

平成 31 年 4 月 14 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10419

研究課題名(和文) 磁場誘導加熱による癌の低侵襲的温熱療法に関する研究

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) 3,600,000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熱方法を考案し、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、恒温槽を用いた生体に近い37℃の環境では、実用化に十分迫る深度5cmまでの発熱効果を確認するに至った。

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 in the environment at 37 degree temperature the heat generation effect was confirmed to a depth of 5cm, which is sufficient for practical use. 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：呼吸器外科学

キーワード：温熱療法 磁性体 悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺は他臓器の癌が血行性転移をおこす頻度の最も高い臓器で、転移性肺腫瘍の予後因子については、転移個数や腫瘍径など腫瘍学的因子の他に、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。一方、臨床の現場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しばしば経験する。それら切除困難な転移性肺腫瘍に対し、近年 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、今後さらに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 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 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。そこで我々は一定温(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と考えられる。磁性体のキュリー点は腫瘍の壊死率が增大する⁴³ 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(*Cancer Sci.* 2008, 99:805-9)。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、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。

2. 研究の目的

⁴³ 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 Pick up 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、

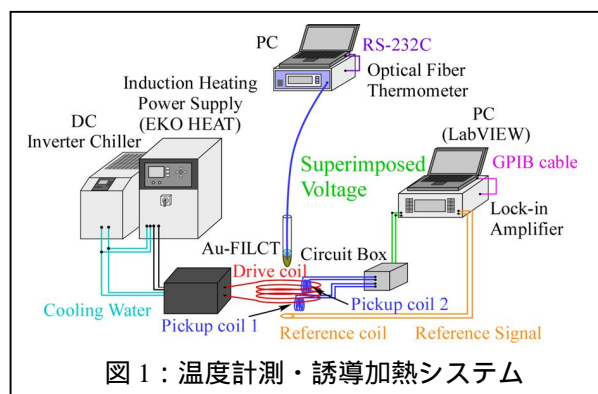
- (1) 金コート感温性磁性体(Au coated ferromagnetic implant with low curie temperature: Au-FILCT)の有効発熱深度を検証。
- (2) さらに恒温槽を用いた生体に近い³⁷ の環境で、Au-FILCTの有効発熱が臨床応用可能な深度まで達するか否かを検証する。

なお以下には、研究協力者である安藝史崇君の当該研究期間における業績¹⁾を転記・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) ワイヤレス温度計測・誘導加熱システムと Au-FILCT 発熱特性:

各ユニットを一体化した温度計測・誘導加熱システムを示す(図1)¹⁾。大型誘導加熱電源 EKOHEAT (Ameritherm Inc., 30/100 ES CE) を使い、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。

- (2) 恒温槽下における Au-FILCT の発熱特性:

サンプルの周囲を断熱材にて密閉し、恒温水槽(LAUDA, Alpha A12)により³⁷の恒温水をシリコンチューブ内に循環することにより、³⁷恒温環境を再現したワイヤレス温度計測・誘導加熱システムを構築した。

上記(1),(2)において、以下の手順で計測した。

Drive coil と二つの Pickup coil を設置する (図 2) ¹⁾。光ファイバー温度計の温度プローブをサンプル内の Au-FILCT の中心部に設置する。

自動計測プログラムにより重畳電圧および光ファイバー温度計による温度計測を開始する。

EKOHEAT の出力が ON の状態で、Drive coil 上面から Au-FILCT の中心までの距離が 1.0 cm となる様にサンプルを設置する。

サンプルの温度が 50 を越えるか 300 秒経過するまで測定し、サンプルまでの距離を 1.0 cm 刻みで伸展させる。サンプルの温度が 300 秒経過しても 45 以下の場合、実験を終了する。各距離において 3 回繰り返し実験する。

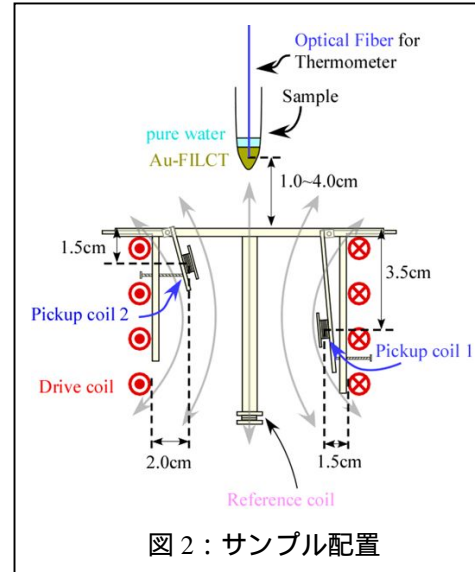


図 2：サンプル配置

4. 研究成果

(1) Au-FILCT 発熱特性と深度：

A-FILCT と重畳電圧と温度の揭示変化を示す (図 3) ¹⁾。Au-FILCT の温度は全ての条件下で経時的に上昇したが、深度が深いほど変化量が少なく、3cm までが治療温度域である 43 に達することが分かった。また SN 比も 3cm 以下の条件では 18.3dB 以上であるため (図 4)，信号検出が可能であり、キュリー点に到達したか否かを重畳電圧値から判別可能と考えられた。

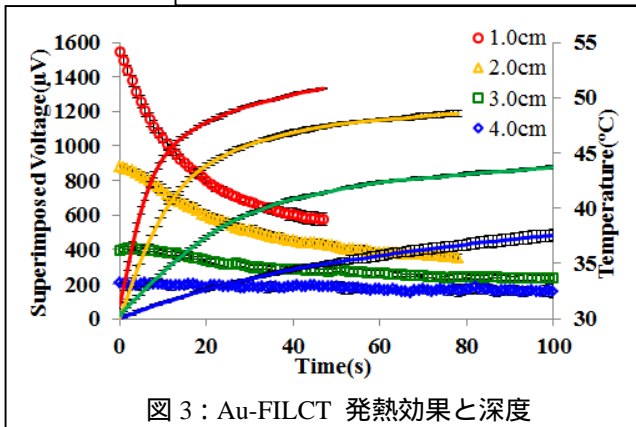


図 3：Au-FILCT 発熱効果と深度

(2) 恒温槽下の Au-FILCT 発熱特性と深度：

同様に、生体に近い 37 の恒温槽下での昇温実験の結果、Au-FILCT は深度 5.0 cm においても治療温度域である 43 近傍まで昇温することが判明した (図 5)。また S/N 比も 5cm 以下の条件では 21.5dB 以上であるため (図 6)，信号検出が十分可能であり、キュリー点に到達したか否かを重畳電圧値から十分に判別可能と考えられた。さらに、距離 1.0 cm において、Au-FILCT は FILCT の 6.1 倍の初期温度変化率と 1.27 倍の重畳電圧の変化量を持つことも明らかとなった。

距離 (cm)	キュリー点到達時間 (s)	初期温度変化率 (°C/s)	S/N 比 (dB)
1.0	14.0	2.07	33.3
2.0	24.4	1.15	23.6
3.0	145.0	0.43	18.3
4.0	—	0.15	-2.7

図 4：Au-FILCT 深度と S/N 比

以上より、Au-FILCT の 45 における重畳電圧値を閾値として利用することで、LabVIEW により誘導加熱電源に制御コマンドを送信し自動温度制御可能な「ワイヤレス温度計測・自動定温加熱システム」が構築でき、その結果、5.0 cm の条件であっても温度を一定の範囲に制御可能であることが明らかとなった。

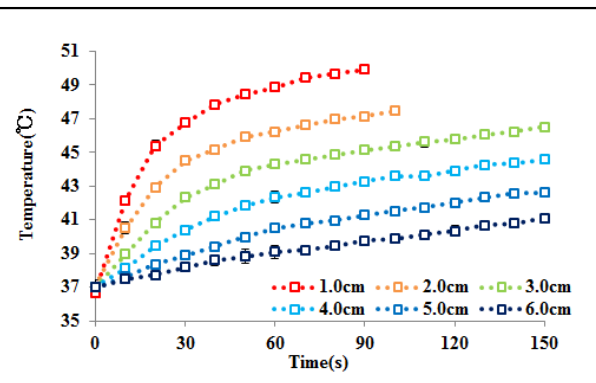


図 5：恒温槽下 Au-FILCT 発熱効果と深度

本研究により得られた「ワイヤレス温度計測・誘導加熱システムにおける Au-FILCT の温度検知と同時に加温を可能とする最大深度」についての知見を利用した「ワイヤレス温度計測・自動定温加熱システム」により、体表面から 5.0 cm までの腫瘍に対して本手法によりハイパーサーミアによる治療効果が期待できると考えられた。

距離 (cm)	初期昇温速度 (°C/s)	重畳電圧 S/N 比 (dB)
1.0	0.55	27.0
2.0	0.35	26.7
3.0	0.19	29.2
4.0	0.11	26.3
5.0	0.06	21.5
6.0	0.05	-6.1

図 6：恒温槽下 Au-FILCT 深度と S/N 比

<引用文献>

安藝史崇, Tonthat Loi, 齊藤 元, 吉村 昇, 水戸部一孝, 金コート感温性磁性体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, 電気学会論文誌A, 138巻, 2018, 76-83

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

安藝史崇, Tonthat Loi, 齊藤 元, 吉村 昇, 水戸部一孝, Resovist®および感温磁性体の混合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, 電気学会論文誌A, 査読あり, 139巻, 2019, 35-44

DOI: <https://doi.org/10.1541/ieejfms.139.38>

Aki F, Tonthat L, Saito H, Mitobe K, Examination of the influence on precision of the wireless temperature measurement induction heating system by 37 °C constant temperature environment, IEEE Transactions on Magnetics, 査読あり, 54巻, 2018, 2800303-1-3.

DOI: [10.1109/TMAG.2018.2815028](https://doi.org/10.1109/TMAG.2018.2815028)

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Thermosensitive implant for magnetic hyperthermia by mixing micromagnetic and nanomagnetic particles, IEEE Transactions on Magnetics, 査読あり, 54巻, 2018, 5400104-1-4.

DOI: [10.1109/TMAG.2018.2821271](https://doi.org/10.1109/TMAG.2018.2821271)

Aki F, Tonthat L, Saito H, Yamamoto Y, Mitobe K, Study of wireless temperature measurement induction heating system using magnetic properties of Au-coated ferromagnetic implant with low Curie temperature, Electronics and Communications in Japan, 査読あり, 101巻, 2018, 58-66.

DOI: 10.1002/ecj.12075

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Thermosensitive ferromagnetic implant for hyperthermia using a mixture of magnetic micro/nanoparticles, IEEE Transactions on Magnetics, 査読あり, 54巻, 2018, 5400506-1-6.

DOI: [10.1109/TMAG.2018.2820061](https://doi.org/10.1109/TMAG.2018.2820061)

安藝史崇, Tonthat Loi, 齊藤 元, 吉村 昇, 水戸部一孝, 金コート感温性磁性体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, 電気学会論文誌A, 査読あり, 138巻, 2018, 76-83

<https://doi.org/10.1541/ieejfms.138.76>

Tonthat L, Aki F, Matsuda E, Saito H, Yoshimura N, Mitobe K, Position adjustment method and distance estimation method of magnetic field supply and detection unit for magnetic hyperthermia, IEEE Transactions on Electrical and Electronic Engineering, 査読あり, 12巻, 2017, 3-9.

DOI:10.1002/tee.22547

[学会発表](計6件)

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Development of wireless temperature and position monitoring for magnetic hyperthermia using pickup coils, The 3rd International Workshop on Magnetic Bio-Sensing 2018, Yokohama, Japan, 2018

Tonthat Loi, 高野 渚, 安藝史崇, 齊藤 元, 水戸部一孝, ハイパーサーミア用感温性磁性体の検知可能距離延伸のための磁場印加検知ユニットの検討, 第57回日本生体医工学大会, 札幌, 2018

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Position adjustment method of magnetic field supply and detection unit for magnetic hyperthermia using ferromagnetic implant, The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Jeju Island, Korea, 2017

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Improvement of heating efficiency and magnetization signal of ferromagnetic implant with low curie temperature for hyperthermia using nano-magnetic fluid, The 8th International Conference on Materials Engineering for Resources, Akita, Japan, 2017

Tonthat L, Yamamoto Y, Aki F, Saito H, Mitobe K, Thermosensitive Implant for Magnetic Hyperthermia by Mixing Micromagnetic and Nanomagnetic Particles, The 4th International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications, Phu Quoc, Vietnam, 2017

Aki F, Tonthat L, Saito H and Mitobe K, Examination of the Influence on Precision of the Wireless Temperature Measurement Induction Heating System by 37°C Constant Temperature Environment, The 4th International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications, Phu Quoc, Vietnam, 2017

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2件)

名称：ハイパーサーミア用インプラント

発明者：水戸部 一孝，トンタット・ロイ，山本良之，齊藤 元

権利者：同上

種類：特許

番号：2017-119650

出願年：2017年

国内外の別：国内

名称：磁性体の位置探索システム及び位置探査方法

発明者：水戸部 一孝，トンタット・ロイ，齊藤 元

権利者：同上

種類：特許

番号：2017-085649

出願年：2017年

国内外の別：国内

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：南谷 佳弘

ローマ字氏名：(MINAMIYA, yoshihiro)

所属研究機関名：秋田大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30239321

研究分担者氏名：水戸部 一孝

ローマ字氏名：(MITOBE, kazutaka)

所属研究機関名：秋田大学

部局名：工学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：60282159

(2)研究協力者

研究協力者氏名：安藝 史崇

ローマ字氏名：(AKI, fumitaka)

研究協力者氏名：トンタット ロイ

ローマ字氏名：(Tonthat loi)

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、研究者個人に帰属されます。