体が入るサイズのソレノイドコイルや、磁性体をコアに挿入したヘルムホルツコイルを作製し、その電磁気特性を評価した。また、電磁場シミュレータにより実際に作製したコイルにより発生する空間磁場を再現し、シミュレータを用いたコイルの設計も行った。

- (4) 小線源と同じサイズの磁気温熱療法に適した発熱素子の開発

磁性体でもあり電導体でもあるため、非常に優れた発熱特性を示す鉄とキュリー温度が体温付近にあり、キュリー温度付近で急激に磁化を失う $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ の交流磁場中での発熱特性を評価した。

- (5) 磁場強度に依存しない自己温度制御型発熱体の開発

(4) で作製した $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ を球状に加工し、様々な磁場強度での発熱特性の評価を行った。

4. 研究成果

3の研究の方法で示した5項目の結果を以下に示す。

- (1) 前立腺がん発症マウスを用いた生体内での小線源の発熱体の発熱特性の評価

実験のセットアップを図1に示す。また、990 kHz, 50 Oe-rms の磁場印加中の前立腺腫瘍内部と腹部、コイル内壁、室温を光ファイバー温度計で測定した一例を図2に示す。図2を見れば明らかなように、Ti 針を挿入した腫瘍内部の温度は、磁場印加直後に急激に上昇し、30 分程度で温熱療法温度である 42.5°C に達しているのに対し、腹部の温度は最高でも 37.9°C までしか上昇していない。したがって、腫瘍 1mL に対して Ti 針を 1 本挿入した場合には、990 kHz の交流磁場では、50 Oe-rms の磁場強度で生体内でも十分に加温できることがわかった。図3にはサーモグラフで観測したマウス全体の体表の温度分布を示す。マウス全体的にわずかな体温の上

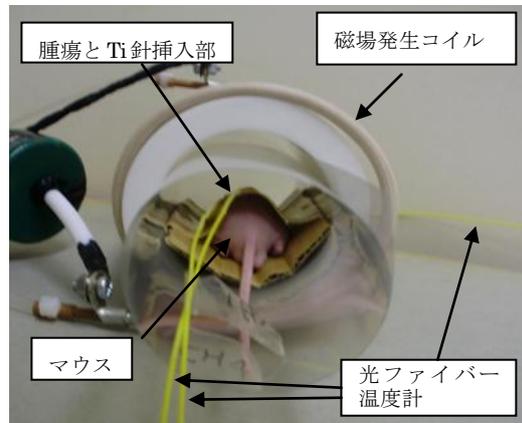


図1 前立腺がん Ti 針を挿入したマウスの温度測定の実験配置図

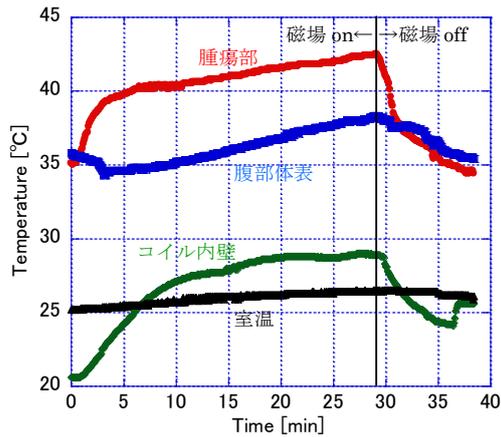


図2 990 kHz, 50 Oe-rms の磁場印加中のマウスの腫瘍部および腹部体表とコイル内壁、室温の変化

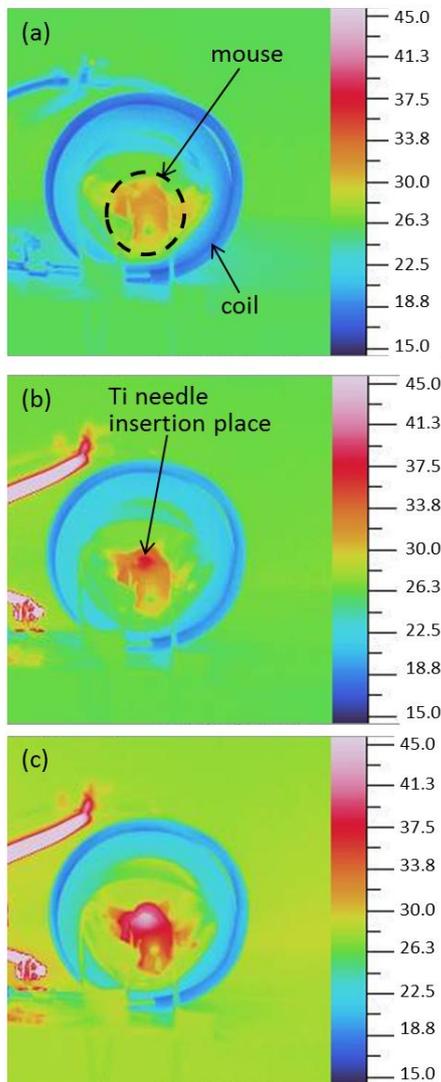


図3 サーモメータで観測したマウス体表の温度分布の変化(a)磁場印加前(b)印加5分後(c)印加30分後 カラーバーの横の数値は色に対応する温度を意味する

昇が観測されるものの、正常組織にダメージを与えるような温度には達せず、Ti 針を埋め込んだ腫瘍部のみが局所的に加温されている様子がわかる。これらの結果から前立腺がん治療に用いられる密封小線源は、磁気温熱療法用の発熱体としても十分機能し、生体内であっても腫瘍部を局所的に加温できることを実証できた。このことは、密封小線源を用いた局所放射線治療と局所温熱治療の同時併用療法が成立することを意味し、より治療効果の高い前立腺がん治療の可能性を示したことになる。

また、マウス血中の HSP-70 濃度は、磁場を 30 分照射しその直後に採血した場合は 0.0523 ng/mL と、コントロール (0.0500 ng/mL) とほぼ同じ値であったが、24 時間後に採血した場合は 0.0646~0.0969 ng/mL となり、上昇することがわかった。これに対し、60 分磁場を照射した場合は、直後の採血でも 0.0800 ng/mL と高い濃度で検出され、24 時間後では 0.0931 ng/mL へ上昇した。したがって、小線源を用いる磁気温熱療法によってもがん細胞の破壊と抗腫瘍免疫を誘発できることが確認できた。

(2) 密封小線源の発熱分布の評価

交流磁場中で測定できる温度計は限られており、また、温度計を用いると発熱体近傍の温度分布を詳細に知ることができない。サーモメータは温度分布の詳細を観測することができるが、観測しているのは物体の表面温度で、物体内部の温度分布を評価することはできない。そこで、温度に応じて色が変化するインジケータを利用して、1 MHz, 50 Oe-rms で Ti 針の近傍の温度分布を評価した結果を図4に示す。図4は直径 38 mm 高さ 52 mm のポリアクリルアミドゲル(前立腺ファントム)の高さ方向の中央部に温度インジ

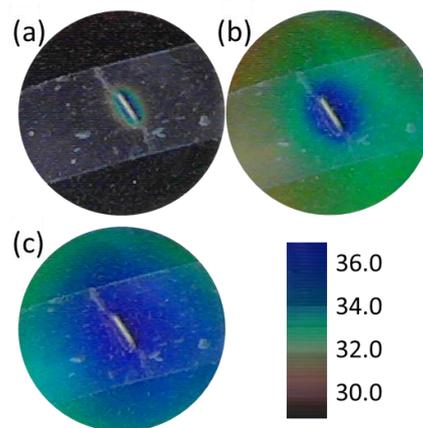


図4 Ti 針を発熱体として用いて、交流磁場を印加した場合の前立腺ファントム内の温度分布の変化(a)印加 21 秒後(b)印加 8 分後(c)印加約 18 分後 右下は色と温度対応を示している

ケータと Ti 針を 1 本配置し上部から熱の広がりを観測したものである。インジケータの温度範囲の都合で、ポリアクリルアミドゲル周囲には 25°C 水を循環させて一定温に保持した。Ti 針の軸方向にも径方向にも熱が広がっており、磁場印加 18 分後には、半径 10 mm のエリア内の温度が周辺温度(25°C)よりも 10°C 程度以上加温されていることがわかる。

また、20 mL (36 mm φ×20 mm) のファントムに Ti 針を均等に 40 本配置し、外周部に 36°C の水を循環させた状態で 990 kHz, 40 Oe-rms の磁場を印加した場合、光ファイバ温度計でファントム内 4 カ所の温度を観測したところ、直径 28mm 以内のエリアは 10 分程度で 42.5°C 以上に保つことができる一方で、周辺部は 38°C 以上にはならないことも明らかにした。このことは前立腺内部の広い範囲を治療効果のある温度に保つことができ、かつ周辺部へは熱的ダメージを与えない状態を再現可能であることを意味している。

(3) 臨床治療に供せられる大型磁場発生装置の設計

人体の入る直径 60 cm のコイル作製し、インピーダンス、抵抗、インダクタンスなどの電気特性を評価した結果、コイル中心部に 1 MHz, 50 Oe-rms の磁場を発生させるには、コイルの巻き数を 4 ターンとすると最も電力損失の少なく効率が良いことがわかった。しかし、このコイルを用いても 50 Oe-rms の磁場を発生させるには 600 A-rms の電流が必要であり、空間に漏れる磁場も強く、周囲の電子機器に悪影響をもたらす可能性があることがわかった。漏洩磁場を防ぎ、効率よく磁場を発生させるためにフェライトコアを用いた磁気回路を作製し、コアのギャップ間に磁場を発生させる装置を開発した。この磁気回路を用いれば、無視できる程度の漏洩磁場しか発生させずに、1/3 程度の電流で所定の磁場を作ることができた。しかし、フェライトコア自体も発熱するために、今後はコア材を検討する必要がある。

(4) 小線源と同じサイズの磁気温熱療法に適した発熱素子の開発

鉄針は磁性体でかつ伝導体の性質を持つため、交流磁場中で非常に効率よく発熱することがわかった。しかし、磁場の向きに対する発熱の依存性が極めて強く、生体内で複数の鉄針の向きを揃え、同じ温度に保つことは困難であると判断した。一方、キュリー温度を体温程度に設定することが可能な $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ (LSMC ペロブスカイト) を発熱体として用いると、キュリー温度以上に発熱体の温度は上がらないため、図 5 に示すように、交流磁場を印加し続けても Cu 組成 x に応じたキュリー温度で周囲の温度を一定に保つことが可能であることがわかった。このことは、温度をモニタリングし

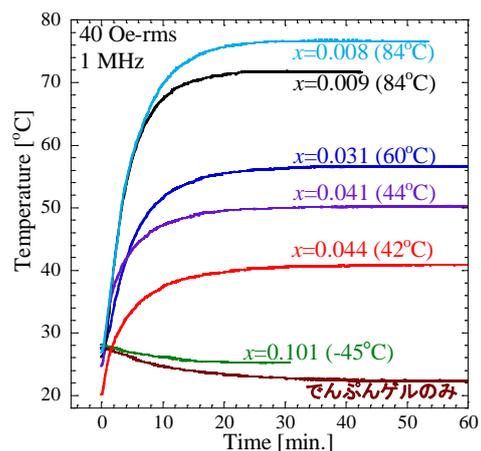


図 5 1 mL のでんぷんゲルに 0.1 g (4×5×1 mm) の $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ を挿入し、1 MHz, 40 Oe-rms の交流磁場を印加した場合のでんぷんゲルの温度変化。括弧内の温度はキュリー温度を意味する。

なくても腫瘍部の温度を一定にすることができることを意味しており、磁気温熱療法における発熱体として非常に優れていることがわかった。しかし、磁性体であるために針状にすると、磁場に対する針の向きに応じて発熱特性が変わってしまう。したがって、鉄と同様に複数の発熱体を同時に同じ温度に保つことは難しいと考えられる。

(5) 磁場強度に依存しない自己温度制御型発熱体の開発

交流磁場中で温度がキュリー温度に保たれる自己温度制御性を示す LSMC ペロブスカイトを磁場の向き依存性が無くなるように球形に加工する技術を開発し、交流磁場中

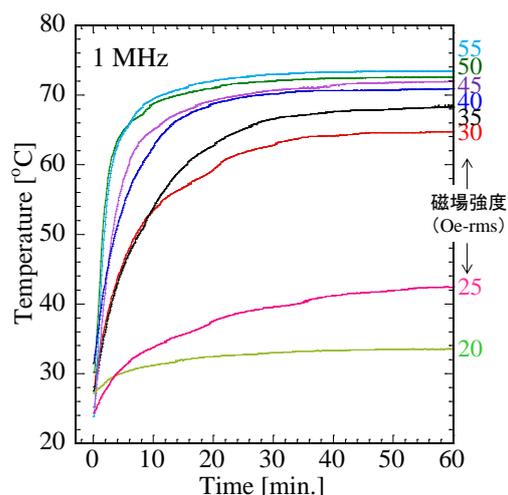


図 6 1 mL のでんぷんゲルに 0.1 g (9 粒) の $\text{La}_{0.666}\text{Sr}_{0.373}\text{Mn}_{0.943}\text{Cu}_{0.018}\text{O}_3$ を分散させ、様々な磁場強度で 1 MHz の交流磁場を印加した場合のでんぷんゲルの温度変化。

での発熱評価を行った。一例として、平均粒径 2.4 mm の $\text{La}_{0.666}\text{Sr}_{0.373}\text{Mn}_{0.943}\text{Cu}_{0.018}\text{O}_3$ を 9 粒 (約 0.1 g) 腫瘍に模した 1 mL のでんぶんゲル中に分散させ、様々な強度の 1 MHz の交流磁場を印加した場合のでんぶんゲルの温度変化を図 6 に示す。40 Oe-rms 以上の磁場強度であれば一定になる温度がほとんど変化しないことがわかる。体内の広い範囲に一定の磁場強度の交流磁場を発生させることは非常に難しいため、LSMC ペロブスカイト球の磁場の向きにも強度にも発熱特性が依存しないというこの性質は、磁気温熱療法の臨床応用に向けた特筆すべき利点と言える。低侵襲的に体内に挿入するには、1 mm 以下の発熱体を合成する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

1. “前立腺がんの治療用密封小線源を磁気ハイパーサーミア発熱体として併用する可能性の検証”、吉岡朋宏、中川貴、堀木麻由美、清野智史、山本孝夫、権藤立男、橋本剛、大堀理、阿部正紀、*J. Magn. Soc. Jpn.*, 35(3), (2011) 330-333. (査読有)
(平成 23 年磁気学会論文賞受賞論文)
2. “磁気ハイパーサーミア用自己温度制御発熱体としての LSMC ペロブスカイト焼結体の作製と交流磁場中での発熱特性評価”、堀木麻由美、中川貴、吉岡朋宏、清野智史、山本孝夫、阿部正紀、*J. Magn. Soc. Jpn.*, 35(1), (2011) 22-26. (査読有)
3. “磁気ビーズのバイオメディカル応用”、中川貴、清野智史、山本孝夫、阿部正紀、*低温工学*: Vol.45 No.10 (2010) 436-443. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

1. 堀木麻由美 中川貴 清野智史 山本孝夫、 $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ ペロブスカイト球の合成と交流磁場中での発熱特性評価”、第 108 回粉体粉末冶金協会 (2011 年 10 月 26 日~28 日、大阪大学)
2. Nakagawa, T.; Yoshioka, T.; Horiki, M.; Seino, S.; Yamamoto, T. A.; Abe, M.; Gondo, T.; Hashimoto, T.; Tachibana, M.; Ohori, M.、
“Hyperthermic *in vivo* experiments using Ti needles as magnetic induction heating mediators”、INTERMAG 2011 Conference (Apr. 25-29, 2011, Taipei, Taiwan)
3. 権藤立男、大堀理、中川貴、橋本剛、秦野直、橋政昭、“密封小線源治療用チタンを用いた新しい前立腺磁気温熱治療の開発”、第 69 回日本癌学会学術総会

(2010 年 9 月 22-24 日、大阪国際会議場)

4. 中川貴、吉岡朋宏、堀木麻由美、清野智史、山本孝夫、権藤立男、橋本剛、橋政昭、大堀理、川島啓、多田大、半田宏、阿部正紀、“前立腺がん治療用密封小線源の磁気ハイパーサーミアへの応用”、第 34 回日本磁気学会学術講演会 (2010 年 9 月 4 日~7 日、つくば国際会議場)
5. Takashi Nakagawa, Masaru Tada, Tomoaki Ueda, Masanori Abe, Hiroshi Handa, Makoto Ohori、“Development of various types of heating mediators for anti-cancer hyperthermia”、第 33 回日本磁気学会学術講演会 (2009 年 9 月 12 日-15 日、長崎大学)
6. 中川貴、川島啓、多田大、上田智章、半田宏、阿部正紀、大堀理、橋政昭、清野智史、山本孝夫、“密封小線源を磁気ハイパーサーミア発熱体に用いる前立腺がん治療法の開発”、日本ハイパーサーミア学会 第 26 回大会 (2009 年 9 月 11-12 日、千葉大学)

[その他]

<http://www.mit.eng.osaka-u.ac.jp/mt2/yamamotolab.html>

6. 研究組織

中川 貴 (NAKAGAWA TAKASHI)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：70273589

(2) 研究分担者

橋 政昭 (TACHIBANA MASA AKI)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：70129526

大堀 理 (OOHORI MAKOTO)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：50203930

半田 宏 (HANDA HIROSHI)
東京工業大学・統合研究院・教授
研究者番号：80107432

上田 智章 (UEDA TOMOAKI)
東京工業大学・統合研究院・特任教授
研究者番号：50456258

山本 孝夫 (YAMAMOTO TAKAO)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：00174798

清野 智史 (SEINO SATOSHI)
大阪大学・大学院工学研究科・講師
研究者番号：90432517