

2009/2005B

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

主任研究者 石川 義弘

平成22（2010）年5月

目 次

I. 総合研究報告		
新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究	-----	1
石川義弘		
新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究		
江口晴樹	-----	44
李進 南本亮吾	-----	82
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	104
III. 研究成果の刊行物・別刷		

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

（総括担）研究報告書

新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用に関する研究

主任研究者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

これまでの一般常識では磁性物質は無機化合物に限るというものであった。これに反して、エレクトロニクスの先端分野では「磁性を持った有機化合物」が多数研究・報告されているが、これらの利用は限られており、医療には応用されていない。我々はIHI（旧石川島播磨重工業）（株）基盤研究所との共同研究から、超伝導などの金属材料の研究に用いられる物理理論（第一原理解析方法）を駆使することにより、「一般化合物に磁性を見つける方法」を開発した。

これまでに我々の研究室で磁性体と判定した化合物には市販の一般化合物が含まれており、直接の磁性測定によってもマグネタイトに匹敵する強磁性を有するものを見つけた。このことは、一般医薬品の中から磁性体を見つける可能性を意味する。さらに磁性医薬品は画像診断に利用できる。がん転移の画像診断や薬物の体内分布は放射性化合物を用いて行われてきたが、放射能の半減期や安全性、さらにサイクロトロンやPETをはじめとする設備の特殊性という問題があった。また医療用薬物、とりわけ抗がん剤の体内分布や代謝評価は、個人に合わせた効能や副作用の検討（オーダーメイド医療）において重要であるにもかかわらず、放射活性を用いて血中ないし尿・糞便中濃度を測定するといった原始的な方法に限定されてきた。そこで磁性体薬物を造影剤として用いれば、近年のMR画像技術の進歩と合わせて、がんの浸潤や転移の画像診断だけでなく、薬物の体内分布の検討も含めて可能となる。さらにこれらの磁性薬剤とMRIなど画像技術を結合させれば、従来困難とされていた抗がん剤の投与量の調整が可能となる。

助成期間中に、これまで選定された磁性有機化合物の中から、抗腫瘍効果を有するものを用いて、1) 培養細胞において抗腫瘍効果がありそれが磁場で誘導できること、2) 実験動物においても同様に抗腫瘍効果を示し、かつ磁場で抗腫瘍効果が磁場で誘導できること、3) 磁場で誘導された磁性有機化合物がMRIで造影剤として機能することを証明した。加えて一般的なMRI装置を用いたファントム実験をおこなって、定量性があることを実証したことから、磁性抗がん剤を磁場でがん患部に誘導し、誘導量をMRIで定量出来る可能性が裏付けられた。これは現在の抗がん剤治療にを大きく発展させる可能性を持つと考えられる。

分担研究者氏名・所属機関名及び所

属機関における職名

江口晴樹	横浜市立大学	客員准教授
李進	同上	准教授
南本 亮吾	同上	助教

石川 義弘 (研究代表者)

A. 研究目的

一般的な概念で言うところの磁性体とは、磁性を帯びる物質をさし（一般的に言われている磁石）、酸化鉄（マグネタイト）など無機化合物が代表的である。これらの磁性体は多分野で利用されており、エレクトロニクス分野では、電動機の界磁として利用したり、磁性粉をテープ上に塗布して磁気記録に用いられることが有名である。

80年代までの認識では、このような磁性体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、エレクトロニクスや材料分野では有機化合物でも磁性を帯びた物が開発・発見されており、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。

これまでは、上記の前提のもとにどうやって効率よく有機磁性体化合物を見つけるかが技術的問題であった。我々は物理理論（第一原理解析）の応用により、有機化合物が磁性体であるかどうかを簡便に判定する方法を開発した（国内および国際特許申請中）。この技術は造船業などの船舶エンジンの材料工学などに使用されてきた方法である。

金属工学の技術を医療に応用する

本申請では、世界的に研究が進み、わが国においても主導的な研究が行われている有機磁性体研究を、エレクトロニクスへの応用でなく、医療における画像診断へ応用した。独自の特許技術を用いるため、独占的な技術開発が可能となる。

なにが期待されるか

有機化合物は無機化合物に比較して、圧倒的に生体適合性が高く、現在医療分野でニーズの高い安全な診断・検査薬品として有用である。さらに磁性を用いてがん組織に親和性の高い薬剤をもちいれば、がんの浸潤、転移など画像診断に応用することができ、さらに一般医薬品に磁性を有するものがあれば、既存のMRI施設等を用いて、一般病院においても薬物の体内分布や薬物動態を調べるのが可能になる。前者は従来の放射性元素を使用したものに比して安全性・簡便性の高い画像診断として、後者は薬物動態の個人特性の評価に有用であり、薬物治療におけるオーダーメイド医療に重要な役割を果たすことが期待される。さらに生体内機能蛋白に親和性の高い有機化合物を用いれば、従来困難とされていた生体病変の機能を画像で診断する（バイオプシーなしで、がんの悪性度診断をするなど、いわゆる機能画像検査法）も可能になる。なかでも、抗がん作用を有する磁性化合物が見つければ、MRIを用いて抗がん剤の投与量の決定が可能となる。これは体表面積だけで決定されていた抗がん剤の投与量を、個々の患者の状態に応じた決定が可能となり、副作用の発現を減らして効果的な抗がん治療が可能になると考えられる。

本研究においては、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、診断技術に応用可能な有機磁性体の開発を行うことを目的とした。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おり（特許申請中）、MR画像診断においても顕著な信号増強作用を確認し、造影剤として使用可能であることを見出している（別件特許申請中）。

さらに重要なことは、磁性薬剤は画像材料となるだけでなく、磁場誘導を用いたドラッグデリバリーが可能となることである。磁場は磁石を用いることにより、比較的体外から容易に照射することができ、さらに磁場による人体損傷の危険性は極めて少ないため、磁性医薬品を投与し、磁場によって誘導するところは数十年まえから行われている。

ドラッグ・デリバリー・システム (DDS) とは「必要となし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。

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。

① サノフィ・アベンテイス

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カ国に拠点を持ち、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 42nd 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 Bristol-Myers Squibb（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

Bristol-Myers Squibbは、Bristol-MyersとSquibbが1989年に合併してできた医薬品メーカーである。セイヨウイチョウの木から抽出され

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】

Bristol-Myers Squibb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ユープロレリン製剤がある。酢酸リユープロレリンは、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、酢酸リユ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。

⑩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。

⑪ 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。

⑫ 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。

⑬ 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。

⑭ 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】

除放射性製剤、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。

- ① 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
- ② 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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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シ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
- ⑦ 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
- ⑧ 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
- ⑨ 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
- ⑩ 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
- ⑪ 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
- ⑫ 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

⑬ 特許 2785981、安定性に優れた、平均粒子径が 0.010~0.070 μm 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。

① 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。

② 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まわ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。

① 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ち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薬、IT関連企業の多くは、中央研究所を持たず、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業メーカーから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・パーティー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大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。

- ① 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
- ② 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
- ③ 分子診断も含めた創薬評価基準の確立
- ④ 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

以上の様に、磁性医薬品は、画像診断の材料を提供するだけでなく、ドラッグデリバリーにおいても有用である。とりわけ上記の市場調査においても、潜在的な需要は極めて大きいと考えられた。このことは、磁性医薬品を画像材料として開発するのと同時に、ドラッグデリバリーにおいてどのように活用しているのかを検討することがきわめて重要であり、

両研究課題は平行してなされるべきものであるとの結論が引き出された。

B. 研究方法

本研究の最終目標は、有機磁性化合物の画像技術への応用であり、助成期間中の到達目標は、1) 既存の医薬品の磁性評価を行い(おもに江口が担当)、2) 画像診断への応用を非生体実験および動物実験として検討していく(当初は李、続いて南本が担当)ことである。平成19年度から始まった研究は21年度にほぼ達成し、全体として下記の手法を用いた。

1) 医薬品の磁性評価

既存の医薬品化合物において、MR画像診断に有効性が期待される化合物を中心に、第一原理解析法を用いた磁性予測をおこなった。対象化合物として、腫瘍の悪性度マーカーに結合する化合物を含む。

上記にて強度磁性が予測された化合物に関して、電子スピン共鳴装置を用いて実際の磁性強度の測定を様々な物理条件下で行う。世界標準機であるBruker Biospin社のEMXplusの装置を使用した。

2) MRによる非生体実験および動物実験

同定された磁性抗がん剤化合物をもちいて、実際のMRにおける利用を、非生体および動物実験において検討する。非生体実験においてはMR器機を使用して、ファントムにおける温度、pH、溶媒条件などの指標をもちいて、画像信号の特異性を検討する。とくに定量性に関する検討を主体とする。静磁場強度設定は国内における最強度の7テスラを当初目標として、最終的には一般病院における1.5テスラでのシグナル変化を検出することを目標とする。

非生体実験においてシグナル変化を確認した後、げっ歯類を用いた動物実験において画像診断候補化合物の造影効果の確認を中心にすすめる。正常動物

における信号変化は平成19年度に確認されているので、平成20および21年度には病態モデル（がんモデル）において、磁性抗がん剤が抗がん効果を示すかどうか、また抗がん剤自体が造影剤として機能するかどうかを検討する。

本申請では、製薬会社等で創薬事業に長年関与してきた申請者と、物理学者で材料研究をおこなってきた江口晴樹という、異分野の研究者が学際的な共同研究を組み、これにMR画像技術の開発を手がけてきた放射線科の李進とN I Hにて様々な薬理実験を手がけてきた黒谷玲子が同施設内の共同研究者として加わった。

C. 研究結果

結果の概要

我々の開発した技術によれば、既存の化合物を含めて化学構造式の判明している化合物であるなら、すべてにわたって磁性の予測計算ができることがわかっている。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あり、本手法によれば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。これは分子運動に対する熱の影響を極力最低限とするためであり、また既存の超伝導はおなじく極低温下で初期検討を行うことが多かったためである。

1) 医薬品の磁性評価（江口が主として担当）

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。

このような化合物を多数検討した結果、化合物の磁性を予測するだけでなく、既存の化合物に磁性を設計する手法も考案された。これを用いることにより、既存の抗がん剤や新規分子標的薬などを磁性化できる可能性が生まれている。

次にそのような有機磁性体化合物に対して、MR造影剤としての利用価値を検討した。旧来のMR造影剤は無機金属物質が主体であり、金属の磁性体としての機能を造影剤として利用したに過ぎない。有機磁性体が存在するのなら、有機化合物としての機

能を、MR造影機能に加味することができるはずである。そこで我々はEI236を肇とする磁性材料に対して、磁性以外の薬理作用があるかを検討した。我々は当初、本化合物の細胞増殖に対する作用について検討した。本化合物を細胞培養条件において、がん細胞に対する効果を検討すると、強い増殖抑制効果を有することが判明した。増殖抑制効果は用量依存性であり、高濃度においては細胞致死作用を有することがわかった。つまり、本薬剤は磁性をもった細胞増殖抑制剤であり、抗がん作用を有することがわかった。

我々は引き続き、この抗がん作用を磁場によって誘導できるかの検討を行った。培養フラスコの一角に市販の永久磁石を装置し、培養液中に抗がん剤を添加し、24時間培養の後、永久磁石を付加した部位とその遠位部におけるがん細胞の増殖の程度を比較検討した。この結果、永久磁石近位部においては著名な細胞数の現象が見られたが、遠位部においては極めて盛んな細胞増殖が認められた。このことから、永久磁石による磁場によって、本抗がん剤が培養溶液中において移動し、濃度勾配を生ずることとなり、永久磁石の近位部において高濃度に集積し、その抗がん作用を発揮することによって、がん細胞の増殖が抑えられたと推測された。このことは、有機磁性体のもつ抗がん作用を、磁場によって誘導することができることを意味した。

さらに抗がん作用のメカニズムを検討したところ、TUNEL染色などの結果より、細胞死を誘発することが確認された。同様のメカニズムは既存の抗がん剤でも示されており、EI236は磁性体であるが、抗がん剤としての作用メカニズムは一般の抗がん剤と類似している可能性が示された。

2) 非生体および正常動物実験（当初は李、続いて南本が主として担当）

我々はつづいて、有機磁性体によるMR造影実験をファントムを用いておこなった。MR撮影装置としては附属病院において一般的に使用されている1.5テスラのMR撮影装置を用いて、様々な濃度に調節した抗がん剤を、T1およびT2等に撮影条件を変えて、シグナル強度の変化を観察した。この結果、T1強調像において背景コントロール溶液に比べて、極めて高いシグナルが得られることがわかった。このことはファントム実験において、本磁性有機化合物は造影剤として機能することがわかった。同様の用量依存性は、乳腺組織内に注入したEI236を使用した場合にも確認された。このことはMRIで定量が可能であることを示す。

我々は引き続き、ファントム中ではなく、生体内において本抗がん剤がMR造影剤として機能するかの検討をおこなった。本抗がん剤の体内代謝速度および血中投与時の分布等は不明であったため、体内動態が比較的安定していると考えられる腹腔内への投与をおこない、直後において小動物用のMR撮影装置を用いて様々な撮影条件下で検討をおこなった。えられた画像におけるシグナルを観察した結果、T1撮影条件下において鮮明に腹腔内臓器周辺が造影される事が判明した。このことは、本抗がん剤は成体においてMR造影剤として機能することがわかった。

3) がんモデル動物における生体実験（李、南本および石川が担当）

さらにはがんモデル動物において、EI236の抗腫瘍効果を検討するとともに、磁場によってEI236が物理的に誘導できるか、そして抗がん効果も誘導されるか、さらにその誘導をMRIで確認することが出来るかの検討を行った。これはヒトにおける抗がん剤治療において、抗がん剤を投与した後に磁場で患部に抗がん剤を誘導し、誘導された抗がん

剤をMRIで定量することを想定した。

ヌードマウス尾部にヒトメラノーマ細胞を移植し、がんモデルを作製した。E1236を経静脈的に全身投与したあとに、尾部に永久磁石をあて、磁場を作製してE1236を誘導した（誘導群）。対照群として生理食塩水を投与した群（生食群）、E1236を投与したが磁場誘導を行わなかった群（非誘導群）を用いた。抗がん剤の投与は7日間行い、投与に引き続いて3時間の磁場誘導を同日間おこなった。最終投与後5日目に腫瘍の進展を評価したところ、生食群では腫瘍の著しい進展が見られたが、非誘導群では一部縮小が見られ、誘導群では顕著な腫瘍の退縮が見られ、肉眼上ではほぼ消失していた。また顕微鏡における観察においても、細胞レベルでメラノーマ細胞の消失が確認された。

D. 考察

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。

我々の研究成果は、この点において画期的な一歩を踏み出すことができたと考えられる。我々が同定した有機磁性体化合物のひとつに抗がん剤がある。本年度の実験結果によれば、本薬剤は抗がん剤として生体において機能するだけでなく、磁性特性を用いて患部に誘導が可能である。これによって投与量

を少なく出来る可能性が在り、副作用の発現が減ると考えられる。さらに磁場で患部に誘導した抗がん剤をMRの造影剤として測定することが可能である。上述のごとく抗がん剤の投与の決定は体表面積によるものが主体であり、具体的に患部（癌組織）にどの程度の抗がん剤が移行したのかを定量する方法は存在していなかった。もしも抗がん剤がMR造影剤として機能すれば、MR撮影によって癌組織における抗がん剤の分布量が定量可能となり、今後の抗がん剤治療に画期的な進歩をもたらす可能性がある。これはがん治療分野では半世紀ぶりの新規技術となる。

現在の抗がん剤治療では、患者への抗がん剤の投与量は、年齢、性別、臓器機能など一切関係なく、身長と体重のみで決められている。これで決定された抗がん剤の投与量を1クール施行する（通常一ヶ月程度）。抗がん剤の副作用が大きく出た場合には、中止するか、次クール時に減らして行う。1クール田ってもがん組織の退縮が見られなかった場合には、さらに抗がん剤量を増やして投与する。このために最終的な適切な抗がん剤の投与量がわかるまでには極めて長い時間と治療期間を要した。磁性抗がん剤は、初回の投与直後にMRIでがん組織への移行を低減することによって、身長、体重だけで決めるのではなく、科学的な根拠をもとに抗がん剤の投与量を迅速に決定することが出来る。

E. 結論

有機磁性体化合物を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であり、とりわけ抗がん剤治療において有意義と考えられる。とりわけ、抗がん剤の投与量の決定方法として、半世紀ぶりの革新的手法となりうると考えられた。

さらにこのような磁性化技術は、多方面に応用可

能であることがわかってきた。磁性化技術を応用することにより、たとえば市販の分子標的抗がん剤であるハーセプチンを磁性化する。これによってハーセプチンを画像で判定することが出来るようになる。ハーセプチンがHER2に結合するため、HER2の発現量をMRIで定量出来るようになる。このことはハーセプチンが現在の抗がん剤として使用されるだけでなく、ハーセプチンを用いたがんの種類検定に利用できるようになる。このように、診断機能をもった抗がん剤が開発されるようになるだろう。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Eguchi H, Iwatsubo K, and Ishikawa Y: Isoform-selective regulation of adenylyl cyclase by forskolin derivatives: Prediction of selectivity by computer-based analysis. *Letters in Drug Design & Discovery* 4:434-441, 2007

Ishikawa Y, Suzuki S, Ohtsu K, Coskun Ulucan, Iwatsubo K, and Eguchi H: cAMP-mediated regulation of CYP enzyme and its application in chemotherapy. *Drug and Metabolism Letter*. 1;176-178, 2007

Shimada C, Kurotani R, Fukumura H, Ono S, Eguchi H, Ishikawa Y. Drug Delivery System Using Magnetic Materials 日本病態生理学会雑誌、第18巻第1号 2009年

石川義弘 平成20年度厚生労働科学研究費成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメデイシン研究成果発表会要旨集 「新規磁性薬剤化合物の画像診断への応用」 35-36、2009

石川義弘 抗がん作用が期待される磁性化合物の磁場による薬剤誘導システムの開発と抗がん剤作用機序の解明 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究 (ナノメデイシン研究) 推進事業事業実績報告書 146-149、2009

江口晴樹、石川義弘 第一原理計算による有機機能材料の解析 IHI 技報 49;15-21、2009

石川義弘 「新規磁性体薬剤化合物の画像診断への応用」 平成21年度構成労働化学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究ナノメデイシン研究成果発表会要旨集 33-34、2010、東京

2. 学会発表

Eguchi H, Otsu K, Kurotani R and Ishikawa Y: Identification of Magnetic anti-tumor drug; its usage in drug delivery and MRI, *Proceedings of 52nd Conference on Magnetism and Magnetic Materials*, p307, November 5-9, 2007 (Tampa, Florida, U. S. A.)

Ishikawa Y, Eguchi H, and Okumura S: New molecular targets in treating congestive heart failure; first principle-based drug design. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 32P, 2008

Eguchi H, Kurotani R, Otsu K, Suzuki S, Ishikawa Y: Application of the first principles analysis to evaluate cardiac adenylyl cyclase stimulation in vitro. *J. Pharmacol. Sci.* 106; Supple 1; 97P, 2008

江口晴樹、黒谷玲子、大津恒治、鈴木さやか、石川義弘 第一原理解析を利用した創薬-溶液中の心臓型アデニル酸シクラーゼ特異的刺激剤の分析 第81回日本薬理学会年会 2008年