

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

島田千恵美、黒谷玲子、福村英信、小野伸二、江口晴樹、石川義弘 新規磁性化合物を利用した抗癌

剤のドラッグデリバリーシステムの開発 第19回
日本病態生理学会 2009年 (若手奨励賞)

H. 知的財産権の出願・登録状況

出願準備中

第一原理解析について

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倍に加速されると考えられる。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。

自立神経調節薬（フォルスコリン誘導体）の活性評価⁽⁴⁾

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⁽⁵⁾ことがわかってきた。石川ら⁽³⁾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。

4 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

5 Y. Ishikawa, C. J. Homcy: The adenylyl cyclases as integrators of transmembrane signal tra

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

3 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.

6 A. D. Becke: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior Phys. Rev. A 38 (1988) pp3098-3100

5 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

6 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

7 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

8 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)

9 江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己、磁性材料、特願2007-338928

とこ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⁽⁶⁾、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

3 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.

6 A. D. Becke: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior Phys. Rev. A 38 (1988) pp3098-3100

5 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

6 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

7 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

8 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)

9 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、これらの間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⁽⁴⁾⁽⁵⁾によるものを用い、使用ソフトはアクセルリス社のDMol3⁽⁶⁾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 -5.880×10^{-4} eV、負の等電位ポテンシャルは -5.880×10^{-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⁽³⁾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。

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⁽⁷⁾

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⁽⁸⁾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℃~37℃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)⁽⁹⁾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、フ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フ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時間後角型フ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、角型フラスコ底面における磁石端面を示し、磁石から遠位とは、角型フ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ddy）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。

まとめ

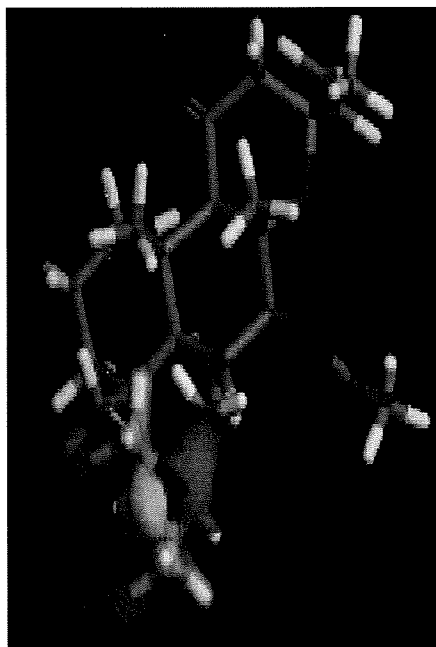
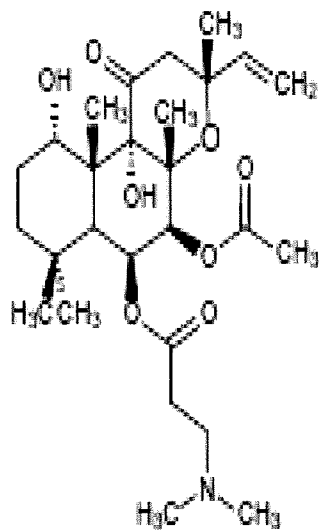
第一原理計算による有機機能材料分野の解析の一

例として創薬分野への適用を行った。

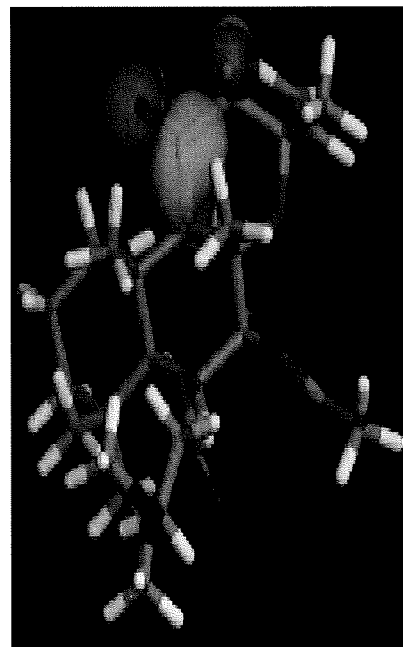
自立神経調節薬（フォルスコリン誘導体）の活性評価析については、フォルスコリン誘導体のアデニル酸シクラーゼのサブタイプ特異性が正の静電ポテンシャルではなく負の静電ポテンシャルに特異性があることを見出した。本方法を用いれば、アデニル酸シクラーゼの各サブタイプを選択的に刺激し活性化する薬剤、すなわち自立神経調整薬のスクリーニングが従来の5年から約3ヶ月に短縮されることを明らかにした。

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⁽⁸⁾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°C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。



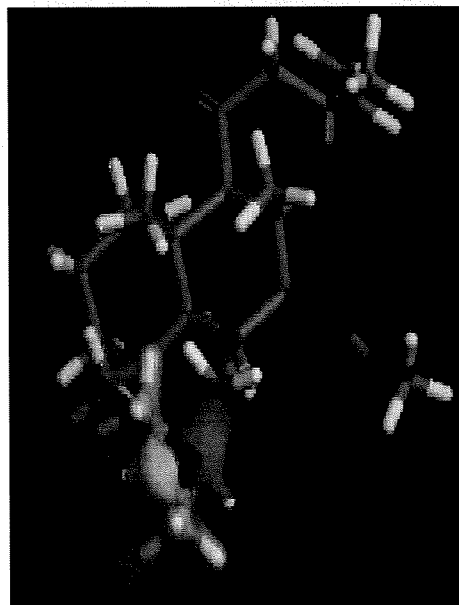
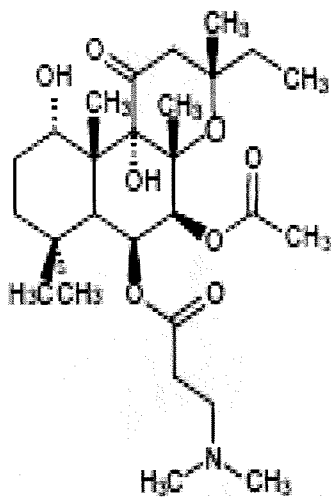
(a) HOMO



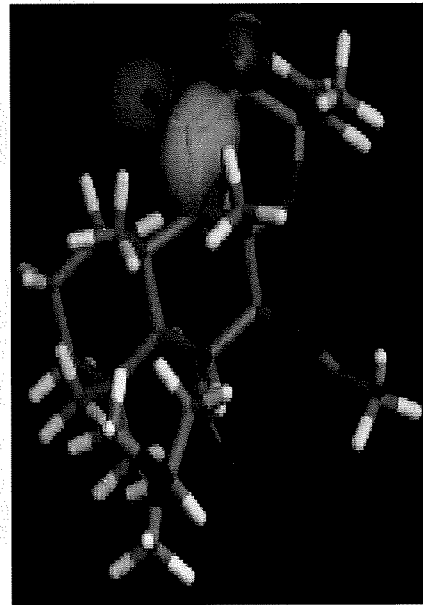
(b) LUMO

Fig. (1). Isosurface of HOMO (left) and LUMO (right) of FD5. The positive value is shown in blue and negative in yellow. Chemical structure of FD5 is also shown (left).

上記図において、第一原理解析を用いた解析例を示す。左はフォルスコリン誘導体 (FD5) の化学構造式であり、HOMOおよびLUMOによって解析された分布を示す。正の数値は青にてしめされており、負の数値は黄色でしめされている。本例に示すHOMOおよびLUMOの分布比較をフォルスコリン誘導体において施行し、共通性質をわりだすことができた。



(a) HOMO



(b) LUMO

Fig. (2). Isosurface of HOMO (left) and LUMO (right) of FD6. The positive value is shown in blue and negative in yellow. Chemical structure of FD6 is also shown (left).

別の誘導体における例をしめす。上記図において、第一原理解析を用いた解析例を示す。左はフォルスコリン誘導体 (FD6) の化学構造式であり、HOMOおよびLUMOによって解析された分布を示す。正の数値は青にしめされており、負の数値は黄色にしめされている。本例に示すHOMOおよびLUMOの分布比較をフォルスコリン誘導体において施行し、共通性質をわりだすことができた。前出の図と比較した場合に、LUMOおよびHOMOの分布パターンが類似している。

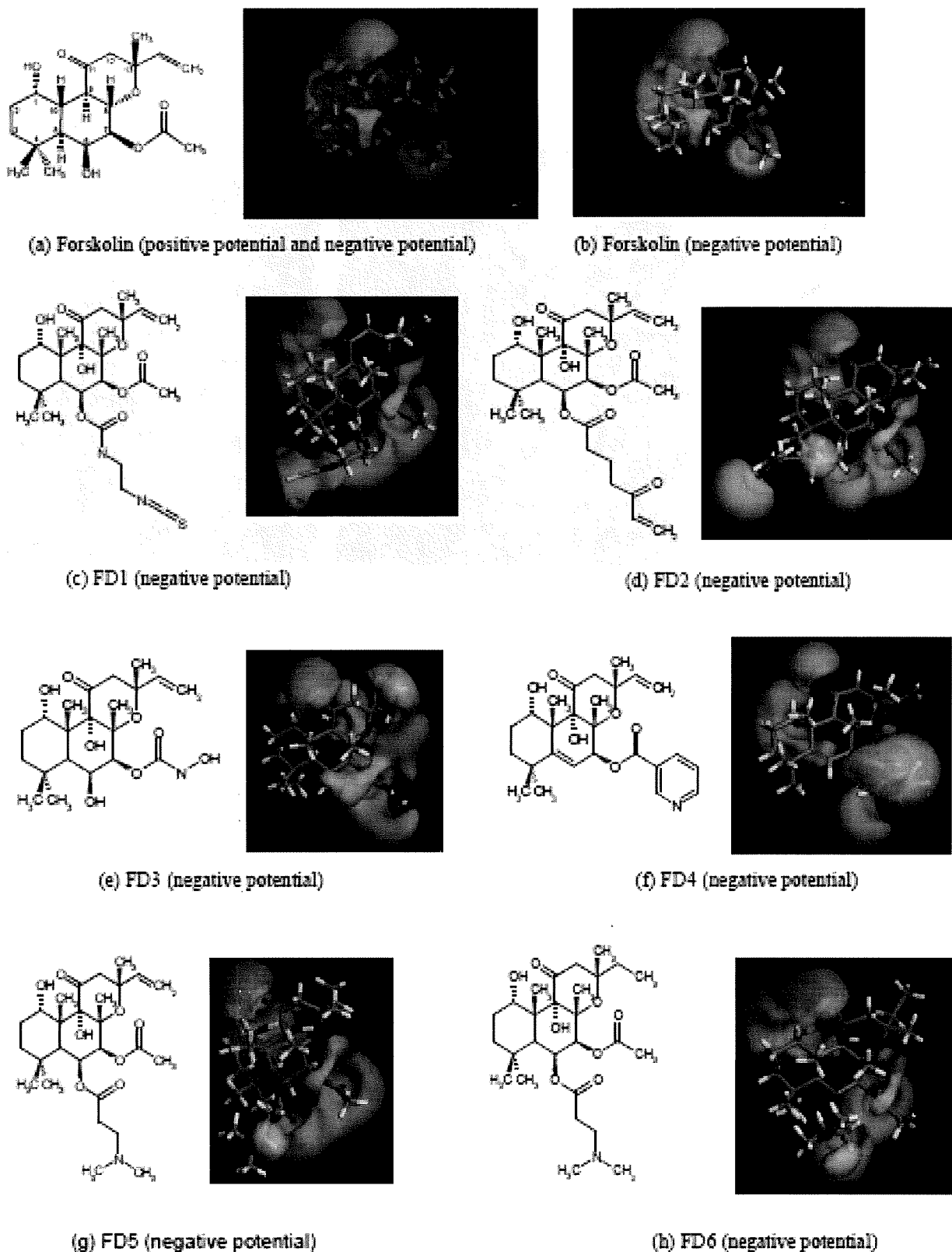
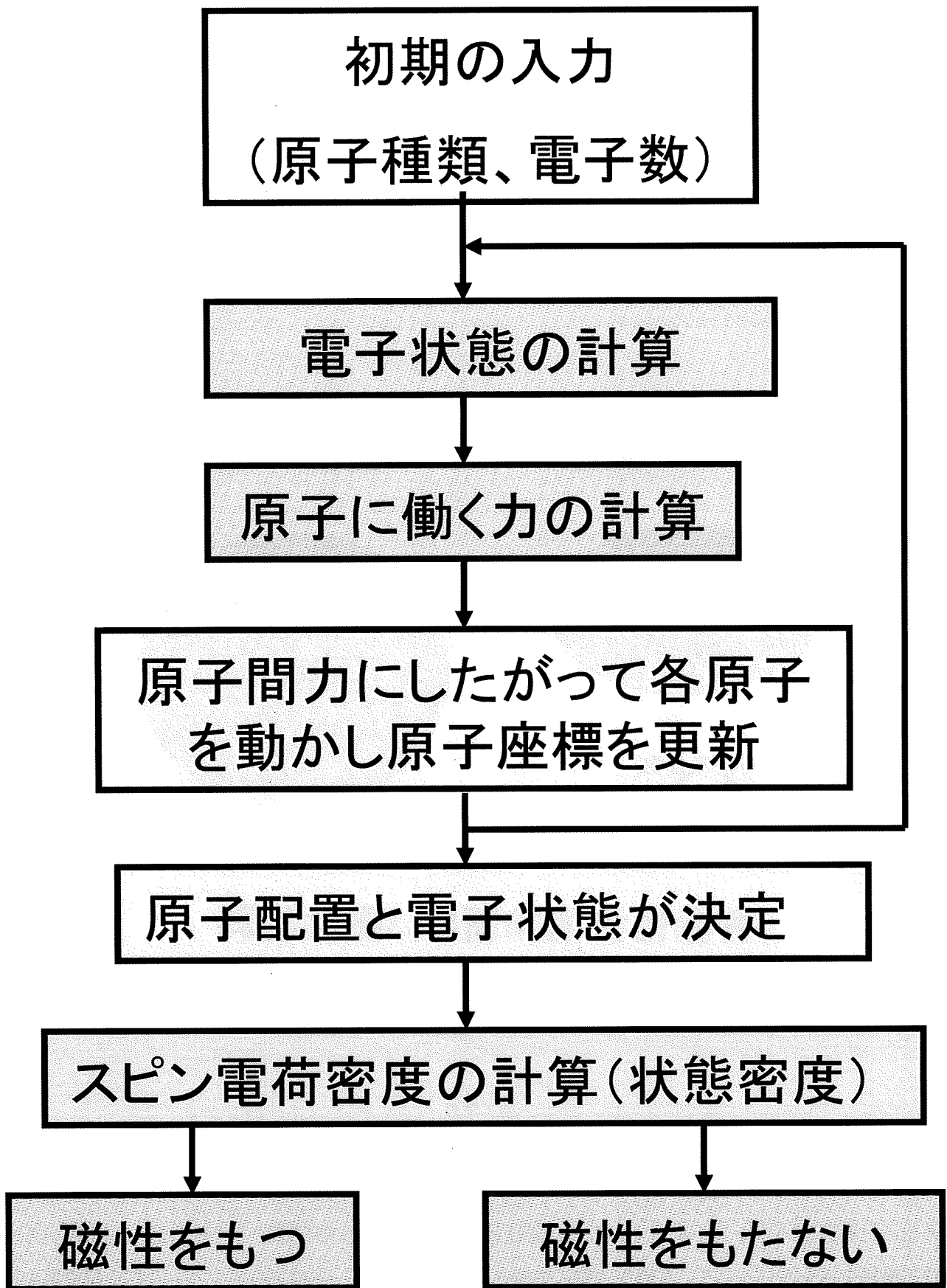


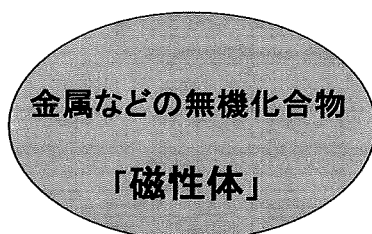
Fig. (3). Isosurface of electrostatic potential of forskolin and its derivatives. The positive value is shown in blue and negative in yellow, and chemical structure of each derivative is also shown (left). (a) Forskolin (positive potential and negative potential), (b) Forskolin (negative potential), (c) FD1 (negative potential), (d) FD2 (negative potential), (e) FD3 (negative potential), (f) FD4 (negative potential), (g) FD5 (negative potential), (h) FD6 (negative potential)

同様に様々なフォルスコリン誘導体の分析結果を示す。



磁性判定のアルゴリズムをしめす。

かつての概念



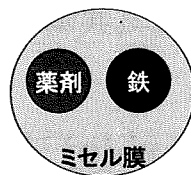
現在の概念



有機化合物は新しい磁性材料

我々の用いた概念図のサマリーを示す。古くは磁性体は無機化合物に限られるとされたが、80年代から米ソにおける発見をきっかけとして、有機化合物にも様々な磁性体が発見、合成されている。これらの結果から、現在では磁性体は有機、無機を問わず、幅広く存在することが物理学の世界では考えられている。

有機磁性体による磁場誘導

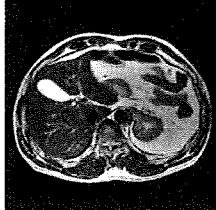


磁性体薬剤



1. 薬が磁性体
2. 分離しない
3. 熱・pH耐性

医学の磁場による誘導は古くからの概念である。古い概念では、薬は磁性体ではないため、薬剤化合物を酸化鉄と一緒にミセルにくるみ、擬似磁性薬剤化合物として使用されていた。ところが、3つの成分を混ぜたものであるため、必ずしも3つの成分すべてが、すべての磁性体粒子に含まれるか不明であり、合成も容易でない。さらに生体内において、3者が分離した場合にも判断が困難である。さらに熱や酸によるストレスにより、容易に崩壊してしまうという難点があった。有機磁性体の場合は、化合物自体が磁性体であるため、このような問題点はないとされる。



機能的MRI (fMRI)

磁気共鳴画像装置を用いた機能診断



BOLD (blood oxygen level dependent)法

酸化ヘモグロ빈は還元されると磁化率が低下することを利用。

血液中の酸化ヘモグロ빈の量の変化を磁気共鳴信号の強度変化として脳活動を判定。

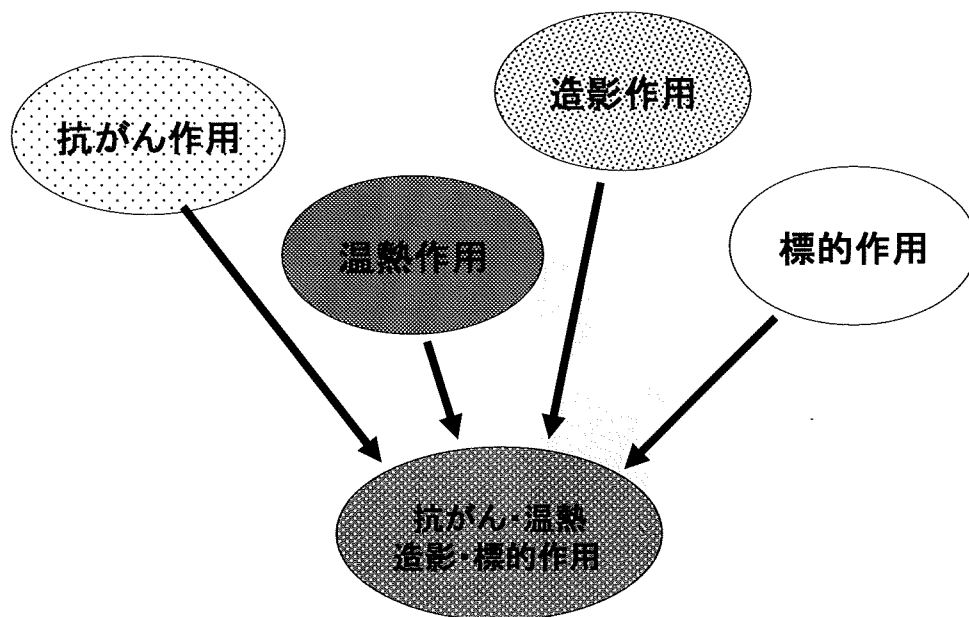
SPIO (super paramagnetic iron oxide) 法

磁性体である酸化鉄を直接利用したもの。

高分子化(デキストラン架橋複合体)させて、肝のKupffer細胞に取り込ませ、網内系を持つ肝腫瘍の質的診断に利用。

いずれも無機の磁性鉄を利用しただけの画像診断

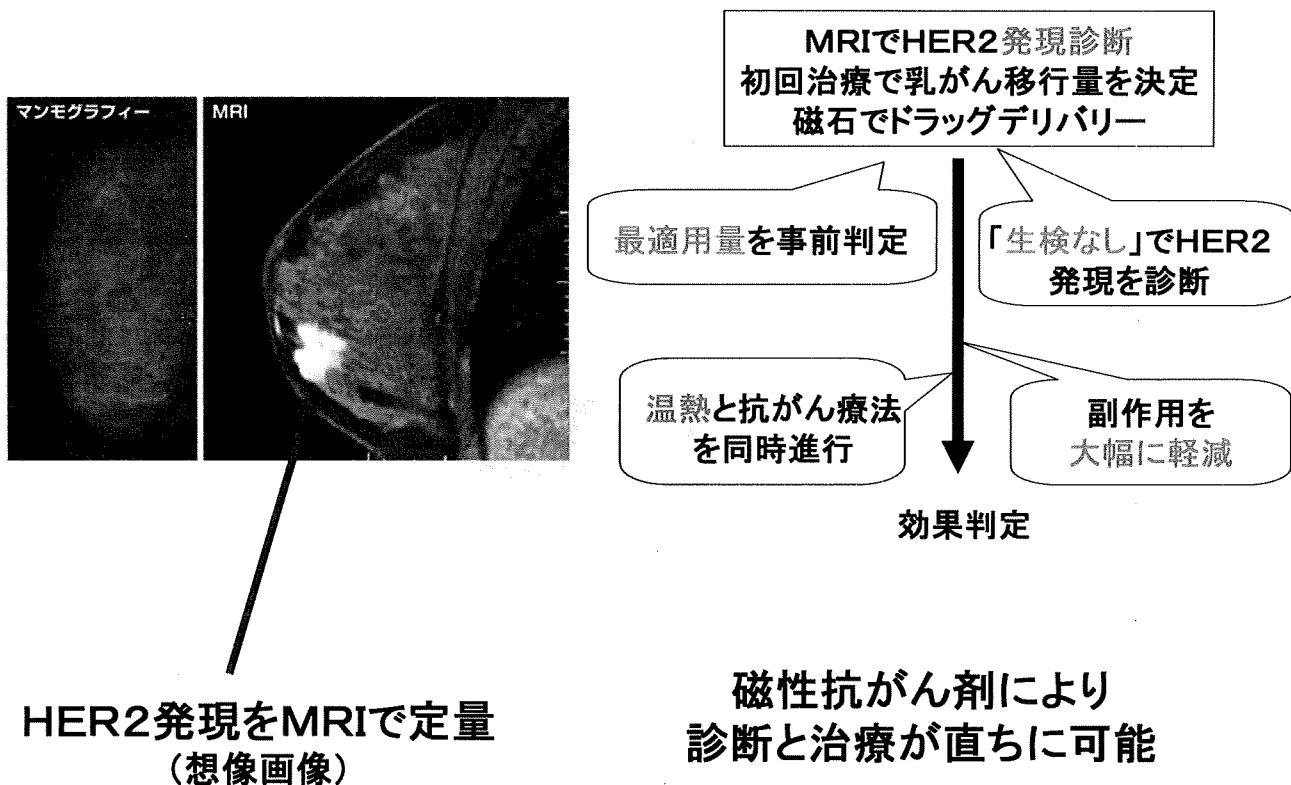
磁性体はすでにMRI診断において、とりわけ機能的なMRIにおいて使用されている。必ずしも機能を持った薬品化合物が磁性材料としてしようされているわけではない。かわって、オキシヘモグロ빈を利用したものや、酸化鉄を造影剤として用いたものが主流である。これらの事実から、磁性体がMRIに有用であることは明らかであるが、造影剤に機能を付加する必要性があり、それによって機能的MRIの応用が飛躍的に広がると考えられる。



4つの機能を持つがん治療

磁性医薬品化合物の医療応用の概念図をしめす。医療用の薬剤が磁性を持つ場合には、自身の持つ薬理作用に加えて（たとえば抗がん作用）、MRIにおける造影作用、磁場誘導を用いた標的作用、さらに交流磁場印加によって起される発熱作用がある。これらの様々な作用をひとつの薬剤化合物がすべて持つことにより、薬理作用の増強が得られることとなる。このことは、抗がん剤であるなら、極めて治療効果の高い安全ながん治療が可能になることを意味している。

磁性ハーセプチン治療



HER2発現をMRIで定量
(想像画像)

磁性抗がん剤により
診断と治療が直ちに可能

磁性化薬剤による診断と治療の可能性の概念図をしめす。例としてハーセプチンの磁性化化合物をあげる。ハーセプチンはHER2を認識して結合し、乳がんの進展を抑制する。しかるにHER2発現のない乳がん組織に対しては効果を持たない。しかるにHER2の発現は、組織生検によって判定せねばならないため、侵襲的な手術をとらねばならない。ハーセプチンを磁性化することにより、MRIにおけるプローブとして使用することが出来れば、磁性ハーセプチンを投与し、乳がん組織へどれだけ移行したかを判定することにより、乳がん組織におけるHER2の発現を定量することが出来る。これにより、生検を行わずにHER2の発現を判定することが出来る。

これまでの抗がん治療

生検によるがん組織診断
ハーセプチンの適応の決定



体重から投与量の決定



1クール後に投与量の再調節



温熱療法は別途施行

磁性ハーセプチン治療

磁性ハーセプチン投与後に
MRIでHER2発現量の決定

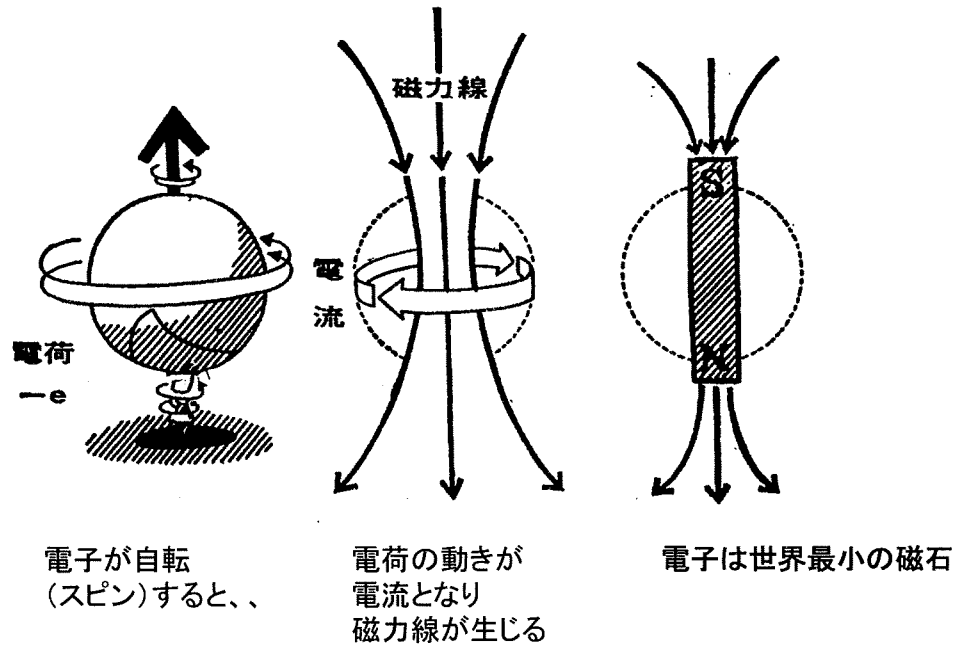


最適投与量も同時に決定
転移の有無も同時に決定
温熱療法も同時に開始
ドラッグデリバリーにより
副作用の軽減

診断と治療が
直ちに可能

磁性ハーセプチンによる治療を、既存の抗がん剤治療と比較した概念図である。これまでの抗がん剤治療では、体重から抗がん剤の投与量を決定し、1クール投与後に次回の投与量をきめていく。さらにハーセプチン治療の場合には、組織におけるHER2の発現を生検において決定せねばならないという煩雑さがあった。磁性ハーセプチンを用いることにより、HER2の発現量をMRIで決定すると共に、それに応じた投与量もMRIにおける各組織への移行量を決定して、決めることが出来る。さらに体外からの磁場を用いて、磁性ハーセプチンを乳がん組織に選択的に誘導することも可能となり、抗がん剤の使用量を減らすことが出来る。

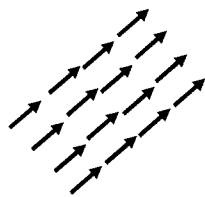
不対電子の特性



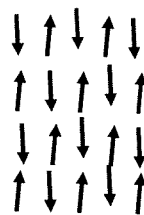
★ 対電子では、スピンの影響は相殺される

第一原理による磁性の予測の概念をしめす。磁性自体の発生は、不対電子の密度によって決定される。電子のスピンによって発生した磁力線の存在は、対電子の存在下では相殺されるが、不対電子の存在によって、磁力を発生させる源となる。第一原理では、このような不対電子の数を物理学的な計算式によって決定していく。

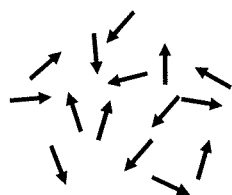
物質の磁性とスピンの状態



(a) 強磁性
ferromagnetic



(b) 反強磁性
antiferromagnetic

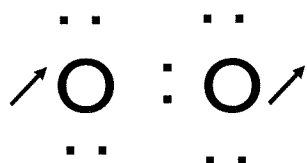


(c) 常磁性
paramagnetic

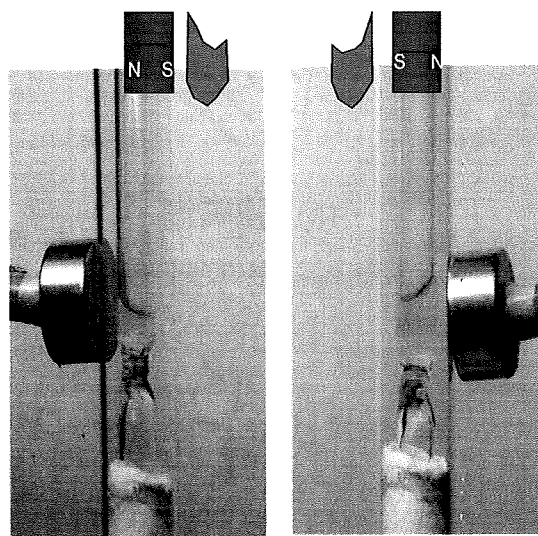
(d) 反磁性
diamagnetic

いわゆる磁性の多様性を示したものである。磁性とは、強磁性、反強磁性、常磁性、反磁性に分類される。これらはいずれも電子スピンの方向性により決定される。我々の目指しているのは強磁性体化合物である。

酸素が磁石につくことがある



⋮ 対電子 ↗ 不対電子



東大 小島憲道先生

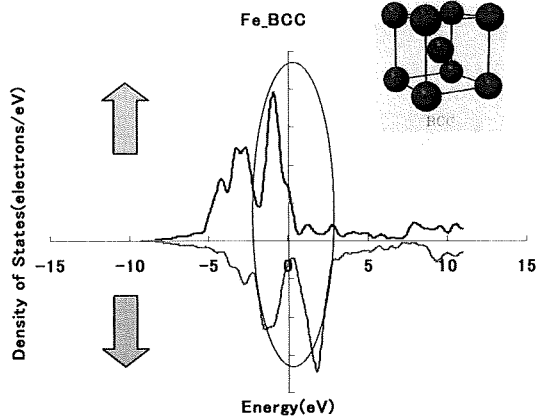
$^3\text{O}_2$: 三重項酸素分子

液体酸素@-253°C

磁性分子の多様性と意外性の例である。一般に酸素分子が磁性体となることは考えられていない。しかるに極低温下の条件では、不対電子を生じ、その結果電子スピン密度に変化をきたし、磁性を帯びることがある。図はそのような酸素（液体酸素）が磁石にくっつく様子を示している。このように、一般的な常識と、物理の常識は必ずしも一致しない。

Is iron always magnetic? : Role of Spin

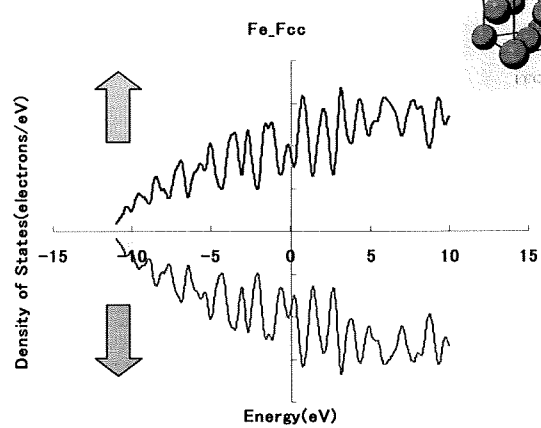
Ferrite iron (α Fe): nuts and bolts



Distribution of spin is NOT parallel.

Magnetic

Austenite iron (γ Fe): stainless steel for a sink



Distribution of spin is parallel.

NOT Magnetic

簡便な磁性判定方法としてESRがある。鉄は一般的に磁性体と考えられているが、いわゆるボルトやナットに使用されている鉄は磁性を持ち、ESRにおいても典型的なパターンを示す。しかるにステンレススチールにおける鉄は、ESR上も磁性パターンをしめさない。これはステンレススチールは磁石にくっつかないことと一致している。