

## 原 著

## 局所温熱療法のためのマグネトリポソームの発熱特性

新 海 政 重<sup>1)</sup> 松 井 正 顕<sup>2)</sup> 小 林 猛<sup>1)\*</sup>

1)名古屋大学工学部生物機能工学科

2)名古屋大学工学部材料機能工学科

**要 旨：**ドラッグデリバリー技術を応用し、細胞レベルでの加熱を目的とした磁性微粒子であるマグネトリポソームを開発し、その発熱特性について検討した。マグネトリポソームはマグネタイト微粒子にリン脂質二重膜を被覆して調製した。このマグネトリポソームは交番磁場中で発熱し、その発熱特性は微粒子の粒径に依存し、平均粒径約 40nm の場合に最大の発熱量を示した。また、このマグネトリポソームを適用した温熱療法に対するシミュレーションも行った。シミュレーションは癌組織周りの血流を考慮した同心円状モデルによって行った。直径 6 cm の癌組織を 42℃ 以上に保つためには組織 1 m<sup>3</sup> 当り 200kW の熱量が必要であった。これを磁界 22.8kA/m (286 Oe)、周波数 240kHz の条件でマグネトリポソームが目的の癌組織に 0.74mg/cm<sup>3</sup>-組織<sub>組織</sub>吸着していることに相当する。

**キーワード：**局所温熱療法, 磁性微粒子, 強磁性体インプラント, 医用材料

## I. 目 的

本研究では磁性微粒子を使った誘導加温法をとりあげ、微粒子磁性体の特性およびこれを使ったハイパーサーミアにおけるシミュレーションについて検討した。従来、磁性体を使った誘導加温法では体内に磁性針を埋め込み、針を発熱させている<sup>1)</sup>が、伝導伝熱による加熱のため、ある部分を均一に加熱するためには、針の間隔を詰めて多数埋め込まねばならず、身体に対する侵襲の度合は大きくなる。また埋め込んだ位置がずれるという問題も報告されている<sup>2)</sup>。また、この治療法の欠点は患部が正確にわかっていなければならないことである。誘導加温法の発熱体としては、理想

的には微粒子状で癌組織に特異的かつ均一に分散するような素材がよい。そこで我々は酸化鉄超微粒子を発熱体として用いることとした。酸化鉄超微粒子を用いるアイデアは Gilchrist ら<sup>3)</sup>により提案されているが、ハイパーサーミアに関する初期の研究であり、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 粉を癌組織に注入するだけで、磁性粉を注入する位置の把握と磁性粉を癌組織周辺にとどめて置くアイデアがなかった。我々はマグネタイト微粒子をリン脂質で被覆し分散性を与え、これに癌細胞に対する特異性を与えるため抗体を固定化した<sup>4)</sup>。この磁性微粒子は磁気共鳴イメージング (MRI) を用いた癌の診断にも適用できると考えられ、診断・治療の統合が期待できる。そこで本研究ではこの磁性微粒子の発熱特性について検討した。また、このような方法を実際の温熱療法に応用するためには、発熱体の

1994年2月28日受付 1994年3月24日採用

\*連絡先：小林 猛

周囲の温度プロファイルを正確に推定し、制御する方法の確立が重要である。そこでそのための方策として非定常熱伝導方程式を用いたシミュレーションを行い、温度上昇の推算も合わせて検討した。

## II. 実験材料及び方法

### 1. 試薬

フォスファチジルコリン (PC) は卵黄レシチン (和光純薬製) を既存の方法<sup>5)</sup>により精製して用いた。フォスファチジルエタノールアミン (PE) は東京化成製を用いた。他の試薬は和光純薬製を用いた。

### 2. マグネタイト及びマグネトリポソームの調製

発熱体となる磁性微粒子には我々の開発した方法<sup>6)</sup>により調製したマグネタイトにリン脂質二重膜を被覆し、マグネタイトを核としたリポソームであるマグネトリポソーム<sup>4)</sup>を用いた。FeSO<sub>4</sub> 溶液に NaNO<sub>2</sub> 溶液を加え、次いで濃アンモニア水を激しく攪拌しながら加えた後、40℃で30分間熟成した。この際、亜硝酸の濃度を変えることで容易に粒径を変化できる<sup>6)</sup>。得られたマグネタイトの沈澱を25cm<sup>3</sup>のアンモニア水溶液 (1.4%) で2回洗浄後、100℃に加熱し、ラウリン酸を加えた。5分間よく混練した後、20cm<sup>3</sup>の水を加え凝集物を分散させ、磁性コロイドとした。マグネタイトに被覆するリン脂質膜は PC 20mg 及び PE 10mg (2 cm<sup>3</sup>のクロロホルム溶液) をナス型フラスコに入れ、ロータリーエバポレーターにより溶媒を除き、ナス型フラスコ内壁に作成した。作成したリン脂質膜から溶媒を完全に除去するため減圧デシケータ中に一晩放置した膜に、磁性コロイド (4 cm<sup>3</sup>, 正味マグネタイト 80mg) を加え、15℃で膜を膨潤させた。膨潤させた膜と磁性コロイドに10倍濃度の生理食塩水 (PBS) を加え塩濃度 (0.15 M NaCl) を調整した後、直ちに超音波処理を施し (30W, 40分, 5℃), マグネトリ

ポソームを得た。続いて、1000×g, 15分間の遠心分離を行い、凝集物を沈降除去し、さらに5000×g, 50分間の遠心分離を行ってマグネトリポソームを回収し、マグネタイト不含有ポソームを除去した。沈降回収したマグネトリポソームは PBS に分散し、4℃で保存した。このマグネトリポソームに、癌細胞に特異性を有するモノクローナル抗体を共有結合法で固定化することにより、目的とする癌組織にのみマグネトリポソームを送り込むことが可能となるが、マグネタイトの発熱特性には無関係であるので、本研究ではこの操作は行っていない。

マグネタイトの平均粒径は電子顕微鏡観察 (H-800, 日立製作所 (株), 日立) により、磁性コロイド及びマグネトリポソームの平均粒径は動的光散乱法 (DLS-700, 大塚電子 (株), 枚方) により測定した。

### 3. 発熱実験

本研究により作成された機能性磁性微粒子 (マグネトリポソーム) の交番磁場中での発熱特性を調べるため、マグネタイトの粒径による発熱量の変化を調べる実験を行った。磁性コロイド (水溶液) あるいはマグネトリポソーム (PBS 溶液) 1 cm<sup>3</sup> (正味マグネタイト濃度 5 mg/cm<sup>3</sup>) をプラスチック試験管 (内径 0.8cm) に入れ、断熱材を被覆して行った。この時、微粒子の溶液がコイルの中心になるように設置し、温度測定用プラチネル熱電対 (直径 0.1mm) (Engelhard 社 (New Jersey, USA) 製) を接点がサンプルの中心になるように挿入した。このように設置したサンプルを交番磁場中で加熱し、初期温度上昇量から発熱量を計算した。交番磁場の出力はトランジスタインバータ (富士電波工機, 大阪) を用い (周波数 240kHz, 最大出力 1.8kW)<sup>7)</sup>, コイルは最大中心磁場 22.8kA/m (286 Oe) (直径 8 cm の銅製中空水冷コイル, 巻数 7) のものを用いた。なお、今回調製したマグネタイトは平均粒径が 5, 10, 35 および 70 nm のものであるが、70 nm のマグネタ

イトは磁性コロイドにすることができなかったため、この粒径のマグネタイトの発熱量は測定できなかった。

4. 各種マグネタイトの磁化測定

各粒径のマグネタイトの磁化を測定し、得られた磁化曲線からヒステリシス損を計算し、マグネタイトの熱発生量を推算した。本研究で用いる磁性微粒子は液体中でマイクロに分散しているため、磁化測定においても同様な状態を保つ必要があると考えられる。そこで、内径1.5mm、長さ20mmのガラス管に、5 mg/cm<sup>3</sup> になるように磁性微粒子を分散させたワセリン0.028cm<sup>3</sup> を詰めて、試料振動型マグネトメーター (VSM-5, 東英工業(株), 東京) を用いて測定を行なった。平均粒径70 nm のマグネタイトは液体中に分散する磁性コロイドにすることはできず、前記の発熱実験を行うことができなかったが、参考のため測定した。また、比較のため市販の乾燥粉体マグネタイト (戸田工業(株), 東京) についても同様な処理を施し、測定を行った。

5. 発熱シミュレーション

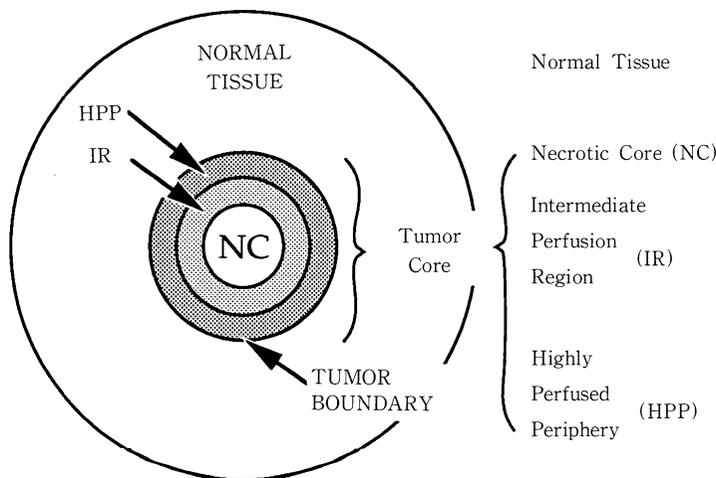
マグネトリポソームの発熱量、組織の代謝による発熱量及び血流を考慮した非定常熱伝導方程式は次式で表される<sup>8)</sup>。

$$\rho_i C_i \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = Q_b(r, t) + Q_m(r, t) + \Delta(k_i \Delta T) - w_b C_b (T - T_b) \tag{1}$$

ただし、 $T(r, t)$ : 組織の温度 (°C),  $\rho_i$ : 組織の

Table 1 Values for tissues in hyperthermia simulation

$\rho_t$	=1000	kg/m <sup>3</sup>
$c_t$	=3852	J/kg/°C
$c_b$	=4185	J/kg/°C
$Q_m$	=1000	W/m <sup>3</sup>
$k_t$	=0.48	W/m/°C
$w_b$	=0.17 (Fat)	kg/m <sup>3</sup> /s
	0.28 (Skin)	
	0.48 (Muscle)	
	8.6 (Brain)	
$T_b$	=37.0	°C



37°C BOUNDARY CONDITION ON PERIMETER

Fig. 1 Concentric spherical tumor perfusion model. Magnetiliposomes are assumed to be adsorbed to IR and HPP since there is no blood flow in NC and there is no targeting ability to normal tissue.

(J/kg/°C),  $Q_p$ : マグネトリポソームにより発熱量 ( $W/m^3$ ),  $Q_m$ : 代謝による発熱量 ( $W/m^3$ ),  $k_t$ : 組織の熱伝導度 ( $W/m/°C$ ),  $W_b$ : 単位体積当りの血流量 ( $kg/m^3/s$ ),  $t$ : 時間 (s),  $T_b$ : 血液の温度 (°C) である. 右辺第一項でマグネトリポソームによる発熱を考慮し, 第四項により血液によって奪われる熱量を考慮した.

ここでは, Table 1 に示す条件<sup>9)</sup>によりこの式を Crank-Nicolson の陰解法<sup>10)</sup>を用いて数値的に解き, 任意の時刻における生体内温度分布を求めた. 本法は針状のインプラントと異なり, 発熱部は癌組織のみ均一に発熱させることができると考えられる. よって今回は簡単化のため Fig. 1 示す球状の一次元モデル<sup>9)</sup>とした. このモデルは腫瘍周りの血流状態を示すモデルであり, 腫瘍部の血流を壊死部分 (Necrotic core; NC) (血流なし), その周りの中灌流部 (Intermediate perfusion region; IR) (正常組織の2分の1の血流) 及び高灌流部 (Highly perfused periphery; HPP) (正常組織と同等の血流量) と, 同心円上に分布すると仮定した. また, マグネトリポソームは IR 及び HPP のみに吸着すると仮定した. 血流値に関してはヒト脳組織部の血流値 ( $8.6kg/m^3/s$ ), ヒト筋肉部 ( $0.48kg/m^3/s$ ), ヒト皮膚部 ( $0.28kg/m^3/s$ ) 及びヒト脂肪部 ( $0.17kg/m^3/s$ ) を基本にし,  $0.2\sim 10kg/m^3/s$  で計算した<sup>9), 11)</sup>.

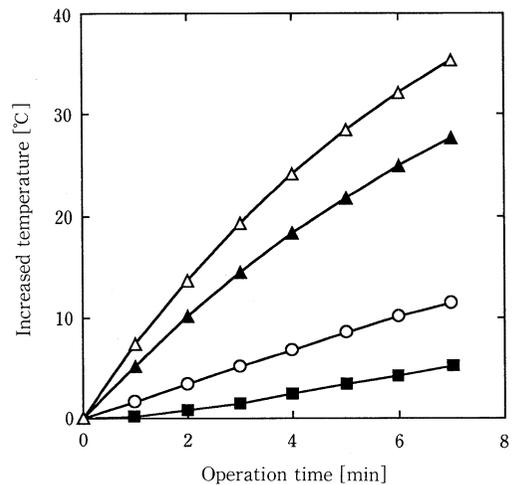
### Ⅲ. 結果 および 考察

#### 1. マグネトリポソームの交番磁場中での発熱

上記のような方法を実現するため, 先ず発熱体となる磁性微粒子の作成を行なった. 磁性微粒子には我々が開発した調製法によるマグネタイトを用いた. マグネタイトは一般に生体に対する毒性がないことが知られている. このマグネタイトをラウリン酸により蒸留水中に分散させて磁性コロイド調製した. 磁性コロイドは蒸留水中でのみ安定に分散し, 血液など塩を含む溶液中では凝集する. そこで, これにリン脂質二重膜を被覆するこ

とで分散安定性を付加したマグネトリポソームを調製した. 磁性コロイドおよびマグネトリポソームノ構造を電子顕微鏡観察により調べたところ, ラウリン酸で被覆されたマグネタイト微粒子が数十個凝集して核となって構成されていることが判った.

ハイパーサーミアに適したマグネトリポソームを作成するためにはその評価基準となる値が必要である. そこで, マグネトリポソームの発熱量をよ交番磁場発生装置 (トランジスタインバータ) を用い, 核となるマグネタイトの粒径を変えて実測した. また, 動じに磁性コロイドについても同様に発熱量を測定した. Fig. 2 は磁界  $22.8kA/m$  ( $286Oe$ ) で測定した磁性コロイドの発熱挙動である. 発熱量は核となるマグネタイト粒子の粒径により変化し, 粒径が大きいほど高い発熱量を示した. また, Table 2 の様に核となるマグネタイトの粒径が  $10nm$  あるいは  $35nm$  の時, 磁性コロイドの平均粒径はそれぞれ  $78.3nm$  及び  $78.9nm$  と, 核となるマグネタイトの粒径に依存しないが, 発熱量はそれぞれ  $69.1 W/g$  及び



**Fig. 2** Difference of temperature increase in average size of the core magnetites. Concentration of the core magnetite was  $5mg/cm^3$ . Symbols; ○: 5nm, ▲: 10 nm, △: 35nm, ■: water without magnetites

**Table 2** Average size and heat evolution rate of colloidal magnetite and magnetoliposome

core magnetite size <sup>1)</sup> [nm]	colloidal magnetite <sup>2)</sup>		magnetoliposome <sup>2)</sup>	
	average size [nm]	heat evolution rate <sup>3)</sup> [W/g]	average size [nm]	heat evolution rate <sup>3)</sup> [W/g]
5	60.2	21.3	142	—
10	78.3	69.2	94.1	76.9
35	78.9	135	89.4	124

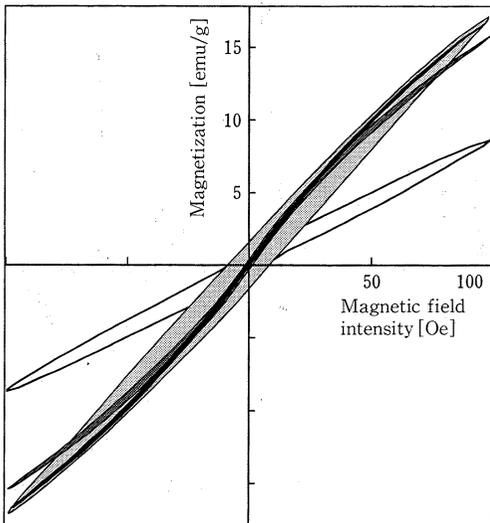
Average sizes were measured by 1) electron microscope observation or 2) DLS analysis  
 3) 22.8kA/m (286 Oe) of magnetic fields was applied to the colloidal magnetite and the magnetoliposomes.

135.0 W/g と核となるマグネタイトの粒径に依存した。この傾向はマグネトリポソームの場合でも同様であった。これらの結果から、発熱量は核となるマグネタイトの粒径に依存することが判った。そこで、マグネタイト微粒子のヒステリシス損失を測定し、発熱量との関連を考察した。

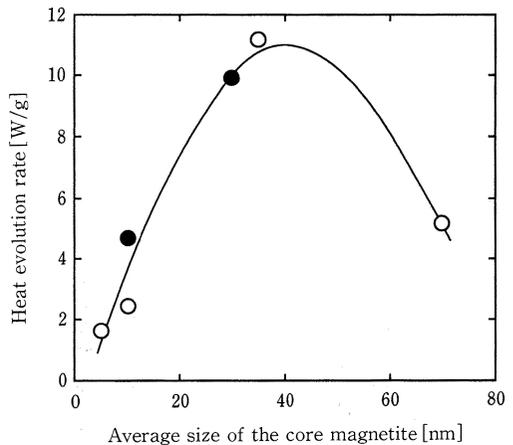
磁場中で発熱する原理は大きく二種類あり、一つは渦電流損、もう一つはヒステリシス損である。しかし、本研究で使用した磁性微粒子では、渦電

流損はほとんど無視できる<sup>7)</sup>ので、マグネトリポソームあるいはその核となるマグネタイトの磁化挙動がわかれば理論的に発熱特性がわかるはずである。ヒステリシス損は次式の様に周波数 $f$ とヒステリシスカーブの内部面積に比例する形で表される。

$$W = f \oint M dH \tag{2}$$



**Fig. 3** Hysteresis curves for various sizes of the core magnetites.  
 Symbols; ■ : 5nm, ▨ : 10nm, ▩ : 35nm and □ : 70nm



**Fig. 4** Heat evolution rates for various sizes of the core magnetite.  
 Heat evolution rate was calculated from hysteresis data of each size of the core magnetites on the conditions that 8.0 kA/m (100 Oe) of the magnetic field and 240 kHz of the frequency were applied.  
 Symbols; ○ : prepared by our method, ● : commercial grade

ここで、 $W$  : ヒステリシス損,  $f$  : 周波数,  $M$  : 磁化,  $H$  : 磁界の強さである. Fig. 3 は粒径を変えて測定したマグネタイト微粒子の磁界 8.0kA/m (100 Oe) でのヒステリシス曲線であるが, それらの曲線内部の面積 (ヒステリシス損失) からわかるように発熱量の粒径に対する依存性があると考えられる. この測定で得られたヒステリシス曲線を図積分し, 磁界 8.0 kA/m (100 Oe), 周波数 240kHz の時の発熱量を計算したところ, Fig. 4 の様になった. この図から判る様に発熱量はマグネタイトの平均粒径が約 40nm の時最大となり, 粒子径が 40nm を越えると発熱量は低下した. この理由として磁区の構造が単磁区から多磁区に変わることにより保磁力が低下するためと考えられる. この粒径依存性は市販のマグネタイトでも同様であり, 40nm までは発熱実験と同様な傾向を示した. よって, 発熱体の投与量

をできるだけ少量にして大きな発熱を得, かつ, 血中での分散性をよくするための粒径は 40nm が最適であると思われる.

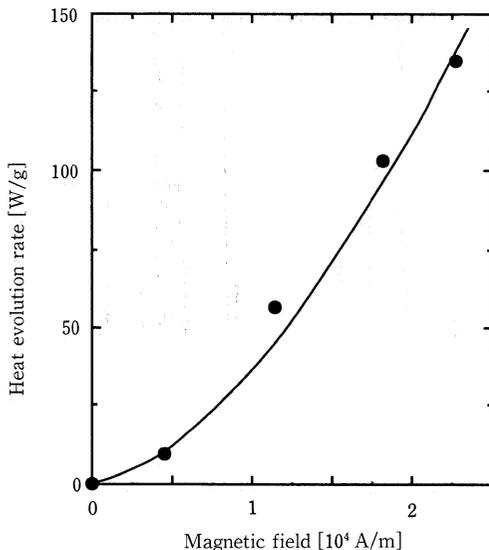
Fig. 5 はコイルの磁界の強さを変えて測定した磁性コロイドの発熱量である. 発熱量は次の (3) 式で表されるように磁界の強さの 1.6 乗にほぼ比例していた.

$$W_m = 1.47 \times 10^{-5} H^{1.6} \tag{3}$$

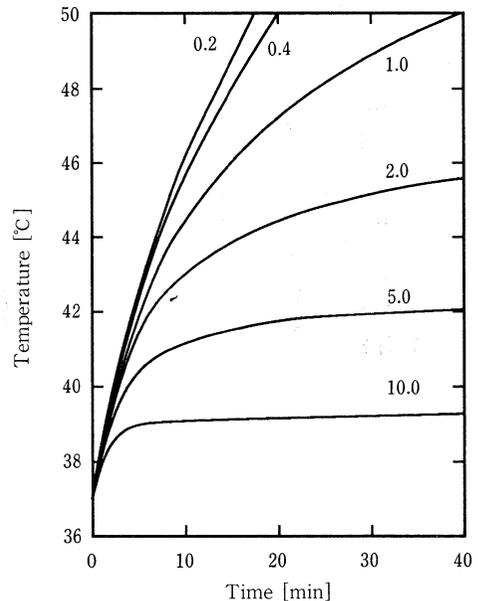
ここで  $W_m$  : マグネタイト質量当たりの発熱量 (W/g),  $H$  : 磁界の強さ (A/m) である. また, 係数は周波数 240kHz の時の値であり, 今後周波数に対する発熱量の変化を測定し, その周波数依存性について確認しなければならない.

## 2. コンピューターシミュレーション

交番磁場を使った発熱実験より得られた値を用いて, 癌治療のコンピューターシミュレーション



**Fig. 5** Effect of heat evolution rate on the magnetic field. Heat evolution rate was measured with the colloidal magnetite (the core magnetite 35 nm in size) under the condition of the frequency 240kHz. Symbols; ● : measured, — : calculated from eq (2)



**Fig. 6** Temperature increase between the IR and the HPP on hyperthermia simulation. It was assumed that  $100 \text{ kW/m}^3$ -tissue of heat evolution rate was applied. The numerical values in figure represent the blood flow rates, respectively.

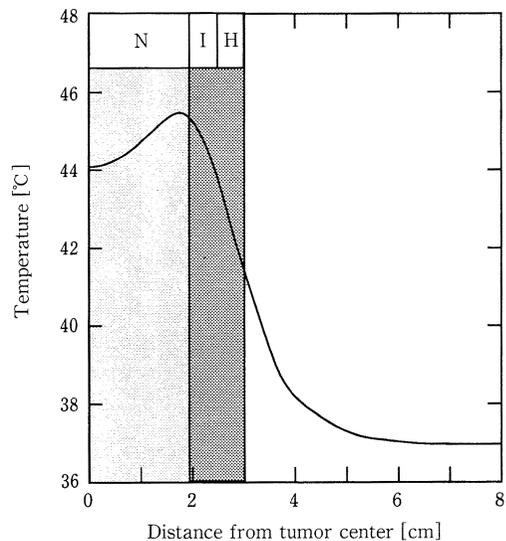
を二次元非定常熱伝導方程式を用いて行った。全身加温法では、正常な身体は血流により体温を一定に保つので加温域においては血流が速くなり、癌組織においては逆に遅くなるという複雑な現象がみられる<sup>12)</sup>。しかし、今回提案している局所加温法では、この様な生理機能をあまり考慮しなくてもよく、Fig. 1 に示した組織によってそれぞれ一定の血流量として発熱シミュレーションを行った。ただし、それでもなお加温に対して最も大きな影響を及ぼす因子は血流値であると言われており<sup>9)</sup>、本研究においても血流の影響を考慮した。

Fig. 6 は血流量を変えて行った、中灌流部 (HPP) 中間部組織の温度上昇シミュレーションの結果である。加熱条件は半径 3 cm の癌組織の IR 部及び HPP 部で 1 m<sup>3</sup> 当り 100kW の発熱があると仮定して行った。この発熱量は発熱実験より、癌組織 1 cm<sup>3</sup> の粒径 35nm のマグネタイトが 0.74mg 吸着し、磁界の強さ 22.8kA/m (286 Oe)、周波数 240kHz の出力で加熱したことに相当する。温度上昇はマグネタイトによる発熱と血流による冷却とのバランスによって、ある温度まで達するとはほぼ一定となる。このシミュレーションでは、血流量が 5.0kg/m<sup>3</sup>/s の時、組織温度は約 30 分後、42℃ 程度でほぼ一定となった。このようなマグネトリポソームによる発熱と血流による冷却のバランスを保つように出力の制御を行うことによって、癌組織は致死温度となりつつ正常組織の温度を過度に上昇させないことも可能となる。例えば、血流量が 2.0kg/m<sup>3</sup>/s より低い組織 (筋肉部など) では発熱量が冷却量を大きく上回り、20~40 分後には 50℃ 以上に達する。過度の加熱は正常組織の損傷につながるため、磁界の強さ、周波数を下げ、発熱を低下させるか、または交番磁場の照射制御をするなどシミュレーションによる適切な加熱方策の確立が必要である。2.0~5.0kg/m<sup>3</sup>/s 程度までの血流量を持つ腫瘍では、このバランスが大体保たれており、腫瘍全体を 42~46℃ 程度に保つことができる。しかし、

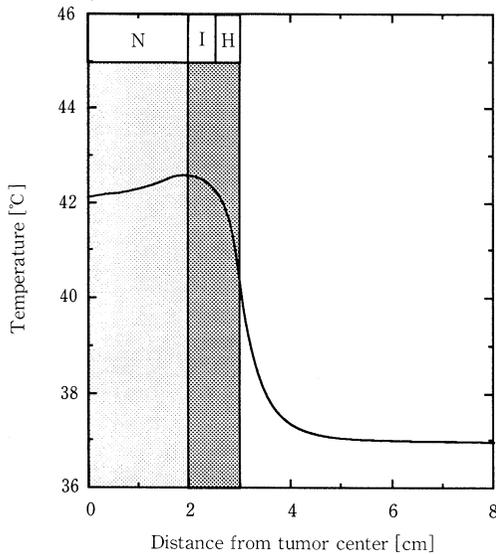
5.0kg/m<sup>3</sup>/s より高い血流量の組織 (脳組織など) では、血流による放熱が激しく、20 分以内に温度は一定となり、42℃ 以上に加熱することはできない。この場合、さらに高い磁界の強さ、周波数、あるいはマグネタイト吸着量を必要とする。

半径方向の温度分布のシミュレーションを Fig. 6 と同じ発熱条件で行った (Fig. 7)。このシミュレーションは血流量を 2.0kg/m<sup>3</sup>/s と仮定した時の加熱開始 40 分後の状態である。マグネトリポソームが吸着すると仮定した癌組織の IR 及び HPP 領域で 42~46℃ 程度に加温され、NC 領域においても血流がないため冷却されず、伝導伝熱によって 44~46℃ に加温されている。正常組織では癌組織辺縁以外はほとんど昇温しておらず、本法が局所加温法として成立することを示唆している。

Fig. 6 に示したシミュレーションの条件では 42℃ 以上に加熱することができなかった



**Fig. 7** Illustration of temperature distribution along the radius. it was assumed that 100kW/m<sup>3</sup>-tissue of heat evolution rate was applied to IR and HPP region and the blood flow rate was 2.0 kg/m<sup>3</sup>/s. N, I and H in the figure are NC, IR HPP, respectively (see Fig. 1).



**Fig. 8** Illustration of temperature distribution along the radius.

It was assumed that 200 kw/m<sup>3</sup>-tissue of heat evolution rate was applied to IR and HPP region and the blood flow rate was 8.0 kg/m<sup>3</sup>/s.

5.0kg/m<sup>3</sup>/s 以上の血流量を持つ組織で、どの程度の発熱量を必要とするかを見積もったところ、組織 1 m<sup>3</sup>当り 200kW の発熱量であった。この発熱量は、粒径 35nm のマグネタイトが癌組織 1 cm<sup>3</sup>あたり 1.4mg 吸着し、磁界の強さ 22.8kA/m (286Oe)、周波数 240kHz の出力で加熱したことに相当する。Fig. 8 はこの条件で行った半径方向の温度分布のシミュレーションであるが、癌組織が大体一様に加温されている。

我々はこれまで、in vitro 実験系において癌細胞にこのマグネトリポソームが特異的に取り込まれることを確認している。この取り込み実験は、本報で報告したマグネトリポソームにヒトグリオーマ細胞に特異的に吸着する抗体を固定化したものを使い、これを含む培地中で細胞を培養することによって行った。その結果、吸着及び取り込み量はマグネタイト量換算で細胞 1 個当り 2.5pg であった。生体内の細胞密度は約 5 × 10<sup>8</sup> cells/cm<sup>3</sup>-組織であるから、組織 1 cm<sup>3</sup>当りに吸着

するマグネトリポソーム量は約 1.3mg と見積もられる。今回行ったシミュレーションでは、半径 3 cm で、血流量が 5.0kg/m<sup>3</sup>/s までの癌組織を 42°C 以上に保つための必要マグネタイト量は 0.74mg である。よって、このマグネトリポソーム吸着量で癌組織を十分加温可能であり、むしろ磁界の強さか、周波数など出力を低く制御する必要がある。また、この取り込み量は、Fig. 8 で示したシミュレーション結果のように、血流量が 8.0kg/m<sup>3</sup>/s までの癌組織を 42°C 以上に加温することが可能なマグネトリポソーム量に匹敵する。

この様に、我々の開発したマグネトリポソームは局所温熱療法用の発熱体として妥当であると言える。

今後、NMR などを用いて癌組織に対するマグネトリポソーム吸着量と組織周りの発熱量の把握を行い、各病状に即した加熱方策（交番磁場の周波数及び磁界の強さなど）を検討したいと考えている。

### 文 献

- 1) Walker A. E. and C. V. Burton: Radiofrequency telethermocoagulation. J. Amer. Med. Ass. 197: 700-704, 1986.
- 2) Stauffer, R. Cetas, T. C. Fletcher et al. T. C.: Observations on the use of ferromagnetic implants for inducing hyperthermia, IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-31: 76-90, 1984.
- 3) Gilchrist, R. K. Shorey, W. D. Hanselman R. C. et al: Effects of electromagnetic heating on internal viscera: A preliminary to the treatment of human tumors. Ann. of Surg. 161: 890-896, 1968.
- 4) 新海政重, 鈴木基司, 小林 猛ほか: がん特異性マグネタイト微粒子の調製と温熱療法への利用の検討. 化学工学学会第56年会研究発表公演要旨集, 551, 1991.
- 5) Singleton, W. S. Gray, M. S. Brown, M. L. et al: Chromatographically homogeneous lecithin from egg phospholipids. J. Am. Oil Chem. Soc. 42: 53-56, 1965.
- 6) Shinkai, M. Honda, H. Kobayashi, T: Preparation of fine magentic particles and application for enzyme immobilization. Biocatlysis 5: 61-69, 1991.
- 7) Matsui, M. Shimizu, T., Kobayashi T.: Research on

- hyperthermia implant materials from a point of view of material science. Hyperthermic Oncology '86 in Japan.: 63-64, 1987.
- 8) Strohbehn J. W. and Roemer R. B.: A survey of computer simulations of hyperthermia treatments. IEEE Trans. Biomed. Eng. BEM-31: 136-149, 1984.
  - 9) Matloubieh, A. Y. Roemer, P. B. Cetus, T. C.: Numerical simulation of magnetic induction of tumors with ferromagnetic seed implants. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-31: 227-234, 1984.
  - 10) Crank J. and Nicolson P.: A Practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat conduction. Proc. Comb. Phil. Soc. 43: 50-67, 197
  - 11) Dickinson R. J.: An ultrasound system for local hyperthermia using scanned focused transducers. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-31: 120-125, 1984.
  - 12) Song, C. W. Lokshina, A. Rhee et al J. G.: Implication of blood flow in hyperthermic treatment of tumors. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-31: 9-16, 1984.
-

## Heat Properties of Magnetoliposomes for Local Hyperthermia

Masashige Shinkai<sup>1)</sup>, Masaaki Matsui<sup>2)</sup>  
and Takeshi Kobayashi<sup>1)</sup>

1) Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Nagoya University

2) Department of Material Science and Engineering, Faculty of Engineering,  
Nagoya University

### Summary:

The magnetoliposomes for hyperthermia of cancer were developed. These were prepared by the coating of a phospholipid to the magnetite fine particles. The magnetoliposomes generated heat in the high frequent magnetic field. The heat evolution rates of the magnetoliposomes varied with core magnetite's size. When the magnetite's size was 40nm, the heat evolution rate was highest. Hyperthermia simulation using the magnetoliposomes was performed according to concentric spherical tumor perfusion model with a necrotic core surrounded by intermediately and highly perfused shells of blood. When 45.5 kA/m (572 Oe) of magnetic field and 240 kHz of frequency were applied, 0.74mg/cm<sup>3</sup>-tissue of the magnetoliposomes were simulated to be necessary for heating tumor tissue of 6 cm in diameter to 42-45°C.

**Key words:** Local hyperthermia, Magnetic particles, Ferromagnetic implants,  
Medical materials.