

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09056

研究課題名(和文) 感温性磁性体を用いた癌の低侵襲的温熱療法の研究

研究課題名(英文) Self-regulating hyperthermia using thermosensitive ferromagnetic particles with a low Curie temperature

研究代表者

齊藤 元 (Saito, Hajime)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：20323149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：切除不能悪性腫瘍に対し、一定温度(キュリー点)に達すると磁性が失われ発熱が停止する感温性磁性体を開発し、体外から磁場を印加し温度測定することなく厳密な自動温度制御可能とした誘導加温方法を考案し、その実用化にむけて研究を継続している。当該研究期間では、ワイヤレス温度計測システムの精度向上を目標とし、直列連結型Pickup coilを用いることで誘導起電力計測時に初期バイアス低減が可能であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はキュリー点43℃の磁性体を用いて厳密な腫瘍内自動定温加熱を低侵襲で行える点が特色であり、当研究班で継続研究している課題である。本研究が臨床応用されれば、低侵襲治療として患者のQOL改善に大きく貢献することが期待でき、かつ外来にて何度でも治療が可能となり医療経済性にも優れ、社会に対する波及効果も大きいと思われる。当該研究期間での成果は、上記背景の実現に向けた橋渡しの基礎データとなった。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method of magnetically induced hyperthermia for malignant tumor using thermosensitive ferromagnetic particles (FMPs) with low Curie temperature (T_c : a transition point at which magnetic materials lose of its magnetic properties, which causes a cessation of current and thus heat production) enough to mediate automatic temperature control. During this research period, we aimed to improve the accuracy of the wireless temperature measurement system, and result was that initial bias was reduced by using paired-series connected pickup coils when measuring induced electromotive force. A key advantage of this hyperthermia system is that it is minimally invasive, requiring only a single injection for repeated treatments with automatic temperature control.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：温熱療法 磁性体 悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺は生命維持に必要な特殊器官である一方、他臓器の癌が血行性転移をおこす頻度も高く、その切除は呼吸機能温存と比較しトレードオフの関係となっている。そのような背景のもと、転移性肺腫瘍の予後因子については、多くのエビデンスから可能な限りの再切除が生存率向上に寄与すると言われている。しかし実臨床では多数回手術による癒着や残存肺呼吸機能低下によりリスクが高く再切除を躊躇するようなケースも多い。それら切除困難な転移性肺腫瘍に対し、ラジオ波焼灼や凍結治療が報告されているが、外科切除に比較し低侵襲ながらも出血・周囲正常組織傷害など重大な合併症の危険を有している。また治療毎に皮膚からの穿刺を毎回必要とする事も患者にとって多大な苦痛となるため、さらなる低侵襲治療の進歩が望まれる。

一方、癌細胞は正常細胞と異なり 43°C 近傍でアポトーシスが誘導され、この性質を応用し癌に対して温熱療法が行われており、保険診療でも認められている。これら温熱療法は低侵襲であるが加温方式によって各々欠点も有し、また癌細胞は 43°C の厳密な温度管理をしないと熱耐性が生じる事も知られているが、現行の方法で正確な温度管理は不十分である。そこで我々は一定の温度(キュリー点)に達すると磁性が失われ発熱が停止する感温性磁性体を開発し腫瘍内に注入、体外から磁場を印加し温度測定することなく自動温度制御可能な誘導加温方法を考案し、臨床応用を目的に研究を継続している。本研究が臨床応用されれば、低侵襲治療として患者の QOL 改善に大きく貢献することが期待できる。これまでの基礎研究では磁性体のキュリー点を腫瘍の壊死率が增大する 43°C に設計し、マウス腫瘍モデルでは本法の特徴でもある頻回誘導加温治療で有意な抗腫瘍効果を得た¹⁾。一方、本システムの問題点として磁性体の誘導加熱には工学的課題である大電流を必要とする事が臨床応用への壁となっており、いまだ小動物のみの適用にとどまり^{2,3)}、実用化にはシステムの省電力化、または発熱効率の向上が必須であった。そこで臨床応用・実用化に迫るべく、磁性体を発熱用としてではなく、温度計測用プローブとして利用する発想(国際出願番号:PCT/JP2009/050183)に至り研究を継続している⁴⁾。

2. 研究の目的

43°C にキュリー点を持つ感温性磁性体を温度計測用プローブとして利用、加熱には低出力高周波磁場でも容易に発熱する金を併用し、目標温度に達したか否かを磁性体の透磁率変化として体外からモニターするワイヤレス温度計測による低侵襲な温熱療法システムの確立を目指す。具体的には、Drive coil や Pickup coil, 磁場印可・歪検知ユニット, ロックインアンプ等の各ユニットを一体化させたワイヤレス温度計測・誘導加熱システムを構築し(図1), 金

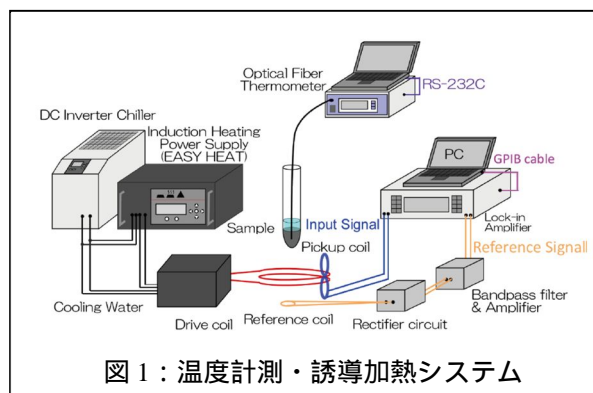


図1: 温度計測・誘導加熱システム

コート感温性磁性体 (Au coated ferromagnetic implant with low curie temperature: Au-FILCT) の有効発熱深度を検証する。なお S/N 比も 3cm 以下の条件では、18.3dB 以上であるため、信号の検出が可能であり、キュリー点に到達したか否かを電圧値から十分に判別できることが再現性をもって確認できた。しかし深度を伸長すると S/N 比は低下する一方、印加磁場高周波化によって磁束が金コート部分で消費され、磁気シールドで感温磁性体内部まで浸透せず、キュリー点前後での感温磁性体の透磁率の変化(到達温度)の検出精度が低下する課題が顕在化した。そこで本研究期間では、これらを解決すべく、Pickup coil の形状・配置などを中心に、誘導起電力計測時に初期バイアス低減が可能かを検証した。なお以下には、研究協力者である山本裕和君、加藤裕太君の当該研究期間における業績(学会発表等)を中心に転記・一部改変し、研究の方法、研究成果として記す。

3. 研究の方法

(1) 連結型 Pickup coil の 2 つのループ間距離(中心間距離)および Drive coil 中心軸からの距離についての最適解検証:
中心間距離の異なる Pickup coil を作成(図2: 15mm, 20mm, 25mm), Drive coil 中心軸から

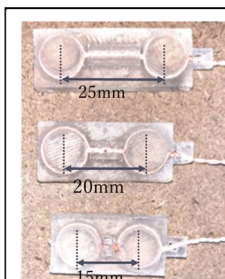


図2: 各種 Pickup coil

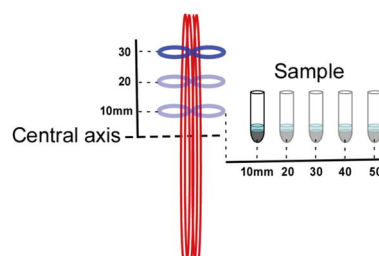


図3: Pickup coil, FLICT の配置

の距離を 10mm, 20mm, 30mm において, sample (FLICT)からの距離についても図 1 のユニットを用い電圧を測定し検証した(図 3). 具体的には大型誘導加熱電源 EKOHEAT (Ameritherm Inc., 30/100 ES CE) を用い, Drive coil に高周波電流を流し, 高周波磁場を発生させた. 誘導加熱電源は水冷式であり, 電源内部やコイル内の冷却水の温度と圧力を一定に保つため, DC Inverter Chiller (オリオン機械 (株), RKE2200B-V) を使用した. 2 つのピックアップ電圧を Circuit box 内の信号重畳回路に入力し, 印可磁束のドリフト成分を低減させた重畳電圧を Lock-in Amplifier (Signal Recovery, model 7265 DSP) にて同期計測した. さらに LabVIEW (National Instruments) により作成した自動計測プログラムにより, Lock-in Amplifier の電圧値を表示・保存した. 同時に光ファイバー温度計 (Anritsu-Meter CO., AMOTH FL-2000) により Au-FILCT の温度を計測・保存した.

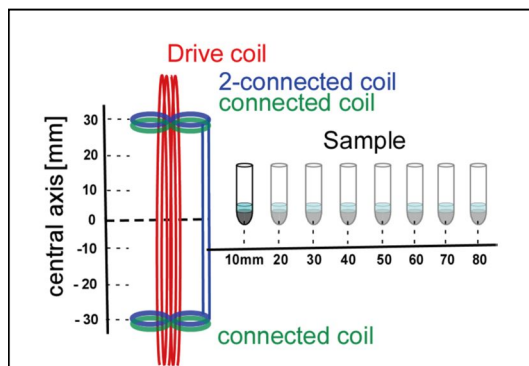


図 4 : 直列連動型 Pickup coil

(2) 上記で検証した最適の Pickup coil を用い, 新たな電圧検出向上のため, 直列連結型 Pickup coil に生じる誘導起電力を検証する(図 4). 電圧測定方法は(1)同様の手順で図 1 のユニットを用い測定する.

4. 研究成果

(1) 連結型 Pickup coil 最適解の検証:

Drive coil 中心軸から連結型 Pickup coil までの距離の検証では, Drive coil 中心軸から 30mm で最も S/N 比が高かった(図 5). また連結型 Pickup coil 中心間距離は 20mm で最も S/N 比が最も高いことが判明した. これは FLICT を Drive coil 中心軸に設置しているため, Drive coil 周辺の磁束密度変化が大きいいため, 効率よく磁束のひずみを検知できたためと思われる.

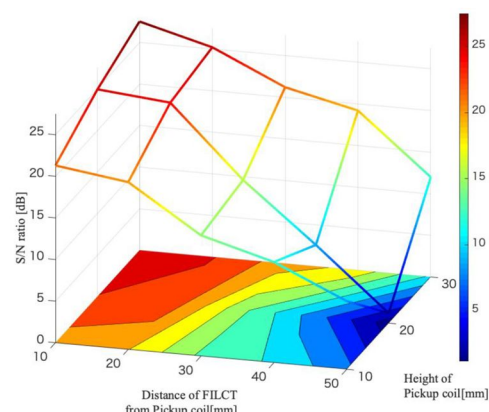


図 5 : Pickup coil と Drive coil 中心軸の距離と S/N 比

(2) 直列連結型 Pickup coil に生じる誘導起電力の検証:

中心間距離 20mm の連結型 Pickup coil を Drive coil 中心軸より 30mm の距離で直列に並ぶよう設置し(図 4), その誘導起電力を検証した(図 6). その結果, 直列連結型(赤線)は, 頭側(青線)尾側(橙色)のそれぞれの和(緑線), つまり 2 倍の誘導電圧を有することが判明した.

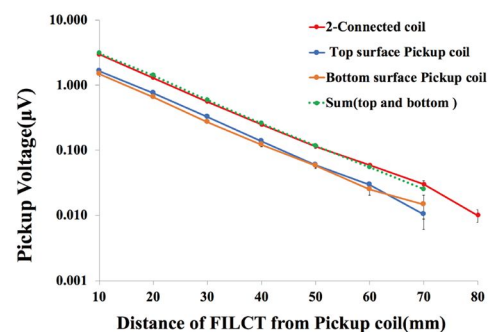


図 6 : 各種連結型 Pickup coil の誘導電圧と FLICT との距離

(3) 直列連結型 Pickup coil を用いた昇温検証:

直列型 Pickup coil から 0mm の距離に設置した FLICT の昇温経時変化を示す(図 7). 約 60 秒で FLICT はキュリー点に達したことがわかる. 一方で, FLICT の距離を延長した実験においては FLICT はキュリー点に到達できなかった.

結論:

以上より, 中心軸 20mm の直列連結型 Pickup coil を Drive coil 中心軸から 30mm の距離に設置した条件が最適であることが明らかとなり, 初期バイアス低減することができた. また連結型 Pickup coil から FLICT までの距離が離れた条件において, 温度と電圧値の関係が維持されていることが確認できた. 一方で S/N 比が改善

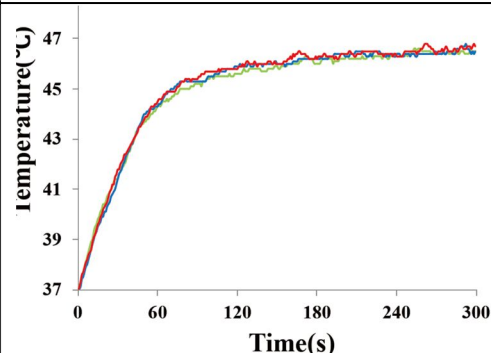


図 7 : 直列連結型 Pickup coil による誘導加熱

されたことでシステムの精度が一段階上になったことは確実であるが、最大の課題である有効治療深度の伸長には至らなかった。現在さらなる検討を加えており、それら改善点を集約し、今後本ハイパーサーミアの臨床応用に向けた橋渡し研究を継続したい。

< 引用文献 >

- 1) Saito H, Mitobe K, Ito A, Sugawara Y, Maruyama K, Minamiya Y, Motoyama S, Yoshimura N, Ogawa J: Self-regulating hyperthermia induced using thermosensitive ferromagnetic material with a low Curie temperature. *Cancer Sci.* 2008, 99:805-9.
- 2) Ito A, Saito H, Mitobe K, Minamiya Y, Takahashi N, Maruyama K, Motoyama S, Katayose Y, Ogawa J: Inhibition of heat shock protein 90 sensitizes melanoma cells to thermosensitive ferromagnetic particle-mediated hyperthermia with low Curie temperature. *Cancer Sci.* 2009, 100:558-64.
- 3) Miyagawa T, Saito H, Minamiya Y, Mitobe K, Takashima S, Takahashi N, Ito A, Imai K, Motoyama S, Ogawa J: Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature. *Int J Clin Oncol.* 2014, 19:722-30.
- 4) Miyamoto R, Saito H, Suzuki M, Yoshimura N, and Mitobe K: Accuracy improvement of low-invasive temperature measurement for hyperthermia treatment using a ferromagnetic implant with low Curie temperature. *Electronics and Communications in Japan*, 2016, 99: 55-62.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 安藝 史崇, Loi Tonthat, 齊藤 元, 吉村 昇, 水戸部 一孝	4. 巻 139
2. 論文標題 Resovistおよび感温磁性体の混物の磁気特性を利用したワイヤレス温度計測・誘導加熱システムの研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電気学会論文誌A	6. 最初と最後の頁 38-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejfms.139.38	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安藝 史崇, LOI TonThat, 齊藤 元, 山崎 清之, 水戸部 一孝
2. 発表標題 金コート感温磁性体を利用したハイパーサーミアのためのワイヤレス温度計測・自動定温加熱システムの構築
3. 学会等名 第58回日本生体医工学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 LOI TonThat, 安藝 史崇, 山本 良之, 齊藤 元, 藪上 信, 水戸部 一孝
2. 発表標題 磁気ハイパーサーミアのための感温磁性微粒子の位置・温度情報のワイヤレス検知技術に関する研究開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 裕和, 水戸部 一孝
2. 発表標題 ハイパーサーミア用ワイヤレス温度検知技術のための磁場印加検知ユニットの開発
3. 学会等名 第59回日本生体医工学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 裕太, 山本 裕和, 遠藤 綾人, 安藝 史崇, 水戸部 一孝
2. 発表標題 磁気ハイパーサーミアにおける発熱体の昇温分布特性の検討
3. 学会等名 第59回日本生体医工学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤 綾人, 山本 裕和, 加藤 裕太, 安藝 史崇, 水戸部 一孝
2. 発表標題 磁気ハイパーサーミア用自動定温加熱システムのためのHigh/Low制御の検討
3. 学会等名 第59回日本生体医工学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤 綾人, 加藤 裕太, 水戸部 一孝
2. 発表標題 水冷条件下の金コート感温磁性体を対象とした磁気ハイパーサーミア用自動定温加熱システムの検証
3. 学会等名 第60回日本生体医工学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 裕太, 遠藤 綾人, 山本 裕和, 水戸部 一孝
2. 発表標題 磁気ハイパーサーミアのための誘導加熱用周波数の違いによる昇温特性および温度分布の検討
3. 学会等名 第60回日本生体医工学大会
4. 発表年 2021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	水戸部 一孝 (MITOBE kazutaka) (60282159)	秋田大学・理工学研究科・教授 (11401)	

	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 協力者	山本 裕和 (YAMAMOTO hi rokazu)		
研究 協力者	加藤 裕太 (KATO yuta)		

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
---------	---------