

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24101

研究課題名（和文）新規磁性抗癌剤を用いた口腔癌治療法の開発

研究課題名（英文）Development of oral cancer therapy using the novel magnetic anti-cancer medicine

研究代表者

中鍛治 里奈（NAKAKAJI, Rina）

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：80845511

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：我々はいままでドラッグデリバリーを利用した新規口腔癌治療法の開発研究を行ってきた。その研究成果を基に、本研究では「鉄アセン」という新規の磁性体を用いて、あらゆる薬剤を磁性化できる効果の検討を行った。ドラッグデリバリーは薬剤の磁性を用いて磁石による誘導を行い、細胞株はヒト由来口腔癌細胞株とした。

鉄アセンの評価として、磁性の評価、細胞内取り込みの評価、口腔癌細胞株に対する細胞毒性の評価を行った。その結果、鉄アセンの濃度依存的に細胞毒性は強まり、細胞毒性を認める濃度を明らかにした。また、磁性については明確な数値は明らかでないものの、磁石に引き寄せられるほどの磁性を持つことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

あらゆる化合物に容易に結合する新しい化合物(以下、鉄アセン)を合成し、本研究においてその評価によってこの薬剤の有用性が明らかになったため、今後は鉄アセンと市販医薬品を化学結合させることで、抗癌剤のみならず、抗生剤や鎮痛剤などの薬剤の磁性化を行うことができると期待できる。今後は、鉄アセンの磁性強度や細胞毒性の有無について評価を行い、鉄アセンを用いた新しいドラッグデリバリーの手法を検討する。

研究成果の概要（英文）：We have been researching development of novel oral cancer treatment methods using drug delivery. Based on the results of that research, in this study, we investigated the effect of magnetizing all kinds of drugs using a new magnetic substance called "iron acene". Drug delivery was carried out using the magnetism of the drug, and the cell line was a human-derived oral cancer cell line.

As an evaluation of iron acene, we evaluated magnetism, intracellular uptake, and cytotoxicity against oral cancer cell lines. As a result, the cytotoxicity was enhanced in a dose-dependent manner, and the concentration at which cytotoxicity was observed was clarified. In addition, although the exact value of magnetism is not clear, it was clarified that it has magnetism to the extent that it is attracted to a magnet.

研究分野：がん治療

キーワード：口腔がん 有機磁性体 磁性化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでにドラッグデリバリーを利用した新規口腔癌治療法の開発を目的に㈱IHI と共同研究を行ってきた。その研究成果を基に、抗癌剤のみならずあらゆる医薬品にドラッグデリバリーを応用するための研究を進めている。先行研究では、有機化合物でありながら常温で磁性をもち、さらに、様々な癌腫に抗癌活性をもつ  $\mu$ -oxo N,N-bis(salicylidene)ethylenediamine iron [以下、Fe(Salen)] の同定に成功した(Eguchi H et al., *Sci Rep.* 2015)。Fe(Salen)が磁性をもち磁石に集積するメカニズムを解明するため、Fe(Salen) の結晶構造解析を行い、磁性発生の化学構造を同定した。我々はその磁性発生化学構造を市販医薬品に結合させることで磁性化できる、との仮説のもとに市販医薬品との合成を試みた。その結果、癌治療において汎用される抗癌剤のパクリタキセル(PTX) への化学結合に成功した。

この磁性化したパクリタキセル(以下、M-PTX)は磁石に集積し、磁性化後も抗癌作用を維持していることを確認した。このM-PTXを用いて磁石によるドラッグデリバリーを行うことでPTXより強い抗腫瘍効果が得られることを確認し、報告した。この研究から、我々の同定した磁性発生化学構造を用いることで市販抗癌剤を磁性化できることを証明した。そして今回、その磁性化技術を、抗癌剤に限らずあらゆる薬剤に利用するための新たな化合物を合成した。この新規化合物(以下、鉄アセン)の化学構造からは、従来のものより磁性が強く、より容易に他医薬品に合成できると考えられる。磁性がより強いことは、ドラッグデリバリーの確実性や操作性を向上させる。鉄アセンについては既にドラッグデリバリーへの応用について特許を出願した(石川義弘, 梅村将就, 中鍛治里奈ほか., 金属アセン錯体を含む薬剤送達システム, 特願 2018-233877)。本申請では、この鉄アセンの機能評価を行い、磁性化薬として利用可能か検討する。鉄アセンの機能評価を利用し、最終的には、鉄アセンを他医薬品に合成させた新たなドラッグデリバリー薬の開発に繋げていく。

### 2. 研究の目的

本研究では、鉄アセンを用いてあらゆる医薬品の薬効成分を磁性化する技術と磁性化医薬品の開発を進めた。これまでにM-PTXに用いたFe(Salen)の合成による市販医薬品の薬効成分自体を磁性化する技術は世界で初めてである。磁性化によってそれぞれのもつ薬効成分を損なわず、抗腫瘍効果をもちながら、磁石によるドラッグデリバリーを行うことができる。一方で、本申請で用いた鉄アセンは、本研究以前ではFe(Salen)やM-PTXより磁性が強いが、抗癌活性はなく、より他医薬品と結合が容易な化学構造を持つ化合物であると推察された。本申請では鉄アセンが磁石を用いたドラッグデリバリーにより適した化合物であることを検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では鉄アセンの磁性の強さをFe(Salen)やM-PTXと比較した。培養癌細胞株で鉄アセンが実際に細胞内に取り込まれていることを確認し、そのうえで、培養癌細胞株に対して細胞毒性を持つか評価した。また、鉄アセンを培養癌細胞株に投与した時に磁石によるドラッグデリバリーの効果を発揮するか評価した。用いる細胞株はヒト由来口腔癌細胞株とする。

#### (1) 鉄アセンの磁性の評価

鉄アセンの磁性を、電子スピン共鳴装置を用いて評価した。砂鉄やFe(Salen)、M-PTXとの比較を行った。さらに、水の上に浮かべた鉄アセンの粉末に磁石に近づけ、磁石に集積するか目視で確認した。

#### (2) 口腔癌細胞株に対する細胞毒性の評価

培養した口腔癌細胞株に鉄アセンを投与し、一定時間経過後の細胞生存率を評価した。鉄アセンの濃度や投与時間を設定することで詳細な評価を行った。

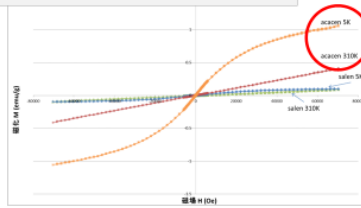
### 4. 研究成果

検討の過程で、比較として用いたFe(Salen)が細胞毒性を示す濃度と刺激時間では、鉄アセンの細胞毒性は認められなかった。しかし、濃度依存的に細胞毒性は強まり、Fe(Salen)程ではないものの細胞毒性を認める濃度を明らかにすることができた。また、磁性については明確な数値は明らかでないものの、Fe(Salen)と同等かそれよりやや弱い磁性を持つことを明らかにした。

(下図)

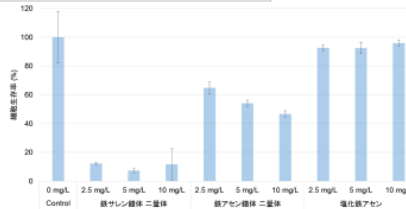
## 鉄アセン錯体は強い磁性を持つが、細胞毒性を持たない

鉄アセン錯体とFe(Salen)との磁力の比較



鉄アセン錯体は Fe(Salen)より強い磁性を持つ

癌細胞に対する細胞毒性の評価



鉄アセン錯体は癌細胞に対して細胞毒性を持たない

当初、2年目には動物を用いた評価を主に実施する計画であった。動物実験では、動物を用いた鉄アセン投与時のドラッグデリバリーが可能かどうかを検討する計画を立てていた。具体的には、マウスに対し経静脈的に鉄アセンを投与し、体外から磁石を当てて薬剤の集積を試み磁石接触部の組織を回収後、鉄アセンの集積の有無を確認する計画を立てていた。しかし、比較として用いてる先行研究の2薬剤と鉄アセンとの明らかな磁力の比較、評価はコロナウイルス蔓延の影響もあり進めることができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------