

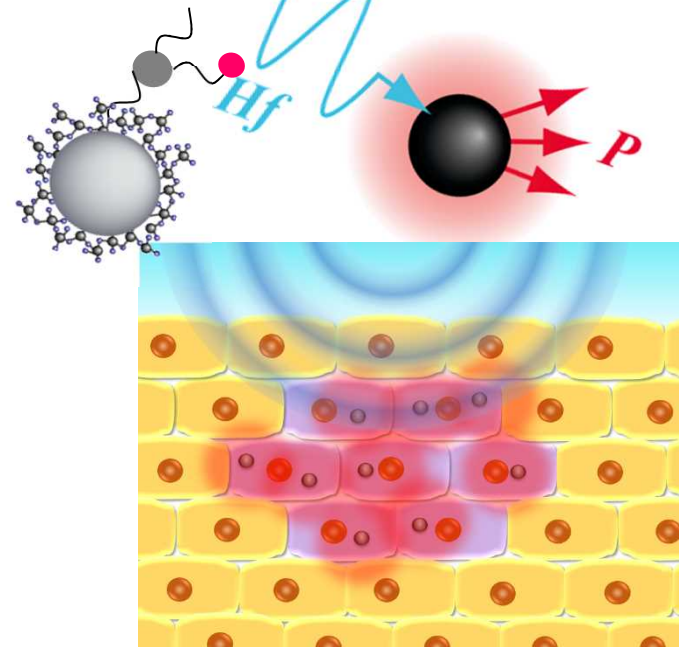
ナノ・セラノステイクスを目指した 磁気ナノ微粒子

横浜国立大学 大学院工学研究院
知的構造の創生部門
准教授 一柳 優子

2019年6月20日

セラノステイクスとは

- **Theranostics = Therapy + Diagnostics**
- 診断 (Diagnostics) と 治療 (Therapy) を同時に
行うシステム



1. Therapy 部分

– 磁気ハイパーサーミア

2. Diagnostics 部分

– MRI, CT, MS imaging,

MPI (magnetic particle imaging) etc.

↓
先制治療へ

- 本研究の一部は、JST未来社会創造事業「絶好調維持システムを目指した先制治療「ナノ・セラノスティクス」の実現」の委託を受けて行いました。謝意を表します。

備考

【研究体制】 代表 横浜国立大学・一柳(物理学)、埼玉医科大学・千本松先生(医学)、大阪大学・阿部先生(電気工学)、情報通信研究機構・田中先生(分析)

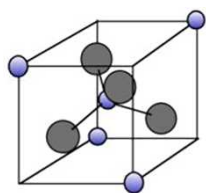
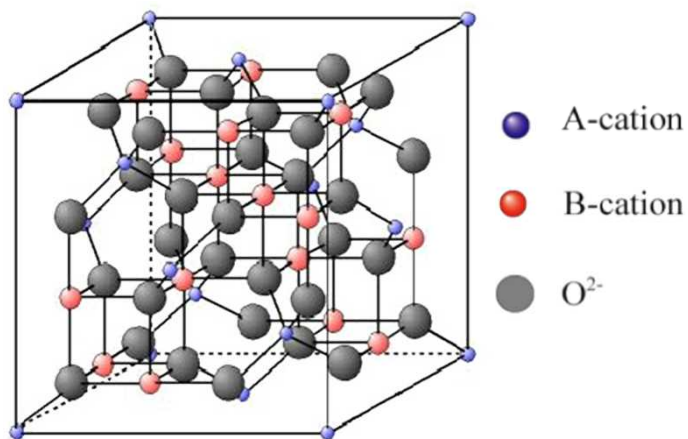
【目標】 磁気ナノ微粒子を活用し、臨床症状出現前の予兆段階で発見と同時に治療を行う、超早期発見、安価、先制治療サービスを創出する。 ナノテクノロジーを医学へ応用し、「ナノ・セラノスティクス」(Therapy + Diagnostics)の潮流を作り、絶好調維持社会の実現に強く貢献する。

紹介する技術内容

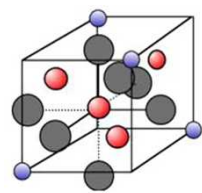
1. 機能性磁気ナノ微粒子の開発
 - さまざまな組成・粒径の磁気微粒子
 - がん細胞選択性を持つ磁気微粒子
 - がん細胞を死滅させる温度上昇を示す磁気微粒子
 - MRI造影効果を持つ磁気微粒子
 - CTなどその他のイメージングに有効な磁気微粒子

Znドーピングフェライトに注目 磁化の増加効果

スピネル構造



A: tetrahedral

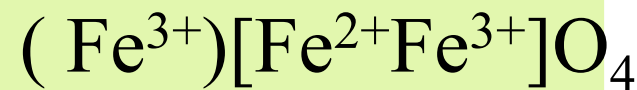
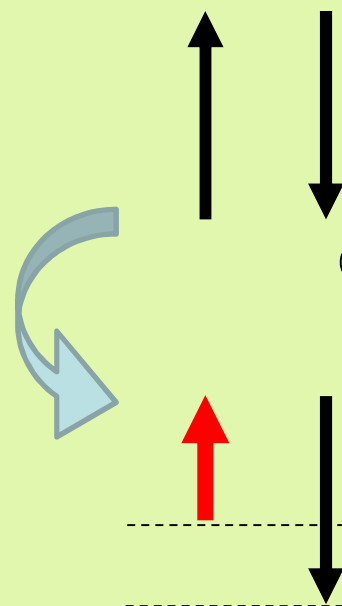


B: octahedral



↓ ↑
スピンの反平行

フェリ磁性



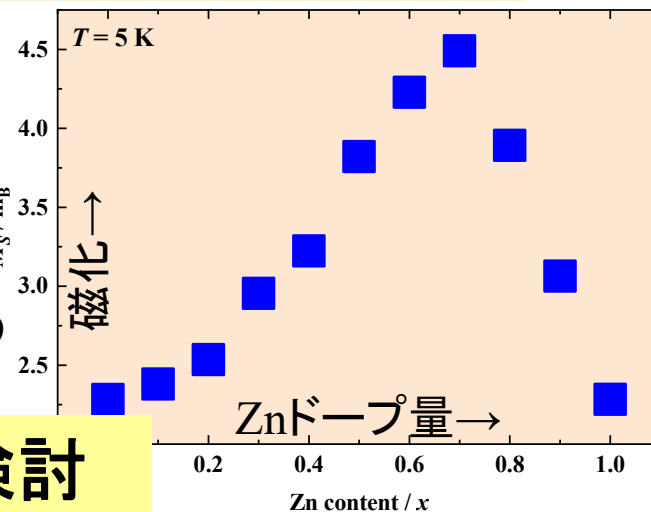
非磁性のZnイオンがAサイトへドーピングされると...



Aサイトが薄まり
正味の磁化が増大する!

Ni-Zn Ferriteの例

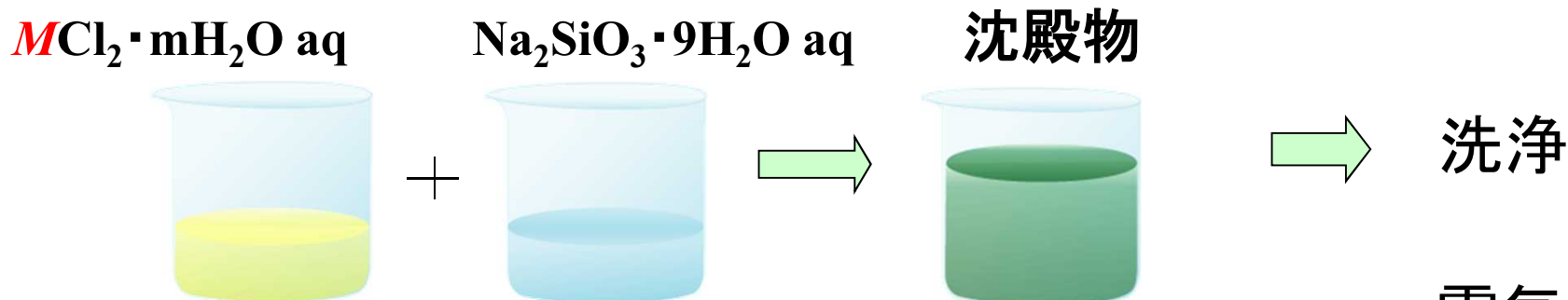
Phys. stat. solidi 2004,
特許特願:2004-253909



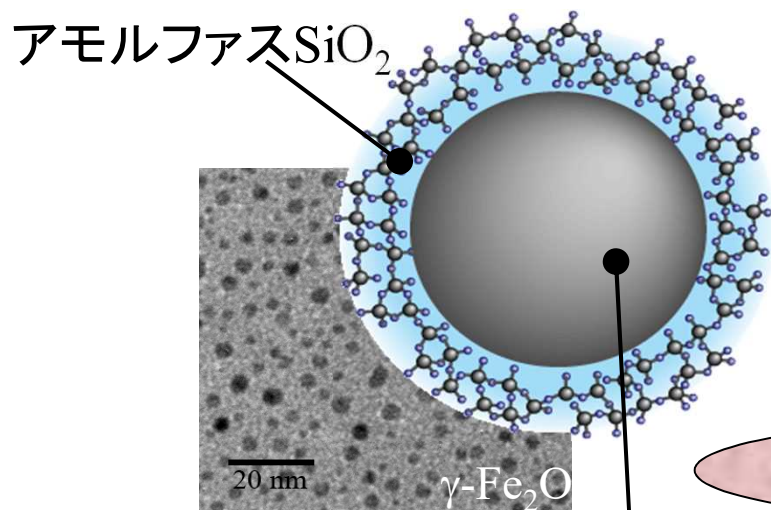
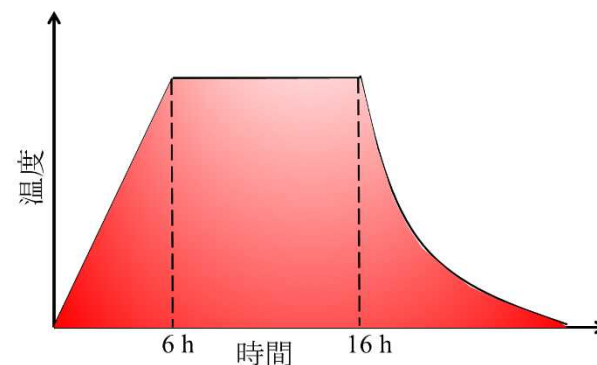
組成・粒径、様々な磁気微粒子を検討

磁気ナノ微粒子の試料生成

金属塩化物水溶液とメタ珪酸ナトリウム水溶液を混合



電気炉で焼成



分散性

Siが表面に存在

シラン化と修飾が可能!

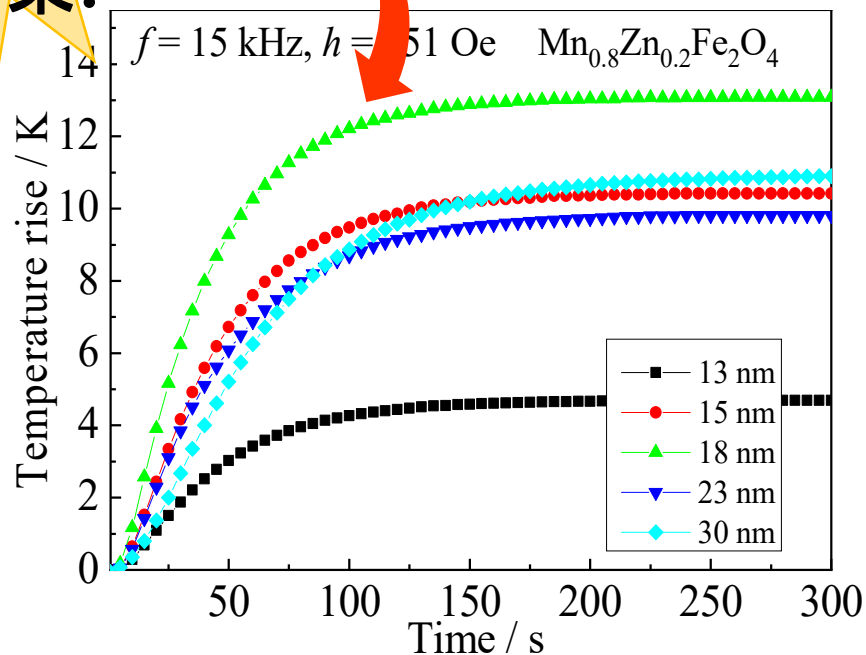
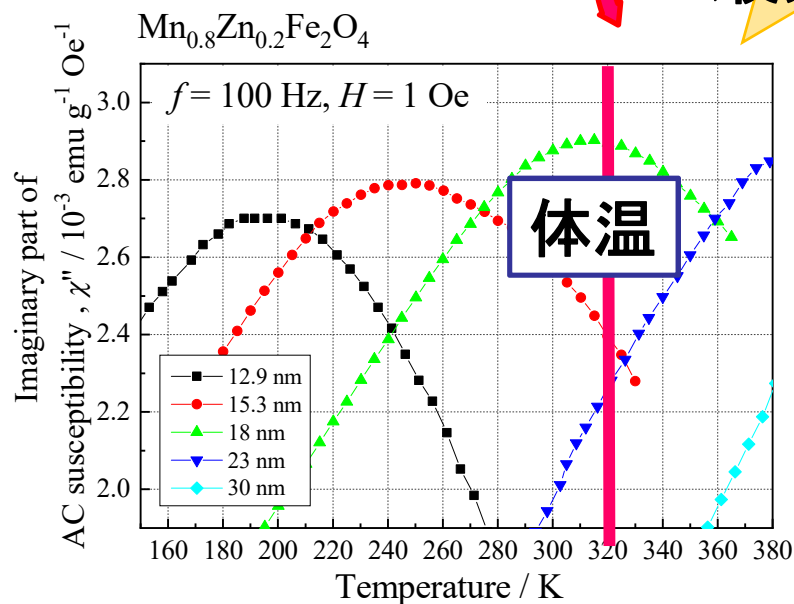
Magnetic core :

$Co_xFe_{1-x}O_4$, $MnFe_2O_4$, $MnZnFe_2O_4$, Fe_2O_3 , $MgFe_2O_4$, Fe_2O_3 -Si, $CoTiFe_2O_4$,
 $CoTiZnFeO_4$, $CoZnFeO_4$, $CuFeO_4$, $CuZnFeO_4$, Gd_2O_3 , $BiFeO_3$,

$DyFeO_3$, Fe_3O_4 , $NiFe_2O_4$, ... $2 \text{ nm} \leq d \leq 35 \text{ nm}$

磁気微粒子の交流磁化率と温度上昇

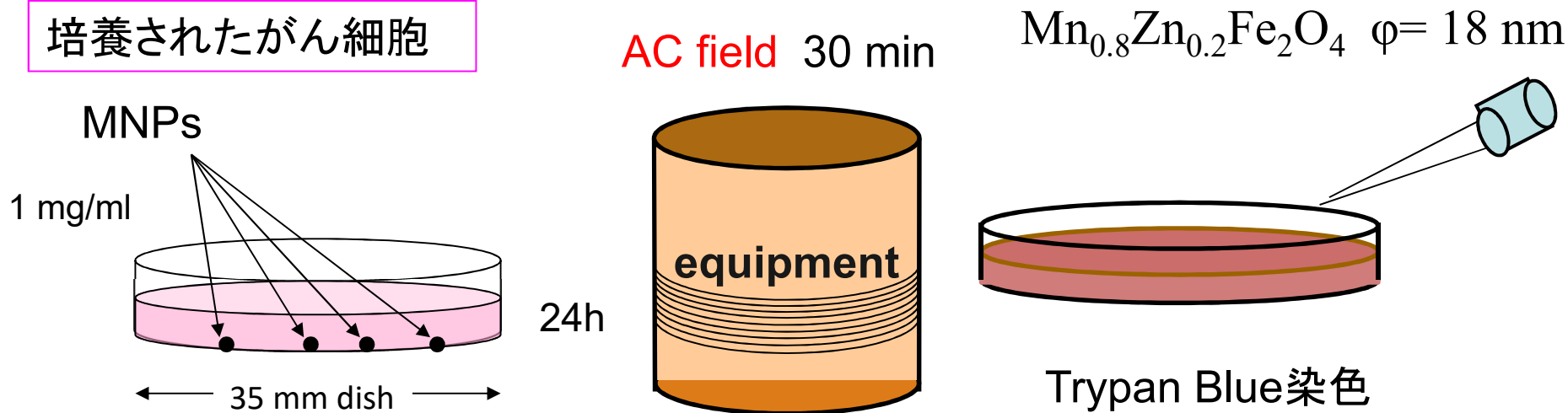
**粒径18 nmが
最大効果!**



$Mn_{0.8}Zn_{0.2}Fe_2O_4$ 磁気ナノ微粒子の熱散逸特性
と交流磁場中の発熱特性

ヒト前立腺がん、ヒト乳がん細胞を用いた in vitro 実験

培養されたがん細胞



Cancer Cells

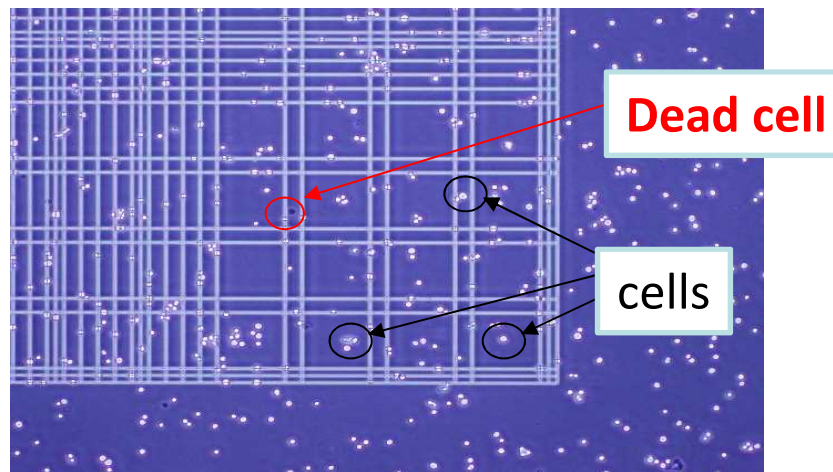
前立腺がん: DU145

乳がん3種:

KPL4, MCF7, MDA-MB231

Applied field

$f = 31$ kHz, $h = 90$ Oe

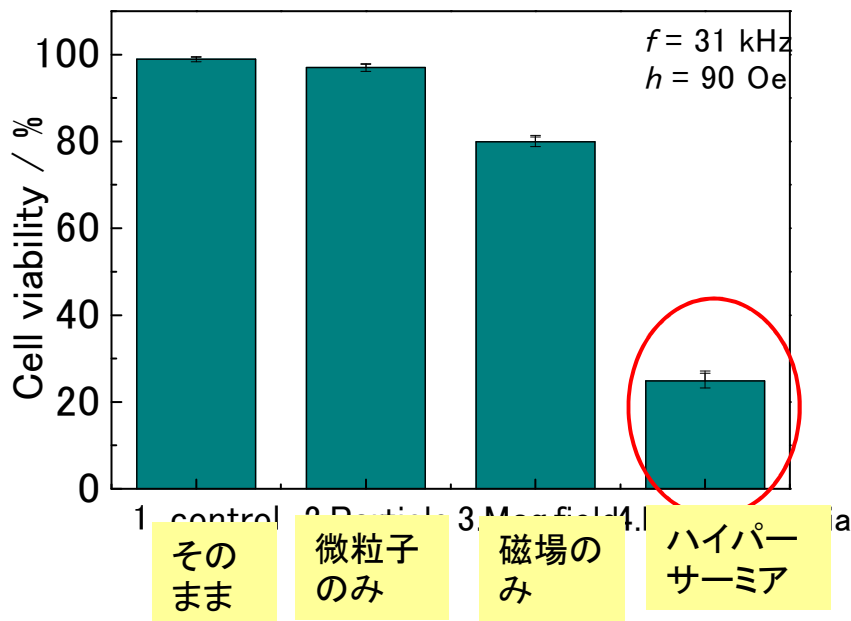


生存細胞をカウント

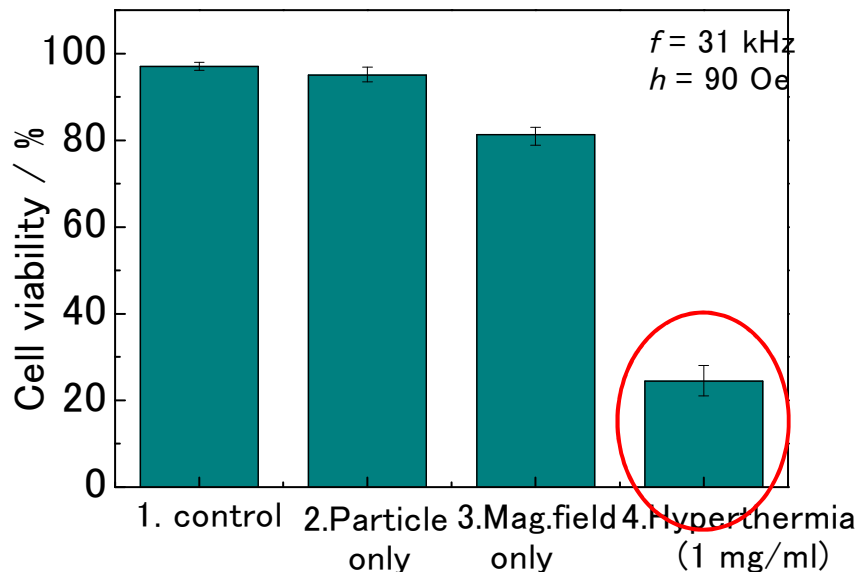
ハイパーサーミア in vitro 実験

細胞生存率 (ヒト乳がん細胞 3種)

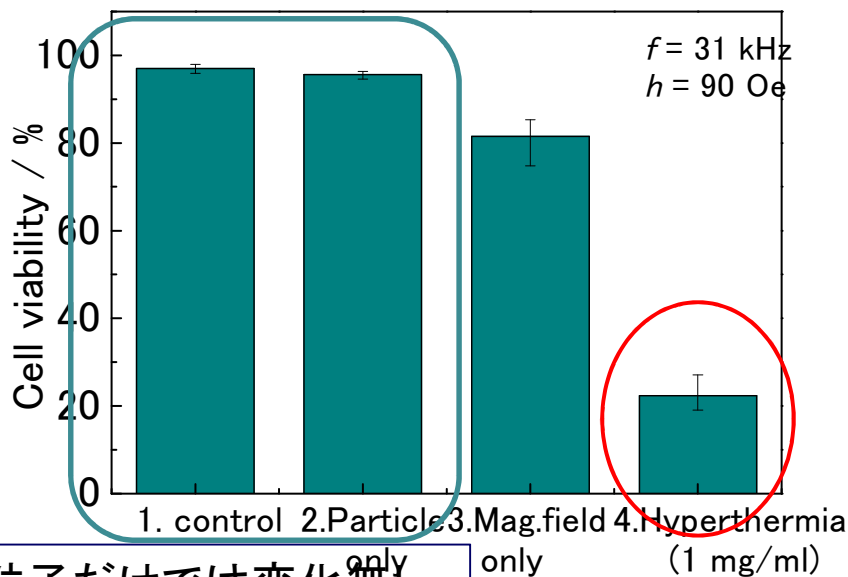
Breast Cancer KPL4



Breast Cancer MCF7



Breast Cancer MDA-MB231

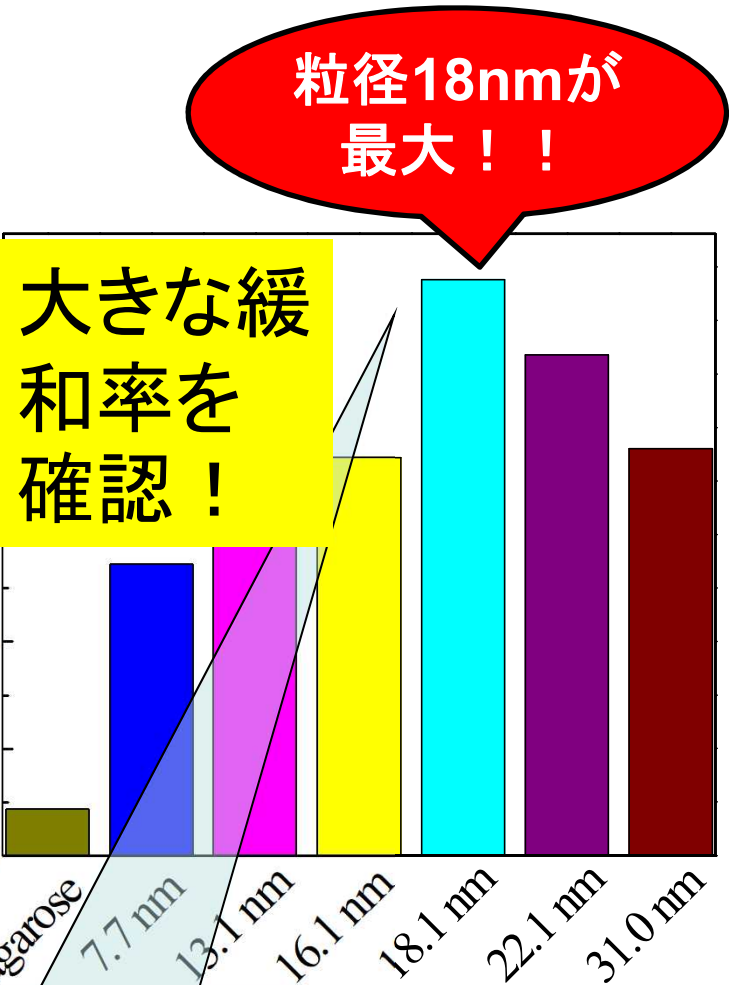
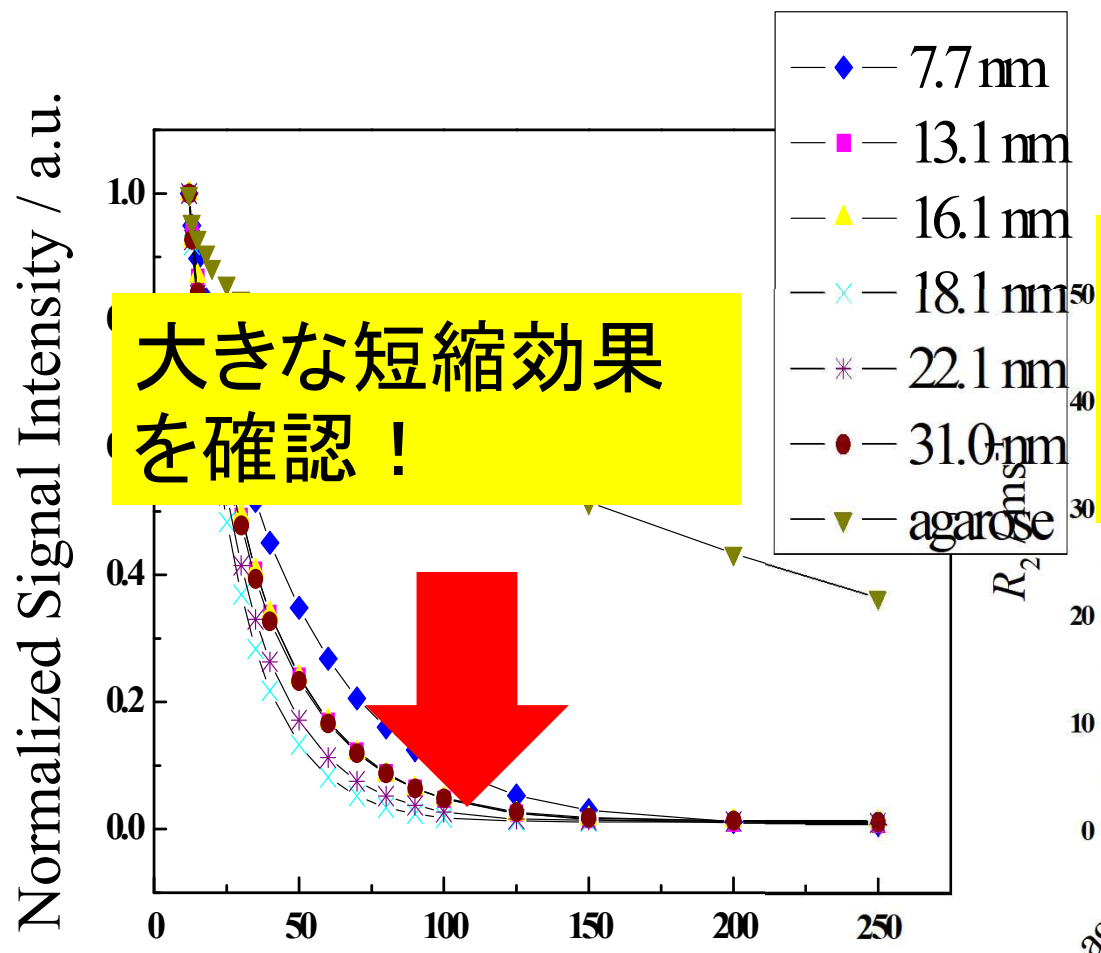


	①	②	③	④
KPL4	98.9 %	97 %	79.9 %	24.9 %
MCF7	97 %	95 %	81.3 %	24.4 %
MDA-MB231	97 %	95.6 %	81.5 %	22.4 %

○・顕著なハイパーサーミア効果!

○・微粒子に毒性なし

Mn_{0.8}Zn_{0.2}Fe₂O₄ 粒径別 T₂緩和測定



現在使われているリゾビストの成分の約2倍の緩和能

$$I = N \cdot K \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right)$$

HTに最も適した試料がMRI造影剤でも効果的！

$$R_2 = \frac{1}{T_2}$$

MRI測定装置



東北大学医学部画像研究科所有
日立メディコ製 Airis Vent

製作したファントム

印加磁場	0.3 T
共鳴周波数	13 MHz
スライス厚	8 mm
TR(繰り返し時間)	10000 ms

Spin Echo法を用いて測定

従来技術とその問題点

- ・現在のがん治療は化学療法が主であり、副作用が懸念される。
- ・放射線治療も有効であるが侵襲性も高い
- ・抗体治療では高額になり患者の負担も重く、社会保障も圧迫している
- ・がんサバイバーも増加しているが、再発の不安も抱えている

新技術の特徴・従来技術との比較

その1

- 化学療法でなく、磁場という物理エネルギーを用いるため、まったく新しいアプローチとなる。
- 非侵襲性である磁場を用いるため、副作用がなく、深部までエネルギーを届けることができる。
- 微粒子の磁性体は安定した酸化物絶縁体であり、抗体や抗がん剤より安価に作製が可能。

新技術の特徴・従来技術との比較

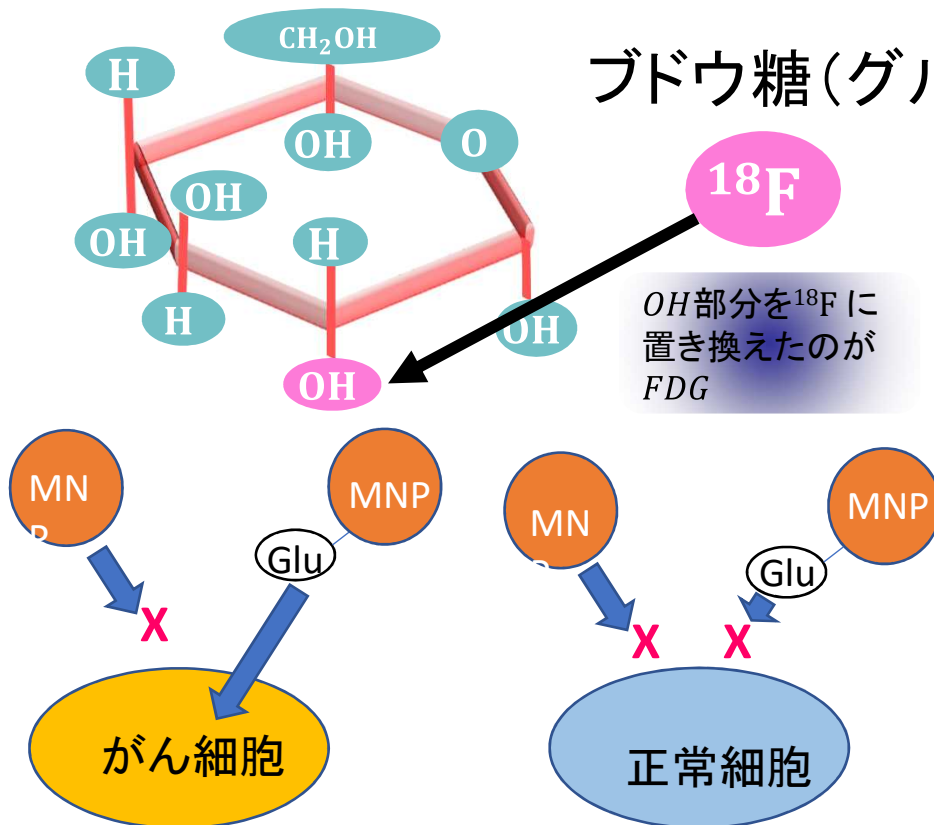
その2

- どんながん細胞にも取り込まれる磁気微粒子として、グルコースを修飾することに成功した。
- これにより特異なタンパク等を個々に選ぶ必要がない。
- 本微粒子は、従来MRI造影剤として使用されている成分(鉄酸化物)の2倍の緩和能を持ち、従来のエコー時間の1/10の時間で顕著なコントラストを実現した。

PETに学ぶブドウ糖の修飾

PET (ポジトロン・エミッション・トモグラフィ)

- ・がん細胞はブドウ糖代謝を主体とした代謝を有する癌腫が多い
- ・ブドウ糖にポジトロン核種を合成したFDGをつくる
- ・がん細胞に集まったFDGをPETカメラで撮影しがん発見へ



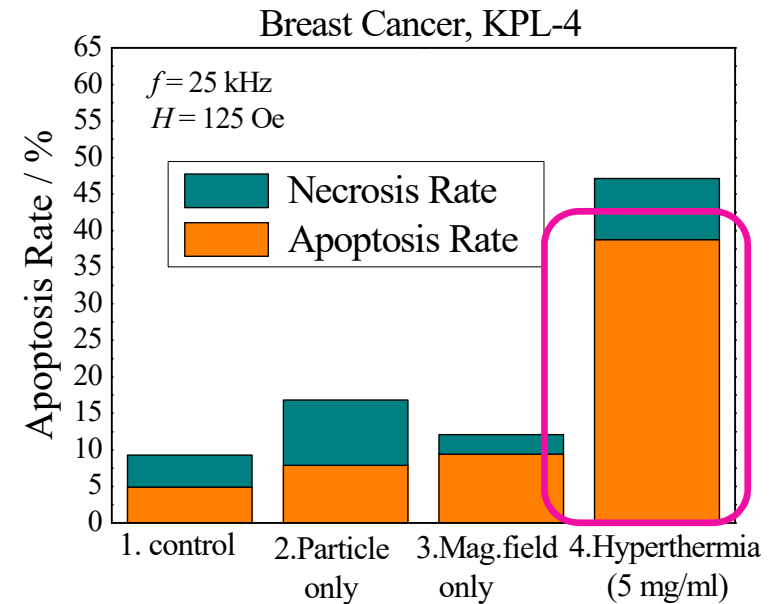
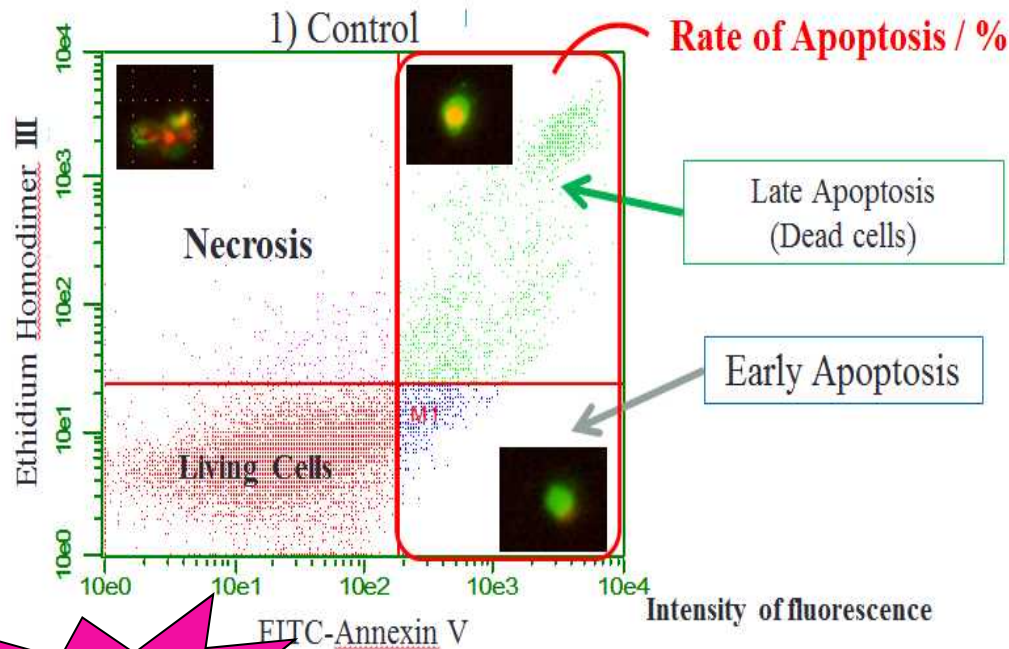
ブドウ糖に磁気微粒子を付けて
がん特異的がん種非特異的
(がん細胞なら何でも取り込む)
磁気微粒子の作製を目指す!

細胞死のメカニズム分析

アポトーシス： 副作用を伴わない自然死

ネクローシス： 毒素を放出し副作用で死ぬことも

抗がん剤でもネクローシス



重大な発見

ハイパーサーミアではアポトーシス

アポトーシス： 薬理的に理想

想定される用途

- がん温熱療法（磁気ハイパーサーミア）
- MRIやX線CT等の新たな造影剤
- 診断と治療を同時に行うセラノスティクス技術の発展

実用化に向けた課題

- グルコースがどのような形状で結合しているのか、どれだけの量がどれだけの時間で患部に到達するか解明する必要あり。
- 水中(血中)での分散性はより向上する必要あり。
- さまざまな側面から毒性評価を検証する必要あり。

企業への期待

- 薬剤との結合技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 治験についての知識を持つ企業の協力を希望。
- 大型の交流磁場発生技術を持つ、企業との共同研究を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ナノ微粒子、及びナノ微粒子の製造方法
- 出願番号 : 特願2018-038989
- 出願人 : 横浜国立大学、埼玉医科大学、
情報通信研究機構、大阪大学
- 発明者 : 一柳 優子、橋本 達哉、千本松 孝明、
田中 秀吉、阿部 真之

- 発明の名称 : ナノ微粒子、及びナノ微粒子の製造方法、
並びに抗腫瘍剤
- 出願番号 : PCT/JP2019/008494
- 出願人 : 横浜国立大学、埼玉医科大学、
情報通信研究機構、大阪大学
- 発明者 : 一柳 優子、橋本 達哉、千本松 孝明、
田中 秀吉、阿部 真之

産学連携の経歴

- 2006年-2007年 三菱化学生命科学研究所と共同研究実施
- 2006年 JST・産学共同シーズイノベーション化事業・顕在化ステージに採択
- 2007年 戦略的創造研究推進事業さきがけに採択
- 2009年 JST・シーズ発掘試験に採択
- 2010年 JST・A-STEPに採択
- 2011年 イノベーションジャパンにて発表
- 2011年 JST・A-STEPに採択
- 2017-18年 JST未来社会創造事業に採択

お問い合わせ先

横浜国立大学

研究推進機構産学官連携推進部門

山本 亮一

T E L 045-339-4382

F A X 045-339-4387

e-mail yamamoto-ryoichi-hm@ynu.ac.jp