

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

補助事業課題名：（日本語）表在性転移リンパ節に対するコンパクト磁気加熱プローブを用いた磁気加熱がん治療法の創製

（英語）Development of a Magnetic Hyperthermia Cancer Treatment Using a Compact Magnetic Heating Probe for Superficial Metastatic Lymph Nodes

実施期間：令和5年6月12日～令和7年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）桑波田 晃弘
（英語）Akihiro Kuwahata

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人東北大学・大学院工学研究科・准教授
（英語）Graduate School of Engineering, Tohoku University, Associate Professor

II 補助事業の概要

【開発の背景】

世界では、がんによって年間960万人以上の尊い命が失われ、医療費は年間140兆円を超えている。がん患者の死亡原因の約9割は転移に起因する。リンパ節転移は多くのがん種で遠隔転移に先行して生じる。乳がん治療では、転移リンパ節の摘出は生命予後に関与せず、リンパ節転移は全身転移の指標に過ぎないとし全身化学療法が推奨されているが、実際は、免疫機能中枢の臓器であるリンパ節において腫瘍が増殖し得るのか、いまだ十分に理解されていない。むしろ、リンパ節転移が全身転移を促進する可能性が示唆される。最新の研究では、腫瘍内在性のインターフェロン応答により、ナチュラルキラー細胞浸潤が抑制されることで、腫瘍細胞のリンパ節への浸潤が促進され、リンパ節からの遠隔臓器への転移能がさらに増強されることが指摘された。また、リンパ節の内部で豊富に存在する血管網と表層の血管とを吻合する穿通枝（静脈）の存在が指摘され、この穿通枝を介して、がん細胞がリンパ節転移の初期段階において遠隔臓器に転移するという新たなリンパ節介在血行性転移理論が提唱されている。がんの病期分類に関して、頭頸部がんでは頸部リンパ節転移が1個でもあれば進行癌に分類され、リンパ節転移が治癒するだけで生存率が大幅に改善される。したがって、転移初期段階におけるリンパ節転移の局所治療は、遠隔転移の予防のためにも極めて重要な喫緊の課題である。

【従来手法の課題】

転移ならびにがん病巣を治療する方法として、手術治療、放射線治療、化学治療、免疫治療などの各手法を組み合わせた「がんの集学的治療方法」が高い治療効果を示してきた。特に、放射線と免疫治療を組み合わせた「免疫放射線治療」は、相乗的な治療効果が知られている。しかしながら、放射線治療設備は大型かつ放射線の取り扱いが困難（被爆など）であるため、限られた施設でのみ実施可能である。放射線を用いない従来技術として、光を用いた光温熱療法と免疫治療の組み合わせは、生体への光の到達可能距離が数 mm 程度の深さ制限のため、対応可能ながん種が限定される。

【本事業の目的】

放射線/光に代えて、磁性ナノ粒子と交流磁場を用いた磁気加熱がん治療が可能な医療機器を開発および表在性転移リンパ節に対する治療効果を実証し、遠隔転移を予防し、上記の設備面の制約や被爆の問題を解消する。独自のオリジナルコア技術である生体内の磁気加熱システム・がん診断医療システムと、ヒトリンパ節と同じ大きさのリンパ節を持った転移モデルマウスを用いたがん治療法を融合することで、表在性転移リンパ節の治療に適切な「コンパクト磁気加熱がん治療プローブ」を開発する。さらに、新しい集学的治療法として、「磁気免疫療法」を創製する。表在性リンパ節の特徴をもった乳がんと頭頸部がんの患者を対象とする。

世界初/日本発の「転移リンパ節に対する磁気加熱がん治療システムと遠隔転移・全身治療」の実証を目指し、以下の課題に取り組む。本研究によって、転移に対する低侵襲な治療方法を多くの患者へと提供することが可能となる。

【コンパクト磁気加熱プローブの開発】

がん治療中の生体内の加熱温度をワイヤレスにモニタリングし、最適な治療温度を維持するために、申請者のアイデアである磁性ナノ粒子からの磁気高調波信号を駆使した生体内のワイヤレスリアルタイム温度計測システムを開発した。臨床試験/製品化を見据えて、手術室で使用可能な大きさのプローブヘッドによるコンパクトがん治療システムを構築した。

生体内の磁性ナノ粒子を高効率に加熱するためのオリジナルの磁気加熱コイルとパルス電源を開発した。パルス磁界および正弦波磁界を利用した磁気加熱システムを構築し、磁性ナノ粒子に正弦波磁界、ショートパルス波磁界を印加した場合の磁化特性を明らかにした。異なる波形の磁化特性と加熱効率を評価するために新しい熱変換効率パラメータを考案し、従来パラメータとの比較検証を実施した。従来波形と比較してパルス波磁界はエネルギー効率が数倍程度向上することを明らかにした。また、パルス波磁界印加によって磁性ナノ粒子の磁化特性が向上し、加熱効率が向上することを明らかにした。パルス周波数を変化させた実験により、最適な繰り返し周波数の指標を明らかにした。がん治療のための磁性ナノ粒子の加熱中に磁気特性を検出し、温度変化をモニタリングできることを明らかにした。

生体内に投与できる磁性ナノ粒子の量には制限があるため、磁性ナノ粒子の量とコイルとの距離を変化させた検証を実施し、各条件において、十分な温度制御精度をもって加熱治療が可能なパラメータを明らかにした。

頭頸部がんや乳がん患者に対して最適な加熱分布を実現できるコイル形状を明らかにするために、有限要素法数値シミュレーションを用いた磁場分布と加熱分布の最適化を実施した。磁場エネルギーによる加熱であるため、磁場の空間分布一様性は重要なパラメータである。各がん患者に対して、体にフィットするコイル形状を検証した結果、従来コイル形状と比較して、磁場分布の空間一様性の大幅な向上、ならびに治療可能な部位の範囲が数倍に拡大することを明らかにした。

【ヒトリンパ節を模擬できる転移モデル動物実験による治療効果の検証】

ヒトリンパ節と同じ大きさのリンパ節をもつマウスを用いた転移モデル動物実験を実施し、本提案システムの性能を評価した。病理診断によって、正常細胞への影響を最小限とし、がん細胞を最大限に死滅できる最適な治療プロトコル（治療温度/回数、磁性ナノ粒子の投与量）を検証した結果、がん細胞を死滅させ、正常組織への影響を減少できる治療プロトコルを検証した。さらに、システムを改良し、温度安定性を改善することで、治療したマウスで腫瘍細胞が減少していたことから磁気温熱療法によってリンパ節転移の根治治療ができる可能性を示した。温度や治療時間、磁場分布を変化させた治療を検証した結果、治療効果を向上することができる条件を実証した。

免疫療法と組み合わせることで、より治療効果を増大できることを実証するために、磁気免疫療法モデルマウスを考案し、その治療効果を検証した。

また、本動物実験は、ヒトのリンパ節の治療を模擬できると考えるため、リンパ節転移が顕著な頭頸部がんや乳がんへの臨床試験へと、本動物実験の結果を外挿可能である。

【医療機器としてのコンセプト設定と今後の展開】

頭頸部がん・乳がんの医療機器として必要な要求仕様を探索した結果、既製品と比較して価格的にも性能的にもメリットが大きいと考えるため、医療現場におけるニーズはあると考える。放射線設備のある病院、放射線設備のない病院に対して、異なる市場導入のアプローチが必要である。

さらに、頭頸部がん患者、乳がん患者は、術式やガイドライン異なる部分があるため、PMDAのRS総合相談、乳がんを専門とする臨床医へのヒアリング、頭頸部がんを専門とする臨床医へのヒアリングを実施することで、高い分解能对対象患者やニーズを分類し評価した。頭頸部がんリンパ節郭清後にがんが再発した場合、再手術は高難易度であるため、リンパ節郭清を省略できる可能性がある本手法の臨床的意義はあると考える。乳がんにおいて、乳房部分切除の患者は放射線治療も合わせて実施されるため、放射線治療の代替として本手法の臨床的意義は明確である。

今後は、開発機器の安全性と有効性評価を実証し、段階的な臨床試験を実施することで、医療機器としての治療効果を実証する予定である。

(英文)

Cancer causes over 9.6 million deaths annually, with healthcare costs exceeding 140 trillion yen. Approximately 90% of cancer-related mortality results from metastasis, with lymph node metastasis often preceding distant organ dissemination. In breast, head and neck cancer, even a single lymph node metastasis signifies advanced-stage disease, and treating lymph node metastases alone can significantly improve survival. Therefore, early-stage intervention targeting lymph node metastases is critical for preventing distant spread.

Standard cancer treatment integrates surgery, radiation therapy, chemotherapy, and immunotherapy. Notably, immuno-radiotherapy (radiation + immunotherapy) has synergistic therapeutic effects, but radiation therapy requires large-scale infrastructure and carries radiation exposure risks, limiting accessibility. Photothermal therapy is a non-radiation alternative but is constrained by limited tissue penetration, restricting its application.

This project aims to develop a compact magnetic hyperthermia cancer treatment probe using magnetic nanoparticles and an alternating magnetic field, offering a non-invasive alternative to radiation and photothermal therapy. By integrating a magnetic hyperthermia system and a cancer diagnostic system with a metastatic mouse model featuring human-sized lymph nodes, we aim to validate its therapeutic efficacy in superficial metastatic lymph nodes. Additionally, we propose "magneto-immunotherapy" as a novel multimodal strategy for breast and head and neck cancer. This research

represents the first global and Japan-originated validation of a magnetic hyperthermia cancer therapy system for metastatic lymph nodes, aiming to prevent distant metastasis and provide a minimally invasive treatment for a broader patient population.

To enable wireless real-time temperature monitoring during treatment, we developed a temperature measurement system utilizing magnetic harmonic signals from nanoparticles. We also constructed a compact treatment system suitable for operating room use and designed a custom magnetic heating coil and pulsed power supply to enhance heating efficiency. Comparative analysis of pulsed and sinusoidal magnetic fields revealed that pulsed magnetic fields improve energy efficiency several-fold and enhance nanoparticle magnetization, leading to better heating performance. Additionally, we determined the optimal pulse repetition frequency for therapeutic applications and demonstrated real-time temperature monitoring during hyperthermia treatment.

To optimize coil design for treating head and neck cancer and breast cancer, we conducted finite element method (FEM) simulations to refine magnetic field distribution and heating profiles. Our proposed coil design significantly improved spatial uniformity and expanded the treatment area, enhancing therapeutic efficacy.

This research represents a world-first effort to develop and validate a magnetic hyperthermia cancer treatment system for metastatic lymph nodes, offering a minimally invasive alternative to conventional therapies.

Validation of Therapeutic Efficacy Using a Metastatic Mouse Model Mimicking Human Lymph Nodes

A metastatic mouse model with lymph nodes of comparable size to human lymph nodes was used to evaluate the proposed system's performance. Pathological analysis confirmed an optimized treatment protocol (temperature, frequency, and magnetic nanoparticle dosage) that maximized cancer cell eradication while minimizing damage to normal tissue. System modifications enhanced temperature stability, and treated mice exhibited tumor reduction, indicating the potential for curative treatment of lymph node metastases via magnetic hyperthermia. Experiments adjusting temperature, treatment duration, and magnetic field distribution further validated conditions for improved therapeutic efficacy.

Additionally, a magneto-immunotherapy model was developed to examine the synergistic effect of hyperthermia and immunotherapy, demonstrating enhanced treatment efficacy. Since this model closely mimics human lymph node metastasis, findings are potentially translatable to clinical trials for head and neck cancer and breast cancer, where lymph node metastases are prominent.

A comprehensive analysis of device requirements for head and neck cancer and breast cancer treatments confirmed its cost-effectiveness and superior performance compared to existing solutions, indicating strong clinical demand. Different market entry strategies will be required for hospitals with and without radiation facilities.

Given variations in surgical approaches and clinical guidelines, consultations with PMDA regulatory authorities and expert clinicians (breast cancer and head and neck cancer specialists) were conducted to refine target patient classifications and clinical needs. Notably, in head and neck cancer, lymph node recurrence post-dissection presents surgical challenges, highlighting the clinical significance of this alternative treatment. In breast cancer, patients undergoing partial mastectomy typically receive radiation therapy, making this method a viable non-radiation alternative.

For future, safety and efficacy evaluations will be conducted through phased clinical trials to establish its therapeutic validity as a medical device.