

THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY

助成研究成果報告書

2013

平成25年度



Magnetic Health Science Foundation

公益財團法人 磁氣健康科學研究振興財團

助成研究成果 報告書

平成25年度

(研究期間：平成26年4月1日～平成27年3月31日)



目 次

卷頭言	1
理事長 小谷 誠	
I. 基礎研究	
I-1. 体液環境下でアバタイトを形成する磁性ナノ粒子含有チタニア微粒子の開発	3
東北大学 大学院医工学研究科 川下 将一	
I-2. 磁気温熱療法に適した磁性バイオミネラル粒子の迅速製造技術	6
国立研究開発法人産業技術総合研究所 中村 真紀	
I-3. 高い発熱特性を有する磁気ハイパーサーミア用自己温度制御性発熱体の開発	8
大阪大学 大学院工学研究科 中川 貴	
I-4. 細胞内鉄計測を目指した高感度顕微ファラデー回転測定法の開発	11
大阪大学 大学院理学研究科 諏訪 雅頼	
II. 応用研究	
II-1. 治療抵抗性平衡障害に対する経頭蓋磁気刺激による新規治療法の開発	15
独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 耳鼻咽喉科 五島 史行	
II-2. 脳卒中後嚥下障害に対する機能的磁気刺激療法と集中的嚥下訓練の併用療法	18
東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座 百崎 良	
II-3. 経頭蓋磁気刺激装置による生理学的基盤に基づく 新たなニューロ・フィードバック法	20
京都大学 医学研究科 小金丸 聰子	
II-4. 磁気ハイパーサーミア治療普及のための小型交流磁場発生システム開発	23
奈良工業高等専門学校 機械工学科 児玉 謙司	

III. 指定テーマ研究

III-1. 経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野の運動変数記号化についての研究 26
東京大学 医学部附属病院 神経内科
濱田 雅

III-2. 超低周波電磁界の神経幹細胞に及ぼす影響評価に関する研究 29
国立研究開発法人国立環境研究所
石堂 正美

卷頭言

公益財團法人 磁気健康科学研究振興財團

理事長 小谷 誠

人間の身体はおよそ0.1ボルトの電圧で働いている。たとえば、私たちが右手の中指を動かすときには、左脳の中脳部の表面にある運動野の中指を担当する脳細胞に0.1ボルトの電圧が発生し、その電圧に伴って発生する電流が脳から神経細胞を流れて、中指まで伝わり、中指を動かす神経細胞を刺激して中指を動かすのである。

電気理論によると、電流が流れると必ず磁気を発生する。このように電気と磁気は密接な関係がある。

一般に電気を流すためには、往きと帰りの2本の電線が必要であり、電気の流れるスピードも1秒間に30万Km、すなわち、1秒間に地球を7周半進む速さである。それに対して、人体の中では、往きだけの神経細胞で電気を流し、速度も最速の神経細胞でも1秒間に100メートルと極端に遅い。このように人体内を流れる電流が、通常の電気の流れる方法とまったく異なるのは、多分、地磁気の影響があると考えられる。

人間がこの世に登場し、立って歩き、言葉を交わすようになったのは、今から数百万年前と云われている。この間に、地磁気の大きさと方向が何度も変わっている。

このように地磁気の大きさや方向が大きく変わる環境の中で人間は進化してきたので、地磁気の影響はあまり受けないように人体はできている。

ところが、人間が電気を使うようになったのは、200年ほど前からである。そのため、人体は電気に対しては防衛能力が進化しておらず、大変敏感に反応する。例えば、心臓の表面に数ボルトの電圧を加えると心臓は止まなくなる。ところが、外部から磁気を加えて心臓を止めるることは大変困難である。

このような人体の特徴から電気治療器は即効性があるが、取り扱いを間違えると大変危険である。それに対して、磁気治療器は危険ではないが、時間をかけてじっくり治療する必要性があると思われる。

本財團は生体磁気現象を通して国民の医療と健康に貢献することを目的として、学術研究を助成し、講演会を開催するなど、社会に向けた活動をしている。しかし磁気の作用は、基礎的現象から始まり、体内の複雑な相互作用への関与を通して生じるものであり、短期間の実験試行ではなく、長期間腰を落ち着けて追求して初めて明らかにされることが多い。

いっぽう昨今の学界においては、短期間に成果を挙げ、学位や業績に結びつけようとする雰囲気が強く、原因結果の関係が明白な現象や、客観的に説明できる現象に关心が集中するよう見受けられる。これに対して本財團は、性急に成果を求めようとするよりも、長期間にわたる努力を覚悟して特定の問題に取り組む学究の徒を支援したいと考えている。

この報告書は、平成25年度に助成した研究の報告書を、原文のままにまとめたものである。基礎面から実際の応用にいたる広い範囲の研究が含まれているが、いずれもこの領域に新しい道を開くことを目指している。この報告書が契機になって、志を同じくする研究者の間に連絡が始まり、磁気健康科学の発展に貢献することを期待している。

体液環境下でアパタイトを形成する磁性ナノ粒子含有チタニア 微粒子の開発

Development of magnetic nanoparticles-containing TiO₂ microparticles with apatite-forming ability in body environment

川下将一*

Masakazu Kawashita*

*東北大大学院医工学研究科, 〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-12-208

*Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University
6-6-12-208 Aramaki-Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8579 Japan

Abstract

We prepared magnetic titania (TiO₂) microspheres by introducing magnetite nanoparticles (MNPs) into the sol-gel process during water-in-oil emulsion. The obtained microspheres contained up to 46.7 wt% MNPs, and their saturation magnetization and coercive force were 34.2 emu/g and 103 Oe, respectively. The microspheres' in vitro heating efficiency in an agar phantom was measured in an alternating magnetic field of 300 Oe and 100 kHz. The temperature increase in the agar phantom within 300 sec was 53°C for the microspheres. The excellent heating efficiency of the microspheres may be attributed to the hysteresis losses of the magnetic particles. The present MNPs-containing TiO₂ microspheres are believed to be promising thermoseeds in bone cement for hyperthermic treatment of cancer.

Keywords: TiO₂, magnetic nanoparticles, hyperthermia

1. 目的

転移性骨腫瘍治療の新たな方法の一つとして、患部の搔爬後に磁性微粒子を含む骨結合性リン酸カルシウム (CaP) 系骨セメントを充填し、患部を交流磁場の下において温熱治療する方法が提案されている^{1,2}。しかし、CaP 系骨セメントは強度に劣るので、大腿骨や脊椎などの荷重の加わる部位に生じた骨腫瘍の治療には使えない。一方、人工関節の固定等に用いられるポリメチルメタクリレート (PMMA) 系骨セメントは高い強度を示すが、骨とは結合しない。

特定の結晶構造のチタニア (TiO₂) は、生体環境下でその表面にアパタイト層を形成し^{3,4}、それを介して骨と結合する。従って、TiO₂ 微粒子を

PMMA 系骨セメントの充填剤として用いれば、PMMA 系骨セメントに骨結合性を付与できる可能性がある。また、交流磁場で発熱する磁性ナノ粒子 (MNPs) を同微粒子に担持させることができれば、患部に対して温熱治療を施すことができる。

本研究では、PMMA 系骨セメントに骨結合性と温熱治療効果を同時に付与し得る MNPs 含有 TiO₂ 微粒子を合成することを目的とした。

2. 方法

54 g のケロシンおよび 6 g の界面活性剤からなる油相に、4.5 g のチタンテトライソプロポキシド、2.7 g のメタノール、3 g のジエタノールアミン、

4.2 mL の蒸留水、および 1 あるいは 2 g の MNPs (粒径 : 30~40 nm、シグマ アルドリッヂ製) からなる水相を加え、ホモジナイザーを用いて、30~55°C、1600~3000 rpm で 150 分間攪拌した。その後、試料を遠心分離した後、乾燥させ、500°C で 3 時間加熱処理した。1 g の MNPs を用いて作製した試料を S1、2 g の MNPs を用いて作製した試料を S2 とした。得られた試料の構造を、走査型電子顕微鏡 (SEM) および粉末 X 線回折法 (XRD) により調べ、磁気的性質を試料振動型磁力計により調べた。さらに、試料を寒天中に分散させ、これを 100 kHz、300 Oe の交流磁場下に置くことにより、試料の発熱特性を調べた。また、MNPs を含まずに作製した試料 (S0) のアパタイト形成能を擬似体液 (SBF) 浸漬試験 (ISO 23317:2012) により評価した。

3. 結果および考察

図 1 に試料 (S1 および S2) の SEM 写真を示す。何れの試料も主に直径 8~10 μm の微小球からなることが分かった。

図 2 にこれら試料の XRD パターンを示す。いずれの試料もアナターゼ型 TiO_2 、マグヘマイト ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) あるいは / およびマグネットイト (Fe_3O_4)、およびヘマタイト ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) に帰属されるピークが観察された。これより、本法によれば、MNPs 含有 TiO_2 微小球が得られることが明らかとなった。また、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ あるいは / および Fe_3O_4 に帰属されるピークの強度は、S1 よりも S2 の方が大きくなつた。交流磁場を印加しても発熱しない常磁性体の $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ が生成したのは、空気中の加熱処理により MNPs 中の Fe_3O_4 が酸化したためと考えられる。 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ の生成を防ぐには酸素分圧を制御した雰囲気での加熱処理を行う必要がある。

表 1 に試料の磁気的性質および MNPs 含有量を MNPs の磁気的性質と併せて示す。いずれの試料も強磁性を示し、特に S2 は MNPs を 46.7 wt% 含み、34.2 emu/g の飽和磁化および 103 Oe の保磁力を示した。

図 3 に試料を分散させた寒天の交流磁場下での温度変化を示す。S1 および S2 を分散させた寒天は、交流磁場印加 300 秒後にはそれぞれ 45 ある

いは 80°C 近くに達した。これより、本法により得られた試料はいずれも温熱治療に十分な発熱特性を有することが明らかとなった。

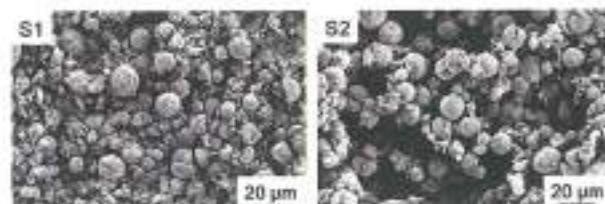


図 1 試料の SEM 写真

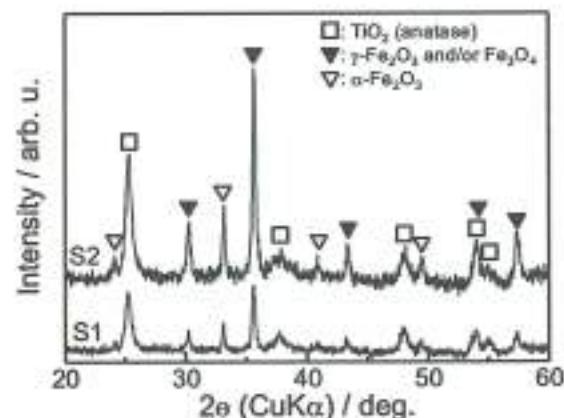


図 2 試料の XRD パターン

表 1 試料および MNPs の磁気的性質および MNPs 含有量

試料	飽和磁化 (emu/g)	保磁力 (Oe)	MNPs 含有量 (wt%)
S1	21.5	100.6	29.4
S2	34.2	103	46.7
MNPs	73.2	98	-

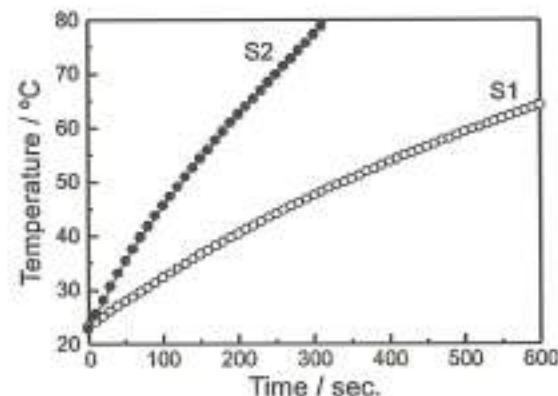


図 3 試料を分散させた寒天の交流磁場下での温

度変化

MNPsを含まないアナターゼ型TiO₂微小球(S0)はSBF中で8日以内にその表面にアバタイトを形成した³⁾。このことから、本研究で得られたMNPs含有試 TiO₂微小球も生体内でその表面にアバタイトを形成し、それを介して骨と結合する可能性がある。

参考文献

- 1) A. Matsumine *et al.*, *Clin. Exp. Metas.*, 24 (2007) 191.
- 2) M. Uchida *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, 63 (2002) 522.
- 3) M. Kawashita *et al.*, *Mater. Sci. Eng. C*, 50 (2015) 317.

磁気温熱療法に適した磁性バイオミネラル粒子の迅速製造技術

Rapid fabrication technique of magnetic biomimetic particles
for magnetic hyperthermia treatment

中村真紀、大矢根綾子、石川善恵

Maki Nakamura, Ayako Oyane, and Yoshie Ishikawa

国立研究開発法人産業技術総合研究所, 〒305-8562 茨城県つくば市東1-1-1 中央第4

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Central 4, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8562 Japan

Abstract

Simple (one-pot) and rapid (short irradiation time) fabrication technique of calcium phosphate (CaP) spheres encapsulating magnetite nanoparticles was developed. We previously reported the fabrication of calcium iron phosphate spheres by the laser irradiation of a CaP reaction mixture supplemented with ferric ions as a light-absorbing agent. Here, we used ferrous ions instead of ferric ions as a light-absorbing agent and controlled pH of the CaP reaction mixture by sodium hydroxide, which enabled the internal crystallization of magnetite nanoparticles into a spherical CaP matrix. The resulting spheres are expected to have potential for magnetic hyperthermia treatment.

Keywords: calcium phosphate, magnetite, sphere, laser, hyperthermia treatment

1. 目的

磁気温熱療法は、副作用が少なく低侵襲的ながん治療法として近年注目されている。本療法では、EPR効果(Enhanced Permeation and Retention Effect)に有効なサブミクロンサイズの磁性粒子をがん患部に集積させて外部磁界で患部のみを加熱することにより、がん細胞を選択的かつ局所的に死滅させる。発熱体となる磁性粒子として、マグネタイト(Fe_3O_4)などの磁性酸化鉄粒子が検討されているが、そのまま体内に投与すると凝集してしまうため、分散性を向上させる必要がある。そこで本研究では、分散性に優れた球状形態を有し、EPR効果に適したサブミクロンサイズの非磁性体マトリックス粒子の内部に磁性酸化鉄ナノ粒子を析出させることを目指した。非磁性体マトリックスとしては、ヒト硬組織の無機成分(バイオミネラル)であるリン酸カルシウムを選択した。

近年我々は、光吸収剤として鉄(III)イオンを添

加したリン酸カルシウム過飽和溶液に、低エネルギーのパルスレーザー光を数十分照射するだけの一段階工程で、鉄含有リン酸カルシウムのサブミクロン球状粒子を得られることを見出している¹。本手法は、簡便かつ迅速である上、毒性の懸念される錫型材料を必要としないことから、安全性にも優れている。ただし、得られた粒子中に鉄イオンは取り込まれているものの、磁性を有してはいなかった。一般に、磁性酸化鉄粒子を合成するためには、鉄(III)イオンと鉄(II)イオンが適切な割合で存在している溶液において、溶液pHを適切に設定する必要がある。そこで本研究では、光吸収剤として、鉄(III)イオンに替えて、容易に鉄(III)イオンに酸化される鉄(II)イオンをリン酸カルシウム過飽和溶液に添加し、同溶液のpHをNaOHで制御した。この溶液へのレーザー光照射により、リン酸カルシウム球状粒子の生成と共に鉄イオンを磁性酸化鉄に変化させ、リン酸カルシ

ウム球状粒子に磁性を付与することを試みた。

2. 方法

CaCl₂水溶液、K₂HPO₄·3H₂O水溶液、FeCl₂·4H₂O水溶液を混合することにより、鉄(II)イオンを添加したリン酸カルシウムの過飽和溶液を調製し（最終濃度としてCa: 16.7 mM, P: 10 mM, Fe: 20 mM）、さらに種々の濃度（0, 25, 50 mM）のNaOH水溶液を添加した。この溶液（4 mL）に、攪拌下、非集光のNd-YAGパルスレーザー光（周波数: 30 Hz, 波長: 355 nm, エネルギー密度: 200 mJ/pulse/cm²）を20分間照射した（図1a）。照射後、遠心操作や磁石分離により析出物を精製し、試料を得た。得られた試料の構造・組成を、走査型電子顕微鏡(SEM)ならびに透過型電子顕微鏡(TEM)観察、エネルギー分散型X線分光法(EDX)、透過電子線回折法(TED)、X線回折法(XRD)により調べた。

3. 結果・考察²⁾

検討の結果、25 mMのNaOH水溶液を添加した際に（照射前の溶液:pH = 7.4）、サブミクロンサイズの磁性球状粒子が得られた（図1b,c）。EDXによる元素分析より、生成粒子はCa, P, Fe, Oを含むことが分かった。また、TEM, TEDおよびXRDによる解析結果より、生成粒子はリン酸カルシウムを主成分とするアモルファス状のマトリックス中に、多数のマグネタイト（ウスタイト(FeO)も共存）のナノ粒子を析出した構造であると考えられた（図1c）。

一方で、NaOH水溶液を添加しない場合（0 mM）には、マグネタイトは析出せず、アモルファスの鉄含有リン酸カルシウム球状粒子が生成した。これは、照射前の溶液がマグネタイトの析出に不適な弱酸性（pH = 5.3）であったことが一因であると考えられる。また、50 mMのNaOH水溶液を添加した際には（照射前の溶液:pH = 11.5）、レーザー光を照射しても粒子は球状化せず、不定形粒子しか得られなかった。すなわち、本手法におけるリン酸カルシウムの球状化とマグネタイトナノ粒子の析出反応において、溶液pHが重要なファクターであることが明らかとなった。

以上、鉄(II)イオンを添加したリン酸カルシウム

の過飽和溶液に適量のNaOH水溶液を添加し、レーザー光を照射することで、マグネタイトナノ粒子を含むリン酸カルシウムのサブミクロン球状粒子を簡便かつ迅速に作製できることが確認された。今後、磁気温熱療法用の発熱体としての応用が期待される。

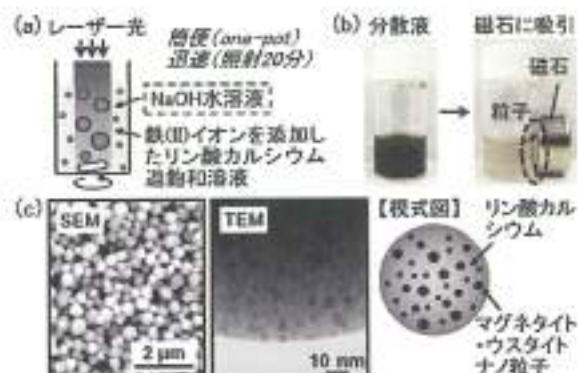


図1 (a) 本手法の概略図、(b) 生成粒子の分散液と磁石への反応、(c) 生成粒子のSEM像、TEM像、模式図

謝辞

本研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。本研究の実施にあたっては、国立研究開発法人産業技術総合研究所の川口建二博士、清水禎樹博士にご指導・ご協力を頂いた。

本論文の内容は2014年11月17日に東京で開催された『第36回日本バイオマテリアル学会大会』ならびに、2015年3月18日に岡山で開催された『日本セラミックス協会2015年年会』で報告したものである。

参考文献

- 1) Maki Nakamura, Ayako Oyane, Ikuko Sakamaki, Yoshie Ishikawa, Yoshiki Shimizu, Kenji Koga, Kenji Kawaguchi and Naoto Koshizaki : RSC Adv., 4, 38442-38445 (2014).
- 2) Maki Nakamura, Ayako Oyane, Ikuko Sakamaki, Yoshie Ishikawa, Yoshiki Shimizu and Kenji Kawaguchi : Phys. Chem. Chem. Phys., 17, 8836-8842 (2015).

高い発熱特性を有する磁気ハイパーサーミア用自己温度制御性発熱体の開発

Preparation of 1 mm size of spherical heating mediators of $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ for temperature-self-controlled magnetic hyperthermia mediators

中川貴

Takashi Nakagawa

大阪大学大学院工学研究科, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1
Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

The spherical magnetic materials with isotropic magnetic properties would be more suitable as heating mediators for magnetic hyperthermia. Thus, spherical $\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$ heating mediators with the size less than 1 mm size, which show temperature-self-controlled property, were prepared. By use of these heating mediators, medical effect of magnetic hyperthermia will be verified in a reproducible manner.

Keywords: magnetic hyperthermia, heating mediator, temperature self-control, perovskite

1. 目的

近年、がん治療は手術、放射線、抗がん剤に加えて、ハイパーサーミア治療（温熱療法）が期待されている。ハイパーサーミアとはがん腫瘍に熱を加え死滅させる治療法であり、がん腫瘍が正常組織に比べて熱がこもりやすくかつ熱に弱いことを利用している。日本では現在、マイクロ波やRF波エネルギーを採用した装置が臨床に使用されている¹⁾。しかし、患部のみならず正常組織を含めた広い範囲にわたって加温するため患者への負荷が大きいこと、人体の病巣部に対して効果的な加温技術が不安定であり再現性に欠けること、正しく体内温度分布を測定することが困難であること等の問題があった。

これらの問題を解決する可能性のある治療法として、磁気ハイパーサーミア療法に注目が集まっている²⁾。磁気ハイパーサーミアとは、体外から印加した交流磁場によって発熱する発熱体を体内に集積あるいは挿入し、発熱体周辺のみを選

択的に加温しがん組織のみを殺傷するがん治療法である。磁気ハイパーサーミアを臨床応用させるためには、発熱体には次のような性質が求められる。

- ① 発熱温度を正確に制御可能
- ② 患部に集積する発熱体の量を正確にコントロール可能
- ③ 磁場強度に対して発熱特性が不变
- ④ 発熱体の向きに対して発熱特性が不变
- ⑤ 体内へ容易に挿入可能

ここで、磁性ナノ粒子では困難な②を満たす発熱体として、インプラント型の発熱体が考えられる。インプラント型発熱体とは、患部に直接挿入し挿入部位に留めておく医療器具のことを指し、そのサイズと挿入数、挿入場所は正確に把握することができる。

著者は、①、②、③の3つの条件を満たす発熱体として、LSMCペロブスカイト($\text{La}_{2/3}\text{Sr}_{1/3}\text{Mn}_{1-x}\text{Cu}_x\text{O}_3$)のみからなる焼結体に着目

した。LSMC ベロブスカイトは、キュリー温度が体温付近にあり、キュリー温度において急激に磁化が消失する。この材料を用いれば、キュリー温度直下までは強い磁化を有するため交流磁場中でよく発熱するが、キュリー温度以上の温度では磁化を失い発熱しなくなる³⁾。本研究では、このベロブスカイトにさらに球形でサイズが 1 mm 以下になるように合成することで、④と⑤の特性を付与して、①～⑥の全ての条件を有する磁気ハイバーサーミア用発熱体を作製する。また、より弱磁場での発熱特性が向上するようにベロブスカイト表面を金めっきした粒子も開発する。

2. 方法

La_2O_3 , SrCO_3 , $\text{MnCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, CuO をベロブスカイト組成が $\text{La}_{23}\text{Sr}_{13}\text{Mn}_{0.95}\text{Cu}_{0.05}\text{O}_3$ となるように秤量し、クエン酸溶液に溶解させた。その溶液にエチレングリコールを添加し、120°Cでゲル化した。このゲルを 450°Cで熱分解し、得られた粉末

を 1050°Cに加熱して前駆体を合成した。その前駆体を 1250°Cで焼結させることでベロブスカイトを合成した。このベロブスカイトを粉末化し、アルギン酸ナトリウム溶液を加えてスラリー状にした。このスラリーをピペットマンで吸引し、ピペット先端を振動させながら、硝酸ストロンチウム溶液に滴下し、球状のゲルを作製した。得られた球形ゲルを 1250°Cで焼結させて、直径が 1 mm 以下の球状ベロブスカイトを合成した。このベロブスカイトをポリアクリルアミドゲルに封入し、1 MHz の交流磁場を印加して、温度変化を計測した。また、球状ベロブスカイトを一旦 Ni で無電解めっきをし、その後金を電解めっきすることで、膜厚が約 10 nm の金めっきを行った試料に関しても、ポリアクリルアミドゲルに封入し、1 Hz の交流磁場中の温度変化を測定した。

3. 結果

化学分析の結果、合成した球形ベロブスカイトの組成は、 $\text{La}_{0.88}\text{Sr}_{0.33}\text{Mn}_{0.95}\text{Cu}_{0.05}\text{O}_3$ であった。また、キュリー温度は約 60°Cであった。得られた粒子の写真を図 1(a)に示す。ほぼ球形で、粒子径は平均で約 0.8 mm であり、目標の 1 mm 以下のサイズで得ることができた（以下球形ベロブスカイトと記述）。同様に金めっき後の粒子（以下金めっきベロブスカイトと記述）を図 1(b)に示す。

4. 考察

ポリアクリルアミドゲル 1 mL に 0.30 g の球形ベロブスカイト分散封入し、磁場強度を変化させて 1 MHz の交流磁場を印加した場合のポリアクリルアミドゲルの温度変化を図 2 に示す。磁場の強さが実効値で 30 Oe 以上であれば、ベロブスカイトを球状にしても磁場強度にはほとんど依存せず、60°C程度で一定に保たれることがわかる。球状試料であるため、磁場の印加の向きにも依存しない。つまり、目標であった発熱温度を正確に制御可能で、患部に集積する発熱体の量を正確にコントロールでき、磁場強度に対して発熱特性が不变で、発熱体の向きに対して発熱特性が変化せず、注射器等で体内へ容易に挿入可能な磁気ハイバーサーミア用発熱体が開発できた。しかし、実効値で 15 Oe 以下の磁場強度ではほとんど発熱しな

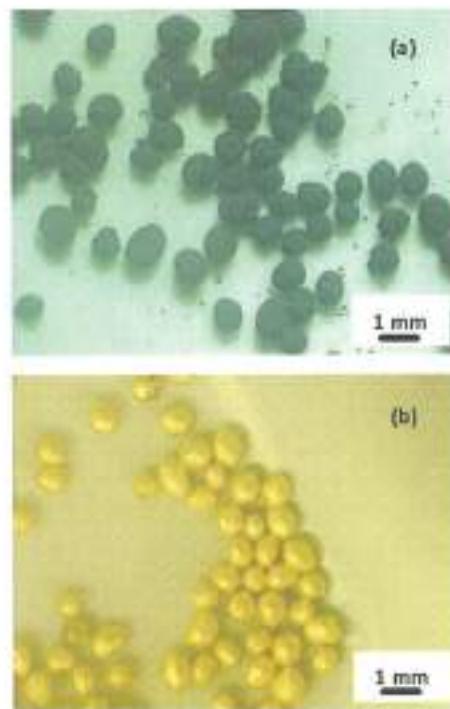


図 1 (a) 本研究で得られた球状ベロブスカイト発熱体。 (b) 球状ベロブスカイト表面を金めっきした金めっきベロブスカイト。

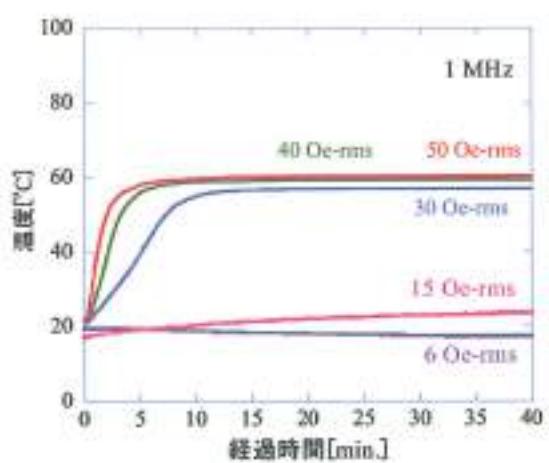


図2 様々な磁場強度で1MHzの上流磁場を印加した場合の球状ペロブスカイト含有ポリアクリルアミドゲルの温度変化

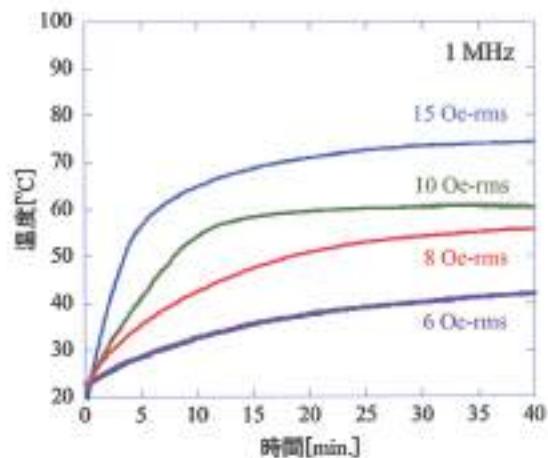


図3 様々な磁場強度で1MHzの上流磁場を印加した場合の金めっきペロブスカイト含有ポリアクリルアミドゲルの温度変化

いこともわかった。

図3には、ポリアクリルアミドゲル1mLに0.30gの金めっきペロブスカイト分散封入し、磁場強度を変化させて1MHzの交流磁場を印加し

た場合のポリアクリルアミドゲルの温度変化を示す。金めっきをすることで、15 Oeという弱い磁場下でもよく発熱することがわかる。しかしながら、磁場強度をさらに弱くすると、到達温度はそれに応じて下がっていくことも示されている。この原因として、金めっきをする際の下地に必要なNiが磁性体として残っていることが考えられる。弱磁場でも①から⑤の全ての特性を有する試料を合成するためには、金めっきの下地となる物質を工夫する必要があることが課題として浮上した。

5. まとめ

本研究では、磁気ハイパーサーミア用の発熱体として、①発熱温度を正確に制御可能 ②患部に集積する発熱体の量を正確にコントロール可能 ③磁場強度に対して発熱特性が不変 ④発熱体の向きに対して発熱特性が不変 ⑤体内へ容易に挿入可能の全ての機能を有する1mm以下の球状の $\text{La}_{0.8}\text{Sr}_{0.13}\text{Mn}_{0.93}\text{Cu}_{0.04}\text{O}_3$ を開発した。さらに、この球状 $\text{La}_{0.8}\text{Sr}_{0.13}\text{Mn}_{0.93}\text{Cu}_{0.04}\text{O}_3$ に金めっきをして弱磁場での発熱特性を大きく向上させることができた。これらの試料は、インプラント型磁気ハイパーサーミア用の発熱体デバイスとして非常に有用であることが示された。

参考文献

- 1) 加藤博和:ハイパーサーミア がん温熱療法ガイドブック, 4.02章 (神陵文庫, 2008).
- 2) 竹村泰司, 中川貴, Balachandran Jeyadevan, 北本仁孝, 柿川真紀子, 山田外史ほか:磁気を利用する体に優しい治療特集, 電気学会誌 133(2) 72 (2013).
- 3) 堀木麻由美, 中川貴ほか: J. Magn. Soc. Jpn. 35(1) 22 (2011).

細胞内鉄計測を目指した高感度顕微ファラデー回転測定法の開発

Development of high sensitive microscopic Faraday rotation measurement for detection of iron in cell

諏訪雅頼*

Masayori Suwa*

*大阪大学 大学院理学研究科, 〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-1

*Graduate School of Science, Osaka University
1-1 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-0043 Japan

Abstract

We have fabricated a high performance Faraday rotation (FR) imaging microscope by utilizing a microsecond pulse magnet, which was constructed with an insulated gated bipolar transistor and a 2 μ F capacitor. The stability and sensitivity of the observed images were highly improved more than the previous microscope using millisecond pulse magnet, by increasing the number of measurements with high repetition rate and negligible effect of Joule heating. Furthermore, the mechanical vibration of the coil accompanied by the pulsed current was highly reduced. The present FR apparatus equipped with the μ s magnet could measure an averaged image from 1000 FR images within 10 minutes under 1.7 T. The high performance of the present FR microscope was demonstrated by the measurement of FR images which were able to distinguish between three benzene derivatives in micro-capillaries and the oscillation free FR images of spherical microparticles of polystyrene and polymethyl methacrylate.

Keywords: Faraday rotation, Imaging, Iron, Weak Magnetism, μ s pulse magnet

1. 目的

生体細胞内において、鉄は電子伝達反応における酸化還元中心としての機能や酵素の触媒中心として重要な役割があることが知られている。一方、電子授受が容易に起こることから、生体内で有毒なラジカル発生源となり、鉄の異常摂取は細胞の癌化の原因の一つと考えられている。この二面性のため、生体細胞には精密な鉄濃度の調節機構を備えている。これを担う個々のたんぱく質の機能はX線構造解析により徐々に解明されてきているが、細胞全体で考えるとこの調節機構は未だ解明されていない事が多い。例えば、処理しきれない過剰な鉄は細胞質内の“不安定鉄プール”に蓄えられると言われているが、現在この“プール”を直接

観測した例は無く実体は不明である。これを明らかにするためには、生きた細胞内の鉄の分布を非破壊で調べる必要がある。

生体イメージングで最もメジャーな方法は蛍光顕微鏡法である。生体内的分子に特異的に吸着する蛍光プローブが数多く開発されており、単一分子レベルでの検出も可能である。しかしながら、鉄のようなスピニを持つ金属と錯体を形成すると蛍光分子は消光されてしまうため、有効なプローブは無い。磁気共鳴イメージングも強力な手段ではあるが、生体細胞のような微小部位のイメージングは原理上困難である。従って、現在のところ顕微鏡下でスピニを持つ化学種（ラジカルや遷移金属イオン）を強調する画像化法は皆無である。

我々はこれまで弱い磁性を持つ物質（常磁性体や反磁性体）を対象として、磁気光学効果の一種であるファラデー回転（FR）を用いた分析法の研究を系統的に行ってきました。FR は磁場中にある物質内の旋光（直線偏光面の回転）現象である。その旋光角は磁場の大きさに比例するため、強磁場内では弱磁性体においても観測できる。また、光の透過領域でも FR が起こることが分かっている。これまでの研究の結果、特に常磁性金属や芳香環を持つ化合物では大きな FR が起こることを見出した。光を用いた計測では、観測範囲をその波長程度まで狭めることができるのである。これらのことから、FR を利用した細胞内の非侵襲遷移金属顕微鏡への展開が期待される。我々は幅が 0.5 ms 程度ながら数 T の強磁場を発生可能なパルス磁石を利用し、FR スペクトル¹⁾や FR イメージング

を感度良く行えることを実証してきた。しかしながら、ファラデー回転角は光路長にも比例するため、生体細胞を観測するには現在の測定系では不十分であり、更なる高感度化 (= S/N 比の向上)が必要である。

本研究は、細胞内の鉄イオンの検出と定量を目指し、FR 計測の高感度化を行う事を目的とする。そのためには、上述の 2 つの問題を克服する必要がある。本研究課題では、マイクロ秒のパルス磁石を構築し、現在問題となっている熱と振動を抑制する。

2. 方法

Xe フラッシュランプ用フィルムコンデンサ (2 μF) と自作のコイルを直列につなぎ、絶縁ゲートバイポーラトランジスタ(IGBT)をスイッチング

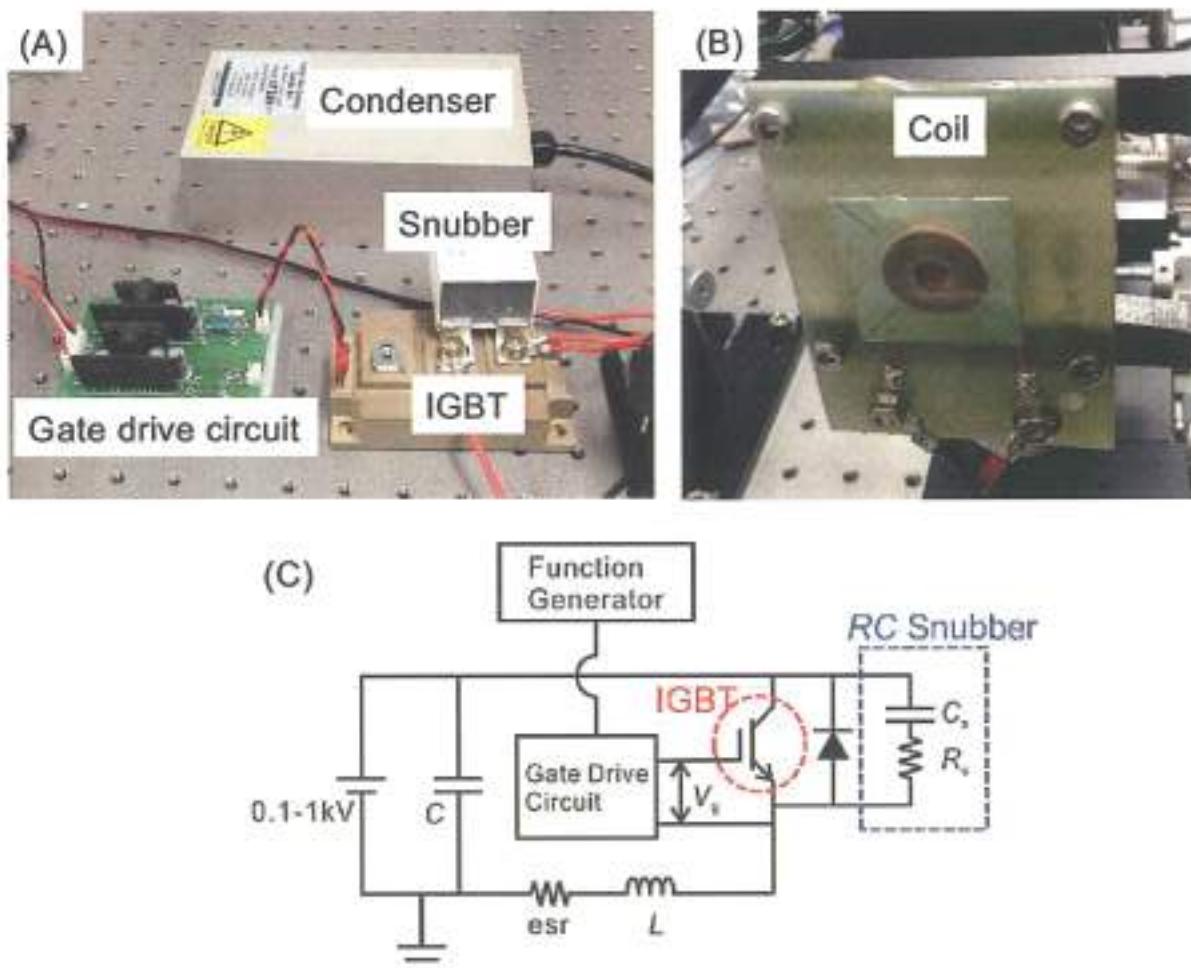


Figure 1 The microsecond pulse magnet constructed in this study. The photographs of each electronic components (A), (B) and the circuit of the present magnet (C).

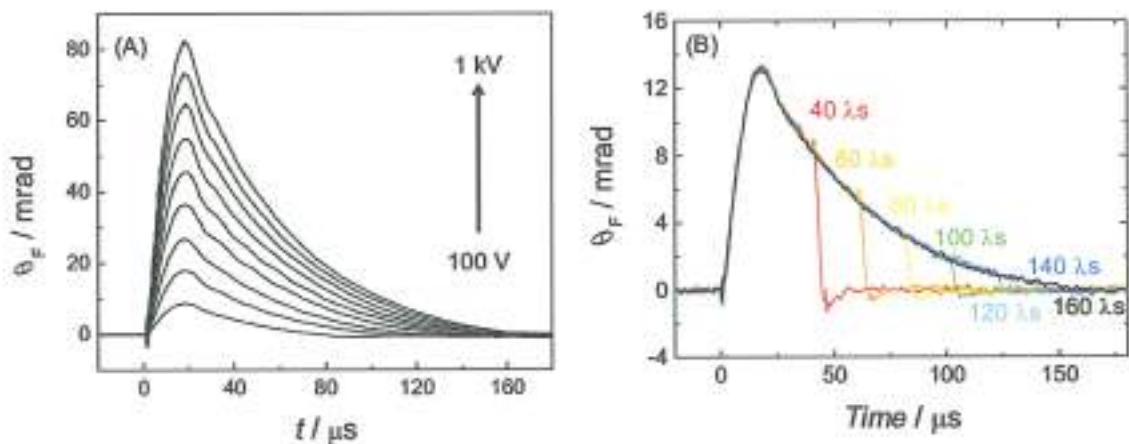


Figure 2 The waveform of the pulsed magnetic field. The dependence of the charging voltage on the waveform of the FR in water of 5 mm thickness with application of the gate drive voltage of 180 μ s in duration(A). The variation of the waveform with turn-on time(B).

素子として利用することで、 μ s パルス磁石を作成した。Fig. 1 に構築したパルス磁石の写真及び概略図を示す。パルス磁場の波形は水の FR により観測した。

更にこの μ s パルス磁石を利用して、FR 顕微鏡を構築した。FR 顕微鏡の詳細は文献 2)にある。試料として、内寸 $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ の正方形ガラスキャビラリーに封入した種々の有機液体、ポリスチレン(PS)やポリメタクリル酸メチル(PMMA)の球状マイクロ粒子(直径 $10\text{--}30 \mu\text{m}$)の FR 画像を観測した。

3.結果

構築したパルス磁場の波形を Fig. 2 に示す。縦軸は水の FR 角 θ_F を示す。 θ_F は磁場と比例関係がある。全幅で 150 μ s 程度のパルス磁場を発生させることができた。また IGBT はターンオン時間(導通時間)を μ s オーダーで制御する事が可能であるため、パルス幅を制御することが可能であった。結果として、最大 1.7 T、幅が 40–150 μ s のパルス磁場の発生が可能であった。これまでのミリ秒パルス磁石と比較して、ジュール熱の低減、磁場発生に伴うマックスウェル応力による振動の低減、また、コンデンサバンクの静電容量が小さいために充電時間が短くでき、繰り返しの高速化が達成できた。水のファラデー回転角から発生

した磁束密度を計算すると、最大 1.7 T の磁場が得られることが分かった。

この μ s パルス磁石を利用して、FR 顕微鏡を構築し、ベンゼン誘導体の液体試料と球状微粒子の FR 像取得を試みた。FR 画像からベンゼンとトルエン、メシチレンの違いを明瞭に観測することができた。また、Fig. 3 に、PS および PMMA 球状粒子の FR 像を示す。材質の異なる高分子を、FR 角の違いから見分けることが出来た。

4.考察

マイクロ秒パルス磁石を用いることで FR 顕微鏡の感度を向上することに成功した。その繰り返し周波数は 10 Hz であり、以前のミリ秒パルス磁石に比べ 20 倍の速度を達成した。しかしながら、鉄イオンプールのような細胞内の不均一性を観測するためには更にノイズを除く必要がある。現在利用しているコンデンサは 60 Hz で充放電を繰り返すことが可能であるが、現測定系では、CCD カメラからの読み出しが律速となっているため、単純にカメラを交換することで更なる改良も可能である。その場合、CCD カメラのフォトンショットノイズが本手法の最も大きな雑音源であるため、感度が良く、電子飽和容量の大きなカメラを用いる必要がある。更に光学系にも改善の余地がある。例えば、ウォラストンプリズムを利用し、

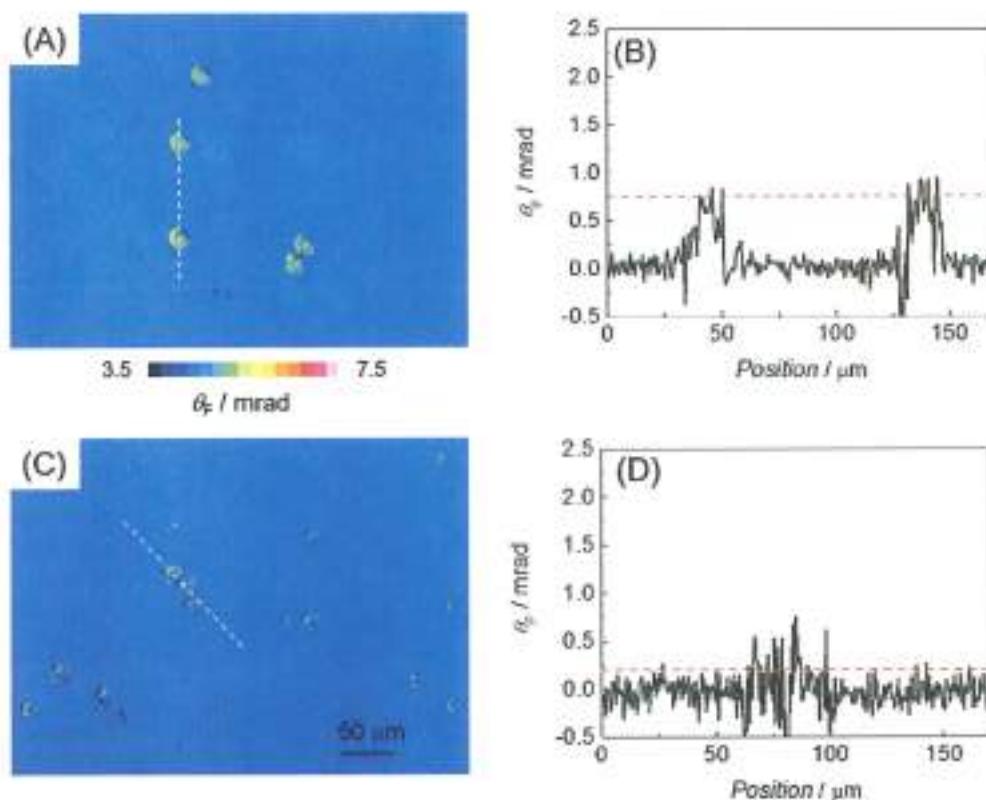


Figure 3 FR microscope images of PS (A) and PMMA (C) spherical microparticles of 20 μm in diameter. The line profiles of the FR angle along the dash lines in (A) and (C) are shown in (B) and (D), respectively.

差動検出を行う事で $< 5 \mu\text{rad}$ の感度が達成できると予想される。現在、これを利用したスキャニング方式のFR顕微鏡の作成を試みている。今回開発したマイクロ秒パルス磁石は、高繰り返しが達成可能なので、このスキャニング方式においても有用である。

5. 文献

- 1) Masayori Suwa, et al. : Anal. Sci. 29, 113-119 (2013)
- 2) Masayori Suwa, et al. : Anal. Chem. 85, 5176-5183 (2013)

治療抵抗性平衡障害に対する経頭蓋磁気刺激による新規治療法の開発

The application of rTMS to the treatment of intractable balance disorder
五島史行*, 鬼頭伸輔**, 増田正次***
Fumiyuki Goto*, Shinsuke Kito**, Masatsugu Masuda***

*独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 耳鼻咽喉科,
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

**杏林大学医学部 精神神経科, 〒181-0004 東京都三鷹市新川6-20-2

***杏林大学医学部 耳鼻咽喉科, 〒181-0004 東京都三鷹市新川6-20-2

*Department of otolaryngology, NHO Tokyo medical center

2-5-1 Higashigaoka Meguro, Tokyo 152-8902 Japan

** Department of Otolaryngology, Kyorin University

6-20-2 Shinkawa Mitakashi, Tokyo 181-0004 Japan

*** Department of Psychiatry, Kyorin University

6-20-2 Shinkawa Mitakashi, Tokyo 181-0004 Japan

Abstract

There is so far no treatment for the failure of vestibular compensation. We see 1000 intractable dizzy patients each year in our institute. 1% of these patients are not responded to any of the treatments. These patients suffer the symptoms and new treatment is mandatory to improve the quality of life. Dr. Kitoh, who is a psychiatrist and one of the collaborators, is one of the experts in the field of TMS. The hyper activity in the cerebellum on intact side is pathophysiology of the failure of vestibular compensation. We now propose to develop new treatment to suppress cerebellum to alleviate the symptoms.

Keywords: vestibular, rTMS

1. はじめに

我々は、他院より紹介される年間約1000人の難治性めまい初診患者を診察し、様々な治療を行ってきた。そのうち、適切な治療法がない前庭機能代償不全によるめまいは約1%存在した。

に誘導電流を発生させる手法である。

分担研究者である鬼頭らは、TMSが抗うつ効果を有していることを報告している。また、Kakudaら(1)はTMSが脳卒中後の運動機能の改善に有効であったと報告している。

2. 背景

経頭蓋的磁気刺激法(Transcranial magnetic stimulation:rTMS)は、頭蓋上に設置した電磁コイルにパルス電流を流して磁場を発生させ、生体内

3.目的

本研究では、精神科領域での経頭蓋磁気刺激のエキスパートである共同研究者の鬼頭(2)と、deep TMSを用いて小脳を刺激することにより、今まで

治療手段のなかった患者のめまい症状を改善できるか検討し、新規治療法開発を目指す。

4. 方法

研究の説明および同意取得後、必要に応じて、血液検査、胸部レントゲン、心電図、などの入院前検査を行う。頭部脳機能画像による変化を測定するため治療前、治療後6ヶ月の時点でのfunctional MRI(fMRI, High-density 脳波(HDEEG))を行う。前者によって機能的結合を評価する。

精神状態の評価のため、うつ・不安・認知の尺度の質問紙、うつ性自己評価尺度(SDS)、状態-特性不安検査(STAI)、簡易抑うつ症状尺度(QIDS-J)、臨床全般印象度(CGI)を使用する(治療前、5日間の治療直後、2週後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後)。

5. 治療の実際

本研究で使用する経頭蓋磁気刺激装置(MagPro R30 Therapy System, Magventure, Inc, Denmark)(図1)は、国内では検査機器としてすでに認可されているものであり、機器としての安全性は担保されている。

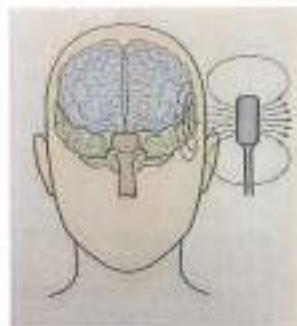
図1 経頭蓋磁気刺激装置



経

頭蓋磁気刺激(図2)は頭皮にコイルを接触させて行う。治療は6日間の入院にて行った。至適な刺激設定を得るために、刺激のパラメーターは適宜変更を行う。刺激頻度(Hz)、刺激強度(intensity)、刺激時間(train duration)、刺激回数(frequency)のパラメーターが可変可能である。コイルは、Cool-125(同社)を使用。刺激は、健側小脳、1Hz、1日15分(900 pulses)、120%MT、週5日。

図2 経頭蓋磁気刺激



6. 考察

当施設では日本でも有数の難治性めまい(一般的治療を行うも3ヵ月以上にわたりめまい症状の改善を認めない症例)の患者数を誇り、年間約1000人が受診する。我々はこれらの患者に対する新しい評価方法としてDizziness handicap inventoryを邦訳し日常診療に役立ててきた3)。また治療法として、従来の一般薬物治療に加え、入院の上集団で行うリハビリテーションを行ってきた4)。このような濃厚な治療にもかかわらず難治性めまい患者のうち数パーセントが改善を認めなかつた。これらの患者には新規治療法の開発が必須と考えていた。一方、共同研究者である鬼頭らは、経頭蓋磁気刺激(TMS)をいち早く精神神経科領域で臨床応用し、本治療の安全性を示すと共に、抗うつ効果を有していることを報告している。これらのノウハウの蓄積よりTMSを難治性めまいの治療に応用することを発案した。さらにfMRI、脳波によってその効果を客観的に証明することも可能であると考えた。

8. まとめ

本研究の着眼点は新規性があり、難治性めまいに対する新規治療法としてTMSが有効であることを示す可能性がある。

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団第19回研究助成によって行われた。

参考文献

- 1) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Int J Rehabil Res

- 2010;33:339-45.
- 2) Kito S, Hasegawa T, Koga Y: Psychiatry Clin Neurosci 2011;65:175-82.
- 3) Goto F, Tsutsumi T, Ogawa K: , Acta Otolaryngol 2011;131:817-25.
- 4) 新井 基洋, 五島 史行, 保坂 隆: 心身医学 2012;52:221-228.

脳卒中後嚥下障害に対する機能的磁気刺激療法と 集中的嚥下訓練の併用療法

Functional magnetic stimulation with intensive swallowing rehabilitation for post-stroke dysphagia

百崎 良
Ryo Momosaki

東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座, 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-25-8, Nishi-Shimbashi, Minato-Ku, Tokyo 105-8461, Japan

Abstract

The purpose of this study was to determine the safety and feasibility of a protocol of in-hospital Functional magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation (FMS-ISR) for post-stroke dysphagia. The subjects were 8 patients with dysphagia caused by bilateral cerebral infarction. FMS was applied to the suprathyroid muscles with a parabolic coil. Each patient received over 6 consecutive days. FMS-ISR induced significant improvement in swallowing ability, laryngeal elevation delay time, penetration aspiration scale and swallowing quality of life. The in-hospital FMS-ISR protocol seems safe and feasible for post-stroke patients with dysphagia. The combination protocol improved swallowing function.

Keywords: magnetic stimulation, dysphagia, stroke.

【目的】

嚥下障害に対する治療法として以前より電気刺激療法が試みられてきた。しかしその効果は未だ限定的なものである。我々は疼痛が少なく、より深部まで刺激可能な機能的磁気刺激を嚥下障害に対し試みてきた。本研究の目的は脳卒中後嚥下障害に対する機能的磁気刺激と集中的嚥下訓練併用プロトコルの安全性と実行可能性を検討することである。

【方法】

対象は慢性期脳卒中後嚥下障害患者 8 人である。磁気刺激には MagVenture 社の MagProR30 とパラボリックコイルを使用。刺激部位は舌骨上筋群とし、痛みを感じる閾値の 90% 程度の強さで刺激を

した。刺激プロトコルとしては午前午後に分けての 1 日 2 回、6 日連続刺激とし、1 回の刺激は 20Hz で 3 秒の刺激を 30 秒ごとに 20 回連続で行う 10 分間刺激とした。刺激直後に言語聴覚士による嚥下訓練を 20 分実施した。訓練としては口腔や舌の筋力増強訓練やストレッチ、頭部挙上訓練などを実施した。嚥下機能評価としては介入前後に嚥下造影検査を実施、Penetration Aspiration Scale (PAS), Laryngeal elevation delay time (LEDT), Functional Oral Intake Scale (FOIS), Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA), Swallowing Quality of Life (SWAL-QOL) を評価した。統計解析には IBM SPSS (ver.22) を用い Wilcoxon signed-rank test を実施し前後比較した。統計学的有意水準は 5% と設定した。

【結果】

対象患者の平均年齢は65歳、発症からの平均期間は34ヶ月であった(表1)。6日間の連続刺激プロトコルは、全例大きな有害事象なく完遂された。MASA, PAS, LEDT, SWALQOLの4項目で有意な点数の向上がみられ、主観的にも客観的にも何らかの改善を認めた(表2)。

表1. 患者背景

年齢	性別	脳梗塞タイプ	発症からの期間(月)
69	男性	ラクナ	27
62	男性	ラクナ	28
64	女性	ラクナ	33
63	男性	ラクナ	32
63	男性	ラクナ	37
64	男性	ラクナ	39
70	男性	心原性	34
65	女性	アテローム 血栓性	38

表2. 嘔下機能の介入前後比較

嚥下機能評価	介入前	介入後	P値
MASA, mean±SD	165.3±11.9	175.3±7.6	0.01
PAS, Median (IQR)	4.5 (3.3-6.0)	2.5 (2.0-4.0)	0.01
LEDT, mean±SD	0.73±0.79	0.45±0.46	0.02
SWAL-QOL, mean±SD	580±109	673±101	0.01
FOIS, median (IQR)	3.5 (2.0-5.0)	4.0 (2.3-5.8)	0.08

【考察】

脳卒中後嚥下障害に対する機能的磁気刺激療法と集中的嚥下訓練併用プロトコルの安全性と実行可能性を確認した。効果の検討に関しては今後比較試験が必要である。

【謝辞】

今回の研究に助成頂いた磁気健康科学研究振興財団に深く感謝いたします。

【発表】

1. Momosaki R, et al. Influence of Functional Magnetic Stimulation on Swallowing Function. 10th World Congress on Brain Injury, San Francisco, 2014.
2. Momosaki R et al. Transcranial and functional magnetic stimulation as a therapeutic tool for dysphagia. International symposium for 50th anniversary of the Japanese Association of Rehabilitation Medicine, Tokyo, 2014.
3. Momosaki R, et al. Functional Magnetic Stimulation over Suprathyroid Muscle can Induce Plastic Change in Swallowing Motor Cortex. American Congress of Rehabilitation Medicine 91st Annual Conference. Toronto, 2014.
4. 百崎良. 脳卒中後嚥下障害に対する機能的磁気刺激療法の検討. 第20回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 東京, 2014.
5. Momosaki R, et al. Repetitive peripheral magnetic stimulation with intensive swallowing rehabilitation for post-stroke dysphagia: an open-label case series. Neuromodulation. (in press).

【参考文献】

- (1) Momosaki R, et al. Functional magnetic stimulation using a parabolic coil for dysphagia after stroke. Neuromodulation. 2014;17:637-41
- (2) Momosaki R, et al. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke Dysphagia: a case series study. Case Rep Neurol. 2014;6:60-7.

経頭蓋磁気刺激装置による生理学的基盤に基づく 新たなニューロ・フィードバック法

A new neuro-feedback method based on the neurophysiological mechanism using
transcranial magnetic stimulation

小金丸 聰子* 美馬 達哉*
Satoko Koganemaru*

*京都大学医学研究科, 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

*Graduate school of Medicine, Kyoto University
Yoshida-Konoe cho, Sakyo ku, Kyoto 606-8501 Japan

Abstract

The format requirements for the manuscript to be submitted to Japanese Journal of Applied Physics Education (Oyo Buturi Kyoiku) are described. The manuscript should be neatly prepared on A4-size white papers according to the format requirements. It should be noticed that they are reduced to B5 in size, in printing. The reduction rate is 85% in each side.

Keywords: neuro-feedback, transcranial magnetic stimulation, GABAergic neuron, intracortical inhibition, primary motor cortex

1. 目的

ニューロフィードバック法とは、自身の神経活動をフィードバックすることで、その活動を増減させるよう訓練するための手法である。これまで、脳波や MRI によるものが報告されている。しかし、脳波や MRI は脳活動を反映しているが、興奮系あるいは抑制系の活動といった生理学的基盤は明らかではない。一方、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) は、刺激方法によって、興奮系、あるいは抑制系の神経活動を検知することができる。そこで今回我々は、TMS を用いて、神経生理学的基盤に基づく新たなニューロフィードバック法を考案し、その効果について検討することとした。

TMS を一次運動野 (M1) に与えて生ずる運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) は、皮質脊髄路の興奮性の指標となる。さらに、TMS により M1 に 2 連発の対刺激を行うと、単独の刺激に

比較し、その MEP 振幅が減少する。この抑制の程度は、M1 における抑制系のニューロンである GABA_A 受容体ニューロンの機能、すなわち M1 の皮質内抑制系の機能を表すとされる。2 連発の対刺激の刺激間隔が 3 msec の場合、短期皮質内抑制 (Short intercortical inhibition:SICI) という。

当研究では、TMS により誘発される MEP を用いて新たなニューロフィードバック法により、この SICI を内因性に制御する手法を確立できるか、検討した。

2. 方法

健常被験者 18 人(年齢 22.9 ± 3.8 歳、男性 16 人、女性 2 人)が参加した。この研究は京都大学医学研究科の倫理委員会にて承認されており、すべての被験者で文書による同意を得た。

記録方法

筋電図(Electromyography:EMG)は、左右両側第一背側骨間筋(FDI)、左側短拇指外転筋(APB)から記録した。経頭蓋磁気刺激(TMS)装置(Magstim200)を用いてTMSを行い、両側FDI筋、左側APB筋のHot spotを同定した。また、左FDI筋において、筋収縮時運動閾値(active motor threshold:aMT)を計測した。さらに、左右両側FDI筋、左側APB筋において、1mVのMEP振幅が誘発される刺激強度を求め、各筋でMEP振幅10個の平均を求めた。また、左FDI筋において、SICI3を計測した。条件刺激の刺激強度は70%aMTとした。^{1,2)}

実験方法

SICIニューロフィードバック法(NFB-SICI)

被験者を2群に分け、9人は、NFB-SICI介入を行い、残り9人は、sham介入を行った。介入中は、5-7秒ごとに、SICI3のペア刺激を10分間、休憩10分間を挟んで、さらに10分間、計20分行った。TMSによる刺激中、被験者には、20インチのモニター上に映る円を見せた。NFB-SICI介入群においては、円の大きさは、ペア刺激後に生ずるMEP振幅の大きさを反映した。(実際には、前5回分(n-5, n-4, n-3, n-2, n-1回目)のMEP振幅の平均により円の大きさが決まり、n回目のMEP振幅が得られると、円の大きさは、n-4, n-3, n-2, n-1, n回目のMEP振幅の平均値に応じて変化させた。)一方シャム介入群においては、NFB-SICI介入群のデータを用いて、円の大きさを変化させ、被験者のMEP振幅は反映させなかった。

全ての被験者には、「(どういった方法でもよいので)円を小さくするようにしてください」とだけ教示した。

評価方法

介入後、以下の2条件、「介入で行ったように、円を小さくするよう意図する状態('Intentional state')」、および「特になにも意図しない状態('Non-Intentional state')」でSICI3を評価した。モニター上には円は表示しなかった。SICI3は10回の平均を計算した。また、他の電気生理学的評価として、安静時で、両側FDI筋、左側APB筋のSIImVの強度で、MEP振幅を各10回計測した。

また、行動評価として、選択反応時間(choice reaction time:cRT)とピンチ力を評価した。cRT評価においては、モニター上に映る矢印の方向(左か右)に従って、左右の示指にてそれぞれボタンをできるだけ早く、かつ正確に押すよう教示した。ピンチ力は、市販のピンチメータにて、拇指と示指のピンチ力を評価した。評価は、介入前(pre)、介入直後(post0)、30分後(post1)に行った。

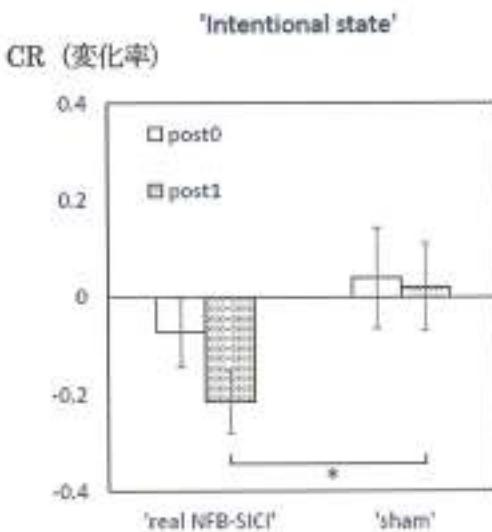
統計手法

各被験者において、すべての評価指標で、介入前後の変化率(Change ratio: CR) [CR_{post} = (post0)/(pre)-1 及び CR_{post1} = (post1)/(pre)-1]を求めた。NFB-SICI群とsham群を比較するため、介入(NFB-SICI, sham) × 時間(post0, post1)において、2-way ANOVAを行い、有意であれば、Post-hoc t-testを行った。有意水準は0.05とし、p<0.05であれば、有意とした。

3. 結果

NFB-SICI介入群においては、介入30分後、Intentional stateにおいて、sham群と比較し、有意にSICI3が減少した(下図)。一方、Non-intentional stateでは、有意差は認めなかつた。左右FDI筋、左APB筋におけるMEP振幅の変化率に有意差はなかつた。

(図) sham群と比較して、有意に変化率が異なった。



行動学的指標では、NFB-SICI 群において、sham 群と比較して、両側ともに cRT が有意に短縮した。一方、ピンチ力は有意差を認めなかった。

4. 考察

今回、NFB-SICI 法にて、TMS のペア刺激を用いた、新たなニューロフィードバック法を行うことにより、M1 内の GABA 抑制系神経活動を増強させることに成功した。特に、被験者には、フィードバックさせているのが、GABA 抑制系神経活動であることを教示しなかったことから、内因性に GABA 抑制系活動を増強させる学習が成立することが明らかになった。また、NFB-SICI 群において、選択反応時間が短縮した。選択反応時間は、選択時に選択に関わらない部位を抑制する必要があり、抑制系の活動が重要とされる。このことから、注意を集中する状況に置かれた場合、NFB-SICI 介入が、介入後の運動行動にも影響することが示唆された。

この新たなニューロフィードバック法により内因性に $GABA_A$ 受容体ニューロンの機能を制御できることにより、M1 皮質内の抑制経路の活動パターンに異常がある神経疾患患者の機能回復に役立つと思われる。

謝辞

この研究は磁気健康科学財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

- 1) Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lucking, C.H., Maertens-Noordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M. & Tomberg, C. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 91, 79–92.
- 2) Chen, R. (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.*, 154, 1–10.

磁気ハイパーサーミア治療普及のための 小型交流磁場発生システム開発

Development of an alternating magnetic field generator system
for magnetic hyperthermia

児玉 謙司
Kenji Kodama

奈良工業高等専門学校, 〒639-1080 奈良県大和郡山市矢田町 22
Department of Mechanical Engineering, National Institute of Technology, Nara College
22 Yata, Yamatokoriyama, Nara 639-1080 Japan

Abstract

A desktop alternating magnetic field generator system for magnetic hyperthermia cancer care has been developed. The components of the system are a cup-shaped coil used for breast cancer care, a matching box, and a radio frequency power source. Since the system is operated at a power of less than 400 W, a commercial single-phase 100V power source is used. The result is that the ferromagnetic beads are heated up to the thermal death point of the cancer cell by applying an alternating magnetic field.

Keywords: magnetic hyperthermia, breast cancer, radio frequency

1. 目的

ハイパーサーミア治療はすでに、保険適応のがん治療として実用化されている。しかし、高額大型機器であることから、現在全国に約80箇所の普及に留まっている。治療を実施する病院、機関には治療希望患者が殺到する状況であるが、現状では機器の数、治療経験を積んだ専門医、技師の数共に十分ではない。このようにハイパーサーミア治療は、そのメリットは認識されているにもかかわらず、限られた患者しか治療を受けることができない状況となっている。

治療の普及には、第一に機器の普及が求められている。本研究では、一般家庭用電源による動作が可能かつ、卓上サイズに収まる磁気ハイパーサーミア治療システムのプロトタイプを製作することを目的とする。従来のハイパーサーミア治療機器の1/100のコストで開発を行うことで、(億から百万オーダーに)、がん患者に治療実施

の機会を増やすことを最終的な目標とする。

本研究期間では、乳がんを対象としたカップ型コイルの磁気シミュレーションにより最適な形状および高周波電流条件を決定する。そしてコイルの試作を行い、インピーダンスを考慮した高周波マッチングボックスの設計および試作を行う。

2. 方法

シミュレーションの実施に先立ち、カップ型コイルの基本構成を決定する。カップ直径150mm、高さ60mm、コイル巻数8ターン。コイル素線は発熱を考慮してチラー循環による水冷とした。

コイル基本構成を基にしたカップ内部の磁場シミュレーションは、動磁場解析ソフト(PHOTO-EDDYjw, PHOTON)により行う。コイル内部の空間は空気とし、計算パラメータとして磁化率と透磁率を設定した。なお計算に用いた周波数は250kHzとした。磁性インプラントを効

果的に発熱できるよう、2 mT (20 Oe) の磁場を発生させる条件を求めた⁹。

続いて、シミュレーションにより得られたカップ型コイルの作製を実施する。モデル形状を正確に再現するために、3D-CAD (123D, Autodesk) にて設計の後、3D プリンター (Dimension 1200es, Stratasys) により ABS 樹脂製のコイルガイドを作成し、ガイドに沿ったコイル素線の曲げ加工を実施した。

コイルを含めたシステム系のインピーダンスが 50 オームとなるように、高周波マッチングボックスを設計開発する。整合調整のために高周波パワーコンデンサを複数用いた回路を試作し、ネットワークアナライザ (N9913A, Agilent technologies) を用いて調整を行った。

試作したシステムを用いて、微小磁性体の加熱実験を行う。磁性体として、直径 1mm の炭素鋼製ビーズを用いた。温度計測にはサーモグラフィー (R500, Nippon Avionics) を用いた。

3.結果

磁場強度シミュレーション

図 1 にカップ型コイルの磁気シミュレーション結果の一例を示す。コイルには 250 kHz, 22 A 高周波電流を与えており、コイル中心軸に沿った平面空間を計算対象とし、5 mm メッシュで磁場強度を求めた。最小半径コイル付近に最も強い磁場を発生し、最大半径コイル付近では、最大値と比較しおよそ一桁の強度減衰を示すことが明らかになった。

図 2 に最小コイル中心を原点として、コイル中心軸に沿った磁場強度分布の計算結果を示す。電流 50A 以上において、コイル内部の全領域で 2 mT (20 Oe) の磁場強度を有することが明らかとなった。回路電力計算の結果、50A の電流を発生させるためには、およそ 150W の高周波電源出力が必要であると見込まれ、又、同様に 85 A の電流発生のためには、400W 出力の電源が必要であることが明らかとなった。400 W の消費電力であれば、家庭用電源で無理なく利用することが可能である。システム開発の指針として、400W 出力の高周波電源を製作し、実機コイルの整合を合わせるマッチングボックスを製作することとした。

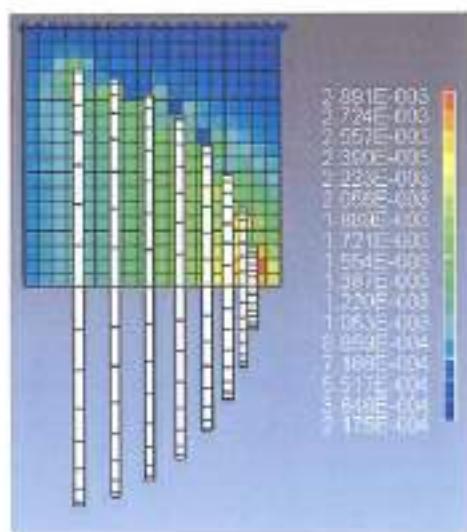


図 1. カップ型コイル磁気シミュレーション

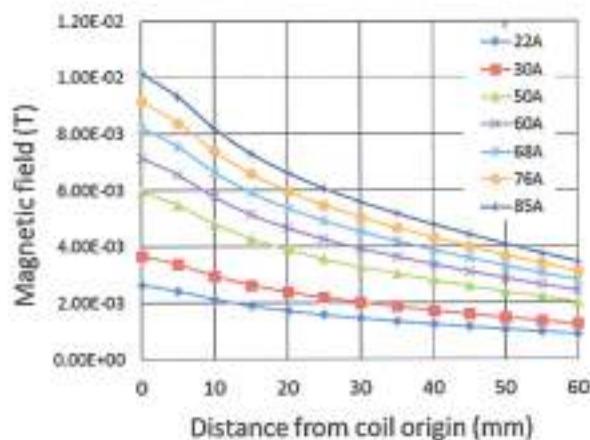


図 2. カップ型コイル内の磁場強度分布

カップ型コイルの設計製作

シミュレーションにより導かれた最適なコイルをいかにして、巻き上げ再現するかが課題となつた。そこで昨今、模擬臓器や医療機器の試作で用いられている 3D プリンターにより、コイルガイドの造形を行うこととした。ガイドの作製の後、ガイドに沿ってコイル素線の曲げ加工を実施した。図 3 に造形したコイルガイドにコイル素線を巻きつけたカップ型コイル実機を示す。プリントアウトされたコイルガイドの寸法は設計値に対して 0.2mm 以下の誤差であり、極めて良好な精度で製作することができた。

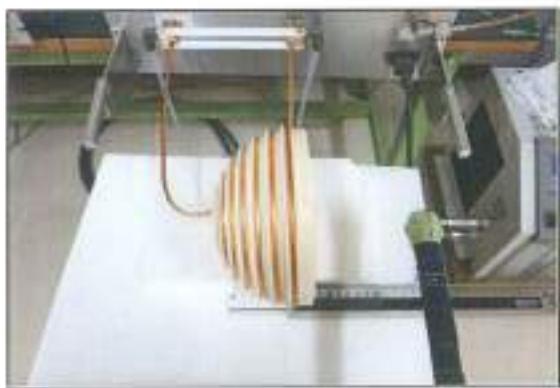


図3. コイルガイドおよびカップ型コイル

整合回路設計製作と高周波実験

図4に、設計製作した整合回路の概念図を示す。コイルは、インダクタンス L_k 抵抗 R からなる負荷と考えることができる。整合調整のために、キャパシタンス C_p , C_s およびインダクタンス L_4 についてスミスチャートを用いて調整した。

製作したシステムを用いて直径1mmの炭素鋼ビーズの昇温実験を実施した。ビーズは、コイル中心(巻中心軸上, 30mm)の位置にセットし、電流値17Aから52Aの条件で昇温を試みた。それぞれの電源出力は20Wから150Wに対応する。図5に、磁性体の温度上昇について示す。温度計測は通電後30秒後に行った。60W出力でおよそ体温と同等の36°Cまで温度上昇し、80, 100, 150Wにてそれぞれ39, 42.6, 48.4, 54°Cとなった。また、コイル底(巻中心軸上, 60mm)では150Wにおいても35°C程度の温度上昇であった。

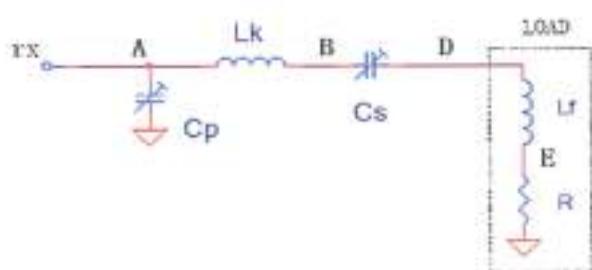


図4. 整合回路概念図

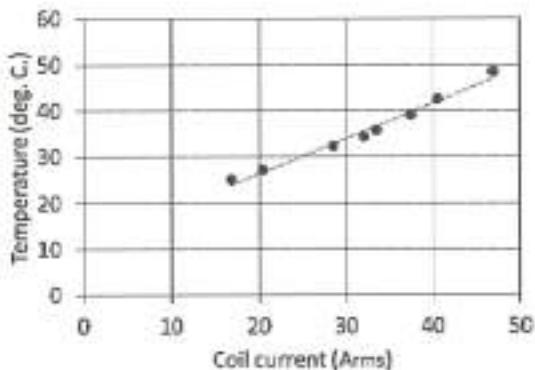


図5. 強磁性ビーズの昇温結果

4. 考察

本開発では、一般家庭用電源の利用を念頭に置き、卓上サイズに収まる高周波システムを製作することを目的とした。開発されたシステムは、最大出力400Wで動作し、家庭用電源で運転可能である。また、電源、整合器、治療コイルからなるシステムは50cm四方のサイズに収まる。このことから目的に沿ったシステムを開発することができたと考えている。磁気シミュレーションの結果からは、コイル中心では上部の最大磁場強度のおよそ半分にまで減衰することが明らかになった。そのため、コイル下部の領域では発熱が不十分となった。腫瘍の位置によらず、全領域において安定した治療を行うためには、カップ下部領域の磁場を向上させ、コイル内部の磁場分布を一様に近づける改善が必要である。

謝辞

この研究は磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

- Kenji Kodama, et al.: Proceedings of the 4th TSME-International Conference of Mechanical Engineering, AMM1041, pp.1-8 (2013).

経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野の 運動変数記号化についての研究

Movement representations in the primary motor cortex:
a transcranial magnetic stimulation study

浜田 雅
Masashi Hamada

東京大学医学部附属病院神経内科, 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
Department of Neurology, the University of Tokyo hospital
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

Abstract

Non-invasive brain stimulation (NIBS) protocols can interfere with or even facilitate motor learning. However, it is still unclear whether the response to NIBS protocols, such as theta-burst stimulation (TBS), can predict its ability to interfere with or enhance learning of a motor task. We aim to investigate this question using TBS and a ballistic finger movement task. We found that cTBS/iTBS did not change finger acceleration, or early consolidation, but cTBS facilitated further gains of performance.

Keywords: transcranial magnetic stimulation

1. 目的

随意運動は生物の行う運動の中でも自己の意思あるいは意図に基づく運動であり、脳神経科学において最も重要なテーマといえる。一次運動野は随意運動にとって重要な神経回路の最終出力部であり、どのように方向・速度といった運動変数が記号化 (encode) されるか、多くの研究がなされてきた。これらの研究は神経細胞が、情報をどのように記号化した上で処理し、意思・意図に基づいた随意運動を生成しているのかを理解するうえで極めて重要であるばかりでなく、近年ではブレインマシンインターフェースの基本的な設計にも重要な情報をもたらしている¹⁾。

本研究では運動変数の一つである指の加速度に注目した。すでに先行研究においてある種の反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) により一次運動野可塑性を誘導すると、加速度自体は不变であるものの、その後

に行われる反復運動学習が促進されることを筆者は示した²⁾。学習過程には獲得、保持、想起といった過程があり、さきの研究では、rTMS に誘導された一次運動野の可塑性がこの獲得を促進することを示した。この知見に基づき、今回は異なる rTMS である intermittent あるいは continuous theta burst stimulation (iTBS or cTBS) という方法を用いて、運動学習の保持を同様の実験系を用いて検討することにした。iTBS/cTBS は手の運動野に連続的に刺激することにより手内筋から誘発される運動誘発電位 (Motor evoked potential, MEP) が刺激後 1 時間ほど刺激前と比べて促進 (iTBS) あるいは抑制 (cTBS) が認められる。機序は明らかでないもののシナプス可塑性の一つである長期増強 (long term potentiation, LTP) 抑制 (long term depression, LTD) 様可塑性であることが示されている³⁾。これを応用し、一次運動野への iTBS または cTBS による LTP/LTD 様可塑性の誘導が獲得

された学習の保持を促進/阻害しうるか検討した。更に、TBS では個々人の MEP の抑制がばらつくことをすでに筆者らは示している⁹が、それがこの学習の保持の促進/阻害と関連があるかについても検討した。

2. 方法

対象は健康成人 8 名 (18-38 歳)。

実験 1-a,b;運動野可塑性の測定:左一次運動野に対して cTBS または iTBS を行い、刺激後 30 分にわたって単発 TMS による MEP を測定し、LTP/LTD 様可塑性を測定した。

実験 2-a,b;運動学習保持に対する cTBS/iTBS の効果の検討。学習課題としては右手人差し指の急速外転運動課題を用いた。指先に小型の加速度計を設置し、加速度を被験者へモニターを通してフィードバックする。被験者はメトロノームに従い指ができるだけはやく外転させるよう、反復学習する。一ブロックは 2 分半続く 75 回の運動であり合計 4 ブロック課題を行った (図 1)。ブロック 2 と 3 の間で左一次運動野へ cTBS/iTBS を行った。学習効果は 30 運動の平均頂点加速度を測定して判定した。また学習の保持はブロック 2 の最終平均加速度とブロック 3 の初めの平均加速度の差で測定した。

3. 結果

実験 1: 先行研究に合致^{3,4}して cTBS では LTD 様可塑性が、iTBS では LTP 様可塑性が誘導される傾向にあったが、統計学的には有意差は認めなかった。

実験 2: 急速外転運動課題により加速度は継続的に増加した (図 2) が cTBS/iTBS いずれも TBS 直後の加速度 (即ち運動学習の保持) および運動自体のばらつきに影響は与えなかった (図 2,3)。cTBS と iTBS の比較では cTBS のほうが iTBS よりも最終的な加速度の増大を認めており、cTBS が学習全体を促進していると考えられた (ANOVA, TBS x Time, F=5.055, p<0.001)。

一方で、最終ブロックの cTBS による加速度の増大は、実験 1 で認めた cTBS の運動野可塑性と有意な相関を認めた (図 4)。即ち LTD 様可塑性が誘導される被験者ではその後の運動学習獲得が増大すると考えられた。

4. 考察

本研究では、rTMS が運動学習保持にどのように影響を及ぼすか検討したが、明らかな効果は認めなかつた。一方で、cTBS の運動野可塑性と運動学習効率に有意な相関を認めた。cTBS により LTD 様可塑性が誘導されると、恒常性制御系であるメタ可塑性によりその後の LTP がかかりやすくなることが知られている。このような恒常性メカニズムにより運動学習効率が上昇すると考えられた。

他方、運動学習保持に TBS が効果を示さなかつたのは、いくつかの理由が考えられる。一つにはすでに示したように TBS の個人間ばらつきが大きいため、TBS は rTMS の運動学習保持への影響を検討するには適していない可能性がある⁹。また運動学習保持の阻害は末梢神経刺激でも可能であり、運動野刺激による末梢神経感覚フィードバック (reafferent activation) が重要であることが示されており⁹、運動野自体よりもこのような感覚フィードバックが学習保持には重要である可能性もある。

一次運動野への iTBS または cTBS による LTP/LTD 様可塑性の誘導が獲得された学習の保持には影響しないものの、TBS による可塑性が最終的な運動学習効率と有意に相関した。これは MEP を用いて TBS の可塑性を測定することで、運動学習効率を課題前に予見することができるにほかならない。将来的にはリハビリテーションを行う際に、事前にその効果を TBS の可塑性で判定でき、どのようなリハビリテーション・課題を個々の患者さんで行うかを判断する有用な情報となりうると考えた。

5. 発表

Hamada and Rothwell: The effect of theta burst stimulation on model free learning. 1st Brain Stimulation Conference, March 2-4, 2015. Singapore.

参考文献

- Hatsopoulos & Suminski, Neuron, 2011;72:477-87.

- 2) Hamada et al., J Neurosci. 2014;34(38): 12837-49.
- 3) Huang et al., Neuron. 2005;45:201-6.
- 4) Hamada et al., Cereb Cortex, 2013;23: 1593-1605.
- 5) Lundbye-Jensen et al., PLoS One, 2011;6:e17451.

図1 実験プロトコール

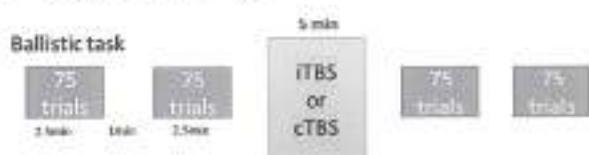


図2 平均加速度の時間経過

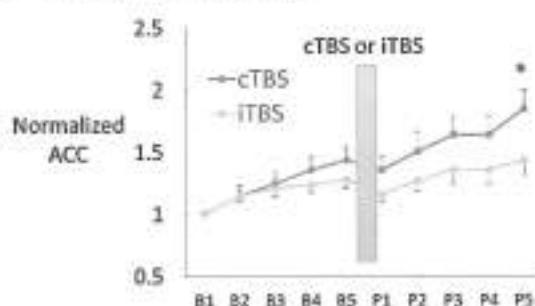


図3 学習保持/加速度のばらつきは同等

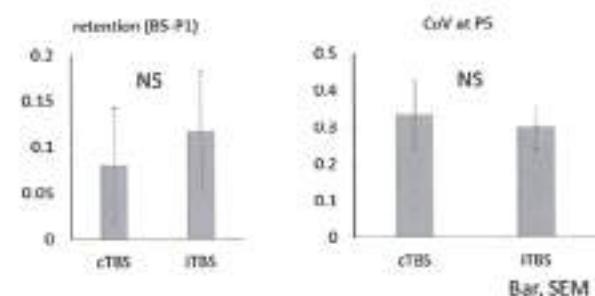
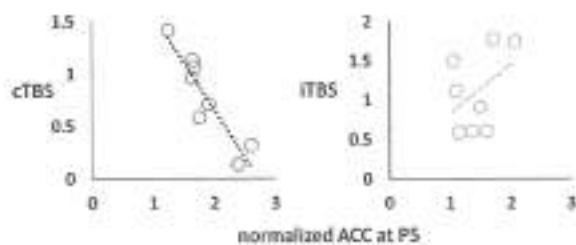


図4 cTBSによる運動学習効果は可塑性と相關



超低周波電磁界の神経幹細胞に及ぼす影響評価に関する研究

Evaluation of effects of electromagnetic fields on neural stem cells

石堂正美

Masami Ishido

国立研究開発法人 国立環境研究所, 〒305-8506 茨城県つくば市小野川 16-2

National Institute for Environmental Studies

16-2 Onogawa, Tsukuba 305-8506 Japan

Abstract

There are both advantages and disadvantages in application of electromagnetic fields (EMF): the former is deep brain stimulation for neurodegenerative disease in medicine and the latter is the possible association with tumor. In this study we will reveal the mechanism of these two actions of EMF, using neural stem cells. Since they have abilities of self-renewal and multi-differentiation, they would turn to be heterogenous tumor cells, seen in general tumor tissues when a single neural stem cell would be mutated by EMF.

Keywords: neural stem cells, 50Hz, electromagnetic fields,

1. 目的

電磁界の健康影響に関しては長所と短所が指摘されてきている。最初に長所は電磁界、特に電磁界の医療への応用である。MR I (核磁気共鳴画像法)による脳の診断に威力を發揮している。更に、作用機構は不明であるが、パーキンソン病などの神経変性疾患の治療として、DBS (脳深部刺激療法)が用いられてきている。

一方、短所としは送電線などの超低周波電磁界と小児白血病や小児脳腫瘍との関連性が指摘されてきている。近年の研究では、中・高周波電磁界との関連性も報告されるようになってきた。

本研究では、このような電磁界の健康影響に関して2面性をもつ原因を神経幹細胞を用いて明らかにすることを目的とした。神経幹細胞は、神経系細胞の根源をなす細胞であり、自己増殖と多分化能を有する。また、神経幹細胞は大人の脳内にも存在し、神経系発生がみられる。ただ、その数は圧倒的に少ない。そこで、電磁界刺激が、これらの神経幹細胞を刺激し、変性したあるいは脱落した神経系細胞と置き換わったり、補充した

りするようなことがあれば、医療で用いられてきている脳深部刺激療法のメカニズムの解明に大きな手掛かりを与えることになる。

また、電磁界の発がん作用に関しては、がん幹細胞と同じ考え方で立脚している。がん組織はヘテロな細胞より構成されている。それは、根源の幹細胞の多分化能に由来すると考えられて来ている。つまり、神経幹細胞が電磁界により変異を受け腫瘍形成能を獲得すれば、生來の自己増殖能と多分化能により十分にがん幹細胞に変異しうることが予想される。

以上の理由から、本研究では電磁界の健康に及ぼす2面性を神経幹細胞への影響を調べることによりそのメカニズムを明らかにしようというものである。

2. 方法

電磁界暴露装置——電磁界の暴露装置は、4個の Merritt-coil 型で、これをそのまま市販の CO₂ 恒温器に入れたものである。磁界負荷用のコイルは、一边 3.4 cm の立方体のアクリル製枠組

に直径0.8 mmのペア銅線を巻き付けることによって作成した。コイルの配線は「メリット式」を採用し、1軸(鉛直方向)の磁界発生用として水平面のコイルのみを配備した。また、コイルの間隔は26:11:11:26となる様にした。このコイルを、外部からの磁界の遮蔽用に特別に準備したミューメタル(ニッケル75%、銅5%、クロム2%、鉄18%の合金)製のボックス(一边38 cm)の中に入れ、ボックスごとCO₂インキュベータ(RKI 10-0211、池田理化)の中央に置いた。

磁界用の電流波形は任意波形発生器(1930 A、エヌエフ回路設計ブロック社、横浜市)を用いて作成し、アンプ(4502、エヌエフ回路設計ブロック社)によって増幅してコイルに導入した。磁界の安定化のため、アンプは定電流モードで連続運転させた。アンプとコイルの間には、ノイズ除去用のフィルタトランス(NT-1000 C、エヌエフ回路設計ブロック社)を設置した。コイル/メタルボックス/CO₂インキュベータを同一の仕様で2式用意し、2つのシステムの間を、電気的に直列につながるように、しかも一方のコイルのペア銅線には同じ向きの電流、もう一方には対向流が流れるように一部交差させて配線した。この方式により、磁界発生の有り無し以外の条件がそろった曝露・対照実験を同時に行なえる様にした。

コイル内の磁界は、1軸変動磁界用プローブ(HM-150、エムティーアイ社、北九州市)を用いて連続的にモニターした。

ラット神経幹細胞——Wistar ラット妊娠14日を購入し、妊娠16日で胎仔を取り出した。取り出した胎仔はMEM培地に漬け、胎盤を除去し中脳胞を切除した。切除した中脳胞は、DNaseI(50ユニット)とババイン(0.8ユニット)により32°C、12分間の反応で消化した。消化物は0.7ミクロンのメッシュを越し、800×gの10分間の遠心により神経幹細胞画分を得た。神経幹細胞はbFGF(20 ng/ml)とEGF(10 ng/ml)の存在下、未分化状態のニューロスフェアの形態で培養を継続した。培地交換は3~4日おきに実施した。

ニューロスフェア・アッセイ——直径約100~200 μmのニューロスフェアを培養皿に播種

した。播種後、約4時間以上でニューロスフェアは培養皿底を足場とするようになる。通常の細胞移動を指標としたアッセイ系では、この時点で試験試料、あるいは電磁界を曝露開始した。

移動した細胞が縮退する実験では、播種4時間後さらに12時間静置したのちに試験試料、あるいは電磁界曝露を実施した。

曝露終了後、神経幹細胞は4%ホルムアルデヒドで固定し、解析に供した。

3.結果

1) 化学物質を用いたニューロスフェアアッセイ系のバリデーション——最初に、本研究で用いたアッセイ系のバリデーションを3種の化学物質、農薬ロテノン(○)、ビスフェノールA(□)、フタル酸(●)を用いて実施した(下図)。化学構造が全く異なるにもかかわらず、化学物質の用量と細胞の移動阻害の間に良好な直線関係が見られた。阻害の程度は各化学物質によって異なる。これらのこととは、本研究で用いるアッセイ系が信頼性の高い定量的解析が可能であることを示している。

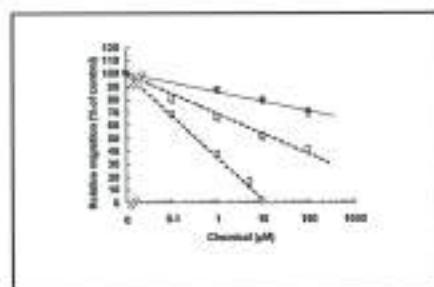


図 一般化学物質のニューロスフェアアッセイ。

2) ニューロスフェアアッセイ系における電磁界曝露影響評価——次に、同アッセイ系を用いて電磁界(100 μT)の曝露影響評価を実施した。非曝露細胞群と比較し有意な差異は確認されなかった。

3) 電磁界曝露によるラット神経幹細胞における遺伝子発現変動——電磁界(100 μT)の曝露により遺伝子発現変動が2倍以上のものが検出された。更に、電磁界曝露期間を1週間長くすると変動した遺伝子群はさらに発現変動を大きくす

ることが明らかになった（下図）。また、Go 解析を行うと、神経系の発達、神経発生、器官形成、解剖学的構造発達等のタームがリストされた。

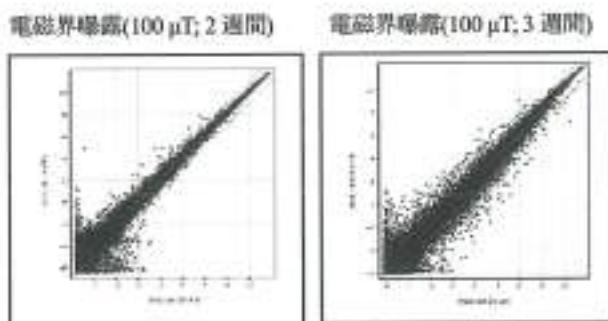


図 DNA アレイ結果の Scattering 解析

4) 電磁界曝露による遺伝子変異への影響解析
——最後に、電磁界曝露($100\mu\text{T}$)が遺伝子変異を伴うかどうかを H2AX 抗体を用いた免疫染色法により検討した（下図）。

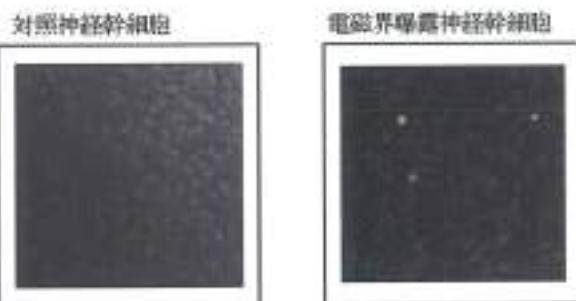


図 抗H2AX 抗体染色

4. 考察

私たちはこれまでに電磁界感受性ヒト乳腺癌細胞 MCF-7 用いて超低周波電磁界の生体

影響評価を実施してきた¹⁾。そこでは、いわゆる「メラトニン仮説」に立脚した検証を実施した。電磁界曝露によりホルモン情報伝達経路が擾乱され、タンパク質レベルでの影響を明らかにした。更に、同じ細胞を用い DNA アレイ法を実施した結果、遺伝子発現レベルにおいても影響されることが明らかになった²⁾。

一方、神経幹細胞を用いた本研究では、その未分化性に着目し、電磁界感受性がより高いだろうという考えのもとに計画された。影響評価法は一般化学物質の神経発生毒性評価に用いられてきているニューロスフェアアッセイ系を採用した。しかしながら、タンパク質レベルでの顕著な電磁界曝露影響を検出するには至らなかった。遺伝子発現レベルでの影響は、上述のとおり神経系の発達、神経発生、器官形成、解剖学的構造発達等に関連するものと考えられた。これらの変動が、超低周波電磁界の健康影響に関する疫学データの結果に至るかは、今後の更なる研究の継続が必要である。

参考文献

- 1) 宮眞徳、石堂正美、電磁界の健康リスク、科学（岩波書店）71: 150 (2001)
- 2) M. Ishido, Gene expression profiling exerted by magnetic fields (MF) of 50 Hz at $1.2\ \mu\text{T}$ and $100\ \mu\text{T}$ in an MF-sensitive MCF-7 cell. WHO Workshop (桂林) (2003)

平成26年度 研究助成テーマ

平成26年度は、以下のように、基礎6名・応用3名・テーマ指定1名の研究に対し助成が決定いたしました。

I. 基礎研究

I-1. 血管形成過程に及ぼす静磁界ばく露影響のin vivoイメージング法による検討

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所／増田 宏

I-2. 静磁場応答性クロノシグナルを介する概日適応システムの制御

東邦大学 医学部 生理学講座／田丸 輝也

I-3. MR装置の静磁場を夜間利用した再生医療に有用な骨形成促進技術の開発

奈良県立医科大学 健康政策医学講座／赤羽 學

I-4. 安定同位元素集積化高分子プローブの設計・合成と革新的分子標的MRI法への利用

京都大学 学際融合教育研究推進センター／近藤 輝幸

I-5. 光学磁気センサーに基づく新しい脳磁計の開発

東北大学 学際科学フロンティア研究所／井上 壮志

I-6. 生体リズムへの磁気応答を探るための光受容タンパク質分子の磁気感受

埼玉大学 理工学研究科／前田 公憲

II. 応用研究

II-1. 耳鳴りの抑制：マルチイングクタアレイによる軽頭蓋磁気刺激法の開発とその評価

北海道大学大学院 情報科学研究科／館野 高

II-2. 臀部への磁気刺激を用いた坐骨神経最大上刺激方法の探索

札幌医科大学 保健医療学部 理学療法学第二講座／青木 信裕

II-3. パーキンソン病の姿勢障害に対する軽脊髄磁気刺激を併用した新たな治療法の確立

名古屋市立大学大学院 医学研究科／植木 美乃

III. 指定テーマ研究

III-1. 磁気を用いた破骨前駆細胞体内循環の制御：臨床応用可能な先端的・非侵襲的骨吸収誘導法の開発

九州大学大学院 歯学研究院／久木田 敏夫

なお、所属は研究助成決定当時のものです。



この印刷物は、環境に配慮した
ベジクブルインクを使用しています。