

平成23年4月1日

平成22年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 慶應義塾大学医学部
外科学教室・助教
氏 名 平岩 訓彦

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名 温度感受性ナノ磁性体を用いたセンチネルリンパ節の診断と温熱療法の開発 (英文名) Detection of sentinel lymph nodes and hyperthermia therapy using thermo-responsive magnetic nanoparticles
2. 研究実施期間 平成22年4月1日～平成23年3月31日
3. 助成金額 1,000,000円
4. 研究の目的 人口の高齢化が進み、今後も高齢者人口はますます増えていくことが予想される。高リスク合併症さらには進行癌のため手術不適応となる症例に対して、生体にほとんど侵襲を与えずにリンパ節転移を診断・制御する方法を開発することが本研究の目的である。 近年消化器癌に対してセンチネルリンパ節理論の妥当性が検証され、将来的にはセンチネルリンパ節転移陰性例において広範囲リンパ節郭清の省略、切除範囲縮小といった低侵襲治療導入の可能性が示唆される。しかし、特に食道癌ではセンチネルリンパ節同定に至るまでの開胸操作そのものが過大な侵襲となり、さらにセンチネルリンパ節存在部位が頸部から腹部までと多種多様で解剖学的位置関係からは予測困難であることから、現行の術中迅速病理やRT-PCRによるセンチネルリンパ節転移診断が外科的侵襲軽減をもたらすとは限らない。また、進行癌症例に対する抗癌剤投与は血管内投与が主体であるのが現状であり、癌の転移で多く見られるリンパ行性をターゲットとした抗癌剤は存在しない。低侵襲で、リンパ節転移を制御する治療の開発が必要である。 そこでセンチネルリンパ節を標的とした他の治療法を検討し、現在センチネルリンパ節同定に使用している tracer に着目した。最近の本邦の報告によるとセンチネルリンパ節への移行性、停滞性の面から tracer の粒子径は約 50 nm が最適であり、今回これとほぼ同径（約 70 nm）のナノ磁性体「サーマックス」を用いた。本磁性体は熱応答性を有し、ある設定された温度以上に加熱すると凝集するとともに、磁気回収が容易となる。この凝集温度を調整することで、効率よく磁性体がセンチネルリンパ節に移行し、同部位で凝集し、停滞することが可能になると期待される。これが可能であれば、MRI を撮像することでセンチネルリンパ節の診断が容易となり、これまでのアイソトープ法による被曝・低分解能といった問題が解決される。 凝集した鉄磁性体は磁気応答性が良好であり、外部からの交流磁場による誘電加熱が容易であることが予想される。サーマックスをセンチネルリンパ節へ移行・凝集させ、交流磁場をかけることでセンチネルリンパ節での温熱療法が期待される。

5. 研究概要報告

はじめに、2種類の温度感受性ナノ磁性体（36℃凝集型および42℃凝集型）と既存の造影剤であるフェリデックスを同濃度に調整し、それぞれをラット胸壁に投与し、経時的に腋窩リンパ節をMRIにて撮像した。次に、36℃、42℃、55℃で凝集する3種類の温度感受性ナノ磁性体をラット盲腸粘膜に投与し、腸間膜におけるセンチネルリンパ節および2次リンパ節への磁性体の移行を病理学的に評価した。

磁性体を胸壁に投与して行ったMRI撮像では、42℃凝集型・フェリデックスを投与した群において、腋窩リンパ節の信号低下を認め、MRIによるセンチネルリンパ節の描出が可能であることが確認された。信号低下のピークについて比較すると、フェリデックスは1時間以内にピークを認め、24時間後には信号値が回復した一方で、42℃凝集型では24時間後に信号低下のピークを認めたことから、42℃凝集型では投与からMRI撮像までに時間的余裕が生まれることが期待された。さらには、信号低下のピークはフェリデックスよりも42℃凝集型の方が顕著であり、フェリデックスよりもサーマックスの方が造影効果は強力である可能性が考えられた。

盲腸腸間膜の病理所見では、36℃凝集型は体温によって投与部位にて凝集し、リンパ節へ移行しなかった。42℃凝集型はセンチネルリンパ節での集積が認められたものの、二次リンパ節へは移行しなかった。42℃凝集型は体温によって徐々に凝集し、センチネルリンパ節に停滞する大きさとなったものと考えられ、センチネルリンパ節を標的とする磁性体として有用と考えられた。55℃凝集型およびフェリデックスは体温では凝集しないため、センチネルリンパ節のみに停滞せず、二次リンパ節への移行を認めた。

温度感受性ナノ磁性体を用いて、MRIによる腋窩センチネルリンパ節の同定が可能であり、凝集温度の設定によってセンチネルリンパ節を標的として磁性体を集積させることも可能であったことから、温度感受性ナノ磁性体はMRIによるセンチネルリンパ節診断の造影剤として有用となりうると考えられた。造影効果はフェリデックスよりも強力かつ緩徐であり、鉄剤による副作用の軽減への寄与や、投与からMRI撮像までに時間的余裕が生まれることが期待された。

次に、サーマックスを用いて誘電加温を行った。38度に加熱して凝集した36度凝集型サーマックス溶液を、5mT 300kHzの交流磁場におくと、時間経過とともに38度→40度→50度へと温度上昇を認めた。凝集していないサーマックス溶液では、交流磁場下での温度上昇を認めなかったことから、凝集したサーマックスを用いた温熱療法の可能性が示唆された。

さらに、36度凝集型サーマックスをラット皮下に局所投与し、上記交流磁場下にて観察したが、投与局所およびラット体温ともに上昇しなかった。投与量・濃度の不足を考慮して、サーマックスの投与を追加したものの、やはり温度上昇は認められず、恒常性をもつ生体内でのサーマックスの誘電加温は困難と考えられた。これまでのところでは、ラット体内での温度上昇は認められず、今回の実験ではサーマックスの診断薬としての有効性は示されたが、治療薬としての有効性は確認できなかった。しかし、今後磁性体濃度・投与方法を改良することで、サーマックスがセンチネルリンパ節での転移をターゲットとした次世代DDS (drug delivery system)を担うものと期待している。

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 慶應義塾大学医学部外科学教室・助教
氏 名 平岩 訓彦

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

なし

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

なし

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

なし

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。