

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10602

研究課題名(和文) IVR技術で磁性微粒子を癌転移巣に注入する新規温熱治療の臨床応用に向けた基礎研究

研究課題名(英文) Basic research for clinical application of new thermal therapy to inject magnetic nano-particles into cancer metastasis via IVR technology

研究代表者

河合 憲康 (Kawai, Noriyasu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20254279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マグネタイトと8-MHz のラジオ波を用いた温熱治療が様々な固形癌の転移巣治療に応用できるように、マグネタイトを標的臓器にIVR技術を用いて注入と停滞をさせる方法を開発し、その部位の温熱治療が可能か腎がんを想定して検討をした。マグネタイトとリピドール混和物を注入し、Thermotron RF-8で、同部位の温度が上昇することを確認した。通常のIVR技術でマグネタイト混和物の注入が可能であることが確認できた。IVR技術を用いた上での温熱治療までは実施できなかったが、データを総合するとIVR技術で磁性微粒子を癌転移巣に注入する新規温熱治療の臨床応用に向けた本研究の有用性が示されたと考える。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of applying thermotherapy using magnetite and 8-MHz radio waves for the treatment of metastatic lesions of various solid cancers, we developed a method of injecting and stagnating magnetite into target organs using IVR technology. And we evaluated whether hyperthermia can treat these lesion with renal cancer model. Magnetite and Lipiodol blend were injected and the temperature of the same part was confirmed to rise with Thermotron RF-8. It was confirmed that it is possible to inject magnetite blend by ordinary IVR technology. At this time, hyperthermia treatment using IVR technology could not be performed, but by summarizing the data, the utility of this research towards the clinical application of magnetic microparticles into cancer metastasis via IVR technology is shown.

研究分野：泌尿器系腫瘍

キーワード：温熱治療 磁性微粒子 交流電流 IVR

1. 研究開始当初の背景

(1) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> で表される酸化鉄は高磁性体でありマグネタイトと呼ばれる。私たちは生体適合性を向上させるため陽電化を持つ脂質で包埋した magnetic cationic liposome(MCL)を作成し、これを用いたがん温熱治療の研究を続けてきた。MCL は交流電流の照射で発熱する。交流電流で病巣を加熱するがん温熱治療器 Thermotron RF-8 とマグネタイトを併用したがん温熱治療の phase 試験を前立腺癌患者 3 名に対し実施した。治療概要は MCL を経会陰的に前立腺に注入し、交流電流を照射するものである。MCL 注入部位の温度は上昇し、有害事象は認めなかった。

(2) 本治療のポイントは MCL を効率よく標的臓器に注入して、かつ、停滞させることで、局注が基本である。しかし、局注が不可能な部位の腫瘍もあり、また、この治療を前立腺癌のみならず、他の泌尿器腫瘍への適応拡大を考えた。

2. 研究の目的

マグネタイトと 8-MHz のラジオ波を用いた温熱治療が様々な固形癌の転移巣治療に応用できるように、MCL を標的臓器に IVR 技術を用いて注入と停滞をさせる方法を開発し、その部位の温熱治療が可能か腎がんを想定して検討をした。

3. 研究の方法

3つの研究を施行した

1) 動脈塞栓術で使用する lipiodol と MCL を等量で混和した MCL 混和物を作成し、それが Thermotron RF-8 で発熱するか否かをラットを用いて検討

2) 腎細胞がんを想定した腎に IVR 手技で MCL 混和物を注入かつ停滞させることができるか否かをミニプタを用いて検討。

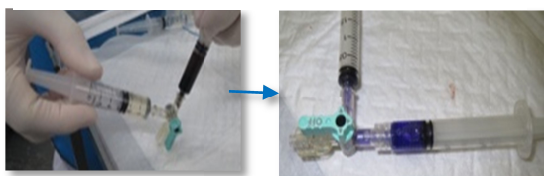
3) ウサギを用いた IVR+交番磁場照射による温熱治療

4. 研究成果

1) 動脈塞栓術で使用する lipiodol と MCL を等量で混和した MCL 混和物を作成し、それが Thermotron RF-8 で発熱するか否かをラットを用いて検討

(1) MCL 混和物の作成

図1:MCL とリピオドールの混和作業



MCL とリピオドールの混和は、5ml シリンジ

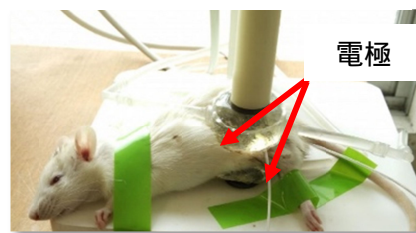
を三方活栓で 90 度に装着。一つのシリンジに MCL2ml、残りのシリンジにリピオドール 2ml を充填し、用手的に混和した(図 1)。

(2) MCL 混和物の発熱試験

RF-8 で発熱するか否かをラットを用いて検討した。

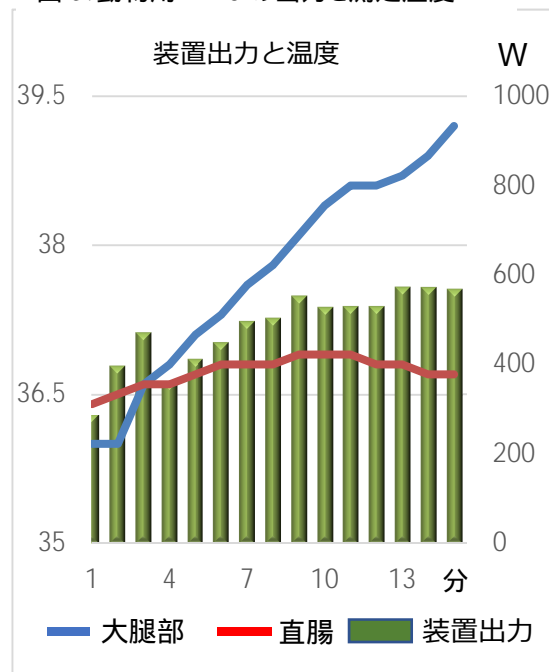
MCL 混和物 0.5ml を F344 ラットの大腿部の皮下に注入。F344 ラットはブタルによる麻酔をして側臥位とし、F344 ラットの MCL 混和物を注入した部位を挟み込むように電極を設置した。動物用 RF-8 を用いて交流電流を照射した(図 2)。

図 2:動物用 RF-8 の設置状況



温度測定用のファイバーを MCL 混和物を皮下注射した部位表面と直腸内に設置した。直腸温に注意しながら、交流電流を 400W から 600W の間で 15 分照射した。MCL 混和物皮下注入部位の温度は 15 分間で 36.0 から 39.0 まで上昇した(図 3)。

図 3:動物用 RF-8 の出力と測定温度



2) 腎細胞がんを想定した腎に IVR 手技で MCL 混和物を注入かつ停滞させることができるか否かをミニプタを用いて検討。

(1) 実験施設と使用したミニプタの概要

本学実験動物委員会に動物実験計画書の承認を受け、株式会社日本バイオリサーチセン

ター羽島研究所に委託してミニブタを用いた研究を行った。研究には動物種：ミニブタ、系統：ゲッチンゲン、性別：雄、頭数：1頭、月齢：10ヶ月、体重17Kgを用いた。

## (2) 麻酔

獣医による全身麻酔下(硫酸アトロピン 0.05 mg/kg (投与液量：0.1 mL/kg)、塩酸メドミジン 0.05 mg/kg (投与液量：0.05 mL/kg)、ミダゾラム 0.5 mg/kg (投与液量：0.1 mL/kg) を耳根部筋肉内投与し麻酔導入する。気管カテーテル挿管後、吸入麻酔器及び人工呼吸器を用いて N20:O2=1:1 の混合ガス+0.5~1.5% イソフルランの条件下で麻酔を維持)

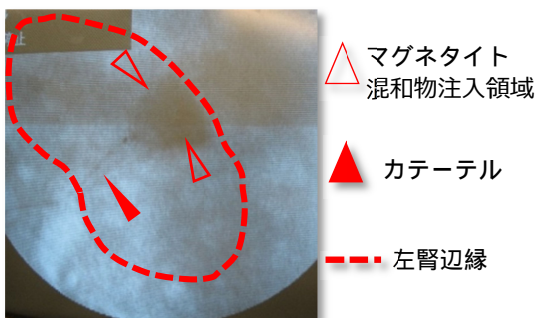
## (3) IVR 手技を用いた MCL 混和物の注入

背臥位で大腿部皮膚を切開し、大腿動脈にシースを設置。動脈造影用カテーテルを左腎動脈まで挿入し、マグネタイト混和物を 10mL 注入(図4)。留置検討試験で注入されたマグネタイトや造影剤をモニターするため、外科用 X 線テレビ装置 (DHF-105CX-PC、株式会社日立メディコ)を用いて X 線透視を実施した。30 分後まで透視画像で観察したところ、目的とした左腎上極皮質部位にマグネタイト混和物が注入され停留していることを確認した(図5)。

図4:ミニブタを用いた IVR 手技



図5:X線透視画面



## (4) 摘出した腎の評価

### 肉眼的所見

摘出した腎臓の断面では、注入した領域が、血流が遮断されており灰白色に変色していた(図6)。

### 組織学的所見

同部位の HE 染色標本では、糸球体にマグネ

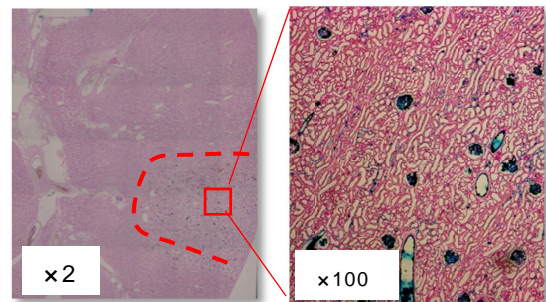
タイト混和物が存在していることを確認できた(図7)。

図6:摘出した腎の断面



△ マグネタイト混和物注入領域

図7:摘出した腎の組織標本 (HE)



----- マグネタイト混和物注入領域

## 3) ウサギを用いた IVR+交番磁場照射による温熱治療

交番磁場発生装置は小型動物用しかないため、そのなかでも大きい動物としてウサギを用いる計画であった。ネブタルを耳介静脈から注射して、背臥位で大腿部を皮膚切開し Seldinger 法を用いて動脈を穿刺した。しかし、ミニブタに比較してうさぎは小さく、最初は動脈離断が生じた。ウサギのような小型動物に用いる動脈造影カテーテルが市販されているわけではないので、通常の動脈造影カテーテルを用いて試行したが、径が不適切であった。また、本学動物実験施設の透視装置の不具合も重なった。その結果、ウサギを用いた IVR 技術を用いた脾臓への MCL の注入は行えなかった。

### (考察)

1. MCL とリピオドール混和物を注入し、Thermotron RF-8 で、同部位の温度が上昇することを確認した。通常の IVR 技術で MCL 混和物が注入が可能であることは研究期間中に確認できた。IVR 技術を用いた上での温熱治療までは実施できなかったが、データを総合すると本研究の有用性が示されたと考え

2.この方法は 1). マグネタイト混和物の注入による動脈塞栓術の作用 2). 加温による抗腫瘍効果の 2 つの作用の相乗効果が期待できると思われた。IVR を用いた選択的マグネタイト温熱治療法はマグネタイトの局注ができない腫瘍への応用できる。前立腺がんのみならず腎がんなど幅広く泌尿器系がんへの適応も期待できると思われた。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Kawai, N, Nagai, T, Iida, K, Etani, T, Hamakawa, T, Naiki, T, Ando, R, Kubota, Y, Azemoto, M, Yasui, T

Challenge to selective hyperthermia with magnetic nanoparticle using the IVR for urological cancer metastases.

第 105 回日本泌尿器科学会総会、2017 年

2. 河合憲康、下平政史、小林大地、永井 隆、田中勇太郎、飯田啓太郎、恵谷俊紀、内木 拓、安藤亮介、畦元将隆、安井 周

泌尿器系腫瘍に対する IVR を用いた選択的マグネタイト温熱治療への挑戦

第 55 回 日本癌治療学会、2017 年

3. 河合憲康、永井 隆、内木 拓、飯田啓太郎、恵谷俊紀、濱川 隆、安藤亮介、安井孝周

泌尿器系腫瘍に対する IVR を用いた選択的マグネタイト温熱治療への挑戦

日本ハイパーサーミア学会第 34 回大会、2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

河合 憲康 (KAWAI, Noriyasu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20254279

##### (2) 研究分担者

安藤 亮介 (ANDO, Ryosuke)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：30381867

戸澤 啓一 (TOZAWA, Keiichi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40264733

内木 拓 (NAIKI, Taku)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50551272

小林 大地 (KOBAYASHI, Daichi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：80570704

#### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

#### (4) 研究協力者

( )