

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23597

研究課題名(和文) 磁気温熱療法に向けた磁性微粒子の位置温度検知・加熱技術の研究開発

研究課題名(英文) Research and development of temperature and position detection and heating techniques for hyperthermia using magnetic particles

研究代表者

TON・THAT LOI (TON THAT, Loi)

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：90844499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、次世代のがん治療法として世界的に注目を浴びている磁気温熱療法の治療システムを構築することを目的とした。本研究を以下に示す。(1)PID制御による簡易型自動定温加熱治療システムを試作することに成功した。(2)磁場検知用8の字コイル及びその空間的直線走査を使用することで、体内に埋め込まれた磁性微粒子の簡単かつ迅速な定位法を考案した。(3)磁気温熱療法に適した高機能磁性微粒子の開発を目的とし、磁性微粒子を新たに合成し、試作した簡易型自動定温加熱治療システムを用いてその発熱特性を評価し、SQUID-VSM等でも磁性微粒子の直流・交流磁化特性も評価し、新たな知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本ではがんによって年間約37万人の尊い命が失われ、その治療技術の高度化は焦眉の急である。本研究では低コストの簡易型自動定温加熱治療システムの開発を行った。これは、磁気温熱療法の研究開発の進展に寄与し、年間約43兆円超えの医療費を削減できる可能性をもっている。また、本位置探索技術は磁気温熱療法のみならず、磁性ナノ微粒子を用いたセンチネルリンパ節生検等、他の医療分野にも活用可能であり、その波及効果は著しく広い。

研究成果の概要(英文)：This project aims to develop a treatment system for magnetic hyperthermia, which is attracting worldwide attention as a next-generation of cancer treatment method. The results of this project are shown the following. (1) We succeeded in developing a simple automatic therapeutic temperature control system using PID. (2) We proposed a simple and rapid a localization method for magnetic particles injected in tumor region by using a figure-8 coil and its spatial linear scanning. (3) To develop high-performance magnetic particles suitable for magnetic hyperthermia, we newly synthesized magnetic iron oxide (Fe₃O₄) nanoparticles, then evaluated their heating efficiency using a lab-made prototype treatment system and their AC/DC magnetization using SQUID-VSM.

研究分野：複合領域

キーワード：磁気ハイパーサーミア 磁性ナノ粒子 位置検知 温度検知 定温加熱 がん温熱療法 感温磁性体 機能性磁性ナノ粒子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

日本では癌によって年間 37 万人以上の尊い命が失われ (死因順位第 1 位)、医療費は年間 4.5 兆円を超えており、その治療技術の向上が急がれている。癌細胞は正常細胞と異なり熱感受性が高く、約 45°C に加熱されると収縮する。この特徴を利用して、近年、磁性ナノ粒子を癌部位に集積させ、体外から高周波磁場を印加することで、癌部位を局所的に加熱する磁気温熱療法 (磁気ハイパーサーミアとも呼ばれる) が国内外で注目されている。この療法は手術・化学・放射線療法に比べ侵襲性や副作用が少なく、化学放射線療法等と併用することで治療効果を増強する等の知見も報告されている。この数年間、多くの研究者が磁性ナノ粒子を研究開発 (性能向上や微細化等) しており、磁気加熱療法を始め、様々な医療分野への応用 (薬物送達や癌マーカー等) にもアプローチしている。磁気温熱療法の核心的な要素技術として①位置温度検知や送達等への応用のため高性能かつ高発熱効率を持つ磁性微粒子を始め、②磁性微粒子の患部への送達技術、③磁性微粒子の位置・温度検知技術、④患部の定温加熱技術 (励磁制御、自己温度制御発熱体) 等が挙げられる。まだ、磁気温熱治療技術は確立されたとは言えず、さらなる実用化に向けた磁気温熱治療装置の研究開発の迅速化が必要とされている。

2. 研究の目的

本研究では、がん治療応用に向けて高機能磁性微粒子を開発し、それを腫瘍に取り込ませ、その磁性微粒子の位置及び温度を検知しながら定温加熱する磁気温熱治療装置を構築することを目的とした。本研究の到達目標を以下に列記する。

- (1) 臨床応用に向けて簡易型自動定温加熱治療システムを開発する。
- (2) 体内に埋め込まれた磁性微粒子の簡単かつ迅速な定位法を開発する。
- (3) 高い発熱効率かつ高い感温性を有する機能性磁性微粒子を開発する。

3. 研究の方法

(1) 臨床応用に向けた簡易型自動定温加熱治療システムの開発

磁気温熱療法では、あまり低い温度上昇では治療効果が得られない可能性があり、過度の温度上昇では健康な組織に望ましくない損傷を引き起こす可能性がある。一般的には、50°C/min 未満に保つ必要があると言われていた。したがって、最適な加熱温度は、治療結果の重要な決定要因である。このため、本研究では、既に研究開発を実施していた要素技術 (磁性微粒子、位置探索、温度検知、加熱技術) を高度化すると共に、これらを統合した簡易型自動定温加熱治療システムの構築を最優先に行い、その性能評価を行った。

(2) 体内に埋め込まれた磁性微粒子の簡単かつ迅速な定位法の開発

腫瘍部位に注入された磁性微粒子 (治療時に体表面から視認できない) が高周波磁界励磁コイルの中心軸から外れると、磁性微粒子の発熱が低下し、また従来のワイヤレス温度測定法では精度が低下するという問題があった。これらを解決するため、励磁コイル (磁場印加用) の中に 8 の字コイル (磁場検知用) を設置し、これに生じる誘導起電力 (磁性微粒子の位置に依存する) を手がかりに、磁性微粒子を簡単かつ迅速に定位することにより前述の問題を解決する方法を開発した。

(3) 高い発熱効率かつ高い感温性を有する高機能磁性微粒子の開発

最新研究成果報告 (理論計算・シミュレーション) によると、磁気温熱療法に最適な磁性ナノ粒子のサイズは約 15nm ということである。このため、多機能型複合体マイクロ@ナノ微粒子の最適化を目的とし、様々な磁性ナノ粒子を 15nm サイズを中心に新たに合成し、その発熱特性および磁気特性を評価した。

4. 研究成果

(1) 臨床応用に向けた簡易型自動定温加熱治療システムの開発

2019 年度では高周波電源や冷却器等を導入して簡易型誘導加熱システムを試作し、in vitro (試験管内) でその妥当性を確認した。最終年度 (2020 年度) は光ファイバー温度計を利用して磁性微粒子の温度を直接測り、その情報を高周波電源へフィードバックし、PID 制御による磁性微

粒子の自動定温加熱治療システムを完成させることに成功し、*in vitro* でその有効性を証明した。現在は、臨床応用に向けた学内研究者との共同研究を通して、*in vivo* (ラット・マウス内) でも完成した治療システムの有効性を確認できる段階まで来ている。本治療システムは、磁気温熱療法の実用化に向けた基礎的および臨床的研究のために、単独で、または他の癌治療法と組み合わせ使用できると考えられる。

(2) 体内に埋め込まれた磁性微粒子の簡単かつ迅速な定位法の開発

磁場印加用励磁コイルと磁場検知用 8 の字コイルを一体化した磁場印加検知ユニットを空間的に直線走査することにより、体内に埋め込まれた磁性微粒子を低コストで簡単かつ迅速に定位できる方法を考案し、*in vitro* でその有効性を確認した。結果として、1 mm以下の分解能を有し、磁性微粒子が加熱コイルから外れた場合に迅速に位置補正を行う事ができることを証明できた。本研究成果は磁気温熱療法のみならず、磁性ナノ微粒子を用いたセンチネルリンパ節生検等にも利用でき、その波及効果は非常に広いと考えられる。

(3) 高い発熱効率かつ高い感温性を有する高機能磁性微粒子の開発

磁気温熱療法に適した高機能磁性微粒子の開発を目的とし、磁性微粒子を新たに合成し、試作した治療システムを用いてその発熱特性を評価し、SQUID-VSM 等でも磁性微粒子の直流・交流磁化特性を評価し、新たな知見が得られた。この研究において、新たに従来より 20%以上発熱効率が高い AU Coated Fe₃O₄ を見出すことができた。本研究成果は、磁気温熱療法に適した新たな機能性磁性微粒子を提示することができた。

今後では、実用化に向けて試作した簡易型自動定温加熱治療システムの性能を高めると共に、既に研究開発を実施していた要素技術を用いて、動物実験で評価する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tonthat Loi, Takahashi Shunosuke, Onodera Hidehiko, Okita Kazuhiko, Yabukami Shin, Yokota Kotone, Furuya Maiko, Kanetaka Hiroyasu, Miura Yoshinori, Takahashi Hideki, Watanabe Yoshihiko, Akiyama Ritsuko	4. 巻 9
2. 論文標題 A simple and rapid detection system for oral bacteria in liquid phase for point-of-care diagnostics using magnetic nanoparticles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 125325 ~ 125325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5130437	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 -

1. 著者名 工藤 春陽、植竹 宏明、小野寺 英彦、トンタット ロイ、沖田 和彦、藪上 信、早坂 淳一、荒井 賢一	4. 巻 4
2. 論文標題 フリップチップボンディングによる高周波駆動薄膜磁界センサモジュール	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本磁気学会論文特集号	6. 最初と最後の頁 32 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20819/msj.tmsj.20TR417	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 -

1. 著者名 Tonthat Loi, Yamamoto Yoshiyuki, Mitobe Kazutaka, Yabukami Shin	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of applied magnetic field on permeability and heating efficiency of multifunctional micro/nano-magnetic particles for hyperthermia therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 125324 ~ 125324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/9.0000123	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 -

1. 著者名 Tonthat Loi, Mitobe Kazutaka, Yabukami Shin	4. 巻 57
2. 論文標題 Development of an Automatic Localization System of Magnetic Particles for Hyperthermia Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/tmag.2020.3008490	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 -

1. 著者名 Yabukami S., Nozawa K., Tonthat L., Okita K., Sai R.	4. 巻 57
2. 論文標題 Impact of Complex Permeability Measurements Up to Millimeter-Wave Frequency Range	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/tmag.2020.3011971	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 該当する

1. 著者名 Tonthat Loi, Aki Fumitaka, Mitobe Kazutaka, Yabukami Shin, Yamamoto Yoshiyuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Development of Elemental Technologies for Magnetic Hyperthermia in Cancer Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 11th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering. APCMBE 2020. IFMBE Proceedings	6. 最初と最後の頁 272~277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-66169-4_33	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 -

1. 著者名 Shikano Akihiro, Tonthat Loi, Yabukami Shin	4. 巻 16
2. 論文標題 A Simple and High Accuracy PID Based Temperature Control System for Magnetic Hyperthermia Using Fiber Optic Thermometer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 807~809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23361	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23件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Magnetic Hyperthermia Application for Cancer Treatment
3. 学会等名 2nd Global Summit and Expo on Magnetism and Magnetic Materials (GSEMMM2022, Copenhagen, Denmark) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Development of magnetic hyperthermia system for cancer treatment using functionalized magnetic particles
3. 学会等名 10th Annual World Congress of Nano Science & Technology (Nano S&T-2022, Osaka, Japan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Development of magnetic hyperthermia application for cancer treatment using magnetic particles
3. 学会等名 9th Annual World Congress of Advanced Materials 2022 (WCAM-2022, Tokyo, Japan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Development of temperature and position detection techniques for magnetic particles for magnetic hyperthermia
3. 学会等名 International Meet on Magnetism and Magnetic Materials (MAGNETISMMEET2022, Tokyo, Japan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Development of Magnetic Hyperthermia Application for Cancer Treatment
3. 学会等名 2nd International Conference on Cancer & Oncology (Oncology 2021, Zurich, Switzerland) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Loi Tonthat
2. 発表標題 Development of Magnetic Hyperthermia Application: Current Status and Future Directions
3. 学会等名 Global Summit and Expo on Magnetism and Magnetic Materials (GSEMMM2021, Paris, France) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Loi Tonthat, Kazutaka Mitobe, Shin Yabukami
2. 発表標題 An automatic localization system of magnetic particles for hyperthermia in cancer treatment
3. 学会等名 The International Magnetics Conference (INTERMAG 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Loi Tonthat, Fumitaka Aki, Kazutaka Mitobe, Shin Yabukami, Yoshiyuki Yamamoto
2. 発表標題 Development of elemental technologies for magnetic hyperthermia in cancer treatment
3. 学会等名 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (APCMBE 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Loi Tonthat, Yoshiyuki Yamamoto, Kazutaka Mitobe, Shin Yabukami
2. 発表標題 Effect of applied magnetic field on permeability and heating efficiency of multifunctional micro/nano-magnetic particles for hyperthermia therapy
3. 学会等名 2020 Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Loi Tonthat, Kazutaka Mitobe, Shin Yabukami
2. 発表標題 磁気温熱療法のための発熱体とその温度および位置の検出技術の開発
3. 学会等名 第44回日本磁気学会学術講演会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 トントット ロイ, 鹿野 晃弘, 藪上 信
2. 発表標題 A Constant Temperature Control Technology for Hyperthermia Therapy using Magnetic Particles
3. 学会等名 第54回日本生体医工学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Loi Tonthat, Ryuichi Hirota, Taiga Kitamura, Kazuhiko Okita, Shin Yabukami
2. 発表標題 A Simple Localization Method of Magnetic Particles for Hyperthermia Therapy using Figure-8 Coil
3. 学会等名 The International Magnetics Conference (INTERMAG 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuayoshi Yamaminami, Shota Kobayashi, Loi Tonthat, Kazutaka Mitobe, Shin Yabukami, Tsutomu Yamada, Satoshi Ota, Yasushi Takemura
2. 発表標題 Evaluation of AC magnetization and heat dissipation of Au-coated Fe ₂ O ₃ particles
3. 学会等名 The Forth International Workshop on Magnetic Bio-Sensing (IWBS2019) (Taiwan) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Loi Ton That, Shunnosuke Takahashi, Hidehiko Onodera, Kazuhiko Okita, Shin Yabukami, Kotone Yokota, Maiko Furuya, Hiroyasu Kanetaka, Yoshinori Miura, Hideki Takahashi
2. 発表標題 A Simple and Rapid Detection System of Oral Bacteria in Liquid Phase for Point-of-Care Diagnostics using Magnetic Beads
3. 学会等名 2019 Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (America) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhi Kudo, Heroaki Uetake, Hidehiko Onodera, Loi Tonthat, Shin Yabukami, Junichi Hayasaka, Ken Ichi Arai
2. 発表標題 A Highly Sensitive Coplanar Line Thin Film Sensor for Magnetocardiographic Measurement
3. 学会等名 2019 Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (America) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 トンタットロイ, 水戸部一孝, 藪上信
2. 発表標題 がん磁気温熱療法のための感温磁性マイクロ・ナノ微粒子の開発
3. 学会等名 令和元年度スピニクス特別研究会 (福島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤春陽, 植竹宏明, 小野寺英彦, トンタットロイ, 藪上信, 早坂淳一, 荒井賢一
2. 発表標題 フリップチップボンディングによる高周波駆動薄膜磁界センサ
3. 学会等名 第 43 回日本磁気学会学術講演会 (京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山南豪, 小林昌太, TON THAT LOI, 水戸部一孝, 藪上信, 山田努, 大多哲史, 竹村泰司
2. 発表標題 Au コート Fe203 粒子の交流磁化特性と発熱特性
3. 学会等名 第 43 回日本磁気学会学術講演会 (京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 トントットロイ, 水戸部一孝, 藪上信
2. 発表標題 がん磁気温熱療法のための磁性微粒子の位置および温度のワイヤレス検知技術
3. 学会等名 第200回スピニクス研究会 (宮城) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本裕和, TON THAT LOI, 安藝史崇, 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検討
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (沖縄)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TON THAT LOI, 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回日本生体医工学会大会 (沖縄)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藝史崇, TON THAT LOI, 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回日本生体医工学会大会 (沖縄)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ton That Loi
2. 発表標題 Localization technique of magnetic particles for hyperthermia in cancer treatment
3. 学会等名 Mini-Workshop on Nano magnets: Properties and Applications on Nano magnets: Properties and Applications (India)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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