

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2016

課題番号：16K15205

研究課題名(和文)磁性化抗生剤の開発

研究課題名(英文)Development of magnetic antibiotics

研究代表者

石川 義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：40305470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：金属材料評価技術を医薬品化合物へ応用した結果、磁性を持つ医薬品化合物が同定されたが、強い毒性を持つ。その後の医化学連携により、毒性を減弱させ磁性だけを持つ化合物が合成された。本申請では、我々はこの磁性を持つ化合物を検討し、既存の医薬品、とくに抗生物質の磁性化を検討した。合成された磁性アンピシリンはこれまでの検討では磁性を持ち、強度は高くないが磁石にくっつく性質を有していることが分かった。これらの結果から、アンピシリンが磁性化された可能性を示すことが分かった。そこで今後の検討において、アンピシリンの力価の検討だけでなく、磁場による抗菌作用の誘導作用を含めて検討することが必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The method for evaluating metal material has been applied to pharmaceutical compounds. Accordingly, we have found compounds with strong magnetism, which also has toxicity. With chemical researchers, we have synthesized magnetic compounds with less toxicity. In this research project, we have examined this compound and studied its application for magnetizing antibiotic compounds. We have synthesized ampicillin which has been magnetized by this compounds. We have found that this magnetized ampicillin was indeed weakly magnetic. Our findings suggest that it is feasible to magnetize antibiotics. In the future study it will be needed to evaluate antibiotic activity of magnetized ampicillin and its guided delivery by magnet.

研究分野：生理学

キーワード：抗生剤 磁性 ドラッグデリバリー

### 1. 研究開始当初の背景

薬物治療では、患部にどれだけ高い濃度の薬剤を集積できるかが治療のポイントとなる。臓器毒性がある薬剤では特に重要となり、抗がん剤を中心にドラッグデリバリーの開発が著しい。いわゆる抗体薬治療に対して、磁力は投与後であっても体外から誘導できる。このため手法が簡便であり、過去数十年に亘って研究されている。一般的に抗がん剤は有機化合物であるため磁性を持たない。これまでは磁性を持たせるために、抗がん剤を磁性粒子（マグネタイト）と一緒に脂質膜（ミセル）に包埋し、擬似磁性抗がん剤としての研究が進められている。しかるに、本来は別々である薬剤粒子と磁性粒子をミセルに包み込むために、様々な困難が生ずる。本申請では薬剤の磁性化を検討した。

### 2. 研究の目的

本申請は、医学と化学の共同研究による創薬である。重工業界の金属材料評価技術を医薬品化合物へ応用した結果、磁性を持つ医薬品化合物が発見されたが、強い毒性を持つ。その後の医化学連携により、毒性を除去し、磁性だけを持つ化合物が合成された。この磁性化合物を、既存の薬物に側鎖修飾結合させれば、その薬剤を磁性化できる。有機骨格を有するために生体適合性にも優れ、生体投与後に磁場によるドラッグデリバリーや MRI による可視化が可能になる。本申請では、我々はこの磁性を持つ化合物を詳細に検討し、抗生物質など既存の医薬品、の磁性化を検討することを目的とした。磁性抗生物質は、磁場誘導により高い局所濃度を達成し、安全で効率的な感染症治療が可能になると考えられる。

### 3. 研究の方法

重工業の技術転用から生まれた磁性抗

がん剤を元として、横浜市立大学医学部と慶応大学理工学部との連携から、細胞毒性を持たない磁性化合物が新たに開発した。有機構造を持つために、既存の医薬品化合物の側鎖修飾に用いることが可能である。この修飾により、既存の医薬品化合物を磁性化した。同化合物の薬理的及び物理学的性質を検討し、これを磁性キャリアとして使用を検討した。特に、抗生物質を対象として側鎖に修飾した。磁性化された抗生物質は、単一化合物として抗生物質活性と磁性を持つことになる。我々は、抗生物質としての磁性強度を測定し、磁場誘導が可能であるかを検討した。

### 4. 研究成果

磁性抗生物質は、臨床応用においては磁場誘導により高い局所濃度を達成し、安全で効率的な感染症治療が可能になると考えられる。また磁場によって局所への誘導を図ることにより、肝臓や腎臓など正常臓器への影響を抑えることができる。磁性抗生物質は、肝腎機能の低下した高齢者や臓器障害者にも安全に使える薬剤として有用とおもわれる。抗生物質の誘導体作成は長年にわたって行われており、中でもアンピシリンは、グラム陰性菌に対する効果を高めるためにペニシリンGにアミノ基を付加した誘導体である。さらにこの誘導体から、バカンピシリンやスルタミシリンなどが、二次誘導体として開発されており、抗生物質としての活性を多様化させる側鎖修飾を行うことが実証されている。そこで我々は同様の部位に磁性化合物による修飾を施した。合成された磁性アンピシリンはこれまでの検討では磁性を持ち、強度は高くないが磁石にくっつく性質を有していることが分かった。これらの結果から、アンピシリンが磁性化された可能性を示すことが分かった。そこで今後の検討において、アンピシリンの力価の検討だけでなく、磁場による抗菌

作用の誘導作用を含めて検討することが必要と考えられた。この研究成果は、今後は他の抗生剤にも応用可能であるかの検討を含めて進めていく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Yokoyama U, Ichikawa Y, Minamisawa S, and Ishikawa Y: Pathology and Molecular Mechanisms of Coarctation of the Aorta and its Association with the Ductus Arteriosus. *J. Physiol. Sci.* 2017 Mar;67(2):259-270. Doi:10.1007/s12576-016-0512-x. (査読有)
2. Yokoyama U, Tonooka Y, Koretake R, Akimoto T, Gonda Y, Saito J, Umemura M, Fujita T, Sakuma S, Arai F, Kaneko M, and Ishikawa Y: Arterial graft with elastic layer structure grown from cells. *Sci. Rep.* 2017 Dec;7(1):140. DOI:10.1038/s41598-017-00237-1. Epub 2017 Mar 1 (査読有)
3. Ohtake M, Umemura M, Sato I, Akimoto T, Oda K, Nagasako A, Kim JH, Fujita T, Yokoyama U, Nakayama T, Hoshino Y, Ishiba M, Tokura S, Hara M, Muramoto T, Yamada S, Masuda T, Aoki I, Takemura Y, Murata H, Eguchi H, Kawahara N, and Ishikawa Y: Hyperthermia and chemotherapy using Fe(Salen) nanoparticles might impact glioblastoma treatment. *Sci. Rep.* 2017 Feb 20;7:42783. DOI: 10.1038/srep42783 (査読有)
4. Kim JH, Eguchi H, Umemura M, Sato I, Yamada S, Hoshino Y, Masuda T, Aoki I, Sakurai S, Yamamoto M, and Ishikawa Y: Magnetic metal complex-conducting copolymer core-shell nanoassemblies for single-drug anticancer platform. *NPG Asia Materials.* 9, e367; DOI:10.1038/am.2017.29, 2017 (査読有)
5. Fujita T, Umemura M, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y: The role of epac in the heart. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2017;74:591-606 DOI:10.1007/s00018-016-2336-5. (査読有)
6. Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, and Ishikawa Y: Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction. *J. Physiol. Sci. in Press.* DOI:10.1007/s12576-016-0509-5, 2016. (査読有)
7. Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, Shiozawa K, Nariyama M, Ito A, Kawamura N, Yagisawa Y, Jin H, Cai W, Suita K, Saeki Y, Fujita T, Ishikawa Y, and Okumura S: Role of phosphodiesterase 4 expression in the epac1 signaling-dependent skeletal muscle hypertrophic action of clenbuterol. *Physiol. Rep.* 4(10):e12791, 2016 DOI:10.14814/phy2.12791. (査読有)
8. Nakamura T, Fujita T, Kishimura M, Suita K, Hidaka Y, Cai W, Umemura M, Yokoyama U, Uechi M, and Ishikawa Y: Vidarabine, an anti-herpes virus agent, protects against the development of heart failure with relatively mild side effects on cardiac function in canine model of pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circ. J.* 80:2496-2505, 2016 DOI:10.1253/circ.j.CJ-16-0736. (査読有)
9. Fujita S, Yokoyama U, Ishiwata R, Aoki R, Nagao K, Masukawa D, Umemura M, Fujita T, Iwasaki S, Nishimaki S, Seki K, Ito S, Goshima Y, Asou T, Masuda M, and Ishikawa Y: Glutamate promotes contraction of the rat ductus arteriosus. *Circ J.* 80:2388-2396, 2016. DOI:10.1253/circ.j.CJ-16-0649. (査読有)
10. Oda K, Umemura M, Nakakaji R, Tanaka R, Sato I, Nagasako A, Oyamada C, Baljinnam E, Katsumata M, Xie L, Narikawa M, Yamaguchi Y, Akimoto T, Ohtake M, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo K, Aihara M and Ishikawa Y: Transient receptor potential cation 3 channel regulates melanoma proliferation and migration. *J. Physiol. Sci.* DOI:10.1007/s12576-016-0480-1, 2016. (査読有)
11. Cai W, Fujita T, Hidaka Y, Jin H, Suita K, Prajapati R, Liang C, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, and Ishikawa Y: Disruption of Epac1 protects the heart from adenylyl cyclase type 5-mediated cardiac dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 475(1):1-7, 2016. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.04.123. (査読有)

12. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Fukumura H, Kim J-H, Hoshino Y, Nakashima H, Kioi M, Nakakaji R, Sato M, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Oshiro H, Eguchi H, Tohnai I, and **Ishikawa Y**; Simultaneous hyperthermia-chemotherapy with controlled drug delivery using single-drug nanoparticles.  
*Sci. Rep.* 6;24629, 2016 DOI:10.1038/srep24629. (査読有)
13. Chetprayoon P, Michiya Matsusaki M, Yokoyama U, Tejima T, **Ishikawa Y**, and Akashi M. Three-dimensional arterial models predict the in vivo behavior of nanoparticles for drug delivery.  
*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 55(14);4461-6, 2016  
DOI:10.1002/anie.201509752. (査読有)
14. Shimura D, Kusakari Y, Sasano T, Nakashima Y, Nakai G, Jiao Q, Jin M, Yokota T, **Ishikawa Y**, Nakano A, Goda N, and Minamisawa S: Heterozygous deletion of sarcolipin maintains normal cardiac function.  
*Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 310(1); H92-H103, 2016  
DOI:10.1152/a.jpcheart.00411.2015.  
(査読有)
- [学会発表] (計 27 件)
1. 藤田 孝之, 蔡 文倩, 日高 祐子, 金 慧玲, プラジャパティ ラジェッシュ, 梁 宸, 中村 隆, **石川 義弘**: 心筋細胞の生存維持における TCTP の役割.  
第 94 回日本生理学会大会, 2017. 3. 28-30, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
2. Umemura M, Oda K, **Ishikawa Y**. The Function of Transient Receptor Potential of Canonical 3 (TRPC3) Channel in cell proliferation. イオンチャネルの Ca<sup>2+</sup>による調節機構の多様性とその病態生理機能.  
第 94 回日本生理学会大会, 2017. 3. 28-30, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
3. Saito J, Yokoyama U, **Ishikawa Y** : Human gene analysis identified tissue plasminogen activator as a mediator of disrupting the internal elastic lamina in the ductus arteriosus.  
The 94<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological of Japan. 2017. 3. 28-30, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
4. 吹田 憲治, 藤田 孝之, 奥村 敏, **石川 義弘**: 心臓型アデニル酸シクラーゼの阻害は心機能を低下させることなくカテコラミン誘発性不整脈を抑制する.  
第 94 回日本生理学会大会, 2017. 3. 28-30, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
5. Al Mamun, Yokoyama U, Ishiwata R, Isono O, Nagabukuro H, **Ishikawa Y**. An EP4 antagonist has inhibitory and therapeutic effects on mouse models of abdominal aortic aneurysm.  
The 94<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan 2017. 3. 28-30, 2017. 3. 28-30, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
6. Yokoyama U, Saito J, Sakuma S, Arai F, Kaneko M, **Ishikawa Y**. In vitro fabrication of functional arterial graft by usupraphysiological hydrostatic pressurization.  
The 81<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2017. 3. 17-19 金沢県立音楽堂 (石川県金沢市)
7. Oda K, Umemura M, Sato I, Nagasako A, Oyamada C, Katsumata M, Nakakagi R, Narikawa M, Akimoto T, Ohtake M, Yamaguchi Y, Aihara M, **Ishikawa Y** : Transient receptor potential cation channel 3 (TRPC3) regulates tumor proliferation and migration of BRAF wild type human malignant melanoma.  
日本研究皮膚科学会, 第 41 回年次学術大会・総会 2016. 12. 9-11 仙台国際センター (宮城県仙台市)
8. 伊藤智子, 横山詩子, 益田宗孝, 麻生俊英, **石川義弘** : Fibulin-1 は平滑筋細胞遊走を介して動脈管内膜肥厚を誘導する.  
第 61 回日本新生児成育医学会学術集会, 2016. 12. 1-3 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
9. 伊藤智子, 横山詩子, **石川義弘** : PGE2-シグナルは fibulin-1 を介して動脈管平滑筋遊走を促進する.  
第 15 回日本心臓血管発生研究会, 2016. 10. 14-15 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
10. 齋藤純一, 横山詩子, **石川義弘** : 組織型プラスミノゲン活性化因子による動脈管内弾性板の分解.  
第 15 回日本心臓血管発生研究会, 2016. 10. 14-15 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
11. Nakakaji R, Umemura M, Ohtake M, Oda K, Kioi M, Eguchi H, Tohnai I, **Ishikawa Y** : An application of a novel intrinsic magnetized paclitaxel for oral cancer.  
第 75 回日本癌学会学術大会 2016. 10. 6-8 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

12. 大竹 誠, 梅村将就, 秋本大輔, 江口晴樹, **石川義弘**, 川原信隆: 神経膠芽腫に対する有機磁性体化合物を用いた化学温熱同時療法.  
第 75 回日本脳神経外科学術集会総会  
2016. 9. 29-10. 1 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡 (福岡県福岡市)
13. 齋藤純一, 横山詩子, 麻生俊英, **石川義弘**: ヒト動脈管における内膜肥厚部の遺伝子プロファイリング.  
第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2016. 7. 16-18, 富山国際会議場 (富山県富山市)
14. 金 慧玲, 藤田孝之, 金 美花, 蔡 文倩, 日高祐子, 吹田憲治, Rajesh Prajapati, 梁 晨, 奥村 敏, **石川義弘**: 敗血症性心不全における心機能低下に対する Epac1 の保護的役割.  
第 37 回日本循環制御医学会総会,  
2016. 7. 7-8, ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区)
15. Rajesh Prajapati, 藤田孝之, 蔡 文倩, 吹田憲治, 長谷川希望, 金 慧玲, 梁 晨, 日高祐子, **石川義弘**: The role of Epac in the development of atrial fibrillation in mice.  
第 37 回日本循環制御医学会総会  
2016. 7. 7-8, ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区)
16. 蔡 文倩, 藤田孝之, 日高祐子, 金 慧玲, Rajesh Prajapati, 梁 晨, **石川義弘**: キソルビシン誘発心不全発症における, p53 を介した translationally controlled tumor protein (TCTP) 発現抑制の役割.  
第 37 回循環制御医学会総会,  
2016. 7. 7-8, ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区)
17. 石渡 遼, 横山詩子, 市川泰弘, 黒滝大翼, 田村智彦, **石川義弘**: 平滑筋細胞における PGE2-EP4 シグナルは腹部大動脈瘤の発症を促す.  
第 37 回日本循環制御医学会総会,  
2016. 7. 7-8, ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区)
18. Higashino N, Kaneko M, Yokoyama U, **Ishikawa Y**: The behavior of cells during Cell Exercise.  
ROBOMECH2016, 2016. 6. 8-11, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
19. Horade M, Kaneko M, Tsai CHD, Ito H, Higashino N, Akai T, Yokoyama U, **Ishikawa Y**, Sakuma S, Arai F. ON-CHIP CELL GYM.  
The 30th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems. 2017. 1. 22-26, Las Vegas, USA
20. Ito S, Yokoyama U, Yanai C, Masuda M, Asou T, **Ishikawa Y**: Fibulin-1 plays a role in smooth muscle cell migration and intimal thickening in the ductus arteriosus.  
The 89th Scientific Session, American Heart Association (AHA),  
2016. 11. 12-16, New Orleans, USA
21. Saito J, Yokoyama U, Masuda M, Asou T, **Ishikawa Y**: Human Gene Profiling Reveals contribution of Tissue Plasminogen Activator to Intimal Thickening of the Ductus Arteriosus.  
The 89th Scientific Session, American Heart Association (AHA).  
2016. 11. 12-16, New Orleans, USA
22. Ishiwata R, Yokoyama U, Ichikawa Y, Kurotaki D, Yasuda S, Goda M, Suzuki S, Masuda M, Tamura T, **Ishikawa Y**: EP4 signaling in smooth muscle cells attracts inflammatory immune responses in the aorta.  
The 89th Scientific Session, American Heart Association (AHA),  
2016. 11. 12-16, New Orleans, USA
23. Kim JH, Eguchi H, Umememura M, **Ishikawa Y**: Anticancer Nanomagnet-loaded Smart Nano-Ensembles for Magneto-Drug Delivery, MRI, and Hyperthermal Cancer Targeting.  
Asia Nano, 2016. 10. 10-13, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
24. Kato Y, Yokoyama U, Kubota T, **Ishikawa Y**: Exchange protein activated by cyclic AMP 1 (Epac1) promotes bFGF-induced arterial smooth muscle cell migration.  
The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science, 2016. 8. 31-9. 4 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
25. Cai W, Fujita T, Hidaka Y, Jin H, Suita K, Hasegawa N, Kubota K, Liang C, **Ishikawa Y**: TCTP down-regulation-induced cardiac cell death through BNIP3 may be a pivotal mechanism of Doxorubicin-induced heart failure.  
European Society of Cardiology.  
2016. 8. 27-31, Rome, Italy
26. **Ishikawa Y**, Akimoto T, Saito J, Gonda Y, Sakuma S, Arai F, Kaneko M, Yokoyama U: Functional arterial graft fabricated from pressurized cell-layers. Basic and Translational

Science Hot Line.  
European Society of Cardiology.  
2016. 8. 27-31, Rome, Italy

27. Yokoyama U, Tonooka Y, Koretake R, Akimoto T, Sakuma S, Kaneko M, **Ishikawa Y**: In-vitro fabrication of scaffold-free arterial grafts by periodic hydrodynamic pressurization. International and Interdisciplinary Symposium 2016 "Towards a New Era of Cardiovascular Research, 2016. 7. 11-13 東京医科歯科大学 (東京都文京区)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 磁性高分子ミセル  
発明者: J-H. Kim, **Ishikawa Y**, Umemura M.  
権利者: 横浜市立大学  
種類: 特許  
番号: JP Patent 2016-103660  
出願年月日: 2016年5月24日  
国内外の別: 国内

名称: がん治療装置  
発明者: **石川義弘**、梅村将就、秋本大輔  
権利者: 横浜市立大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2016-228164  
出願年月日: 2016年5月24日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]  
ホームページ等

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiril/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石川義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)  
横浜市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 40305470

### (2) 研究分担者

垣内史敏 (KAKIUCHI, Fumitoshi)  
慶應義塾大学・理工学部 (矢上)・教授  
研究者番号: 70252591

(3) 連携研究者 該当なし

(4) 研究協力者 該当なし