

## 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25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22591429

研究課題名（和文）

陽性荷電マグネトリポソームを用いた乳癌・甲状腺癌温熱治療至適条件の開発

研究課題名（英文）

Development of hyperthermia using magnetic cationic liposome for refractory breast cancer and thyroid cancer

研究代表者

今井 常夫 (IMAI TSUNEO)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80252245

研究成果の概要（和文）：陽性荷電マグネトリポソーム（MCL）と交番磁場照射を用いた温熱治療の第I相試験を実施した。種々の治療に抵抗性の乳癌、甲状腺癌、軟部肉腫、舌癌を対象とした。最初の3名には5mg/bodyのMCLを再発病巣に局所注射し皮膚表面温度が43度となるよう30分間交番磁場照射した。次の3名には50mg/bodyのMCLを投与し同様に温熱治療を行った。すべての症例において有害事象を認めなかった。治療後2週目に行った生検では腫瘍の壊死などのさまざまな効果が確認されたが、全身的な効果を認めた症例はなかった。

研究成果の概要（英文）：A phase I study of hyperthermia using magnetic cationic liposome (MCL) and alternate magnetic field was conducted. Patients with refractory breast cancer, thyroid cancer, soft tissue sarcoma, and tongue cancer were enrolled. MCL (5mg/body) was locally injected to the recurrence site and alternate magnetic field was irradiated for 30 minutes to keep the temperature of the skin at 43 degree Celsius in the first 3 patients. MCL (50mg/body) was given and hyperthermia was conducted in the same manner in the next 3 patients. No adverse event was observed in all patients. The pathological examination 2 weeks after hyperthermia showed various local effects such as tumor necrosis, but there was no systemic benefit.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：乳癌・内分泌外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、外科学一般

キーワード：マグネトリポソーム、温熱療法、陽性荷電、交番磁場照射、乳癌、甲状腺癌、第I相臨床試験

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 腫瘍細胞は42.5℃以上に加温すると殺傷され腫瘍組織は正常組織に比べて熱に弱いという性質があるが、いまだ温熱療法は外科手術、化学療法、放射線療法に代わるほど

の強力な悪性腫瘍治療法にはなっていない。その一因は、腫瘍組織だけを自在に加温する技術が開発されていないことがある。

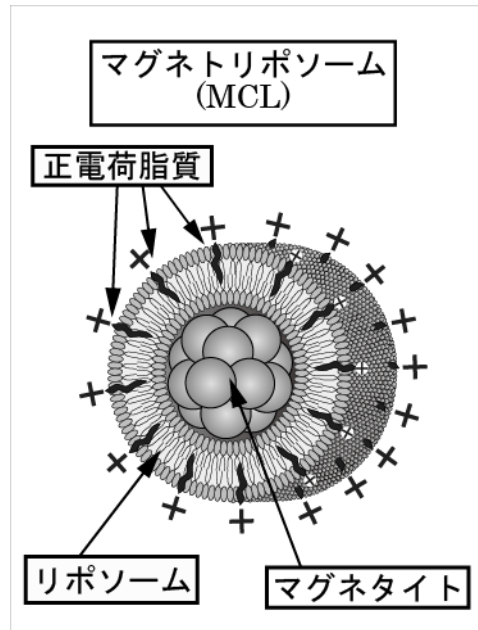
(2) 鉄の微粒子であるマグネタイトに交番

磁場を照射すると発熱する性質がある。この性質を利用するため、マグネタイトを脂質であるリポソームで包んだナノ微粒子の表面を陽性荷電にした製剤（マグネトリポソーム：Magnetite Cationic Liposome：MCLと略）を腫瘍組織に局所注射し、腫瘍細胞内に鉄を取り込ませ、交番磁場を照射し腫瘍特異的に加温する温熱免疫治療法を研究分担者の小林猛ら（中部大学）と開発してきた。

(3) 従来から行われている温熱療法では腫瘍のみならず正常組織も同様に加温される。経皮的ラジオ波焼灼治療（RFA）は乳癌や肝癌ですでに臨床応用されている温熱治療である。RFAは腫瘍組織を100℃程度に加温し、腫瘍細胞を完全に壊死に陥らせるが、100℃という高温のため副損傷も起こりうる。しかし加温する温度が高いほど腫瘍細胞が死にやすいことは自明である。したがって、正常組織が加温されずに腫瘍組織だけを特異的に加温することができれば、どのような種類の固形腫瘍であっても死滅させることが可能である。腫瘍特異的に加温するための方策としてMCLと交番磁場照射を組み合わせた治療法の至適条件を開発し臨床応用に結びつけることを目標とした。

## 2. 研究の目的

- (1) MCLを用いた癌温熱治療至適条件の開発を行う。
- (2) MCLを用いた癌温熱治療の安全性と有効性の検証を行う。



## 3. 研究の方法

- (1) 名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科、皮膚科、整形外科、耳鼻咽喉科、

口腔外科の5つの診療科で、「皮下再発腫瘍を対象とした陽性荷電マグネトリポソームと交番磁場発生装置を用いた温熱免疫療法第I相臨床試験」の課題名で名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を受け臨床試験を開始した。対象疾患は標準的治療に抵抗性の皮下再発を来した乳癌、軟部悪性腫瘍、頭頸部悪性腫瘍、口腔悪性腫瘍、皮膚悪性腫瘍とした。主要エンドポイントはDLT及びその他の有害事象の有無と程度の評価とし、副次エンドポイントを局所における腫瘍縮小効果および全身効果、無増悪生存期間、全生存期間とした。



## 4. 研究成果

- (1) 甲状腺癌3例、乳癌1例、舌癌1例、軟部悪性腫瘍1例の6例に温熱免疫治療を実施した。MCLは80mg/mlの濃度で、レベル1としてMCL5mg/bodyを3例に投与し交番磁場照射による温熱免疫治療を直後と24時間後の2回、表面皮膚温が43度程度となるようおのおの30分間実施した。すべての症例で腫瘍直上の皮膚温度が43度

陽性荷電マグネトリポソーム（MCL）局所投与2時間後、24時間後の2回、局所への交番磁場照射30分表面皮膚温が43℃となるように調節。各群3例。

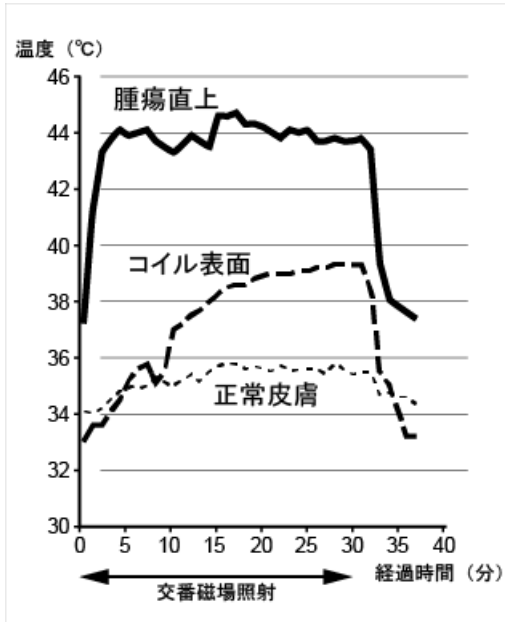
MCL（80mg/ml溶液）投与量：8mg/cm<sup>3</sup>腫瘍体積

投与レベル	MCL	（腫瘍体積）	MCL溶液
-1	2 mg/body	(0.25 cm <sup>3</sup> )	0.025 ml
1	5 mg/body	(0.6 cm <sup>3</sup> )	0.06 ml
2	50 mg/body	(6.3 cm <sup>3</sup> )	0.625 ml
3	200 mg/body	(25.0 cm <sup>3</sup> )	2.5 ml

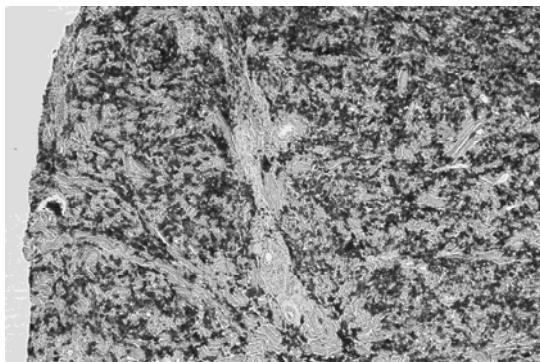
MCL投与後2週間まで有害事象観察、肉眼的縮小効果判定

MCL投与2週後、測定病変を局所麻酔下に切除、もしくは針生検組織学的効果判定

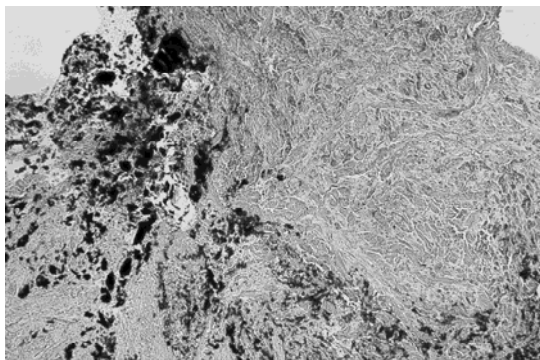
程度に上昇したことを確認できた。注射後から2週間まで有害事象の発生を注意深く観察した。2週間後に局所の組織生検を行い、病理学的に治療効果の判定を行った。レベル1が安全に行われたことを効果安全性委員会で確認の後、レベル2としてMCL50mg/bodyを3例に局所投与し、同様に温熱免疫療法を2回実施、有害事象の観察と生検を行った。



(2) MCL局所投与直後に撮影した単純CTでMCLが腫瘍内に存在することを確認した。全例において交番磁場照射により表面皮膚温は上昇したが、病変の装置からの距離によ



Grade 2aの効果。MCLの鉄が組織内に残っている(黒い部分)



明らかな癌巣が残る(MCLがない部分:右上)

て温度上昇のスピード、交番磁場の強さが異なった。レベル1の3例、レベル2の3例とも、MCL投与および交番磁場照射による全身の有害事象は認めなかった。

2週間後に行った生検の結果、一番効果が高かった症例では、乳癌の組織学的効果判定基準のGrade2aという高度の効果(約3分の2以上の癌細胞に高度の変化が認められるが、明らかな癌巣が残っているもの)が得られた。病理学的検討の結果、MCLが分布している部位には温熱効果が認められるものの、MCLが分布していない部位では効果が悪く、MCLの投与方法を工夫する課題が判明した。

### 症例のまとめ

レベル	癌腫	年・性	部位	効果	有害事象
1	甲状腺乳頭癌	79 F	前頸部	1a	なし
1	乳癌	59 F	側胸部	2a	なし
1	甲状腺乳頭癌	45 F	左前腕	0	なし
2	舌癌	34 M	左頸部	0	なし
2	軟部肉腫	32 F	足底	1b	なし
			右膝	1b	
2	甲状腺濾胞癌	55 M	後頭部	1a	なし
			右頸部(中心)	3	
			右頸部(辺縁)	1a	

### (3) エンドポイントに対する評価

主要エンドポイント：DLT及びその他の有害事象の有無と程度の評価

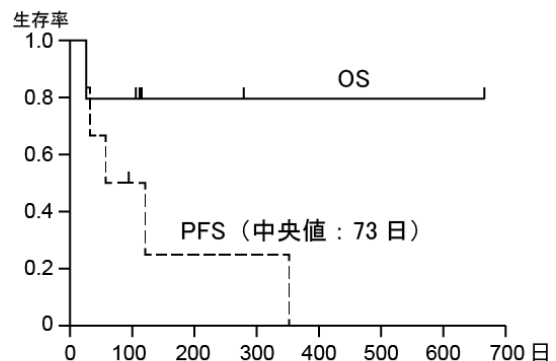
レベル2(MCLとして50mg/body)までDLTは発生しなかった。レベル1、2では有意な有害事象の発生は確認されなかった。

副次エンドポイント：局所における腫瘍縮小効果および全身効果、無増悪生存期間、全生存期間

局所における腫瘍縮小効果：治療対象腫瘍は2週目に切除しているので評価できなかったが、2週以内では6例ともNCであった。

全身効果：明らかでは無かった。無増悪生存期間の中央値は73日だった。

### 全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)



種々の治療に抵抗性で全身状態が悪い症例

においても、本治療は特に全身の有害事象なく実施できた。基礎研究として当初計画した動物を用いた至適条件の開発は期待した成果が得られなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

- ① Ito A, Yamaguchi M, Okamoto N, Sanematsu Y, Kawabe Y, Wakamatsu K, Ito S, Honda H, Kobayashi T, Nakayama E, Tamura Y, Okura M, Yamashita T, Jimbow K, Kamihira M. T-cell receptor repertoires of tumor-infiltrating lymphocytes after hyperthermia using functionalized magnetite nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print] 査読有
- ② Uchida H, Imai T, Kikumori T, Hayashi H, Sato S, Noda S, Idota A, Kiuchi T. Long-term results of surgery for recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery Today* 2012 October 10. on line DOI 10.1007/s00595-012-0353-z 査読有
- ③ 今井常夫、菊森豊根、内田大樹、林裕倫、佐藤成憲、武内大、都島由紀子、再発甲状腺分化癌に対する外科治療 教室の成績・具体例提示、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌、(2012) 査読有
- ④ Sahin TT, Kasuya H, Nomura N, Shikano T, Yamamura K, Gewen T, Kanzaki A, Fujii T, Sugae T, Imai T, Nomoto S, Takeda S, Sugimoto H, Kikumori T, Kodera Y, Nishiyama Y, Nakao A. Impact of novel oncolytic virus HF10 on cellular components of the tumor microenvironment in patients with recurrent breast cancer. *Cancer Gene Ther* 19: 229-237 (2012) 査読有
- ⑤ Sawaki M, Sato S, Noda S, Idota A, Uchida H, Tsunoda N, Kikumori T, Aoyama Y, Ishihara S, Itoh Y, Imai T. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *Breast Cancer On line*: DOI 10.1007/s12282-12011-10294-12281. (2012) 査読有
- ⑥ Kitagawa K, Kawada K, Morita S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, Iino S, Inden Y, Murohara T, Imai T, Ando Y. Prospective evaluation of corrected QT intervals and arrhythmias after exposure to epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil

in women with breast cancer. *Ann Oncol* 23: 743-747. (2012) 査読有

- ⑦ Matsumoto K, Yamamoto N, Hagiwara S, Saito M, Furue H, Shigetomi T, Narita Y, Mitsudo K, Tohnai I, Kobayashi T, Ueda M. Optimization of hyperthermia and dendritic cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 25(6):1525-32 (2011) 査読有
- ⑧ Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma - Results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. *World J Surg* 35(7): 1560-1566 (2011) 査読有
- ⑨ 菊森豊根、今井常夫、甲状腺未分化癌の治療の実際、外科治療、105(4):353-358 (2011) 査読無
- ⑩ Shido Y, Nishida Y, Suzuki Y, Kobayashi T, Ishiguro N. Targeted hyperthermia using magnetite cationic liposomes and an alternating magnetic field in a mouse osteosarcoma model. *J Bone Joint Surg Br* 92(4):580-5 (2010) 査読有

[学会発表] (計 20 件)

- ① 今井常夫、最新の甲状腺癌の治療、第 51 回日本臨床細胞学会秋季大会、2012 年 11 月 10 日、朱鷺メッセ (新潟)
- ② 今井常夫、甲状腺分化癌に対する外来 I-131 アブレーションの経験と結果、第 45 回日本甲状腺外科学会、2012 年 10 月 5 日、はまぎんホール (横浜)
- ③ 杉下美保子、小栗ともよ、満間綾子、今井常夫、安藤雄一、エピルビシンの薬物効果の予測因子決定のための遺伝子多型研究、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日、ロイトン札幌 (札幌)
- ④ 今井常夫、菊森豊根、内田大樹、林裕倫、佐藤成憲、再発甲状腺分化癌に対する外科治療 教室の成績・具体例提示、第 24 回日本内分泌外科学会総会、2012 年 6 月 8 日、名古屋国際会議場 (名古屋)
- ⑤ 今井常夫、菊森豊根、秋山真志、横田憲二、西田佳弘、藤本保志、山本憲幸、古江浩樹、5つの診療科合同で進めている陽性荷電マグネタイト微粒子包埋型リポソームと交番磁場発生装置を用いる温熱免疫療法、日本ハイパーサーミア学会第 28 回大会、2011 年 9 月 9 日、ウインク愛知 (名古屋)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/nyusen/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 常夫 (IMAI TSUNEO)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：80252245

(2) 研究分担者

中尾 昭公 (NAKAO AKIMASA)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：701675428 (H 2 2 年度)

小林 猛 (KOBAYASHI TAKESHI)  
中部大学・応用生物学部・教授  
研究者番号：10043324

菊森 豊根 (KIKUMORI TOYONE)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：90402635

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

秋山 真志 (AKIYMA MASASHI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：70167542

横田 憲二 (YOKOTA KENJI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20456651

西田 佳弘 (NISHIDA YOSHIHIRO)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：50332698

藤本 保志 (FUJIMOTO YASUSHI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：40344337

山本 憲幸 (YAMAMOTO NORIYUKI)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：60378156

古江 浩樹 (FURUE HIROKI)  
名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：40567012