

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 口腔がんに対する磁性抗がん剤治療薬の実用化
2. 研究開発代表者： 石川 義弘（横浜市立大学・医学研究科）
3. 研究開発の成果

我々はこれまでの(株)IHI との医工連携研究で、有機化合物でありながら、常温で磁性をもつ鉄錯体（以下;Fe(Salen))を同定した。この Fe(Salen)を大型放射光施設である SPring-8 を用いて結晶構造解析をしたところ、その磁性の源となる磁場発生メカニズムを突き止めた (*Scientific Report*, 2015)。さらに我々は、この磁場発生メカニズムを臨床で汎用されている市販の抗がん剤であるタキソールへ付与することで、タキソール®の薬効成分への磁性化に成功した。また、Fe(Salen)を舌癌の治療に応用し、新規治療法の開発を進める上で得られた知見 (*Scientific Reports*, 2016)を生かして、この磁性タキソールを舌癌に対する治療へ応用した。

本研究の目的は、この磁性タキソールを用いて、舌癌に対してより安全で効果の高い新しい治療法を開発することである。口腔がんは全身の他部位のがんに比べて治療後に機能・審美が損なわれるのが特徴である。治療方法には手術療法他に化学療法、化学放射線併用療法があるものの、高齢者に関してはより副作用の少ない治療法の開発が期待されている。

本研究の研究成果として主に3つある。1つ目は、口腔がん細胞に対する抗腫瘍効果の検討とそのメカニズムの一部を解明した。また疾患モデル動物を用いて体外からの磁石による本薬剤の局所集積の確認及びその抗腫瘍効果の増強について確認した。2つ目は、高磁場 MRI と用いて、磁性タキソールの局在や濃度の推定を無侵襲に行えることを動物に投与した本薬剤の撮影に成功することで確認した。3つめに、ラットを用いて磁性タキソールの毒性試験を行った。

舌癌動物モデルにおける化学療法の最適化条件の検討

培養がん細胞に対して本薬剤は濃度依存的にアポトーシスを誘導し、細胞に取り込まれることで抗腫瘍効果を示した。また、タキソール®と比較して、同等の抗腫瘍効果があることが判明した。磁性化の前後で、薬剤の性質が保持されているかを確認したところ、タキソール®と同様に G2/M 期での細胞周期停止が認められ、微小管の脱重合阻害をすることにより抗腫瘍効果を発現していた。

また、舌癌モデル動物において、磁石を用いて磁性タキソールを局所集積させることでその抗腫瘍効果が増強するかを確認した。同時に、最適薬剤投与量の検討と磁場による薬剤の局所集積能力の最適化を行った。磁性タキソールのみでも舌癌モデルマウスに対して抗腫瘍効果を発揮するが、磁石によって腫瘍へ薬剤を集積することで、さらに抗腫瘍効果を増強させることができることを確認した。

MRI による画像解析の最適化

磁性タキソールは磁性を持つため、MRI により写るため造影剤として使用が可能であるため、「患部局所の薬剤濃度と体内分布の推定」が期待できる。

本研究では磁性タキソールの MRI におけるコントラストと、その感度特性（緩和能）を溶液で計測し、定量的な緩和能を算出した。磁性タキソールを正常マウスの舌に投与したところ、その投与部位が MRI にて同定できた。がん細胞の舌移植マウスモデルに対して、磁性タキソールを局所投与したところ、T2 強調画像法において、「がんの分布と薬剤分布を同時に描出すること」が出来た。磁性タキソールの分布を 3 次元的に構築することに成功したことで、立体的に磁性タキソールの追跡が可能になった。

臨床試験に向けた条件検討

ラットを使った毒性試験を行った。また、走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡で形態学的評価を行った。

以上より、磁性化したタキソールは、磁性という特徴を持つため、磁石による薬剤局所集積効果により、その抗腫瘍効果を増強させることができ、また、MRI での造影効果を有する画期的な薬剤である。磁性タキソールはより安全で治療効果の高い新しい口腔がん治療法として臨床応用が期待される。

