

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成27(2015)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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 1
石川 義弘

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 ----- 11
(発熱装置の検討)
江口 晴樹

2. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 123
(温熱療法の検討)
藤内 祝

3. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 129
(脳外科学的検討)
川原 信隆

4. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 154
(MR I の検討)
中山 智宏

5. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 160
(臨床試験実施の検討)
棗田 豊

6. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 164
(臨床試験の検討)
浦野 勉

7. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 167
(磁性構造解析の検討)
平田 邦生

8. 磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発 ----- 188
(化学合成の検討)
星野 雄二郎

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 261

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 269

[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）
（総括担当） 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医学研究科 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)の開発研究である。重工業における汎用技術を医療転様転用し，そのコンピュータシミュレーション技術を用いて，我々は磁性と抗がん活性をあわせもつ磁性有機化合物である鉄錯体の一種 μ -oxo N,N'-bis(salicylidene)ethylenediamine iron (Fe(Salen))を同定した。

この磁性有機化合物は薬剤自体が磁性体(磁石にくっつく)の性質を持ちながら，かつ強い抗腫瘍効果を保持している（ミセル化したわけではない）。

この磁性体という特徴により，抗腫瘍効果以外に2つの効果が期待できる。1) IH クッキングヒーターと同じ原理により，交流磁場をかけると薬物自体が発熱する(左下図)。そのため，「腫瘍は正常細胞より熱に弱い」という特徴を生かし，臨床でも使用されている温熱療法を局所選択的に行える。2) MRI (magnetic resonance imaging)で薬自体が写るため，薬剤の局在や濃度の推定が期待できる。

本研究では脳腫瘍の中でも特に予後の非常に悪いとされるグリオブラストーマ(GBM)に対して，この磁性有機化合物 Fe(Salen)を患者の脳内に注入し，外部から交流磁場を印可し，薬剤自体を発熱させ温熱効果を同時に行う新しい治療を開発する。この画期的な単剤による化学・温熱同時療法を行うための，高磁場印可装置を開発し，Fe(Salen)の臨床応用化を目指す。

石川義弘	横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授
江口晴樹	(株) IHI 基盤技術研究所 応用理学研究部 主幹研究員
藤内祝	横浜市立大学大学院医学研究科 口腔外科学 教授
川原信隆	横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学 教授
中山智宏	日本大学生物資源科学部 獣医学科 教授
棗田豊	横浜市立大学大学院医学研究科 薬理学 客員教授
浦野勉	横浜市立大学大学院医学研究科 客員教授
平田邦生	理化学研究所 放射光科学総合研究センター 専任技師
星野雄二郎	国立大学法人横浜国立大学 有機化学学 特別研究教員

る(左下図)。そのため、「腫瘍は正常細胞より熱に弱い」という特徴を生かし、臨床でも使用されている温熱療法を局所選択的に行える。2) MRI (magnetic resonance imaging)で薬自体が写るため、薬剤の局在や濃度の推定が期待できる(下中央図)。一方、脳腫瘍は全国に2万人とされ、原発性脳腫瘍の約10% (1600人)がグリオブラストーマ(GBM)であるが、予後が非常に悪く、生存率は14.6か月と報告される。特に、再発GBMに対する治療方針は手術、放射線治療、化学療法、単独、もしくは併用など一定したものはないために、新しい治療法の開発は急務である。

本研究では、磁性有機化合物 Fe(Salen)を用いて、脳腫瘍のなかでも特に予後が悪いとされるグリオブラストーマ(GBM)に対する単剤での化学・温熱同時療法を開発し、Fe(Salen)の臨床応用化を目指す。

A. 研究目的

IHI(株)の造船業で使用されているコンピュータシミュレーション技術の医学転用により、我々は、磁性と抗がん活性をあわせもつ磁性有機化合物である鉄錯体の一種 μ -oxo N,N'-

bis(salicylidene)ethylenediamine iron (Fe(Salen))を同定した。Fe(Salen)は薬剤自体が磁性体(磁石にくっつく)の性質を持ちながら、かつ強い抗腫瘍効果を保持している(ミセル化したわけではない)。この磁性体という特徴により、抗腫瘍効果以外に2つの効果が期待できる。

1) IH クッキングヒーターと同じ原理により、交流磁場をかけると薬物自体が発熱す

B. 研究方法

Fe(Salen)の薬理実験

抗がん活性と磁性をあわせもつ Fe(Salen)を脳内に局所投与し、交流磁場を印可し、発熱させ、グリオブラストーマ(GBM)に対する単剤での化学療法効果と温熱療法効果の同時療法を開発する。実施計画としては、ヒト由来 GBM の培養細胞を用いて Fe(Salen)による抗腫瘍効果及び交流磁場下での化合物自体の発熱作用による温熱治療との相乗効果の評価をさらに進めていく。Fe(Salen)単剤での化学・温熱療法同時効果を、交流磁場の出力と発熱の関係、体内動態、従来の GBM 治療薬との比較な

どを中心に検討する。前述したように、すでに GBM の皮下腫瘍マウスモデルでは Fe(Salen)の局所投与に交流磁場を印可すると、Fe(Salen)単独投与より、強い治療効果が得られることが我々の先行実験よりわかっているため、今回は、ヒト由来 GBM の脳内腫瘍マウスモデルを用いて、Fe(Salen)を脳内に局所投与し、交流磁場を体外から印可することで、腫瘍縮小を観察することで、治療効果を評価する。以上の結果を基盤に、Fe(Salen)を用いた GBM 治療の臨床応用化を目指す。

【動物モデルでの検討】

GBM モデル動物への Fe(Salen)脳内投与実験

当教室において、すでに確立している免疫不全マウス(ヌードマウス)の脳内に、ルシフェラーゼ発現 GBM 細胞を移植し、ヒト由来 GBM モデル動物を用いて検討する(右下図)。このマウスは基質であるルシフェリンを腹腔内投与することで腫瘍が発光し、In vivo imaging にてマウスが生きのまま、脳内腫瘍の観察が可能になる。腫瘍が直径 5mm になった時点で 4 群に分けて治療効果の評価を行う。①未治療群 ②Fe(Salen)局所脳内投与群 ③交流磁場単独印可群 ④Fe(Salen)局所脳内投与後、交流磁場印可を加えた群で治療効果を比較検討する。

磁場印可装置の条件検討

従来の磁場発生装置では、最大周波数が 300Hz、最大電流が 300A であったのに対して、新しい磁場印可装置は周波数 10~40MHz、電力 0~1kW と様々な周波数及び出力条件に調整出来るような内容で設計し

た。

まずは、電力を固定し、周波数の値を動かすことで適切な周波数を特定し、その後周波数を一定にして、電力を変化させることによって適切な電力を特定する。その際には、Fe(Salen)溶液を用いて、温度計とサーモグラフィーを使用して、磁場印可による温度上昇で判断する。

C. 研究結果

Fe(Salen)は臨床で使用されているテモダール(TMZ)やギリアデル(BCNU)といった抗がん剤と比較しても、3 種類のヒト由来グリオブラストーマ細胞に対して非常に強い抗がん効果を持つことが、すでに我々の検討により判明している。また、免疫不全マウス(ヌードマウス)の脳内に、ルシフェラーゼ発現 GBM 細胞を移植し、ヒト由来 GBM モデル動物を作成することにすでに成功している。交流磁場発生装置は、今までの実験で使用してきた旧型モデルでのデータを基盤として、現在、さらに優れた装置を設計し、今後は新型モデルでの研究を行う。従来の交流磁場機器では Fe(Salen)粉末は 90℃に温度上昇するには数分を要していたが、新しい交流磁場発生装置は 10 秒以内に 90 度まで温度上昇する。また、すでにマウスの皮下に移植したヒト由来 GBM 細胞に対し、無治療群、交流磁場印可のみ、Fe(Salen)局所投与群、Fe(Salen)局所投与+交流磁場印可群の 4 群で比較した際に、Fe(Salen)の局所投与に交流磁場印可を加えると投与量は不変でも抗腫瘍効果は増強することもすでにわかっている(下右図)。以上より、これらのデータを基盤とし

て、脳腫瘍動物モデルを使用したグリオブラストーマ治療へ応用する。

発光ヒト神経膠芽腫動物モデルの開発

レシフェラーゼ発現遺伝子を組み込んだヒト神経膠芽腫動物細胞を脳に移植することで発光ヒト神経膠芽腫マウスの作製に成功した。ルシフェラーゼを発現しているためマウスの腹腔内にルシフェリンを投与することで、腫瘍が発光し、当大学に設置されている *in vivo imaging* を用いて、腫瘍の大きさや進展具合をマウスが生きたままで定量化することができる。これを用いて現在 Fe(Salen) の抗腫瘍効果の検討を行っている。

高磁場印可装置の形状設計

従来使用していた磁場印可装置では動物実験レベルでは対応ができていたが、臨床応用をするには力不足であったため、より高磁場が印可できる装置の開発が急務となった。そのため、ベストシステム社に高磁場印可装置の作製を依頼した。主に磁場を評価するには、パラメーターとして、周波数(Hz)、電流(A)、コイルの形状が挙げられる。

そのため、コイルは(株)IHIでシュミレーションを用いて設計し、同じくベストシステム社に作製を依頼した。また、従来の磁場印可装置でもより強い磁場が出せるよう併行して、従来の磁場印可装置を購入したアロニクス株式会社にコイルの設計を依頼し、2015年3月に試作品が完成したため、それを用いて検討を続けている。

周波数特性及び出力設定

そのため、従来、最大周波数が 300Hz、最大電流が 300A であったのに対して、新しい磁場印可装置は周波数をメガヘルツ単位で調整可能である。また、出力に関しても調節メモリがついており様々な出力条件に調整出来るような内容で設計した。この新しい高磁場印可装置と、新しいコイルの組み合わせで、人にも応用できるような周波数特性や出力設定を検討する。

GMP 基準による原薬製造

人への臨床応用に進むためには Fe(Salen) の GMP 基準による原薬の製造が必要である。そこで我々は、大阪府堺市近郊にある(株)ナードケミカルズに製造を依頼した。先日、当教室の梅村助教と共同研究者である横浜国立大学の星野雄二郎特別研究教員が現地に赴き、今後の方針の確認や、技術的な意見交換を行った。

臨床試験に向けた課題

安全性試験

Fe(Salen) をベイバイオイメージングに依頼し、ラジオアイソトープ標識をした Fe(Salen) を合成した。また、新日本科学株式会社に依頼し、脳内に注入した時の薬剤の時間経過とともにどのように分布するかをラットを用いて検討中である。

薬事申請相談を推進

PMDA に赴き、薬事相談を行っている。

産学医工連携検討会

2015年2月9日に本学にて産学医工連携検討会(医療イノベーションセミナー:「磁

性医薬品が拓くイノベーションと未来医療」を行い、活発なディスカッションを行った。当教室から若手研究員 2 名も発表し、計 6 名の研究者が発表を行った。また、大阪大学より医学部附属病院 未来医療開発部 特任教授・大学院医学研究科 戦略支援室 室長・大学院工学研究科 戦略支援部 副部長である徳増 有治先生をお招きして特別講演「医学工学連携による新規技術の開発 - 現状と未来-」を開催し、出席者から大変好評を得た。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針及び横浜市立大学医学部で定めた倫理規定等を遵守して遂行した。動物を用いた実験は、動物実験の講習を修了し、十分な知識と経験を有するものだけに従事させた。産学連携、他施設共同、臨床試験、薬事申請に当たっては、関係者および関連施設における利益相反を中心に守秘義務など各種コンプライアンスを十分に遵守して行った。また生物統計においては、動物愛護の観点から、必要とされる動物数などを最小限度にとどめるため、本学臨床試験センターの指導下で生物統計の専門家の指導受けつつ行った。

D. 考察

本年度の研究により、従来の磁場印可装置機器に加えて、複数のコイルが脱着できる高磁場印可装置が完成したことにより、より幅広い条件検討が行え、臨床化に向けて新しい知見が得られると思われる。

動物実験においては神経膠芽腫モデル動物が確立できているため、それをを用いて検討することで Fe(Salen)がヒト神経膠芽腫に対して十分な薬効を持つことが示された。今後も、薬効評価のみならず、毒性評価も並行して行う必要があると思われる。

E. 結論

Fe(Salen)は神経膠芽腫に対し、高磁場印可装置と組み合わせることで、単剤での化学・温熱同時療法が行える可能性が示された。今後は、周波数特性及び出力設定などを詳細に検討することで臨床化へ向けて大きく前進することが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

和文

1. 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 年度第三次対岸総合戦略研究事業研究報告抄録集 217-221、2014

2. 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

3. 石川義弘 医薬品安全管理教育セミナー
2014 春季 医薬品の有害作用とリスク対応 テキスト資料 「医薬品の循環器系への重篤な有害作用 そのフィジカルアセスメント、バイタルサイン、および臨床検査値の読み方」 5-19、
2014

英文

1. 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* 129:487-96, 2014
2. 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
3. Umemura M, Baljinnyam 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 Iwatsubo K: Store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration. *PlosOne*. 9(2):e89292, 2014
4. 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(3):e91980, 2014
5. 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
6. 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.* 124:2785-2801, 2014
7. Baljinnyam 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.* 27:611-20, 2014
8. Fujiwara A, Hirawa N, Fujita M, Kobayashi Y, Okuyama Y, Yatsu K, Katsumata M, Yamamoto y, Ichihara N, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Tabara Y, Miki T, Ueshima H, Ishikawa Y, and Umemura S: Impaired NO Production and Increased Blood Pressure in Systemic Heterozygous ATP2B1 Null Mice. *J Hypertension* 32:1415-23. 2014
9. Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, and Umemura S: Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. *Kidney International* 86:570-81, 2014
10. Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y, Taguri M, Kumagaya S, Ishiwata R, Yanai C, Fujita S, Umemura M, Fujita T, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Asou T, Masuda M, Iwasaki S, Nishimaki S, Seki K, Yokota S, and Ishikawa Y: Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovasc. Res.* 104:326-36, 2014
11. Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, Jin H, Cai W, Shiozawa K, Suita K, Saeki Y, Fujita T, Ishikawa Y, and Okumura S: Role of Cyclic AMP Sensor Epac1 in Masseter Muscle Hypertrophy and Myosin Heavy Chain Transition Induced by α -Adrenoceptor Stimulation. *J. Physiol.* 592(Pt 24):5461-75, 2014
12. Tsutsumi Y, Tsutsumi R, Hamaguchi E, Sakai Y, Kasai A, Ishikawa Y, Yokoyama U, and Tanaka K: Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3. *Cardiovascular Diabetology* 13:132, 2014
2. 学会発表
- 石川義弘：医薬品の循環器系への重篤な有害作用
国際医療リスクマネジメント学会
医薬品安全管理教育セミナー
東京, 2014.5
- 石川義弘：A new aspect in the role of sympathetic regulation of the heart

- Frontier in Cardiovascular Regulation and Regeneration
東京慈恵医科大学
東京, 2014. 5
- 京都, 2014. 10
- 石川義弘 : 磁性医薬品の開発とがん治療への応用
次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
創薬シーズと DDS シーズのマッチングシンポジウム
東京, 2014. 10
- 石川義弘 : 交感神経による心機能制御
愛知医科大学大学院
特別講義
愛知, 2014. 7
- 石川義弘 : 心臓 cAMP と Ca シグナルの破たんがきたす不整脈の予測
新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」
秋田, 2014. 8
- 石川義弘 : 心不全・交感神経系 -新しい心不全治療への挑戦
第 18 回日本心血管内分泌学会
学術総会
シンポジウム 3 超選択的 β 遮断剤の開発
横浜, 2014. 11
- 石川義弘 : 基礎研究の創薬応用-大動脈瘤疾患に対する治療薬の開発
心血管膜輸送研究会 2104
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, 2014. 9
- 石川義弘 : 循環器領域研究への三次元生体組織の可能性
第三回三次元生体組織構築シンポジウム
大阪, 2014. 12
- 石川義弘 : アメリカで病気になったらどうするか
横浜金沢みどりロータリークラブ卓話
横浜, 2014. 9
- 石川義弘 : 抗がん剤治療の新しい DDS 戦略: 医学・工学・化学・物理学連携による治療戦略の開発
第 28 回癌ゲノムサイエンス研究会、
東京医科歯科大学
東京, 2015. 2
- 石川義弘 : cAMP シグナルを標的とした不整脈治療法の開発
第 87 回日本生化学会大会、
シンポジウム心疾患とシグナル伝達-再生医療と創薬への展開
横浜, 2015. 2
- 石川義弘 : 日本を動かす学友達-ロータリー財団が育てる世界の人材
国際ロータリー-第 2590 地区 ロータリーセミナー
横浜, 2015. 2

石川義弘 : Neuro-hormonal regulation of
the heart
JPS サライトシボジウム神経薬理学の
基礎から臨床へ
第 88 回日本薬理学会総会
a new target in the
conventional system
名古屋, 2015. 3

201280049389. 8 (中国) 2014/07/01
128382611 (EU) 2014/07/01
3221/DELNP/2014 (インド) 2014/07/09
11201401288U (シンガポール)
2014/07/09
14/349, 730 (US) 2014/07/09

ラジカル生成抑制剤

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
14/354, 379 (US) 2014/07/09

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許所得

金属サレン錯体化合物

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
128184371 (EU) 2014/06/18
14/234, 801 (米国) 2014/06/17
14/349, 730 (米国) 2014/06/18
2012800372198 (中国) 2014/06/24
671/DELNP/2014 (インド) 2014/06/24
2014005995 (シンガポール) 2014/06/23

新規抗がん剤解毒剤

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
3220/DELNP/2014 (インド) 2014/07/09
2014117713 (ロシア) 2014/07/09
11201401289Y (シンガポール)
2014/07/03

自己磁性金属サレン錯体

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日

新規抗がん剤解毒剤

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
128382165 (EU) 2014/08/27

薬、薬の誘導装置誘導システム、 並びに磁気検出装置

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
14/209, 466 (US) 2014/08/27

ラジカル生成抑制剤

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
128444429 (EU) 2014/08/05
11201401814Y (SG) 2014/10/10

自己磁性抗がん剤化合物

発明者
江口晴樹 石川義弘
申請場所 申請日
PCT/JP2014/075745 2014/10/02

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[Ⅱ]

分担括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（分担）研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発に関する研究

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

昨年度行ったコイル解析結果、ならびに周波数特性を変更した交流磁場発生装置の仕様をもとに、有機磁性体が交流磁場下で発熱する原因について検討を行った。磁性体が発熱する原因は、磁化曲線の履歴現象であるヒステリシス損失、うず電流損失（Eddy current）、磁気緩和（ネール緩和、ブラウン緩和）が存在し、さらに実現象ではそれらが複雑に相互作用していることを考慮する必要があることが分かった。また、文献調査により、温熱治療に使用する磁性体の発熱については、生理食塩水と磁性体の発熱温度差をつけることが可能な kHz 帯の交流磁場発熱装置を使用することが望ましいことが分かった。

A. 研究目的

がん腫瘍は血管が未発達であるため正常組織と比較して血液による冷却能力が低い
ため、43℃程度まで加熱することでがん
細胞を死滅させる。がん温熱治療はこれ
を利用してがん腫瘍を選択的に殺傷する
治療方法である。加熱方法は、山本ビ
ニターから市販され実際の臨床で使用
されているサーモトン RF-8 に代表さ
れるラジオ波などを用いる方法と、本
研究で使用するような有機磁性体など
の磁性体を高周波 (kHz 帯から MHz
帯) で誘導加熱する方法に大別できる。
ラジオ波を使用した温熱治療装置では、
2枚の板状の電極を生体にはさみ、そ
の後2つの電極間に電流を流してジュ
ール熱で加温する。利点としては体深
部への加温に適しているが、欠点とし
てエネルギーの集中性が低いため患部
以外の正常組織も加温することである。
本研究で用いる有機磁性体は交流磁場
印加による磁気損失を利用するため、
局所のがん細胞を加熱することが可能
であり、正常細胞も加熱するラジオ波
による加温方法の短所を克服できると
期待できる。本報告ではがん温熱治
療に用いる磁性体の磁気誘導発熱原理
について調査を行い小動物用温熱治
療装置から人用温熱治療装置用に向
けての検討の一つとして行うことを
目的とする。

B. 研究方法

昨年度行ったコイル解析結果、ならび
に周波数特性を変更した交流磁場発
生装置の仕様をもとに、有機磁性体
が交流磁場下で発熱する原因につ
いて検討した。

C. 研究結果

磁性体が交流磁界で発熱する原因は、
磁化曲線の履歴現象であるヒステリ
シス損失、うず電流損失 (Eddy current)、
磁気緩和 (ネール緩和、ブラウン
緩和) の3種類の要因が存在し、そ
れらについて検討を行った。

ヒステリシス損失

ヒステリシスループの囲む面積が、
磁化を一周変化させる間に磁場の
する仕事を表し、この面積の大き
さがエネルギー、すなわち熱量に
相当する。交流磁場を印加して
ヒステリシスループを有する有機
磁性体を磁化するときは、1秒間
に周波数倍の損失、すなわち発熱
が生じることになる。これをヒ
ステリシス損という。

うず電流損失

交流磁場でヒステリシスループを
有する有機磁性体を磁化すると
その周波数による磁束密度の変
化が起こり、電磁誘導により起
電力が発生する。この物質が電
気伝導体ならば電流が流れジュ
ール熱となって損失、すなわち
発熱が発生する。

磁気モーメント緩和

磁気モーメントの緩和機構は
Brown 緩和機構と Néel 緩和
機構の二種類が存在する。Brown
緩和機構では、粒子自身の回
転によって磁気モーメントが
緩和する。そのため、粒子の
回転が束縛される高粘度の環
境では緩和時間が長くなる。一
方、Néel 緩和は粒子内部の
磁気モーメントの回転に由来
するため、粒子の回転自由度
とは関係なく発熱する特徴が
ある。

詳細については、文献 (R. E. Rosensweig, “Heating magnetic fluid with alternating magnetic field”, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Vol. 252, pp. 370–374, 2002, William Fuller Brown, “Thermal fluctuations of a single-domain particles”, Physical Review, Vol. 130, No. 5, pp. 1677–1686, 1963) を参照して下記に述べる。

ブラウン緩和の緩和時間 τ_B は次の式で与えられる。

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (1)$$

ここで、 η は溶媒の粘性係数、 k はボルツマン定数、 T は絶対温度、 V_H は流体力学上の粒子体積である。 V_H は磁性粒子（粒径： d ）の実際の体積 $V_M = \pi^3 d^3/6$ よりも大きく $V_H = (1 + 2\delta/d)^3 V_M$ とみなすことができる。 δ は吸着した界面活性剤の層の厚さである。

つぎにネール緩和の緩和時間は τ_N はつぎの式で与えられる。

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^{\left(\frac{KV_H}{kT}\right)}}{(KV_H/kT)^{1/2}} \quad (2)$$

ここで、 K は磁気異方性定数である。実際の緩和時間 τ は τ_B と τ_N を用いて

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (3)$$

と表せる。これらを用いて発熱量を求める。

交流磁場の周波数を $f = \omega/2\pi$ とすると

発熱量 P は周波数と一周期分の内部エネルギーの積となる。したがって、

$$\begin{aligned} P &= f \times \Delta U \\ &= f \times \left(-\mu_0 \oint M dH \right) \\ &= \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \end{aligned} \quad (4)$$

となる。ここで M は磁化、 H は磁化、 μ_0 は真空の透磁率、 χ_0 は平衡磁化率、 H_0 は実際の印加磁場である。したがって、発熱量 P は印加磁場の周波数 f と磁性体粒子の緩和時間 τ と共に増大する。

D. 考察

Cervadoro ら (Cervadoro A, Giverso C, Pande R, Sarangi S, Preziosi L, et al. , “Design Maps for the Hyperthermic Treatment of Tumors with Superparamagnetic Nanoparticles”, PLoS ONE 8(2): e57332.

doi:10.1371/journal.pone.0057332, (2013)) による文献に超常磁性体である SPIO (Superparamagnetic Iron Oxides) を用いた実験でも kHz 帯は、SPIO のみ温度上昇するが、コントロールである生理食塩水について温度上昇しないことが示されている。一方、周波数を 30MHz とすると温度上昇は、SPIO だけではなく生理食塩水も温度上昇するため、温熱治療に用いた場合はがん組織の加温だけでなく正常組織も加温されるため MHz 帯の周波数よりは kHz 帯の周波数の方が適しているとの記述がある。

さらに、おなじく佐藤ら (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, Ishikawa Y., “Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells”, The Journal of Physiological Sciences, Volume 64, pp 177-183, (2014)) は交流磁場下 (周波数 308 kHz、電流 250A) でヒト由来扁平上皮癌細胞に対するシスプラチンと交流磁場下でのフェルカルボトラン温熱(42.5°C)併用によるアポトーシス誘導に成功をしている。文献調査の結果、MHz 帯は生理食塩水と磁性体の双方を加熱する方法であり温熱治療には適さないとと言える。一方、kHz 帯の交流磁場発熱装置を使用すると、生理食塩水と磁性体の発熱温度差をつけることが可能なため、温熱治療のための交流磁場装置に適していると考えられる。

E. 結論

磁性体が交流磁場で発熱する原因について検討を行った。磁性体が発熱する原因は、磁化曲線の履歴現象であるヒステリシス損失、うず電流損失 (Eddy current)、磁気緩和 (ネール緩和、ブラウン緩和) が存在し、さらに実現象ではそれらが複雑に相互作用していることを考慮する必要があることが分かった。また、文献調査により、温熱治療に使用する磁性体の発熱については、生理食塩水と磁性体の発熱温度差をつけることが可能な kHz 帯の交流磁場発熱装置を

使用することがよいと考えられる。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

全1件

1) Haruki Eguchi, Masanari Umemura, Reiko Kurotani, Hidenobu Fukumura, Itaru Sato, Jeong-Hwan Kim, Yujiro Hoshino, Jin Lee, Naoyuki Amemiya, Motohiko Sato, Kunio Hirata, David J. Singh, Takatsugu Masuda, Masahiro Yamamoto, Tsutomu Urano, Keiichiro Yoshida, Katsumi Tanigaki, Masaki Yamamoto, Mamoru Sato, Seiichi Inoue, Ichio Aoki, and Yoshihiro Ishikawa, “A magnetic anti-cancer compound for magnet-guided delivery and magnetic resonance imaging”, Scientific Reports, *in press*

2. 学会発表

全9件

1) Masanari Umemura, Ayako Makino, Itaru Sato, Xianfeng Feng, Maki Iwai, Kayoko Ito, Akiyoshi Miyajima, Makoto Otake, Akane Nagasako, Kousuke Matsuo, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, “A novel treatment for triple-negative breast cancer using intrinsic magnetized paclitaxel”, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014

2) Itaru Sato, Masanari Umemura, Kenji Mitsudo, Xianfeng Feng, Hideyuki Nakashima, Mitomu Kioi, Haruki Eguchi, Iwai Tohnai and Yoshihiro Ishikawa, “Development of thermochemotherapy using cisplatin and ferucarbotran (Resovist) in head and neck cancer”, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014

3) 松尾光祐、福村英信、梅村将就、佐藤格、FENG Xianfeng、江口晴樹、石川義弘、齋藤知行、抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物を用いた温熱・化学同時療法、第41回日本生体電気・物理刺激研究会、横浜、2014年4月

4) Ayako Nakino, Masanari Umemura, Itaru Sato, Kayoko Oda, Makoto Otake, Akane Nagasako, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, “A novel paclitaxel with intrinsic magnetism”, 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月

5) 江口晴樹、梅村将就、牧野紋子、佐藤格、小田香世子、大竹誠、永迫茜、石川義弘、自己有機化合物による磁場誘導ドラッグ・デリバリー：コンピュータ解析による市販有機化合物の磁性化、2014年度日本生体医工学会分子デリバリー研究会、横浜、2014年12月

6) Mayumi Katsumata, Masanari Umemura, Itaru Sato, Makoto Ohtake, Kayoko Oda, Akane Nagasako, Ayako Makino, Haruki Aoyama, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, “A novel methotrexate

derivative with intrinsic magnetism”, 第92回日本生理学会大会、神戸、2015年5月

7) Ayako Makino, Masanari Umemura, Itaru Sato, Mayumi Katsumata, Akane Nagasako, Kayoko Oda, Makoto Ohtake, Haruki Aoyama, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, 第88回日本薬理学会年会、名古屋、2015年3月

8) Makoto Ohtake, Masanari Umemura, Itaru Sato, Kayoko Oda, Akane Nagasako, Ayako Makino, Haruki Aoyama, Mayumi Katsumata, Haruki Eguchi, Nobutaka Kawahara and Yoshihiro Ishikawa, “Simultaneous hyperthermic-chemotherapy for glioblastoma using a single anti-cancer compound with intrinsic magnetism”, AACR Annual Meeting 2015, Philadelphia, USA, April 2015

9) Masanari Umemura, Mayumi Katsumata, Itaru Sato, Akane Nagasako, Haruki Aoyama, Ayako Makino, Makoto Ohtake, Kayoko Oda, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, “Methotrexate derivative with intrinsic magnetism”, AACR Annual Meeting 2015, Philadelphia, USA, April 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況
出願特許は全122件。

1. 薬、薬の誘導装置及び薬の設計方法、