

C325

ハイパーサーミアのためのナノ磁性粒子の工学的設計指針

(産総研器官発生工学研究ラボ) ○(正)金森敏幸・高木俊之 (筑波大消化器外科) 山田圭一・小田竜也

1. はじめに

ハイパーサーミアとは癌の代替療法あるいは補助療法の一つであり、癌組織を選択的に昇温することにより、癌細胞を死滅させる治療法である。幾つかの技術が実用化されているが、その一つに磁場により発熱する磁性粒子を癌組織に集積させる方法がある。ハイパーサーミアの治療効果については未だ議論が続いているが、その要因の一つとして、発熱量および温度分布と癌細胞の死滅との関係が定量化されていないことが挙げられる。

現在我々は新たなナノ磁性粒子を開発中であるが、その設計目標を明確にするために本検討を行った。

2. 実験およびシミュレーション

1) 細胞の温度感受性

MRI 造影剤として市販されている Resovist® (Bayer Schering Pharma, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ のコアをデキストランで被覆したナノ粒子) をヒト膀胱癌由来細胞株 SUIT-2¹⁾ に一定量分散させた後、超小型試験管に入れ遠心分離を行い、上清を廃棄した後、一定時間交流磁場 (15 mT, 114 kHz) に置いた。中心軸上、表面から深さ 1 mm の部分の温度を蛍光式光ファイバー温度計にて経時的に計測した。加熱後の細胞を定法にて培養し、生存している細胞数を計測した。

2) シミュレーション

細胞塊および組織は均一な固体と仮定し、一般的な熱輸送速度式を適用した。磁性粒子は細胞塊および組織に均一に分布すると仮定した。細胞塊および組織の経時的温度分布は、有限要素法ソフトウェア COMSOL Multiphysics ver. 3.5 により求めた。物性値は、細胞については水と同じと仮定し、磁性粒子を含む細胞については、水の値と $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ の値から加算性を仮定して推算した。メッシュは、コンピュータのメモリ (16GB) が許す限り細かく、自動モードで生成させた。

3. 結果および考察

1) 昇温による癌細胞の死滅

交流磁場に 300 秒間置いた後の温度とその後培養を行った際の細胞数の変化を Fig. 1 に示した。ハイパーサーミアにおける昇温目標温度は一般的に 46 ~ 50°C とされているが、本実験はこれを裏付けている。SUIT-2 の温度感受性、加熱ムラなど、今後検討すべき課題はあるものの、Fig. 1 は一定の治療指標となりうると思われる。

2) 磁性粒子に必要な発熱速度

1) の実験について温度の経時変化を計算し、良好

な一致を確認した。そこで、肝臓における膀胱癌転移組織を磁性粒子によるハイパーサーミアで壊死させる治療法を想定し、300 秒間の加熱で直径 D_t の球形の癌組織の表面を一定温度に昇温するために必要な発熱量 Q を計算した。結果を Fig. 2 に示す。

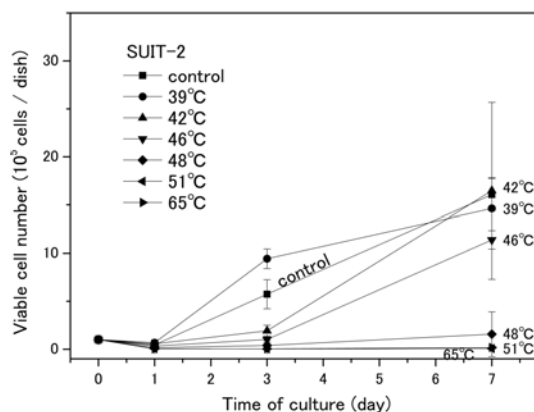


Fig. 1 加熱による癌細胞の死滅

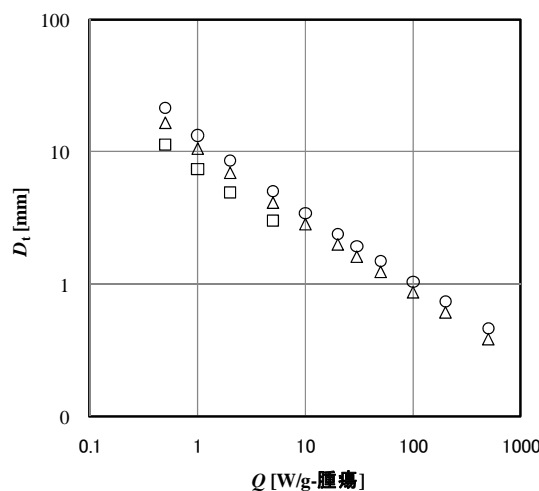


Fig. 2 癌組織の昇温に必要な熱量

○: 50°C, △: 46°C, □: 42°C

仮に、直径 1 cm の腫瘍表面を 50°C に昇温することを治療目標とすると、必要な発熱量は 1.7 W/g-腫瘍となる。発熱量は磁性粒子の発熱量と癌組織への集積量の積であるが、現在報告されている最大の集積量は 0.2 mg-磁性体/g-腫瘍であり³⁾、Resovist® の約 280 倍に当たる 8,500 W/g-磁性体の発熱量を有する磁性体の開発が必要となる。

【参考文献】

- 1) Iwamura, T., et al.: *Jpn J Cancer Res*, **78**, 54 (1987)
- 2) Takamatsu, S., et al.: *Radiat Med*, **26**, 179 (2008)
- 3) DeNardo, S.J., et al.: *Clin Cancer Res*, **11**, 7087s (2005)

*: t.kanamori@aist.go.jp