

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282129

研究課題名(和文) センチネルリンパ節を特定する磁気プローブの開発

研究課題名(英文) Development of a magnetic probe for identifying the sentinel lymph node

研究代表者

関野 正樹 (Sekino, Masaki)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20401036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：乳がんの治療法は、病巣周囲のリンパ節への転移の有無によって変わり、転移があった場合はリンパ節も併せて切除するため、むくみ等の合併症が発生する。不必要なリンパ節切除を避けるため、がんにもっと近いリンパ節(センチネルリンパ節)を探して病理検査を行うことが求められる。本研究では、がん病巣からリンパ系へ導入した磁性流体を体外の磁気プローブによって検出し、センチネルリンパ節を特定するシステムを開発した。従来法とは異なり放射線を使わず、永久磁石と小型磁気センサから成るシンプルな構造のため、患者を対象とした臨床研究が早期に開始され、従来法に対する優位性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Treatment of breast cancer is carried out considering the occurrence of metastasis in lymph nodes. Extracting the lymph nodes for examining the metastasis causes side effects such as edema. For minimizing the invasiveness, sentinel lymph node biopsy is conducted. The sentinel lymph node refers to the first lymph node which receives lymphatic flow from the primary tumor. This lymph node is selectively extracted, and other nodes are preserved. In this study, we developed a magnetic probe system for identifying the sentinel lymph node by introducing magnetic fluid into the lymphatic system and by detecting the magnetic fluids accumulating in the sentinel lymph node. The system does not contain radioisotope, and the handheld detector is compact. Clinical trials were performed using the developed system. The results showed the advantages of this system over the existing techniques.

研究分野：生体医工学

キーワード：計測工学 磁性 電子デバイス・機器 癌 外科

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 乳がんの外科的治療においては、病巣周囲のリンパ節への転移の有無によって治療法が大きく異なり、転移がある場合には、病巣に加えてリンパ節も摘出する必要がある。リンパ節の摘出によってリンパ液の流れが阻害されると、術後に重篤なむくみ等の合併症が生じる。リンパ節転移の無い患者に不必要な摘出を行わないために、転移の有無を検査する手法が重要である。ここで、がん細胞が病巣からリンパ管を通して、初めに到達するリンパ節を、センチネルリンパ節と呼び、これを特定したうえで組織を採取し、病理学的検査を行う。センチネルリンパ節を特定するためには、がん病巣に何らかのトレーサー薬剤を投与し、リンパ管を經由してリンパ節へ集積した薬剤を体外から観察する方法が一般的である。ここから組織を摘出してがん細胞の有無を調べ、がん細胞が見出されれば他のリンパ節も摘出して検査し、そうでなければリンパ節を温存する。このような原理で、不必要なリンパ節の摘出を回避できるが、ここで重要なのは、センチネルリンパ節を特定する方法にある。

(2) 従来、トレーサー薬剤としてリンパ系に色素を流して、これを肉眼で観察する方法(色素法)が用いられてきた。この方法は簡便だが、医師の肉眼観察にもとづいた主観的な判断に依存する部分が残し、さらには深い位置にあるリンパ節の検出に課題があった。別の方法として、放射性同位体を含む薬剤をトレーサーとして利用して、放射線検出器によって体外から検出を行う方法もある。これは放射線の強度が数値で得られる点で客観性がある一方で、患者の内部被曝の問題があり、さらには検査を実施できる施設も限定される。

(3) 図 1 に示すように、トレーサー薬剤として磁性流体を利用して、それを体外の磁気プローブで検出する方法であれば、色素法と放射性薬剤法それぞれの利点を合わせ持つシステムが実現する。磁性流体としては、MRI用の造影剤として開発された薬剤フェルカルボトランが利用可能であり、これは、直径 10 nm 程度の酸化鉄微粒子を、安定化のためカルボキシデキストランでコートし、水溶液中に分散させたものである。人体へ投与したときの安全性も確立されている。

## 2. 研究の目的

(1) 開発する磁気プローブは、リング型の永久磁石と小型の磁気センサから構成される。永久磁石によって体内の磁性流体を磁化させ、そこから発生する磁場を、プローブ先端の小型磁気センサによって検出する。全体のサイズは、医師が片手で把持できる大きさに収めることが十分に可能である。

(2) 本研究では、この磁気プローブの研究開

発を行うとともに、臨床研究によって有効性を示すことを目的とした。

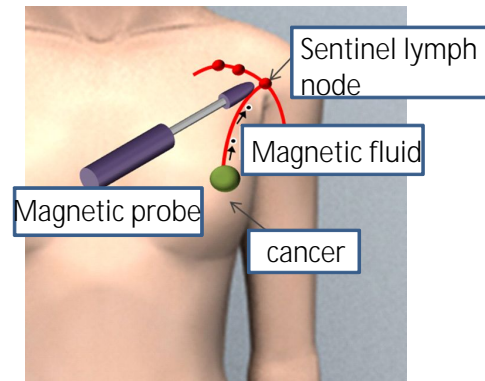


図 1 磁気プローブと磁性流体を用いたセンチネルリンパ節の同定

## 3. 研究の方法

(1) 磁気プローブのヘッドの構造としては、シャフトの先端に磁性流体が発する磁場を検出する小型センサを取り付けており、そのすぐ後ろに磁場発生源として円筒形の永久磁石を取り付けている。シャフトには非磁性の真鍮を用いて、測定への影響を避けている。磁気センサの感度方向および永久磁石の磁化方向は非磁性シャフトの軸方向と同一である。磁気プローブはヘッドから永久磁石による磁場を発生している。ヘッドが磁性流体を含むセンチネルリンパ節に近づくとき永久磁石の保磁力により磁性ナノ粒子が磁化される。磁性ナノ粒子が磁化されることで磁性ナノ粒子自体が磁場発生源とみなせる。その結果、磁性ナノ粒子によって磁気センサに加わる磁束密度が変化する。この変化を磁気センサで検出することにより磁性ナノ粒子を検知している。永久磁石の中心軸上には磁束密度がゼロとなる点が存在する。磁気センサはこの点に固定されている。これによりオフセットの影響を受けることなく増幅率を上げることが可能となり、微小な磁束密度変化を検出可能となっている。磁気センサとしてはホールセンサを用いる。

(2) 磁気プローブのヘッドを製作して、感度評価のための実験を行った。真鍮のシャフトの先に内半径 2.5mm、外半径 6.25mm、長さ 12mm のネオジム磁石とホールセンサを取り付けた。ネオジム磁石の保磁力は 976kA/m、ホールセンサの感度は 1V 駆動の時 6.5mV/mT である。まず磁束密度ゼロとなる点を探すために磁石とホールセンサとの相対位置を変化させていき、その時の出力を測定し磁束密度ゼロの点を見つけた。ホールセンサの駆動電圧は 1V、出力電圧の測定はテストを用いた。永久磁石によって作られる磁束密度ゼロの近辺での磁束密度変化は急激であるため、ホールセンサと永久磁石との間で精密な位置決めが必要となる。そのため  $\mu\text{m}$  単位の微調整が可能な専用の位置決め装置

を開発して永久磁石の位置決めを行った。この装置の仕組みは、ホールセンサが取り付けられているシャフトを固定した状態でハンドルを回すことで永久磁石が前後するようになっている。この時、レーザー変位計によってホールセンサの先端部と永久磁石の先端部との距離が測定できるようになっている。

(3) 次に、ホールセンサが磁束密度ゼロを示す位置に永久磁石を固定した。その状態で磁性流体からホールセンサまでの距離を変化させた。この時のホールセンサからの出力を測定して、数値解析の結果とも比較した。フェルカルボトランのサンプルは 2.5, 10, 20 $\mu$ L の試料を用いた。フェルカルボトランをプラスチック容器内に接着材によって固定した。ホールセンサの駆動電圧は 1V, 出力電圧の測定にはテスタを用いた。またこの実験ではホールセンサの出力をアンプで 100 倍に増幅してその出力を測定した。

(4) 続いて、臨床研究にも使用できる仕様で、磁気プローブと駆動回路の製作を行った。磁石を固定する位置は、センサの磁束密度出力がゼロとなる点とし、接着を行った後に位置決め装置から取り外した。プローブのヘッドにホールセンサを配置し、使いやすさを考えシャフトを 30 度屈曲させた。地磁気を計測するためにグリップの先端部位にもう一つのホールセンサを配置して、二つのセンサの差分をとることによって、地磁気の影響を打ち消した。磁気計測センサと地磁気キャンセルセンサは平行になるように配置した。

(5) 駆動回路では、まず磁気計測センサと地磁気キャンセルセンサからの出力をアンプで 100 倍に増幅した後、増幅率を 1~100 倍まで変化できるアンプによって差動増幅する、ローパスフィルター（カットオフ周波数 28.5Hz）を通し、A/D コンバータを通じて PC へと出力する。増幅率を変化できるアンプによって全体の増幅率を 100~10000 倍まで変化させることができる。ローパスフィルターのカットオフ周波数は 28.5Hz である。PC 上では出力の時間変化をグラフで表示するとともに音の変化によっても磁性ナノ粒子の検出を知らせるようになっている。これにより術中の医師が画面を確認することなく検出を知ることができる。音は磁気センサの出力に応じて連続パルスで出力され、音程やパルス間隔を変化させるようになっている。

(6) 乳がんの患者を対象に、開発した機器を用いてセンチネルリンパ節の同定を行った。6 例に対して実施し、平均年齢は 69.3 $\pm$ 6.7 才であった。全身麻酔導入後、フェルカルボトラン 1.6 mL と色素である 1% patent blue 3ml を乳輪下に局注した。磁性ナノ粒子と patent blue がリンパ管に流入するように数分間乳房

をマッサージした。腋窩の皮膚切開を行った後、磁気プローブを挿入してセンチネルリンパ節の探索を行った。センチネルリンパ節の同定には色素と磁性流体を併用した。摘出したリンパ節に対して、磁性流体の有無を確認するために、磁気プローブにてセンサが受ける磁束密度を測定した。またセンチネルリンパ節は 2 個以上存在することも考慮して、磁気プローブにて腋窩領域を検索し取り残しのセンチネルリンパ節がないことを確認した。摘出したセンチネルリンパ節は、最大断面で切片を作成し、癌の転移の有無を術中に迅速診断した。

#### 4. 研究成果

(1) ホールセンサの位置を磁束密度ゼロの点に固定して、磁性流体をセンサへ接近させたときの磁束密度の変化を得た。体積が増えるにつれ磁束密度が大きくなることが分かった。センサの厚みを考慮すると、結果はほぼ数値解析の結果と一致した。磁束密度 1  $\mu$ T を実用的な感度と仮定すると、磁性ナノ粒子が 2  $\mu$ L では 7mm, 5  $\mu$ L では 9 mm, 10  $\mu$ L では 11mm, 20 $\mu$ L では 15mm の距離まで検出が可能であった。

(2) 開発システムは、磁気プローブ、駆動回路、PC から構成されている。磁気プローブの永久磁石の大きさは数値解析の結果から内半径 2.5mm、外半径 6.25mm、長さ 12mm とした。グリップ部分にリセットスイッチが取り付けられている。リセットスイッチを押して出力をゼロになることで、温度変化などによるベースライン出力のドリフトをキャンセルできるようになっている。プローブは長さが約 30cm、重量は 308g である。駆動回路では、プローブの先端部に配置したホールセンサからの出力と地磁気キャンセル用にプローブの手元部分に配置したホールセンサからの出力を差動増幅し、ローパスフィルターでノイズを減らし、その出力を A/D 変換して PC に入力している。PC では画面上に出力を数値とグラフで可視化するとともに、出力に応じて周波数とピッチが異なる音が出力される。磁気センサの出力を音で示すことにより、手術中に PC の画面を見ることなく、センチネルリンパ節に集積している磁性ナノ粒子を探索できるようにした。また PC 上で増幅器の倍率を変更することができるようになっており、倍率としては 100 倍から 10000 倍まで変化させることが可能となっている。

(3) 臨床評価では磁性流体 1.6mL を乳輪下に局注した。その後の磁気プローブによるセンチネルリンパ節の位置特定では、腋窩を皮膚切開して、術野にプローブの先端部を挿入することで、センチネルリンパ節の同定を行った。センチネルリンパ節の同定後は、反応が観測されたセンチネルリンパ節を摘出した。

今回の臨床評価でセンチネルリンパ節への磁性ナノ粒子の到達が確認できたのは4例であった。磁性ナノ粒子の到達が確認できたリンパ節に対しては4例中3例磁気プローブによる検知に成功した。磁気プローブで検知できなかったリンパ節内に含まれていた磁性ナノ粒子量は1.1uL相当であったことが、後述する磁気測定から明らかになった。また、6例中1例で、センチネルリンパ節内にがん転移が認められた。がん転移が認められたセンチネルリンパ節は磁気プローブによって検知できたリンパ節に含まれていた。磁気プローブによって磁性ナノ粒子から観測された磁束密度値は、この4例において $11.3 \pm 5.3 \mu\text{T}$ であった。

(4) 本研究では、術中使用可能な磁気プローブとして常温使用可能な小型磁気センサと永久磁石を組み合わせた磁気プローブを製作した。最適な磁石とセンサとの位置関係をしらべ、この結果をもとにして磁気プローブを製作して臨床評価を行った。臨床評価では磁性ナノ粒子を含んだリンパ節を検出に成功し、摘出したリンパ節からは約 $11 \mu\text{T}$ の磁束密度が測定された。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計6件)

大橋開智, 大久保哲, 塩澤幹雄, 武井寛幸, 中川貴之, 斎藤逸郎, 日下部守昭, 関野正樹: センチネルリンパ節の探索に用いる永久磁石型磁気プローブの開発及び臨床評価. 第15回東京大学生命科学シンポジウム, 東京大学(東京都・文京区), 2015年6月27日.

大久保哲, 塩澤幹雄, 井上雄介, キムドンミン, 大崎博之, 益子裕介, 日下部守昭, 関野正樹: リンパ節探索用磁気プローブの開発及び磁性流体蓄積量の測定. 第5回低温センター研究交流会, 東京大学(東京都・文京区), 2014年2月27日.

佐伯亘平, 関野正樹, 中川貴之, 大久保哲, 槻木孝亮, 益子裕介, 前田真作, 塩澤幹雄, 西村亮平, 日下部守昭: 新規磁気プローブを用いたイヌにおけるセンチネルリンパ節検出の試み. 第87回獣医麻酔外科学会, 仙台国際センター(宮城県・仙台市), 2014年1月11日.

大久保哲, 塩澤幹雄, 井上雄介, 大崎博之, 益子裕介, 日下部守昭, 関野正樹: リンパ節特定のための磁気プローブの臨床評価. 電気学会マグネティックス/医用・生体工学合同研究会, 九州大学(福岡県・福岡市), 2013年11月29日.

大久保哲, 井上雄介, キムドンミン, 大

崎博之, 益子裕介, 塩澤幹雄, 日下部守昭, 関野正樹: リンパ節内の磁性流体を検知するための磁気プローブの開発. 電気学会基礎・材料共通部門大会, 横浜国立大学(神奈川県・横浜市), 2013年9月13日.

T. Ookubo, Y. Inoue, D. Kim, H. Ohsaki, Y. Mashiko, M. Kusakabe, and M. Sekino, "A prototype probe for detecting magnetic tracer particles in the human body," Asia-Pacific Radio Science Conference, Taipei (Taiwan), 6 September 2013.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

関野 正樹 (SEKINO, Masaki)  
東京大学・大学院工学系研究科・准教授  
研究者番号: 20401036

### (2) 研究分担者

日下部 守昭 (KUSAKABE, Moriaki)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・特任教授  
研究者番号: 60153277

塩澤 幹雄 (SHIOZAWA, Mikio)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 20364515

中川 貴之 (NAKAGAWA, Takayuki)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授  
研究者番号: 40447363

武井 寛幸 (TAKEI, Hiroyuki)  
日本医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 40261846

### (3) 連携研究者

大崎 博之 (OHSAKI, Hiroyuki)  
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授  
研究者番号: 10203754

井上 雄介 (INOUE, Yusuke)  
東北大学・加齢医学研究所・助教  
研究者番号: 80611079

金 東珉 (KIM, Dongmin)  
東京大学・大学院工学系研究科・客員研究員  
研究者番号: 30638466