

術を開発した（国際特許申請中）。本技術を用いて、有機化合物の磁性分析を行い、磁性有機化合物を設計するとともに同定した。得られた磁性有機化合物の中から薬理作用を有するものを用いて、細胞および動物実験を行い、磁性に対する反応性の有無を検討した。またファントムおよび動物実験において、磁性を有する特性をMR造影剤として応用していくことを検討した。

#### 結果：

既存の医薬品を含めた設計ライブラリーから、磁性有機化合物が選定された。同化合物に対して、超伝導量子干渉素子を用いて、広範な温度環境下において磁性測定を施行して磁場磁化曲線を作成、極低温状況のみならず37度を中心にマグネタイトに匹敵する磁性強度をもつことを確認した。さらに培養液中に同化合物を添加し、局所的に永久磁石を作用させることにより、同化合物の持つ薬理効果が、磁石を作用させた局所に集積することを細胞効果によって確認することができた。さらにマウス生体に対して、経静脈的に投与を行うとともに、尻尾に永久磁石を作用させることにより、同化合物を投与後に尻尾局所に集積させることにも成功した。

いっぽうでMRにおけるファントム実験において、同化合物のMRシグナルが濃度依存的に上昇することを確認すると共に、T1およびT2の測定の諸条件の検討を行った。これらの検討結果を元に、マウス生体内に同化合物を投与してMR撮影を施行し、同化合物が造影剤として機能することを確認した。とりわけT1強調増においてシグナルの増強が顕著であった。さらに、マウスに同化合物を投与したあとに、永久磁石を片側腎臓に作用させ、対側腎臓とのMRシグナルの比較を行ったところ、永久磁石を作用させた側にシグナルの集積が大きく見られた。

#### 考察：

一般材料化合物の分野ではすでに多数有機磁性体の報告があるが、我々は薬理作用を有する有機磁性体の設計・選定をおこなった。同化合物における物理的特性としての磁性特性は、超伝導量子干渉素子によって詳細に検討され、37度という高温状態においても磁性を失わないことが証明されたことは特筆に値する。さらに同化合物が、単に物理的に磁性体と同定されただけでなく、培養細胞における細胞薬理効果そのものが、磁性によって制御可能であることが実証された。このことは薬理機能を有した磁性化合物であることを示している。本研究プロジェクトの目的である、MR造影剤の開発に際して、細胞効果によって実証された同化合物が、ファントム実験および動物実験によってMR造影剤として作用することが実証されたことは、機能をもった磁性有機化合物が、薬理機能を有したままMR造影剤として機能しうることを実証したことになる。ファントム実験結果から、MRシグナルの定量によって、同化合物の定量が可能であることがわかり、このことは生体内における同化合物の局所集積量をMRを使用することによって定量できることを意味する。さらに動物生体投与において、磁性特性を利用した制御が可能であり、MR造影機能としてその制御結果も検討できることを実証した。

有機化合物は磁性体でないと旧来的にはされていたが、我々の検討結果から、磁性有機化合物で薬理作用を有するものの存在が明らかとなり、従来知られていた薬理作用に加えて、磁性特性をもった薬品の開発が可能になった。薬理作用と磁性特性を並立させることによって、特定の薬理機能自体の生体内における定量測定が可能になったことにより、今後の医療、とりわけMRにおける機能画像診断に大きな貢献が期待される。

また第一原理を応用した創薬への応用研究論文例を  
下記に述べる。

## 1. 緒言

すべての原子は原子核とそれを取り巻く電子から構成されており、材料の性質は電子の分布とそのエネルギー状態で決定される。そのため、電気を通す、または光を発する有機機能材料などの特殊な機能を持った材料開発では、それらの機能を十分に発揮させるため原子レベルから材料設計を行うことが重要である。したがって、従来の経験的な方法にかわり量子力学が有効なツールとなる。なぜなら、材料の電気的特性、磁性、光学特性などを支配する原理は原子レベルの世界を記述できる量子力学だからである。

上記の方法は物理化学の世界では標準になっている第一原理計算と呼ばれ、実験パラメータ等を一切参照せずに物質の特性を解析する方法である。しかし、量子力学の基本方程式であるシュレディンガー方程式を直接解くことは困難であるため近似法を用いる必要がある。私たちが身近に接する材料は1モル程度の数(たとえば $10^{23}$ 個)の原子核とそれを取り囲む電子から構成され、物質構造や性質はこれらの電子の運動状態によって支配される。しかし、 $10^{23}$ 個の原子を取り巻く電子状態をすべて知る必要はない。シュレディンガー方程式に近似を導入することによって、注目する電子とそれ以外の全電子とすべての原子核がつくる場を考えることができる。これは、密度汎関数法と呼ばれ、1998年にW. Kohnがこの理論の提唱と発展でノーベル化学賞を受賞している。IHIではこのような機能材料の探索と改良を効率的に行うため、密度汎関数法に基づく第一原理計算に基づき硬質材料の設計、次に熱電材料、発光素子、光触媒に取り組んできた。本方法はもともと無機機能材料と呼ばれている分野を中心に使われている方法であったが、コンピュータの能力向上とアルゴリズムの高速化により最近では計算する原子数が多い有機機能材料の分野でも使われるように

なり始めた。本報告では有機機能材料分野の解析の一例としてコンピュータ解析の導入が最も進んでいる創薬分野への適用について述べる。

新薬開発プロセスにおいては、迅速かつ低コストで、薬候補化合物の検索をしていくことが鍵である。特に、特定のリードコンパウンド(新薬)がすでに存在する場合、それをもとに多数の類似化合物を合成し、その活性をさらに比較検討することによって、より効果の高い化合物(改良新薬)を決定していくことになる。製薬企業にとって、改良新薬の開発は、独自の新薬の開発よりは低リスクであるが、多大なる開発コストが必要になる。これは現在の改良新薬スクリーニングにおいて、数百におよぶ改良新薬の候補化合物を実際にスクリーニングしなければならないからである。そこで、数百に及ぶ改良新薬候補化合物を、共通特性に応じて10分の1以下に短縮できれば、スクリーニングの速度は10倍に加速されることが考えられる。したがってその共通特性をどのような解析方法によって決定するか、あるいはそのような解析方法が存在するかという問題があった。これらの問題を解決するため第一原理計算を用いて酵素蛋白を制御する化合物であるフォルスコリン誘導体の活性評価の解析を行った。

次に、磁場誘導によるドラッグ・デリバリー・システム(DDS)に必要な有機磁性体の探索と発見した有機磁性体の評価試験を実施した。薬の投与においては、体全体すなわち患部だけではなく健全なところにも作用するため副作用が発生する可能性がある。この問題の解決策の一つとして、薬を患部にだけ選択的に運搬して作用させる手法、DDSがある。DDSが実現すれば、現在は副作用が大きくて使用が難しい薬も、安全に使用できる可能性が高まり、さらに薬剤を患部へ効果的に運び、かつ薬剤濃度を局所的に高めることで薬理効果を向上することができる。磁場誘導によるDDSの研究は古く約30年前か

ら行われている。従来のDDSは薬と担体であるキャリア（例えば、ナノサイズの微粒子に薬を混合したもの）のシステムであるが、分子サイズの巨大化、あるいはキャリアと薬との結合性や親和性に問題があった。そこで、キャリアを使わず、かつ薬効を落とさないDDSを検討し、有機磁性薬について解析的検証と新規候補剤の分子設計を試みた。可能性が出てきたのでその成果について報告する。

### 1. 自立神経調節薬（フォルスコリン誘導体）の活性評価<sup>(1)</sup>

フォルスコリンはインド地方にあるシソ科の植物である。古代ヒンズー医学書には心臓病、呼吸疾患、腹痛、排尿病、また不眠やひきつけなどの中枢神経系の病気にも効果があるとされている。近年になってこの生薬はアデニル酸シクラーゼと呼ばれる酵素蛋白質に結合することで活性化する<sup>(2)</sup>ことがわかってきた。石川ら<sup>(3)</sup>は、フォルスコリンの生理活性の向上と疎水性から親水性へ性質を変えるため側鎖修飾を行い、それらを「心不全治療薬」、「やせ薬」等への開発を行っている。従来の方法は酵素蛋白質とその制御化合物の相互作用を古典的な方法（多数の化合物をランダムに合成し、それを酵素反応実験でスクリーニング）で検索することを行い、得られた計算結果をもとに、コンピュータにて立体構造を解析し、化合物と酵素蛋白質とのフィッティング・シミュレーション（ドッキング・シミュレーションとも呼ばれる）により、リードコンパウンド(新薬)の決定をおこなってきた。

<sup>1</sup> Haruki Eguchi, Kousaku Iwatsubo and Yoshihiro Ishikawa: Isoform-Selective Regulation of Adenylyl Cyclase by Forskolin Derivatives: Prediction of Selectivity by Computer-Based Analysis Letters in Drug Design & Discovery 4 (2007) pp434-441

<sup>2</sup> Y. Ishikawa, C. J. Homcy: The adenylyl cyclases as integrators of transmembrane signal tra

nsduction Circ. Res. 80 (1997) pp297-304

ところがこれらの方法では、初期リードコンパウンドの決定は行えるが、そこからさらに複数の類似化合物の合成をおこない、より有効な化合物(改良新薬)を検索するプロセスは極めて困難である。これは現在の創薬プロセスの共通問題点であり、標的酵素蛋白質を効果的に制御する化合物は、どのような化学的あるいは構造的共通特性があるかを検討する方法の開発が必要とされている。

これに対して、標的酵素蛋白質の結晶立体構造を利用したコンピュータ・フィッティングの技術が浸透しつつあるが<sup>(3)</sup>、これは立体構造からの解析であり、かならずしも正確な予測が可能ではない。なぜなら標的酵素蛋白質と目的化合物の相互作用の近似が十分

nsduction Circ. Res. 80 (1997) pp297-304

<sup>3</sup> T. Onda, Y. Hashimoto, M. Nagai, H. Kuramochi, S. Saito, H. Yamazaki, Y. Toya, I. Sakai, C. J. Homcy, K. Nishikawa, Y. Ishikawa: Type-specific regulation of adenylyl cyclase. Selective pharmacological stimulation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms J Biol Chem 276 (2001) pp47785-47793  
Ishikawa, Y.

<sup>3</sup> A. D. Becke: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior Phys. Rev. A 38 (1988) pp3098-3100

<sup>5</sup> C. Lee, W. Yang, R. G. Parr: Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density Phys. Rev. B 37 (1988) pp786-789

<sup>6</sup> B. Delley: An all-electron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules. J Chem Phys: 92 (1990) p p. 508-517

<sup>7</sup> Haruki Eguchi, Koji Otsu, Reiko Kurotani and Yoshihiro Ishikawa: Identification of Magnetic anti-tumor drug; its usage in drug delivery and MRI, Proceedings of 52nd Conference on Magnetism and Magnetic Materials, (2007) pp307, November 5-9, 2007, Tampa, Florida, U.S.A

<sup>8</sup> 江口晴樹、石川義弘、薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及び薬の設計方法、特願2007-170909、(現在スーパー早期審査中)

<sup>9</sup> 江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己、磁性材料、特願2007-338928

でないからである。したがって改良新薬の開発においては、コンピュータ・フィッティングの有効性が限定されるという欠点がある。改良新薬の候補化合物を同定するに当たっては、従来と異なった手法の導入が必要とされている。

従来法では種類の異なるアデニル酸シクラーゼを選択的に刺激し活性化することで自立神経を調節するためのフォルスコリン側鎖の同定は可能であるが、側鎖修飾の種類解析には不適であった。そこで化学的な側鎖修飾が異なる場合、これらにどのような共通性があるのかを第一原理計算でおこなった。静電ポテンシャルの分布、HOMO(highest Occupied Molecular Orbital)とLUMO(Lowest Unoccupied Molecular Orbital)の波動関数分布、福井関数の分布と調べた結果、静電ポテンシャルがフォルスコリン誘導体の薬理活性に大きく影響を及ぼしていることが明らかになったので報告する。

本研究でもちいた第一原理計算はすべて密度汎関数法によるものである。電子とイオンの相互作用についてはすべての電子を考慮する全電子法(All electron method)を用いている。波動関数はスピン分極型の線形結合型の原子軌道(Liner Combination of Atomic Orbitals、LCAO)で分極関数を追加した2重数値基底関数(Double Numerical basis-set including Polarization function、DNP)を使用し、計算精度をそこなうことなく計算速度の高速化をするため上記基底関数のカットオフは0.4 nmに設定している。交換相互作用項は、Becke、Lee、Yang、Parr<sup>(4)</sup><sup>(5)</sup>によるものを用い、使用ソフトはアクセルリス社のDMol3<sup>(6)</sup>をもちいた。

計算を行ったフォルスコリン誘導体の化学構造式を表1に示す。アデニル酸シクラーゼは構造と機能が異なる9種類のサブタイプが存在し肺の自立神経の制御に関係している酵素蛋白をII型アデニル酸シクラーゼとよび、それを選択的に刺激し活性化する化

合物としてFD1とFD2を解析した。同様に嗅覚の自立神経の制御に関係しているIII型アデニル酸シクラーゼを刺激し活性化する化合物としてはFD3とFD4、心筋の自立神経の制御に関係しているV型アデニル酸シクラーゼを刺激し活性化する化合物としてはFD5とFD6を解析した。

9種類あるサブタイプのアデニル酸シクラーゼの中から特定のものを識別し酵素反応を起こすフォルスコリン誘導体の活性度、すなわち特異性を調べるため、フォルスコリン誘導体の静電ポテンシャルを計算した。静電ポテンシャルは負の電荷と正の電荷で表される。たとえば、正の電荷部分をもつフォルスコリン誘導体は負の電荷部分をもつアデニル酸シクラーゼと結合する。

静電ポテンシャルの等電位面を図1に示す。正の等電位ポテンシャルは青色、負の等電位ポテンシャルは黄色であらわされている。図示した電位面は正の等電位ポテンシャルは $-5.880 \times 10^{-4}$  eV、負の等電位ポテンシャルは $-5.880 \times 10^{-4}$  eVである。

図1(a)にあるように計算したすべてのフォルスコリン誘導体の正の静電ポテンシャルは分子全体に広がるのが特徴であり、負の静電ポテンシャルは2つの領域に分かれているのが特徴である。正の静電ポテンシャルについてはどのフォルスコリン誘導体についても同じであった。これは正の静電ポテンシャルがアデニル酸シクラーゼの選択性に影響を与えていないことを示唆する。しかし、負の静電ポテンシャルについては大きく異なることが明らかになった(図1の(c)-(h))。たとえば、II型のアデニル酸シクラーゼを刺激するFD1とFD2の負の静電ポテンシャルは図1(c)-(d)にあるC6、C7(図1(a)の化学構造式の6員環の内側にある数字を指す)の裏側に広がっているのが特徴である。しかし、C7の部分の表側に少し分布しているのが特徴である。これは、II型アデニル酸シクラーゼの正の静電ポテンシャルと

FD1とFD2のC6、C7、R7の裏側と相互作用していることを意味している。III型のアデニル酸シクラーゼを刺激するFD3とFD4は図1(e)-(f)にあるように負の静電ポテンシャルはC7の全体を覆うように広がっている。これはIII型アデニル酸シクラーゼの正の静電ポテンシャルがFD3及びFD4のC7の位置と相互作用していることを意味している。V型のアデニル酸シクラーゼを刺激するFD5とFD6の負の静電ポテンシャルは図1(g)-(h)にあるようにC8とC7の裏側に大きく広がり、C6の位置には広がりが無い。したがって5型アデニル酸シクラーゼの正の静電ポテンシャルはFD5とFD6のC7、C8と相互作用をすることを意味する。

これらの結果、フォルスコリン誘導体の負の静電ポテンシャルは各サブタイプ型のアデニル酸シクラーゼの正の静電ポテンシャルと相互作用することでその特異性をもつことがわかった。本評価に費やした時間は3ヶ月であり、従来法<sup>(3)</sup>の5年と比較してフォルスコリン誘導体の活性評価時間を大幅に短縮した。

## 2. 磁場誘導ドラッグ・デリバリ・システム に用いる有機磁性体の解析と実証実験<sup>(7)</sup>

世の中に存在する物質は原子から構成され、その原子は原子核と電子からなる。その電子1つはコマのよう回転しており、左回りのときは上がN極、下がS極（これを上向きスピン電子状態という）、そして右回りのときは上がS極、下がN極（これを下向きのスピン電子状態という）となる。したがって電子1個単独で存在する場合は磁石としての機能を持つ。しかし、共有結合等のように、上向きのスピン電子と下向きのスピン電子の2つの電子が揃った場合は電子がもつ磁石の性質を打ち消しあうことになり磁石としての性質を失う。多くの有機化合物は、共有結合を中心に構成されているため、上向きのスピン電子と下向きのスピン電子は揃い、結果として電子

の磁石としての性質は失われ、磁石にくっつかなくなる。たとえば、われわれの身近にあるプラスチック材料等が磁石にくっつかないのはこの理由である。したがって、磁石にくっつくような有機化合物を設計するにはスピン電子の電子状態を制御する必要がある。具体的には、物理の言葉では同じ方向のスピン電子のみを局所的にそろえる。化学の言葉ではラジカル電子を分子中に安定に存在させることが有機磁性体の設計の指導原理である。我々は第一原理計算により対を組まない電子（すなわち安定ラジカル電子）をコンピュータにより数える方法<sup>(8)</sup>を開発した。本方法を用いて有機磁性体の探索を行い、超伝導量子干渉素子(SQUID: Superconducting Quantum Interface Devices、米国Quantum Design社のMPMS(Magnetic Property Measurement System))により「磁場-磁化曲線」を測定したところDNA切断剤とよばれる抗がん剤の中に-268°C~37°Cまで強磁性体の特徴であるヒステリシスループをもつ有機磁性体(EI236)<sup>(9)</sup>を見出した(図2)。磁場誘導DDSの可能性が出てきたので、EI236を用いて次の生化学実験を行った。

ラットの筋肉のがん細胞であるL6細胞が30%培養容器の培養面を覆う(コンフルエント)の状態になった時にEI236の粉末を均等にふりかけた後、ガラスコ横底面にネオジウム永久磁石を設置し48時間後に培地の状態を観察した。図3の上側はラットL6細胞の培地がある角型ガラスコに棒磁石を接触させた状態を示している。次いで、48時間後角型ガラスコ底面の一端から他端までを撮影し、細胞数を算出した結果を図3の中央に示す。図3の中央における磁石から近位とは、角型ガラスコ底面における磁石端面を示し、磁石から遠位とは、角型ガラスコ底面において磁石端面と反対側にある領域を示す。図3に示すように、磁石から近位ではEI236が引き寄せられてEI236の濃度が増し抗がん作用によって細胞数

が遠位よりも極端に低いことが分かる。したがって、EI236は磁石を用いて誘導が可能で、磁石近位の部分の薬剤濃度を高くすることでがん細胞の増殖を防ぐことが可能であることがわかった。

次に、薬剤を動物に投与してMRIで撮影を行った。図4は、9週齢のメスのラット（日本S I C製 d d y）用い、これに、磁性を有するEI236を溶液に溶解したもの（濃度5mg/ml）を皮下注射によって投与した後、脂肪、ガドリウム造影剤等で高信号が得られる撮影モードであるT1強調のMRI画像である。EI236を投与すると投与前に比べて臓器と臓器の間隙や腹腔膜に沿って造影効果が見られた。矢印の部分は小腸と小腸の間隙の部分に溜まった有機磁性体であり、本EI236が体内で白く光る陽性造影剤であることがわかった。

さらに、磁場でEI236の簡易磁場誘導実験を動物で行った。上記と同様のラットの下大静脈から濃度5mg/mlで0.2ml 静注し10分後、ラットから腎臓を摘出しMRI造影実験をおこなった。図5に腎臓のMRI造影剤実験結果をしめす。T1強調画像で見たところ、右側の腎臓のT1強調のMRI信号は左側と比較して約35%程度増加しており、ネオジウム永久磁石を当てた右側の腎臓にEI236が集積していることがわかった。一方、血液、関節液等で高信号が得られるMRI撮影モードであるT2強調画像では、MRI信号の変化は見られなかった。

### 3. 結言

第一原理計算による有機機能材料分野の解析の一例として創薬分野への適用を行った。

自立神経調節薬（フォルスコリン誘導体）の活性評価析については、フォルスコリン誘導体のアデニル酸シクラーゼのサブタイプ特異性が正の静電ポテンシャルではなく負の静電ポテンシャルに特異性が

あることを見出した。本方法を用いれば、アデニル酸シクラーゼの各サブタイプを選択的に刺激し活性化する薬剤、すなわち自立神経調整薬のスクリーニングが従来の5年から約3ヶ月に短縮されることを明らかにした。

また磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システムに用いる有機磁性体の解析と実証実験では、第一原理計算に基づき強磁性体見出す独自の評価法<sup>(8)</sup>を考案した。次にその評価方法を用いることでEI236を見出し、実証実験の結果EI236は37℃においても強磁性体的性質を有していることを明らかにした。さらに生化学実験を行ったところ、EI236は、磁場誘導DDSが可能な抗がん剤として機能し、さらにMRI造影剤としても使用の可能性があることが解った。最近では、上記のような有機磁性薬の探索だけではなく、市販薬の側鎖を改変することにより磁性を持たせることにも成功している。

第一原理計算による材料解析技術は、コンピュータ解析の導入が最も進んでいる創薬分野にも適用可能であることを実証した。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

出願および検討中

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

# 分担研究報告



分担課題名：磁性評価

江口晴樹（研究分担者）

### A. 研究目的

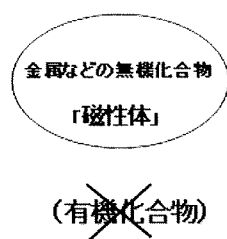
磁性体とは磁性を帯びる物質をさし、かつての常識では無機物質に限られ、有機化合物に磁性体が存在することはないとされてきたが、現在では磁性体は無機物に限定されないというのが共通認識となっている。これは1980年代に始まった米ソの研究成果によって、有機化合物の中に磁性体が発見されただけでなく、新たに合成もかものようになってきたためである。有機磁性体は、エレクトロニクス分野や金属工学分野では圧倒的な需要をもつため、世界の大手メーカー研究所が開発を重ねている。このためエレクトロニクス等の分野では、開発が進んでいるが、別分野での開発は手付かずである。とりわけ医療分野における応用は、まったくといっていいほど進んでいない。これは金属工学やエレクトロニクスの研究者にとって、医学分野は進出しがたい分野であることに由来する。我々は金属工学を主体とする研究者が、医学分野の研究者と共同研究をおこなうことにより、この課題に挑戦した。

化合物の磁性を予測する方法を開発した（国内および国際特許申請中）。我々のこれまでの研究成果において、すでに既存のがん治療薬に、マグネタイトに匹敵する磁性を有する有機磁性化合物を見出している。そこで我々自身が開発した特許技術を用いて、安全性の高い医療材料・薬品として、診断技術に適用可能な有機磁性体の開発を行うことを目的とした。とりわけ本課題では、磁性評価を中心に行った。

### ドラッグデリバリー（DDS）の現状

ドラッグ・デリバリー・システム（DDS）とは「必要なときに必要な量の薬剤をターゲット部位に選択的に集積する」と定義することができる。ドラッグ・デリバリー・システムが実現すれば、現在は副作用が大きく使用が難しい薬物が安全に使用になる。また、現在はあまり効き目のない薬物がとてもよく効くようになる。今までは考えられているドラッグ・デリバリー・システムの形態は、ミセル（油微粒子）に薬を内包させることである。次は、標的組織だけ加えた物理的な刺激によって薬物放出を引き起こさせる方法が多い。ここでは、薬そのものを磁性化し、それを磁場によって薬を患部に運ぶ今までのドラッグ・デリバリー・システムの考えとは大きく異なる磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システムに関する市場調査についての考察を述べる。

#### 昔の概念



#### 現在の概念



### 有機化合物は新しい磁性材料

磁性体化合物の合成や発見においては、どうやって効率よく磁性体化合物を見つけるかが技術的問題であった。我々は第一原理解析物理理論の応用により、

ドラッグ・デリバリー・システムの世界市場規模は約4兆円以上といわれている。2020年には現在の10倍の40兆円以上に膨らむとも言われており、将来の市場成長が期待されている。そこで日本特許庁が保有している特許電子図書館のデータベースをもとにドラッグ・デリバリー・システムに取り組んでいる各社の取り組みについては以下の背景がある。

② サノフィ・アベンティス

商号：Sanofi-Aventis

本社所在地：174, avenue de France, 75013 Paris, France

設立年：2004年（Sanofi-SynthelaboがAventis Pharmaを買収統合して設立）

資本金：非公表

従業員数：約99,000名

事業内容：医療用医薬品（心臓、血栓、がん、潰瘍、中枢神経系、泌尿器、高血圧、糖尿病向け等）の開発・製造・販売

サノフィ・アベンテイスは、フランスに本社があるヨーロッパ最大の製薬メーカーである。おもな対象疾患は、心臓、血栓、がん、潰瘍、中枢神経系、泌尿器、高血圧、糖尿病、ワクチンである。特に、循環器・抗血栓分野の世界的リーダーであり、この分野の医薬品売上高は、グループ全体の3分の1を占めている。

サノフィ・アベンテイスは、2004年に、サノフィ・サンテラボ（フランス）がアベンテイスファーマ（フランス）を買収してできた会社である。アベンテイスファーマは、99年にドイツのヘキストとフランスのローヌ・ブーランが合併したフランス最大手（欧州第3位）の製薬会社であり、サノフィ・サンテラボは、99年にフランスの石油会社エルフの子会社であるサノフィとフランスの総合化粧品会社ロレアルの子会社であるサンテラボが合併したものである。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

サノフィ・アベンテイスにはドラッグ・デリバリー・システムの製品はまだ存在しない。しかし、インスリンの乾燥粉末を食前に吸入して糖尿病患者の血糖値を抑える吸入型インスリン粉末が2004年に欧州で市販許可申請を受理されている。

#### ② ジョンソンアンドジョンソン

商号：Johnson & Johnson

本社所在地：One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08993 U.S.A.

設立年：1887年

資本金：3,120百万米ドル

従業員数：約110,600名（連結：2003年12月末）

事業内容：スキンケア・オーラルケア製品、一般用医薬品、医療用医薬品、医療機器・用具、コンタクトレンズ等の製造・販売

ジョンソンアンドジョンソンは、世界57カ国に拠点をもち、175カ国以上で製品を販売している。その事業は、大きく、コンシューマー製品（創傷被膜テープ、ローションなどのスキンケア製品、歯ブラシなどのオーラルケア製品、解熱鎮痛剤などの一般用医薬品）、医療用医薬品、医療用器具の3つのセグメントに分けられる。

医薬部門では、2001年にドラッグ・デリバリー・システム技術を有するアルザ(ALZA Corporation)を買収するなど買収による展開を積極的に進めている。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ジョンソンアンドジョンソンのドラッグ・デリバリー・システムとしては、傘下のアルザが有する経口ドラッグ・デリバリー・システム、経皮吸収システム、埋め込み型システムがある。

製品としては、慢性疼痛治療薬と禁煙補助製品がある。

#### ③ ジェネンテック（米国）

商号：Genentech, Inc

本社所在地：1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 U.S.A.

設立年：1976年

資本金：10百万米ドル（2003年12月末）

従業員数：約6,300名（連結：2003年12月末）

事業内容：バイオ医薬品の開発・製造・販売

ジェネンテックは、1982年に世界で初めての遺伝子組換え医薬であるヒトインスリンを開発した。ヒト成長ホルモンや喘息の抗体医薬などのバイオ医薬品を開発している。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ジェネンテックは、ドラッグ・デリバリー・システムの研究は行っているが製品はない。

#### ④ ファイザー（米国）

商号：Pfizer Inc.

本社所在地：235 East 42<sup>nd</sup> Street, New York, NY 10017, U. S. A.

設立年：1849年

資本金：654百万米ドル（2003年12月末）

従業員数：約122,000名（連結：2003年12月末）

事業内容：医療用医薬品、一般用医薬品、動物薬の開発・製造・販売

ファイザーは、2000年にワーナー・ランバート（Warner-Lambert）、03年にファルマシア（Pharmacia）を買収して、世界最大の医薬品メーカーとなっている。特に循環器系、中枢神経系、感染症、アレルギー系、疼痛・関節系、泌尿器系、眼科系、がん、内分泌系などの疾患に対する医薬品を開発している。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ファイザーのドラッグ・デリバリー・システムに関する製品としては、禁煙補助剤がある。

#### ⑤カイロン（米国）

商号：Chiron Corporation

本社所在地：4560 Horton Street, Emeryville, CA 946081 U. S. A.

設立年：1981年

資本金：2百万米ドル（2003年12月末）

従業員数：約6,000名（連結：2003年12月末）

事業内容：バイオ医薬品、ワクチン、血液検査薬の開発・製造・販売

カイロンは、感染症を対象としたバイオ医薬、ワクチン、血液検査薬を製造販売している。バイオ医薬品としてはC型肝炎治療薬のインターフェロンがあり、ワクチンとしてはインフルエンザワクチンなどがある。血液検査薬としては、感染症のDNAやRNAを検出するシステムがある。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ポリエチレングリコールでインターロイキンを修飾した薬剤の研究などがなされているが、ドラッグ・デリバリー・システムの製品はない。

#### ⑥ブリストルマイヤーズスクイブ（米国）

商号：Bristol-Myers Squibb Company

本社所在地：345 Park Avenue, New York, NY 10154 U. S. A.

設立年：1989年（Bristol-MyersとSquibbが合併して設立）

資本金：220百万米ドル（2003年12月末）

従業員数：約44,000名（連結：2003年12月末）

事業内容：医療用医薬品等の開発・製造・販売

ブリストルマイヤーズスクイブは、ブリストルマイヤーズとスクイブが1989年に合併してできた医薬品メーカーである。セイヨウイチイの木から抽出され

る植物成分であるパクリタキセルの抗腫瘍作用を利用した卵巣がん治療薬を世界で初めて承認されるなど、医薬品開発を積極的に展開している。

【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ブリistolマイヤーズスクイブは、フランスのFlamel Technologiesのナノ微粒子技術を使って徐放性のインスリン製剤を開発しているが、ドラッグ・デリバリー・システムの製品はない。

⑦武田薬品工業

商号：武田薬品工業株式会社

本社所在地：〒540-8645 大阪府大阪市中央区道修町4-1-1

設立年：1925年

資本金：635億41百万円（2004年3月末）

従業員数：約6,000名（連結：約15,000名）

事業内容：医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品等の製造・販売

武田薬品工業は、医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品を開発、製造、販売している。武田薬品工業は、生活習慣病、がん・泌尿器疾患、中枢神経系疾患、消火器疾患LCM(Life Cycle Management)の4つを重点疾患領域として定め、研究開発を進めている。

【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

武田薬品工業のドラッグ・デリバリー・システム製品としては、前立腺がん・子宮内膜症治療剤の酢酸リュープロレリン製剤がある。酢酸リュープロレリンは、経口投与しても吸収されないため、水溶性注射液が開発された。しかし、効果を得るためには毎日注射をする必要があった。武田薬品工業は、酢酸リュープロレリンをマイクロカプセル化することに

より、1ヶ月間一定速度で放出させ、効果を持続させることに成功した。

⑧ ウエスト ファーマシューティカル サービスズ

商号：West Pharmaceutical Services, Inc

本社所在地：101 Gordon Drive, P.O. Box 645

Lionville, PA 19341

設立年：1923年

資本金：4百万米ドル(2003年12月末)

従業員数：4,365名（連結：2003年12月）

事業内容：医薬品パッケージ、ドラッグ・デリバリー・システムの開発・製造・販売

ウエスト ファーマシューティカル サービスズは、医薬品パッケージングをはじめとした薬品関連産業の幅広い分野で製品開発・販売を行っている。また、経鼻投与を始めとする各種のドラッグ・デリバリー・システムの開発を行っている。

【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ウエスト ファーマシューティカル サービスズは、キトサンとペクチンを基礎とした小分子薬物、ペプチド、たんぱく質、ワクチンのドラッグ・デリバリー・システム技術を有している。経口ドラッグ・デリバリー・システムとしては、薬剤やワクチンを大腸に運ぶ技術を有している。

現在臨床試験中のものもあるが、ドラッグ・デリバリー・システムに関連した製品はない。

⑨久光製薬株式会社

商号：久光製薬株式会社

本社所在地：〒841-8686 佐賀県鳥栖市市田代大官町408番地

設立年：1944年

資本金：84億73百万円(2004年12月末)

従業員数：約1,500名（連結：2004年2月末）

事業内容：一般医薬品（外用消炎鎮痛剤等）および医療用医薬品の製造・販売

久光製薬は、鎮痛消炎貼付剤をメインとした医薬品を中心として、外用剤のリーディングカンパニーとして製造・販売を行っている。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

皮膚を通して全身的に薬物を投与する経皮吸収システム(TTS: Transdermal Therapeutic System)は、持続的に皮膚から吸収させることにより適切な血中濃度を長時間にわたり維持することができ、肝臓での初回通過効果を回避できる、消化管への副作用が低減できる、小児や高齢者など口から薬を飲み込めない患者へも投与可能である。さらに副作用が発現した場合にも「はがす」ことにより簡単に投与が中断できるなど多くのメリットを有している。久光製薬は、TTS製剤の研究開発に力を入れている。

久光製薬のTTS製剤としては、外用鎮痛・消炎貼付薬、経皮鎮痛消炎外用薬、美容液を浸透させるスキンケア商品がある。

#### ⑮ メルク（米国）

商号：Merck & Co., Inc

本社所在地：One Merck Drive, Whitehouse Station, NJ 08889-0100 U.S.A.

設立年：1891年

資本金：29百万米ドル(2003年12月末)

従業員数：約65,000名（連結：2004年12月末）

事業内容：医薬品、動物薬の開発・製造・販売

メルク（米国）は、総合医薬品メーカーであり世界150カ国で製品を販売している。1986年に、カイロン(Chiron Corporation)と世界初の遺伝子組み換え

ワクチン（B型肝炎用ワクチン）を開発し、発売するなど、バイオ医薬もいち早く手掛けている。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ドラッグ・デリバリー・システムに関する製品はない。

#### ⑯ アストラゼネカ（イギリス）

商号：AstraZeneca PLC

本社所在地：15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, England

設立年：1999年（Abstra ABとZeneca Group PLCが合併して設立）

資本金：423百万米ドル(2003年12月末)

従業員数：約62,000名（連結：2003年12月末）

事業内容：医療用医薬品の開発・製造・販売

アストラゼネカは、1999年にアストラ（スウェーデン）とゼネカ（イギリス）が合併して誕生した世界最大級の医薬品メーカーである。循環器、消火器、がん、呼吸器、神経系、感染症の分野で幅広く医薬品を開発・製造・販売している。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

アストラゼネカのドラッグ・デリバリー・システム製品としては、徐放性の前立腺がん治療がある。1回の投与で効果が3ヶ月持続するため、注射の回数を減らすことができ患者の負担を軽減することができる。さらに、遠隔地からの通院患者や仕事が多忙な患者、通院に家族の付き添いが必要な患者などのQOLの改善にも役立っている。

#### ⑰ イミュノメディックス（米国）

商号：Immunomedics, Inc.

本社所在地：300 American Road, Morris Plains, NJ

07950 U. S. A.

設立年：1982年

資本金：498千米ドル(2003年12月末)

従業員数：約120名 (2004年8月末)

事業内容：モノクローナル抗体を基礎とした医薬品の開発・製造・販売

イミュノメディックスは、がんや自己免疫疾患などに用いられるモノクローナル抗体を基礎とした医薬品を開発している。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

モノクローナル抗体を用いた診断システム、試薬は販売しており、ドラッグ・デリバリー・システムの開発を行っているが製品はない。

#### ⑬ エラン (アイルランド)

商号：Elan Corporation, plc

本社所在地：Lincoln House, Lincoln Place, Dublin 2, Ireland

設立年：1969年

資本金：22百万ドル(2003年12月末)

従業員数：約2,200名 (連結：2003年12月末)

事業内容：医薬品(神経系、自己免疫疾患系、疼痛治療用)の開発・製造・販売

エランは、神経科学分野のバイオテクノロジー会社であり、神経系、自己免疫疾患系、疼痛の治療に用いる新薬の開発・製造・販売を行っている。本社はアイルランドにあり、米国およびイギリスにも開発・製造拠点をもっている。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

ドラッグ・デリバリー・システムの中でも、水に溶解しにくい薬剤を運ぶ技術をもっている。薬剤を

ミルで粉碎し、従来の粒子の50分の1の微粒子にする技術であり、この技術を用いた薬剤が、他社から10品販売されている。

その他にも、薬剤放出を遅延させたり、パルス状に放出させたりするドラッグ・デリバリー・システム技術を有する。

#### ⑭ エミスフェア・テクノロジーズ (米国)

商号：Emisphere Technologies, Inc (1991年 Clinical Technologies Associationから改称)

本社所在地：765 Old Saw Mill River, Tarrytown, NY 10591 U. S. A.

設立年：1986年

資本金：184千米ドル(2003年12月末)

従業員数：約150名 (2004年3月)

事業内容：ドラッグ・デリバリー・システムの研究開発

エミスフェア・テクノロジーズは、経口投与できない薬剤のドラッグ・デリバリー・システムの開発に特化したバイオ医薬会社である。心臓疾患、糖尿病、骨粗しょう症、成長障害、喘息、アレルギー、肥満、感染症など多岐にわたった研究開発を行っている。

#### 【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

受動的細胞間輸送機構を利用して、大きな分子量の薬剤や荷電した薬剤が細胞膜を透過できる技術を開発し、経口投与された薬剤を腸から吸収させるドラッグ・デリバリー・システム技術に適用している。ノバルティスやロッシュといった製薬企業と共同で医薬開発を進めている。

現在、臨床試験中のものはあるが、ドラッグ・デリバリー・システムに関する製品はない。

⑬ 協和発酵工業株式会社

商号：協和発酵工業株式会社

本社所在地：〒100-8185 東京都千代田区大手町

1-6-1 大手町ビル

設立年：1949年

資本金：267億45百万円(2004年3月末)

従業員数：約5000名 (2004年3月末)

事業内容：医療用医薬品、製剤原料および農畜水産薬、食品および原料アルコールの製造・販売、化学品（溶剤、可塑剤等）の販売

協和発酵工業は、医薬カンパニー、バイオケミカルカンパニー、食品カンパニーから成り、さらに溶剤や可塑剤などの化学品を子会社の協和発酵ケミカル（旧：協和油化）が主として製造している。医薬カンパニーでは、医療用医薬品の製造・販売をしており、血圧を調整する循環器薬、花粉症に効果がある抗アレルギー薬、抗がん剤、化学療法により低下した白血球数を回復させるG-CSF製剤、消化器の働きを活発にする薬、中枢神経系に作用してパーキンソン病やてんかんに効果がある薬などを提供する。

【ドラッグ・デリバリー・システムの製品例】

除放性製剤、口腔内速崩壊錠を開発するなど、ドラッグ・デリバリー・システムの研究開発を推進している。

協和発酵工業のドラッグ・デリバリー・システム製品としては、がんの痛みを緩和させる合成麻薬フェンタニルの経皮吸収型の持続性貼付製剤がある。

また、狭心症発作を起こす可能性のある患者の体（胸・腰・上腕部）にテープを貼り付けて、ニトログリセリンが少しずつ皮膚から体内に吸収され発作がおこるのを予防するニトログリセリン製剤がある。これは、1993年に積水化学工業が製造承認を取得したものであり、協和発酵工業が販売を担当して

いる。

大手企業の多くはベンチャー会社が開発したドラッグ・デリバリー・システムの技術を買収することで参入をはたしている。そこで、日本特許庁が保有している特許電子図書館のデータベースを利用して、ドラッグ・デリバリー・システムに関する特許でライセンス提供を希望している登録済み特許を中心に調査し、「公報番号」、「発明内容」、「出願人」、「技術要素」の順に示した。

⑭ 特許 3101711、有効成分を効率よく吸着させ、有効成分の除放速度を制御できる吸着体および除放体、農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所長、薬剤放出技術、放出制御技術

⑮ 特許 3511238、食品工業、医薬品製造等に利用されるエマルジョン、マイクロカプセル担体などとして用いられる個体微粒子や液体微粒子であるマイクロスフィア（微粒子）の製造方法および製造装置、食品総合研究所、生物系特定産業技術研究推進機構、中島光敏、薬剤放出技術

⑯ 特許 2967184、グリシン、プロリン、サルコシンのアミノ酸残基を含むオリゴペプチドと長鎖ジカルボン酸とをアミド連結して得られるカルボキシル末端を両端にもつ双頭型脂質の製造方法、産業技術総合研究所、薬剤放出技術、効果的放出技術

⑰ 特許 2575199、カーボネート共重合体の製造方法、トクヤマ、薬剤放出技術、効果的放出技術

⑱ 特開 2003-147418、シェル架橋型ミセルを鋳型とする金属ナノ粒子の調整、科学技術振興機構、

- 薬剤放出技術、効果的放出技術
- ⑱ 特許 3542883、レゾルシノール構造を含有する環状化合物から成るベンクルとその製造方法、科学技術振興機構、薬剤放出技術、効果的放出技術
- ⑳ 特許 3200623、中空球状ケイ酸塩クラスターの製造方法、産業技術総合研究所、薬剤放出技術、効果的放出技術
- 21 特許 3051213、重合度 6～8 のマルトオリゴ糖の還元・非還元両末端にそれぞれ 2 つのアミノ基を有するマルトオリゴ糖誘導体 (I)、その合成中間体およびその製造方法、理化学研究所、薬剤放出技術、効果的放出技術
- 22 特許 2967925、微生物膜と動物細胞膜の構造を識別し、微生物膜に選択的作用を有する抗菌剤リード物質、食品総合研究所、町田幸子、薬剤標的化技術、能動的標的化技術
- 23 特開 2004-248666、微生物細胞膜に特異的に作用するが、正常な動物細胞膜に作用しないペプチドおよびそのスクリーニング方法、食品総合研究所、薬剤標的化技術、能動的標的化技術
- 24 特開 2003-250546、刺激応答型 DNA 組織体、科学技術振興機構、薬剤標的化技術、能動的標的化技術
- 25 特開平 11-124414、相転移型光学活性高分子およびその製法、科学技術振興機構、薬剤標的化技術、能動的標的化技術
- 26 特許 2785981、安定性に優れた、平均粒子径が 0.010～0.070  $\mu\text{m}$  であるリピッドスフィアが水相中に分散している乳化組成物、資生堂、薬剤標的化技術、受動的標的化技術
- ⑭ 特許 2767401、医薬品への応用が期待できる、酵母マンノース-1-リン酸転移酵素遺伝子およびこれを利用するマンノース-1-リン酸含有酸性糖鎖の製造法、産業技術総合研究所、薬剤吸収制御技術、薬剤導入技術
- ⑮ 特開2003-075349、膜融合の解析方法、産業技術総合研究所、薬剤吸収制御技術、遺伝子導入技術
- ⑯ 特開 2003-070468、細胞への遺伝子導入方法、科学技術振興機構、薬剤吸収制御技術、遺伝子導入技術

16 件の内 12 件が薬物放出あるいは薬物吸収制御に関するものであった。薬を患部に運ぶ「能動的標的技術」はわずか 4 件であった。我々のテーマである磁場誘導によるドラッグ・デリバリーシステムに関する特許は 0 であった。

発想として磁性を利用して薬物を患部にドラッグ・デリバリーを試みる方法は 1980 年代から存在しているが、その具体的な手法に関しては、磁性をもった医薬品を誘導するのではなく、磁性体と医薬品を別々の分子のまま、ミセルと呼ばれる油粒子に内包し、マクロ粒子から形成される擬似磁性体で患部に磁場誘導する方法が開発されてきた。この技磁性体は、一度体内に投与されるとミセルが溶け出し、その結果磁場で誘導できない薬が体内にばらばらに広がってしまうという問題があった。擬似磁性体を利用したドラッグ・デリバリー・システムの開発を



行っているのは、米国ではベンチャー会社のFeRx社、国内では日立メデイコ、大阪大学、東京女子医大のグループである。

FeRx社は、薬剤はマグネタイトと抗がん剤をミセル（油粒子）に包んだ擬似磁性体化合物を使用し、表面磁束密度0.5テスラのネオジウム系永久磁石を使用し、磁場誘導によるドラッグ・デリバリーは磁石から14cmはなれたところまで有効であると主張している（Jacquelin Johnson, Thomas Kent, Joy Koda, Caryn Peterson, Scott Rudge, Gilles Taposlky, “The MTC Technology: A Platform Technology for the Site-Specific Delivery of Pharmaceutical Agents.” Fourth International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. 22-25, 2002）。しかし、本方法は動物実験を経て臨床実験に進んだが下記の2つの問題で開発休止となっている。

### ③ 薬が磁場誘導されない。

薬剤はマグネタイトと抗がん剤をミセル（油粒子）に包んでいる。そのため、一度体内に薬剤が入るとミセルが溶け出し、薬とマグネタイトが体内でばらばらになり、その結果磁石に付かない薬剤は磁場誘導できなくなるからである。

### ④ 肝臓への副作用

マグネタイトは静脈に注射すると肝臓に集積することが知られ、その集積後は重篤な副作用が発生することが知られている。擬似磁性体化合物は体内にはいるとミセルが消化されマグネタイトと薬がばらばらになり、高濃度のマグネタイトが肝臓に集積するため問題が大きい。

日立メデイコ、大阪大学、東京女子医大のグループは磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システムの装

置を中心にして研究開発に取り組んでいる。彼らは、2007年第23回日本DDS学会で（村垣義浩、伊関洋、佐保典英、西嶋茂宏、武田真一、佐々木明、窪田純、田畑泰彦、山本雅哉、「超伝導バルク磁石を用いた磁気誘導ドラッグ・デリバリー・システム（MDDS）の開発」で、50mmの遠方でも高い磁場勾配を発生することが可能な5テスラ超伝導バルクマグネットを用いて、直径100ナノメートルの磁性体化合物を誘導するシステム構築を行った。発表によると「このシステムを用いると磁性体を静脈注射して血管内の血流にのせて循環させ、血管分岐部において体外から超伝導磁石を使い目的とする腫瘍部位への血管へ分岐誘導させる。この誘導を体内循環毎に繰り返すことで目的患部へ薬剤を運ぶ効率が従来と比較して格段に向上した」と報告している。

従来の擬似磁性体を使わず、薬そのものを磁性化するという考えは世の中でまだだれも取り込まれておらず画期的なものである。薬を運ぶ磁場誘導装置については、既存技術が出来上がりつつあるので実現性は非常に高いしかし市場を獲得するには次について考える必要がある。

### ② 知的財産

特許については、万全な対策をとる必要がある。特許の範囲は、基本特許、磁場誘導装置、診断装置、また基本特許を支えているコア技術等までを抑える必要がある。将来製薬会社と提携して仕事する場合は、特許を固めたとしても契約の網を潜り抜け、未公開特許技術の漏洩、または提携先企業からの類似特許出願などの可能性がある。たとえ特許を出願したとしても訴訟になり、訴訟に関する費用面でベンチャー企業が負けてしまうケースも少なくないので、企業との契約等には十分注意する必要がある。

## ② 企業戦略

ベンチャー企業は、大企業と比較して資金、研究設備、人材など多岐に渡って劣る。唯一あるのは技術上の優位である。しかし、小さなベンチャー会社が基礎研究、生産技術、商品開発をすべて自前で行うことは不可能である。そこで、自社独自による基礎研究、開発、生産、販売をすべて持つことが必要ないと考える必要がある。これはオープン・イノベーションと呼ばれる考えで自社はコア技術のみをもてばよく付加価値創造技術は、他社から取り入れるという発想である。特に1990年代に米国で成長した創業、IT関連企業の多くは、中央研究所をもたず、大学や研究機関からの技術提供により発展した経緯がある。

オープン・イノベーションの発案者である米カルフォルニア大学バークレー校（元ハーバード大学）のHenry Chesbroughの著書Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology, Harvard University Press, 2003によると下記の事例が示されている。

### ① ゼロックス

かつてゼロックス自身で開発された技術、たとえばイーサネット、ポストスクリプト、ワードプロセッサ、コンピュータのOS等が、ゼロックス本体ではなくスピンオフしたベンチャー会社により商売が成功した例を紹介している。驚くことにゼロックスは多くの場合スピンオフした会社へ安価な値段で特許技術を提供し、特許技術の使用についても独占契約をしていない。結果的にスピンオフしたベンチャーはゼロックスから導入した技術の適用先を見つけて積極的に商売へ成功した。

しかし、ゼロックスの幹部がせっかく自社で培った特許技術を安価な価格でベンチャー会社に譲渡することに決めた意思決定に問題がある。

### ② IBM

今度はゼロックスのStarコンピュータとIBM PCの比較から、IBM PCが市場で成功した例が書かれている。ゼロックスのコンピュータは技術的に素晴らしいものをもっていたが、技術内容を全てゼロックス社内でクローズしたため市場で成功しなかった。しかし、IBMが大型コンピュータの専門メーカーからPCの市場に参入したときは、PCメーカーとしては既にタandy、アップル等の先発があり、すでにIBMは後発であった。そこで戦略としてIBMはPCの技術的内容を公開することでサード・パーティに受け入れられ結局、IBM以外の会社による安価な製品も市場に広まることにより市場での成功を得た。これは、技術を公開することで成功したオープン・イノベーションの一例である。

### ③ インテル

インテルは研究開発組織をもっているが徹底的にオープン・イノベーションの戦略をとることに徹している企業である。しかし、最先端の技術については外部の技術を工夫して自社へ取り込んでいる。インテルは外部研究動向を知るため目的とインテルがお金を出している研究進捗を知るための目的で開催されるインテルのプライベート研究会がある。これにより一般に公開されている学会参加では得られない情報を得ることが可能になる。また、生産設備を追加で増設するときはまったく同じ工場をつくりリスクを避けている。しかし著者は最後に研究開発とは自前の技術ではなく外部を利用し必要な技術を手堅く得ることは本当に最先端の技術を見失うことになると指摘している。それに対して、インテルの研究所長はインテルの研究者が外部の研究を目利きして成果をとりえることで最先端の技術の取りこぼしを避けることができるとしている。ここで問題は、

必要な技術の取り込みが必要な時にすぐ行うことが可能かということである。企業自身の受け皿がしっかりしていなければ技術の取り込みは簡単に行うことはできない。

#### ④ ベル研（現在のLucent Technology）

かつて一企業の研究所から複数のノーベル賞を排出し、大学・国研をしのぐ勢いであったベル研の変化について述べている。それは、いままで本体（現在はLucent Technology）で受け入れられなかった研究成果を市場へ送り出すこと助けるNew Venture Groupを紹介している。研究成果の使い道を社内だけでなく、外部適用への道筋をつける制度を設けている。この方法によれば研究者への制約をそれほど与えることをしないで、研究所が生み出した最新技術を「商品」として生かせることが可能になる。

#### ⑤ Millennium社

知的財産を有効に活用しているベンチャー会社の例として、薬向け化合物の情報と解析を提供しているMillennium社を紹介している。このような知識を「商品」にするのは、売り物が具体的ではないため市場に受け入れにくいが大手製薬会社のロッシュとの取引を踏み台とし、他の会社への売り込みに成功している。最後に著者はコアになる知的財産は特許にする。それとは別に必要なものは注意して外部発表（論文、外部発表）するとしている。これがオープン・イノベーションの知的財産のあり方であるとしている。

まずは独自に開発した「磁性薬設計の技術」であるコア技術を共通のプラットフォームとして完成させ、その中で業界のリーダーシップをとる必要がある。小さなベンチャー会社が企業に向かってプラットフォームを形成するには、外部の力を自社

の独自技術に加え大企業に立ち向かっていくオープン・イノベーションの考えをもとに企業戦略を考える必要がある。また、ドラッグ・デリバリー・システムが普及するためには、制度・政策等の課題を整理して行政に提言する必要がある。また今後の検討課題としては以下のものがある。

#### ⑤ 新医療機器に対する承認制度の迅速化と明確化 医療機器・創薬融合治療における安全性評価システム確立とガイドライン作成

- 官・学・産／機器・創薬連携による総合的な安全性評価システムの確立

- ① 安全性評価委員会の立ち上げとガイドラインの作成
- ② 技術開発、製品開発とフェーズを合わせた評価システムの確立
- ③ 規格試験法・評価・安全性・審査等のガイドライン（評価方法）の整備
- ④ 有効性に見合う薬価算定基準の確立（保険点数の見直し）
- 新たな医療機器・創薬融合治療に対応した安全性等評価ができる人材の継続的育成
- ⑥ 周囲環境変化など実態に即した革新的医療機器の開発促進策
- ⑦ 分子診断も含めた創薬評価基準の確立
- ⑧ 機器メーカーと創薬メーカーとの共同開発体制確立のための環境整備

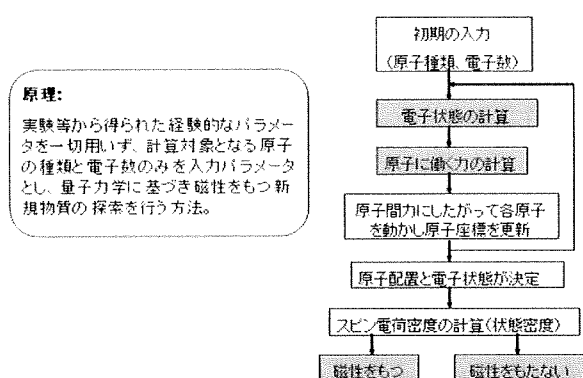
#### B. 研究方法

本申請の最終目標は、有機磁性化合物の画像技術応用であり、助成期間中の到達目標として、既存の医薬品の磁性評価を行い、磁性体の候補化合物を選定することである。とりわけ我々の開発した磁性解析方法を用いた。

この方法は、金属工学分野では頻用される物理学

的な計算方法であり、第一原理解析に基づく量子力学的な手法である。医学分野での応用はほとんどなされていないが、創薬分野における化合物の物理特性分析に有用であることが、我々のこれまでの研究結果から判明している。そこで本研究においては、これまでに創薬開発において成功を収めている手法を厳選しておこなった。

解析方法（特許出願済）



### C. 研究結果

いわゆる理論物理学の分野で使用されてきた第一原理計算法とよばれる手法では、すべての化合物を原子レベルにまで細かく分析し、各原子と電子の分布状態から電子スピン密度を計算し、得られた数値から磁性共同を予測する方法であり、超電導物質の開発等において繁用されてきた手法である。しかるにそのような計算は金属材料を主体とすることが多く、また同定された材料化合物に対しても磁性強度の測定は絶対零度に近い極低温でおこなわれるのが通常であった。我々はこの課題に対して、第一原理解析による磁性予測を一般の化合物、とりわけ薬理学的作用を有すると考えられる物質にまで拡大して、磁性予測計算を施行した。その結果、従来は磁性体と考えられていなかった、一般の有機化合物の中にも、磁性予測上は強度の磁性を持つと考えられる化合物が複数存在することを見出した。続いて、これらの磁性が予測された化合物に対して、物理的な

磁性測定をおこなっていったが、従来の極低温での測定のみならず、37度の体温相当環境下での測定をおこなった。これは本申請におけるMR造影剤としての将来的な利用を考慮した場合、患者に投与した場合は37度程度、実際の造影手技に関しては室温において磁性強度を有することがなければ、実用化は困難と考えたためである。実際の磁性強度測定においては、本測定の世界的標準手法となっているSQUIDを使用した。実際に得られた磁場磁化曲線においては現有のマグネタイトに匹敵する磁性強度を有する化合物が同定された。さらに磁場磁化曲線における特性は、温度非依存性であり、室温においても極低温に相当する磁場磁化曲線が得られた。これらの事実から、有機磁性体化合物の磁性予測が実用的であり、実際にそのような化合物が存在し、さらにそのような化合物において室温において磁性の存在が確認されたことになった。

### E. 結論

有機磁性体化合物が見つかり、MR造影剤として、新規画像診断技術として開発していくことは可能と推測された。

本研究の目的は新規磁性化合物をMR撮影における造影剤として開発するだけのものではあったが、3年間の研究成果により、大幅な進歩が見られた。いわゆる抗がん剤の治療において、投与量の決定はこれまで体表面積のみで行われていた。これは患者の年齢や性別、肝・腎機能などを考慮に入れるものではないため、個別の患者に対応できないという欠点がある。さらに直接患部にどの程度抗がん剤が移行するかのモニターが不可能であるため治療効果の予測が出来ず、また骨髄や神経組織などへの移行のモニターも出来ないため、副作用の発現を予測することも困難であった。