

201313046B (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発

平成24～25年度 総合研究報告書(1)

研究代表者 石川義弘

平成26 (2014年) 年5月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究

平成24－25年度総合研究報告書

研究代表者 石川 義弘

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 1

石川 義弘

II. 分担研究報告

1. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究
(器械装置の開発) ----- 20

竹村泰司

2. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 54
(化学合成設計)

井上誠一

3. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 231
(MR I 技術の検討)

青木伊知男

4. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 239
(磁性設計の検討)

江口晴樹

5. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 271
(臨床試験の検討)

浦野 勉

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 278

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 294

[I]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総括担）研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん剤治療の開発に関する研究

研究代表者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

胸膜由来の癌である悪性中皮腫の発症は、石綿曝露後数十年を経ることが多いため高齢者が多く含まれる。早期診断は必ずしも容易でなく、診断時には腫瘍の進展から根治的外科手術の適応にならない症例も多い。この場合は放射線ないし化学療法の適応であるが、副作用の発現頻度の高い高齢者には化学療法は必ずしも推奨されておらず、高齢者にも安心して使用できる悪性中皮腫抗がん剤の開発が必要である。一部では補助療法として温熱療法（ハイパーサーミア）の有効性が報告されている。我々の先行研究において、磁性を有する抗がん剤化合物が複数同定された。これは造船業界における物性材料の評価手法を医薬品化合物に応用したものであり、有機エレクトロニクス開発など一般業界ではすでに普及している技術である。磁性抗がん剤は、化合物自身が磁性体であり、かつ抗がん剤である。シスプラチンなどの抗がん剤と同等の抗腫瘍効果を持つだけでなく、磁場誘導を活用することにより、少量で強力な抗がん作用を示すことが期待されている。

本研究は平成24-25年度の2か年にわたり研究助成を得て、これまで難治性とされている悪性中皮腫に対する治療法を検討した。我々の開発した新規磁性体抗がん剤は、悪性中皮腫細胞に対しても強い抗がん活性を示すことがわかった。またヒト由来の悪性中皮腫細胞を用いた培養実験では、温熱療法との併用によって、細胞殺傷効果が亢進することがわかった。また動物モデルを用いた検討では、胸腔内に注入した磁性抗がん剤を、胸壁外部からの小型磁石の装着により局所胸膜に集積できることを証明した。これは中皮腫がすい臓がんのような深部臓器がんではなく、体表からの磁場誘導が容易であるため、複雑な磁場発生装置を必要としないためと考えられる。これらの結果は、旧来の抗がん治療に比して副作用の少ない薬剤量で効率的な治療が可能になることを意味する。このため副作用が少なく、高齢者にも安心して使用できる治療法と考えられる。また共同研究者の研究では、磁性抗がん剤による磁場発生のメカニズムについて検討をおこない、理論的な磁性発生特性を検討した。さらに磁性体による交流磁場印加による温熱発生の最適化についての検討をおこなった。さらに磁性化合物の合成にかかわる諸条件について検討を加えるとともに、MRIによる磁性抗がん剤の可視化について、撮影条件の調節が必要であることが判明した。また磁性抗がん剤の臨床試験に向けて、実用化に向けた検討をおこなった。

我々の開発した磁性抗がん剤を用いることにより、これまででは治療困難とされていた悪性中皮腫に対して、高齢者でも安心して適応できる副作用の少ない、安全でかつ安心して抗がん治療を開発することが可能となると考えられる。動物モデルでの検討であり、今後はさらに実用化に向けた研究が必須であると考えられるが、2年間の研究成果はその実現性を強く示すものである。さらに本研究成果は、医工連携のみならず、多施設共同研究であり、さらに産学連携のプラットフォームを活用する事により、一般産業界の技術を医学応用する。これまでの研究成果を発展させ、臨床開発に向けた円滑な推進を進め、我が国から世界に向けて新規抗がん治療技術として悪性中皮腫の治療法を開発していくことが期待される。

分担研究者氏名

竹村泰司 横浜国立大学大学院 教授

井上誠一 横浜国立大学大学院 教授

青木伊知男 (独)放射線医学総合研究所

チームリーダー

江口晴樹 横浜市立大学大学院 客員准教授

浦野 勉 横浜市立大学大学院 客員教授

石川 義弘 (研究代表者)

A. 研究目的

悪性中皮腫は国内において対がん対策の重要課題である。本申請研究では悪性中皮腫に対する新規治療法の開発を目的とした。本研究の背景となる悪性中皮腫に関する課題は、下記のようにまとめることができると考えられる。

悪性中皮腫は胸膜中皮に由来する腫瘍であり、石綿曝露との関連が強く、今後10年間で倍増が予測される。石綿曝露から悪性腫瘍発生までに数十年を要するため、因果関係の証明が困難でもある。平均的な発症年数は25-50年であり、40年が目安とも言われているが、明らかになっていない。石綿の吸入は、労働作業に伴うもののみならず、石綿工場の近隣でも見られるため、はっきりとした因果関係を証明することが困難になるからである。

なお日本肺癌学会による「悪性胸膜中皮腫」の診療ガイドラインでは以下に記載されている。

中皮腫患者のうち70~80%にアスベスト吸入歴を持ち、高濃度アスベストの吸入歴を持

つ者の個々の生涯リスクは最大20%とされる

(III)。アスベスト曝露開始から中皮腫発生までの潜伏期間は25-50年とされる(III)。アスベスト鉱山の労働者が最大のリスクであるが、造船業やアスベストセメント、建物などの使用した絶縁体に関わる労働者のリスクも高いとされている(III)。クロシドライト(青石綿)およびクリソタイル(白石綿)のいずれもがハザードとなる(III)。自然界およびアスベスト関連施設やその近隣に存在する空気中のアスベスト繊維によってもアスベストの吸入がなされるが、低濃度アスベストの長期吸入のリスクは不明である(IV)。アスベスト吸入レベルの安全域は確定されていないが、25繊維・年/ml以上でリスクが増すとの報告がある(IV)。Simian virus 40 (SV40)が中皮腫リスクを増加させるとの報告があるが、最近の報告ではない論文も少なくない(IV)。その他の危険因子として、金属、ゴム、ガラス、サトウキビの繊維、人工鉱物繊維、ゼオライトなどの吸入や、胸膜癒痕、食事、呼吸器感染症、放射線などの報告があるが、症例数が少なく、さらなる研究が必要である (V)。

不純物としてアスベストが混入していない限り、耐火セラミック繊維、タルクの吸入は中皮腫の発生に関連しないとの報告がある(IV)。中皮腫は、50～70歳代に多く、男女比はおよそ4:1とされるが、が、日本では女性の比率がこれよりも高い(III)。

経年的な考察を行うと、国内の石綿使用は、平成16年に白石綿などの石綿を含有する石綿セメント円筒等の製品の製造等が禁止されたことにより、国内においては石綿使用量の大部分が削減された。従って新規石綿使用に関わる悪性中皮腫の発生は、今後40年を経て、大きく減少していくと考えられる。しかるにこれまでに建設業において使用された石綿は、解体作業に際して被爆の対象となることが考えられる。この点からは、既存の石綿使用の建築物が全て建て替えられるまで、石綿被爆のリスクは続くと考えられる。

とりわけ建造物の解体作業に携わる労働者にとって、事業者を求める措置の内容が特定化学物質等障害予防規則に定める他の化学物質とは大きく異なることとなる。このために将来において、建築物の解体等の作業における曝露防止対策を図った単独の規則を制定し、石綿による健康障害防止対策の一層の推進を図ることが重要となると考えられる。

そこで悪性中皮腫に対する診断と治療の現状に関しては下記の点が重要になると考えられている。(いずれも悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインによる)。

集団検診について、悪性胸膜中皮腫早期発見のために胸部単純X線を用いて集団検診

をしたという報告は数少ない。アスベスト曝露労働者を対象とした胸部単純X線による経過観察調査では、悪性胸膜中皮腫による悪性胸水貯留患者を検出できるとしている

(V)。悪性胸膜中皮腫死亡率の低下に触れたものは見出せず、死亡率の低下を目的として胸部単純X線を用いて集団検診を行うことを勧めるだけの根拠は見出せない。

悪性胸膜中皮腫の早期発見のために胸部CTを用いて検診をしたという報告は見出せない。肺癌発見のために、602人のアスベスト曝露労働者を対象として胸部CTによるスクリーニングを行ったフィンランドからの報告では、肺癌や胸膜プラークを発見したが悪性胸膜中皮腫を発見したという記述はみられなかった(V)。したがってX線被曝や発見頻度を考慮すると、CTを用いて悪性胸膜中皮腫発見のために検診を行うことを勧めるだけの根拠は現時点では見出せない。

また汎用される胸部写真については以下のエビデンスが記載されている。

胸部単純X線は、悪性胸膜中皮腫を画像上で検出する診断法のひとつであり、簡便さと侵襲度の低さからも勧めることができる。特にアスベスト曝露者に経時的に胸部単純X線を撮影して比較読影を行うことは胸膜中皮腫の検出に役立つ(V)。しかし同時に早期診断の点では限界もある(V)。CTは、単純X線では描出困難な胸膜肥厚、および少量の胸水貯留などの発見に優れていること、あるいは単純X線で既存構造との重なりのある部分における病変検出能が単純X線に比べて優れていることから、検出方法として勧める

ことができる。しかし単純X線とCTの診断能を比較した報告は1990年代以降、数少ないため、必ずしも検出方法の現状を反映しているとは言えない（V）。

単純X線およびCTで検出できる悪性胸膜中皮腫はある程度進行した症例であって、画像診断が悪性胸膜中皮腫の早期発見に役立つという証拠は見出せない。

また血液マーカーによる検出に関しては、SMRP (soluble mesothelin-related protein) を中皮腫の血清腫瘍マーカーとして用いた場合、感度84%、特異度98%、同様にOsteopontinが感度78%、特異度86%との報告がある。（エビデンスレベル：V）しかし、それらを検診に用いた報告はみられない。

（エビデンスレベル：VI） Mesothelinおよびosteopontin以外の中皮腫の血清もしくは胸水腫瘍マーカーとしては、cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronic acidが報告されているが、中皮腫における特異性は低い。（エビデンスレベル：V） また、血清もしくは、胸水中のCEA上昇は中皮腫を否定するひとつの根拠となる。（エビデンスレベル：V）

さらに複合的な画像診断については以下の記載が重要とされている。

CTは悪性胸膜中皮腫の質的診断あるいは病期診断に有用である。CTは良性胸膜腫瘍と悪性胸膜腫瘍の鑑別診断に役立つ。悪性胸膜中皮腫に優位に見られる所見は、葉間胸膜への浸潤と1cm以上の胸膜肥厚、肺を覆うような胸膜に沿った進展、縦隔側胸膜への浸潤、

結節状の胸膜肥厚であり、これらの所見は他の胸膜疾患との鑑別に有効である（V）。また胸壁や横隔膜への進展、リンパ節転移診断などの術前の病期診断に有用である（V）。また胸壁の厚みの定量化にもCTが用いられている（V）。

MRIは、悪性中皮腫の病期診断にはCTとはほぼ同等であるが、費用の点を考えるとCTを標準的な画像診断法として用いることが勧められる（III）。一方で、MRIは横隔膜や縦隔への病巣の進展を評価したり、胸膜プラークとの鑑別診断に有用であるとする報告もある（V）が、術前の正確な病期診断には不十分であるとする報告もある（V）。CTは胸膜中皮腫の診断に標準的な画像診断法として勧められ、MRIはCTのみでは病変の評価が困難な場合に行うことが勧められる。

FDG-PETに関しては、胸膜悪性中皮腫の質的診断や進展範囲の診断に優れる、とする報告が多い（V）。特に全身を一度に撮影できるため、遠隔転移の評価に優れるとの報告もある（V）。また最近の報告では、PETとCTの融合画像がCT単独による画像に比べて、縦隔リンパ節や遠隔臓器への転移を診断することに関して有用とされる。

FDG-PETで高いSUV値を示す悪性中皮腫は予後が悪いとする、FDG集積画像を用いた予後予測の報告もある（V）。

この事実からも悪性中皮腫の早期診断は必ずしも容易でないことが、現況から推測されている。

さらにこれらの診断が確定した悪性中皮腫に対しての治療であるが、主流となる化学

療法については以下の指針が出されている。

切除不能胸膜中皮腫および術後再発症例に対する主たる治療法は化学療法であり、腫瘍縮小、症状緩和、延命効果が期待される。悪性胸膜中皮腫は比較的稀な疾患であるため、対症療法と化学療法を比較した第III相試験は行われておらず、化学療法の生存期間延長効果は直接には証明されていない。

つまり悪性中皮腫症例に対して、外科的根治術が困難であり、放射線や化学治療にも抵抗性が強い症例については、治療成績は極めて低い。抗がん剤としてシスプラチン、ないしペメトレキセドとの併用療法が主体だが、抗がん剤の投与量は、副作用の発現によって制限される。とりわけ石綿被爆から数十年を要するために、患者の年齢層が高くなり、このことは高齢者を対象とした悪性中皮腫の治療法を確立する必要があることを意味する。

がん治療における化学療法、放射線療法はともに副作用持つよい。このため症状の緩和のための補助療法が盛んである。補助療法の多くは、単独では十分な治療効果は弱いですが、化学療法や放射線療法との併用で治療効果を発揮する。一部の大学病院では、補助療法の一部として、温熱療法の併用が施行されており、症状の緩和には極めて有効とされる。免疫力の増強により化学療法を増強するという報告も多いが、必ずしもすべての癌種において実証されているわけではない。しかるにこの治療上の現状も、必ずしも科学的な検証データに基づいたものではない。さらに温熱療法は、化学療法のインターバルに行われ

ることが多く、必ずしも同時に施行されていない。これ抗がん剤自体の熱変性などの課題も関連すると考えられる。

本申請では治療困難とされる悪性中皮腫に対して、新規抗がん剤を用いた化学療法と温熱（ハイパーサーミア）の「同時療法」を検討することを目的とした。とりわけ我々の開発した新規抗がん剤は、強い磁性特性を持ち、体表面からの磁場誘導が可能であることが予想される。これにより少量投与で、胸膜病変部への抗がん剤の磁場集積を可能とする。この特性は、とりわけ今後症例数が増加すると考えられる高齢者に対しては重要になると考えられる。

さらに交流磁場印加にて温熱作用を持つため、抗がん治療と温熱治療を同時に施行することができる。このため旧来の温熱治療では得られなかった、強い相乗治療効果を得ることが期待される。また磁性特性を利用したMRIによる定量が可能であり、胸壁の腫瘍への集積だけでなく、肝腎への移行が定量できるため、治療効果と副作用の発現を、客観的に予測することができる。

B. 研究方法

磁性抗がん剤は、通常の抗がん剤と同様の細胞殺傷作用を示すが、抗がん剤自体に磁性を有するという特徴をもつ。このため化学療法においては、抗がん剤であると同時に、磁性という物理特性を利用することができる。この特性を利用して、磁石あるいは磁場によって外部から誘導することができ、さらにMRIにおいては造影機能をもつ。一方で、いわゆるIH作用によって、交流磁場印加によっ

て発熱するため、局所発熱材としての機能を併せ持つ。抗がん剤としては、シスプラチンに匹敵する抗がん作用を有して、様々な腫瘍に対して抑制作用を示す。交流磁場印加によって発熱作用を示す。MRI の造影剤として機能する、などの特性が知られている。すでに様々な動物モデルにおいて、悪性黒色腫、骨肉種、扁平上皮癌において有効性が検討されている。本研究においては、複合特性を持つ新規磁性抗がん剤を、悪性中皮腫に対する単剤で多機能をもつ抗がん治療薬として開発し、がん患者が安心して使える抗がん治療法を開発することとして検討を行った。とりわけ本申請の対象とするのは、高齢者や肺機能低下者であり、通常の手術施行が困難な患者を念頭に置いて検討をおこなった。

中皮腫細胞における薬理実験

これまでのがん治療では、抗がん剤治療と温熱治療（ハイパーサーミア）を同時に行うことは困難であった。しかし磁性抗がん剤は化合物自身が、抗がん剤であり発熱体である。そのために、交流磁場印加によって容易に発熱し、温熱療法を同時に加えることができる。培養細胞を用いた実験では扁平上皮癌では抗がん作用と温熱作用を同時に加えることにより、圧倒的な抗がん作用の増強が得られることがわかった。そこで実験動物において抗がん剤と温熱の同時療法により、効果的ながん治療を確立することを狙った。

すでにマウスやウサギを使った実験では、様々な腫瘍モデル（マウス尾部の悪性黒色腫、マウス下肢の前立腺転移癌、ウサギ下肢の骨肉種、ウサギ舌の扁平上皮癌）において磁場

誘導、抗がん作用、温熱作用による相乗効果を検証している。とりわけヒト悪性黒色腫を免疫不全マウス皮膚に移植したモデルにおいて、腫瘍退縮効果の磁場による増強と、MRI による薬剤の定量を検証させた。

そこで悪性中皮腫に対する磁性抗がん剤の薬理効果を、放医研において維持されたヒト由来の悪性中皮腫細胞を用いて、様々な培養環境を検討し、磁性抗がん剤がどのような抗がん作用を示すのかを検討した。

さらに温熱療法が、一部の高度医療機関において、悪性中皮腫に対して施行されているが、必ずしも実験的なエビデンスに基づくものではない。症状の緩和には極めて有効であるとの報告もあるが、果たして細胞レベルでどのような効果があるのかは不明である。そこで我々の実験系において、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施工し、細胞の生存性を検討した。

磁場誘導実験

日本人ヒト悪性中皮腫において、新規磁性抗がん剤による磁性抗がん治療（化学療法・温熱療法・磁場誘導）を開発することを目標とした。

特に、このような動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討から着手した。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、すい臓がんや肝癌などと比較して、胸壁に近い部位に発生することが主である。いわゆる体表からの距離で考えると数センチ以内であることがほとんどであり、このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が強力に作用す

ることが考えられる。

さらに使用する誘導磁場の性能についても検討を行った。一般に磁場形成は、磁石が強力であることが必須とされ、これには超伝導体を使用した大掛かりな磁場発生装置から、中型の電磁石が相当する。さらに極めて汎用性の高いのが、永久磁石である。永久磁石にも極めて汎用性の高い市販品から、特殊鋼を用いた強力な永久磁石まで様々である。しかるに本年度の研究においては、できる限り汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が可能であるかを中心に検討を行った。

また永久磁石を用いた誘導も、磁石自身を胸腔内に設置する侵襲的な方法の検討を進めるとともに、可動性の少ない皮下植え込み法や、さらには汎用性および安全性の高いと考えられる装着型の設置方法についても検討を行った。これらの設置に関しては、あらかじめ物理的な磁場強度を、それぞれの永久磁石において検討し、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、検討項目のパラメータとして設定した。本検討の準備検討として、SQUID等の磁場磁化曲線による物理特性のデータを元とし、磁性抗がん剤の汎用性の検討に応用した。

胸壁近くこれまでの検討では、皮膚などの浅部がんに対しては、市販の棒磁石あるいは電磁石で効率的なドラッグデリバリーが達成できることを検証しており、これらの結果を活用した。

MR Iによる分子イメージング

放医研ではPET等を用いた分子イメー

ジング技術により、中皮腫の早期診断システムの構築研究をおこなってきた。そこで蓄積された知見を、磁性抗がん剤のMR I定量技術へと応用することを検討した。PETによる分子イメージング技術で中皮腫の早期発見を行い、磁性抗がん剤を用いたMR Iによって薬剤集積を評価する手法を開発した。

C. 研究結果

研究手法としては、我々の開発する新規磁性抗がん剤化合物をすべての実験において使用した。同薬剤はシスプラチン類似薬であり、IHI(株)(旧石川島播磨重工業)の造船業における材料開発技術を、医薬品化合物開発に応用して開発された基盤研究に基づく(産学連携)。横浜市立大学先端医科学研究センターの援助を受けて実用化の検討段階に移行しており、すでに多数の国内・国際特許によっても支持された独占的な先進技術である(独占的技術)。工学部の専門家による温熱・磁場装置の試作を検討している(医工連携)。

中皮腫細胞における薬理実験

悪性中皮腫に対する磁性抗がん剤の薬理効果を、放医研において維持されたヒト由来の悪性中皮腫細胞を用いて、様々な培養環境を検討し、磁性抗がん剤がどのような抗がん作用を示すのかを検討した。

磁性抗がん剤は、これまでに様々な培養がん細胞において、その治療効果が検討されており、ヒト由来の悪性中皮腫細胞においても、同様の強い殺傷効果が実証された。細胞障害性は、培養時間および薬剤濃度依存性であり、

これはこれまでに検討された他のがん細胞と類似する。いわゆる細胞死の誘導に関して、フックスを利用した細胞周期ごとの検討もなされ、これらの実験結果では強い細胞毒性があることが明らかとなった。また正常細胞に対する毒性の検討も行ったが、一部の正常細胞、とりわけ分裂能力の高いものについては毒性が一部認められた。

いわゆるがん細胞を温熱に晒してがん細胞の殺傷を強めるという温熱療法が、一部の高度医療機関において、悪性中皮腫に対して施行されているが、必ずしも細胞実験的なエビデンスに基づくものではない。ヒトにおいては免疫機能を増強させたり、症状の緩和には有効であるとの報告もあるが、果たして細胞レベルでどのような効果があるのかは不明である。そこで我々の実験系においても、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施行し、細胞の生存性を検討した。

2年間にわたる細胞毒性の温度感受性の検討では、悪性中皮腫細胞は、通常の42度以上の温度曝露によって、細胞活動性が低下することがわかったが、さらに低温でも施行したところ同様の殺傷効果が低温(41度)でも得られることが分かった。また更なる高温(43度以上)の温度において増強効果はあることが分かり、温熱療法の温度帯には一定の幅があることが分かった。このことは厳密な温度を保つ必要が必ずしもないことが分かったため、治療の温度領域に幅を持たせることが可能であることを示す。

さらに温熱曝露によって、磁性抗がん剤自体の抗がん作用がどのように変化するのかの検討をおこなった。いわゆる常温下におけ

る抗がん剤の治療効果が、温熱刺激によって加速される可能性の検討をおこなった。悪性中皮腫細胞を用いて、温熱刺激の存在および非存在下で、磁性抗がん剤の細胞殺傷効果を検討したところ、温熱刺激の併用によって、細胞毒性が亢進することがわかった。このことは、磁性抗がん剤は単独においても抗がん細胞作用を持つが、温熱療法との併用によって、その効果が増強することが明らかとなった。

同様の実験結果は、外部より温熱を加えた場合と交流磁場印加にて抗がん剤自体を発熱させた場合の療法において確認することができた。このことは、これまでの温熱療法は外部加熱が主体であり、外部の加熱によって治療効果を上げるものであったが、磁性抗がん剤自体を発熱させる内部加熱でも同様の結果を得ることができた点で重要である。

とりわけ外部加熱方法では、加熱部位の温度が高く、深部に至ると温度が下がってしまうことが難点であったが、磁性抗がん剤では交流磁場印加によって発生する熱は、均一であり、がん局所内でのばらつきを抑えることが可能である。

磁場誘導実験

磁性抗がん剤による磁場誘導を検討するために、動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討を行った。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、肺がんや食道がんなどと比較して、胸壁に近い部位に発生する。いわゆる体表からの距離で考えると数センチ以内であることがほとんどであり、このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が

強力に作用することが理論上可能である。しかるに生体レベルでの検討は十分でない。

誘導磁場の性能については、市販の永久磁石の磁場性能からの検討を行った。一般に磁場形成は、磁石が強力であることが必須とされているが、実用性を考えると超伝導体を使用した大掛かりな磁場発生装置は不適格である。さらに運搬性を考えると、中型の電磁石であっても重量の点で不便と考えられる。これは磁場誘導による局所集積には数時間以上の磁場誘導が有効であると考えられるからである。従ってこのような観点から考察を進めた結果、極めて汎用性の高いのが、小型永久磁石であると考えられた。永久磁石にも汎用性の高い小型市販品から、特殊鋼を用いた強力な永久磁石まで様々である。しかるに医療費に対するコストを考慮すると、できる限り汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が適当であるとの結論に至った。

永久磁石を用いた誘導も、磁石自身の設置方法について検討した。永久磁石自体を胸腔内に設置する方法が考えられたが、極めて侵襲的であり、高齢者に対しては手術の適応性を検討せねばならない。また胸腔内の永久磁石を固定するための装置を考案せねばならない。専門家との検討の結果、可動性の制御が最大の課題となることがわかった。

そこで非侵襲的な方法の検討を進めるとともに、低侵襲性でありかつ、可動性の少ない皮下植え込み法や、さらには汎用性および安全性の高いと考えられる装着型の設置方法の検討を行った。それぞれの永久磁石にお

いて検討し、設置に関しては、あらかじめ物理的な磁場強度を、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、患部からの距離の物理的パラメータとして設定した。本検討の準備検討して、磁性抗がん剤に対する SQTID 等の磁場磁化曲線による物理特性のデータを再検討した。

第一の検討においては、マウスの胸壁を摘出し、摘出臓器として胸腔内壁に磁性抗がん剤を添加し、この抗がん剤は胸壁外側からの永久磁石で固定できるかを検討した。また永久磁石を固定した条件下で、時間依存的に磁性抗がん剤が胸壁組織に取り込まれるかも検討した。この結果、600ミリテスラ以下の市販磁石での集積が可能であり、3時間の磁場誘導によって、局所への集積が容易に観察できた。同様の結果は、胸壁はもとより、腹腔内でも同じであった。このことは、胸壁用に開発した集積方法は、他の体腔においても活用できることを意味する。

次に生体マウスモデルにおいて、胸壁に永久磁石の植え込みを試みた。植え込みにあたっては、胸壁内に永久磁石が埋込みが可能な、小型磁石が最適と考えられた。そこでベアリング型の直径2mm程度の小球磁石を植え込んだ。植え込んだ動物モデルにおいて、胸腔内に磁性抗がん剤を注入し、自由行動下において48時間後に解剖を行った。胸腔内の開放し、摘出し、磁性抗がん剤の分布を組織染色において検討した。この結果、小球磁石の植え込み部位に一致して、磁性抗がん剤の胸壁組織への取り込みが確認された。

小球型の磁石の植え込みは、低侵襲的では

あるが、いわゆるペースメーカー植え込みのようなストレスはともなう。悪性中皮腫の末期患者を対象として考えたときに、侵襲性はできる限り小さくしたほうが望ましいとの結論に達した。そこで、磁石を皮下に植え込むのではなく、ジャケットに磁石を縫い込んで、磁性ベストとして動物に装着させる手法を検討した。この方法ではジャケットに植え込み可能なサイズのボタン型の永久磁石を植え込み、そのベストをマウスに装着させた。

そうしてジャケットに縫い込む磁石の強度と縫込みの位置の検討を行った。

マウスは生体であるため、ジャケットを取り除こうとする。あまり強い圧迫をすると、ジャケット自体を噛んでしまうことが分かった。そこでマウスに装着させても、マウスの手足が届かないような工夫をすることによって、長期間のジャケット着用が可能であることが分かった。この条件下では1週間以上の装着も可能であることがわかった。この結果からも、マウス胸腔内に磁性抗がん剤を注入し、マウスを自由に行動させた条件で、市販の磁石で効率的なドラッグデリバリーが達成できることが考えられた。この方法はヒトにも応用可能であり、高齢者に対しても磁石を埋め込んだ下着として作成可能であると思われる。

磁性抗がん剤の胸腔内への注入は、植込み型磁石と同条件で行った。またマウスは自由行動下に置かれ、胸壁組織を取り出して、磁性抗がん剤の組織染色を行った。この検討においても、ベスト内における磁石相当部位に、磁性抗がん剤の局所集積を確認することができた。

この結果からも、マウス胸腔内に磁性抗がん剤を注入し、マウスを自由に行動させた条件で、市販の磁石で効率的なドラッグデリバリーが達成できることが考えられた。

MR Iによる分子イメージング

放医研で蓄積された知見を、磁性抗がん剤のMR I 定量技術へと応用した。MRIの撮影条件、特に緩和時間の設定において、定量性の環境をさらに発展することができた。我々の目標は、いわゆる汎用性のあるMRIでの撮影である。昨今では1.5テスラにかわり、3テスラの撮影機器が主流となっている。これまでのファントム撮影においては1.5テスラを使用していたが、今後は実用化を控えた3テスラでの検討を追加していく。

D. 考察

磁性抗がん剤は有機構成による抗がん剤化合物であり、マグネタイトに匹敵する磁性をもつ。この磁性特性を利用して、磁石で誘導が可能であることが検討されてきた。抗がん作用を利用して、様々な腫瘍に対して抑制作用を示すことがわかっている。また交流磁場印加によって発熱作用を示すために、温熱療法との併用が可能になると考えられた。さらにMRIの造影剤として機能するため、局所への集積を画像化することが可能と考えられる。すでに様々な動物モデルにおいて、悪性黒色腫、骨肉種、扁平上皮癌において有効性が検討されているが、悪性中皮腫においても、複合特性を持つ本抗がん剤を、単剤で多機能をもつ抗がん治療薬として開発し、高齢者にも安心して使える抗がん治療法を開発することが可能と考えられた。

これまでの悪性中皮腫のがん治療では、抗がん剤治療と温熱治療（ハイパーサーミア）を同時に行うことは困難であった。これは中皮腫細胞の温熱特性が十分に検討されていないことと、化学療法と温熱療法が物理的に単剤での施行が困難であることによる。しかし磁性抗がん剤は化合物自身が、抗がん剤であり発熱体であるために、交流磁場印加によって容易に発熱し、温熱療法を同時に加えることができ、そのために併用単剤療法が可能になると考えられる。培養細胞を用いた実験では抗がん作用が確認され、さらに温熱作用を同時に加えることにより、抗がん作用の増強が得られることが、悪性中皮腫細胞を用いた実験からわかった。

温熱の発生源として、培養温度の上昇でも、交流磁場印加においても同様の温度上昇が得られることが、これまでの実験から確認され、治療効果も同様であった。このことは実用化において極めて重要であると考えられる。

温熱療法が、一部の高度医療機関において、悪性中皮腫に対して施行されているが、必ずしも実験的なエビデンスに基づくものではない。我々の実験系において、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施工し、細胞死の増強を確認出来たことから、これらの温熱療法に対する培養実験レベルでのエビデンスが提供できたと考えられる。今後は動物モデルにおいて、胸腔内への抗がん剤の注入と交流磁場印加による温熱治療の効果を比較していく予定である。

磁場誘導に関しては、動物モデルにおいて、

磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討で、その実現性が強く推測された。磁場誘導はこれまでに検討されている超伝導体などの大規模な設備を使用する必要がなく、また電磁石のような重装備も必要ない。特に本年度の検討からは、胸壁外に着せた小球磁石で十分であり、胸腔内に注入された磁性抗がん剤の集積が達成できることが判明した。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、内臓がんなどと比較して、体表に近い部位に発生する。いわゆる表面からの距離が極めて短い。このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が十分であるかは不明瞭であったが、我々の検討から、少なくともマウスなどの小動物での条件下では十分であることがわかった。今後、ヒトなどの大型動物において、どのような磁場条件が必要になるかの検討が必要であると思われる。

使用する磁石の性能についてもさらに検討を進めることができた。一般に磁場形成は、磁石が大型であることが必須とされ、小型磁石で達成しようと思えば、超伝導体を使用した複雑な磁場発生装置から、高電力を用いた電磁石が必要である。これらの汎用性は極めて低いのが現状である。また永久磁石を使用すると、磁力の強い磁石は大型化することが分かっている。しかるに本年度の研究成果から、汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が可能であることが判明した。とりわけ磁石の鋼の材料の選択が重要であることがわかった。あらかじめ物理的な磁場強度を、それぞれの永久磁石において検討し、磁性抗がん剤の磁場強度におけ

る誘導の容易性を、検討項目のパラメータとして設定する事が重要であることが再度確認された。そのような条件下で、ベストに埋め込んだ永久磁石での活用が有意義であることが判明した。その際に、特殊鋼によって作成された小球磁石が特に有効であると分かった。

本年度の動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討において、その可能性が強く推測された。磁場誘導はこれまでに検討されている超伝導体などの大規模な設備を使用する必要がなく、また電磁石のような重装備も必要ない可能性が強く示された。我々の検討結果では、小球磁石で十分であり、胸腔内に注入された磁性抗がん剤の集積が達成できることが判明した。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、内臓ガンなどと比較して、体表に近い部位に発生する。いわゆる表面からの距離が極めて短い。このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が十分であるかは不明瞭であったが、我々の検討から、少なくともマウスなどの小動物での条件下では十分であることがわかった。今後、ヒトなどの大型動物において、どのような磁場条件が必要になるかの検討が必要であると思われる。

さらに磁石自身の設置方法に関しても有意義な検討結果が得られた。我々の検討結果は、単に胸腔投与だけでなく、腹腔投与や関節腔投与においても有効であると考えられた。このことは腹壁に広がった卵巣がんの治療や、関節部位における悪性腫瘍の治療にも有効であると考えられた。近年の我々の検討

結果によれば、一般薬剤の磁性化も可能であることが判明しており、いわゆる抗リウマチ薬など、関節腔局所への投与が必要とされる。薬剤を磁性化した際に、極めて強力な手段となる。とりわけ高齢者などは、全身投与による副作用の発現を警戒せねばならない場合に有効である。

胸腔内に設置する侵襲的な方法だけでなく、可動性の少ない皮下植え込み法や、さらには汎用性および安全性の高いと考えられる装着型の設置方法に関して、あらかじめ物理的な磁場強度を、それぞれの永久磁石において検討し、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、検討項目のパラメータとして設定する事が重要であることが再度確認された。そのような条件下で、ベストに埋め込んだ永久磁石での活用が有意義であることが判明した。これは医学的な手法だけでは解決できることではなく、改めて工学系の技術との連携が重要であることが認識された。

E. 結論

悪性中皮腫の根治的治療法は胸膜肺全的術であるが、診断時にはすでに広範に進展していることが多く、外科手術の適応とならない症例が多い。また外科治療の死亡率は高齢者ほど高いため、慎重な対応が必要である（日本肺癌学会ガイドライン）。手術不適応例に対しては放射線療法や化学療法がおこなわれるが、抗がん剤による治療は75歳以上の高齢者には推奨されていない。そのため今後増加が予測されている高齢者に対する

悪性中皮腫の抗がん治療は、国民的な解決課題と考えられる。

高齢者にも安心して適応できる悪性中皮腫の治療法は、石綿による悪性中皮腫の増加が予測されるわが国では必須の課題である。高齢者は抗がん剤に対して副作用の発現が高いため、少量で有効な抗がん剤が必要である。また肝腎機能の低下により、副作用の発現の予想が困難である。そこで体表面積から類推するだけでなく、テイラーメード的な投与量の決定が必要である。さらに症状緩和だけを目的とした温熱療法ではなく、治療効果の増強が期待できるハイパーサーミア療法の確立が必要である。

磁性抗がん剤はそのいずれにも対応できる抗がん治療が可能であり、とりわけ「胸膜は胸壁から浅い」ため、磁場による誘導（ドラッグデリバリー）が可能となり、磁性抗がん剤の適応である。

本年度の研究成果から、磁性抗がん剤による高齢者に向けた安心・安全な悪性中皮腫の抗がん治療を開発することが、実現可能であることが強く示唆された。

最後に、この2年間の研究を通じて、改めて医工連携の重要性を痛感させられた。医学系の研究者が経験的に行っている物理現象に対して、工学的な検証を加え、より効果的な方法を編み出していくことがどれだけ大切なことかを実感することができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y, and Minamisawa Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. *Cell Calcium*. 51:31-9, 2012
2. Umemura M, Ho D, Nozawa N, Balginnyam E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y, Umeura S, and Kimura K. Acute pulmonary embolism induced by renal obstruction with benign prostatic hyperplasia; Case Report *Journal of Cardiology Cases*. 5: e39-343, 2012
3. Umemura M, Ho D, Nozawa N, Balginnyam E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y, Umemura S, Kimura K: Acute myocardial infarction with isolated conus branch occlusion. *J Electrocardiol*. 45:285-7, 2012
4. Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ichikawa Y, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Wakui H, Yoshida S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Kohara K, Kita Y, Takei K, Goshima Y, Ishikawa Y, Ueshima H, Miki T, and Umemura S. Mice Lacking Hypertension Candidate Gene ATP2B1 in Vascular Smooth Muscle Cells show Significant Blood Pressure Elevation. *Hypertension*. 59:854-60, 2012
5. Fukumura H, Sato M, Kezuka K, Sato I, Feng X, Okumura S, Fujita T, Yokoyama U, Eguchi H, Ishikawa Y, and Saito T: Effect of ascorbic acid on reactive oxygen species production in chemotherapy and hyperthermia in prostate cancer cells. *J. Physiol. Sci*. 59:854-60, 2012
6. Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M-H, Kato Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, and Ishikawa Y: Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PlosOne*. 7(5):e36724, 2012

7. Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, Baljinnayam E, Nakamura T, Umemura M, Lai L, Gao S, Yan L, Park M, Qiu H, Okumura S, Iwatsubo M, Vatner DE, Vatner SF, and Ishikawa Y: Prevention of heart failure in mice by an antiviral agent that inhibits type 5 cardiac adenylyl cyclase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 302:H2622-8, 2012
8. Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Oshikawa J, Okumura S, Sato M, Yokota S, Masuda M, Asou T, and Ishikawa Y: Inhibition of Phosphodiesterase Type 3 Dilates the Rat Ductus Arteriosus without Inducing Intimal Thickening. *Circ J* 76; 2456-64, 2012
9. Bai Y, Tsunematsu T, Jiao Q, Jin M, Cai W, Kurotani R, Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K, Ishikawa Y, and Okumura S: Increased activity of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate not only under microgravity but also under hypergravity induced by parabolic flight. *J Pharmacol Sci* 119, 381 – 389, 2012
10. Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidow A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE: Type Type 5 Adenylyl Cyclase Increases Oxidative Stress by Transcriptional Regulation of MnSOD via the Sirt1/FoxO3a Pathway. *Circulation.* 127(16):1692-701, 2013
11. Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, **Ishikawa Y**, Zwartkuis FJ, Cox JJ, and Wood, JN: A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nature Commun* 4:1682, 2013
12. Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, **Ishikawa Y**, and Tohnai I: High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42:627-631, 2013
13. Wang H, Heijnen CJ, van Velthoven CTJ, Willemsen HLD, **Ishikawa Y**, Zhang X, Sood AK, Vroon A, Eijkelkamp N, and Kavelaars A: Balancing GRK2/ Epac1 levels prevents and relieves chronic pain. *J. Clin. Invest.* 123:5023–5034, 2013
14. Vatner SF, Park M, Yan L, Lee G, Lai L, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, Pessin J, and Vatner DE: Adenylyl cyclase type 5 in cardiac disease, metabolism and aging, Adenylyl Cyclase Type 5 in Cardiac Disease, Metabolism and Aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305:H1-8, 2013
15. Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, and Ishikawa Y: The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol Rev.* 65:1010-1052, 2013
16. Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and **Ishikawa Y**: Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation.* 129,487-496, 2014
17. Ishiwata R, Yokoyama U, Matsusaki M, Yoshiya A, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Mitsuru Akashi M, and **Ishikawa Y**: Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies. *Atherosclerosis* 233,590-600,2014
18. Umemura M, Baljinnayam E, Feske S, De Lorenzo MS, Lai-Hua Xie LH, Feng X, Itoh K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, **Ishikawa Y**, and Kousaku Iwatsubo K: Store-operated Ca²⁺ entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration. *PlosOne* .9,e8929, 2014
19. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and **Ishikawa Y**: Protection

- of Cardiomyocytes from the Hypoxia-mediated Injury by a Peptide Targeting the Activator of G-Protein Signaling 8. *PlosOne*. 9, e91980, 2014
20. Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, **Ishikawa Y**, Yokoyama U, Kasai A, Kambe N, and Tanaka K: Geranylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3. *Life Sciences*,101,43-48,2014
21. Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin HL, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita Km Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and **Ishikawa Y**: Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stresses. *J. Clin. Invest. in press*, 2014
22. Baljinyam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, **Ishikawa Y**, Whitelock J, Iwatsubo K: Epac1 increases migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2014 Apr 11. doi: 10.1111/pcmr.12250. [Epub ahead of print]
23. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Feng X, Oda K, Miyajima A, Makino A, Iwai M, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Sato M, Eguchi H, Tohna I, and **Ishikawa Y**: Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells. *J Physiol Sci*. 64,177-183, 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]
- 和文**
- 1.石川義弘「急性心不全の新しい薬物療法 今後の展開」セフィーロ NO. 15 ; 32 - 35、2012
- 2.石川義弘「心不全の分子機構における交感神経とRASのかかわり」Angiotensin Research 9; 24-27, 2012
- 3.横山詩子、石渡遼、大島登志男、南沢享、石川義弘「三次元血管モデルを用いた動脈硬化性疾患の機序解明」科学と工業 86;329-335, 2012
- 4.石川義弘「国民皆保険を守れ！命より収支優先の医療になっていいのか」現代農業 No.4 338-342,2012
- 5.石川義弘「TTP問題の核心 公平な医療を受けるため「国民皆保険」守れ」—まだ知らされていない壊国TTP—主権侵害の正体を暴く—創森社 192-193, 2012
6. 石川義弘、江口晴樹「切らずに治すがん治療薬の開発」化学工業 64:1-5,2012
7. 石川義弘「悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発」平成24年度第3次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集
- 8.石川義弘「TTPが医療にもたらすもの—自由主義型医療とはなにか 全国厚生連病院長会ニュース No.89 PP1-10,2012
- 9.石川義弘 丸中良典「アメリカ生理学会は

学会危機をどう乗り切ったか」日本生理学会
雑誌 74:110-112

10.日本工業新聞「有機化合物の磁性 立体構
造解析で証明」平成24年11月8日

11.日刊工業新聞「潜在能力を引き出せ」平成
24年11月14日

2. 学会発表

1.石川義弘：物理的作用を活用した高機能ド
ラッグデリバリーシステム」「磁性抗がん剤
を用いた癌治療」第51回日本生体医工学会
大会 2012.5（招待講演）

2.Yoshihiro Ishikawa : Hyperthermia and nano
technology/nanomedicine Magnetic anti-cancer
compound in hyperthermic therapy. 11th
International Congress of Hyperthermic
Oncology 29th Japanese Congress of Thermal
Medicine 2012,8.（招待講演）

3.石川義弘：循環器医とアメリカの医療事情
第13回多摩川フォーラム,東京,2012,5.

4. Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K,
Matsusaki M, Akashi M, **Ishikawa Y**,
Minamisawa S: Rat SMCs within 3D Cellular
Multilayers Exhibit Contractile Phenotypes and
Layered elastic fibre. The 8th Congress of Asian
Society for Pediatric Research, Seoul, 2012, 5.

5.Ishikawa Y, Yokoyama U, Masuda M, Asou T,
Ishikawa Y: Phosphodiesterase Type 3 Inhibitor,
Milrinone, Dilates the Rat Ductus Arteriosus
without Inducing Intimal Thickening. The 8th

Congress of Asian Society for Pediatric Research,
Seoul, 2012, 5.

6. Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y,
Minamisawa S, **Ishikawa Y**: Plasma
Hypoosmolarity after Birth Promotes Closure of
the Ductus Arteriosus. American heart
association basic cardiovascular science 2012
Scientific session, New Orleans, 2012.7.

7.石川義弘：cAMP シグナルとニコチン受容
体
第27回喫煙科学研究財団平成23年度助
成研究発表会,東京,2012,7.

8.石川義弘：CaとcAMPシグナル
平成24年度新学術領域研究 領域全体会議
「統合的多階層生体機能学領域の確立とそ
の応用」福岡,2012,7.

9.石川義弘：日本人がアメリカで医者をやると
どうなるかー医療のカルチャーショック
とは
循環器診療ステップアップセミナー,大阪,
2012,8.

10. Feng X, Fukumura H, Sato I, Eguchi H,
Ishikawa Y: A new cancer treatment strategy
with magnetic anti-cancer compound with
hyperthermia. The 11th International Congress of
Hyperthermic Oncology, The 29th Japanese
Congress of Thermal Medicine, Kyoto, 2012, 8.

11. Kumagaya S, Yokoyama U, Iwai K,
Nishihara H, Inoue T, Minamisawa S, **Ishikawa Y**. Prostaglandin E2 receptor EP4 in coronary