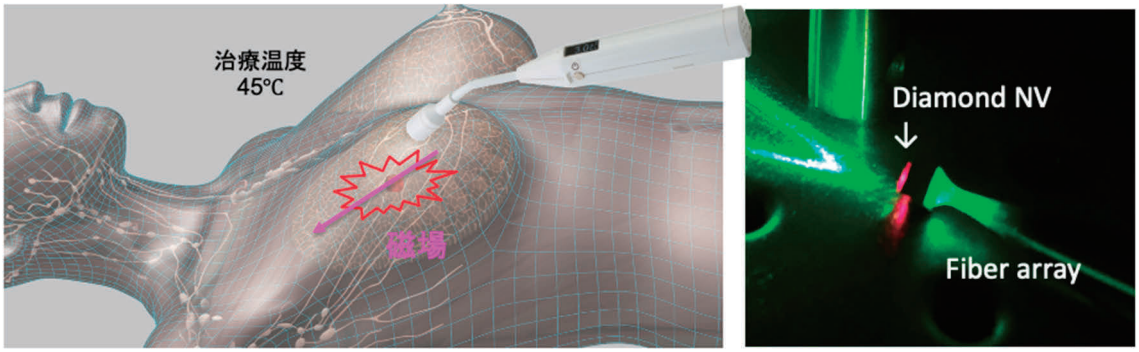
69　固体量子センサを用いた癌セラノスティックス	桑波田　晃弘

【目的】がんを低侵襲に治療するために、磁性ナノ粒子と交流磁場を用いた磁気加熱がん治療（磁気ハイパーサーミア）が注目されている。がんへと直接投与された磁性ナノ粒子を外部から交流磁場を用いて加熱する（43〜45℃以上）ことで、低侵襲にがんを死滅させることが可能である。しかしながら、過度な加熱（47℃以上）は正常組織に対してもダメージを与えてしまうため、磁気加熱治療と同時に、がんの温度をモニタリングし、加熱パワーをコントロールできる医療システムの開発が期待されているが、未だに治療と診断が同時に可能なシステムは開発されていない。本研究では、治療技術として、磁気加熱コイルならびに磁気加熱交流磁場形状を最適化することで、低侵襲かつ加熱の効率を向上させる。ならびに、診断技術として、がん治療中の磁性ナノ粒子の加熱温度をモニタリングするために、固体量子センサであるダイヤモンド窒素-空孔中心（ダイヤモンドNVセンタ）を用いて、磁場温度を計測できるシステムを開発する。
【方法と結果】高い効率で磁性ナノ粒子を加熱するために、磁性ナノ粒子の磁性体の濃度を濃縮し、同じ磁場を印加した場合でも加熱効率が向上することを確認した。ならびに、磁気加熱緩和物理現象に基づく数値シミュレーションによって、加熱に適した磁気コイル交流パルス磁場波形を印加することでさらに加熱効率が向上できることを実証した。絶対熱量 100 W/kg、加熱効率が 100 nHm^2/kg となる交流磁場パルス波形形状を明らかとした。がんの温度として、磁気加熱中の磁性ナノ粒子の温度を 2 次元でモニタリングするために、ダイヤモンド NV センタを用いた 2 次元のイメージングシステムを開発した。数値シミュレーションとの比較検証結果から、イメージングの空間分解能が約 1〜2 mm であることを明らかとした。磁気加熱がん治療の動物模擬実験を実施し、磁気加熱中のがんの温度（磁性ナノ粒子の温度）をモニタリングすること、加熱温度を制御できることを実証した。誤差 1.3℃の温度モニタリング精度であり、治療温度を制御できることを明らかとした。

磁気を用いたがん治療と診断システム



①生体内での磁気加熱原理，②がん診断医療機器の開発，③固体量子センサの生体応用

69. 固体量子センサを用いた癌セラノスティックス

桑波田　晃弘

東北大学 大学院工学研究科 電気エネルギーシステム専攻

Key words：がん治療，がん診断，固体量子センサ，磁場計測，温度計測

緒　言

がんを低侵襲に治療するために、磁性ナノ粒子と交流磁場を用いた磁気加熱がん治療（磁気ハイパーサーミア）が注目されている。がんへと直接投与された磁性ナノ粒子を外部から交流磁場を用いて加熱する（43～45℃以上）ことで、低侵襲にがんを死滅させることが可能である。しかしながら、過度な加熱（47℃以上）は正常組織に対してもダメージを与えてしまうため、磁気加熱治療と同時に、がんの温度をモニタリングし、加熱パワーをコントロールできる医療システムの開発が期待されているが、未だに治療と診断が同時に可能なシステムは開発されておらず、臨床や医療現場で用いられた例は少ない。その理由は大電力で加熱しなければならないという固定観念による低効率な手法しか存在しないためである。我々のオリジナル技術によって、この固定概念を破壊し、医療現場で使用可能な磁気加熱治療診断技術を創成する。

本研究では、治療技術として、磁気加熱コイルならびに磁気加熱交流磁場形状を最適化することで、低侵襲かつ加熱の効率を向上させる。ならびに、診断技術として、がん治療中の磁性ナノ粒子の加熱温度をモニタリングするために、固体量子センサであるダイヤモンド窒素-空孔中心（ダイヤモンド NV センタ）を用いて、磁場温度を計測できるシステムを開発する（図 1）。

高い効率で磁性ナノ粒子を加熱するために、磁性ナノ粒子の磁性体の濃度を濃縮し、同じ磁場を印加した場合でも加熱効率が向上することを検証する。磁気加熱緩和物理現象に基づく数値シミュレーションと比較検証することで、加熱に適した磁気コイル交流パルス磁場波形の加熱効率が向上することを明らかとした。

がんの温度として、磁気加熱中の磁性ナノ粒子の温度を 2 次元でモニタリングするために、ダイヤモンド NV センタを用いた 2 次元のイメージングシステムを構築する。磁性ナノ粒子を模擬した数値シミュレーションとの比較検証結果から、イメージングの空間分解能を評価した。

磁気加熱がん治療の動物模擬実験を実施し、磁気加熱中のがんの温度（磁性ナノ粒子の温度）をモニタリングできること、加熱温度を制御できることを実証する。温度モニタリングの測定精度を明らかとした。

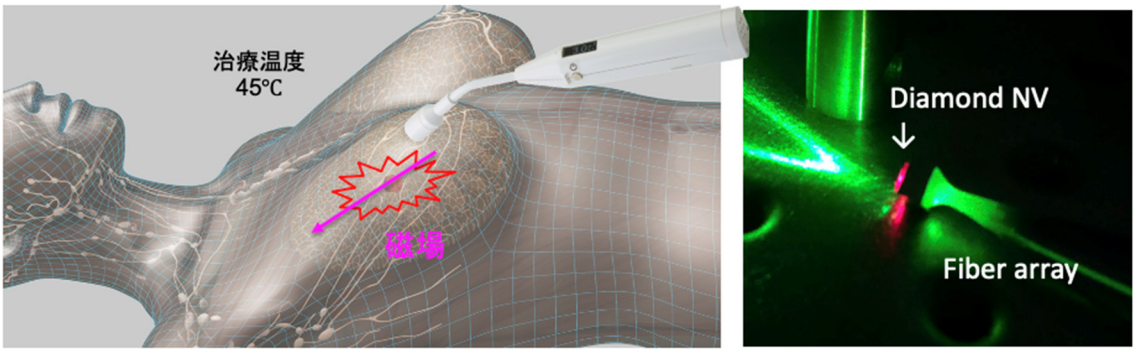


図 1. 磁気を用いたがん治療と診断システム

方法および結果

1. 磁気加熱がん治療のための最適な交流パルス磁場波形

がんの磁気加熱治療に必要な交流磁場のパラメータは、磁場強度が約 10 mT 程度、周波数が 200 kHz 以上である。加熱に適した磁気コイルならびに磁場発生回路から発生する交流パルス磁場波形を印加することでさらに加熱効率が向上できることを実証した。図 2 は磁気コイルに印加する交流磁場パルス波形の時間発展である。交流磁場強度 Hac を大きくし、パルス幅を短くするほど、加熱効率は上昇するが、パルス幅を短くすると加熱のための絶対熱量が減少する。このトレードオフの関係を明らかとするために、磁場強度とパルス幅の 2 次元でのパラメータ空間における磁気加熱のための熱エネルギーを評価した結果、加熱に必要な絶対熱量と加熱の効率が最大となる条件を評価した（図 3）[1]。絶対熱量の指標の 1 つである磁性ナノ粒子の磁気緩和に基づく SLP（specific loss power）が約 100 W/kg（図 3a）、加熱効率を表す規格化された発生熱量の指標 ILP（intrinsic loss power）が 100 nHm^2/kg（図 3b）となるパラメータを明らかとした。

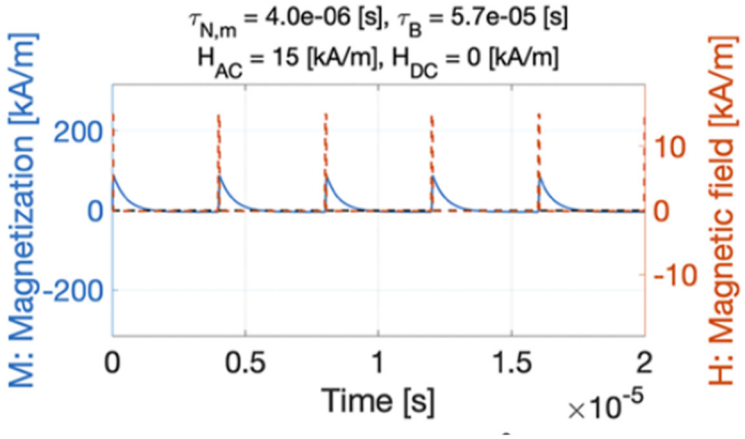


図2. がん治療のための温度上昇の源である交流磁場パルス波形の磁気エネルギー緩和

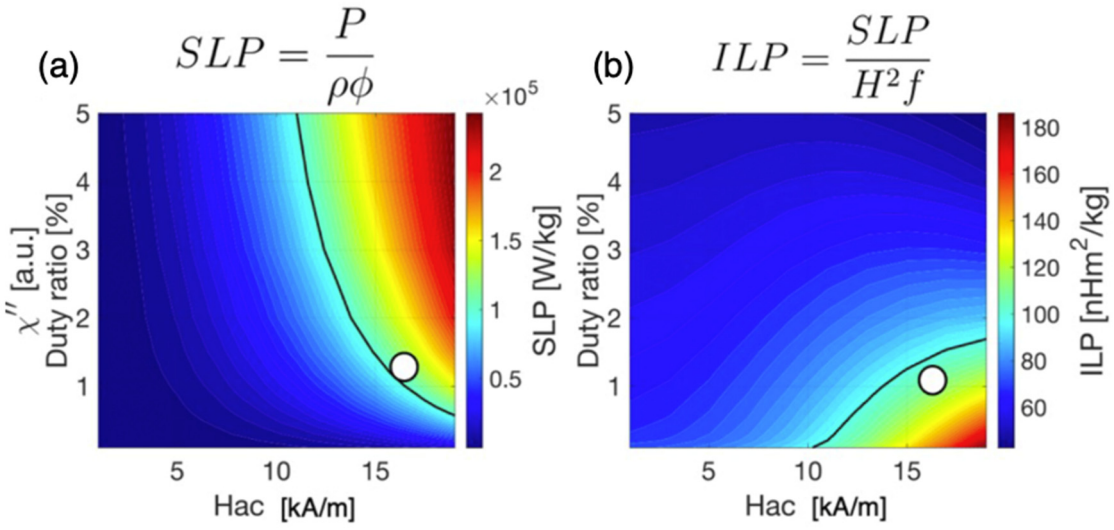


図3. 磁場強度とパルス幅の2次元パラメータ空間における（a）磁気加熱のための絶対熱量と（b）加熱効率の関係性

2. 固体量子センサ（ダイヤモンドNVセンタ）による温度モニタリング手法の開発

磁気加熱がん治療において、低侵襲な治療を実現するためには、交流磁場によって加熱される磁性ナノ粒子の温度（がんの温度）をモニタリングする必要がある。磁性ナノ粒子の温度を 2 次元でモニタリングするために、ダイヤモンドNV センタ（diamond nitrogen-vacancy center）を用いた 2 次元のイメージングシステムを開発した（図 4）。コア径 0.25 mm、長さ 3 m の光ファイバー25 本を治具（280 mm の穴を 5×5=25 ch）に挿入し、光学接着剤で固定することで、2 次元イメージングシステムを構築した。各ファイバー間の間隔は 0.15 mm であり、ファイバーのコア径から空間分解能は 0.4 mm である（図 4a、b）。また、合わせて、ダイヤモンド NV センタを磁気温度センサとして駆動するための磁場分布の最適化の検討も実施した [2]。磁性ナノ粒子を含んだがんを模擬した磁場発生源から生じる 2 次元のイメージングシミュレーション結果（図 4c）と実験における 2 次元のイメージング結果（図 4d）を比較し、実験におけるイメージングの空間分解能が 1～2 mm であることを明らかとした。数値シミュレーションの空間分解能には達していないが、がんの温度をモニタリングできる空間精度であることを実証した。

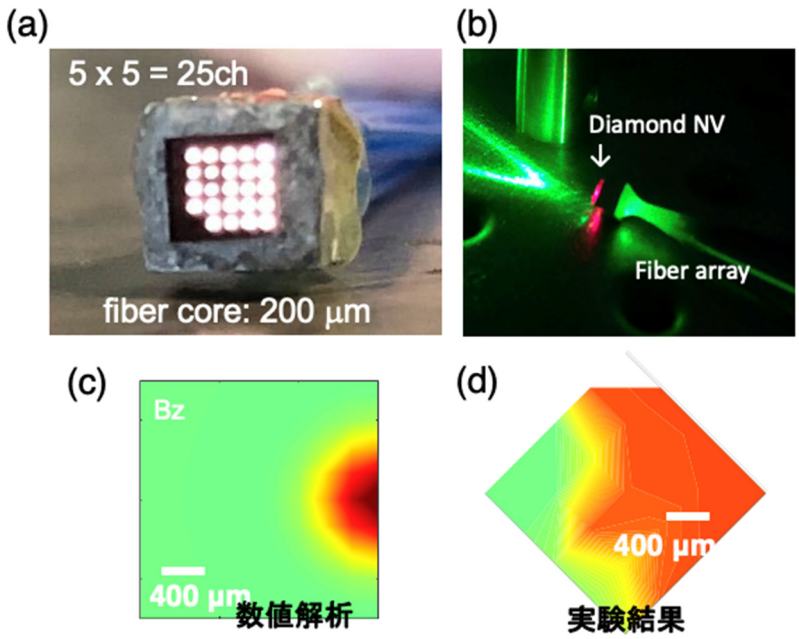


図4. ダイヤモンドNVセンタを用いた2次元イメージングシステムの開発

a） 光ファイバーアレイとダイヤモンドNV。

b） ダイヤモンドNVの励起緑光と赤色蛍光。

c） 2次元イメージングの数値解析。

d） 2次元イメージングの実験結果。

3. 生体模擬ファントムを用いたがん治療中の温度モニタリング

磁気加熱中のがんの温度をモニタリングできることを実証するために、磁気加熱がん治療診断の動物模擬実験を実施した（図 5）。交流磁場による磁気加熱に伴い温度が 25℃～42℃程度に上昇し（図 5a）、その加熱中の磁気信号の変化を計測することに成功した（図 5b）。温度変化と磁気信号の変化を評価することで、誤差 1.3℃の温度モニタリング精度であることを明らかとした。治療温度である 42℃～45℃の温度を制御可能であると考える [3]。

また、将来の臨床試験を見据えて、磁気加熱がん治療後の腫瘍組織における修復などをイメージングするために、抗体によるがん特異性を検証した。創傷治癒過程において発現が上昇するテネイシン C の発現を、近赤外蛍光標識の抗テネイシン抗体によって観察するため、また、ラットの単抗体をヒト化抗体化するため、抗体の可変領域の塩基配列を評価した。

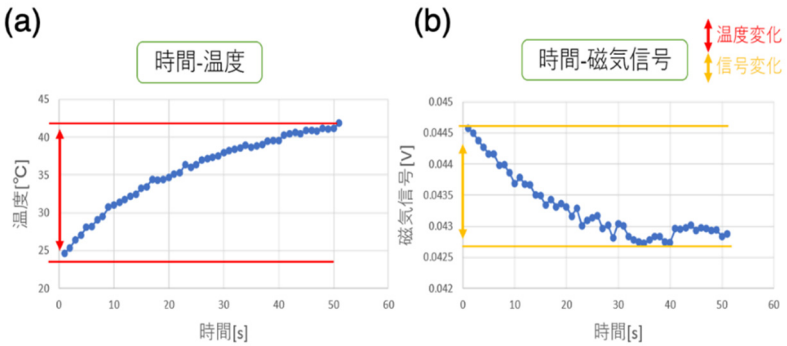


図5. 動物を模擬したファントムを用いた磁気加熱中の温度モニタリング

a) 25℃～42℃程度への磁気加熱。

b) 磁気加熱中の磁気信号の変化による温度モニタリング。

考　察

磁気加熱がん治療のために必要な要素である、磁気加熱コイル交流パルス磁場波形の効率向上ならびに、がんの 2 次元モニタリング技術の基盤を構築することに成功した。今後は、各要素をモジュール化することで、新しい低侵襲ながん治療診断のための医療システムへと発展させることができると考える。検出感度を向上させ測定精度を向上させるためには、各 ch の光ファイバーのコア径を大きくし、ダイヤモンド NV センタからの赤色蛍光を効率よく集光する必要がある。しかしながら、ファイバーのコア径を大きくした場合、空間分解能が減少すると予想されるため、光検出効率と空間分解能のトレードオフの関係性を明らかとし、検出感度を向上できることを実証する必要がある。

医学的な発展として、磁気加熱がん治療は、低侵襲にがん細胞死を体内で誘導できるため、免疫によるがん治療を誘導・誘発できる可能性がある［4］。近年注目されている「がんの集学的治療」に活かすためには、免疫系に認識されやすいがん細胞死を誘導する必要がある。安全な磁気加熱治療診断の特徴を活かし、様々な動物実験、臨床試験プロトコルを施行することで、免疫チェックポイント阻害薬などを併用した最適な治療手法を確立できると考える。また、免疫システムの誘導は、がん病巣から離れた遠隔転移にも効果があると考えるため、より早期において、がんの転移を治療し、術後の患者の生活の質を高めることに貢献できる。

また、ダイヤモンド NV センタは、究極的にはナノサイズでの計測が可能である［5，6］。将来的には、体内へとナノサイズの生体センサを導入することで、がん細胞の生体の中でのその場での情報取得が可能となり、新しい学術領域を創成するきっかけとなると考える。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京大学大学院農学生命科学研究科の日下部守昭特任教授、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構主任研究員の増山雄太博士である。

文　献

1) Kuwahata A, Adachi Y, Yabukami S. Ultra-short pulse magnetic fields on effective magnetic hyperthermia for cancer therapy. AIP Adv [Internet]. 2023;13(2). Available from: https://doi.org/10.1063/9.0000558

2) Tanaka H, Murata Y, Yabukami S, Kuwahata A. Development of a compact magnet for applying a highly uniform magnetic field to a diamond magnetic sensor by inverse problem analysis. AIP Adv [Internet]. 2023;13(1). Available from: https://doi.org/10.1063/9.0000475

3) Kuwahata A, Hirota R, Sukhbaatar A, Kodama T, Yabukami S. Wireless temperature monitoring by using magnetic nanoparticles for biomedical applications on magnetic hyperthermia treatment. AIP Adv [Internet]. 2023;13(2). Available from: https://doi.org/10.1063/9.0000557
4) Hurwitz MD. Hyperthermia and immunotherapy: clinical opportunities. Int J Hyperth [Internet]. 2019;36(sup1):4–9. Available from: https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1653499 PMID: 31795827
5) Fujisaku T, Tanabe R, Onoda S, Kubota R, Segawa TF, So FT, Ohshima T, Hamachi I, Shirakawa M, Igarashi R. pH Nanosensor Using Electronic Spins in Diamond. ACS Nano. 2019;13(10):11726–32. Available from: https://doi.org/10.1021/acsnano.9b05342 PMID: 31538479
6) Yanagi T, Kaminaga K, Suzuki M, Abe H, Yamamoto H, Ohshima T, Kuwahata A, Sekino M, Imaoka T, Kakinuma S, Sugi T, Kada W, Hanaizumi O, Igarashi R. All-Optical Wide-Field Selective Imaging of Fluorescent Nanodiamonds in Cells, In Vivo and Ex Vivo. ACS Nano [Internet]. 2021 Aug 24;15(8):12869–79. Available from: https://doi.org/10.1021/acsnano.0c07740 PMID: 34339180