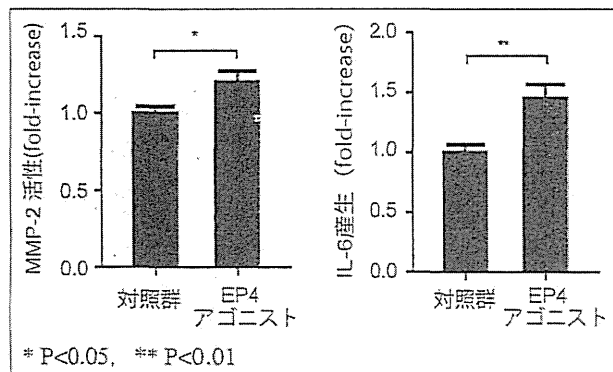


表① ヒト大動脈瘤組織における弾性線維と EP4 発現の相関 (文献 11 より)

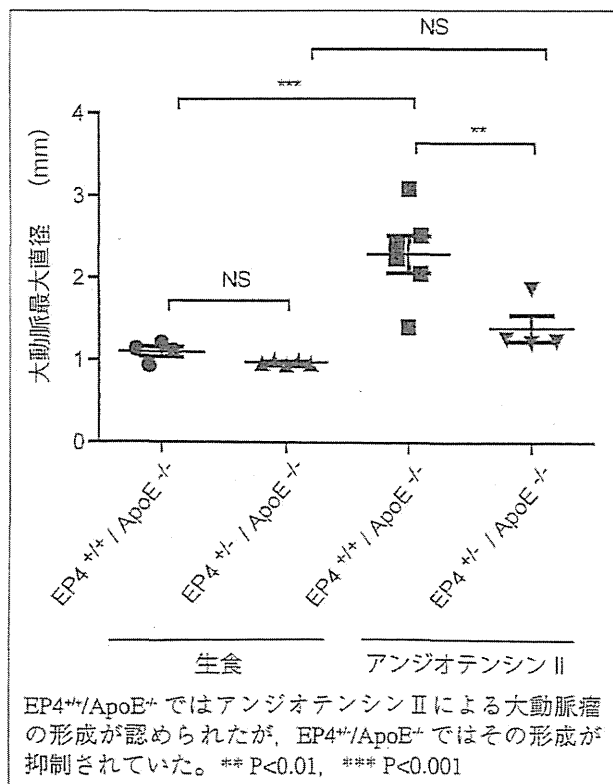
症例	年齢	性別	r	サンプル数	P 値
1	76	M	-0.8000	25	<0.0001***
2	80	M	-0.4607	29	0.011*
3	70	M	-0.5454	39	0.0003***
4	76	M	-0.7571	60	<0.0001***
5	76	M	-0.5386	35	0.0008***
6	70	M	-0.4333	30	0.0168*
7	89	F	-0.52	44	0.0003***
8	63	M	-0.5645	41	0.0001***

8 例すべてにおいて有意な相関を認めた。r: correlation coefficient, * P<0.05, *** P<0.001

図③ ヒト大動脈瘤組織を EP4 アゴニストで刺激したときの MMP-2 活性と IL-6 の有意な増加 (文献 11 より改変)



図④ マウス大動脈瘤モデルを用いての EP4 の役割の検討 (文献 11 より)



2. EP4 の大動脈瘤における役割

(1) EP4 シグナルの平滑筋細胞での役割

弾性線維の分解に関与する MMP-2 と MMP-9 のうち、平滑筋細胞では特に MMP-2 の活性上昇が大動脈瘤の進行に寄与する¹³⁾。ヒト大動脈瘤組織の器官培養と、大動脈瘤からの初代平滑筋培養細胞で、EP4 シグナルが MMP-2 の活性と IL-6 産生に及ぼす影響をザイモグラフィと ELISA を用いて検討した。その結果、EP4 アゴニスト刺激 (ONO-AE1-329) により MMP-2 活性と IL-6 産生が増加した (図③)¹³⁾。

(2) 大動脈瘤動物モデルにおける EP4 シグナル

EP4 シグナルが大動脈瘤の増悪に関与している可能性が示されたことより、2 種類のマウス大動脈瘤モデルを用いて EP4 の役割をさらに検討した。EP4 ヘテロ欠損マウスではカルシウムクロライドによる大動脈瘤形成が 73% 抑制され、EP4 と ApoE のダブル欠損マウス (EP4^{+/-}/ApoE^{+/+}) でアンジオテンシン II による大動脈瘤の形成が 76% 抑制された (図④)¹³⁾。

III. EP 受容体を標的とした大動脈瘤治療の可能性

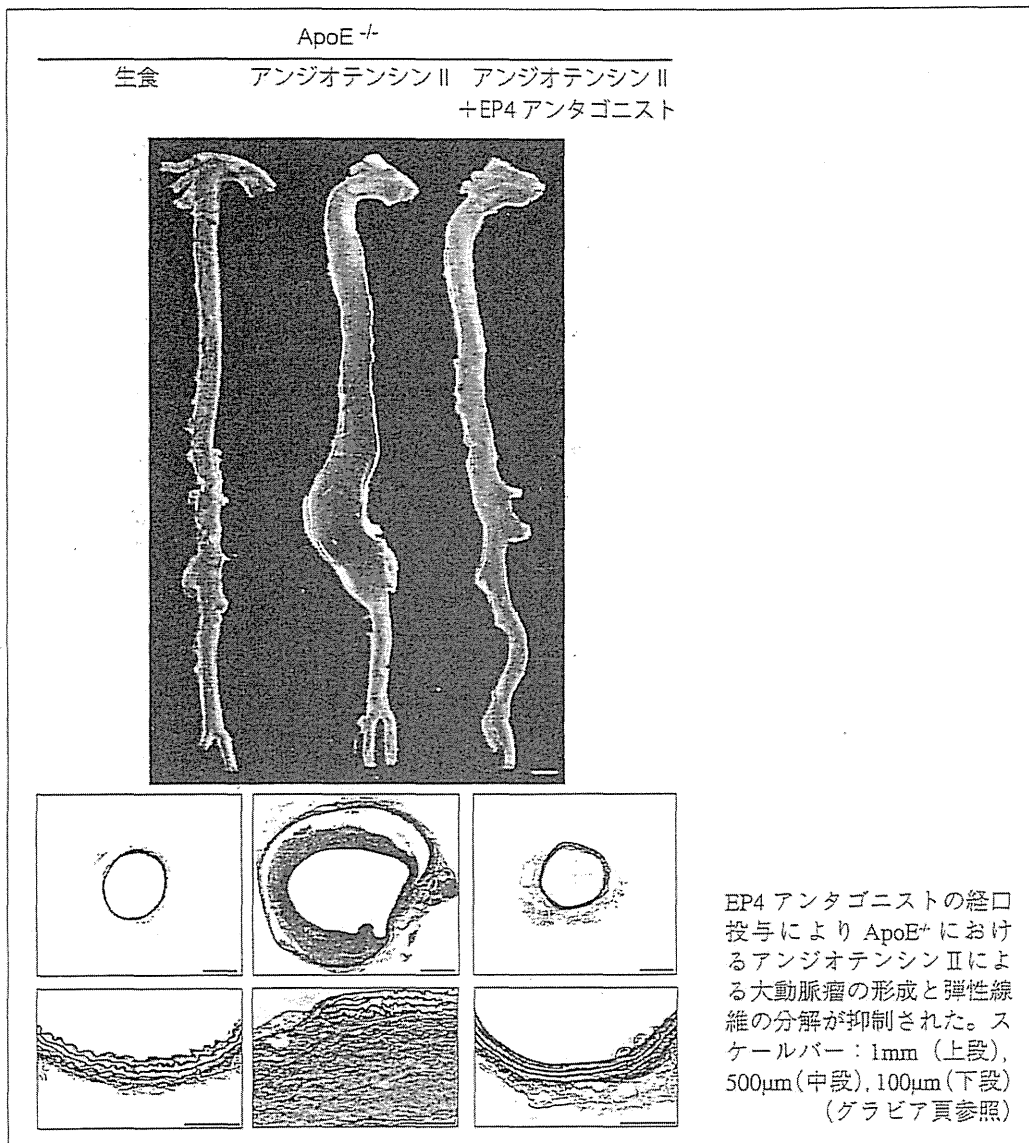
1. 動物モデルでの検証

前述の結果を受けて、われわれは動物モデルで EP4 アンタゴニストが大動脈瘤の進行を抑制できるかどうかを検討するため、ApoE 欠損マウス^{14,15)} (ApoE^{-/-}) にアンジオテンシン II を投与して大動脈瘤を作製し、EP4 アンタゴニスト (ONO-AE3-208) の経口投与 (1 日 1 回) による治療効果を判定した。EP4 アンタゴニスト (ONO-AE3-208) の Ki 値の濃度に近い 0.01 ~ 0.5mg/kg/ 日の投与で 45 ~ 87% の有意な大動脈瘤の抑制が認められ (図⑤)、また組織学的検討でも弾性線維の分解が抑制されていた。この大動脈組織では、EP4 アンタゴニストにより MMP-2 活性も有意に抑制された¹³⁾。EP4 アンタゴニストの大動脈瘤に対する同様の抑制効果は、その後、他のグループによっても示された¹⁴⁾。

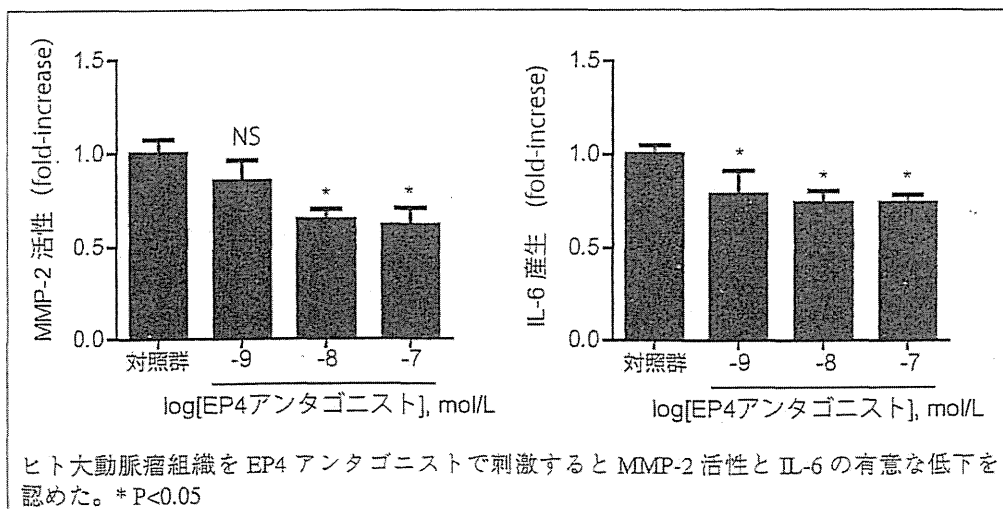
2. ヒト大動脈瘤組織での検証

マウスでの EP4 アンタゴニストの効果をさらにヒト大動脈瘤組織で検討したところ、MMP-2 活

図⑤ EP4 アンタゴニストによる大動脈瘤の進行抑制 (文献 11 より)



図⑥ ヒト大動脈瘤組織での EP4 アンタゴニストの効果の検討 (文献 11 より)



性とIL-6産生を有意に抑制した(図⑥)。マクロファージに発現するEP4はMCP-1の産生を抑制するため、EP4アンタゴニストはMCP-1を増加させ大動脈瘤を増悪させる可能性も示されているが¹⁴⁾、われわれのヒト大動脈瘤組織の器官培養の実験では、EP4アンタゴニストはMCP-1の産生を増加させなかった¹⁴⁾。

おわりに

PGE₂が大動脈瘤の進展に寄与していることは知られていたが、COX-2の抑制薬は心血管イベントを増加させたことより治療薬としての使用

は困難と考えられている。受容体特異的な治療薬EP4アンタゴニストは、ヒト大動脈瘤検体を用いた実験、異なる大動脈瘤モデルマウスの検討などにより、大動脈瘤の進行抑制薬または治療薬として有効である可能性が示唆された。EP4アンタゴニストが、現在根本的治療が存在しない大動脈瘤における新規の薬物治療となることが期待される。

謝辞

本研究に際し、成宮 周教授(京都大学)、杉本幸彦教授(熊本大学)にはEP4欠損マウスの提供と多大な助言をいただき、また小野薬品工業株式会社よりEP4アゴニスト、アンタゴニストの提供をいただき、ここに深謝いたします。

用語解説

1. マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP): 弾性繊維やコラーゲン、プロテオグリカンなどの細胞外基質(マトリクス)の分解を行うタンパク質分解酵素。活性中心に金属イオンが配座しているためメタロプロテアーゼと呼ばれる。
2. ApoE欠損マウス: アポリポプロテインEは、高密度リポタンパク質(HDL)とカイロミクロン(CM)、低密度リポタンパク質(LDL)などとの間で受け渡しと再利用が行われるタンパク質であり、その欠損マウスは動脈硬化モデルとして広く利用されている。

参考文献

- 1) Collin J, Araujo L, et al : Lancet 2, 613-615, 1988.
- 2) Scott RA, Ashton HA, et al : Br J Surg 78, 1122-1125, 1991.
- 3) Biancari F, Mosorin M, et al : Am J Surg 183, 53-55, 2002.
- 4) Freestone T, Turner RJ, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 15, 1145-1151, 1995.
- 5) Walton LJ, Franklin II, et al : Circulation 100, 48-54, 1999.
- 6) Treska V, Kocova J, et al : Cytokines Cell Mol Ther 7, 91-97, 2002.
- 7) Guo DC, Papke CL, et al : Ann N Y Acad Sci 1085, 339-352, 2006.
- 8) Holmes DR, Wester W, et al : J Vasc Surg 25, 810-815, 1997.
- 9) King VL, Trivedi DB, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 26, 1137-1143, 2006.
- 10) Gitlin JM, Trivedi DB, et al : Cardiovasc Res 73, 227-236, 2007.
- 11) Yokoyama U, Ishiwata R, et al : PLoS One 7, e36724, 2012.
- 12) Bayston T, Ramessur S, et al : J Vasc Surg 38, 354-359, 2003.
- 13) Longo GM, Xiong W, et al : J Clin Invest 110, 625-632, 2002.
- 14) Cao RY, St Amand T, et al : Am J Pathol 181, 313-321, 2012.
- 15) Tang EH, Shvartz E, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 31, 261-269, 2011.

参考ホームページ

- ・大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2011年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_d.pdf

横山詩子

- 1994年 岡山大学医学部卒業
- 1996年 横浜市立大学医学部小児科入局
- 2005年 カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学教室留学
- 2008年 横浜市立大学医学部循環制御医学助教
- 2011年 同講師

心血管におけるリモデリング、細胞外基質の役割について興味をもっている。

総説：磁気と医療のこれから

竹村 泰司

横浜国立大学



磁気，低侵襲診断治療，がん温熱治療，磁性材料，磁性ナノ粒子

1. なぜ磁気か

磁気と医療から，磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) を連想する方が多いかもしれない。核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) を利用するこの画像構成法は，Paul Christian Lauterbur 氏と Peter Mansfield 氏が見いだしたものであり，2003 年のノーベル生理学・医学賞の対象となった。装置の外観が似ていて，原理の異なるものにコンピュータ断層撮影法 (Computed Tomography: CT) がある。これは，人体を透過する X 線強度で画像を構成するものである。MRI の特徴は，被曝がないこと (診断法，装置名として NMR の nuclear，核を使わないことが多いのも，その誤解を解くため) や，頭蓋骨，骨盤などの周辺部でも骨の影響を受けにくい撮像が可能なことである⁽¹⁾⁽²⁾。

MRI が好例であるが，磁界は人体を透過する (後述のように高周波のとき損失がある)。磁界を利用すれば比較的大きなエネルギー密度で体内にエネルギーを送り込むことが可能であり，発熱，輸送，給電など，医療に適用可能な現象や技術が検討されている。本特集は，磁気を利用する治療として，がん温熱治療 (ハイパーサーミア)，薬剤送達 (ドラッグ・デリバリー・システム)，抗がん剤の薬効増強，磁気駆動体内ロボット，体内エネルギー伝送に焦点を当て，最新の研究動向と将来展望を紹介する企画である。

2. 体にやさしい医療と電気工学

本誌においても伊関，村垣 (東京女子医科大学) により紹介された手術支援システムからは，限りある医師・看護師の行動範囲を先端機器が補うことの重要性が理解できる⁽³⁾。同稿は，「なぜ，医療安全・先端医療機器開発への真摯な努力が必要なのか」という命題で始まるが，学際研究の必要性が示されているなか，さらに工学を安心，安全な医療に活かす時がきたといえよう。超音波，MRI などの診断装置に加え，導入が進んでいる内視鏡手術ロボットなど，医療現場で実用される技術には，電気工学の多様な要素技術が活用されている。これからは，体にやさ

しい，新しい治療方法が望まれている。ここでは“低侵襲性”と“磁気”をキーワードとした新しい治療法の例として，がん温熱治療⁽⁴⁾⁽⁵⁾を取り上げる。

詳細は次稿に譲るが，がん温熱治療への電気工学からのアプローチ，特に交流磁界中で加温させる発熱体 (インプラント) の研究は，我が国が先導してきた。東北大学の松木らは 1980 年代から，キュリー温度で温度制御可能なフェライト材料を用いて，発熱素子の研究を先駆けた⁽⁶⁾。1996 年には名古屋大学の藤内 (現横浜市立大学) らが，FePt 針を使った舌がんの治療を報告した⁽⁷⁾。他方，小塚 (東海大学) は，材料で生じるヒステリシス損失やジュール熱等のバルク的な性質ではなく，回路で生じる発熱を利用することを発案した⁽⁸⁾。筆者らは，MRI が発生させる高周波磁界 (RF 波) を励磁源とする温熱治療を提案し，病院に設置されている臨床 1.5T 型 MRI で小型共振回路が加温されることを検証した⁽⁹⁾。また，フェライトコアを用いることにより小型化に成功し，18G 注射針で体内挿入できることを示した⁽¹⁰⁾。図 1 では回路構造が分かるようにあえてコイルとコンデンサ間の配線が見えるようにしている。

がん温熱治療の特徴は，外科手術，化学療法 (抗がん剤)，放射線療法といった治療法での傷跡，副作用などの患者負担が軽微なことである。発熱体を腫瘍部に埋め込み，外部磁界で加熱する方法では，正常組織への影響を抑制し，腫瘍部を局所的に加温することが可能である。さらに発熱体が小型 (小径) であれば，カテーテルや注射針で腫瘍部に搬送できる。すなわち，素子の患部搬送およびエ

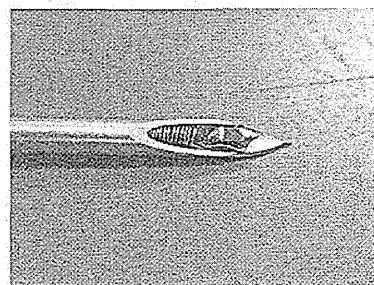


図 1 18G 注射針 (外径 1.2mm / 内径 0.95mm) で体内輸送可能ながん温熱治療用発熱素子 (小型共振回路)

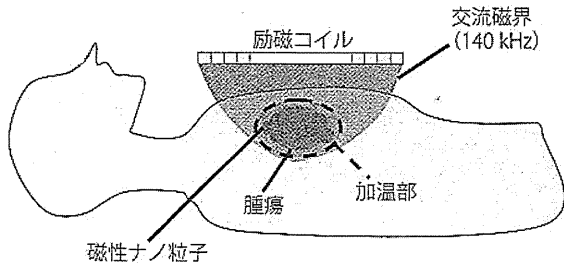


図2 磁気温熱治療における磁界印加⁽¹²⁾



図3 ダブルパンケーキ型コイル⁽¹²⁾

エネルギー供給とも、低侵襲な治療となる。

一方で、発熱体を用いたがん温熱治療には課題も残されている。そのうちのひとつに励磁装置の設計がある。交流磁界を磁性体に効果的に作用させるためには、棒状（反磁界のためにアスペクト比の大きいもの）の試料に対して長手方向に外部から印加するのがよい。棒状もしくは針状であることは体内搬送においても好都合であるが、体内に置いた発熱体の長手方向に印加磁界の方向をそろえなくてはならない。複数の発熱体を用いる場合は多方向励磁が有効であろう⁽¹¹⁾。

磁性ナノ粒子や磁界方向に無依存な発熱体においても、ある程度の強度の高周波磁界を人体サイズで発生させることは容易ではない。人体を周囲から収める大型コイルはインピーダンスが大きくなり、回路の負荷整合、コイル線の表皮効果対策などを講じて、大容量・大型電源が必要である。図2は体上部のパンケーキ型コイルにより腫瘍部の磁性ナノ粒子を加温するイメージである。コイルから離れるに従い、磁界強度は、空間分布や渦電流損により弱くなってしまふ。図3は上下に配置するものであり、うさぎを用いた実験において、70℃以上の加温を実現したことが山田ら（金沢大学）により報告されている⁽¹²⁾。

3. おわりに

がん温熱治療を例に、磁気がいかに今後の医療、特に体にやさしい医療に貢献していくかを紹介した。今後の展望をもつてまとめとしたい。磁性ナノ粒子に抗体や抗がん剤を結合させることにより、がん細胞に選択的に作用させることや、温熱治療と化学療法の併用治療を可能にして、抗がん剤の投与量を減らし、副作用を軽減させることも期待される。抗がん剤投与時に磁界を印加すると薬剤作用増強が期待されるとの報告もある⁽¹³⁾。磁気刺激は、リハビリテーションや疲労回復治療への有効性などから研究が進められている⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。

センサや携帯端末、ネットワークを活用したヘルスケア製品は、体調管理から在宅での診断へその機能が展開するであろう。次稿以降で紹介される磁気を用いた新しい治療技術から見えてくるのは、在宅医療かもしれない。薬を飲んで、自宅で小型コイルにより患部に磁界を当てるようなイメージであろうか。

文献

(1) 電気学会放射線の医療応用と計測技術調査専門委員会編：先端放射医療技術と計測，コロナ社（2001）
 (2) 電気学会高周波電磁界の生体効果に関する計測技術調査専門委員会編：電磁界の生体効果と計測，コロナ社（1995）
 (3) 伊関洋，村垣善浩：「総論：センサ技術と医療情報誘導手術室（Smart Cyber Operating Theater：SCOT）」，電学誌，Vol.132，No.7，pp.409-412（2012）
 (4) 日本ハイパーサーミア学会編：ハイパーサーミア がん温熱療法ガイドブック，毎日健康サロン（2008）
 (5) 日本ハイパーサーミア学会監修，平岡真寛，田中良明編集：全訂ハイパーサーミアマニュアル 効果的な癌温熱療法を実施するために，医療科学社（1999）
 (6) H. Matsuki, K. Murakami, and H. Niizuma: "Soft heating—A new method of heating using temperature-sensitive magnetic materials", IEEE Trans Magn., Vol.18, pp.1788-1790（1982）
 (7) I. Tohnai, Y. Goto, Y. Hayashi, M. Ueda, T. Kobayashi, and M. Matsui: "Preoperative thermochemotherapy of oral cancer using magnetic induction hyperthermia (Implant Heating System: IHS)", Int. J. Hyperthermia, Vol.12, pp.37-47（1996）
 (8) Y. Kotsuka, K. Orii, H. Kojima, K. Kamogawa, and M. Tanaka: "New wireless thermometer for RF and microwave thermal therapy using an MMIC in an Si BJT VCO type", IEEE Trans. Microw. Theory Tech., Vol.47, pp.2630-2635（1999）

(9) M. Morita, T. Inoue, T. Yamada, Y. Takemura, T. Niwa, and T. Inoue: "Resonant Circuits for Hyperthermia Excited by RF Magnetic Field of MRT", IEEE Trans. Magn., Vol.41, pp.3673-3675（2005）
 (10) K. Watabe, K. Kumagai, R. Matsumura, T. Yamada, T. Sato and Y. Takemura: "Hyperthermia implant consisting of resonant circuit delivered to tumor through 18 G needle", IEEE Trans. Magn., Vol.10, pp.2887-2889（2011）
 (11) 降矢，田倉，佐藤，松木，佐藤，家名田：「多方向磁界を発生させる機能的ハイパーサーミア用コイル構成に関する検討」，J. Magn. Soc. Jpn. 34, pp. 165-168（2010）
 (12) 電気学会磁気応用による医療へのシーズ技術調査専門委員会編：「磁気医療応用研究の動向」，電学技報，No.1260，p.29（2012）
 (13) M. Kakikawa, T. Fujihata, M. Iwahara, and S. Yamada: "Enhanced potency of anticancer drug Bleomycin by ELF magnetic fields", J. Jpn. Soc. Appl. Electromagn. Mecha, Vol.17, pp.83-86（2009）
 (14) S. Ueno: "Localized stimulation of the human brain and spinal cord by a pair of opposing pulsed magnetic fields", J. Appl. Phys. Vol.67, pp.5838-5840（1990）
 (15) (12) の pp.6-8.



竹村 泰司

たけむら・やすし（正員）

1993年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了。同年横浜国立大学に着任。2007年同大学院工学研究院・教授。

