

氏名(本籍)	橋本真治(福島県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第5552号			
学位授与年月日	平成22年7月23日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	新規抗癌温熱療法へ向けての高発熱システムの確立			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	櫻井英幸	
副査	筑波大学准教授	博士(薬学)	本間真人	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	松下昌之助	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	福田邦明	

論文の内容の要旨

(目的)

一般的には、抗癌温熱療法とは、温熱により癌組織のアポトーシスを誘導させ、癌細胞増殖を抑制する効果を期待した治療法であり、正常組織傷害を起こさない43度近傍の加温で十分であるとされている。ただし、これらの治療ターゲットの大部分は皮下腫瘍などの体表の腫瘍であり、外科手術で代替可能である。したがって、我々は、難治性の多発微小転移や腹膜播種を治療ターゲットとした、癌病巣を50度以上に加温する温熱療法を磁性粒子と交流磁場の組み合わせで確立することに着手した。そのためには、まず、生体内の癌組織を50度以上に加温するために必要な発熱エネルギーを明確にするために、実際の癌組織内や癌細胞内での磁性粒子数の定量化に挑み、次に磁性粒子や磁場印加装置を改良することで、抗癌に必要な発熱エネルギーを達成するための高発熱システムの開発を物理学的到達させることを目的とした。

(対象と方法)

物質工学で汎用されている磁力計(SQUID magnetometer: 主として金属膜・粉末などの磁化率測定に利用)で生体試料の微量な磁化信号を計測するためのサンプルホルダーの選定(汎用ホルダーであるゼラチンカプセル、紙片濾紙、短冊状濾紙)、磁性粒子(Resovist[®]: MRI用造影剤)を用いた本測定システムの測定限界値の測定、培養細胞に非特異的に付着した磁性粒子の磁化率測定と細胞1個あたりの磁性粒子の定量化の順で実験した。次に、我々のシミュレーションから導き出した腫瘍1グラムに対して1.5 W/gの熱量を与えることが新規抗癌温熱療法目標値であり、それに到達するために、物理学的側面から高発熱システムの開発を施行した。発熱効率に優れ、分散安定性を保持した磁性粒子の開発を行い、磁場印加装置の改良により最大磁場振幅のスペックを改善の後に、実際に磁性粒子の加温実験を施行し、温度上昇率($\Delta T / \Delta t$: deg/sec)からSLP(Specific Loss Power: W/g)を算出し、最大発熱効率を有する磁性粒子と磁場印加装置の組み合わせを検討した。この高発熱システムを用いて動物皮下腫瘍モデル(B16メラノーマ)に新規磁性粒子を腫瘍直接注入し、450 Oe, 120 kHzというAMF(alternating magnetic field)環境で5分間の温熱療法を施行し、治療中の腫瘍内平均最高到達温度の測定、治療後の腫瘍体積の経時的変化、腫瘍倍加速度(doubling time)を評価項目とし、新規磁性粒子治療群・Resovist[®]治療群の抗腫瘍効果について比較検討した。

(結果)

生体試料磁化率測定システム：サンプルホルダーノイズは短冊状濾紙が最小で、そのホルダーを利用した測定感度は 10^6 emu、培養細胞 1 個あたり約 1×10^7 個の磁性粒子が非特異的に付着していた。高発熱システムの開発：最大発熱効率 SLP は 450W/g (450Oe, 120kHz) に上昇し、動物皮下腫瘍モデル温熱療法では、新規磁性粒子治療群の平均腫瘍内最高到達温度は 69 度であり、全例完全治癒した。Resovist® 治療群は 50 度まで最高温度は到達するが、腫瘍倍加速度は 4.5 日であり、治療後初期は一度腫瘍体積が減少するが、再増殖する傾向を示した。

(考察)

物質工学で汎用される技術を生体試料に応用可能であり、温熱療法開発に向けての細胞あたりの磁性粒子の定量化が可能になり、細胞当たり・腫瘍組織あたりに必要な熱量（温度）をシミュレートすることに有用であった。次に、開発前の発熱効率の 15 倍の高発熱システムの開発に成功し、動物皮下腫瘍モデルの 5 分間の温熱療法で全例完全治癒を達成し、従来の超常磁性体を利用した治療より、明らかに強い抗腫瘍効果であり、強磁性体を利用した magnetic fluid hyperthermia の発展に貢献する可能性があると考えられた。しかしながら、物理学的には目標値に近づくことはできたが、全身投与で磁性粒子を投与する方針で開発を進めている我々にとって、今後は、高発熱を維持したまま磁性粒子の生体適合性・安全性の面からの開発と磁性粒子を腫瘍へデリバリーする方法の開発が必要不可欠である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、新規磁性体粒子を用いた高発熱システム開発の研究である。臨床応用までには、まださまざまな問題点があるが、基礎的検討としては特異的温熱療法の可能性を示唆する研究と認められる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。