

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「DDS 技術」（汎用抗がん剤の磁性化に関する研究）
2. 研究開発代表者：公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 石川 義弘
3. 研究開発の成果

【プロジェクトの概要】 本プロジェクトは、医薬品の化学構造に我々の同定した磁場発生化学構造を付与し、磁性化 (= 磁石に引き寄せられる性質を付与) することで、「単剤による磁気ドラッグデリバリー」を実現しようとするものである。磁石の力で薬剤を患部に運ぼうとする研究は古くからあり、主に薬剤と磁性粒子をリポソーム等の膜で包む方法が採られてきた。しかし、この方法では生体内では膜が壊れて薬剤と磁性粒子がバラバラになり、薬剤を磁石で誘導が出来なくなる恐れがある。それに対し、薬効成分自体が磁性を持つことで、化学的に安定であり、生体内で薬効成分と磁性成分が離れる心配がない。このような、単剤で薬剤本来の薬効と、磁性を併せ持つ薬剤を合成する試みは、本プロジェクトが世界初である。

【研究背景】

我々は産学連携において、重工業で用いる(株)IHI のコンピュータシミュレーション技術を医学に転用することにより、磁石に引き寄せられる性質と抗腫瘍効果を併せもつ、鉄錯体の一種である有機化合物・**N,N'-bis(salicylidene)ethylenediamine iron** (以下 Fe(salen)) を同定した。Fe(salen)はこの磁性という特徴により、医薬品として以下のような長所をもつ。

- 1) 生体に投与した後、体外から磁石で患部まで誘導出来る。その結果、患部以外の正常組織への薬剤の拡散が抑えられ、副作用が低減する。
- 2) 磁性を持つことで MRI の T2 強調画像において黒く映り、投与後の体内での分布や濃度を MRI で視覚化することが出来る。
- 3) 磁性を持つことで IH クッキングヒーターと同様の原理により、交流磁場印加で化合物自体が発熱するため、この熱を利用してがんに対する温熱療法を行うことが出来る。

近年、我々は Fe(Salen) に対して結晶構造解析を行い、Fe(salen) が磁性をもつ理由が明らかになりつつある。解析結果により、Fe(salen) の持つ化学構造の一部が磁性の発生源になっていることが判明した。そこで我々は、この磁性発生構造を市販薬の化学構造に付加することで、磁性と市販薬の薬効を併せ持つ新薬の合成が出来ると考え、実際に磁性化医薬品の合成を行った。

【実験方法と結果】 磁性薬の合成方法としては、磁性をもつ Fe(salen) の持つ磁場発生構造を市販医薬品と結合させる方法を選択した。磁場発生化学構造と市販薬をどの箇所で結合させれば薬効と磁性が共に保持されるかを計算予測した。その上で、複数の市販抗癌剤を選択し、実際に合成を行ったところ、その中で磁石に引き寄せられるようになり、常温でも磁性を持つ医薬品が 2 種類合成できた。

磁性化されたこれらの 2 種類の薬剤については、抗がん剤としての作用をもつかどうかを検証するための細胞実験を行った。その結果、2 種類の磁性市販医薬品はどちらも、抗癌作用を磁性化後も保持していることが分かった。さらに、磁性化された後も、本来薬が持つ性質が保たれることも分かってきている。これらの結果から、磁性と市販医薬品の性質を併せ持つ医薬品を化学的に合成出来ることが判明した。

【今後の展望】 今後は更に多様な薬剤の磁性化を試みる予定であるが、より磁性の強い磁性市販医薬品の合成を目指すためには、合成した磁性市販医薬品の結晶構造解析を行い、より詳細な磁性発生のメカニズムを解析することが必要である。また、再現性のある確立した合成プロトコールの作成が急務である。