に, JG-98 アナログでミクロソーム安定性を有する JG-231 は, ノードマウスにおいて K-Ras^{G12C}-発現ヒト膵臓がんである MIA PaCa-2 細胞の移植腫瘍の増殖を抑制した. これらの結果はがん原性 KRAS 活性がモータリン枯渇の効果に対して細胞を感受性にすることを示しており, モータリンが KRAS 変異腫瘍に対して選択的治療標的となることを示唆している.

以上の知見は特定の遺伝子変異を有する腫瘍では, 今後モータリンが治療標的になる可能性を示すものである. 尚, 細胞の生存と老化に関わるミトコンドリア mtHsp70, モータリンの役割については, 最近の総説³⁾を参考にされたい.

参考文献

- 1) Wu PK, *et al.* Mortalin (HSPA9) facilitates BRAF-mutant tumor cell survival by suppressing ANT3-mediated mitochondrial membrane permeability. *Sci Signal*, 13: eaay1478, 2020.
- 2) Wu PK, *et al.* Mortalin/HSPA9 targeting selectively induces KRAS tumor cell death by perturbing mitochondrial membrane permeability. *Oncogene*, 9: 4257-70, 2020.
- 3) Srivastava S, *et al.* Evolving paradigms on the interplay of mitochondrial Hsp70 chaperone system in cell survival and senescence. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 54: 517-36, 2019.

用語解説

^{†1} ANT3 (アデニンヌクレオチドトランスロカーゼ 3): アデニンヌクレオチド交換輸送体. ミトコンドリアの輸送系, ATP-ADP 輸送体で, AAA (ATP:ADP Antiporter) と呼ばれる. ANT3 は, mPTP (mitochondrial permeability transition pore, ミトコンドリア透過性遷移孔) を構成していると考えられている.

^{†2} CypD (シクロフィリン D): タンパク質の構造をプロリン残基で大きく変換させる機能を持つ酵素. シクロフィリン D はミトコンドリアに存在する. ネクロシスにおいてミトコンドリアが正常な機能を失う現象に関与する.

^{†3} ペプチジルプロリルイソメラーゼ: リン酸化されたセリン/スレオニン-プロリン (Ser/Thr-Pro) というモチーフに結合し, そのペプチド結合を介してタンパク質

の構造をシス・トランスに異性化させることにより, リン酸化タンパク質の機能を調節する新しいタイプのレギュレーター.

^{†4} JG-98 および JG-231: モータリンの特異的阻害剤である MKT-077 の誘導体. いずれも Hsp70 のアロステリック阻害剤で Hsp70-Bag3 相互作用を破壊させる. MKT-077 に比べて高い阻害効果を示す.

^{†5} MCU (ミトコンドリア Ca²⁺ ユニporter): ミトコンドリアカルシウム単輸送体のこと. ミトコンドリアのマトリクス内に Ca²⁺ を取り込む, 高い選択性を持つイオンチャンネルである.

利益相反に関する開示:

著者に利益相反状態は認められなかった.

Mini-review:

Regulation of Cell Death by Mortalin/HSPA9 and Strategy for Cancer Therapy

TAKASHI KONDO^{1,*}, KENZO OHTSUKA²

¹Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan

²College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

*Corresponding author: kondot@med.u-toyama.ac.jp

Key Words: mortalin, HSPA9, ANT3, mitochondrial membrane permeability

Received: 23 April, 2021

Accepted: 26 April, 2021

学術紹介:

血流による冷却効果を考慮した温度分布解析の現状

新藤 康弘*

東洋大学 理工学部 機械工学科

ハイパーサーミア分野に限らず, 電磁波加温状態を数値的に評価する際にその指標の一つとして SAR 値^{†1} (Specific Absorption Rate: 電磁波エネルギー吸収率 [J/kg]) が用いられる. 携帯電話や BAN (Body Area Network) などの通信機器をはじめとして, ハイパーサーミア用電磁波加温装置に至るまで, 基本的には SAR 値をもとに人体への影響など特性評価が行われている. 本来であれ

ば温度分布による数値的評価が望ましいと考えられるが、それが指標化されていないことから、生体内温度分布解析の難しさを裏付けている。

数値解析的に電磁波加温状態を解くためには、まずマクスウェルの電磁界方程式を用いて解析空間中の電磁界分布解析を行い、解析モデルにおける各節点の電界強度 E あるいは SAR 値を求める。次に、その解析結果を加温エネルギー源として、生体熱伝導方程式を連成的に解くことで生体内の温度分布計算を可能としている。ここで問題となるのが、Pennes の生体熱輸送方程式といわれる Bio-heat transfer equation¹² 内の血流による冷却項（血液灌流項） W_c の部分をどのように数値的計算モデル化するのである。元来の式では、各要素内に毛細血管が一様に分布している想定で作成されているため、解析モデル要素内で一様かつ等方的に、各解析ステップ中¹³に一瞬で冷却が行われると考えて数式化されている¹⁾。つまり、血管をモデル化することは想定されておらず、本来であれば考慮されるべき血管形状や血管内流速、温度上昇に伴う血液凝固は考慮されていない。しかし、解析コンピュータの能力が大幅に向上した現代においては、毛細血管の解析モデルまでを考慮し、温度分布にどのような影響があるのか計算することも可能となっており、様々なアプローチが実践されつつある^{2,4)}。

ここでは、この血流冷却の数値モデル化に関する論文『ラジオ波焼灼技術における血管壁および血液凝固の冷却効果に関する数値解析研究』⁵⁾について紹介する。この研究の中で Vaidya らは刺入した針電極近傍に血管が存在する場合、その血管半径を 0.1 mm から 5 mm まで変化させたモデルを作成し、血管径による冷却効果と血液凝固が血流量におよぼす影響について数値的に求めている。この論文では、血液凝固はアレニウスの関係式を応用して判定し、任意の時間ステップにおいて血管内の温度分布から生存率 ω を算出し、凝固している場合には電気的物性値を変更し、かつ流速をゼロとしてパラメータ変更し、解析を行っている。また、流速方向による温度分布への影響に

についても熱伝導解析についても実施している。解析結果から、半径 0.4~0.5 mm の血管では熱損傷から血流の方向性効果が発生すること、0.4 mm 以下の場合には血液が凝固し、流れを止めてしまうことで冷却効果が低下することを数値的に確認している。今回の研究では、非常に複雑な計算手法を基礎的なモデルに適用し解析を行っているが、今後さらに AI (artificial intelligence) 技術などを駆使して発展されることで、異なる冷却項をもつ生体熱伝導方程式を血管径によって分類して解くことができれば、より正確かつスピーディに解析が行えるのではないかと期待できる。

参考文献

- 1) Jordan H. Bio-heat models revisited: Concepts, derivations, nondimensionalization and fractionalization approaches. *Front Phys*, 7: 189, 2019.
- 2) Chen X, Saidel GM. Mathematical modeling of thermal ablation in tissue surrounding a large vessel. *J Biomech Eng*, 131: 011001, 2009.
- 3) dos Santos I, *et al.* Effect of variable heat transfer coefficient on tissue temperature next to a large vessel during radiofrequency tumor ablation. *Biomed Eng*, 7: 21, 2009.
- 4) Payne S, *et al.* Image-based multi-scale modelling and validation of radio-frequency ablation in liver tumours. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369: 4233-54, 2011.
- 5) Vaidya N, *et al.* Simulation study of the cooling effect of blood vessels and blood coagulation in hepatic radio-frequency ablation. *Int J Hyperthermia*, 38: 95-104, 2021.

用語解説

¹¹ SAR 電磁波吸収密度：誘電体組織の単位質量あたりに吸収する加温電力量 [W/kg]

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} |E|^2 \quad \dots (1)$$

ここに、 σ は導電率、 ρ は体積密度、 E は電界強度（実効値）を表している。

¹² Bio-heat transfer equation: 生体内熱伝導方程式。基本的な方程式は Pennes によって 1948 年に導かれた。さらに、1987 年に Arkin らによって、より精密で簡便な以下の冷却項が提案された。冷却項に関しては対象の温度上昇や適用温度範囲によって異なるため現在も研究が

進められている¹⁾。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho^* SAR - W_c + W_m \quad \dots(2)$$

$$W_c = (F\rho)_{\text{tissue}} \cdot (\rho c)_{\text{blood}} \cdot (T - T_b) \quad \dots(3)$$

ここに、 κ は熱伝導率、 W_c は血液冷却項（血液灌流項）、 W_m は基礎代謝による発熱、 F は血流量、 c は比熱、 T_b は血液中温度を示している。

^{†3}解析ステップ：コンピュータシミュレーションにおける熱伝導方程式の時間刻みを表している（式2における t の偏微分項）。例えば、20分の加温を解析する場合、120ステップで解析すると、1ステップあたり10秒の解析時間を意味している。この解析時間中は温度変化せずに次のステップにおいて10秒間に蓄えられたエネルギーが一瞬にして発熱、冷却効果を発揮したと想定し、10秒後の解析が行われる。そのため、周辺組織の温度によって変化するような冷却項を考慮するためには、各ステップにおいて条件判定を行い、冷却項データを任意に書き換える必要があるということになる（120ステップであれば120回の書き換えが必要）。

利益相反に関する開示：

著者に利益相反状態は認められなかった。

Mini-review:

Current Study of Temperature Distribution Analysis Considering the Cooling Effect of Blood Flow

YASUHIRO SHINDO*

Department of Mechanical Engineering Faculty of Science & Engineering Toyo University, Kawagoe, Saitama 350-8585, Japan

*Corresponding author: shindo060@toyo.jp

Key Words: bio heat transfer, temperature analysis, FEM, blood flow

Received: 24 May, 2021

Accepted: 27 May, 2021

学術紹介：

膀胱がんを対象とした膀胱内灌流システムによるHIVEC治療

河合 憲康^{1,*}・近藤 隆²

¹名古屋市立大学大学院医学研究科

²富山大学 学術研究部（医学系）

本邦では膀胱がん^{†1}に対する温熱治療は、一般的ではないが、世界的には高温膀胱内化学療法、HIVEC (hyperthermic intravesical chemo-therapy) に関する基礎・臨床研究が進んでいる。非筋層浸潤性膀胱がん (non-muscle invasive bladder cancer: NMIBC) に対しては異なる加温法を用いた膀胱がん温熱療法システムが開発されており、最近、温熱と化学療法併用による実験治療結果およびヒトの臨床成績が報告されたので紹介する^{1,2)}。膀胱がんHIVECとしては、MML-Medicalが開発した915 MHzの電磁波を使うアンテナを腔内に設置して温熱治療を行うSynergo^{†2}システムと、ACTA Medical corporationが開発した温水灌流型COMBAT BRS^{†3} V5システムがあり、ここで紹介する報告は後者を利用している。

43℃のハイパーサーミアは自然免疫を活性化して、膀胱がんの化学療法の感受性を高めることが期待されている。本研究ではCOMBAT BRS V5システムを用いた際の膀胱内マイトマイシン(MMC)の薬物動態とハイパーサーミアの安全性および組織浸透性について、ブタの膀胱モデルを使用して評価した¹⁾。雌ブタ(60 kg)40匹を使用し、MMC用量は40, 80および120 mgとして、COMBAT BRSを用いて温度43℃で灌流した。加温時間は30~180分間であった。組織、血液、尿の試料を採取し、急速凍結後、保存した。組織中のMMC濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置で測定された。COMBAT BRSシステムでは、12分間で目的温度(42~44℃)に達することが可能で、目的温度で必要時間の維持が可能であった。ハイパーサーミアとMMC用量が膀胱組織への薬剤浸透性に影響したが、ハイパーサーミア併用群では80 mg使用時に膀胱組織へのMMC浸透性は最高となった。また、43℃、