

201308019A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成26（2014年）年5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 義弘

平成26(2014)年 5月

## 目 次

## I. 総括研究報告

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 石川 義弘	-----	1
----------------------------	-------	---

## II. 分担研究報告

1. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (発熱装置の検討)	-----	9
-----------------------------------	-------	---

江口晴樹

2. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (温熱療法 of 検討)	-----	7 3
--------------------------------------	-------	-----

藤内 祝

3. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (動物モデルの検討)	-----	7 8
------------------------------------	-------	-----

中山智宏

4. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (磁性構造解析の検討)	-----	1 0 4
-------------------------------------	-------	-------

平田 邦生

5. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (臨床試験開発の検討)	-----	1 4 7
-------------------------------------	-------	-------

浦野 勉

6. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 (臨床試験の検討)	-----	1 5 1
-----------------------------------	-------	-------

棗田 豊

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	1 5 7
---------------------	-------	-------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	1 6 6
-----------------	-------	-------

[ I ]

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（総括担）研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

研究代表者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

本研究はコンビネーションプロダクト（磁性抗がん剤・温熱治療機器）の開発研究であり、これによって新規がん治療の開発をめざす。いわゆるすい臓がんや神経膠芽腫などの難治性がんと呼ばれるものは化学療法や放射線治療のいずれにも抵抗性を示す。このため免疫療法や温熱療法など併用療法が工夫され、治療は複雑化するが、治療成績は不良である。近年の高齢化とともに、難治がんの症例数が増えていることが大きな問題となっている。いわゆる温熱療法は、本邦では全身的な温熱が主流であり、副作用が少ないため、難治性がん患者に対する補助療法あるいは症状緩和に有効である。ところが近年の欧州及び米国では、磁性鉄粒子をがん組織局所に注入した局所的な温熱が主流であり、画期的な新規温熱療法として神経膠芽腫に対して治療効果を上げている。多数の臨床試験の結果を踏まえ、独立した治療法として広まってきた。本申請ではそれを凌駕する独自技術の開発を目指した。我々の開発する磁性抗がん剤化合物はシスプラチン類似薬であり、磁性体でありながら強い抗がん作用を有する。また磁性特性を利用して強い発熱効果を持つ。このため抗がん治療と温熱療法の同時療法が可能であり、磁性鉄粒子を用いるだけの欧米の温熱療法を上回ると考えられる。本研究では、我々の開発した新規磁性抗がん剤化合物を用いて、新規がん治療薬として開発するとともに、がん組織を標的とした局所温熱の治療装置の開発を遂行した。平成25年度の研究成果から、我々の磁性抗がん剤では、交流磁場印加装置との組み合わせで、様々な癌種に極めて強い抗がん作用の増強が得られることがわかった。とりわけ神経膠芽腫に対しても強い効果を示すことがわかった。そこで、新規抗がん剤医薬品と温熱医療機器が融合したコンビネーション産物により、神経膠芽腫を中心とした難治性がんを対象とした革新的がん治療法を検討した。特に、神経膠芽腫細胞種に対する抗がん温熱療法の効果を検討するとともに、前臨床試験を開始することを目標とした。このためにヒトに対して応用可能であり、十分な発熱の可能な交流磁場発生装置の基本設計が検討された。今後の研究開発においては、動物モデルによる有効性検討、ヒト用機械の基本設計などを踏まえて、臨床試験への潤滑な移行をめざしていく。本申請を通

じて、難治性がんに対する切り札となるべく磁性抗がん剤化合物による温熱治療装置を、我が国から世界に先駆けた画期的技術として開発し、本邦の産業競争力の増強を目的とする。

## 分担研究者氏名

江口晴樹 (株) I H I  
藤内祝 横浜市立大学・口腔外科学  
中山智宏 日本大学獣医放射線医学  
平田邦生 理化学研究所・播磨研究所  
棗田豊 横浜市立大学・薬理学  
浦野勉 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## 石川 義弘 (研究代表者)

### A. 研究目的

本申請では、欧米で実用化されている局所温熱療法を凌駕する、本邦独自の温熱がん治療装置を開発する。とりわけ新規磁性抗がん剤であるNBEIを抗がん・発熱剤として開発すると同時に、I H Iの技術陣と共同で、NBEIの特性を発揮できる温熱発生装置を開発する。欧米の実用装置を参考にしながらも、I H Iの開発技術を駆使して、世界に対して我が国主導による世界標準規格をリードする。本申請はコンビネーションプロダクト(磁性抗がん剤・温熱治療機器)の開発研究でもある。

すい臓がんや神経膠芽腫などの難治性がんは化学療法や放射線治療のいずれにも抵抗性を示す。このため免疫療法や温熱療法など併用療法が工夫され、治療は複雑化するが成績は不良である。温熱療法は、本邦では全身的な温熱が主流であり、副作用が少ないため補助療法あるいは症状緩和に有効である。ところが近年の欧州及び米国では、磁性鉄粒子をがん組織局所に注入した局所的な温熱が主流であり、画期的な新規温熱療法として神経膠芽腫に対して治療効果を上げている。すでに交流磁場装置が開発され、それに即した発熱体としての鉄粒子も開発されている。現在では多数の臨床試験の結果を踏まえ、独立した治療法として広まってきた。本申請ではそれを凌駕する独自技術を開発することが目的である。

### B. 研究方法

いわゆる磁性体が交流磁場にさらされると、特徴的な発熱現象を示す。これは一般の家庭に普及しているIH調理器具の原理(交流磁場印加)で、鉄などの磁性物質が発熱することがよく知られている。この簡便な発熱性質

を医学に利用して、鉄粒子(酸化鉄)をがん組織に注入し、温熱を起こす技術が、欧州(EU23カ国)で画期的な局所温熱療法として実用化された。現在は対象疾患として神経膠芽腫が2011年に承認されており、すい臓がんおよび前立腺がんに対して臨床試験が欧米で進行中である。極めて有効な治療であるが、酸化鉄自身は抗がん作用を持たない。また抗がん剤を追加注入しても熱変性してしまうため、温熱療法のみでがんを消滅させることは困難である。

造船の金属材料の開発には磁性の制御が不可欠である。このためI H I(旧石川島播磨重工)の基盤技術研究所では高度な磁性制御と磁性体の検索技術を開発してきた。すでにエレクトロニクス分野では同様の技術を有機ダイオードなどの開発に応用している。我々はそれを医薬品化合物に応用した。

先行研究において、磁性体でありながら抗がん作用を持つ化合物が開発された。NBEIは、化合物自身が磁性体であり、かつ抗がん剤であるため、抗がん作用と発熱作用を併せ持つ。空気や液体中でも安定である。シスプラチンやMTXと同等の抗腫瘍効果を持ち、交流磁場印加で強い発熱作用を示し、さらに磁場誘導によって、少量で強力な抗がん作用を示す。このため欧米の最先端技術とされる鉄粒子による温熱がん治療を凌駕すると考えられる。これらの技術は、これまでに多数の特許として申請され、そのいくつかは成立している。

本申請では、このNBEIを交流磁場印加における発熱体として利用し、交流磁場印加装置の開発とともに、NBEIによる温熱抗がん治療法の開発を行った。

### C. 研究結果

温熱抗がん療法が最も高い有効性を示すと考えられたのが、脳腫瘍、とりわけ神経膠芽腫である。この腫瘍に対しては、鉄粒子と交流磁場印加装置を用いた温熱がん治療および治療装置が、EUにおいて認可を受け、多数のがん患者が治療を受けている。我々の開発する温熱抗がん治療は、鉄粒子の代わりに抗がん作用をもつNBEIを用いる点では異なるが、その他の部分においては類似性を持つ。さらに我々の開発する磁性抗がん剤化合物はシスプラチン類似薬であり、磁性体でありながら強い抗がん作用を有する。また磁性特性



を利用して強い発熱効果を持つ。このため「抗がん治療と温熱療法の同時療法」が可能であり、磁性鉄粒子を用いるだけの欧米の温熱療法を上回ると推測された。

今回の研究では、我々の開発した新規磁性抗がん剤化合物を用いて、新規がん治療薬として開発するとともに、がん組織を標的とした局所温熱の治療装置の開発を行った。平成25年度の研究成果から、我々の磁性抗がん剤では、交流磁場印加装置との組み合わせで、様々な癌種に極めて強い抗がん作用の増強が得られることがわかった。とりわけ神経膠芽腫に対して強い効果を示すことがわかった。欧米の温熱療法が50度程度のいわゆる高熱によってがん組織を破壊することを目的としている。しかるに中枢組織は高熱による神経ダメージが強いことも知られている。そのため本邦のいわゆる高齢者やハイリスクの脳膠芽腫の患者には、欧米流の高熱療法が最適とは考えられない。そこで我々のNBEIを用いたがん治療では、42度程度の、いわゆる温熱療法に最適化された発熱量による抗がん治療を検討することができた。ヒト由来の様々な神経膠芽腫の培養細胞において、このような適度な高温曝露下において、NBEIは温熱療法との相乗効果を示すことが明らかとなった。

また治療装置の開発においては、交流磁場発生装置設計の検討が進んだ。これまで我々が使用してきた試作品(コイル型)に対して、ヒトへの使用を検討したところ、必ずしもコイル型において交流磁場強度が高いことはないことが判明した。これは単にコイル径が交流磁場の発生を決めるのではなく、電力と周波数などの付随因子によって変動することが、IHIの技術陣の検討で判明した。いわゆるIHIの磁場装置開発は、飛行機のエンジンや船舶のタービンなどの大型機械が中心であるが、そこで得られた数値計算や検討方法を、開発していたが、これらの技術が重工業以外に活用されることはなかった。今回の我々との共同研究により、ヒトにおける交流磁場発生装置に適用することにより、高度な重工業業界における磁場計算の技術を医療応用することが可能であった。基本設計部分においては、船舶における交流磁場発生も、ヒトを対象にした発生装置における検討も極めて類似していることが判明した。

理研の播磨研究所基礎研究部の山本雅貴部門長との共同研究により、大型放射光施設(Spring8)を用いてNBEIのX線結晶構造が明らかとなり、磁性発生の構造原理が明らかとなったが、さらに構造から磁性の発生メカニズムを検討することにより、より最適化された発熱体の設計を検討した。その結果、NBEIだけでなく、NBEIの磁性発生構造を付与した様々な磁性医薬品が合成可能であることが判明した。

これらの結果をもとに、口腔外科分野で舌癌に対する治療法にも応用検討を試みた。神経膠芽腫ほどの予後は悪くないが、舌を切除するために患者のQOLが極めて低いことが知られている。このような症例に対して、NBEIを用いた温熱療法と、抗がん化学治療の併用を行った場合には、極めて高い治療効果が得られることも分かった。これはNBEIの医療機器としての対象が、脳腫瘍にとどまらないことを示すと考えられる。

このような結果を踏まえて、PMDAあるいはFDAに対してどのような申請を進めていくのか、さらには臨床試験開始に際して、どのような前臨床試験を遂行していけばよいかの検討をPMDAの担当係官のアドバイスを頂いた。この結果、GMP基準による薬剤の合成、あるいは医療機器と医薬品の同時申請など、様々な実用化に向けて行うべき道筋が示された。

本研究成果を通じて、難治性がんに対する切り札となるべく磁性抗がん剤化合物による温熱療法を、我が国から世界に先駆けた画期的技術として開発し、本邦の産業競争力の増強を目的とすることが可能であることが再確認された。

#### D. 考察

がん治療における温熱療法は、数十年にわたって、化学療法や手術の補助療法としての活用が中心であった。然るに2011年に、EUにおいて鉄粒子を発熱体として活用した高度な発熱療法が認可を受けてから、温熱療法の流れが変わろうとしている。これまでの温熱療法は、高齢者や難治性がん患者において、副作用の少ない補助療法であったが、欧米における高熱温熱療法は、高度のがんの治療を目指した積極的な治療法である。

欧米における高熱温熱療法に対して、我々が開発を進めているのが、磁性抗がん剤を利



用したマイルドな温熱療法・化学療法の同時併用である。そのためには、欧米の磁場発生装置に類似するが、改良を加えた磁場発生装置の開発が必要である。本年度の研究結果から、欧米の技術を上回るような抗がん治療における医療機器と磁性抗がん剤の有効性が強く示唆された。

このような治療方法は世界でも初めてであるため、今後の実用化に向けた検討課題は大きいと思われる。しかるに動物実験や物理実験を通じて、いわゆるPOCが確立しつつあり、2年目の研究計画により、さらに具現化していくことが考えられた。

平成26年度からは実用化に向けた検討を詳細に始めるために、新たに臨床脳外科医が加わり、神経膠芽腫の臨床試験のデザインに参画することを計画している。薬理実験の段階から、脳外科医が参画することによって、将来の臨床試験での問題点を早期に洗い出し、解決方法を予測していくことが目的である。

## E. 結論

我々の開発した磁性抗がん剤と交流磁場発生装置の組み合わせにより、世界をリードする画期的ながん治療法および治療装置が、我が国独自の技術を用いて開発可能と考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

- Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidow A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, and **Ishikawa Y**, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE: Type Type 5 Adenylyl Cyclase Increases Oxidative Stress by Transcriptional Regulation of MnSOD via the Sirt1/FoxO3a Pathway. *Circulation*. 127(16):1692-701, 2013
- Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, **Ishikawa Y**, Zwartkuis FJ, Cox JJ, and Wood, JN: A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nature Commun*. 4:1682, 2013
- Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, **Ishikawa Y**, and Tohnai I: High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 42:627-631, 2013
- Wang H, Heijnen CJ, van Velthoven CTJ, Willemsen HJLM, **Ishikawa Y**, Zhang X, Sood AK, Vroon A, Eijkelkamp N, and Kavelaars A: Balancing GRK2/Epac1 levels prevents and relieves chronic pain. *J. Clin. Invest*. 123:5023-5034, 2013
- Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and **Ishikawa Y**: Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation*. 129:487-496, 2014
- Ishiwata R, Yokoyama U, Matsusaki M, Yoshiya A, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Mitsuru Akashi M, and **Ishikawa Y**: Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies. *Atherosclerosis*. 233:590-600, 2014
- Umemura M, Baljinnayam E, Feske S, De Lorenzo MS, Lai-Hua Xie LH, Feng X, Ito K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, **Ishikawa Y**, and Kousaku Iwatsubo K: Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration. *PlosOne*, 9:e8929, 2014
- Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and **Ishikawa Y**: Protection of Cardiomyocytes from the Hypoxia-mediated Injury by a Peptide Targeting the Activator of G-Protein Signaling 8. *PlosOne*, 9, e91980, 2014
- Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, **Ishikawa Y**, Yokoyama U, Kasai A, Kambe N, and Tanaka K: Geranylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3. *Life*

- Sciences* 101,43-48, 2014
10. Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin HL, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita Km Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and **Ishikawa Y**: Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stresses. *J. Clin. Invest. in press*, 2014
  11. Baljinnayam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, **Ishikawa Y**, Whitelock J, Iwatsubo K: Epac1 increases migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2014 Apr 11. doi: 10.1111/pcmr.12250. [Epub ahead of print]
  12. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Feng X, Oda K, Miyajima A, Makino A, Iwai M, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Sato M, Eguchi H, Tohnai I, and **Ishikawa Y**: Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells. *J Physiol Sci.* in press 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]
  13. Vatner SF, Park M, Yan L, Lee G, Lai L, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, Pessin J, and Vatner DE: Adenylyl cyclase type 5 in cardiac disease, metabolism and aging, Adenylyl Cyclase Type 5 in Cardiac Disease, Metabolism and Aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305:H1-8, 2013
  14. Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura S, Fujita T, and **Ishikawa Y**: The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol. Rev.* 65:1010-52, 2013
1. 神奈川新聞 平成25年11月8日 「未来医療への架け橋 がん治療 磁石の力応用試みる」
  2. Biotech Week, 2014. IHI: Patent issued for drug, drug guidance system, magnetic detection system, and drug design method.
  3. 石川義弘 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発 平成24年度第三次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集 243-248, 2013
  4. 石川義弘 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発 平成25年度第三次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集 217-221, 2014
  5. 石川義弘 第29章赤血球 512 - 521、第39章 局所循環 660 - 666、標準生理学 第8版、監修 小澤澗司、福田康一郎、編集 本間研一、大森治紀、大橋俊夫、河合康明、黒沢美枝子、鯉淵典之、伊佐正
  6. 石川義弘、江口晴樹、磁性医薬品の開発:他業種の成熟技術の導入によるブレークスルー、PHARM TECH JAPAN, **49**, 2204-2208, 2013
2. 学会発表
    1. Umemura M, Baljinnayam E, Lorenzo .S.De, Feske S, Xie L, Ishikawa Y, Iwatsubo K: Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry (SOCE) regulates melanoma progression. The 104 American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC, 2013, 4.
    2. Umemura M, Fukumura H, Sato I, Feng X, Izuka H, Eguchi H, Ishikawa Y: Application of a novel nano-magnetic anti-cancer drug to hyperthermia. The 104 American Association for Cancer Research

和文

- Annual meeting, Washington, DC,2013,4.
3. Eguchi H, Hirata K, Kurotani R, Fukumura H, Singh D.J, Yamamoto M, Sato I, Umemura M, Yamamoto M, Nagashima Y, Ishikawa Y : Targeted drug delivery system and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound. The 104 American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4.
  4. Sato I, Mitsudo K, Umemura M, Feng X, Fukumura H, Eguchi H, Nakashima H, Kioi M, Tohnai I, Ishikawa Y : Thermochemotherapy with controlled drug delivery using a novel magnetic anti-cancer drug. The 104 American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4
  5. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Feng X, Baba J, Nakashima H, Kioi M, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y : Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug. The 104 American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4
  6. Suita K, Cai W, Jin H, Jin M, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y : Inhibitor of cardiac adenylyl cyclase prevents atrial fibrillation in mice. HD Physiology, the 2<sup>nd</sup> International Symposium, Tokyo, 2013,6.
  7. Ichikawa Y, Yokoyama U, Jin M, Ishikawa Y : Mouse Overexpressing Prostaglandin E Receptor EP4 in Vascular Smooth Muscle Cells Decreased Elasticity of the Aorta. The 7<sup>th</sup> TAKAO International symposium, Tokyo,2013,7.
  8. Liu NM, Yokota T, Maekawa S, Yokoyama U, Kato T, Minamisawa S : Identification of the genes and pathways forming endothelial phenotypic heterogeneity in the rat ductus arteriosus. The 7<sup>th</sup> TAKAO International symposium, Tokyo,2013,7.
  9. Kumagaya S, Yokoyama U, Sato A, Nishihara H, Inoue T, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP4 signaling promotes secretion of the lipid-relating proteoglycan biglycan in human coronary arteries during development. The 7<sup>th</sup> TAKAO International symposium, Tokyo,2013,7.
  10. Ishiwata R, Yokoyama U, Jin M, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP4 signaling inhibits vascular elastic fiber formation in the ductus arteriosus. The 7<sup>th</sup> TAKAO International symposium, Tokyo,2013,7.
  11. Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Jin M, Suita K, Ishikawa Y : Cardiac overexpression of Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP) prevents the development of doxorubicin-induced heart failure. European Society of Cardiology, Amsterdam, 2013,9.
  12. Umemura M, Eguchi H, Ishikawa Y : A novel nano-magnetic particle with cytotoxic and a novel technology of designing intrinsic ferromagnetism compound. The 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama,2013,10.
  13. Iwai M, Umemura M, Sato I, Nagasako A, Feng X, Hoshino Y, Inoue S, Aoki I, Eguchi H, Ishikawa Y : A conventional anti-cancer drug designed artificially with erromagnetic, EI2573M. The 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013,10.
  14. Yokoyama U, Ishiwata R, Arakawa N, Suzuki S, Masuda M, Ishikawa Y : Therapeutic Effect of EP4 Antagonist on Advanced Abdominal Aortic Aneurysm. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas,2013,11

15. Yokoyama U, Aoki R, Ichikawa Y, Iwasaki S, Seki K, Nishimaki S, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y : Decreased Serum Osmolality Augments the Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas,2013,11.
16. Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E<sub>2</sub> Receptor EP4 Signaling in Vascular Smooth Muscle Decreased Elasticity of the Aorta. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas,2013,11.
17. Ishiwata R, Yokoyama U, Inoue S, Ichikawa Y, Ishikawa Y : Anti-fibrotic Effect of Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP4 in the Heart. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas,2013,11.
18. 佐藤 格, 光藤健司, 梅村将就, 江口晴樹, 石川義弘, 藤内 祝 : 新規抗癌剤を用いた口腔癌に対するハイパーサーミアの開発. 第 37 回日本頭頸部癌学会, 東京,2013, 6.
19. 青木理加, 横山詩子, 藤田秀次郎, 市川泰広, 岩崎志穂, 関 和男, 西巻 滋, 横田俊平, 石川義弘 : 出生後血清浸透圧変化からみた動脈管開存症発症リスク因子の検討. 第 49 回日本周産期新生児学会, 横浜, 2013,7
20. 石渡 遼, 横山詩子, 石川義弘 : EP4 シグナル制御による大動脈瘤の治療開発. 新学術領域「自然炎症」+「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 鳴門,2013,7.
21. 石渡 遼, 横山詩子, 石川義弘 : 大動脈瘤進展におけるプロスタグランディン E-EP4 の役割. 第 6 回大動脈分子病態研究会, 久留米,2013,8.
22. 佐藤 格, 光藤健司, 梅村将就, 來生知, 中島英行, 馮 先鋒, 江口晴樹, 石川義弘, 藤内 祝 : 抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用. 第 30 回ハイパーサーミア学会, 横浜, 2013, 9.
23. 南沢 享, 横山詩子, 青木浩樹, 中邨智之, 石川義弘 : Prostaglandin E シグナルによる lysyl oxidase 分解亢進が動脈管弾性線維の形成不良を引き起こす. 生理研研究会—心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 岡崎,2013,11
24. 吹田憲治, 藤田孝之, 石川義弘 : 心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的阻害剤ビダラビンによる不整脈治療の可能性. 生理学研究所研究会, 一心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 岡崎,2013,11.
25. 横山詩子, 青木理加, 南沢 享, 石川義弘 : 新生児期における浸透圧感受性 TRP チャネルの役割. 筋生理の集い, 東京,2013,12.

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己「抗がん薬」

特許 5 1 6 7 4 8 1 号 2 0 1 3

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

[ II ]

## 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（分担）研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

研究分担者 江口 晴樹  
株式会社 I H I 基盤技術研究所 応用理学研究部 主幹研究員

研究要旨： コイル磁場による加熱評価するための磁場解析を実施しコイル形状の違いによる発熱量結果を得た。磁性抗がん剤 EI236 の発熱密度を測定するため、励磁開始直後および停止直後の温度変化速度から磁性抗がん剤 EI236 溶液の発熱密度を算出する方法を考案し、本手法が妥当であることを確認した。試験結果から、磁性抗がん剤 EI236 のみの発熱密度は磁性抗がん剤 EI236 溶液濃度と電流値に比例することを明らかにした。

## A. 研究目的

本研究では3年間で磁性抗がん剤 EI236 を用いた温熱治療用(ハイパーサーミア)の人体用加熱装置の仕様提案を目的としている。はじめに試験管・マウスサイズでの加熱装置の基礎検討および設計をおこなう。基礎検討ではマウスサイズの加熱対象物に投与された EI236 の温度上昇を可能とする加熱装置の仕様を磁場解析にて評価する。その評価内容をもとに実際にマウスレベルでの電源装置を設計開発し、加熱装置の仕様検討内容が妥当かどうか判断する。以上の検討結果を踏まえ人体サイズへ拡張した場合に要される加熱装置の仕様を提案する。

本年度は第一に加熱装置の電磁場解析である電磁気的研究を行う。具体的には汎用の磁場解析ソフトによる加熱装置用コイルの形状検討および電気特性の異なる材料の発熱量評価を実施し、次年度以降予定している加熱装置設計および EI236 の発熱特性(温度)評価へつなげるための検討をおこなう。

第二に図1の模式図にある(1)発熱量の評価、(2)生体内温度分布の評価、についての関係を定量化する熱的研究を行うことを目的とする。

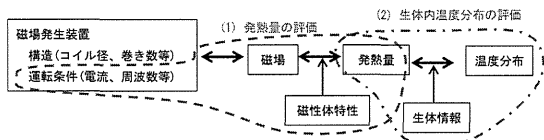


図1 生体内温度分布の制御因子の関係

## B. 研究方法

最終目的を達成するために、患部に必要な温度を与えるためにはどれだけの磁場強度をかければいいのかといった温度-磁場特性を明らかにしなければならない。この特性を得るために本研究では電磁気的・熱的な観点から以下2点の定量的な評価をおこなっていく。  
①加熱装置から発生させる磁場により生じる体内の EI236 発熱量評価(電磁気的研究)  
② EI236 からの発熱による周辺患部細胞の温度評価(熱的研究)である。①により得られる EI236 の発熱量-磁場特性と②から得られる発熱量-温度特性を最終的にあわせることにより上記に掲げる温度-磁場特性を求める。しかし①②の各評価を実施するにあたり以下の技術課題がある。「①体内に投入された EI236 の物性値(誘電率・透磁率)評価」と「②

患部細胞の温度評価」である。血流などの体内状況の変化は EI236 の密度(物性値)変化や細胞への熱伝達率の変化に効いてくるため EI236 の発熱量特性および細胞の温度上昇の結果に差異を与える原因となり磁場-温度特性を評価する際に大きな課題となる。

また、上記研究と同時に温熱治療に最適な加熱装置の検討も進める。加熱装置は患部を加熱するための加熱コイルとそのコイル用電源から構成されている(図2)。

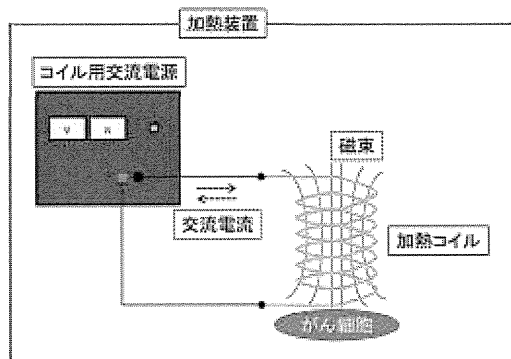


図2 加熱装置概念図

つまり、加熱装置の仕様を検討するためには加熱コイルとコイル用電源の仕様を検討する必要がある。コイル用電源の仕様は使用する加熱コイルの電気特性と上記研究にて得られる EI236 の発熱特性により決定できるため、はじめに人体加熱に効果的なコイルの形状選定を実施する。本章では上記①の電磁気的研究および加熱コイル選定およびコイル用電源の仕様検討方法について述べる。

### B-1. EI236 の発熱量-磁場特性評価の検討方法

体内に注入された EI236 の発熱量-磁場特性を得るために本研究の提案するハイパーサーミアをモデル化した磁場解析を実施する。本ハイパーサーミアでは外部から磁場をかけることで患部に注入した磁性体 EI236 に生じるヒステリシス損と渦電流損による発熱を利用した加温方法を検討している。ヒステリシス損や渦電流損は EI236 の誘電率および透磁率により左右される値であり、EI236 の発熱量を評価する場合に重要となる物性値である。しかし、前述したように体内環境により EI236 の物性値を特定することは困難である。そこで、患部細胞内に存在する EI236 の導電率・透磁率といったパラメータを想定される範囲内で変化させた場合の EI236 と



周辺患部脳細胞の発熱量の変化を磁場解析にて評価し、上記②で得られる EI236 発熱量-温度特性の結果との整合性から EI236 モデルの導電率・透磁率を評価する。本結果により得られた EI236 の物性値を採用して EI236 加熱モデルの磁場解析を実施し発熱量-磁場強度特性を求める。

### B-2. コイル形状検討方法

ハイパーサーミアは 42℃以上で壊死するというがん細胞の特性を利用して治療をおこなう。しかし、がん細胞に近接している正常細胞にも生存可能温度範囲があるためできるだけ患部にのみ集中加温できるような加熱コイルの検討が必要となる。患部を磁性体 EI236 により加熱するにあたって重要となるのが磁束密度である。磁束密度は単に磁場と呼ばれることもあり、使用するコイル形状およびコイルに流す電流値によって値が左右される(式①)。

$$B = \frac{\mu I}{4\pi} \int \frac{\sin \theta}{r^2} dl \quad \text{---①}$$

$$\left( \begin{array}{l} B: \text{磁束密度}[T], \mu: \text{透磁率}[H/m], I: \text{電流値}[A] \\ \int \frac{\sin \theta}{r^2} dl: \text{コイル形状により決まる値} \end{array} \right)$$

患部を加温するためには体内に注入した磁性体を発熱させる必要があり、その磁性体に大きい磁束密度がかかることで発熱量が大きくなる(式②)。

$$Q_{Total} = Q_{Hysteresis} + Q_{Joul} = \eta f B^{1.6} + \frac{k f^2 t^2 B^2}{\rho} \cdot s \quad \text{---②}$$

$$\left( \begin{array}{l} Q_{Hysteresis}: \text{ヒステリシス損による発熱量}[J/m^3] \\ Q_{Joul}: \text{ジュール損による発熱量}[J/m^3] \\ B: \text{磁束密度}[T], f: \text{周波数}[Hz], s: \text{電流を流した時間} \\ (\eta, k, t, \rho): \text{それぞれ磁性体の材質および形状で決まる値} \end{array} \right)$$

そこで、加熱に適したコイル形状を提案するためにコイルの巻き形状、巻き数、内径、ピッチのパラメータを変化させてコイル種類ごとの磁束密度特性を磁場解析にて評価する。ただし、コイルに流す電流の電流値や周波数も磁束密度の値に影響してくるが、これらのパラメータはコイル形状選定後の電源の仕様決定の際に検討する。

### B-3. コイル用電源装置の仕様検討

コイル用電源装置は電源の内部回路と接続する加熱用コイルのインピーダンスが整合できていないと効率よくコイルに電流を流すことができない。そのため、電源検討にあたり以下のパラメータを評価する必要がある。①コイルに流す電流値および周波数②電源に接続するコイルのインダクタンス③磁性体を加熱している状態でのコイル両端にかかる電圧の3点である。これら3つのパラメータを得るために、選定した加熱コイルによって EI236 を加熱した場合のコイルの電流・電圧値を解析または計測により電源の仕様を決定する。

### B-4. 本年度の電磁気的研究方法

本年度は B-1,2 の検討として数種類のコイル形状を対象に発生磁場分布や加熱対象材料の物性値による発熱量の差を汎用の磁場解析コードにより求め、コイル形状の特性や人体適用時に想定される課題や注意点を評価した。本年度の研究結果は次項にて報告する。

今回解析にて採用した汎用コードは電気機器設計用に開発された電磁場解析ソフトウェア JMAG-Designer である。本ソフトは CAD で作成したモデルに対して任意に材料特性や電気特性といった条件を与えたいうでの磁場解析および熱解析等の多岐にわたる解析が可能である。実際に誘導炉の高周波誘導加熱の磁場・熱解析、モータの静特性解析や永久磁石を有する機器の着磁解析などのさまざまなアプリケーション適用への実績もある。本検討では様々な形状のコイルや特殊な電気特性をもった EI236 モデルを使用して磁束密度分布や発熱量の評価および電源の仕様決定をおこなう必要があるため、本ソフトの使用が妥当であると判断した。本報告書では本ソフトにより実施した電磁場解析の結果を報告する。また、今回使用したモデルは 3DCAD ソフトである SolidWorks ですべて作成している。

### B-5. 発熱量の評価

発熱量の評価は、須藤ら<sup>[1]</sup>の試験装置構成を参考に、図3に示す試験装置構成でおこなった。コイルにプラスチック製容器を設置し、交流電流を流すことで磁場を発生させ、コイル内の磁性体サンプルが発熱する温度上昇を計測した。

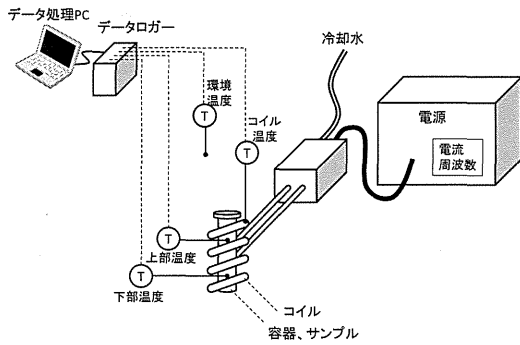


図 3 発熱量評価試験装置構成

### B-5-1. サンプルの調製

発熱試験に用いるサンプルは、EI236 を水に混合したものである。EI236 は水に溶解しないため、混合液を長時間放置すると次第に底部に沈殿した。そこで、沈殿しにくいサンプルを作成するために、以下の二通りで混合液を調製し、沈殿の様子を観察した。

- (a) 購入した試薬をそのまま水に混合した
- (b) 試薬を乳鉢で 20 分粉碎処理し、水に混合した

混合液が沈殿する様子の観察結果を図 4 に、目視観察の定性比較を表 1 に示す。調製法(b)によるサンプルが沈殿しやすかったと判断した。試薬は購入した状態で、粒径は細かく、柔らかい状態であった。そのため、未粉碎の調製法(a)は、粒径の大きなごく一部が容器の底に沈殿して固着し、粉碎した調製法(b)は、粉碎中に圧密による凝集化が進んで平均粒径が大きくなり沈殿しやすくなったと考えられる。

発熱試験の実施に当たっては、試験実施中になるべく沈殿しないサンプルであることが望ましい。そのため、今回の試験では、沈殿しにくかった(a)の方法を用いて混合液を調製することにした。

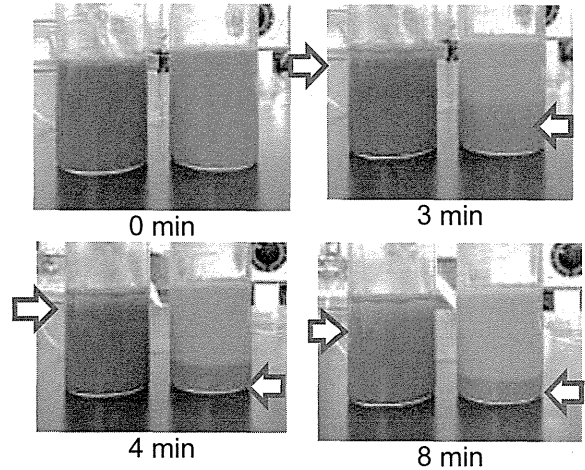


図 4 混合液の沈殿の様子 (濃度 50mM、左 : 調製法(a)、右 : 調製法(b))  
沈殿物の境界が見える箇所を矢印で示した

表 1 沈殿物の目視観察結果

	調製法(a): 未粉碎	調製法(b): 粉碎
沈殿の早さ	遅い	早い
沈殿物の量	少ない	多い
沈殿物の状態	容器の底に固くこびり付き、強く振ることで再分散できた	容器の底部に沈んだが、比較的軽く振ることで再分散できた

試験に用いた混合薬の調製手順を以下に示す。計量結果については表 2 に示す。なお、以降の節で単に「濃度」と表現した際は、質量分率 [wt. %] を意味する。

- (1) EI236 を電子天秤で計量し、100ml ガラス製容器に入れた。
- (2) イオン交換水をメスシリンダーで計量し、上記容器に入れた。
- (3) 手で振ってよく攪拌したのち、容器を超音波洗浄機に入れて 2 時間おいた。
- (4) 混合液をマイクロピペットで 0.1ml 採取し、重量を計測して密度を算出した。
- (5) 試験に使用する直前に、容器に沈殿物がなくなるまで手でよく振ってから採取し、試験に用いた。

表 2 サンプル調製条件および調製結果

サンプル名	試薬 g	水 ml	混合液 g	質量分率 wt%	密度 g/cm <sup>3</sup>	質量濃度 kg/m <sup>3</sup>	モル濃度 mmol/L
50mM	0.8065	50.0	50.5639	1.60%	1.018	16.2	48.9
100mM	0.9647	30.0	30.9902	3.11%	1.025	31.9	96.1
200mM	1.9374	30.0	32.0534	6.04%	1.037	62.7	189

- 質量分率 = 試薬質量[g] / 混合液質量[g] = 試薬質量[g] / (試薬質量[g] + 水質量[g])
- 質量濃度 = 試薬質量[kg] / 混合液体積[m<sup>3</sup>]
- モル濃度 = 試薬モル量[mol] / 混合液体積[L]

### B-5-2. 粉碎サンプルと未粉碎サンプルの温度上昇挙動の違い

今回試験に用いた混合液は、試験方法の章で述べたように、試薬を粉碎せずにそのまま水に混合したものを用いた。試薬を粉碎したサンプルを用いて発熱試験を実施した結果を図 5 に示す。粉碎処理をしなかった調製法(a)を用いた場合、励磁開始から徐々に上下温度計測点の温度に差が開いたが、10 分経過後に温度差が小さくなり、15 分の時点では温度差がなくなった。これは、初期に一部の試薬が沈殿して下部が局部的に発熱したが、温度上昇による対流が進んで最終的には均一な温度になったと考えられる。一方で粉碎処理した調整法(b)を用いた場合、温度差は開く一方であった。これは、試薬の沈殿が著しいために、混合が進まなかったものと考えられる。これらの結果は、調製法(b)と比べて、調製法(a)を用いたサンプルは沈殿分離しにくいとの判断を裏付けるものである。

なお、上下温度計測点の平均値を取ると(図 6)、どちらの調製法を用いた場合でもほぼ同じ数字が得られた。したがって、試薬を粉碎することによる発熱密度への影響はほとんどないと考えられる。

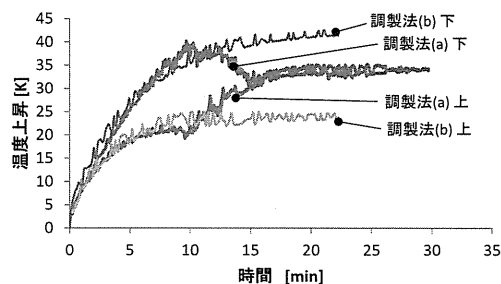


図 5 調製法による温度変化挙動の違い(濃度 200mM、300A、詳細データ)

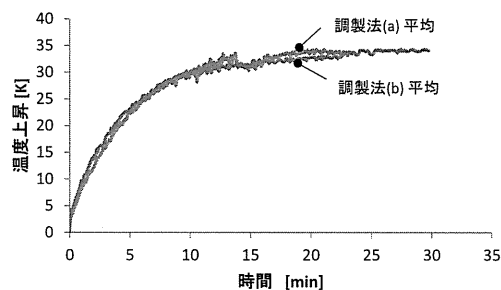


図 6 調製法による温度変化挙動の違い(濃度 200mM、300A、上下温度の平均値)

### B-5-3. 試験装置

今回の試験では、磁場環境下における温度を計測する必要がある。温度計測には熱電対が用いられることが多いが、温度指示値が磁場の影響を受ける問題がある。図 7 に示すように、励磁時に温度指示値が上がり、励磁停止時に温度指示値が下がるのが予想される。磁場の影響を受けない温度計測方法としては、光ファイバー式や非接触放射温度計などがある。須藤ら<sup>[1]</sup>は光ファイバー式を用いた計測を実施しているが、光ファイバー式はセンサ部が熱電対と比べて大きく、EI236 による発熱がセンサの加熱に消費されてしまう。Inukai ら<sup>[2]</sup>は非接触式放射温度計を用いた計測を実施しているが、非接触式では表面温度しか計測できず、また計測精度も劣る。

これまでの経験から、磁場環境において熱電対で温度計測をおこなう場合、図 8 のように磁場の方向に垂直に熱電対を挿入することで、温度指示値の変位を最小に抑えられることがわかっている。また、励磁直前と励磁直後の温度変位を記録すれば、補正することが可能である。したがって、今回の試験の温度計測センサとしては、熱電対を採用することにした。なお、磁場による熱電対の発熱を防ぐため、シースはテフロン材を用い、熱電対

の熱容量を小さくするために最小径のシースを用いた。また熱電対種類としては計測温度範囲を考慮してT型を用いた。容器に熱電対を取り付けた写真を図9に示す。サンプルの温度分布を把握するため、熱電対は上下の二箇所に取り付けた。また、試験の参考データとして、コイル表面温度、環境温度(試験装置から20cm程度はなれた場所)の計測もおこなった。温度計測はキーエンス社製データロガーNR500を用いて、1s周期でデータを連続収集した(図10)。

コイルおよび電源については、予備試験の結果から、大径コイルでは十分な発熱量が計測されなかったため、小径コイルを用いて試験を実施した。サンプルを封入する容器は、小径コイルに入る最大サイズとして2ml容量のものを用いた。コイル、電源、容器の外観写真を図11～図13に示す。

以上の装置仕様を表3にまとめた。

表3 装置仕様一覧

装置	仕様
温度計	石川産業株式会社製 T型熱電対 型番：T/T-T-36 二重被覆熱電対 テフロン/テフロン被覆 素線径 0.127mm リード線 2m
データロガー	株式会社キーエンス社製 NR-500 (本体), NR-TH08 (温度・電圧計測ユニット)
コイル	6巻き、外径約25mm
電源	AMPRELL 社 HOTSHOT 1kW
容器	PP製、2ml、蓋付き (サンプル使用量：2ml)

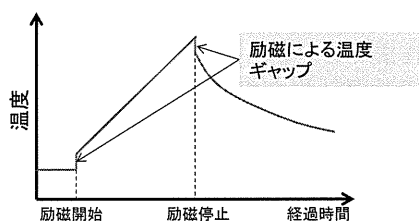


図7 磁場環境における熱電対温度指示値の変位

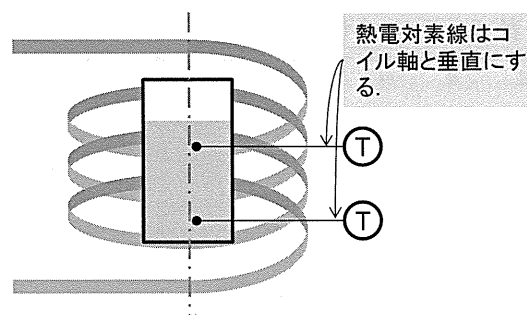


図8 磁場の影響を受けにくい熱電対設置方法

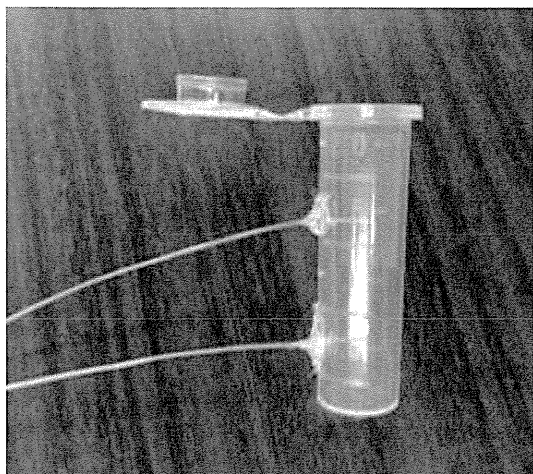


図 9 熱電対を加工接続した容器

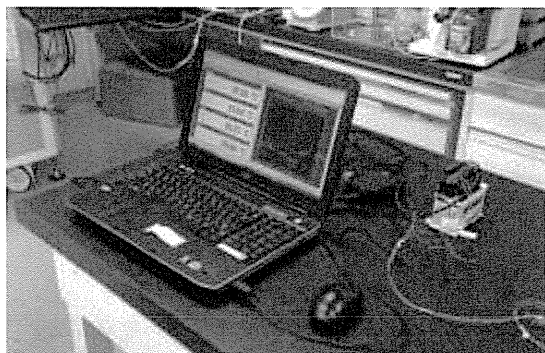


図 10 データロガーおよびデータ収集 PC 外観

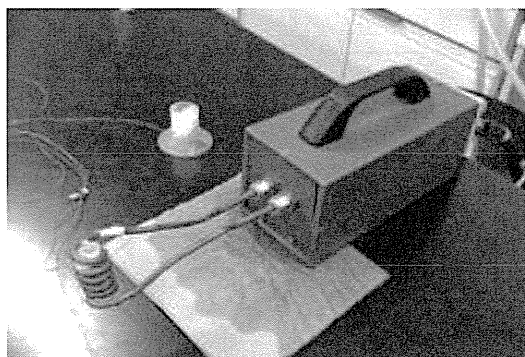


図 11 コイルに容器を設置した様子

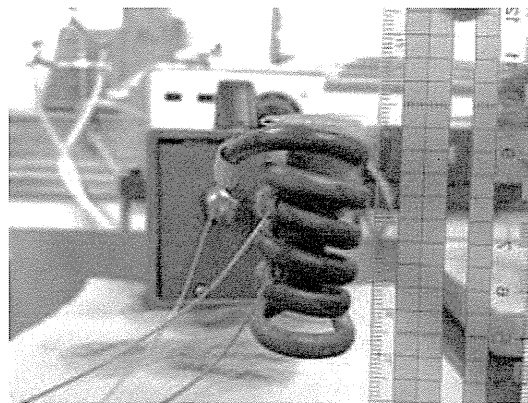


図 12 コイルと容器の位置関係

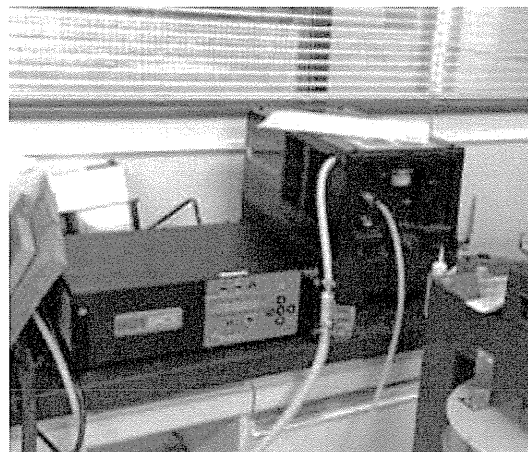


図 13 電源外観