

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

: ナノメディシン研究事業

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 石川義弘

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究 ----- 1

石川 義弘

II. 分担研究報告

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究（解析理論の検討） ----- 9

江口 晴樹

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究（MR画像技術開発） --- 11

李 進

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 14

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（総括担）研究報告書

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究

主任研究者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

これまでの一般常識では磁性物質は無機化合物に限るというものであった。これに反して、エレクトロニクスの先端分野では「磁性を持った有機化合物」が多数研究・報告されているが、これらの利用は限られており、医療には応用されていない。我々はIHI（旧石川島播磨重工業）（株）基盤研究所との共同研究から、超伝導などの金属材料の研究に用いられる物理理論（第一原理解析方法）を駆使することにより、「一般化合物に磁性を見つける方法」を開発した。

これまでに我々の研究室で磁性体と判定した化合物には市販の一般化合物が含まれており、直接の磁性測定によってもマグネタイトに匹敵する強磁性を有するものを見つけた。このことは、一般医薬品の中から磁性体を見つける可能性を意味する。さらに磁性医薬品は画像診断に利用できる。がん転移の画像診断や薬物の体内分布は放射性化合物を用いて行われてきたが、放射能の半減期や安全性、さらにサイクロトロンやPETをはじめとする設備の特殊性という問題があった。また医療用薬物、とりわけ抗がん剤の体内分布や代謝評価は、個人に合わせた効能や副作用の検討（オーダーメイド医療）において重要であるにもかかわらず、放射活性を用いて血中ないし尿・糞便中濃度を測定するといった原始的な方法に限定されてきた。そこで磁性体薬物を造影剤として用いれば、近年のMR画像技術の進歩と合わせて、がんの浸潤や転移の画像診断だけでなく、薬物の体内分布の検討も含めて可能となる。さらにこれらの磁性薬剤とMRIなど画像技術を結合させれば、従来困難とされていた抗がん剤の投与量の調整が可能となる。

平成20年度においては平成19年度に選定された磁性有機化合物の中から、抗腫瘍効果を有するものを用いて、1) 培養細胞において抗腫瘍効果がありそれが磁場で誘導できること、2) 実験動物においても同様に抗腫瘍効果を示し、かつ磁場で抗腫瘍効果が磁場で誘導できること、3) 磁場で誘導された磁性有機化合物がMRIで造影剤として機能することを証明した。加えて一般的なMRI装置を用いたファントム実験をおこなって、定量性があることを実証したことから、磁性抗がん剤を磁場でがん患部に誘導し、誘導量をMRIで定量出来る可能性が裏付けられた。これは現在の抗がん剤治療にを大きく発展させる可能性を持つと考えられる。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名
江口晴樹 横浜市立大学 客員准教授
李進 同上 准教授

石川 義弘（研究代表者）

A. 研究目的

一般に磁性体とは磁性を帯びる物質をさし〔いわゆる磁石〕、酸化鉄（マグネタイト）など無機化合物が代表的である。エレクトロニクス分野では、電動機の界磁として利用したり、磁性粉をテープ上に塗布して磁気記録に用いられる。

このような磁性体は、かつての常識では無機物質に限られ、有機化合物に磁性体が存在することはないとされてきたが、エレクトロニクスや材料分野では有機化合物でも磁性を帯びた物が開発・発見されており、現在では「磁性体は無機物に限定されない」というのが共通認識となっている。

有機磁性体を見つける方法を考案

ところが、どうやって効率よく有機磁性体化合物を見つけるかが技術的問題であった。我々は物理理論（第一原理解析）の応用により、有機化合物が磁性体であるかどうかを簡便に判定する方法を開発した（国内および国際特許申請中）。

有機磁性体を医療に応用する

本申請では、世界的に研究が進み、わが国においても主導的な研究が行われている有機磁性体研究を、エレクトロニクスへの応用でなく、医療における画像診断へ応用する。独自の特許技術を用いるため、独占的な技術開発が可能となる。

期待される効果

有機化合物は無機化合物に比較して、圧倒的に生

体適合性が高く、現在医療分野でニーズの高い安全な診断・検査薬品として有用である。さらに磁性を用いてがん組織に親和性の高い薬剤をもちいれば、がんの浸潤、転移など画像診断に応用することができ、さらに一般医薬品に磁性を有するものがあれば、既存のMRI施設等を用いて、一般病院においても薬物の体内分布や薬物動態を調べることが可能になる。前者は従来の放射性元素を使用したものに比して安全性・簡便性の高い画像診断として、後者は薬物動態の個人特性の評価に有用であり、薬物治療におけるオーダーメイド医療に重要な役割を果たすことが期待される。さらに生体内機能蛋白に親和性の高い有機化合物を用いれば、従来困難とされていた生体病変の機能を画像で診断する（バイオプシーなしで、がんの悪性度診断をするなど、いわゆる機能画像検査法）も可能になる。なかでも、抗がん作用を有する磁性化合物が見つければ、MRIを用いて抗がん剤の投与量の決定が可能となる。これは体表面積だけで決定されていた抗がん剤の投与量を、個々の患者の状態に応じた決定が可能となり、副作用の発現を減らして効果的な抗がん治療が可能になると考えられる。

本申請においては、我々自身が開発した特許技術を用いて、安全性の高い医療材料・薬品として、診断技術に応用可能な有機磁性体の開発を行うことを目的とする。我々のこれまでの研究成果において、すでに既存のがん治療薬に、マグネタイトに匹敵する磁性を有する有機磁性化合物を見出し（特許申請中）、MR画像診断においても顕著な信号増強作用を確認し、造影剤として使用可能であることを見出している（別件特許申請中）。

B. 研究方法

本申請の最終目標は、有機磁性化合物の画像技術

応用であり、助成期間中の到達目標は、1) 既存の医薬品の磁性評価を行い(おもに江口が担当)、2) 画像診断への応用を非生体実験および動物実験として検討し(李が担当)、3) 新規画像技術としての実用化を検証していくことである(李が評価)。すでに1)に関しては平成19年度にほぼ達成し、平成20年度はその第二年目として以下の研究方法を用いた。

1) MRによる非生体実験および動物実験

同定された磁性抗がん剤化合物をもちいて、実際のMRにおける利用を、非生体および動物実験において検討する。非生体実験においてはMR器機を使用し、ファントムにおける温度、pH、溶媒条件などの指標をもちいて、画像信号の特異性を検討する。とくに定量性に関する検討を主体とする。静磁場強度設定は国内における最強度の7テスラを当初目標として、最終的には一般病院における1.5テスラでのシグナル変化を検出することを目標とする。

非生体実験においてシグナル変化を確認した後、げっ歯類を用いた動物実験において画像診断候補化合物の造影効果の確認を中心にすすめる。正常動物における信号変化は平成19年度に確認されているので、平成20年度には病態モデル(がんモデル)において、磁性抗がん剤が抗がん効果を示すかどうか、また抗がん剤自体が造影剤として機能するかどうかを検討する。

本申請では、製薬会社等で創薬事業に長年関与してきた申請者と、物理学者で材料研究をおこなってきた江口晴樹という、異分野の研究者が学際的な共同研究を組み、これにMR画像技術の開発を手がけてきた放射線科の李進とNIHにて様々な薬理実験を手がけてきた黒谷玲子が同施設内の共同研究者として加わった。

C. 研究結果

結果の概要

我々の開発した技術によれば、既存の化合物を含めて化学構造式の判明している化合物であるなら、すべてにわたって磁性の予測計算ができることがわかっている。いわゆる理論物理学の分野で使用されてきた第一原理計算法とよばれる手法であり、本手法によればすべての化合物を原子レベルにまで細かく分析し、各原子と電子の分布状態から電子スピ密度を計算し、得られた数値から磁性共同を予測する方法であり、超電導物質の開発等において繁用されてきた手法である。しかるにそのような計算は金属材料を主体とすることが多く、また同定された材料化合物に対しても磁性強度の測定は絶対零度に近い極低温でおこなわれるのが通常であった。これは分子運動に対する熱の影響を極力最低限とするためであり、また既存の超伝導はおなじく極低温下で初期検討を行うことが多かったためである。

1) 医薬品の磁性評価(江口が主として担当)

これは平成19年度にほぼ達成することができた。我々はこの課題に対して、第一原理解析による磁性予測を一般の化合物、とりわけ薬理学的作用を有すると考えられる物質にまで拡大して、磁性予測計算を施行した。その結果、従来は磁性体と考えられていなかった、一般の有機化合物の中にも、磁性予測上は強度の磁性を持つと考えられる化合物が複数存在することを見出した。続いて、これらの磁性が予測された化合物に対して、物理的な磁性測定をおこなっていったが、従来の極低温での測定のみならず、37度の体温相当環境下での測定をおこなった。これは本申請におけるMR造影剤としての将来的な利用を考慮した場合、患者に投与した場合は37度程度、実際の造影手

技に関しては室温において磁性強度を有することがなければ、実用化は困難と考えたためである。実際の磁性強度測定においては、本測定の世界的標準手法となっているSQUIDを使用した。実際に得られた磁場磁化曲線においては現有のマグネタイトに匹敵する磁性強度を有する化合物が同定された。さらに磁場磁化曲線における特性は、温度非依存性であり、室温においても極低温に相当する磁場磁化曲線が得られた。これらの事実から、有機磁性体化合物の磁性予測が実用的であり、実際にそのような化合物が存在し、さらにそのような化合物において室温において磁性の存在が確認されたことになった。

次にそのような有機磁性体化合物に対して、MR造影剤としての利用価値を検討した。旧来のMR造影剤は無機金属物質が主体であり、金属の磁性体としての機能を造影剤として利用したに過ぎない。有機磁性体が存在するのなら、有機化合物としての機能を、MR造影機能に加味することができるはずである。そこで我々はE1236に対して、磁性以外の薬理作用があるかを検討した。我々は当初、本化合物の細胞増殖に対する作用について検討した。本化合物を細胞培養条件において、がん細胞に対する効果を検討すると、強い増殖抑制効果を有することが判明した。増殖抑制効果は用量依存性であり、高濃度においては細胞致死作用を有することがわかった。つまり、本薬剤は磁性をもった細胞増殖抑制剤であり、抗がん作用を有することがわかった。

我々は引き続き、この抗がん作用を磁場によって誘導できるかの検討を行った。培養フラスコの一角に市販の永久磁石を装置し、培養液中に抗がん剤を添加し、24時間培養の後、永久磁石を付加した部

位とその遠位部におけるがん細胞の増殖の程度を比較検討した。この結果、永久磁石近位部においては著名な細胞数の現象が見られたが、遠位部においては極めて盛んな細胞増殖が認められた。このことから、永久磁石による磁場によって、本抗がん剤が培養溶液中において移動し、濃度勾配を生ずることとなり、永久磁石の近位部において高濃度に集積し、その抗がん作用を発揮することによって、がん細胞の増殖が抑えられたと推測された。このことは、有機磁性体のもつ抗がん作用を、磁場によって誘導することができることを意味した。

2) 非生体および正常動物実験(李が主として担当)

我々はつづいて、有機磁性体によるMR造影実験をファントムを用いておこなった。MR撮影装置としては附属病院において一般的に使用されている

1. 5テスラのMR撮影装置を用いて、様々な濃度に調節した抗がん剤を、T1およびT2等に撮影条件を変えて、シグナル強度の変化を観察した。この結果、T1強調像において背景コントロール溶液に比して、極めて高いシグナルが得られることがわかった。このことはファントム実験において、本磁性有機化合物は造影剤として機能することがわかった。

我々は引き続き、ファントム中ではなく、生体内において本抗がん剤がMR造影剤として機能するかの検討をおこなった。本抗がん剤の体内代謝速度および血中投与時の分布等は不明であったため、体内動態が比較的安定していると考えられる腹腔内への投与をおこない、直後において小動物用のMR撮影装置を用いて様々な撮影条件下で検討をおこなった。えられた画像におけるシグナルを観察した結果、T1撮影条件下において鮮明に

腹腔内臓器周辺が造影される事が判明した。このことは、本抗がん剤は成体においてMR造影剤として機能することがわかった。

3) がんモデル動物における生体実験（李および石川が担当）

さらに平成20年度の特筆すべき実験として、がんモデル動物において、E I 2 3 6の抗腫瘍効果を検討するとともに、磁場によってE I 2 3 6が物理的に誘導できるか、そして抗がん効果も誘導されるか、さらにその誘導をMRIで確認することが出来るかの検討を行った。これはヒトにおける抗がん剤治療において、抗がん剤を投与した後に磁場で患部に抗がん剤を誘導し、誘導された抗がん剤をMRIで定量することを想定した。

ヌードマウス尾部にヒトメラノーマ細胞を移植し、がんモデルを作製した。E I 2 3 6を経静脈的に全身投与したあとに、尾部に永久磁石をあて、磁場を作製してE I 2 3 6を誘導した（誘導群）。対照群として生理食塩水を投与した群（生食群）、E I 2 3 6を投与したが磁場誘導を行わなかった群（非誘導群）を用いた。抗がん剤の投与は7日間行い、投与に引き続いて3時間の磁場誘導を同日間おこなった。最終投与後5日目に腫瘍の進展を評価したところ、生食群では腫瘍の著しい進展が見られたが、非誘導群では一部縮小が見られ、誘導群では顕著な腫瘍の退縮が見られ、肉眼上ではほぼ消失していた。

D. 考察

本研究の目的は新規磁性化合物をMR撮影における造影剤として開発するものであったが、本年度の研究成果により、大幅な進歩が見られた。いわゆる抗がん剤の治療において、投与量の決定はこれまで体表面積のみで行われていた。これは患者の年齢

や性別、肝・腎機能などを考慮に入れるものではないため、個別の患者に対応できないという欠点がある。さらに直接患部にどの程度抗がん剤が移行するかモニターが不可能であるため治療効果の予測が出来ず、また骨髄や神経組織などへの移行のモニターも出来ないため、副作用の発現を予測することも困難であった。

本年度の研究成果は、この点において画期的な一歩を踏み出すことができたと考えられる。我々が同定した有機磁性体化合物のひとつに抗がん剤がある。本年度の実験結果によれば、本薬剤は抗がん剤として生体において機能するだけでなく、磁性特性を用いて患部に誘導が可能である。これによって投与量を少なく出来る可能性が在り、副作用の発現が減ると考えられる。さらに磁場で患部に誘導した抗がん剤をMRの造影剤として測定することが可能である。上述のごとく抗がん剤の投与の決定は体表面積によるものが主体であり、具体的に患部（癌組織）にどの程度の抗がん剤が移行したのかを定量する方法は存在していなかった。もしも抗がん剤がMR造影剤として機能すれば、MR撮影によって癌組織における抗がん剤の分布量が定量可能となり、今後の抗がん剤治療に画期的な進歩をもたらす可能性がある。

E. 結論

有機磁性体化合物をMR造影剤として、新規画像診断技術として開発していくことは可能であり、とりわけ抗がん剤治療において有意義と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

石川義弘 平成20年度厚生労働科学研究費成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメデイシン研究成果発表会要旨集 「新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用」 35-36、2009

Shimada C, Kurotani R, Fukumura H, Ono S, Egushi H, Ishikawa Y. Drug Delivery System Using Magnetic Materials 日本病態生理学会雑誌、第18巻第1号 2009年 印刷中

2. 学会発表

Eguchi H, Kurotani R, Otsu K, Suzuki S, Ishikawa Y: Application of the first principles analysis to evaluate cardiac adenylyl cyclase stimulation in vitro. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 97P, 2008

Ishikawa Y, Eguchi H, and Okumura S: New molecular targets in treating congestive heart failure: first principle-based drug design. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 32P, 2008

石川義弘 ”新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用“ 平成19年度構成労働科学研究費研究成果等需給啓発事業、医療機器開発推進研究、ナノメデイシン研究成果発表会、東京

石川義弘 “医学工学連携の現状の課題と将来への期待—医学研究の視点から” 3大学医工連携シンポジウム、横浜情報文化センター

江口晴樹、黒谷玲子、大津恒治、鈴木さやか、石川義弘 第一原理解析を利用した創薬—溶液中の心臓型アデニル酸シクラーゼ特異的刺激剤の分析 第81回日本薬理学会年会 2008年

島田千恵美、黒谷玲子、福村英信、小野伸二、江口晴樹、石川義弘 新規磁性化合物を利用した抗癌剤のドラッグデリバリーシステムの開発 第19回日本病態生理学会 2009年 (若手奨励賞)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし (検討中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

日経産業新聞 平成20年6月16日 先端マテリアル「薬に磁性：薬効も維持」

分担研究報告

江口晴樹（研究分担者）

A. 研究目的

磁性体とは磁性を帯びる物質をさし、かつての常識では無機物質に限られ、有機化合物に磁性体が存在することはないとされてきたが、現在では磁性体は無機物に限定されないというのが共通認識となっている。ところが、どうやって効率よく有機磁性体化合物を見つけるかが技術的問題であった。我々は第一原理解析物理理論の応用により、化合物の磁性を予測する方法を開発した（国内および国際特許申請中）。我々のこれまでの研究成果において、すでに既存のがん治療薬に、マグネタイトに匹敵する磁性を有する有機磁性化合物を見出している。そこで我々自身が開発した特許技術を用いて、安全性の高い医療材料・薬品として、診断技術に応用可能な有機磁性体の開発を行うことを目的とする。

B. 研究方法

本申請の最終目標は、有機磁性化合物の画像技術応用であり、助成期間中の到達目標として、既存の医薬品の磁性評価を行い、磁性体の候補化合物を選定することである。とりわけ我々の開発した磁性解析方法を用いた。

C. 研究結果

いわゆる理論物理学の分野で使用されてきた第一原理計算法とよばれる手法では、すべての化合物を原子レベルにまで細かく分析し、各原子と電子の分布状態から電子スピン密度を計算し、得られた数値から磁性共同を予測する方法であり、超電導物質の開発等において繁用されてきた手法である。しかるにそのような計算は金属材料を主体とすることが多く、また同定された材料化合物に対しても磁性

強度の測定は絶対零度に近い極低温でおこなわれるのが通常であった。我々はこの課題に対して、第一原理解析による磁性予測を一般の化合物、とりわけ薬理学的作用を有すると考えられる物質にまで拡大して、磁性予測計算を施行した。その結果、従来は磁性体と考えられていなかった、一般の有機化合物の中にも、磁性予測上は強度の磁性を持つと考えられる化合物が複数存在することを見出した。続いて、これらの磁性が予測された化合物に対して、物理的な磁性測定をおこなっていったが、従来の極低温での測定のみならず、37度の体温相当環境下での測定をおこなった。これは本申請におけるMR造影剤としての将来的な利用を考慮した場合、患者に投与した場合は37度程度、実際の造影手技に関しては室温において磁性強度を有することがなければ、実用化は困難と考えたためである。実際の磁性強度測定においては、本測定の世界的標準手法となっているSQUIDを使用した。実際に得られた磁場磁化曲線においては現有のマグネタイトに匹敵する磁性強度を有する化合物が同定された。さらに磁場磁化曲線における特性は、温度非依存性であり、室温においても極低温に相当する磁場磁化曲線が得られた。これらの事実から、有機磁性体化合物の磁性予測が実用的であり、実際にそのような化合物が存在し、さらにそのような化合物において室温において磁性の存在が確認されたことになった。

E. 結論

有機磁性体化合物が見つかり、MR造影剤として、新規画像診断技術として開発していくことは可能と推測された。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

石川義弘 平成20年度厚生労働科学研究費成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメデイシン研究成果発表会要旨集 「新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用」 35-36、2009

Shimada C, Kurotani R, Fukumura H, Ono S, Eguchi H, Ishikawa Y. Drug Delivery System Using Magnetic Materials 日本病態生理学会雑誌、第18巻第1号 2009年 印刷中

2. 学会発表

Eguchi H, Kurotani R, Otsu K, Suzuki S, Ishikawa Y: Application of the first principles analysis to evaluate cardiac adenylyl cyclase stimulation in vitro. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 97P, 2008

Ishikawa Y, Eguchi H, and Okumura S: New molecular targets in treating congestive heart failure; first principle-based drug design. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 32P, 2008

石川義弘 ”新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用“ 平成19年度構成労働科学研究費研究成果等需給啓発事業、医療機器開発推進研究、ナノメデイシン研究成果発表会、東京

石川義弘 “医学工学連携の現状の課題と将来への期待—医学研究の視点から” 3大学医工連携シンポジウム、横浜情報文化センター

江口晴樹、黒谷玲子、大津恒治、鈴木さやか、石川義弘 第一原理解析を利用した創薬—溶液中の心臓型アデニル酸シクラーゼ特異的刺激剤の分析 第81回日本薬理学会年会 2008年

島田千恵美、黒谷玲子、福村英信、小野伸二、江口晴樹、石川義弘 新規磁性化合物を利用した抗癌剤のドラッグデリバリーシステムの開発 第19回日本病態生理学会 2009年 (若手奨励賞)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし (検討中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

日経産業新聞 平成20年6月16日 先端マテリアル「薬に磁性：薬効も維持」

李 進（研究分担者）

A. 研究目的

有機化合物は無機化合物に比較して、圧倒的に生体適合性が高く、現在医療分野でニーズの高い安全な診断・検査薬品として有用である。さらに磁性を用いてがん組織に親和性の高い薬剤をもちいれば、がんの浸潤、転移など画像診断に応用することができ、さらに一般医薬品に磁性を有するものがあれば、既存のMRI施設等を用いて、一般病院においても薬物の体内分布や薬物動態を調べることが可能になる。前者は従来の放射性元素を使用したものに比して安全性・簡便性の高い画像診断として、後者は薬物動態の個人特性の評価に有用であり、薬物治療におけるオーダーメイド医療に重要な役割を果たすことが期待される。なかでも、抗がん作用を有する磁性化合物が見つければ、MRIを用いて抗がん剤の投与量の決定が可能となる。これは体表面積だけで決定されていた抗がん剤の投与量を、個々の患者の状態に応じた決定が可能となり、副作用の発現を減らして効果的な抗がん治療が可能になると考えられる。

本申請においては、我々自身が開発した特許技術を用いて、安全性の高い医療材料・薬品として、診断技術に応用可能な有機磁性体の開発を行うことを目的とする。

B. 研究方法

同定された磁性抗がん剤化合物をもちいて、実際のMRにおける利用を、非生体および動物実験において検討した。非生体実験においてはMR器機を使用し、ファントムにおける温度、pH、溶媒条件などの指標をもちいて、画像信号の特異性を検討した。静磁場強度設定は国内における最強度の7テスラ

を当初目標として、最終的には一般病院における1.5テスラでのシグナル変化を検出することを目標とする。非生体実験においてシグナル変化を確認した後、げっ歯類を用いた動物実験において画像診断候補化合物の造影効果の確認を中心にすすめた。

C. 研究結果

MR撮影装置としては附属病院において一般的に使用されている1.5テスラのMR撮影装置を用いて、様々な濃度に調節した抗がん剤を、T1およびT2等に撮影条件を変えて、シグナル強度の変化を観察した。この結果、T1強調像において背景コントロール溶液に比して、極めて高いシグナルが得られることがわかった。このことはファントム実験において、本磁性有機化合物は造影剤として機能することがわかった。

次にファントム中ではなく、生体内において本抗がん剤がMR造影剤として機能するかの検討をおこなった。本抗がん剤の体内代謝速度および血中投与時の分布等は不明であったため、体内動態が比較的安定していると考えられる腹腔内への投与をおこない、直後において小動物用のMR撮影装置を用いて様々な撮影条件下で検討をおこなった。えられた画像におけるシグナルを観察した結果、T1撮影条件下において鮮明に腹腔内臓器周辺が造影される事が判明した。このことは、本抗がん剤は成体においてMR造影剤として機能することがわかった。

D. 考察

本研究の目的は新規磁性化合物をMR撮影における造影剤として開発するものであったが、本年度の研究成果により、大幅な進歩が見られた。いわゆる抗がん剤の治療において、投与量の決定はこれま

で体表面積のみで行われていた。これは患者の年齢や性別、肝・腎機能などを考慮に入れるものではないため、個別の患者に対応できないという欠点がある。さらに直接患部にどの程度抗がん剤が移行するかのモニターが不可能であるため治療効果の予測が出来ず、また骨髄や神経組織などへの移行のモニターも出来ないため、副作用の発現を予測することも困難であった。もしも抗がん剤がMR造影剤として機能すれば、MR撮影によって癌組織における抗がん剤の分布量が定量可能となり、今後の抗がん剤治療に画期的な進歩をもたらす可能性がある。

E. 結論

有機磁性体化合物をMR造影剤として開発していくことは可能である。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川義弘	新規磁性薬剤化合物の 画像診断への応用	ナノメディシ ン研究成果発 表会要旨集		35-36	2009
Shimada C, Kurotani R, Fukumura H, Ono S, Egushi H, Ishikawa Y	Drug Delivery System Using Magnetic Materials	日本病態生理 学会雑誌	第18巻 第1号	21-24	2009

平成 2 0 年 度
厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業
医療機器開発推進研究

ナノメディシン研究成果発表会 要 旨 集

日時：平成 2 1 年 2 月 2 5 日（水） 9 時 3 0 分～1 7 時 5 0 分
場所：財団法人 がん研究振興財団 国際研究交流会館

主催：財団法人 医療機器センター

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用

研究代表者：横浜市立大学大学院 医学研究科長 教授 石川 義弘

研究目的：

磁性物質は無機化合物（いわゆる磁石）というのが旧来の常識であった。ところが、エレクトロニクス材料分野では、理論物理学的な手法を用いて、「磁性を持った有機化合物」が多数研究され、合成・報告されている。しかるにこれらはまだ医療に応用されていない。そこで本研究では、MR等の画像診断に有効な薬剤化合物を対象として、磁性の検討をおこない、同定された磁性薬剤化合物をMR画像診断における“機能を持った造影剤”として開発し、ハード面を含めて新しい機能画像診断法として確立していくことを目的とする。

方法：

- 1) 超伝導の金属材料などの評価に使用されている第一原理解析法を用いることにより、一般有機化合物の磁性評価を可能にする技術を検討し、一般化合物の磁性分析を行うとともに、磁性化合物を設計する方法を開発した。
- 2) 同定された磁性化合物の中から薬理作用（抗がん作用）を有するものを用いて（EI236）、細胞および動物実験で薬理効果を検討した。
- 3) 同様に磁性を利用して永久磁石による誘導が可能であるかを、細胞および動物実験で検討した。
- 4) MR造影剤機能を検証するために、ファントム実験および動物モデルにおいて造影効果を検討した。

結果：

- 1) 第一原理解析方法の応用により、既存の医薬品を含めた設計ライブラリーから、複数の磁性化合物が選定された。同化合物に対して、超伝導量子干渉素子を用いて、広範な温度環境下において磁性測定を施行して磁場磁化曲線を作成、極低温状況のみならず37度を中心にマグネタイトに匹敵する磁性強度をもつことを確認した。
- 2) 培養がん細胞およびマウスに移植した腫瘍に対して、磁性化合物 EI236 を投与し、がん細胞の増殖抑制を確認した。
- 3) さらに培養液中に同化合物を添加し、局所的に永久磁石を作用させることにより、同化合物の持つ薬理効果が、磁石を作用させた局所に集積することを増殖抑制効果によって確認することができた。また、マウス生体の尾部に腫瘍を移植し腫瘍モデルを作成し、同化合物を経静脈的に投与を行うとともに、尾部に永久磁石を作用させることにより、腫瘍の退縮を得ることに成功した。
- 4) いっぽうでMRにおけるファントム実験において、同化合物のMRシグナルが濃度依存的に上昇することを確認すると共に、T1およびT2などの測定の諸条件の検討を行った。これらの検討結果を元に、前述の尾部腫瘍モデルにおいて、マウスに同化合物を経静脈的に全身投与した後に、永久磁石を尾部腫瘍に作用させたところ、マウス尾部に同化合物が集積し、MRシグナルの増強として造影された。

以上の結果から、同化合物は磁場によって誘導可能な抗がん剤であり、MRの造影剤として機能することがわかった。

考察：

一般材料化合物の分野ではすでに多数の有機磁性体の報告があるが、我々は薬理作用を有する有機磁性体の設計・選定をおこない、医療における実用化の検討を行った。同化合物における物理的特性としての磁性は、超伝導量子干渉素子によって詳細に検討され、37度という高温状態においても磁性を失わないことが証明されたことは特筆に価すると考えている。さらに同化合物が、単に物理的に磁性体と同定されただけでなく、抗がん剤としての薬理効果を持ち、その効果が磁性によって制御可能であることが培養細胞のみならず生体においても実証された。このことは生体に応用可能な薬理機能を有した磁性化合物であることを示している。

最も重要な本研究プロジェクトの目的である MR 造影剤の開発に際して、同化合物がファントム実験および動物実験によって MR 造影剤として作用することが実証されたことは、機能をもった磁性有機化合物が、薬理機能を有したまま MR 造影剤として機能しうることを実証したことにもなる。このことは生体内における抗がん剤の局所集積を MR によって定量できる可能性を意味する。

本研究は3年目を迎えようとしているが、初年度は概念的な物理事象にすぎなかったものが、本年度には、少なくとも動物モデルにおいては、実現可能な抗がん剤兼 MR 造影剤であることがわかってきた。このことは現在の体表面積のみで決定されている抗がん剤の治療戦略にも大きな進歩をもたらす可能性があるとともに、同様の薬剤開発によって今後の薬物治療自体にも大きな影響を及ぼす可能性がある。

平成21年5月20日発行 第18巻第1号

日本病態生理学会雑誌

Japanese Journal of
Pathophysiology

2009 Vol.18 No.1

日病生誌
Jpn.J.Pathophysiol.

Drug Delivery System Using Magnetic Materials

島田 千恵美

横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学

Abstract

A drug delivery system (DDS) to deliver a drug when and where required is a powerful tool for reducing the doses of drugs administered and the side effects. Isolation of candidate materials and development of a new DDS using the materials should provide a more powerful tool in the medical field. Therefore, we are developing a new DDS using a combination of candidate magnetic materials and a magnetic field.

Introduction

Surgical therapeutic, chemotherapeutic and radiotherapeutic approaches alone or in combination have been used for treatment of cancer¹⁾. However, each approach has side effects such as nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, alopecia and hepatic dysfunction²⁾⁻⁵⁾. Many studies aimed at the development of a DDS to solve the problems of side effects of cancer therapies have been carried out over past three decades^{6),7)}. We have isolated novel magnetic materials to solve the problems of side effects of cancer chemotherapy and have studied a DDS using a novel magnetic material. Here, we introduce our study and other target-selective DDSs.

Drug Delivery Systems

DDSs have been developed to enable drugs to safely elicit effects in target organs, tissues or cells. DDSs can be classified into 1) target-selective drug delivery systems⁶⁾⁻¹¹⁾, 2) controlled-release drug delivery systems¹²⁾⁻¹⁴⁾, 3) systems for drug delivery by absorption^{15),16)}. Target-selective drug delivery systems for delivering drugs to target organs, tissues and cells are expected to greatly reduce side effects in normal cells. Much interest has been shown in the use of liposomes for target-selective DDSs.

Since liposomes are composed of lipid bilayer membranes, they can contain both aqueous and lipophilic drugs, and the surfaces of liposomes can also be modified by the addition of a specific antibody, a certain ligand, polymers, and so on^{10),11)} (Scheme). A controlled-release DDS and a system for drug delivery by absorption have been developed and produced as an implantable infusion pump and a skin patch, respectively by Johnson and Johnson Company (Alza Corporation)^{11), 17), 18)}

Furthermore, the use of magnetic materials in the development of DDSs has been reported in the 1970s and accumulation of albumin microspheres containing doxorubicin and magnetite (Fe₃O₄) in a sarcoma by a permanent magnet led to