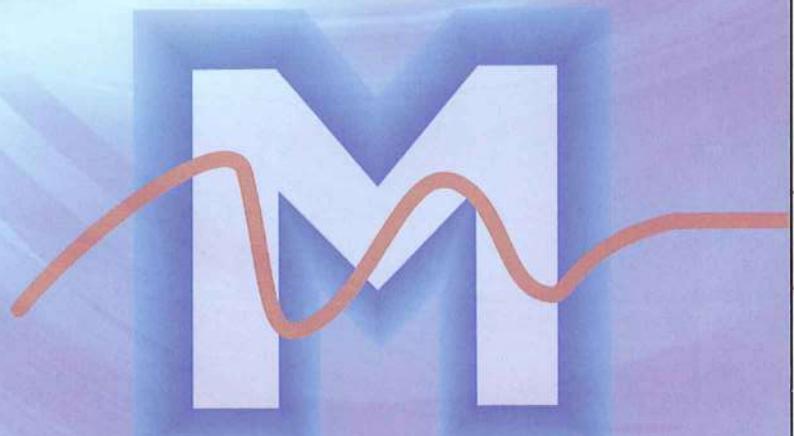


会報23号

2010年7月発行

# 磁気と健康

Information  
on The  
Magnetic  
Health Science  
Foundation



財団法人 磁気健康科学研究振興財団

**理事長就任のご挨拶** ..... 1

**1.高血圧症に対する超低周波電磁場の降圧効果：  
二重盲検ランダム化、シャムコントロール試験** ..... 2  
(京都大学医学部付属病院 探索医療検証部 西村 勉)

1. 背景
2. 目的
3. 被験者と試験方法
4. 電磁場発生装置
5. 研究デザインと手順
6. 血圧測定
7. 評価項目
8. 統計解析
9. 結果・考察

**2.高周波磁場で発熱するインプラントを用いた  
がん温熱治療への期待** ..... 6  
(横浜国立大学 大学院工学研究院 竹村 泰司)

1. がん温熱療法～ハイパーサーミア
2. インプラントを用いたハイパーサーミア
3. 磁気共鳴画像診断装置(MRI)の利用
4. MRIによる共振回路インプラントの発熱
5. 今後の展望

**3.磁性体を利用した薬剤送達法** ..... 10  
(横浜市立大学大学院 医学研究科 循環制御医学 黒谷 玲子)

1. はじめに
2. 薬剤送達法(ドラッグデリバリーシステム、DDS)
3. 最後に
4. Acknowledgements

**理事・監事・評議員** ..... 14

**研究助成金授与者** ..... 15

## 理事長就任のご挨拶

ご挨拶

理事長 小谷 誠

東京電機大学 理事・名誉教授・元学長  
北里大学 客員教授



磁気健康科学研究振興財団は平成6年5月に元東大医学部教授の大島正光先生を理事長として設立されました。その時、私は大島先生の推挙で理事に就任しました。

平成18年6月に91才になられた大島先生は高齢を理由に理事長を辞任され、その後任に東大医学部名誉教授の斎藤正男先生が就任されました。

斎藤理事長は本財団の発展のために大変ご努力されましたが、本年6月に一身上のご都合で理事長を辞任されました。

二人の大変著名な先生の後を浅学非才の私が副理事長という立場から理事長職を継がざるを得ないことになりました。

私の後任の副理事長に北里大学副学長兼医学部長の相澤好治教授にお願いし新しい体制でスタートしましたが、お二人の理事長の方針に添って本財団の運営を行っていきたいと思っています。

本日は、私と生体磁気学の関連についてお話ししてご挨拶に代えさせていただきます。

私は、学生時代にカラーテレビやコンピュータで使用される電子回路に大変興味を持っており、電子回路の研究で学位を取得しました。学位取得後、今後の研究の進め方について悩んでいたころ、米国のマサチューセッツ工科大学(MIT)から留学の誘いがありました。昭和50年に喜んで渡米し、「人間の脳、心臓、肺などから発生する微弱な磁界を計測し、病気の診断に役立てよう」とする研究を行いました。

帰国後、計測が比較的容易な肺から発生する磁界を計測する装置を開発し、相澤好治教授と共に、伸び3000人以上の労働者の肺に溜まっている粉塵量を計測しました。その後、脳から発生する微弱な磁界の計測装置も開発し、それを用いて脳機能の解明の研究も行っていました。

そのような経験から、将来社会で活躍できる人間に育てるための子供の教育や認知症の予防のための生活法について講演する機会が増えています。今後ともよろしくお願ひ致します。

# 高血圧症に対する超低周波電磁場の降圧効果： 二重盲検ランダム化、シャムコントロール試験

西村 勉	京都大学医学部附属病院探索医療検証部
多田 春江	京都大学医学部附属病院探索医療検証部
村山 敏典	京都大学医学部附属病院探索医療臨床部
手良向 智	京都大学医学部附属病院探索医療検証部
岡野 英幸	京都大学国際融合創造センター創造部門
尾崎 宗正	株式会社市川工務店
山田 潤一	株式会社市川工務店
古川 智	株式会社市川工務店
江口 真澄	株式会社市川工務店
加藤 光章	株式会社市川工務店
鈴村 真宏	株式会社市川工務店
佐竹 徳保	株式会社市川工務店
毛利 佳年雄	アイチ・マイクロ・インテリジェント株式会社・名古屋産業科学研究所
福島 雅典	京都大学医学部附属病院探索医療検証部・財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター

## 1. 背景

ChiuchとOrekhovaは、自己対照試験として、60人の高血圧の被験者に、50Hz、30mTの超低周波電磁場を、12-15分のセッションで10回曝露することにより、統計学的に有意に血圧が降下すると報告している<sup>(1)</sup>。我々は、以前に30人の被験者を対象に、6/8Hz、1 μTの電磁場を1回のセッションで10-15分間、最低12セッション曝露するといった自己対照試験を行い、高血圧症の被験者では電磁場の曝露により血圧が有意に下がることを見出した<sup>(2)</sup>。そこで、我々は、高血圧症に対する6/8Hz、1 μTの超低周波電磁場の効果を検証するために、二重盲検、ランダム化、シャムコントロール試験を実施した。

## 2. 目的

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に微小低周波電磁場治療の有効性、安全性についてシャムを対照として二重盲検ランダム化比較試験により検討する。

## 3. 被験者と試験方法

登録時に、各被験者からは、人口統計的情報、身体測定(身長と体重)と病歴(高血圧歴、降圧薬の使用、【表1】に記す選択規準/除外規準)の情報を収集した。血圧測定と心電図と胸部X線撮影も実施した。全被験者は、登録時、治療終了時、治療終了6ヵ月目に、尿検査、血液検査(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、アルブミン、クレアチニン、セロトニン、コルチゾル、AST、ALT、LDH)を受けた。

本試験の適格規準は、【表1】の通りである。本試験に登録された全被験者は、株式会社市川工務店の社員であり、世界保健機関/国際高血圧学会(WHO/ISH)基準による軽症-中等症の高血圧症(収縮期血圧が140-179mmHgまたは拡張期血圧が90-109mmHg)であった。日を置いた2回の座位血圧が安定する(収縮期/拡張期の2回の座位血圧の差が30または15mmHg以下)ことも選択規準とした。

本試験は、臨床試験に関する倫理指針とヘルシンキ宣言に基づいて実施した。試験プロトコルと関連書類は、京都大学大学院医学研究科と株式会社市川工務店の倫理委員会の審査を受け、承認された。文書によるインフォームド・コンセントが全被験者に行われた。本試験は、独立安全性評価委員会によってモニターされた。

## 4.電磁場発生装置

超低周波電磁場は、対になったコイル(L300cm; H170cm; diameter2.5cm)からなる電磁場装置によって発生させた。コイルの軸は、地磁気に対して垂直になるように設置した。コイルの間は、300cmであった。曝露セッションの間、被験者は、コイルの間に置いた椅子に座った。対になったコイルは、6Hz/8Hzで、被験者が座る周辺でピーク磁場が $1\mu\text{T}$ 、ピーク電場が $10\text{v/m}$ の電磁場を発生した。同じタイプのコイルからなるシャム曝露装置は、他の部屋に設置した。電磁場は、ファンクション・ジェネレータ(DF1905、(株)エヌエフ回路設計ブロック、神奈川、日本)によってコントロールした。ピーク値は、電磁場測定器(ME3830B;Gigahertz Solutions GmbH, Langenzenn, Germany and MGM-1DS; Aichi Micro Intelligent Corporation, Aichi, Japan)によって測定した。地磁気の背景値は、 $46\text{-}47\mu\text{T}$ であった(地磁気世界資料解析センターのデータより)。



電磁場装置を含む試験場所の様子

## 5.研究デザインと手順

我々は、ランダム化、二重盲検、シャムコントロール試験を行った。被験者は、ランダムに電磁場群とシャム群に割り付けられた。割付調整因子は、性別、重症度とした。被験者と曝露セッションと血圧測定を監視する医療スタッフは、各被験者がどちらの群に属しているかを知らなかった。

被験者は、1週間に最低2回、1日1回、10分間のセッションを4週間行った。シャム群は、電磁場発生装置が動いていない点を除いて、電磁場群と同じ方法で実施された。

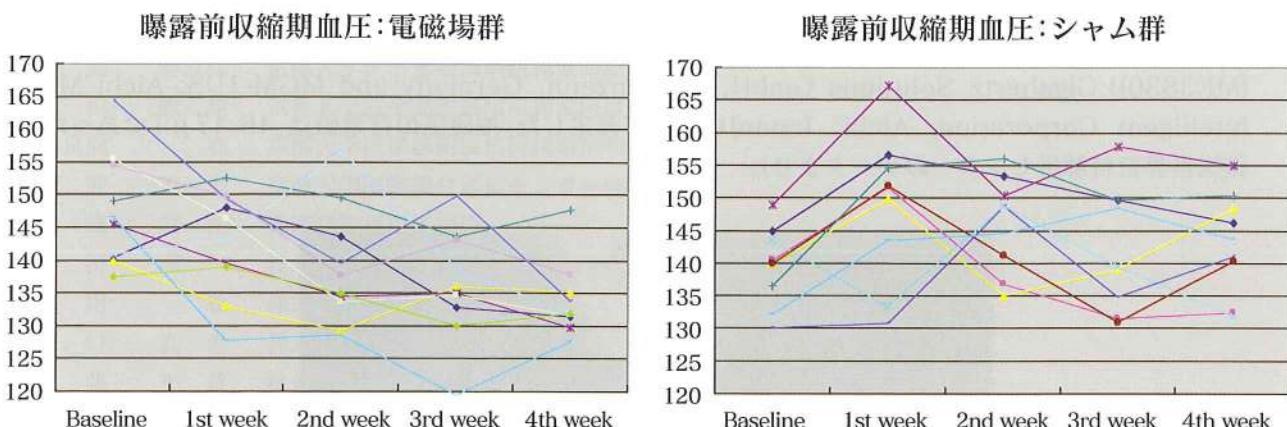
被験者背景情報と曝露回数

	電磁場群	シャム群
性別(男性/女性)	10/0	9/0
年齢(歳)	$52.8 \pm 10.2$	$55.1 \pm 7.9$
身長(cm)	$172.2 \pm 5.0$	$170.3 \pm 6.5$
体重(kg)	$78.5 \pm 11.1$	$73.9 \pm 9.1$
曝露回数	9.9回(範囲:8-15回)	9.0回(範囲:8-15回)

曝露またはシャム曝露の間、医療スタッフは、被験者を観察した。治療後には、被験者は、曝露中に経験した身体的・精神的变化について質問を受けた。治療終了時と治療終了6ヶ月目に、医師は、被験者に健康状態について問診を行った。6ヶ月間の追跡期間中、被験者は、あらゆる医学的治療を自由に受けることができた。

## 6. 血圧測定

登録時の血圧測定は、被験者が高血圧症であるかを評価するために使われた。各曝露セッションで、被験者の血圧は、曝露前に3回、曝露後に3回測定された。3回の平均値を解析に用いた。測定には、自動血圧計(A&D Company, Ltd. TM-2655P)を使用した。血圧測定は、午前8時から正午の間に実施した。



## 7. 評価項目

主用評価項目は、登録時と最後2回の収縮期血圧の差における、電磁場群とシャム群の差である。副次的評価項目は、登録時と最後2回の拡張期血圧の差における、電磁場群とシャム群の差、収縮期血圧及び拡張期血圧の曝露前後の差における、電磁場群とシャム群の差と有害事象の発生であった。

## 8. 統計解析

データマネジメントと統計解析は、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部が実施した。先行研究より、電磁場曝露群では、平均で約12mmHg血圧が低下し、標準偏差は、約9 mmHgであった。一方、シャム群では0mmHg血圧が低下すると仮定すると、両側有意水準5%のt検定で80%の検出力を達成するには、1群10例必要である。

## 9. 結果・考察

全被験者は、2008年2月18日に最初の曝露またはシャム曝露セッションを開始した。1人の被験者は、登録後に適格規準(日を置いた2回の座位血圧が安定、収縮期/拡張期の2回の座位血圧の差が30または15 mmHg以下)を満たさないことが判明したため、曝露前の解析から除外した。電磁場群とシャム群の平均年齢は、52.8歳(範囲:38-69歳)と55.1歳(範囲:47-74歳)であった。電磁場群とシャム群は、平均9.9回(範囲:8-15回)と9.0回(範囲:8-15回)の曝露を受けた。

電磁場曝露群の2例の手のしびれ(20%)、感じるか感じないかの感覚閾値レベルで自然にすぐに消失したという症例を除き、有害事象は報告されなかった。登録時と最後2回の収縮期血圧の差における、電磁場群とシャム群の差は、統計学的に有意であり、電磁場群の方が収縮期血圧の降下の割合が増大した( $P=0.0016$ ; t検定)。しかし、登録時と最後2回の拡張期血圧の差においては、両群の間に、有意差は見られなかった( $P=0.23$ ; t検定)。収縮期血圧または拡張期血圧の曝露前後の差においても、両群の間には、有意差はなかった( $P=0.23$ と $P=0.49$ ; t検定)。本研究結果は、超低周波電磁場の曝露が収縮期血圧に対して降圧効果があるという可能性を示唆している。

## 【表1】.適格規準

### 選択規準

- 1) 登録時年齢:20-74歳の患者
- 2) 性別:不問
- 3) 血圧:日を置いた2回の座位血圧が安定し(収縮期/拡張期の2回の座位血圧の差が30または15 mmHg以下)、その平均が140または90 mmHg以上
- 4) 重症度:WHO基準の軽症、中等症
- 5) 試験参加について文書で患者本人からのインフォームド・コンセントを得ていること。

### 除外規準

- 1) 重症本態性高血圧症(拡張期血圧が110 mmHg以上)
- 2) 二次性ないし悪性高血圧症
- 3) 脳血管障害の既往・症候のある患者
- 4) 心筋梗塞の既往のある患者
- 5) 狹心症、心房細動、不整脈、及び心不全の既往・症候のある患者
- 6) 血清クレアチニン2.1 mg/dl以上の腎機能障害のある患者
- 7) 重篤な肝機能障害のある患者
- 8) コントロール困難な糖尿病を合併している患者
- 9) アレルギー、または薬物過敏症、慢性の皮膚疾患のある患者
- 10) 消化性潰瘍のある患者
- 11) 妊婦、授乳婦ならびに妊娠している疑いのある患者
- 12) 治療を要する鬱病の患者
- 13) 降圧剤の服用により血圧をコントロールできている患者
- 14) その他、本治験を実施するのに主任研究者/副主任研究者が不適当と判断した患者

### 引用文献

- (1) Chiuich NG, Orekhova EM. Effect of alternating low-frequency magnetic field on central hemodynamics in patients with hypertension. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult 2004;35-36.
- (2) Nishimura T, Mohri K, Tada H, Yamada J, Suzumura M, Fukushima M. Microtesla extremely low frequency magnetic fields may ameliorate hypertension. Georgian Med News 2007;9:30-34.
- (3) Otsuka K, Oinuma S, Cornelissen G, et al. Alternating light-darkness-influenced human electrocardiographic magnetoreception in association with geomagnetic pulsations. Biomed Pharmacother 2001;55 Suppl 1:63s-75s.
- (4) Ptitsyna NG, Villoresi G, Dorman LI, Iucci N, Tyasto MI. Natural and man-made low-frequency magnetic fields as a potential health hazard. Physics - Uspekhi 1998;41:687-709.
- (5) Kirschvink JL, Padmanabha S, Boyce CK, Oglesby J. Measurement of the threshold sensitivity of honeybees to weak, extremely low-frequency magnetic fields. J Exp Biol 1997;200:1363-1368.
- (6) Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Health Phys 1998;74:494-522.

# 高周波磁場で発熱するインプラントを用いた がん温熱治療への期待

横浜国立大学 大学院工学研究院  
教授 竹村 泰司

## 1.がん温熱療法～ハイパーサーミア

がんの治療法には外科療法、抗がん剤による化学療法、放射線治療法があるが、いずれも患者にとって身体的な負担が大きい。傷跡や副作用のない新しい治療法が望まれる。体への負担が少ない治療法として、がん組織を加熱してがん細胞を死滅させる、あるいは増殖を阻止させる温熱療法(ハイパーサーミア)が期待されている。がんの温熱療法の原理は、正常組織と比較してがん組織の温熱に対する耐性が低いことにある。血管の成長が十分でないために、血流による放熱が乏しく、低酸素状態、低pHにあることも要因と考えられている。

水銀体温計の目盛りが41℃までになっているのは、体温が41℃以上に上がることはないとされる<sup>(1)</sup>。これは血流により熱を発散する冷却作用が体内に備わっているためである。正常組織と比較して、成長が急激ながん組織には十分な微小血管が張り巡らされていないために、血流の供給が間に合わない。そのためがん細胞は酸素不足により酸性となる。一般的に細胞は酸性度上昇とともに耐熱性が低下するに加え、加温すると腫瘍部から死滅、あるいは傷害される。また、血管の拡張にも差がある。正常組織の血管は高温時に拡張するが、微小血管の少ないがん組織では拡張しない。即ち、がん組織では血流による冷却機能が弱いために、正常組織と比べて温度が上がりやすく下がりにくいという特徴がある。さらに近年、温熱療法により免疫機能が向上し、熱によりがん細胞を殺傷することに加え、がんの免疫療法をも同時になさるとの報告が注目されている<sup>(2)</sup>。

治療に熱を利用することは、紀元前から知られており、電磁波、赤外線、超音波、温水などが外部からのエネルギー源となり得る<sup>(3)</sup>。Deweyらはチャイニーズハムスターの卵巣細胞に対する生存率が温度によりどのように変化するかを1977年に発表した<sup>(4)</sup>。ここでは42.5℃以上で生存率が急激に低下することを報告し、ハイパーサーミアでしばしば引用される温度である。この温度以上の加熱により細胞を死滅させる直接的な温熱療法では、周辺の正常組織への加温を抑制し、がん組織のみを選択的に加温する技術が必要になる。

## 2.インプラントを用いたハイパーサーミア

これまでに研究開発されているハイパーサーミアはマイクロ波やRF波の周波数領域での誘電・誘導加温が主であり<sup>(5)</sup>、針を挿入する手法もあるが、一般的に局所加温というよりは領域加温に近いものである。即ちがん組織に加え、近傍の正常組織への加温も同時に行われてしまう。正常細胞が耐熱性に優れるとは言え、極力加温は避けるべきである。体内深部のがん組織を局所的に加温するために提案されたのがインプラント式ハイパーサーミアである<sup>(6)</sup>。これは外部から磁界印加などによりエネルギーを伝送し、体内に埋め込んだ発熱体を加温する技術である。インプラントを体内に埋め込む必要があるが、【図1】に示したように小型化が達成されればカテーテルや注射器などで挿入可能となろう。手術による外科的治療法と比べて感染症にかかる危険性が減るとともに、ワイヤレスで加温できることから患者の負担が抑制される。

磁性体を用いたインプラントは渦電流損に加え、ヒステリシス損による発熱が期待されること、また磁束を集中させることができることから注目されており、キュリー温度で温度上昇を停止させる感温磁性体を用いた研究<sup>(6)</sup>や、フェライト微粒子を用いる研究<sup>(7)</sup>が報告されている。しかしながら、強磁性体を十分に発熱させるためには比較的大きな磁場が必要であり、特に身体の外から磁場を印加することを想定すると

電力容量の大きい、大型の電源を設置する必要がある。我々は磁気共鳴画像診断装置(Magnetic Resonance Imaging: MRI)の高周波磁場を利用することを発案した<sup>(8,9)</sup>。

### 3. 磁気共鳴画像診断装置(MRI)の利用

MRIが強力な磁場を発生させていることはよく知られている。これは水素原子核がもつ磁気モーメントを歳差運動させるために必要な静磁場(直流磁場)である。現在、磁束密度1.5T(テスラ)のものが普及しており、3T機が導入されつつある。MRI装置の近くに磁性体を持ち込むことが危険であることは、この静磁場が非常に大きいためである。一方、歳差運動の周波数は核磁気共鳴周波数と呼ばれ、磁束密度1.5Tの静磁場下においては、63.9MHzである。MRIではこの核磁気共鳴周波数の交流磁場を発生させている。しかしながらこの交流磁場の強度は数 $\mu$ Tと微弱である。地磁気の大きさが約40 $\mu$ Tであるから、その10分の1程度である。MRIは広く病院に普及しているが、数 $\mu$ Tの交流磁場下では、磁性体の発熱は得られない。外部から印加される微弱な磁界を効率よく発熱に結びつける手段が必要となる。

ここでは共振回路をインプラントとしたハイパーサーミアの研究を紹介する。がん組織内に埋め込んだ微小なコイルとコンデンサからなる共振回路を共振周波数で励磁させることによって、高い発熱を得ることが期待される。コイルとコンデンサの各々両端を閉接続した共振回路に外部から交流磁界を印加する。磁界の方向とコイルの方向を一致、即ち磁界がコイルと鎖交するように設置した場合には、コイルには誘導起電力が生ずる。この閉回路に電流が流れ、コイルの残留抵抗があるために発熱をする。ここでは共振回路の発熱原理の詳細は触れずに、MRIにより共振回路インプラントが発熱することを検証した実験結果を説明したい。なお、磁界の周波数領域が異なるが、共振回路をハイパーサーミアに応用する先行研究が小塚らによって報告されている<sup>(10)</sup>。

### 4. MRIによる共振回路インプラントの発熱

MRIの交流磁場の強度は微弱であり、そもそも共振回路が本当に発熱するか疑問もあった。そこで原理検証のために、コイル径を12mmと大きめにした共振回路を試作して、病院に設置されているMRI実機(1.5Tタイプ、交流磁場周波数63.9MHz)での実験に臨んだ。【図2】は共振回路の温度上昇を測定した例である。挿入図のようにx、y、z方向を定義する。z方向は体の方向であり、直流磁場が発生している方向である。それと垂直のx方向とy方向に、交流磁場が発生している。得られた結果は、コイルの方向をx方向若しくはy方向にしたときに共振回路が発熱、z方向では発熱しないというものである。これにより、高周波磁場に鎖交するようにコイルを設置したときに、誘導起電力が生じて、共振回路の発熱が得られることを証明した。

断層の測定範囲と診断画像の種類により決定される、直流磁場の傾斜範囲や高周波磁場の波形形状などの設定条件をシーケンスと呼ぶが、この実験では通常の臨床診断で用いるシーケンスを採用した。高周波電磁波の人体の影響を考慮して、SAR(Specific Absorption Rate:比吸収率)という指標により高周波磁場強度やその波形形状に制限が設けられているが、高周波磁場強度を通常より大きく設定する等の措置なしで、このSAR規制内のシーケンスを用いた。人体に影響のない磁場条件で、共振回路は30°Cもの発熱を生じる。

【図3】は内部に共振回路を設置した豚肉のMRI断層像である。金属異物である共振回路によるMRI画像への乱れやノイズ等の影響を危惧していたが、共振回路周辺の組織も明瞭な画像診断が可能であることも確認している。断層像により治療効果を診断しながら繰り返し治療が行えるという利点が期待される。

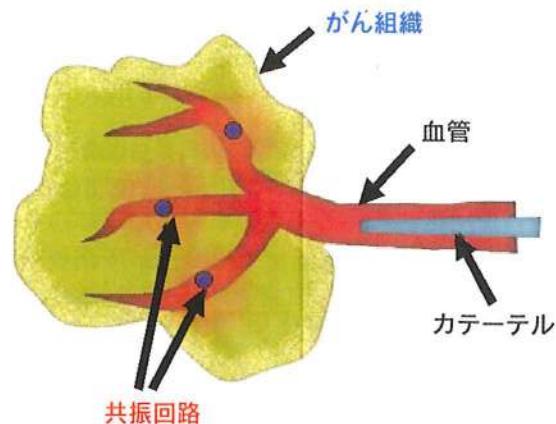
## 5.今後の展望

患者の身体的負担が軽微であることから注目されているハイパーサーミアを、病院に広く普及しているMRI装置を用いて実施することが期待される。診断装置であるMRIを治療に用いるという発想は独創性に富み、かつ実用性を伴うものであると考えるが、まだ課題が残されている。それは共振回路のサイズである。例えば【図2】に示したように、共振回路のサイズが12mm程度と大きくできれば30~40°Cの発熱が得られる。もちろんMRIの微弱な交流磁場でこのような発熱が得られることは特筆すべきであるが、12mmのインプラントを腫瘍部に入れ込むことは容易ではない。外科的措置が必要となり、ハイパーサーミアの利点が損なわれる。これまで、12mm→6mm→3mmと小型化しているが、【図1】に示したようにカテーテルを利用して、血管を介した体内への挿入を可能にするためには1mm径程度とする必要がある。【図4】は試作中の小型共振回路インプラントであり、内径0.8~1mmである。このサイズであれば、注射針18G(外径1.2mm、内径0.94mm。Gはゲージで注射針の太さを示す規格)に入るために注射器で体内に入れることも可能となる。現在、このような小型インプラントでもハイパーサーミアに十分な発熱が得られるよう研究を進めている。

## 参考文献

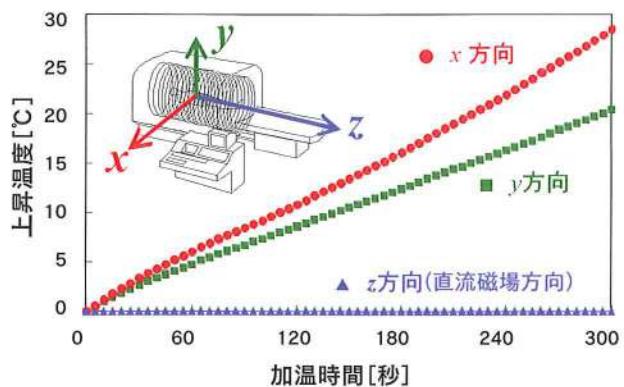
- (1) 日本ハイパーサーミア学会:www.jsho.jp/
- (2) 大西武雄:注目されるハイパーサーミアがん治療—そのしくみを科学する,日本補完代替医療学会誌,4, 1 (2007).
- (3) 電磁界の生体効果と計測、電気学会・高周波電磁界の生体効果に関する計測技術調査専門委員会編、コロナ社 (1995).
- (4) W. C. Dewey, L. E. Hopwood, S. A. Sapareto, L. E. Gerweck: Radiology 123, 463 (1977).
- (5) 小塚洋司:日本応用磁気学会誌、28, p.949 (2004).
- (6) 城上雅之、村上晶子、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦:日本応用磁気学会誌、25, 1147 (2001).
- (7) 小林猛:日本ハイパーサーミア学会第21回大会、抄録集p.26 (2004).
- (8) 森田恵美、井上武士、山田努、竹村泰司、丹羽徹、井上登美夫:第28回日本応用磁気学会学術講演会、21pE-16 (2004).
- (9) M. Morita, T. Inoue, T. Yamada, Y. Takemura, T. Niwa, T. Inoue : IEEE Transactions on Magnetics, 41(10), 3673 (2005).
- (10) 小塚洋司、岡田洋:電子情報通信学会技術報告、EMCJ-95, 43 (2001).

【図1】



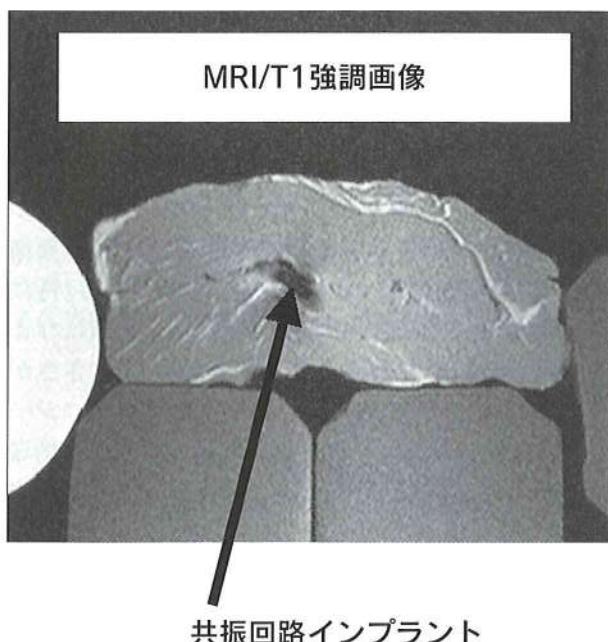
カテーテルを介してがん組織に共振回路を挿入するイメージ図。共振回路の小型化に成功すれば、このように低侵襲で、局所的ながんの温熱療法が期待される。

【図2】



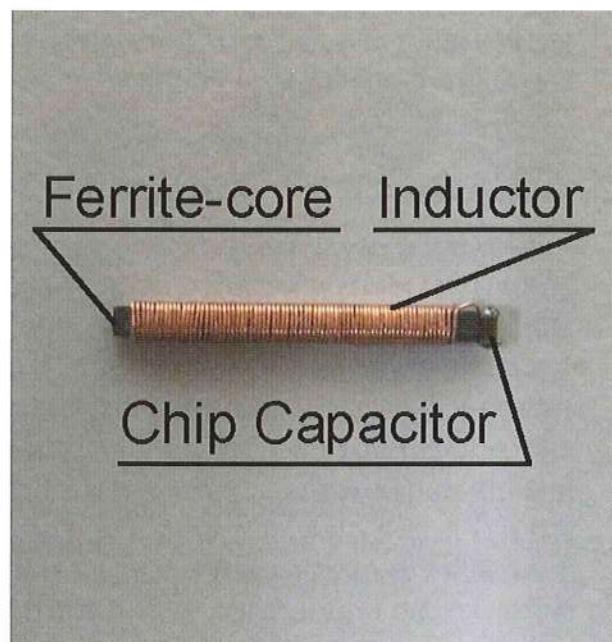
MRIに設置した共振回路の温度上昇。コイルの方向を挿入図のx方向及びy方向にしたときに共振回路が発熱する。z方向では発熱しない。RF磁界に鎖交するようコイルを設置したときに、誘導起電力が生じて、共振回路の発熱が得られることを証明した。

【図3】



共振回路を挿入した豚肉のMRI断層像(T1強調画像)。金属材料を含むコイル、コンデンサから構成される共振回路の部分のみ黒くなるが、その周辺部への影響は軽微であり、撮像できていることがわかった。

【図4】



開発中の小型共振回路インプラント。約1mm径であり、カテーテルや18G注射針により人体に挿入することを目指している。

# 磁性体を利用した薬剤送達法

黒谷 玲子 横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学  
福 村 英 信 横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学  
佐 藤 格 横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学  
江 口 晴 樹 横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・(株)IHI  
石 川 義 弘 横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・Cardiovascular Research Institute,  
Department of Cell Biology & Molecular Medicine and Medicine (Cardiology), New Jersey Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey

## 1.はじめに

我々は病気になると、病院へ行きお薬を飲んで健康を取り戻す。しかし、体調を崩している時に飲むお薬は、お薬の効果だけでなく、気分が悪くなったりする副作用も持ち合わせている。そこで、生体内で薬剤を必要な時に必要な場所に届けることができれば、必要な場所での薬剤濃度を高くすることができ、投薬量を減らすことにつながり、薬剤によって引き起こされる副作用の軽減につながると考えられてきた。このようなシステムを薬剤送達法(ドラッグデリバリーシステム、DDS)という。我々は、中でも磁性体と磁場を利用した薬剤送達法に注目し、新しい磁性体の探索とその応用を目指している。

現在我々が研究している癌治療法は、主に、外科療法、化学療法、放射線療法があり、それぞれ単独、もしくは併用されている<sup>(1)</sup>。しかしながら、どの治療法を選択しても、恶心、嘔吐、食欲不振、下痢、脱毛、肝機能障害などの種々の副作用が伴ってしまう問題がある<sup>(2-5)</sup>。そこで、この副作用の問題を解決するために、30年以上も前から、多くの研究者が必要な時に必要な場所に薬剤を届けることができる薬剤送達法の開発に取り組んでいる。ここでは、我々が現在目指している磁性体と磁場を利用した薬剤送達法の開発の観点から、他の薬剤送達法について紹介したい。

## 2.薬剤送達法(ドラッグデリバリーシステム、DDS)

薬剤送達法は、安全に標的とする器官、組織、細胞で薬剤の効果を発揮させるために開発してきた。薬剤送達法は、1)標的特異的薬剤送達法、2)放出制御薬剤送達法、3)吸収法の大きく3種に分類される。特に標的特異的薬剤送達法は、標的とする器官、組織、および細胞に薬剤を送達する方法であり、正常細胞に与える薬剤の副作用の大規模な軽減が期待される。近年、新たな構造、物質、及び装置を生成するために、大きさが1~100ナノメートル(nm)の物質を理解し制御する技術であるナノテクノロジーとバイオテクノロジーが結びついたナノバイオテクノロジーの分野でもナノテクノロジーを生かした新しい薬剤の開発や薬剤送達法の開発が行われている。主なナノ材料として、①リポソーム<sup>(6)</sup>、②高分子ミセル、③デンドリマー、④水溶性高分子、⑤ナノゲル、⑥エマルション、⑦マイクロスフェア<sup>(7)</sup>などが開発されている。これらを利用し、生きた細胞をナノレベルで操作したり、ナノ材料を生物に導入して制御する研究が行われている。なかでも、興味深い方法の一つとしてリポソームを利用した標的特異的薬剤送達法が注目されている<sup>(7-9)</sup>。

リポソームは、脂質2重膜で構成されているため、疎水性および親水性の両方の薬剤をリポソーム内に含有できるだけでなく、リポソーム表面に特異抗体、リガンド、ポリマーなどを修飾可能である【図1】<sup>(10-13)</sup>。

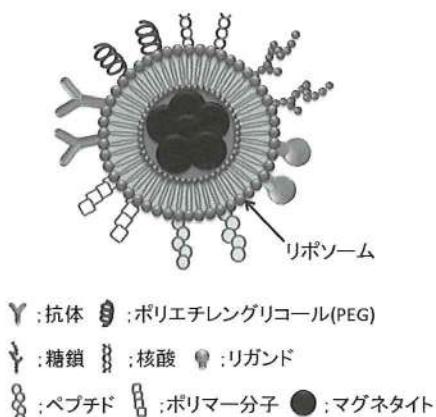
また、アルブミンに抗がん剤パクリタキセル(微小管重合を促進することにより複製を抑制する薬剤)を結合させ、ナノ粒子化させたアブラキサンという薬剤は、水溶性を持ち、パクリタキセル単体よりも高い抗腫瘍効果を示したことで、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)で、はじめての化学療法用のナノ粒子として認可された<sup>(14)</sup>。

一方、磁性体を利用した薬剤送達法は、1970年代には開発され始め<sup>(15)</sup>、酸化鉄(マグネタイト、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)とドキソルビシンという薬剤を含有したアルブミン粒子を永久磁石で肉腫(腫瘍)に集めることにより、効果的な腫瘍縮小が認められている。1980年代になって、マグネタイトを含有したリポソーム(磁性化マグネット)を動物生体内で集める研究がされるようになった。さらに、1990年代前後からマグネタイトを動物

に投与し、交流磁場を印加することで抗腫瘍効果を発揮させる温熱療法に関しても報告されたようになった<sup>(16)</sup>。また、1980年代にはマグネタイトの核磁気共鳴画像法(MIR)の画像診断用の造影剤として使用できることが報告され<sup>(17,18)</sup>、現在も臨床で使用されている。研究者のなかには、マグネタイトが長期間、患者の体内にとどまても鉄イオンとして溶け出るだけで、鉄分は栄養素であるから安全であると考える者もいる。ニッケルやコバルトなども磁性体であるが、安全性を考えると使いにくいため、マグネタイトは、薬ではないが毒性が低いと考えられ、新しい治療法の素材として注目されてきた。

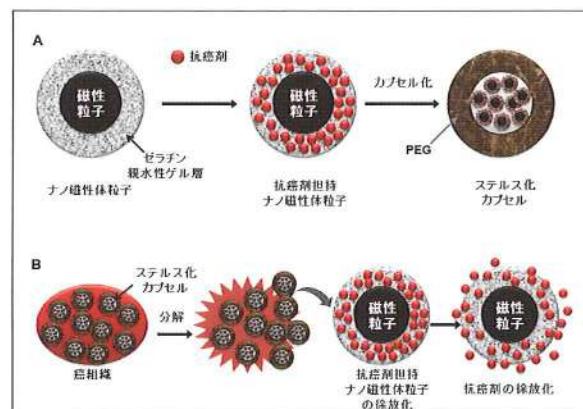
さらに、最近の報告では、薬剤とナノ磁性体粒子を含有した新しいステルス化カプセルが開発されている。これは、ナノ磁性体粒子表面を親水性のゲル層(ハイドロゲル層)で覆い、ゲル層に抗癌剤を含有させた抗癌剤担持ナノ磁性粒子を作成後、この抗癌剤担持ナノ磁性粒子を多数含ませ、最終的に表面にポリエチレンギリコール(PEG)を付加したカプセルである。このカプセル化によって抗癌剤を磁石で標的部位に送達可能にする新たな材料となった。このカプセルは、ナノ磁性体粒子表面をゼラチンによって親水性ゲル層を作成すること、PEGをカプセル表面に付加することで、ステルス化されているが【図2】、ゼラチンやPEGは、既に臨床応用されている安全な材料である。このカプセルと磁場の利用によって血管分岐部でナノ磁性体粒子を目的方向へ誘導し薬物を集積させ、このカプセルの集積をMRIで確認することで薬剤投与量の減量と副作用の軽減を同時に達成することを目標とした研究がなされている<sup>(19)</sup>。

【図1】薬剤送達に利用されるリポソーム



リポソーム表面には、抗体、PED、糖鎖、核酸など多種のプローブを修飾可能である。また、リポソーム内にマグネタイトを含有させることで磁性化可能である。

【図2】抗癌剤を担持したナノ磁性体親水性ゲル粒子を含むステルス化カプセル



ここで使用されているゼラチンは、反応性官能基を数多く持ち、親水性ゲル状の生理活性物質・低分子薬物の徐放キャリアとして放出制御薬剤送達法に有用な材料である。すなわち、抗がん剤担持ナノ磁性体親水性ゲル粒子を含むステルス化カプセルを、磁場誘導により標的である癌組織に送達・集積させた後、PEGで覆われた生体吸収性のカプセルを加水分解により崩壊させることで、カプセル内部の抗がん剤担持ナノ磁性体から抗癌剤を徐放させることが可能である<sup>(20,21)</sup>。さらに、収束超音波照射、磁場誘導、電磁波などの外部エネルギーをがん部位に照射されることによって、ステルス化カプセルの崩壊を促進させ、より選択的に癌組織で薬剤担持ナノ磁性体粒子から薬剤を徐放化させるシステムが構築されてきている。この試みにより、磁気誘導および集積によるステルス化カプセルの“癌”ターゲティング(空間的制御)およびステルス化カプセルからの徐放化(時間的制御)を同時に制御できると期待されている<sup>(22,24)</sup>。

また、放出制御薬剤送達法には、決まった温度で水に対する溶解性を変化させる刺激応答型の高分子である温度応答性高分子材料の研究と利用が盛んに行われている。代表的なものに、ポリ-N-アルキルアクリルアミド<sup>(25)</sup>やポリエチレンギリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体<sup>(26)</sup>などがある。これらの材料を利用した温度応答性ゲルを応用し、疾患によって特異的に変化する化学的な刺激に応じて薬剤放出を制御するシステムが研究されている。すなわち、決まった刺激に応じて薬物を放出し、回復を検知したら、直ちに薬物放出を停止させるオートフィードバック機能を備えたシステムが研究されている。同時に、デバイスの開発も行われ、温度応答性ゲルを用いた体温近傍での微少温度変化による薬物放出の

オン・オフ制御システムとして、とくにポリ共重合三次元架橋ゲルを利用した温度変化に応答した膨潤-収縮変化に伴う薬物放出を可能にしてきている<sup>(27)</sup>。最近では、分解性のポリマーで構成された内核を持つ温度応答高分子ミセル型キャリアを設計し、体温以上の温度(40°C)でのみ薬物放出を促進することに成功している<sup>(28)</sup>。

吸収法の薬剤送達システムとしては、スキンパッチや埋め込み型のポンプなどが開発され、使用されている。経皮吸収システムでは、肝臓や消化管での初回通過効果を回避できること、緩除に長時間にわたって吸収されるため貼付している間は安定した血中濃度を維持できること、副作用発現時に応じて投与が中止可能であることなどの利点がある<sup>(29,30)</sup>。

### 3.最後に

近年の高分子化学やナノテクノロジーの進展は、特異性の高い標的化薬剤送達を可能とし、分子・細胞イメージング全般に大きな貢献が期待されている。たとえば、樹状に枝分かれした巨大分子であるテンドリマー、3次元全ての方向から電子を閉じ込めた量子ドット、多数の炭素原子で構成されるクラスターであるフラーレン、生体膜に類似のリボソームなどは、個別化医療、高精度な標的化治療などへの利用が期待されている。

我々は、化合物自体が細胞傷害性のような生物学的な特徴を有する新規磁性体の同定を試み、単剤で細胞傷害性と磁性を有する化合物を磁石で腫瘍内に送達させる抗癌剤送達法の開発に取り組んでいる。将来的には我々が開発中の磁性薬剤と磁場を利用した薬剤送達法が臨床で応用され、副作用の軽減につながることを期待し、日々の研究に取り組んでいる。

### 4.Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare and New Energy and Industrial Technology Department Organization (NEDO) of Japan and the Magnetic Health Science Foundation.

### 参考文献

- (1) Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, Abner AL, Vicini FA, Silver B, Connolly JL, Schnitt SJ, Coleman CN, Harris JR. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol.* 9 (9) : 1662-7, 1991
- (2) Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting : the importance of acute antiemetic control. *Oncologist.* 8 (2) : 187-98, 2003
- (3) Morse MA. Supportive care in the management of colon cancer. *Support Cancer Ther.* 3 (3) : 158-70, 2006
- (4) Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol.* 12 : 227-9, 2001
- (5) Kornek GV, Ulrich-Pur H, Penz M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Kovats E, Lang F, Schneeweiss B, Scheithauer W. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 19 (3) : 621-7, 2001
- (6) Kiwada H, Sato J, Yamada S, Kato Y. Feasibility of magnetic liposomes as a targeting device for drugs. *Chem Pharm Bull.* 34 (10) : 4253-8, 1986
- (7) Liu Y, Miyoshi H, Nakamura M: Nanomedicine for drug delivery and imaging a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. *Int J Cancer* 120: 2527-2537, 2007.
- (8) Wickline SA, Lanza GM: Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation* 107: 1092-1095, 2003

- (9) Farokhzad OC, Langer R : Nanomedicine: developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Adv Drug Deliv Rev* 58: 1456-1459,20068. McBain SC, Yiu HH, Dobson J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 3 (2) : 169-80, 2008
- (10) Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, Parak FG, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lübbe AS. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Res.* 60 (23) :6641-8, 2001
- (11) Cheong I, Huang X, Thornton K, Diaz LA Jr, Zhou S. Targeting cancer with bugs and liposomes : Ready, Aim, Fire. *Cancer Res.* 67 (20) : 9605-8, 2007
- (12) Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Review.* 4 : 145-60, 2005
- (13) Chowdary KP, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol Pharm Bull.* 27 (11) : 1717-24, 2004.
- (14) Widder KJ, Morris RM, Poore G, Howard DP Jr, Senyei AE. Tumor remission in Yoshida sarcoma-bearing rats by selective targeting of magnetic albumin microspheres containing doxorubicin. *Proc Natl Acad Sci.* 78 (1) : 579-81, 1981
- (15) Gradishar WJ:Albumin-bound paclitaxel : a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother* 7 : 1041-1053,2006
- (16) Wada S, Yue L, Tazawa K, Furuta I, Nagae H, Takemori S, Minamimura T. New local hyperthermia using dextran magnetite complex (DM) for oral cavity : experimental study in normal hamster tongue. *Oral Dis.* 7(3):192-195. 2001
- (17) Renshaw PF, Owen CS, McLaughlin AC, Frey TG, Leigh JS Jr. Ferromagnetic contrast agents: a new approach. *Magn Reson Med.* 3(2):217-225.1986.
- (18) Mendonca Dias MH, Lauterbur PC. Ferromagnetic particles as contrast agents for magnetic resonance imaging of liver and spleen. *Magn Reson Med.* 3(2):328-330. 1986
- (19) Wang G, Tucker IG, Roberts MS, Hirst LW. In vitro and in vivo evaluation in rabbits of a controlled release 5-fluorouracil subconjunctival implant based on poly (D,L-lactide-co-glyco- lide). *Pharm Res.* 13 (7) : 1059-64, 1996
- (20) El Maghraby GM, Barry BW, Williams AC. Liposomes and skin : from drug delivery to model membranes. *Eur J Pharm Sci.* 34 : 203-22, 2008
- (21) Aqil M, Ahad A, Sultana Y, Ali A. Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discov Today.* 12 : 1061-7, 2007
- (22) Yie W. Chien ; New developments in drug delivery systems. *Med Res Rev.* 10 (4) : 477-504, 1990
- (23) Widera G, Johnson J, Kim L, Libiran L, Nyam K, Daddona PE, Cormier M. Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system. *Vaccine.* 24 : 1653-64, 2005
- (24) Jun-ichiro Jo, Fumito Mishima , Shin-ichi Takeda , Masaya Yamamoto , Yoshihiro Muragaki·Hiroshi Iseki , Norihide Saho , Jun Kubota·Akira Sasaki , Shigehiro Nishijima , Yasuhiko Tabata. *Drug Delivary System* 22-5, 2007
- (25) Bae YH, Okano T, Kim SW :Temperature dependence of swelling of crosslinked poly(N,N-alkyl substituted acryl-amide) in water. *J Polym Sci Part B : Polym Phys* 28:923-936,1990
- (26) Schmolka IR :Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. *J Biomed Mater Res* 6 : 571-582,1972.
- (27) Hoffman AS : Applications of Thermally reversible poly-mers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J Control Release* 6 : 297-305,1987.
- (28) Nakayama M, Okano T, Miyazaki T, Kohori F, Sakai K, Yokoyama M. Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug release.
- (29) 杉林堅次 森本雍憲：経皮吸収システム(TTS).*日本臨床*56:619-627.1998
- (30) 杉林堅次：薬物の経皮系粘膜吸収 - Overview. *Drug Delivary System* 15 : 492-498,2000

## 理事・監事・評議員

### 理 事

小谷 誠 東京電機大学 理事・名誉教授・元学長  
(理事長)  
北里大学 客員教授

相澤 好治 北里大学 副学長  
(副理事長)

岩永 章二 (株)NIKKEN 取締役  
(専務理事)

井出 英人 青山学院大学 理工学部 教授

岡井 治 深田皮膚科クリニック 院長

錢高 良之 (元通商産業省 官房調査統計課 課長補佐)

富金原 俊二 (元経済企画庁 事務次官)

渡邊 利三 Nikken International Inc. Chairman

### 監 事

青木 明人 神奈川県国民健康保険団体連合会 非常勤医師  
松尾 邦彦 国際石油開発帝石(株)  
代表取締役会長(元経済産業省 中小企業庁長官)

### 評議員

飯田 恭子 日本医療科学大学 保健医療学部 教授  
首都大学東京 名誉教授

石山 敦士 早稲田大学 理工学術院 教授

内川 義則 東京電機大学 理工学部 電子機械工学系 教授

大久保 千代次 (財)電気安全環境研究所 電磁界情報センター 所長

大嶋 孝治 (元通商産業省 官房審議官)

小野 哲章 学校法人 大阪滋慶学園 滋慶医療経営管理研究センター 主席研究員

片岡 幸雄 日本スポーツ整復療法学会 理事長  
千葉大学 名誉教授

菊地 真 防衛医科大学校 副校長

北村 唯一 社会福祉法人 あそか会 あそか病院 病院長

正田 誠 東京工業大学 名誉教授

多氣 昌生 首都大学東京 都市教養学部 理工学系 教授

武田 常廣 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻 教授

龍岡 穂積 医療法人社団 知己会 理事長  
千葉大学 客員教授

名川 弘一 東京大学 医学部 教授

根本 幾 東京電機大学 情報環境学部 情報環境デザイン学科 教授

三宅 篤 日本電子工業(株) 代表取締役社長

## 平成21年度 研究助成授与 一覧表

### 《基礎研究》

- 田中 一生 京都大学 工学研究科 助教  
磁性スイッチ機能を有する機能性MRI造影剤による癌の悪性度診断法の開発
- 山口 さち子 独立行政法人 労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ 任期付研究員  
超高磁場下のiPS細胞の挙動に関する基礎研究
- 森島 圭祐 東京農工大学大学院 共生科学技術研究院 先端生物システム学部門 准教授  
磁気駆動ナノマシンを用いた細胞内小器官の機能制御
- 片山 喜規 九州大学大学院 システム情報科学研究院 情報学部門 助教  
経頭蓋磁気刺激が測定脳波に与える影響のシミュレーションと除去の実用化に関する研究

### 《応用研究》

- 菊森 豊根 名古屋大学 医学部付属病院 病院助教  
陽性荷電マグネットリポソームと交番磁場を用いた再発悪性腫瘍に対する温熱免疫治療の臨床研究
- 今江 緑一 東京大学医学部付属病院 放射線部 診療放射線技師  
拡散MRIを用いた脳梗塞ラットの細胞膜透過率評価

### 《指定テーマ研究》

- 加藤 伸郎 金沢医科大学 医学部 生理機能制御学 教授  
反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー病治療のための基礎研究

**<財団の事業内容>**

本財団は、磁気を用いて健康の維持及び増進を図る科学(以下「磁気健康科学」という)に関する基礎及び応用研究に対する助成、技術動向等の調査及び研究に対する助成、情報の収集及び提供等を行うことにより、磁気健康科学の発展を推進し、もって豊かな国民生活の実現と我が国経済社会の発展に寄与することを目的としています。

その目的を達成するため、次の事業を行っています。

- (1) 磁気健康科学に関する基礎及び応用研究に対する助成
- (2) 磁気健康科学に関する技術動向等の調査及び研究に対する助成
- (3) 磁気健康科学に関する情報の収集及び提供
- (4) 磁気健康科学に関する普及及び啓発
- (5) 前各号に掲げるもののほか、本財団の目的を達成するために必要な事業

(設立:平成6年5月20日)

**磁気と健康 ~会報 第23号~**

2010年7月発行

発行所・編集・発行責任者 :

財団法人 磁気健康科学研究振興財団

〒108-0074 東京都港区高輪1-4-26-617

Tel/03-5475-6951

Fax/03-5475-6952

E-mail/zai@maghealth.or.jp

<http://www.maghealth.or.jp/>

