

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20560258

研究課題名(和文) 超短パルス高電界がん治療のためのパルス電磁波放射による高電界生成と効果の研究

研究課題名(英文) The study of the generating and affecting of the high electric field by the radiating of the electromagnetic wave for the cancer treatment method using the ultrashort pulsed high electric field

研究代表者

南谷 靖史(MINAMITANI YASUSHI)

山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：10323172

研究成果の概要(和文): この研究の目的はがん治療のための高強度電界を供給するためのナノ秒パルスパワー発生器を使った小型高出力パルス電磁波発生装置の設計である。高周波数成分を持つパルス高電圧を得るために SF6 ガスのギャップスイッチとパルス圧縮回路を L-C 反転回路に用いた。それによりがん治療に有効な 50kV/cm の最大電界強度を焦点で生成することが可能となった。電磁波の電界は光学的手法では世界で初めて測定された。電磁波電界は直接印加した電界と同じ影響を細胞に与えたことから電磁波でがん治療が可能である。

研究成果の概要(英文): This work focuses on the design of a compact high power pulsed electromagnetic wave generator using a nanosecond pulsed power generator to apply a high-intensity electric field for a cancer treatment. A SF6 gas gap switch and pulse compression circuit were used in the L-C inversion circuit to obtain a pulsed high voltage with a high frequency element. The peak electric field intensity of 50 kV/cm that is effective for the cancer treatment has been able to be generated at the focal point by the pulsed electromagnetic wave generator. This is the first case in the world that the electric field of the electromagnetic wave was measured by an optical method. As with the directly applying of the electric field, the electromagnetic wave can treat the cancer because the electric field of the electromagnetic wave affected the cells.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：パルスパワー工学，バイオエレクトロニクス

科研費の分科・細目：電気電子工学・電力工学・電力変換・電気機器

キーワード：がん治療、細胞、核、アポトーシス、超短パルス高電界、パルス電磁波

1. 研究開始当初の背景

現在，わが国の死因の第一位を占めるのがんである。がんは細胞がDNAの異常によりアポトーシス(異常をきたした細胞が自己の所属する生体を守るために起こす自殺現

象)を自発的に行えなくなり，異常細胞が死なずに増殖して発生する。

高等生物の細胞，真核細胞はDNAを含む核質が核膜で覆われていて，さらに核膜と細胞質を細胞膜が覆う二重構造になっている。

核膜も細胞膜も電気抵抗が大きく、細胞全体を簡単な電気等価回路で表すと核膜、細胞膜をコンデンサ、核質、細胞質を抵抗で表すことができる。等価回路の細胞に印加する電界の周波数を変化させると細胞膜と核膜にかかる電圧分布が変化する。細胞に印加する電圧は周波数が低い場合にはほとんどが細胞膜にかかるが、電界の周波数を高くすると静電容量の大きな細胞膜にかかる電圧は減少し、核膜に電圧がかかるようになる。さらに周波数を高くすると細胞膜にも核膜にも電圧はかからなくなり、細胞質、核質に大きな電流が流れることで印加電圧が保たれる。このように電界の周波数を変えることで細胞内の電界分布を制御でき、異なる導電率と誘電率を有する細胞内の任意の組織に局所的な電界を印加することが可能になる。ナノ秒幅のパルス電圧は数百MHzの周波数成分を持つ。この超短パルス高電界を細胞に印加すると細胞の核内のDNAに直接電界が作用し、細胞にアポトーシス作用を誘発できることがアメリカで確認されている。数十ナノ秒の高電界パルスをマウスの腫瘍に印加して、実際にがんが治癒することも示している。

2. 研究の目的

本研究は超短パルス高電界による非外科がん治療法における電界印加方法について行われた。超短パルス高電界がん治療法とは、がん細胞にナノ秒オーダの高電界(100kV/cm程度)を印加して、細胞にアポトーシス作用を再生させ、手術することなしにがんを治療する方法である。この方法においては、患部に高電界を印加する方法が重要である。一番単純な方法は針電極を患部まで突刺し電界を供給する方法であるが、臓器等の複雑な部位への電界供給は難しい。本研究の目的は、アンテナで放射したパルス電磁波を集束することで治療に必要な高電界を得る超短パルス高電界集束アンテナシステムを構築することと、実際に治療に効果の出る電磁波パルスの電磁波周波数、印加時間等の電氣的印加条件を細胞への照射実験を行うことで明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 最大1cmの大きさの患部で100kV/cm以上の電界強度を得るパルス発生器の研究を行い、電磁波によるナノ秒パルス高電界がDNAに与える効果を調べる装置を構築する。

(2) 電界がスポット集中していることを確認するには空間電界分布を測定する必要がある。本研究では体内を模擬した水中で3次元電界強度分布を調べる。水中での電界分布は測定アンテナ、または水のカー効果を使い、電界強度による水の屈折率の違いから明

らかにする。

(3) 上記課題達成後は高強度パルス電磁波を細胞に印加して挙動を観測する。

4. 研究成果

(1) がん治療用ガスギャップ方式高周波バーストパルス電磁波発生装置の開発

装置概要

これまでに開発した高周波バーストパルス電磁波発生装置はスイッチに高速な水ギャップを用いたLC反転回路であった(図3参照)。電磁波による電界強度を上げるために放射アンテナへの供給パルス電圧を高い周波数成分を保ったまま上げるには、LC反転回路のギャップスイッチのギャップ間隔を短く維持したまま、高電圧を充電する必要がある。それには充電する時間を短縮しなければならない。そこで図1に示すようなパルス圧縮回路をLC反転回路と一体化したパルスパワー発生装置を製作した。この装置は図3のパルスパワー発生回路におけるパルス圧縮回路ならびにLC反転回路内のスイッチを両方、ガスギャップスイッチに変更している。また、2次側の充電コンデンサを425pFから147.5pFに、LC反転回路内コンデンサを100pFから56pFに変更することで、パルス圧縮回路による充電立ち上がり時間の短縮を図っている。

この装置の特性を測定するため、SF6充填時におけるLC反転回路への充電電圧と伝送線路終端抵抗16Ωに印加されたパルス電圧を測定した。

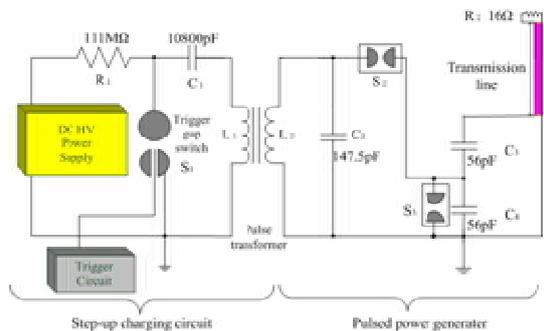


図1 ガスギャップ方式高周波バーストパルス発生装置

実験結果および考察

SF6の充填ガス圧を0.50MPaとし、直流高圧電源を15kVとした時のLC反転回路充電電圧ならびに伝送線路終端抵抗パルス電圧波形を図2(a)に示す。終端抵抗パルス波形のFFT解析波形を図2(b)に示す。図2(a)より、LC反転回路充電電圧は46.0kVで、立ち上がり時間は5.9nsであった。これまでに開発した回路と比較してLC反転回路への充電

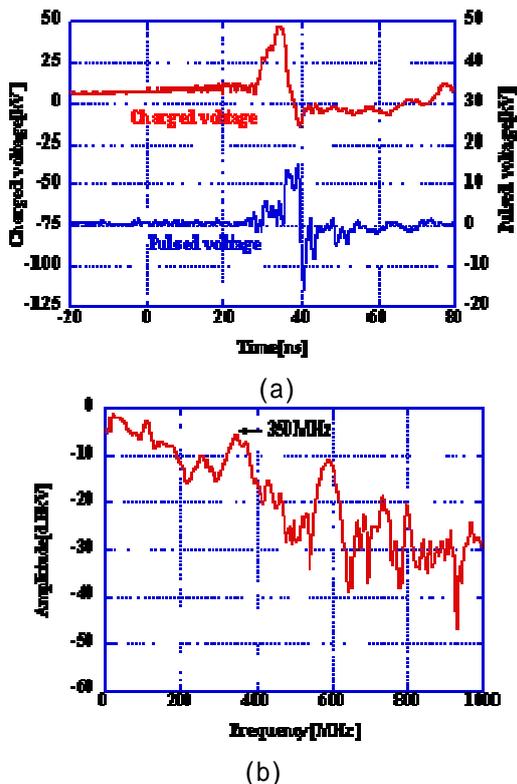


図2 LC 反転回路充電電圧ならびに終端抵抗印加パルス電圧波形とそのFFT 波形

時間は約 1/5 に短縮された。電磁波出力はパルス電圧のピーク-ピーク値により決まる。パルス波形より約 30kV のピーク-ピーク値が得られていることがわかる。図 2 (b)より 350 MHz の周波数成分が強い結果となった。これまでに開発した装置では出力電圧 13.9kV で 250MHz の周波数成分が強かったので 約 16kV の出力向上, 100MHz の高周波化ができた。後述する水ギャップスイッチを用いた装置の電界強度の測定結果から開発した電磁波の電界強度は 50kV/cm が得られることが予想され、患部に有効な電界の印加が可能となる。

(2) 放射電界強度分布測定

生成電界を正しく測定するためには非接触での測定が必要である。方法としてレーザーを用いた電界測定方法が考えられるが、電磁波電界を測定した例は存在しない。

実験回路

図 3 に高出力高周波パルス電磁波発生装置を示す。パルス電圧の発生には水コンデンサおよび水ギャップスイッチを用いた LC 反転回路を用いた。水コンデンサはステンレス製の平行円板(直径 20mm, 円板間隔 2mm)で構成され、円板間の誘電体は導電率が約 $2 \mu S/cm$ のイオン交換水を使用した。水ギャップスイッチはステンレスのねじと水コンデンサの一方の円板を用いて構成した。発生させ

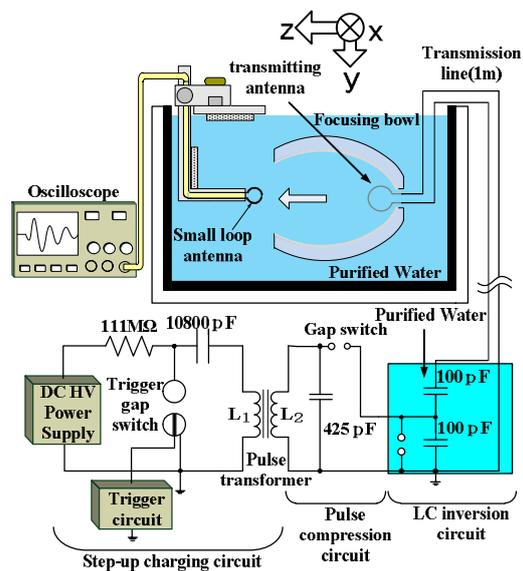


図3 パルス電磁波発生装置と測定系

たパルス電圧は伝送線路で放射アンテナへ伝送する。伝送線路は幅 16mm, 長さ 0.9m の 2 つのアルミテープで厚さ 1mm のテフロンシートを挟んだ, 特性インピーダンスが 16 の自作のストリップ線路を用いた。放射アンテナにはループアンテナを使用した。

パルスパワー発生回路の LC 反転回路への昇圧充電トランスにはパルストランスを用いた。パルストランスのコアにはフェライトコア (TDKPC40 T75 × 20 × 50) 5 つを並べて使い、巻線は 1 次側 2 巻, 2 次側 10 巻とした。パルス電磁波発生装置は直流高圧電源を 6.6kV として装置を動作させた。

パルス電磁波の放射は、電波吸収体で壁面を覆った水槽に人体を模擬するファントムとしてイオン交換水を入れ、その中に放射アンテナを沈め行った。放射アンテナには電磁波集束板を取り付けた。電磁波集束板は焦点距離が放射アンテナから軸上に 0.2m, 電磁波の伝搬距離が 0.3m となるように設計してある。集束板はポリエチレン樹脂を用いて作製した後に、アルミテープを内側に張り付けた。放射した電磁波電界強度をレーザーによる測定と比較するため微小ループアンテナも使い、受信した電磁波を電圧に変換してオシロスコープ (Tektronix DPO4104) で測定した。微小ループアンテナは、同軸ケーブル (FUJIKURA RG55/U) の内部導体だけにしたものでループを作り、それにブチルゴムを巻き、アルミテープを貼ってシールドし、ループの円周の真ん中を 1.5mm 程度露出させた構造である。形状はループ直径が 6mm, ループは 1 巻とした。また、微小ループアンテナからオシロスコープまでの同軸ケーブルは、水中では L 字形にしてノイズ防止のために電磁波吸収体を取り付け、水面では水槽の蓋に設置し

であるケーブル固定具で固定した。水槽の蓋は可動式なので、電磁波を測定する位置を三次元で移動できる。測定点の座標の基準はアンテナの中心を(0,0,0)として、測定した際の座標を決定した。座標軸は図3の水槽上部に示した。

微小ループアンテナを用いて測定した電磁波の最も強い電界が測定された座標は(x,y,z)=(-10,0,195)である。図5に図4のような波形から測定した放射電界強度分布を示す。今回測定した範囲は、電界強度の強い部分を中心に、図5中の四角の範囲(x=20~-45mm, z=190~230mm)である。測定点の深さyは放射アンテナと同じ深さとした。図5より、電界強度が20kV/cm以上となったのは約10mm×10mmの範囲であった。また集束した点からx方向に約±20mmの点では電界強度が半減しており、z方向では約+25mmでおよそ30%小さくなっている。本研究では最も強い電界が測定された座標(x,y,z) = (-10,0,195)にレーザー光を通した。

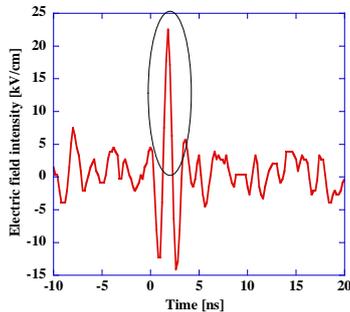


図4 電磁波測定波形 (x,y,z)=(-10,0,195)

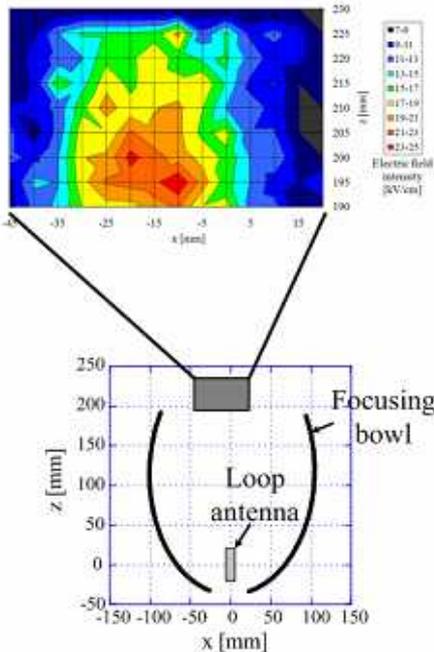


図5 スモールループアンテナによって測定した電磁波電界強度分布

エラー! 編集集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。

図6 Nd:YAG レーザを用いた電磁波測定用のクロスポラライザ

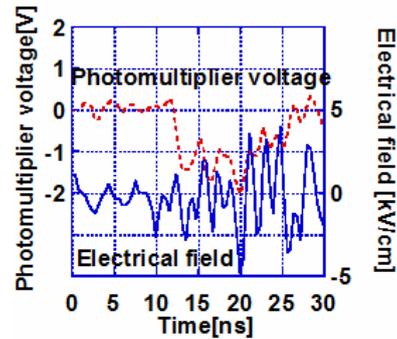


図7 光電子増倍管出力と電磁波電界波形



(a) Kerr 効果 (b)電界なしでの (c)最大光量の

検出光 光量 0.03%

図8 電界変化撮影写真および比較画像

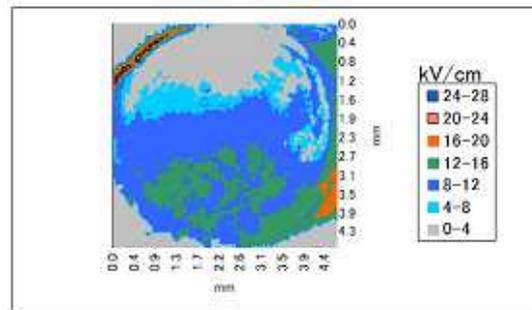
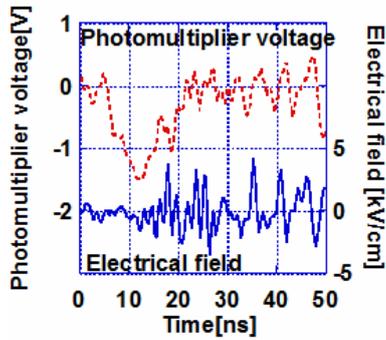
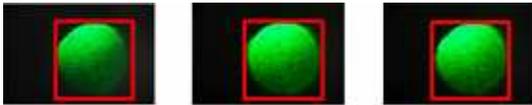


図9 電磁波観測時の平均電界強度分布図
Nd:YAG レーザを用いた電磁波生成電界測定

図6に電磁波生成電界測定に用いた光学系を示す。電界を測定する光学系にはクロスポラライザ方式を用いた。検出器にはデジタルカメラ(Nikon D60)を用い、露光時間を2sとして撮影を行った。Nd:YAG レーザから



F



(a) Kerr 効果 (b)電界なしでの (c)最大光量の
の

検出光 光量 0.03%

図 1 1 電界変化撮影写真および比較画像

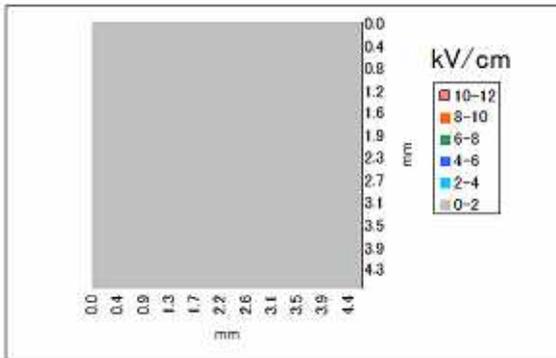


図 1 2 電磁波未観測時の平均電界強度分布
図

出力されたレーザー光を球面凸レンズと球面凹レンズを用いて直径約 5 mm の円状に広げ、その後ピント調整用のレンズを用い、電磁波の集束点にピントを合わせて撮影を行った。図 6 には図示されていないが、レーザーの光路から外れるように光電子増倍管を設置し、散乱光の検知によりレーザーの出力されているタイミングを測定した。

図 7, 図 1 0 に光電子増倍管電圧波形および電磁波電界測定波形を示す。光電子増倍管電圧波形は上部の波形であり、この電圧が負に出ている間はレーザーが検出されていることを示している。光電子増倍管電圧波形からレーザーのパルス幅は約 12ns である。図 8, 図 1 1 には撮影した Kerr 効果による検出光量, 電界なしでの最小光量, レーザ最大透過時の最大光量の 0.03% を示した。これらは電界を計算する際の光量の算出に使用した。図

9, 図 1 2 にはこれらの光量より計算した電界分布図を示す。

図 7 はレーザーが通過している間に電界が測定されているが、図 1 0 においては電界が発生するよりも早くにレーザーが通過している、そのため図 8 の場合は電界の影響を受け屈折率が変化しレーザー光が検出され、図 1 1 の場合には電界の影響を受けず屈折率は変化せずレーザー光の検出されていないはずである。

計算された電界分布図を見ると図 9 の場合は電界によって屈折率が変化することでレーザーが透過し、分布図が計算されている。しかしレーザーのタイミングがずれている図 1 2 の場合は電界が計算されなかった。この結果より電磁波生成電界により水の屈折率が変化しレーザーが検出されたことが確認でき、レーザー光により非接触で電磁波電界を世界で初めて測定することに成功した。

(3) 高出力ナノ秒パルス電磁波が細胞に与える影響

高出力ナノ秒パルス電磁波発生装置を用いて、細胞として酵母菌に電磁波を印加した場合の影響を調べた。電界を直接印加した場合との比較も行った。

実験装置

図 1 3 に使用した実験装置を示す。ナノ秒パルス高電圧発生装置から放射アンテナに送られた高電圧パルスにより電磁波が放射され、ステンレス製の網でできた集束板によって一点に集束される。集束点には、菌へ電磁波を照射するためのマイクロチューブと、電界強度測定用の微小ループアンテナが置かれる。マイクロチューブの容量は 0.6mL で 0.5mL の菌液を注入した。電磁波の電界強度は約 9kV/cm, 印加回数は 100 回と 200 回とし、生存率を調べた。また直接菌へ電界を印加する場合には、同じナノ秒パルス高電界発生装置を使用して、放射アンテナを設置せずにエレクトロポレーション用キュベットを取り付けた。印加電界強度はほぼ同じとし、電界印加回数は 100 回とした。生存菌数の測定にはコロニーカウント法を用いた。

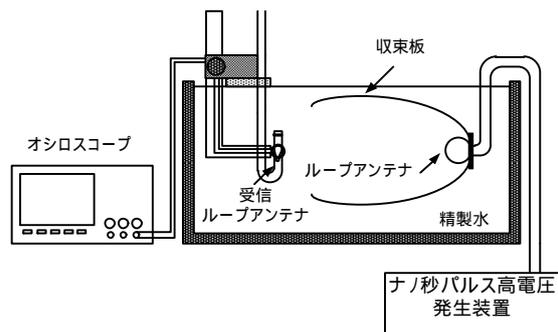


図 1 3 高出力ナノ秒パルス電磁波印加実験装置

実験結果

図 1 4 に高出力ナノ秒パルス電磁波を酵母菌に照射したときの生存率と、電界を直接酵母菌に印加した場合の生存率を示す。高出力ナノ秒パルス電磁波を酵母菌へ照射することで、殺菌されることが分かった。生存率は印加パルス数が増えると減少し、100 回と 200 回でそれぞれ 66.4%, 34.3%となった。酵母菌に電界を直接 100 回印加した場合と電磁波を照射した場合は、ほぼ同じ生存率となった。この結果から電界を直接菌に印加した場合と、電磁波として印加した場合は、ほぼ影響に差はないということが言え、電磁波電界でがん治療ができる可能性を示した。

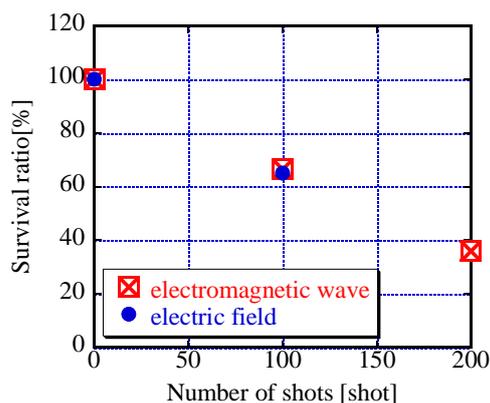


図 1 4 高出力パルス電磁波とパルス高電界の印加パルス数に対する酵母菌の生存率

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 5 件)

Yuya Takeda, Tsukasa Koizumi, Yasushi Minamitani, Measurement of The Transition of Electric Field of a Water Gap Switch and a Water Capacitor Combined in a L-C Inversion Circuit to Obtain High Frequency, Proceedings of the 2010 Power Modulators and high Voltage Conference, CD-ROM, (2011), 査読無

Yasushi Minamitani, Yoshie Kuramochi, Tsukasa Saito, Takaya Ueno, EFFECT OF FREQUENCY OF BURST PULSE HIGH ELECTRIC FIELD AND BURST PULSE HIGH INTENSITY ELECTROMAGNETIC WAVE ON MICROORGANISMS, 2009 IEEE Pulsed Power Conference Record, CD-ROM, (2009), 査読無

倉持美恵, 齊藤司, 上野貴也, 南谷靖史,

バーストパルス超高電界の周波数および高出力パルス電磁波が細胞に与える影響, 電気学会パルスパワー研究会資料, PPT-09-11~21, pp.51-55, (2009), 査読無

[学会発表](計 12 件)

加藤奨太郎, 南谷靖史, 上野貴也, 武田佑也, がん治療のための高周波バーストパルス電磁波を発生するパルス電圧発生装置の開発, 2009 年放電学会年次大会, 2009 年 11 月 14 日, 東京都市大学世田谷キャンパス

倉持美恵, 上野貴也, 南谷靖史, 高出力ナノ秒パルス電磁波が酵母菌に与える影響, 平成 21 年電気学会基礎材料共通部門大会, 2009 年 9 月 14 日, 琉球大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南谷 靖史 (MINAMITANI YASUSHI)

山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号: 10323172