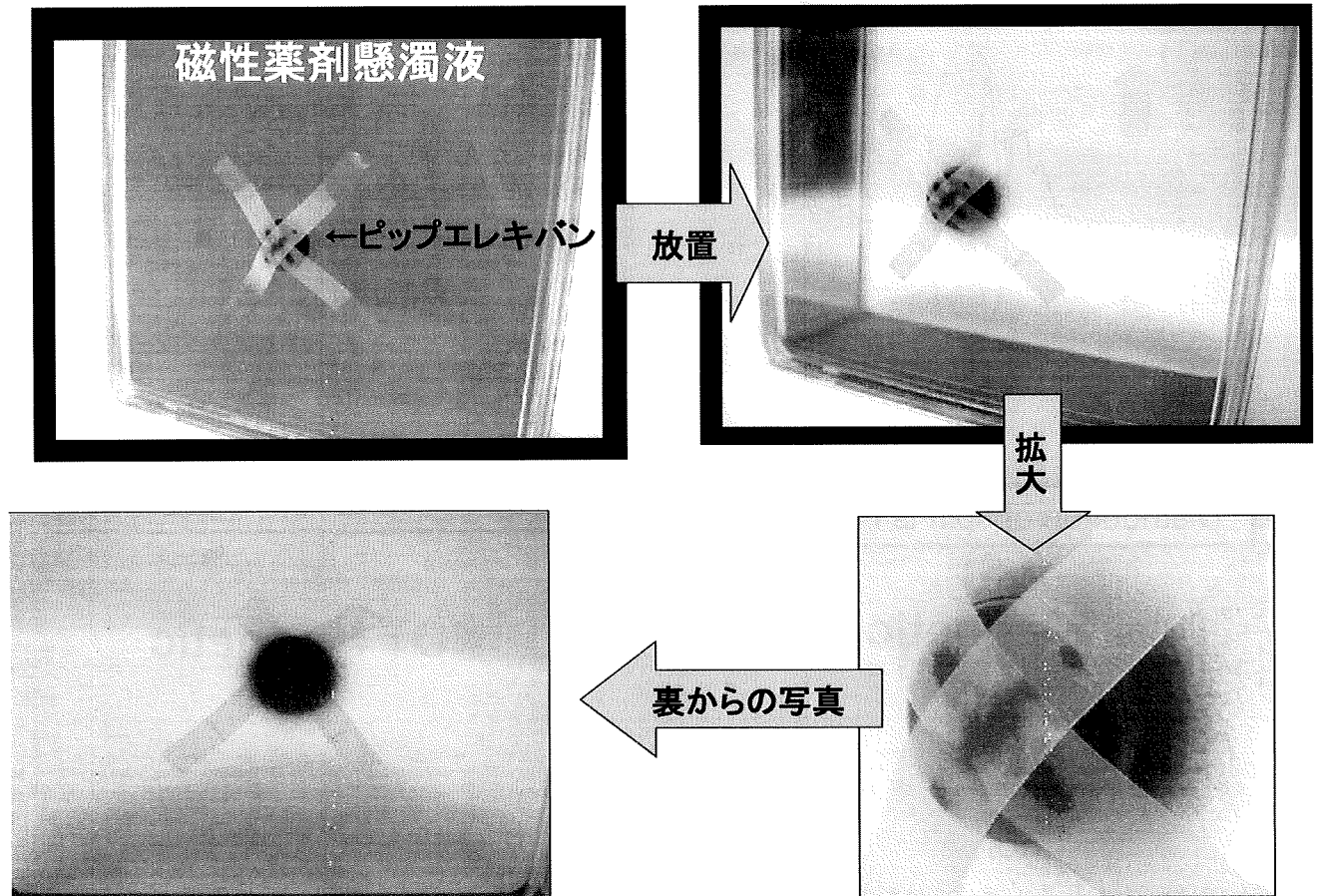


磁性薬剤の磁性特性(wet)



磁性化合物の典型的な磁場誘導を示す。我々の目的とする磁性化合物は、市販の簡易磁石（ピップエレキバンなど）によって、容易に磁場誘導が可能であることを条件とする。超伝導装置や大規模な電磁石を使用することなく、簡単な磁石で誘導することが、ドラッグデリバリーを成功に導くと考えられる。

トラスズマブの磁性化

HER2への結合を画像化(MRI)



HER2発現(悪性度)を画像診断
遠隔転移を早期診断

乳がんへドラッグデリバリー(磁石)



副作用を軽減

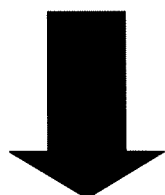
がん組織への移行を定量



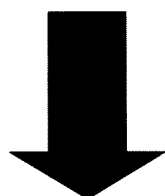
投与量の決定
治療効果の予測

磁性ハーセプチンの総合概念をまとめる。MRIにおいてHER2の結合を画像化できるため、HER2の発現の程度だけでなく、遠隔転移部も判定が可能である。さらに磁性を利用して乳がん組織を標的としたドラッグデリバリーを可能とする。これにより、副作用の軽減化が期待される。さらに組織移行量を判定することにより、各個人における最適投与量を決定することが出来る。いわゆるオーダーメイド抗がん治療が可能となる。

磁性医薬化合物



MRIで見える



定量・誘導・治療

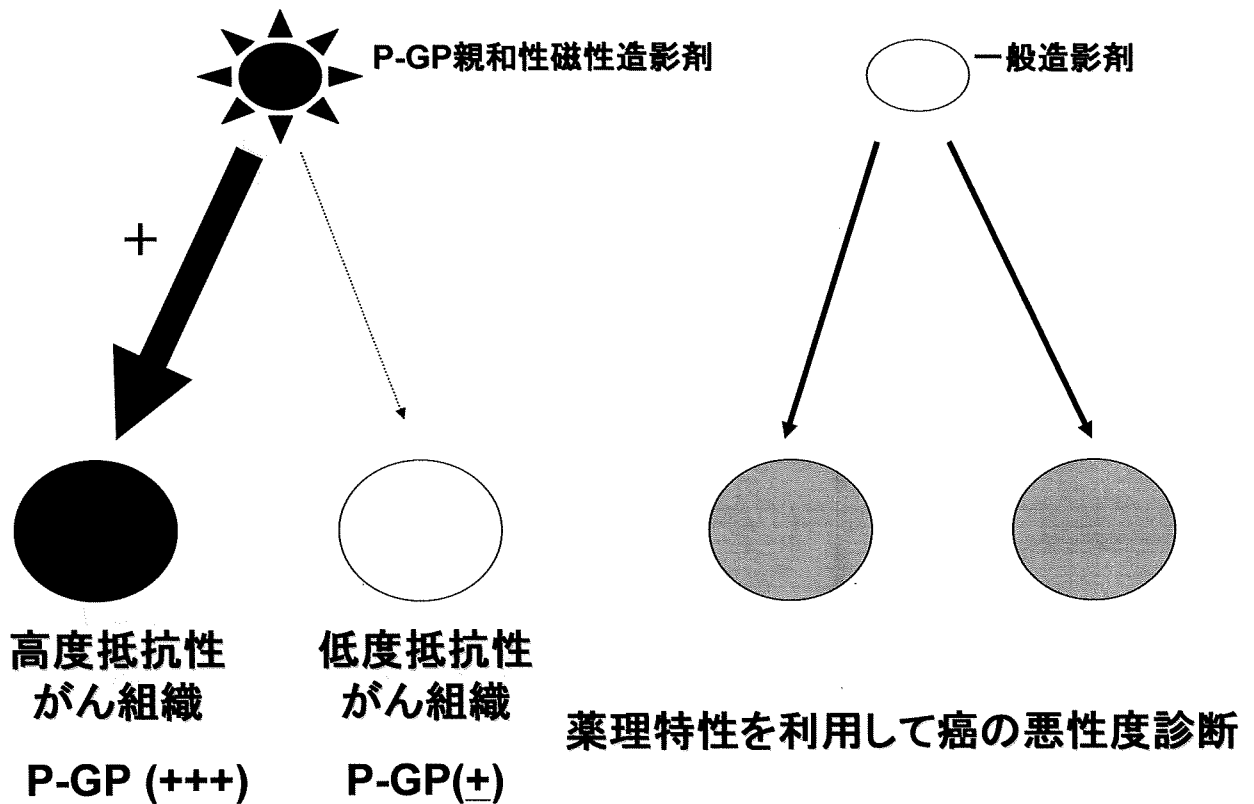
抗がん剤

**がん組織への分布
(早期診断)
がん組織への誘導
(早期治療)**

早期診断と治療の一体化

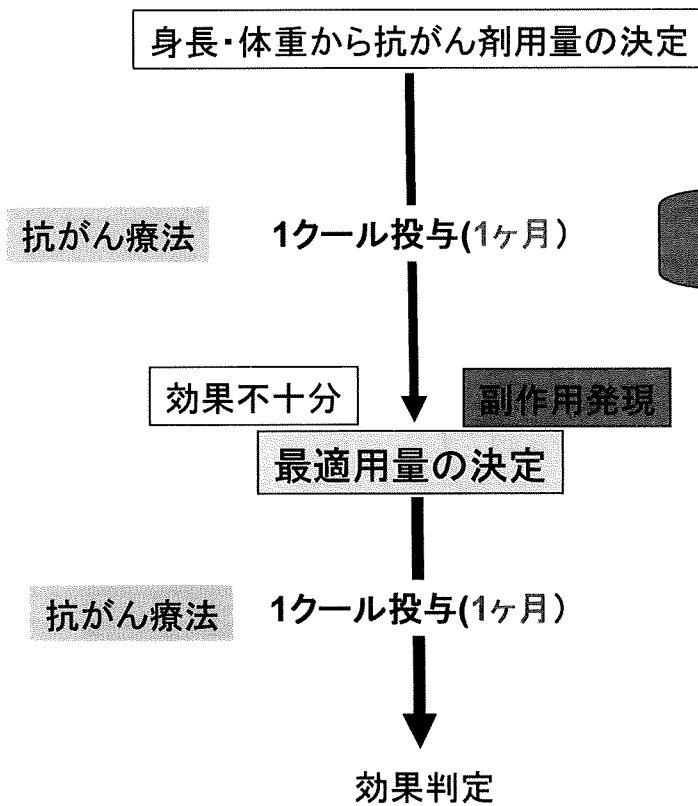
ハーセプチンに限らず、一般的な磁性抗がん剤の利用の概念図である。すべからず抗がん剤を磁性化することが出来れば、がん組織への分布をMRIで判定するだけでなく、がん組織への移行を誘導できる。これによって、早期診断と治療の一体化が可能となる。

機能を有する有機磁性体

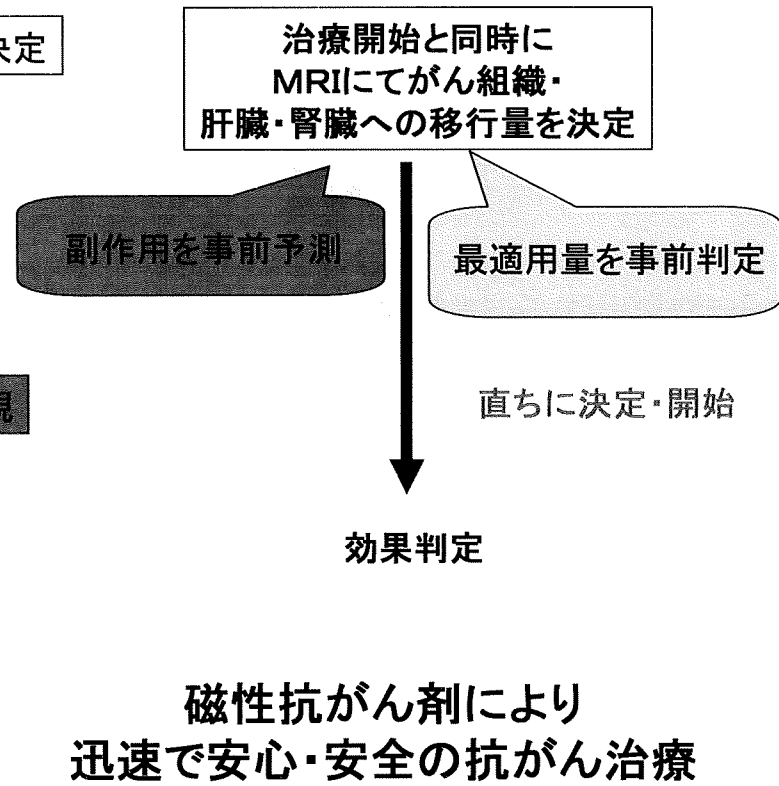


推定上の磁性抗がん剤診断約の概念図を示す。P糖蛋白質は抗がん剤の薬剤抵抗性を決定する因子である。この分子蛋白はフォルスコリンと呼ばれる物質を結合することが知られている。そこで、フォルスコリンを磁性化することにより、P糖蛋白質を定量化することができる。すでに既知のがん組織におけるP糖蛋白質の発現量を定量することが出来れば、抗がん剤に対する抵抗性を判定することが出来るため、手術や放射線などの、抗がん治療の選択にも役に立つことが考えられる。

これまでの抗がん治療 (長い時間が必要)



磁性抗がん治療



磁性抗がん剤によって、旧来の癌治療がどのように変化するかをまとめたものである。これまでのがん治療は、身長体重から投与量を決定していた。このため年齢や性別あるいは臓器機能を考慮に入れることがないため、しばしば抗がん剤の過量あるいは過少投与を引き起こす。しかるに抗がん剤の効果判定は一般に1クール終了後まで待つことが多いため、クール終了時まで適切な抗がん剤の投与量が決まらない。これががん治療の遅れと不成功の原因となりうる。磁性抗がん剤の使用により、いわゆるクール待ち時間が解消されるため、抗がん剤の投与量の適切な決定が迅速に行われる。

分担研究報告書

分担課題名：画像造影評価

李 進（平成19-20年度 研究分担者）

南本 亮吾（平成21年度 研究分担者）

A. 研究目的

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ことが可能になる。

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。

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。対表面積のみで決定する方法は、20世紀初頭に考案された代謝率の計算方法を、1950年代に抗がん剤の投与量を決定する方法に応用したことからはじまった。しかるに50年以上たった現在でも、抗がん剤の投与量をケ呈する方法として使用されている。これはこの方法がすぐれているからではなく、他に有効な方法が開発されていないからである。

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。とりわけ本課題では、磁性抗がん剤の

MRIにおける造影効果を中心に、ファントム撮影、生体撮影を行って検討した。

B. 研究方法

同定された磁性抗がん剤化合物（EI236）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した。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した。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した。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た。

とくに正常マウスにおける磁性抗がん剤の体空内投与の際の造影効果を検討し、さらにマウスがんモデルにおいて、磁性抗がん剤を投与し、がん局所への集積をMRIで判定した。

C. 研究結果

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して、極めて高いシグナルが得られることがわかった。さらにシグナル強度は、この条件下において磁性抗がん剤の濃度依存性に増強することがわかった。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り、そのシグナルを測定することによって濃度判定が可能であることがわかった。

同様の用量依存性は、摘出乳腺組織内における

EI236の濃度依存性のMRIシグナル変化としても検討した。上記ファントムと同様の撮影条件で、組織内のシグナルを定量する方法を検討したところ、同条件で用量依存性のあるシグナルを確認することが出来た。

次に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、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。

さらに我々は、マウスに移植した腫瘍部への磁性抗がん剤の取り込みとMRIにおける造影効果を検討した。マウスに腫瘍を発生させ、抗がん剤を静脈より全身投与をおこなった。その後、MRI撮影を行い、腫瘍部における磁性抗がん剤の集積を検討した。静脈投与後に、非投与群と比較して腫瘍部におけるMRIシグナルの明確な増強が確認された。我々はこのシグナルの増強が、磁性抗がん剤に由来するものであることをさらに確認するために、腫瘍部に磁場をかけ、磁性抗がん剤を腫瘍部に集積させた。そして集積させた抗がん剤をMRIで撮影した結果、MRIシグナルの著しい増強が確認された。

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ものであった。この研究の結果から、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。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。

我々の結果からは、本磁性抗がん剤は組織において定量可能な抗がん剤である可能性が示された。さらに、磁性特性を用いることにより、磁場をかけることで、がん局所における抗がん剤の濃度を著しく上昇させることが出来ることがわかった。このことは、磁性抗がん剤はMRIで定量できるため適切な抗がん剤の投与量をきめられるのに役立つだけでなく、磁場誘導によって少量の抗がん剤でも有効ながん治療が可能になる可能性を示した。

E. 結論

有機磁性体化合物をMR造影剤として開発していくことは可能であるだけでなく、磁場誘導を含めた利用が可能である。この結果、抗がん剤の投与量の決定方法が、これまでの画一的な身体サイズのみを用いた方法から、MRIの造影による方法へと革新される可能性がある。さらに抗がん剤の投与量そのものを減らせる可能性がある。

この手法を用いることにより、抗がん剤の副作用の大幅な軽減と、重篤な副作用の予測が可能になるかもしれない。

放射線科医の立場で、現在のがん患者さんの抗がん剤治療の進展を判断するのは、抗がん剤治療の開始前か終了後の腫瘍の大きさである。我々は抗がん剤の副作用に関しては、判定できる立場にない。抗

がん剤投与クール終了後に、抗がん剤の投与量が少なすぎで、腫瘍の退縮が十分でない場合もある。腫瘍の大きさをCTやMRIで判断するように、抗がん剤の投与量をMRIで判定できるようになれば、抗がん剤治療の不成功を圧倒的にへらすことができると期待している。

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クール田つ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了することによって、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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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、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。

自立神経調節薬（フォルスコリン誘導体）の活性評価⁽⁷⁾

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⁽⁸⁾ことがわかってきた。石川ら⁽⁹⁾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。

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⁽⁹⁾、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

7 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

8 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.

9 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

標的酵素蛋白と目的化合物の相互作用の近似が十分でないからである。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⁽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少ない。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°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)⁽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。

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℃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

日経産業新聞 平成20年6月16日 先端マテリアル「薬に磁性：薬効も維持」

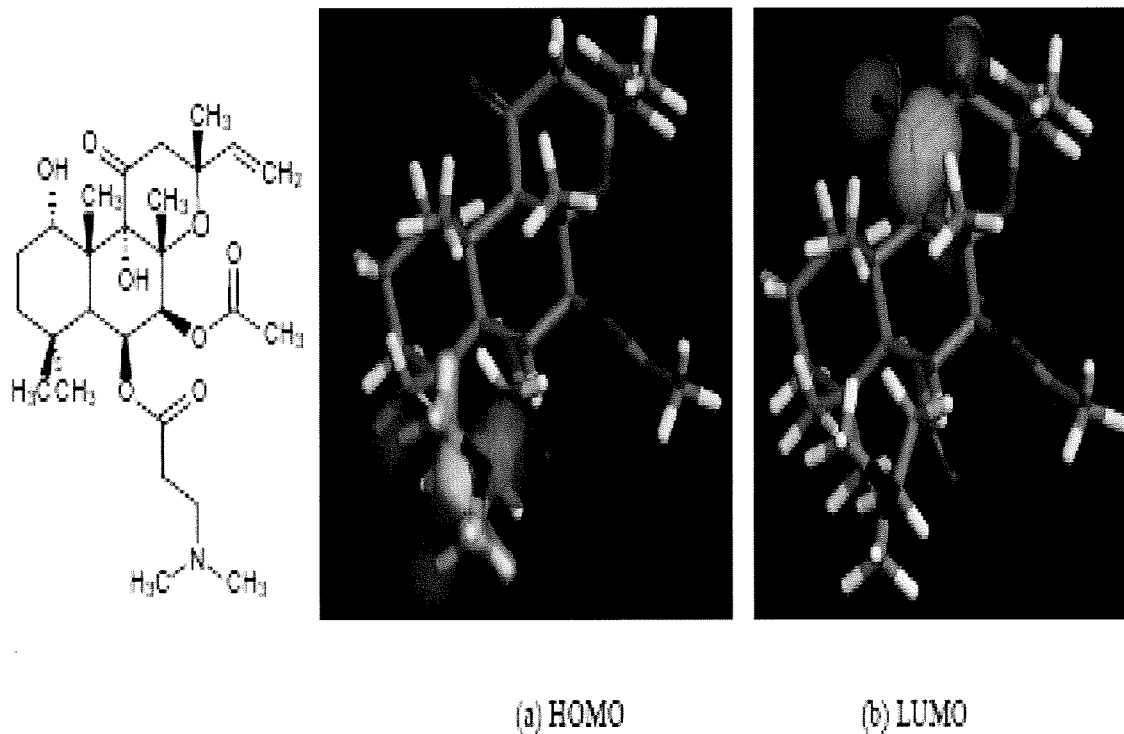


Fig. (1). Isosurface of HOMO (left) and LUMO (right) of FD5. The positive value is shown in blue and negative in yellow. Chemical structure of FD5 is also shown (left).

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。

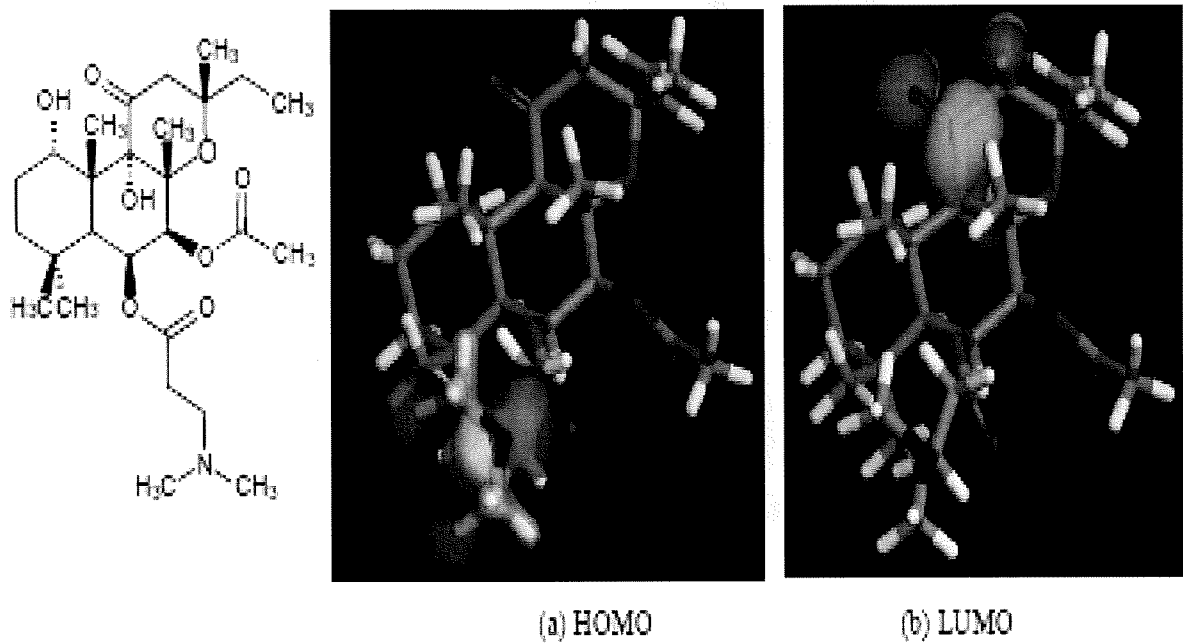


Fig. (2). Isosurface of HOMO (left) and LUMO (right) of FD6. The positive value is shown in blue and negative in yellow. Chemical structure of FD6 is also shown (left).

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。

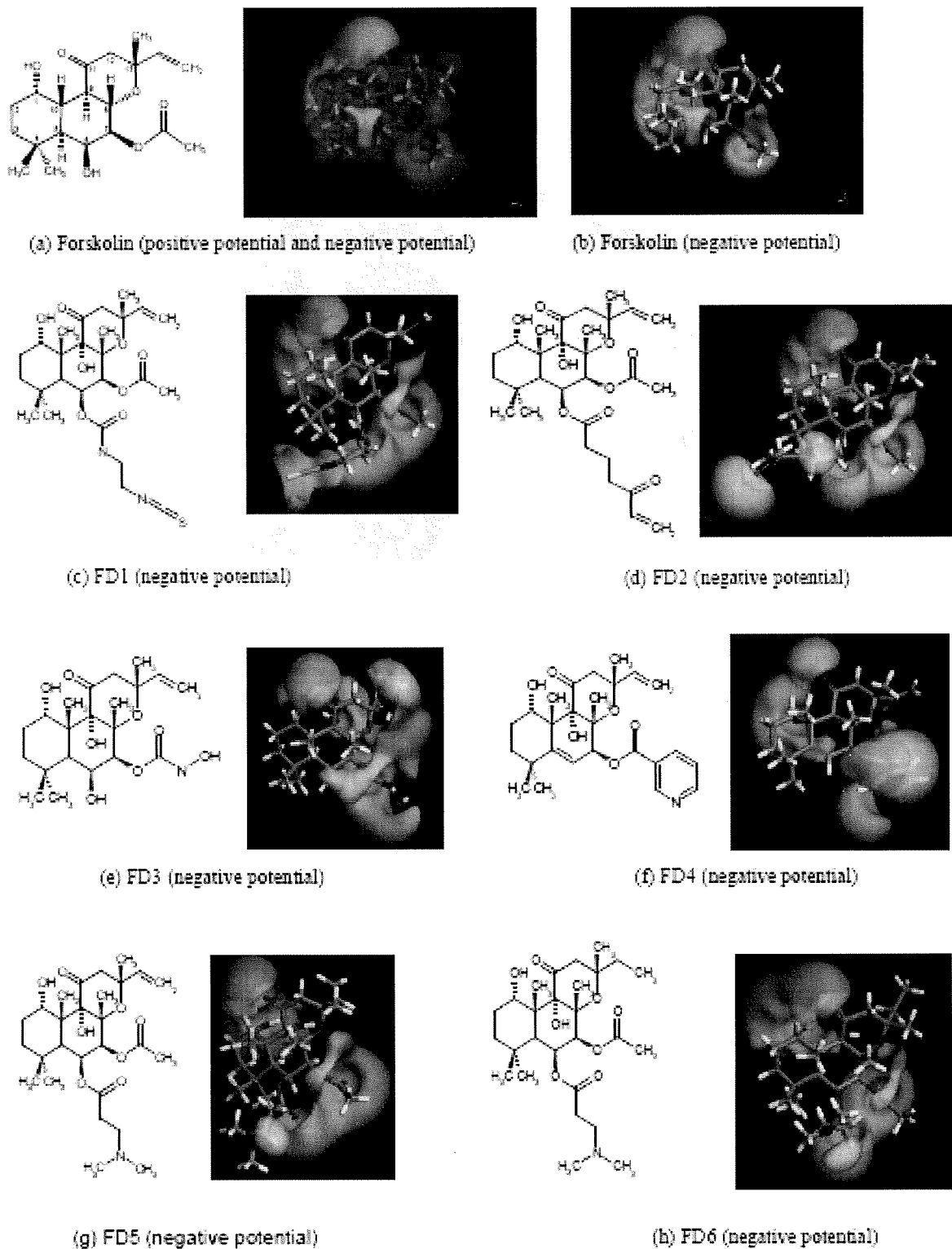
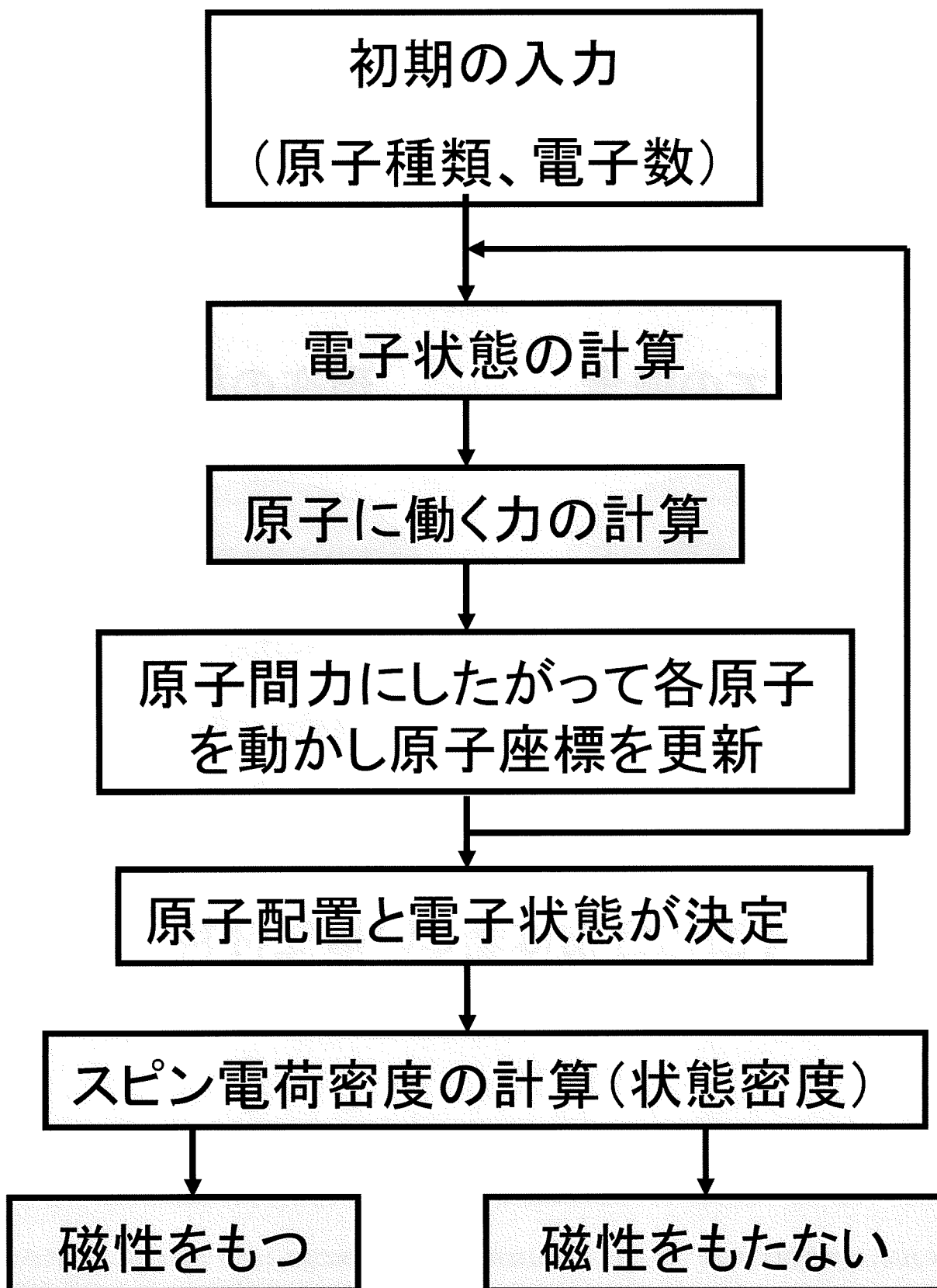


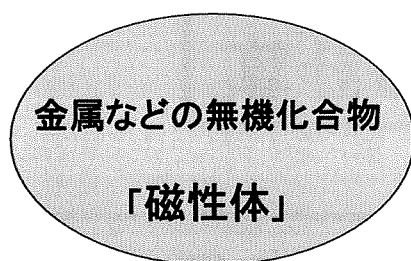
Fig. (3). Isosurface of electrostatic potential of forskolin and its derivatives. The positive value is shown in blue and negative in yellow, and chemical structure of each derivative is also shown (left). (a) Forskolin (positive potential and negative potential), (b) Forskolin (negative potential),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

その他のフォルスコリン誘導体における比較を示す。



磁性判定のアルゴリズムを示す。

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。