

# 論文内容要旨 (和文)

平成31年度入学 大学院博士後期課程

電子情報工学専攻

氏 名 佐藤 浩美



論 文 題 目 がん治療のための高周波高電圧バーストパルス発生装置の開発とその効果

副作用を伴わない可能性のあるがん治療として、パルスパワーを用いることが注目されている。がん細胞にナノ秒パルスパワーによる高電界(数十kV/cm)を印加することでアポトーシスを引き起こせることが最近の研究で明らかになっている。時間幅が数ナノ程度の極短パルス電界は百MHz以上の周波数成分を持っており、この極短パルス電界を細胞に印加すると細胞にアポトーシスを誘発できる。したがって、ナノ秒パルス電界法では印加するパルスの持つ周波数成分がパルス電界を受ける細胞に大きく影響を与え、効率よくアポトーシスを起こせるかどうかを決定すると考えられる。そこで、本研究の目的はナノ秒パルス電界法においてアポトーシスを最も効率的にがん細胞に誘導できるパルスの周波数を明らかにすることを試みた。

第1章では、序論として、日本におけるがんによる死者の実情、現在のがん治療方法とその問題点など、本研究の背景について述べた。

第2章では、この研究で開発した磁気スイッチ型NLTLにより複数のパルスを独立した状態で連続的に出力するバーストパルス発生装置の原理、動作、特性について述べた。

これまでの研究で開発した、磁気スイッチNLTLは線路のLC段数分の独立したパルスを連続で出力することが可能であるが、周波数が15MHz程度までしか上がらない問題点があった。そこで本研究では、同軸状に装置を形成することで回路の浮遊成分を小さくし、150MHzのバーストパルス発生装置を開発した。

また、これまでの装置は電圧の極性は一方向にのみ出力されていたため、パルス列の振動周期による周波数以外に、パルス列が連なった分で1つのパルスを形成するので、必要とする高周波成分以外にバースト段数分に起因した低周波成分が重畳してしまい、効率的にがん細胞に誘導できるパルスの周波数を特定できない問題点があった。そこで正負両極性のバーストパルスが出力される回路の開発を行った。その結果、二つの単極性バーストパルス発生回路からの出力の同期をとることにより正負に振動するバーストパルスが得られた。

第3章では、開発した高周波バーストパルス発生装置を用いて、実際に人の子宮頸がん細胞であるHeLa-S3細胞へ、バーストパルスと単パルスを同じ条件下(電界強度、供給電力、印加時間)で印加し、細胞死の比較を行うことによってバーストパルスをがん治療に使うことの優位性を示すことを試みた。印加バースト数を1振動(単パルス)、5振動(バーストパルス)としてHeLa細胞及び酵母へ印加し、効果を調べたところ、酵母もHeLa-S3もパルス印加直後ではなく、時間経過後に細胞死が確認され、アポトーシスの可能性があることが分かった。そして、同じエネルギー量を供給していても、5振動(バーストパルス)の方がより効率的に細胞死を起こしたことから、単パルスに比べてバーストパルスの方が優位性のあることが確認できた。15MHzのバーストパルス発生装置も作製し比較したところ、150MHzバーストパルスの方が効率よくアポトーシスによる細胞死を誘導できることが分かった。また同実験より、酵母細胞の方が死にづらいという結果となり、細胞種の違いによってパルス印加による致死影響に違いが生じた。

第4章では、開発した150MHzの両極性バーストパルスを用いて、同条件の単極性バーストパルスの結果と比較した結果について述べた。結果、単極性の方がより効果的に細胞死を引き起こした。単極性の場合、主周波数の他に低周波成分も生じているため、重畳した低周波成分の影響により細胞死率が増加したと考えられた。その効果を確かめるため、さらに、150 MHz単極性バーストパルスに含まれる低周波成分の15 MHzの単パルスでの細胞死の状況を調査した。150 MHz単極性バーストパルスと、それに含まれる低周波成分15 MHz単パルスとでは前者の方が効果的に細胞死を引き起こした。また、150 MHz両極性バーストパルスも15 MHz単パルスも、150 MHz単極性バーストパルスの細胞死率に達していないことがわかった。これらの結果は、両極性と低周波成分の重ね合わせである単極性バーストパルスの場合、2つの周波数の相乗効果で細胞死率が増加することを示している。その相乗効果は細胞質に十分な電圧をかける150 MHz両極性バーストパルスと、細胞膜に部分的に電圧をかける15 MHzを重ね合わせたことで起こり、細胞内部への刺激と、細胞膜への刺激の2つの経路を同時に使うことが細胞死を引き起こすには有利だったと結論付けた。

両極性バーストパルスの場合、15 MHzは150 MHzの細胞死率よりも高かった。15 MHzの周波数は細胞膜と細胞質の両方に影響する領域であるため、両極性であっても細胞死を引き起こすことができたと考えられた。これらの結果から、100 MHzを超える高周波と約10 MHzの低周波を重ね合わせた単極性バーストパルスが、より効果的に細胞死を引き起こすことが示された。

本研究の成果により期待される効果としては、単一周波数でがん治療に効果的な周波数を調べたのち、それらの周波数をさらに複数組み合わせることで、副作用のないより効果的ながん治療が行えるようになることが考えられる。

# 論文内容要旨 (英文)

平成31年度入学 大学院博士後期課程

電子情報工学 専攻

氏 名 佐藤 浩美



論文題目 Development of high frequency high voltage burst pulse generator for cancer treatment and its effect

The cancer treatment by an ultra-short pulse high electric field is one of new biological applications. It is shown that cancer is able to be treated by nanosecond pulsed high electric field. This work focuses on the investigation of suitable frequency for realizing cancer treatment via ultra-short pulsed electric fields. For this purpose, I developed a pulsed power generator that continuously outputs multiple pulses via a nonlinear transmission line using magnetic switches. The nonlinear transmission line comprises a ladder of capacitors and saturable inductors and generates a pulse train by delaying the propagation of each pulse using the magnetic switch of each ladder. In this study, I achieved a higher output frequency compared to our previous generator. The frequency was increased from 15 to 150 MHz by employing a coaxial structure instead of discrete components. In this study, I have investigated effect on a cancer cell by a high frequency and high intensity burst pulse for cancer treatment. As a result, I demonstrated that the application of burst pulses to cancer cells is more effective than single pulses under the same conditions. However, as the pulses in the pulse train are unipolar, they collectively generate a low-frequency component which is superimposed on the target frequency of the burst pulse. Therefore, it was not clear which frequency was effectively for killing cells. To avoid this problem, I developed a circuit that generates a bipolar burst pulse with a single frequency component. Here, I investigated how the low frequency component superposed on the high frequency burst pulse affected cell death by comparing the unipolar burst pulse having the low frequency component and the bipolar burst pulses no-having the low frequency component. As a result, it was shown that superposing the low frequency component on the high frequency burst pulse caused the cell death more effectively than an only high or low frequency.



# 学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

令和 2年 2月 9日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 南谷 靖史

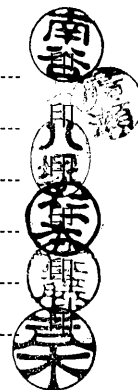
副査 廣瀬 文彦

副査 八塚 京子

副査 杉本 俊之

副査 佐藤 岳彦

副査 吉木 宏之



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	専攻 電子情報工学専攻	氏名 佐藤 浩美
論文題目	がん治療のための高周波高電圧バーストパルス発生装置の開発とその効果	
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日 令和 2年 1月 22日～ 令和 2年 2月 9日
論文公聴会	令和 2年 2月 9日	場 所 工学部7-302教室
最終試験結果	合格	最終試験年月日 令和 2年 2月 9日
学位論文の審査結果の要旨		
<p>本論文では副作用を伴わない可能性のあるがん治療法としてアポトーシスによってがん細胞を死滅させることができるナノ秒パルス電界がん治療装置を実現するため、実験に必要とされる全く新規のバーストパルス発生装置の開発について述べられていた。第1章で、現在使われている技術ではナノ秒パルス電界がん治療装置に使える単一周波数で必要な電圧のバーストパルスを発生することはできないという問題点を明確に述べている。第2章では現在までに開発されている単極性出力のバーストパルス発生装置において実現できていなかった数kVから10kV程度で100MHz以上に高周波化されたバーストパルスを発生する装置を開発した内容について論理立て明確に述べている。第3章では単一周波数ではないという問題を解決するために開発した両極性のバーストパルス発生回路の構成、動作を述べている。そしてほぼ100%の確率で両極性出力を達成している。第4章、第5章では150MHzに高周波化したバーストパルス発生装置による細胞死の状況について述べ、両極性バーストパルス発生装置の開発により出力することが可能となった単一周波数のバーストパルスにより、単極性のバーストパルスに重畳していた低周波成分による細胞死誘導の影響を除外でき単一周波数の影響のみ得られていることを確認した結果について述べている。第6章では開発した両極性バーストパルス発生装置を用いると、細胞内各部に印加される電界強度をバーストパルス列の振動周波数を変えることで制御して、細胞死誘導の状況を調べるということが実際にできることを明確に結論として示している。本論文の内容は国際会議IPMHVC2018, IEEE Plasma Science, 電気学会論文誌Aにて公表されている。</p> <p>審査は論文の新規性・独自性、専門的知識を基に研究背景・目的が正しく述べられているか、論文構成が適切か、記述が論理的で明確な結論が述べられているかについて行った。論文内容は今まで実現されていない電圧、周波数の両極性バーストパルス出力を新しい回路で可能としたことについて述べ、その回路を用いて今まで実験できなかった領域での実験が可能となったことを示しており新規性・独自性がある。専門的知識を基にした研究背景・目的についても第1章11～18ページにこの装置が必要な理由、現行技術では実現が不可能なことについて説明し、新技術の必要性を目的として正しく述べている。論文の構成、記述についても新規装置の説明、理論、構成方法、結果、その利用について章立てし、順序よく論理的に述べ結論も明確に示され十分まとめられており博士學位論文としての基準を満たしている。したがって合格とする。本論文は、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ありません。</p>		
最終試験の結果の要旨		
<p>最終試験は口頭により、学位論文に関する専門的知識について質問を行った。質問は高電圧パルスパワー回路のみならず生物的知識にまで及んだが、質問に関する回答は的確で、十分な専門的知識、能力を有することが確認された。したがって博士の学位を授与するのに値する十分な資質を持つと確認されたため合格と判定する。</p>		