

腫瘍部位だけを加温する新規ハイパーサーミアの開発

名古屋大学名誉教授

中部大学応用生物学部 教授

小林 猛

(日本生物工学会 元会長)

1. はじめに

私は、昭和 34 年 4 月に名古屋大学工学部化学工学科に入学し、反応工学の専門家である齋藤弘太郎教授のご指導の下で卒業研究をしました。修士課程も齋藤教授のご指導で反応装置の設計について勉強しました。残念なことに、私が修士 2 年の時に齋藤教授は胃がんで死亡されました。博士課程ではガス吸収の専門家である恩田格三郎教授のご指導で、反応を伴うガス吸収の勉強をしました。工学博士の学位をいただいてから、もっと違う分野の研究をしたいと考え、昭和 46 年から生物化学工学に研究分野を変えました。そして、応用化学科の研究者と共に、名古屋大学工学部に生物機能工学科を新設しました。

昭和から平成に変わった頃から、これまでの経験を踏まえつつも、研究成果が人に直接役立つことを研究したいと考え、医療分野へのバイオ技術の応用に関して研究を開始しました。それがバイオ技術を駆使してがん組織だけを加温する新しいハイパーサーミア（温熱療法）の開発研究です。実験動物を使用した基礎的な研究と、医学部のがん研究者との共同研究による臨床応用を推進しています。

この開発研究の要点は以下の通りです。まず、バイオ技術を駆使して直径が 10nm 程度の磁性微粒子をがん組織だけに集積させるようにしました。交番磁界を照射するとヒステリシス損失という原理によって磁性体だけが発熱しますから、結果的にがん組織だけが加温され、がん細胞は死滅します。加温によって熱ショックタンパク質（HSP）が誘導的に生成し、がん組織特異的な免疫活性が強く誘導されることを明ら

かにしました。平成 16 年 3 月に名古屋大学を停年退官し、その後勤務しています中部大学に設置したクリーンルームで発熱素材を調製します。それを使用して、共同研究をしている信州大学医学部皮膚科で、平成 19 年 10 月 30 日に最も悪性度の高い皮膚がんであるメラノーマ患者に実際に臨床応用されました。名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科とも共同研究をし、臨床応用を目指しています。化学工学を勉強したのも、がんの治療法を開発し、臨床応用を目指すことが出来ますが、臨床応用に当たって、随所で化学工学を勉強したことが役立ちました。

2. ハイパーサーミア（温熱療法）の基本的概念

がんの治療は、手術、化学療法（抗がん剤）、放射線療法が三本柱となっています。しかし、私は医師ではありませんから手術と放射線療法に関しては何も貢献できません。化学療法、あるいは抗がん剤の開発については多くの研究者が様々な観点から検討してきています。したがって、有機化学が専門でない私が新しく研究することは無理と考えました。そこで、そんなに注目されていない温熱療法の開発研究をしよう、と考えました。現在利用されている温熱療法とは違う原理に基づいて、がん組織だけを加温できる方法を検討しました。最後に到達した考えは、がん組織にだけ磁性体を送り込み、交番磁界を照射してがん組織だけを加温しよう、という戦略でした。

がん細胞は細胞分裂を盛んに繰り返しており、通常の組織よりがん組織の方が酸素をより多く必要としています。しかし、がん組織では十分に血管が張り巡らされていないので、溶存酸素濃度は低くなり、pH も低くなります。このため、正常組織よりはがん組織の方が温度上昇に対して細胞が死滅しやすくなります。従来の温熱療法はこのことを利用しており、がん組織が存在する身体の部位を電極で挟み、ラジオ波と同じ程度の周波数の交流電流を流す方法です。図 1 右に示すように、ジュール熱損失と誘電損失で加温されますから、がん組織のみならず、電極で挟んだ正常組織も同時に温度が上がります。

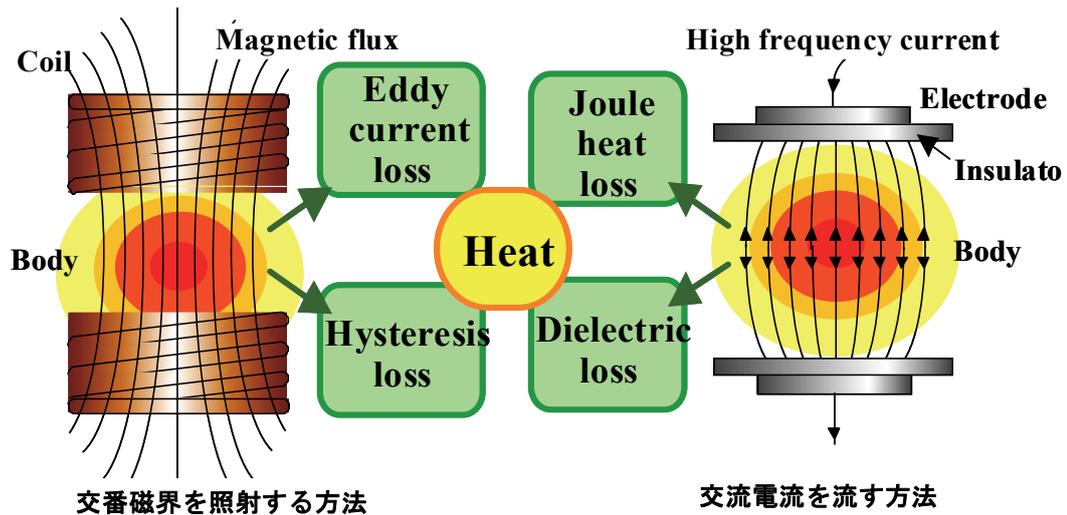


図1 温熱療法における発熱の違い

正常組織よりはがん組織の方が温度上昇に対して細胞が死滅しやすくなりますが、患者さんの負担を考慮して、42℃程度までの加温が限界であり、がん組織を温熱療法だけで退縮させることは難しいです。そのため、放射線療法や化学療法と温熱療法を併用する試みが検討されてきました。

磁性材料は 100 kHz 程度の交番磁界の照射によって発熱します。この発熱は図1左に示すようにヒステリシス損失によります。したがって、磁性材料である金属片をがん組織だけに差し込んでやればよいわけです。交番磁界の照射によって金属片の温度が上がり、そのために磁性が無くなる温度をキュリー温度と呼びますが、キュリー温度が 60℃程度の合金素材をがん組織に差し込んでやれば、それ以上の温度には上昇しませんから、安全性は高まります。しかし、この方法には欠点もあります。金属片の周囲の温度は確かに上がりますが、がん組織の温度を全体的に上げることは出来ません。さらに、どこかの時点で挿入した金属片を取り除くための手術が必要となります。

これらの欠点を解消するために、ナノサイズの磁性微粒子、特に毒性が無いと考えられるマグネタイト微粒子をがん組織にだけ集積させる技術を開発しました。100 kHz 程度の交番磁界を照射しますと、水分子や鉄原子を含んでいるヘモグロビンはほとんど発熱せず、ヒステリシス損失により磁性体であるマグネタイト微粒子だけが発熱し



**図2 温熱治療を繰り返すとマグネタイト微粒子はがん組織全体に広がっていく様子
黒い部分はマグネタイト微粒子を示す。A-I MCLを注射した直後、A-II 1回目の温熱療法の後、A-III 2回目の温熱治療の後、A-IV 3回目の温熱療法の後**

ます。正常組織は全く加温されません。このような温熱療法によって、マグネタイト微粒子の周辺の細胞だけが死滅しますから、**図2**に示すようにマグネタイト微粒子はその周辺に拡がっていきます。この拡がりにはX線CTあるいはMRIによって確認できます。マグネタイト微粒子ががん組織全体にまで拡がっていなければ、もう一回温熱療法を行います。このようにがん組織全体にマグネタイト微粒子が拡がるまで温熱療法を繰り返すことによって、がん組織全体の加温が可能となります。マグネタイト微粒子は最初にはがん組織に留まりますが、拡がると同時に徐々に血流で流されますから、マグネタイト微粒子を取り除くための手術は不要です。最終的にはマグネタイト微粒子は肝臓でトラップされ、排出されると考えられます。なお、マグネタイト微粒子は肝臓がんのMRI造影剤として臨床で既に使用されており、毒性はほとんど無い素材です。

開発した方法でがん組織を焼き切ることも可能ですが、これはあまり巧妙な方法ではありません。がん組織を46°C程度に30分間保つのが重要な点であり、このことによって、火傷をしたときにできるタンパク質であるHSPが多量に生成します。このHSPが腫瘍抗原ペプチドと結合し、免疫に関連したキラーT細胞などを腫瘍特異的に活性化することを見いだしました。この活性化は非常に強力であり、動物モデルでは、**図3**に示しましたように、温度が全く上がっていないがん組織も完全に退縮しました。つまり遠隔効果が認められました。



温熱療法を実施しないラットの28日後



温熱療法を実施したラットの28日後

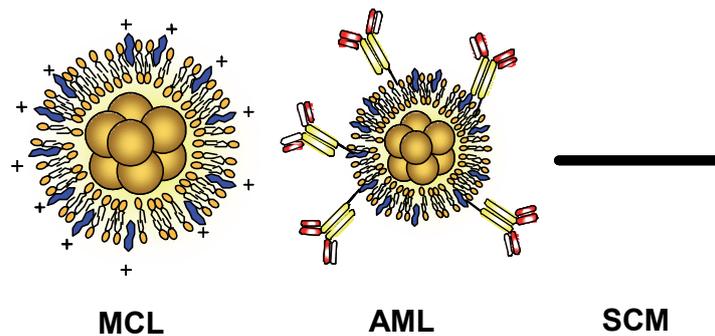
図3 温熱療法による免疫活性の誘導効果
左大腿部のがん組織にのみ磁性微粒子を注射し、温熱治療をすると、免疫活性が高まり、右大腿部のがん組織も完全に退縮した。

もしがん組織が転移しなければ、原発がん組織を手術などで除去すれば、それで患者は助かるわけです。原発がん組織がある程度大きくなって診断できるようになったときには、既に転移していることが多いことが、がんの治療を難しくしている一番の問題点です。転移しているがん組織を退縮できる治療法の開発が待たれており、私が開発した方法は、原理的には遠隔効果が認められる方法です。

3. マグネタイト微粒子を用いた加温素材の開発

交番磁界中でヒステリシス損失により発熱する素材としてはどのような組成の磁性体でもよいわけです。強磁性体にはニッケルやコバルト、さらには人体にはほとんど馴染みが無い金属などが含まれていることがあります。人体に使用することを考えて、私は毒性がないと考えられるマグネタイト(Fe_3O_4)を選びました。

マグネタイト微粒子をがん組織に選択的に集めて、がん組織の選択的加温をするために、私はマグネタイトを発熱体とする三つの素材を開発しました(図4)。一つ目の素材としては、がん細胞に対する特異性が高いモノクローナル抗体が開発されている場合に利用するものです。電荷を持たない組成のリポソームでマグネタイト微粒子を包埋し、リポソームの表面にモノクローナル抗体を共有結合で固定化します。この素



**図4 マグネタイト微粒子を発熱体とする
三つの素材**

材(AML)は静脈注射による投与が可能であり、マウスを用いた実験で投与量の約6割ががん組織に集積しました。

二つ目の素材として、正電荷脂質を含む脂質からなるリポソームでマグネタイト微粒子を包埋することで、正電荷脂質包埋型マグネトリポソーム(MCL)を開発しました。このMCLの場合にはがん組織に注射する必要があります。通常は、細胞は負に帯電していますから、がん組織に注射することによって静電的な相互作用によって約6割が注射部位に留まります。

三つ目の素材として、マグネタイト微粒子をカルボキシメチルセルロースのような接着剤で固めて針状に成形した針状成形マグネタイト(SCM)を開発しました。このSCMはカテーテルを使用してがん組織に直接注射することが可能です。マグネタイト微粒子の濃度が高いために、脳のように血流が速い部位でも望みの温度に加温することが出来ます。温熱療法を行うと、マグネタイト微粒子は注入部位でバラバラになり、次第に肝臓に移行してから排出されます。

私は化学工学の中では比較的化学よりの分野で勉強してきましたし、生物化学工学の知識も応用して、これらの素材の開発は比較的順調に進みました。

4. マグネタイト微粒子を用いたがんの温熱免疫療法

これまでAMLやSCMを用いた温熱療法の研究も行いましたが、主としてMCLを

用いた研究をしました。現在までに様々な動物種（マウス、ラット、ハムスター、ウサギ）やがん種（脳腫瘍、皮膚がん、舌がん、乳がん、腎細胞がん、骨肉腫）で腫瘍の退縮に成功しています。

がん細胞に対する薬剤を使用し続けると、やがてその薬剤に抵抗性のがん細胞が出現してきて、その薬剤は使用できなくなるという問題点があります。しかし、熱という物理的な因子に対しては、43℃以上の温度に対する抵抗性のがん細胞は出現しないので、原理的には全ての固形腫瘍に応用できる方法です。

温熱療法の長所は、繰り返し実施しても悪影響はなく、繰り返し実施することによってがん組織を完全に退縮できることです。抗がん剤に関する研究論文で、対照となる無治療群のがん組織のサイズと比較して治療群のがん組織のサイズが大きくなりにくい、という結果が報告され、がんに効く薬と称されることがあります。患者の延命効果が認められる、という点では意味があるといえますが、完全治癒というわけではありません。これに対して、温熱療法を繰り返すことによってがん組織の完全退縮が可能となります。例えば、身長 90 mm のマウスに乳がん細胞を接種し、腫瘍サイズが 15 mm の大ききになった段階で温熱療法を繰り返した実験結果を図 5 に示しました。温熱療法を実施した回数は異なりますが、実験した 5 匹のマウス全部のがん組織が完全に退縮しました。また、マウス遺伝性メラノーマが自然発症する場合も同様の結果が得られました。



図 5 マウスの乳がん皮下モデル
治療前のがん組織サイズは 15 mm

興味深いことに、**MCL** を用いて温熱療法を行うことによって、抗腫瘍免疫が強く賦活されることを見出しました。この温熱療法におけるがん免疫の賦活について、がん組織をラットの両体側に移植する動物実験で実証しました。図3に示すように、両体側の T-9 ラットグリオーマ皮下腫瘍のうち、左側のがん組織にだけ **MCL** を注入して交番磁界を照射したところ、**MCL** を注入した左側のがん組織は 44℃まで温度が上昇しました。一方、**MCL** が注入されていない右側のがん組織や直腸は温度がほとんど上昇しませんでした。しかし、このモデルで、**MCL** を用いた温熱療法を行った 28 日後には、温度上昇があった左側のがん組織だけでなく、温度上昇が観察されなかった右側のがん組織まで完全に退縮しました。また、温熱療法後のがん組織内にキラーT細胞、ヘルパーT細胞、およびナチュラルキラー（NK）細胞が集積している様子が観察されました。さらに、脾臓を用いた免疫細胞による細胞障害活性測定を行ったところ、T-9 細胞に特異的な全身性の抗腫瘍免疫が活性化していることがわかりました。温熱療法によってがん細胞に特有の免疫活性が強く向上することを強調できるように、私は温熱免疫療法と呼ぶこととしました。本治療法は、がん組織だけを加温する局所的な温熱療法であるにもかかわらず、直接加温されない全身のがん（転移がんを含む）に対しても免疫賦活によって治療効果を示すといった、がん治療の理想を実現可能にする治療法です。しかし、どんながん細胞でもこのような効果が認められるわけではありませんから、腫瘍免疫に対するさらなる検討が必要でもあります。

この免疫賦活メカニズムを解明することは、私が開発した温熱免疫療法の従来のがん治療法に対する優位性を示すことができるだけでなく、そのメカニズムを応用した新しい観点のがん治療法の開発につながります。そこで、マグネタイト微粒子を用いた温熱療法における免疫賦活のメカニズムについて、どのようにしてがん細胞が抗原として免疫細胞に認識されるかを **HSP** に着目して詳細な研究を行いました。しかし、本書の読者は免疫学をご存じないでしょうから、次節にその要点だけをまとめました。分かりやすく書きすぎたために、厳密さに欠ける書き方となりましたが、ご容赦下さ

い。皆様の身近な方が不幸にもがんと診断された場合には、ぜひ免疫学をきちんと勉強して、最適な治療法を自分で理解し、決断するようにして下さい。化学工学を勉強した私でも必要に迫られて免疫学を勉強しました。非常に複雑な部分もありますが、化学工学の方がより複雑だ、と思います。

5. 温熱療法によるがん細胞特有の免疫活性の向上メカニズム

HSP は熱ショックタンパク質という名が示す通り、熱をはじめとするストレスで細胞内発現が誘導されるタンパク質です。細胞内の HSP 発現はストレスによって変性しかけたタンパク質を修復する働きがあることが知られていますから、温熱療法によってがん細胞の死滅を抑制する、つまり、温熱療法においては治療効果を妨げるものと考えられてきました。温熱療法はがん組織を何回でも加温する物理的な治療法ですが、温熱耐性が引き起こされるという理由から、従来の温熱療法では HSP 発現が消失するまで次の温熱療法を行わないという治療方針でした。従来の温熱療法では、がん組織のみならず正常組織も加温されますから、患者の負担を考慮して 42℃までしか

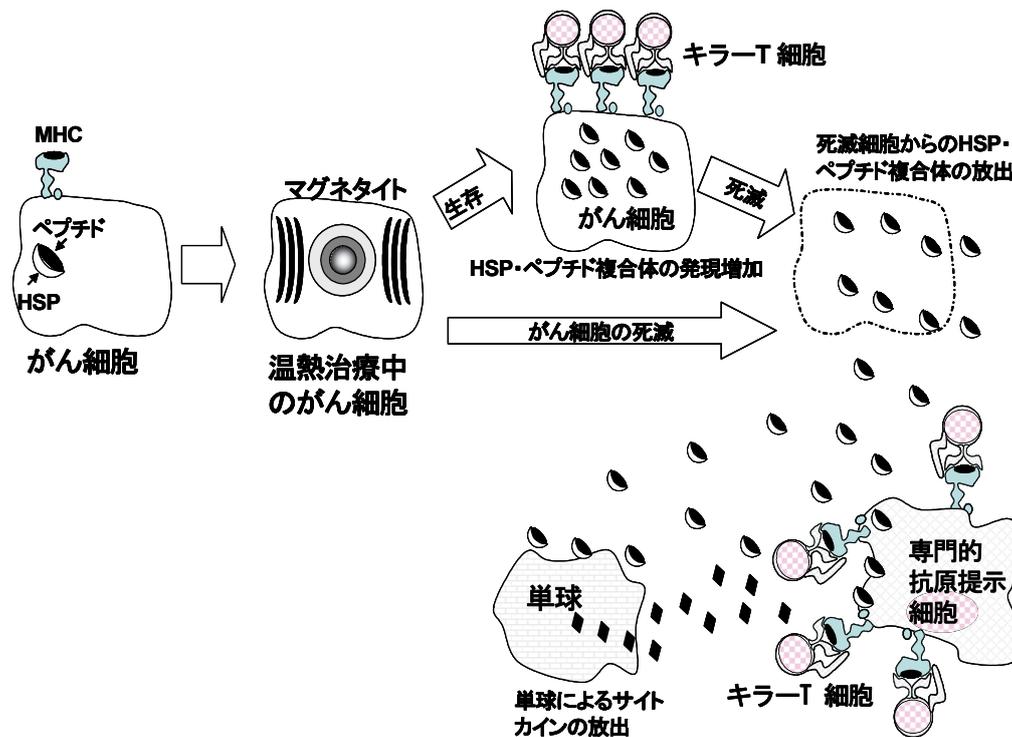


図6 温熱治療によるがん免疫活性の向上メカニズム

加温されませんでした。しかし、この程度の加温では細胞は余り死滅しませんから、死滅を抑制する HSP の生成はかえって邪魔者でした。これに対して、私が開発した温熱療法では、がん組織だけを 46℃程度に加温できますから、がん細胞を確実に死滅させることができ、生成する HSP は良い役割を果たしてくれて、**図 6** に示しますように、がん細胞特有の免疫活性が顕著に高められます。

最初に、がん細胞が加温によって死滅しない程度の加温状況を考えてみましょう。がん細胞内では HSP が生成します。細胞内における HSP の腫瘍免疫における役割については、(1)免疫プロテアソーム複合体によって切り出されたがん細胞に特有の抗原ペプチドは、細胞質内で HSP と会合します。この HSP・抗原ペプチド複合体は細胞の小胞体内に運搬されます。(2) 小胞体内で抗原ペプチドは別のタンパク質に受け渡され、最終的に抗原ペプチドの情報をがん細胞の表面に提示します。このようになったがん細胞は免疫担当細胞（特にキラーT 細胞）に攻撃されやすくなります。言い換えれば、がん細胞は自分が異常ながん細胞であることをキラーT 細胞に認識させないように忍者になりきっていましたが、加温によって覆面が剥がされてキラーT 細胞が攻撃するようになってしまいます。

ここで注目されることは、HSP・抗原ペプチド複合体はがんワクチンとして利用できる可能性がある点です。これまで、多種・多様ながん抗原ペプチドが同定されてきましたが、一種類のペプチド抗原によるワクチン投与は、治療効果がほとんど認められません。一方、私が開発した温熱療法では、多様な HSP・抗原ペプチド複合体が患者さんのがん組織内で大量に生成します。つまり、患者さんのがん組織そのもので作られる多様な HSP・抗原ペプチド複合体ワクチンは患者さん個人に合わせたがんワクチンとなります。

つぎに、がん細胞が熱で死滅する場合を考えてみましょう。温熱療法によって HSP 発現が増強し、さらになん細胞が熱で死滅することによって、細胞内から HSP・抗原ペプチド複合体が大量に放出されます。この複合体が樹状細胞等の専門的抗原提示細

胞に貪食され、抗原ペプチドの情報は抗原提示細胞の表面に提示されます。ここで、専門的抗原提示細胞である樹状細胞は、がん細胞とは比較にならないほど強力な抗原提示能を示します。そして、キラーT細胞は抗原ペプチドの情報を受け取り、がん細胞を特異的に認識し、攻撃するようになります。

まとめますと、図6に示したように、温熱療法においてHSP発現が増強し、がん細胞の細胞表面あるいは抗原提示細胞の表面にがん細胞の情報である抗原ペプチドが提示されます。最後に、キラーT細胞が抗原ペプチドの情報を受け取り、がん細胞を特異的に認識し、攻撃するようになります。

HSPを介した免疫賦活メカニズムを基にして、さらに温熱免疫療法の免疫賦活能を高めるための新しい治療方法の開発も研究しました。具体的には、マグネタイト微粒子を用いた温熱療法との組み合わせとして、IL-2やGM-CSFといったサイトカインとの併用療法、温熱誘導型プロモーターを用いたTNF- α 遺伝子治療との併用、HSP70タンパク質の腫瘍局所投与との併用療法、HSP70遺伝子治療との併用療法、樹上細胞との併用療法、などです。マグネタイト微粒子を用いた温熱療法だけでも十分がん組織を退縮させることが可能ですが、これらの組み合わせ方法も実際の治療法として役立つものと考えられます。

6. AMLを使用した腎細胞がんの温熱療法

図4に示しました素材で、MCLの場合、その安全性が確認されますと、がん組織に局所注射しなければなりません、原理的には全ての固形腫瘍に適用可能となります。そのため、この治療法を企業化することを主目的とするのであれば、MCLの利用を優先して検討すべきでしょう。

マグネタイトはMRIの造影剤ともなりますから、通常のMRIでは小さいために診断しにくいがん組織に対しても、マグネタイトが集積していれば診断が極めて容易になります。この点で、AMLは転移腫瘍にも集積しますから、AMLは転移腫瘍の診断

も容易となります。つまり、診断と治療が同時に行える素材として注目されます。しかし、がんに対するモノクローナル抗体が開発されていることが必須条件です。最近のバイオ技術の進歩により、優れたモノクローナル抗体作成技術が開発されたので、それを利用すれば多くのがんに対して利用できる **AML** が開発できるでしょう。このような考えに立って、先ず **AML** の利用を検討しました。ただし、抗体が別のものになれば、**AML** の調製方法は同じですが、安全性を最初から確認することが必要となり、そのためにかかなりの経費が必要となる点は欠点ともいえましょう。この辺りが、研究と開発の違いであり、判断に苦しむところでもあります。現在でもどちらを先に開発した方がよかったのか、まだ迷いがあります。

ヒト腎細胞がんには **MN** 抗原という特有の目印となるタンパク質が細胞膜に提示されています。バイオ技術を応用して、この **MN** 抗原に対する遺伝子が取得できます。遺伝子組換え技術によりこの遺伝子をマウスの腎細胞がんを導入してやりますと、**MN** 抗原を細胞膜に提示させたマウスの腎細胞がんを作ることができます。この細胞をマウスの片方の腎臓に注射すれば、10 日後にはマウスの腎細胞がんモデルができます。ヒトの腎細胞がんを直接マウスに注射してもがん組織にはなりませんから、

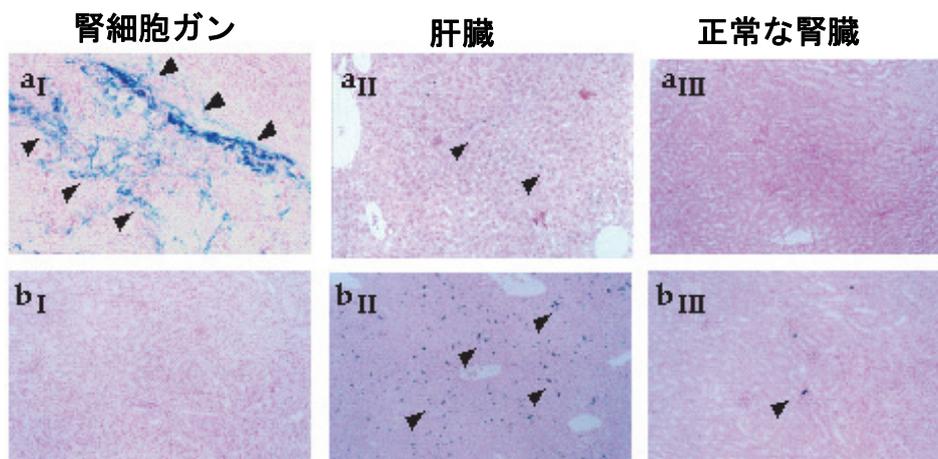


図7 MN抗原に対するモノクローナル抗体を結合させたAMLを投与したマウスモデル(上段、黒い矢印で示した無数の点が鉄の存在を示す)。下段は抗体を結合させていないマグネトリポソームの投与結果

このような面倒な作業をする必要があるのです。私は生物化学工学を勉強しましたから、このような作業は全く苦になりません。

次に、別のバイオ技術を応用して、MN 抗原に対するモノクローナル抗体を作ります。最後に、この抗体を結合させた AML を調製しました。この AML をマウスの腎細胞がんモデルに血中投与しますと、図 7 に示しますようにがん組織だけにマグネタイト微粒子が集積（投与量の約 6 割）していました。抗体が結合していないマグネトリポソームではこのような集積は全く認められません。交番磁界を照射すると、このマウスの腎細胞がんモデルにおいて温熱治療の効果がはっきり認められました。

7. AML を用いるがんトランスレーショナル・リサーチ

上記の研究成果に基づいて、信州大学医学部皮膚科斎田俊明教授および名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科今井常夫講師と共に私が代表となって平成 16 年度の文部科学省がんトランスレーショナル・リサーチ事業に応募したところ、幸いにも採択され、進行期のメラノーマと再発乳がんを対象とした臨床研究を開始しました。

トランスレーショナル・リサーチの意味は、大学で開発された研究成果を大学で臨床応用する、という意味です。これまでは、製薬企業などが開発した成果を大学医学部などとタイアップして臨床応用を目指すだけのルートしかありませんでした。タイミングよくこのような研究費を文部科学省が設定してくれて、ラッキーでした。しかし、採択されてからが、私にとってはイバラの道でもありました。私は確かに化学工学科を卒業しましたが、実務経験は全く無く、開発業務が研究とは全く別物であることの認識がそんなに強くありませんでした。特に私の場合には医療分野ですから、何もかも初めての体験となりました。もちろん経費が潤沢であれば、医療分野の開発経験者を雇って応援してもらえばよいのですが、それは不可能でした。走りながら開発スケジュールを考え、研究も行いつつ、共同研究者の医学部の先生方とも協調しながら進めていくのは大変でした。開発に関して、私も素人、共同研究者の医学部の先生方も

素人で（医学部教官は基礎的な医学の知識と治療の専門家ですが、薬事法から逸脱しないように新しい医療方法を開発することに関しては素人です）、最初は何をどうすればよいのか、わからないことだらけでした。一方、比較的簡単に実施出来た部分もありました。例えば、発熱部位の温度推定は、熱に関する収支式を解けばよいわけで、この収支式は偏微分方程式となりますが、有限要素法によりコンピュータで解けばよいので、学生のとくに伝熱理論をイヤというほど勉強させられた時と比較して難しくはありませんでした。また、生物化学工学を勉強してきた私にとって、微生物汚染が無いクリーンな発熱素材の調製方法の開発と、無菌であり、薬事法に叶っていることを担保するための検査方法の開発もそんなに難しいことではありませんでした。

皮膚がんの中でも悪性度が高いのがメラノーマです。メラノーマに対しては多くの目印タンパク質である抗原が明らかになっています。米国 Roswell Park Cancer Institute 免疫学部門主任の Ferrone 教授は高分子量メラノーマ関連抗原（MAA）に対する抗体を開発し、臨床研究もしていましたので、彼から供与される抗体（225.28 抗体）を使用することとしました。この抗体を結合させた AML を MML と略称します。また、乳がんに対しては、Her2 という目印タンパク質を発現している乳がん細胞があります。これに対する抗体であるハーセプチンが臨床的に使用されていますから、ハーセプチンを結合させた AML を HML と略称します。当然、Her2 を発現している乳がんを対象とします。

7. 1 MML を用いる進行期メラノーマの温熱免疫治療

メラノーマは先ず手や足の末端に発生することが多く、所属リンパ節の生検や郭清の後に原発部位との間に皮膚・皮下の再発が多発し、それが顕著な場合には一肢がほぼメラノーマ細胞により置換されるという悲惨な状態が起きます。これらの表在性の多発再発病巣に対する効果的かつ侵襲の少ない新しい治療法の開発が強く望まれています。

信州大学医学部皮膚科斎田俊明教授は日本を代表するメラノーマ治療の専門家で

す。斎田教授をはじめとする研究グループはMAA抗原を認識する3種類のヒトメラノーマ細胞株を移植したヌードマウスの実験系を用いてMMLの腫瘍内投与と交番磁界照射による局所温熱療法を行い、その治療効果を確認しました。また、MMLの投与量や注入方法、交番磁場照射による局所温度など、第一相臨床試験の治療プロトコル策定に必要なデータを得ました。さらに、ヒトメラノーマ細胞移植ヌードマウスを用いてMMLの腫瘍内投与後の臓器分布に関する検討を行い、MMLは投与48時間後にも腫瘍内に貯留していること、肝臓、脾臓、肺などの主要な臓器にはほとんど蓄積していないことを確認しました。

これらの前臨床試験の結果をもとに、MML局注後30分後、24時間後、48時間後の3回それぞれ30分間交番磁場を照射し、腫瘍表面温度を46°Cに加温するという臨床試験のための最終的条件を決定しました。外部の専門機関に委託して、MMLの安全性試験と薬物動態学的試験も行いました。さらに、MMLのGMP (Good Manufacturing Practice) 準拠基準における製剤化と院内製剤化手順の作成、臨床試験関連文書（臨床試験プロトコル、製剤概要書、交番磁界照射装置概要書、説明同意文書、症例報告書、有害事象対応マニュアルなど）の作成、臨床用交番磁界照射装置の

③ 総合12版 2007年(平成19)

温めて皮膚がん消滅

信州大(長野県松本市)と中部大(愛知県春日井市)などの共同研究グループは、九日、皮膚がんの一種で転移の早い悪性黒色腫(メラノーマ)の細胞を温め、消滅させる温熱療法を臨床試験し、信州大の腫瘍研究を始めて、患者への臨床研究を始めたことを発表した。同大によると、正常な細胞を温めずに、がん細胞だけを加温し消滅させる

信州、中部大グループ

治療法は世界初という。開発したのは、信大医学部の斎田俊明教授と中部大医学部の生物学者の小林隆教授らのグループ。メラノーマは転移が速く、再発の恐れが非常に高いことから、治療法の開発を、四年ほど前から試みてきた。

古くからがんの治療として知られる温熱療法に注目し、酸化鉄の微粒子を直接がん細胞に注入し、磁場発生装置を使って磁場をかけ、周囲の細胞を温める。信州大の斎田教授は「すべてのがんに適用できる」と期待を込めていた。

今回の臨床試験では、関東の男性患者(60)の右足の転移した微粒子を注入し、三日間、四六度(三十分間)温める治療を試みる。信州大の斎田教授は「すべてのがんに適用できる」と期待を込めていた。

世界初の療法臨床研究へ



図8 名古屋大学に設置された交番磁場照射装置(右) 凍結乾燥し、アンプルに入っているHML(中)、信州大学での初めての臨床試験を報道する平成19年10月30日の中日新聞記事(左)

設置を行いました。この温熱療法に使用する患者さん用の MML は中部大学内に設置したクリーン度の高い部屋で調製しました。これらの準備をしてから、平成 19 年 1 月末に進行期メラノーマを対象とした MML の転移腫瘍内投与による局所温熱免疫療法の第 1 相＋早期第 II 相臨床試験を信州大学医学部医倫理委員会先端医療専門小委員会に申請しました。

外部の専門機関に委託して、MML の安全性試験を行ってもらうに当たり、実験室的スケールでは大量の MML をクリーンな形で調製することはかなりの労力が必要なことでした。研究とは全く異質の作業は大変でしたが、化学工学を勉強し、少しは開発ということも勉強していましたので、「がんばろう！！」と考えて、乗り切ることができました。また、委員会に提出する書類の作成にはほとんどお手本が無く、どんな項目について、どんなことを調べて記述すればよいのか、最初は全くわかりませんでした。私が開発した素材自体は薬ではありませんから、注射しただけでは何の効果もありません。交番磁界を照射することによって発熱する素材です。薬であれば、投与するとある程度の害が認められる限界投与量があります。しかし、私が開発した方法の場合、充分加温できる以上の投与量は不要です。限界投与量はこれよりはるかに高い値であり、通常の薬の概念とは異なっています。薬でもないし、装置でもないのです。この素材の安全性に関して、誰に尋ねても明解な答は得られませんでした。私も医学部の共同研究者である医師達も、それぞれの分野の基礎研究と診療のベテランではあっても、これまでの概念とは異なる素材に関する安全性の担保方法の策定と書類作成業務は全くの素人でした。研究とは違う開発業務を行うことは、最初は苦痛でしたが、段々と慣れてきました。幸いにも、平成 19 年 9 月に委員会の承認が得られ、同年 10 月 30 日に初めての臨床試験が行われました(図 8)。現在、経過観察中ですが、経過は順調です。

7. 2 HML を用いる再発乳がんに対する温熱免疫治療

乳がんに対しては多くの治療法が開発され、それなりの治療効果が認められていま

す。しかし、乳がんにおける皮膚・皮下組織の再発に対する化学療法や放射線療法の効果は限られています。皮膚・皮下再発からがん死に至る経過は一般に比較的長期にわたり、数年間に及ぶことも稀ではないので、その間の患者の QOL は著しく損なわれます。そのため皮膚再発巣のコントロールは課題であり、全身治療と並行しながら侵襲の少ない局所治療を行うことが必要です。名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科今井常夫講師をはじめとする研究グループは、HML を用いる再発乳がんに対する温熱免疫治療の臨床試験を目指して研究を開始しました。

信州大学と同様に、外部委託によって HML の安全性試験と薬物動態学的試験を完了しました。さらに、信州大学と類似の準備作業を行いました。大学が異なれば微妙に作業内容も異なりました。平成 19 年 1 月末に再発乳がんを対象とした HML の腫瘍内投与による局所温熱免疫療法の第 1 相＋早期第 II 相臨床試験を名古屋大学医学部倫理委員会に申請しました。同年 9 月に倫理委員会の承認が得られ、現在臨床試験を実施するための準備中です。

このように臨床試験に向けての諸作業が着実に行われましたが、交番磁界照射装置の完成の遅れなどの理由により、文部科学省がんトランスレーショナル・リサーチ事業の中間評価委員会では後期 2 年間の研究継続が認められませんでした。現在は自己資金での臨床試験が行われています。これまで、大変多くの研究者が薬の開発に関わってきました。しかし、熱という観点でがん治療を開発してきた研究者はそんなに多くはありません。逆の見方をすれば、新規開発の余地は大変広いといえましょう。67 歳にしてはじめて面白い鉤脈を探し当てた気持ちで、基礎研究と開発業務にいそしんでいます。

謝 辞

これらの研究は、名古屋大学工学研究科において新海政重助手、井藤彰助手(現 九大工学研究院准教授)、本多裕之助教授(現 名大教授)および多くの大学院学生諸君に

よって行われたものであり、感謝します。また、現在も中部大学応用生物学部で研究と開発をしており、それに関わっている学生諸君に感謝します。

参考文献 (代表的なレビューだけを示しました)

- 1) Ito, A., H. Honda and T. Kobayashi : Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression, *Cancer Immunology Immunotherapy*, 55, 320-328 (2006)
- 2) Ito, A., M. Shinkai, H. Honda and T. Kobayashi : Medical application of functionalized magnetic nanoparticles, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100, 1-11 (2005)
- 3) Ito, A., T. Kobayashi and H. Honda : A mechanism of antitumor immunity induced by hyperthermia, *Japanese Journal of Hyperthermic Oncology*, 21, 1-19(2005)

なお、がんの免疫学に関しては、以下の書籍が専門的ではありますが、きちんと勉強するには最適です。私は何度も何度も読みかえし、非常に参考になりました。

藤原大美、腫瘍免疫学、第2版、中外医学社 (2003)