

氏名(本籍)	山田圭一(千葉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第5526号
学位授与年月日	平成22年4月30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	<b>Minimally required heat doses for various tumor sizes in induction heating cancer therapy determined by computer simulation using experimental data.</b> (電磁誘導加熱治療における腫瘍の大きさごとに必要な最小の熱量；コンピュータシミュレーションと実験データを用いて)
主査	筑波大学教授 医学博士 加藤光保
副査	筑波大学教授 医学博士 坪井康次
副査	筑波大学講師 博士(医学) 森健作
副査	筑波大学講師 博士(医学) 鈴川和己

## 論文の内容の要旨

### (目的)

がんを46度以上に加温、焼灼すると、壊死をおこし死滅することが知られている。実際のがん温熱治療に応用されているデバイスは、ラジオ波のように針を刺す必要のあるものに限られているが、多発する腫瘍や播種性の病変には適さない。このような病変に対し、磁性粒子を用いた焼灼治療が注目されている。磁性粒子をがん部に集積させ、外部から磁場を印加し、磁性粒子が発熱することによりがん組織を加温し、壊死を引き起こすものである。しかし、実用化に必要な、物理学的視点から見た磁性粒子の発熱パワーおよび磁性粒子のがん部に対する必要集積量が明確になっていない。そこで、本研究は物理学的視点からこの治療に必要な明確な条件を設定することを目的とした。

### (対象と方法)

電磁誘導加温装置は114 kHz、150 Oe (15mT)の交流磁場を発生させる機械を用いた。磁性ナノ粒子は、フェルカルボトラン(商品名リゾビスト)を用いた。がん細胞は、3種類の腫瘍細胞株(SUIT-2、BxPC-3、AsPC-1)を用いた。リゾビストの発熱能力の測定は、Specific absorption rate (SAR)であらわされる磁性粒子の発熱能力として、磁場印加にて加温した時の1秒ごとの温度上昇によって求めた。

リゾビスト含有細胞ペレットの電磁誘導加温：5種類の濃度のリゾビスト(20、27、40、60、80mg/ml)を混合した細胞ペレットを作製し、電磁誘導加熱し、加温状況をプロットした。

細胞ペレットに実際に与えられた熱量と平衡温度の関係：リゾビスト混合細胞ペレットにおける酸化鉄量を、磁気モーメントを測定することで定量化し、ペレット1gあたりに与えられた熱量を定量した。そして、この値と平衡温度の関係を明らかにした。

温度ごとの殺細胞効果：39℃、42℃ 46℃ 48℃ 51℃ 60-65℃で10分間細胞ペレットを加温し、再び培養して1、3、7日後の生存細胞数をカウントした。

コンピューターシミュレーション：すべてのシミュレーションは有限要素法ソフトウェア・プログラムである COMSOL Multiphysics ver3.5 を用いた。

- i) In vitro 細胞ペレットシミュレーション：ペレット内の  $20 \mu\text{l}$  の細胞ペレットを想定し、5段階の熱量を与えたときの5分後における温度分布のシミュレーションを行った。
- ii) 皮下腫瘍シミュレーション：皮下腫瘍を想定し、上半分が25度の空気、下半分が37度の水に囲まれた10mmの腫瘍に対し、 $1.7 \text{ W/g tumor}$  の熱量を5分間与えたときの温度分布をシミュレーションし図示した。
- iii) 肝腫瘍シミュレーション：肝内に10mm、5mmの2種類の腫瘍を想定し、 $1.7 \text{ W/g tumor}$  の熱量を5分間与えたときの温度分布をシミュレーションし図示した。

さまざまな大きさの肝腫瘍に対して必要な熱量：さまざまな大きさの肝腫瘍において、抗腫瘍効果のある温度まで加温するのに必要な熱量をそれぞれ計算し、グラフ化した。

#### (結果)

リゾビストの発熱能力：リゾビストを  $114 \text{ kHz}$ 、 $1500 \text{ e}$  で加温した時の1秒ごとの温度上昇は  $0.71^\circ\text{C/s}$  であった。これより、SARは  $32.3 \text{ W/g material}$  と計算された。

細胞ペレットにおける電磁誘導加熱下での温度上昇：5種類の濃度のリゾビストを混合し、作製したペレットの平衡温度はそれぞれ  $38.3$ 、 $46.5$ 、 $51.6$ 、 $64.3$ 、 $69.7$  度であった。

細胞ペレットを加温するのに実際に必要だった熱量：上記の平衡温度に加温するために必要だった熱量はそれぞれ  $0.7$ 、 $1.5$ 、 $2.1$ 、 $7.3$ 、 $9.5 \text{ W/g tumor}$  であった。

細胞ペレットにおけるシミュレーション：実験で得られた上記の熱量をパラメーターとして用いたシミュレーションを行った。中心部での平衡温度は  $38.9$ 、 $43.4$ 、 $51.4$ 、 $62.7$ 、 $73.3$  度と、リゾビスト混合細胞ペレットを用いた実験結果とほぼ一致した。このことより、このシミュレーションの確からしさが確認された。

温度ごとの殺細胞効果：48度10分でほぼ全細胞が死滅し、51度10分では全細胞が確実に死滅した。これより、今回のシミュレーションにおける殺細胞に必要な温度と時間の基準を、50度10分とした。

皮下腫瘍におけるシミュレーション：空気側の辺縁温度が88度に到達するのに対し、組織側（水）では55度しか加温されない。これは、断熱効果によるもので、周囲が水で囲まれていると断熱効果が低いことがこのシミュレーションより理解できた。

肝腫瘍におけるシミュレーション：10mmの腫瘍は、中心が61度、辺縁が50度に加温されるのに対し、5mmの腫瘍は、中心が44度、辺縁が41度しか加温されない。これより、腫瘍内に温度勾配が存在すること、また、小さい腫瘍は熱の拡散が相対的に大きくなり、温めにくいことが分かった。

さまざまな大きさの肝腫瘍に対して必要な熱量：40、20、10、5、1mmの腫瘍の辺縁を50度まで加温するのに必要な熱量はそれぞれ  $0.6$ 、 $0.7$ 、 $1.7$ 、 $5.1$ 、 $105 \text{ W/g tumor}$  であった。

#### (考察)

この研究の重要性は、針刺しない電磁誘導加熱がん治療に必要な物理学的パラメーターを決定したことにある。熱拡散による熱損失の影響が大きい水に囲まれた臓器内に存在する腫瘍、とくに温まりにくい腫瘍辺縁まで十分に加温するためには、10mmの腫瘍で  $1.5\text{--}2 \text{ W/g tumor}$  の熱量が必要となる。腫瘍に与えられる熱量は、磁性ナノ粒子の発熱パワー×腫瘍への集積量で示される。リゾビストの発熱パワーは  $32.3 \text{ W/g}$  で、 $1.7 \text{ W/g tumor}$  を達成しようとする、1gの腫瘍にナノ粒子を  $52.6 \text{ mg}$  集積させる必要がある。しかし、リゾビスト  $1 \text{ ml}$  に含まれる酸化鉄は  $40 \text{ mg}$  であり、1gの腫瘍に  $1 \text{ ml}$  以上のリゾビストを集積させなければならず、現実的には不可能である。この治療方法を実現するためには、磁性粒子の発熱パワーを上げる必要がある。具体的には、 $1000 \text{ W/g}$  を達成できれば、必要集積量が  $1.5 \text{ mg/g tumor}$  となる。

## (結論)

高品質磁性ナノ粒子 (1000 W/g material) および有効なドラッグ・デリバリー・システム (1-2 mg material/g tumor) を双方達成し、10mm の肝腫瘍に 1.7 W/g tumor を提供することによって腫瘍細胞を完全に焼灼することが可能と考えられる。しかしながら、より小さな 1mm の結節では、105 W/g tumor を必要とし、達成は不可能となる。実現可能な電磁誘導加温がん治療として、10mm 以上の腫瘍を対象とし、1.7 W/g tumor を提供するシステムを開発することが目標となると判断された。

## 審査の結果の要旨

本研究は、磁性ナノ粒子が電場の中で発熱することを利用した電磁誘導加温がん治療に必要な磁性粒子の発熱パワーと必要集積量を測定することを目的とし、1000 W/g を達成すれば 10mm の腫瘍を焼灼するのに必要な集積量が実現可能な濃度になることを示した点で、すぐれた研究であると評価される。

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。