

機関番号：32682
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20300155
 研究課題名（和文） 磁性ナノ粒子を利用した超選択的がん治療法と非侵襲温度分布計測法との融合
 研究課題名（英文） A fusion of super-selective cancer therapy and noninvasive temperature measurement based on magnetic nanoparticles
 研究代表者
 石原 康利（ISHIHARA YASUTOSHI）
 明治大学・理工学部・准教授
 研究者番号：00377219

研究成果の概要（和文）：体外から投与した磁性ナノ粒子が『がん』細胞に集積する性質を利用した『がん』の温熱治療・診断システムの実現を目指した基礎研究を行った。その結果、(1) 磁性ナノ粒子に静磁場を重畳して高周波電磁波を印加することで、加温領域を選択できること、(2) 空洞共振器内部における電磁界分布の位相情報を用いて非侵襲に加温領域をモニタできること、(3) 『がん』組織への磁性ナノ粒子の集積分布を画像化する新たな再構成手法を提案し、空間分解能・検出感度を改善できることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Fundamental research which aimed at realization of the fused system of heating cancer treatment system and the diagnosis system based on a characteristics of magnetic nanoparticles was performed. As results, the following things were clarified: (1) a heating region can be controlled by applying a electromagnetic wave with a static magnetic field to a magnetic nanoparticles, (2) a heating region can be measured noninvasively by using the phase change information with temperature in a cavity resonator, (3) the image resolution and detection sensitivity on a molecular imaging for the cancer can be improved.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：生体医工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：画像診断、非侵襲計測、低侵襲治療、磁性ナノ粒子、がん、計測工学、ナノ

1. 研究開始当初の背景

がん細胞に集積した磁性ナノ粒子を交番磁場（高周波電磁波）との相互作用によって加温する温熱療法が注目されている。しかし、この方法では、正常細胞に漏れ出した磁性ナノ粒子も加温されるため、がん細胞を十分に加温できないばかりか、正常組織の損傷を引き起こす恐れがあり、臨床適応への大きな障壁になっている。また、このような異常加温

や、治療効果に直接関与する加温状況をモニタする必要があるが、現在は温度センサを生体に刺入せざるを得ず、非侵襲な温度計測法の確立が望まれている。その解決策の一つとして、報告者が1992年に提案しているMRIを用いた非侵襲温度計測法が有望視されているが、この方法では、高価で大規模な装置を新たに必要とする問題がある。一方、磁性ナノ粒子を利用した分子イメージ

ングによるがんの検出が試みられているが、画像の空間分解能と検出感度の問題から、画像診断に供せられる画質に至っていない。これらの点を鑑み、(1) がん細胞のみを加熱する技術、(2) 治療中の温度分布をモニターする技術、(3) がんの部位や治療効果をモニターする技術の確立が必要となっていた。

2. 研究の目的

本研究では、がんの治療効果改善と患者のQOL (quality of life) 向上の両立を目指した治療・診断システムを確立するために、以下の研究課題（基盤技術の開発）に取り組む。

(1) 選択的な局所加熱法の検討

高周波電磁波の印加によって得られる磁性ナノ粒子の加熱効果を静磁場の重畳により空間的に制御できることを明らかにする。本研究では、評価システムを構築し、主に実験的な検討を行うこととするが、可能な限り各パラメータが加熱領域に及ぼす影響を定量的に評価し、トータルシステムとしての実現可能性を明らかにする。

(2) 非侵襲温度分布計測法の検討

温度変化に伴う生体の誘電率の変化によって生じる、空洞共振器（加熱装置）内に形成される電磁波の位相変化から、非侵襲に温度変化を再構成するアルゴリズムを提案し、温度計測精度、空間分解能を数値解析、および、実験により明らかにする。

(3) 治療効果診断法の検討

磁性ナノ粒子の蓄積分布を画像化する分子イメージング (magnetic nanoparticle imaging: MPI) における空間分解能、および、検出感度の向上を図る。特に、従来の画像再構成法で問題となっている対象領域外から生じる干渉信号を抑制し、目的とする信号を高感度に検出する新たな画像再構成法を提案し、数値解析、および、実験によりその妥当性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 選択的な局所加熱法の検討

直径 10~50 [nm] の磁性ナノ粒子に、高周波電磁波を印加すると、単磁区粒子内部の磁気モーメントに基づく緩和機構（ブラウン緩和、ネール緩和）により発熱が生じる。これに対して、外部からオフセット磁場を重畳した場合に磁性ナノ粒子は磁化飽和を起すため、磁場分布の制御により加熱対象領域外の発熱を抑制できると考えられる。そこで、オフセット磁場と発熱抑制効果との関係を明らかにするために、評価システム（図1）を構築し、実験的な検討を行う。



図1 加熱選択性評価システム

(2) 非侵襲温度分布計測法の検討

加熱に伴う生体内部の温度変化を非侵襲に計測するために、空洞共振器内部の電磁波位相の変化に着目したアルゴリズムを提案する。ここでは、式(1)で表される温度変化に伴う生体水の誘電率の変化を利用する。

$$\epsilon_r = 87.74 - 0.40T + 9.40 \times 10^{-4} T^2 - 1.4 \times 10^{-6} T^3$$

T: 温度 [°C] (1)

この誘電率の変化は、空洞共振器内部に形成される電磁界分布の位相成分に影響を及ぼすことから（図2）、電磁界分布の変化を計測することで被検体内部の温度変化を検出できる。さらに、空洞共振器を回転させながら電磁界分布の位相情報を投影データとして検出し、CT (computed tomography) アルゴリズムを適用することで、被検体内部の温度変化を画像再構成できる。

本研究では、提案法の定式化の後、数値解析手法として FDTD (finite difference time domain) 法を用いて提案法の妥当性を明らかにする。数値解析には、図3に示す方形空洞共振器（各辺の長さ 1 [m]）内部に生体を模擬した方形ファントム（各辺の長さ 0.2 [m]）を配置したモデルを利用する。さらに、小型試作機（図4）を構築し、被検体外部の電磁界分布の位相情報から被検体内部の温度変化を画像化できることを実験的に示す。

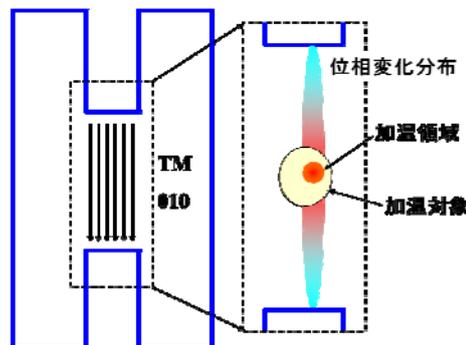


図2 温度変化に伴う空洞共振器内部における電磁波の位相変化

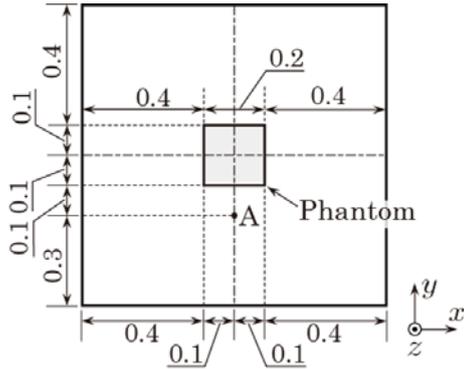


図3 FDTD法における解析モデル



図4 非侵襲温度計測システム

(3) 治療効果診断法の検討

磁性ナノ粒子のがん細胞への集積効果を利用した分子イメージングでは、図5(a)に示す上下、左右のコイルペアによって形成される磁場分布を空間的に走査することで(図5(b)、(c))、磁性ナノ粒子の分布を検出する。これは、図6に示すように、オフセット磁場を重畳して交番磁場を印加した場合には、磁性ナノ粒子の磁化が飽和するのに対して、オフセット磁場が重畳されない場合には、磁性ナノ粒子から奇数次高調波が検出される原理に基づいている。しかし、従来の画像再構成法では、磁性ナノ粒子が飽和する領域と、信号を生じる領域とを明確に区別できなかったため、再構成画像の空間分解能と検出感度に問題があった。

そこで今回の研究では、データを収集するために走査される磁場がほぼゼロとなる点(field free point: FFP)における観測信号(図7中の Observation signal)と、同点における単位粒子あたりのシステム関数(図7中の System function)の相関情報に基づいた新しい画像再構成法を提案する。この方法により、目的領域から生じる磁化信号のみが強調され、画像信号強度に反映されることが期待される。このとき、提案手法における再構成画像の信号強度は式(2)で表される。

$$U(X, Z) = S(X, Z) \cdot G(i, j; X, Z) \quad (2)$$

ここで X, Z は FFP の走査位置、 i, j は仮想配置した磁性ナノ粒子の位置、 $S(X, Z)$ は観測信号、 $G(i, j; X, Z)$ はシステム関数をそれぞれ表す。

今回の研究では、主に数値解析により画像再構成法の評価を行うとともに、数値解析法の妥当性を試作機(図8)による基礎実験から明らかにする。

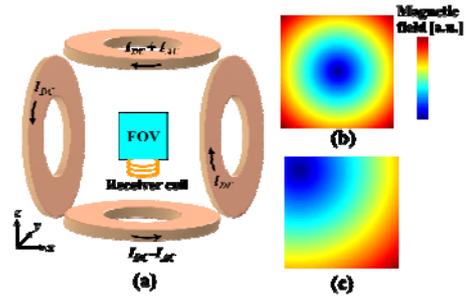


図5 MPIシステム

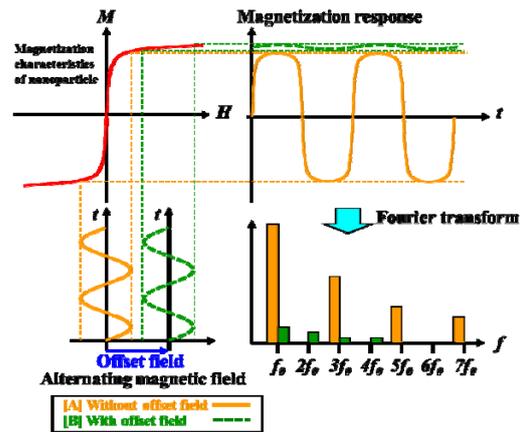


図6 磁性ナノ粒子から生じる信号成分

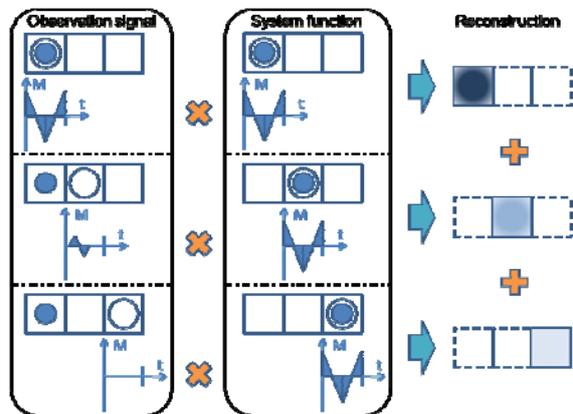


図7 提案法の概念図

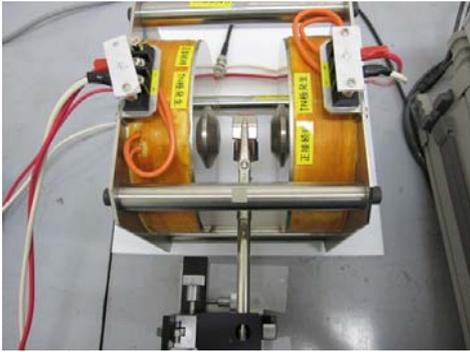


図8 1次元MPIシステム

4. 研究成果

(1) 選択的な局所加熱法の検討

寒天ファントム (精製水 3.0 cc、寒天 0.12 g) と磁性ナノ粒子を分散させたファントム (精製水 1.5 cc、寒天 0.12 g、磁性流体 (EMG707: フェローテック) 1.5 cc) に交番磁場 (100 MHz、32.5 W) とオフセット磁場 (100 mT~200 mT) とを重畳した場合のファントム内部の温度変化を図9に示す。

寒天ファントムの加熱では、オフセット磁場の有無で温度変化に差異が認められなかったのに対して、磁性ナノ粒子を分散したファントムではオフセット磁場を重畳しない場合に1分当たり5℃程度の加熱効果、オフセット磁場を重畳した場合にその1/4程度の加熱効果が認められた。

これらの結果から、外部から印加する磁場分布により、加熱領域を排他的に選択できることが明らかになり、がんの部位に応じて外部磁場を印加することで加熱領域を制御できる可能性が示された。

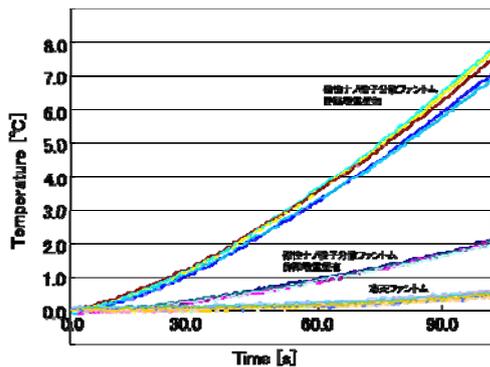


図9 オフセット磁場による加熱制御

(2) 非侵襲温度分布計測法の検討

図10に、FDTD法により算出された温度変化 (38℃~43 [℃]) に伴う方形空洞共振器内部における電磁界分布の位相変化を示す。また、図11に、そのプロファイルを示す。これらの図から、5 [℃]の温度変化にともない、被検体外部における電磁界分布の位相が変

化することが確認された。

上記の位相変化を11.25度毎に算出した投影データ (投影方向数: 32) へCTアルゴリズムを適用して画像再構成した結果を図12に示す。ファントム周辺部の輪郭に画像ボケが認められるが、提案法により温度変化に対応した領域を検出できることが明らかになった。また、図13に示すように、ファントムの位置を4.21 [cm]移動した場合に、その位置を10%程度の誤差で検出できることが示された。

図14は、試作機で得られた温度変化に伴う空洞共振器内部の位相情報から画像再構成した結果を示す。このように、空洞共振器内部の情報を利用して温度変化を画像化できる可能性が示されたことから、空洞共振器を用いて加熱治療を行うシステムにおける温度分布モニタとして、簡易・安価に統合できる要素技術の可能性が示された。

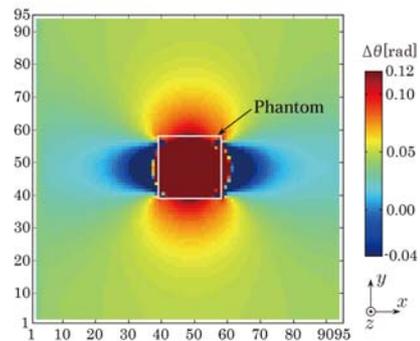


図10 温度変化に伴う位相変化

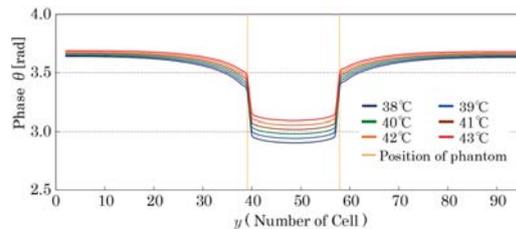


図11 温度変化に伴う位相変化 (プロファイル)

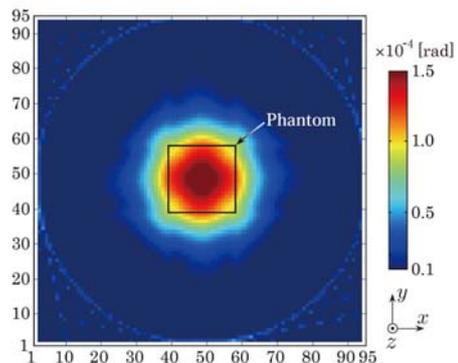


図12 温度変化再構成画像 (ファントム位置: 中央)

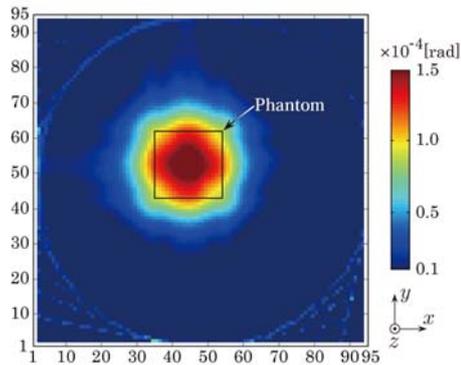


図 1 3 温度変化再構成画像
(ファントム位置：中央から 4.21 cm 左)

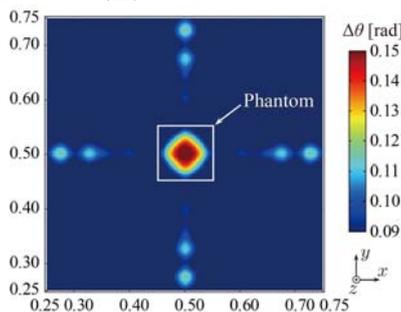


図 1 4 試作機による温度分布検出結果

(3) 治療効果診断法の検討

図 1 5 (a) のように FOV 中央に配置された磁性ナノ粒子を対象として、従来手法と提案手法とにより再構成した画像を図 1 5 (b)、(c) に示す。従来手法による再構成画像には、粒子像の上下 (z 軸方向) に交番磁場の照射に起因する局所的な偽像が現れているのに対して、提案手法による再構成画像には、そのような偽像は現れないことが確認された。

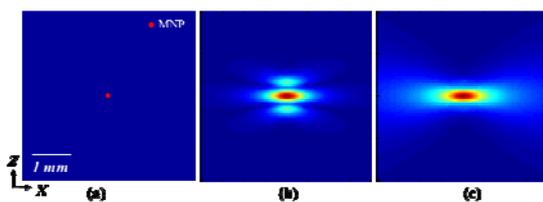


図 1 5 画像再構成結果 (MNP: 中央 1 点)

このような偽像は、磁性ナノ粒子の配置に依存するが、最も強く偽像が表れる配置 (図 1 6 : 磁性ナノ粒子の間隔 0.7 [mm]) とした場合でも提案手法を用いた再構成画像では、磁性ナノ粒子の配置された位置のみに粒子像が現れていることから、その有効性が示された。

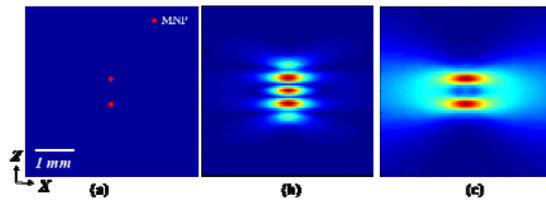


図 1 6 画像再構成結果 (MNP : 2 点)

さらに、磁性ナノ粒子が連続的に分布する場合 (図 1 7 (a)) においても、従来手法による再構成画像 (図 1 7 (b)) とは異なり、原画像の分布形状を画像化できることが確認された。

なお、これらの数値解析の妥当性を確認するために、試作機を用いて取得されたデータとの比較を行ったところ、数値解析と実験データが一致したことから、提案手法の有用性が示された (図 1 8)。

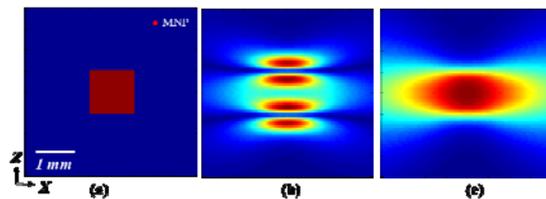


図 1 7 画像再構成結果 (MNP : 連続分布)

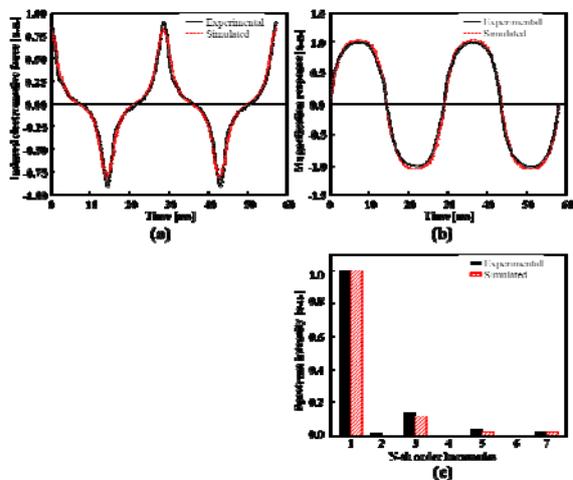


図 1 8 数値解析結果と試作機により
収集されたデータとの比較

以上のように、各要素技術に関して概ね当初計画した研究成果が得られ、がんの温熱治療と診断技術とを融合したシステムの実現に向けて大きく前進したものと考える。今後、これらの技術を有機的に融合し、臨床評価が可能なシステムへ昇華させる予定である。

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3件)

- ① H. Ohwada, Y. Ishihara, A fundamental numerical analysis for noninvasive thermometry integrated in a heating applicator based on the reentrant cavity, Thermal Med., 26, pp. 51-62, 2010 (査読有) .
- ② 草山裕助、石原康利、磁性ナノ粒子を利用した分子イメージングにおける高分解能画像再構成法、信学論 D、J92-D、pp. 1653-1662、2009 (査読有) .
- ③ 大和田 寛、石原康利、リエントラント型空洞共振器の電磁界分布を利用した非侵襲温度計測、信学論 D、J92-D、pp. 562-570、2009 (査読有) .

〔学会発表〕(計6件)

- ① Y. Ishihara, T. Kuwabara, N. Wadamori, Sensitivity improvement of a molecular imaging technique based on magnetic nanoparticles, SPIE Medical Imaging 2011, 7965, pp. 79652J.1-79652J.8, Florida, 13 Feb. 2011 (査読有) .
- ② 桑原剛志、和田森 直、坪根 正、石原康利、磁性ナノ粒子を用いた分子イメージングにおける高分解能画像化手法の検討、平成22年度電子情報通信学会信越支部大会、p. 118、長岡市、2010年10月2日(査読無) .
- ③ 桑原剛志、和田森 直、石原康利、磁性ナノ粒子を用いた分子イメージング手法の検討、平成21年度電子情報通信学会信越支部大会、p. 131、長野市、2009年10月3日(査読無) .
- ④ Y. Ishihara, Y. Kusayama, Resolution improvement of the molecular imaging technique based on magnetic nanoparticles, SPIE Medical Imaging 2009, 7258, pp. 72584I.1-72584I.8, Florida, 10 Feb. 2009 (査読有) .
- ⑤ 草山裕助、石原康利、磁性ナノ粒子を利用した分子イメージングの高分解能化に関する検討、電子情報通信学会信越支部大会、p. 100、長岡市、2008年9月27日(査読無) .
- ⑥ 草山裕介、石原康利、磁性ナノ粒子を利用した分子イメージングにおける高分解能画像再構成法、生体医工学シンポジウム、p. 2-03-03、豊中市、2008年9月20日(査読無) .

〔図書〕(計2件)

- ① Y. Ishihara, T. Kuwabara, N. Wadamori, Image resolution and sensitivity improvements of a molecular imaging

technique based on magnetic nanoparticles, in Electromagnetic waves, by V. Zhurbenko, In-Tech, ISBN 978-953-307-568-6, 2011 (査読有) . 掲載決定.

- ② Y. Ishihara, N. Wadamori, H. Ohwada, Noninvasive localized heating and temperature monitoring based on a cavity applicator for hyperthermia, in New Developments in Biomedical Engineering, by D. Cmpolo, In-Tech, ISBN 978-953-7619-57-2, pp. 569-590, Jan. 2010 (査読有) .

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：磁性ナノ粒子の磁化応答信号を利用した画像再構成装置及び画像再構成方法

発明者：石原康利、草山裕助

権利者：明治大学

種類：特許

番号：特開 2010-172410

出願年月日：平成 21 年 1 月 28 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 康利 (ISHIHARA YASUTOSHI)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：00377219