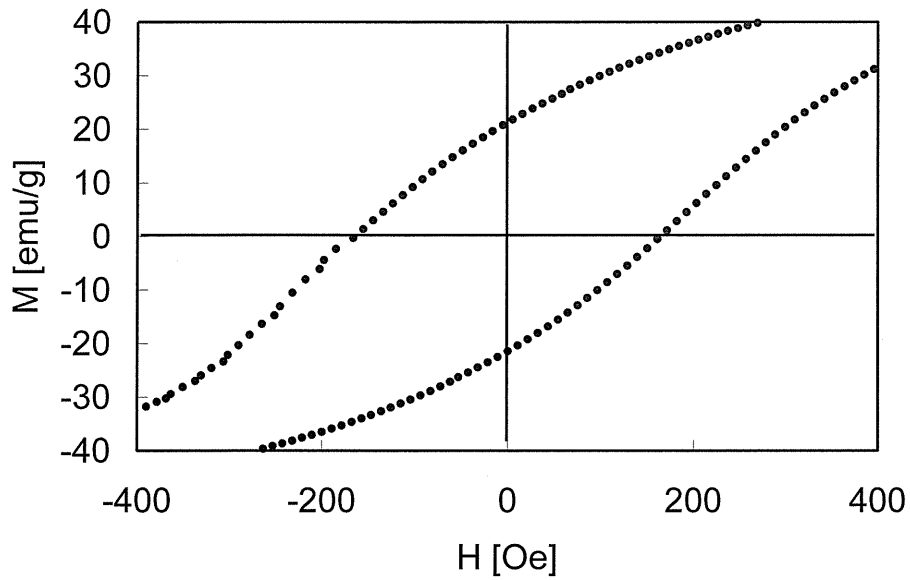
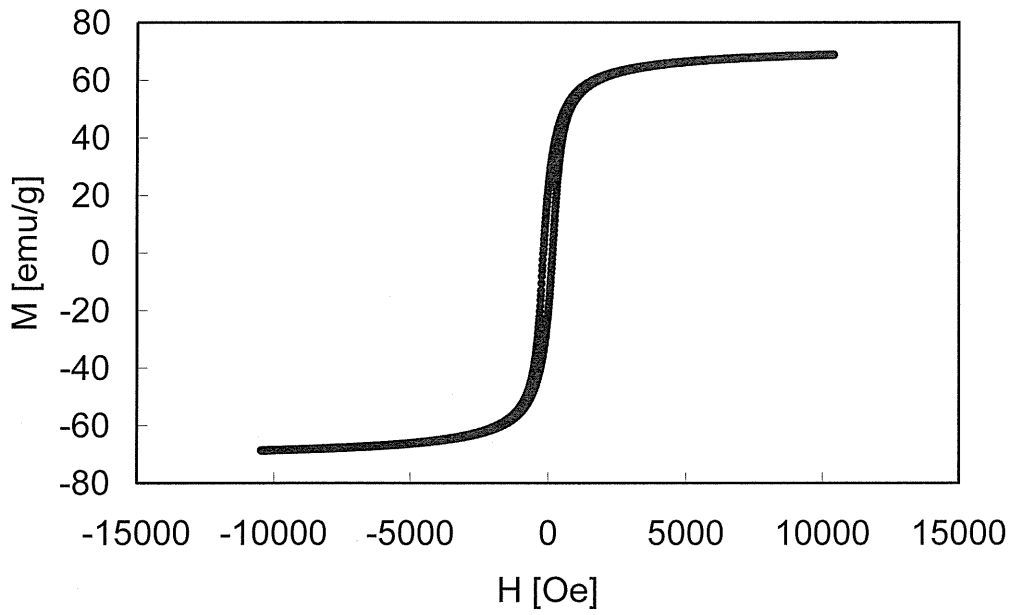


直流磁化特性

Fe₃O₄ 20~30 nm 粒子の粉末状態磁化特性



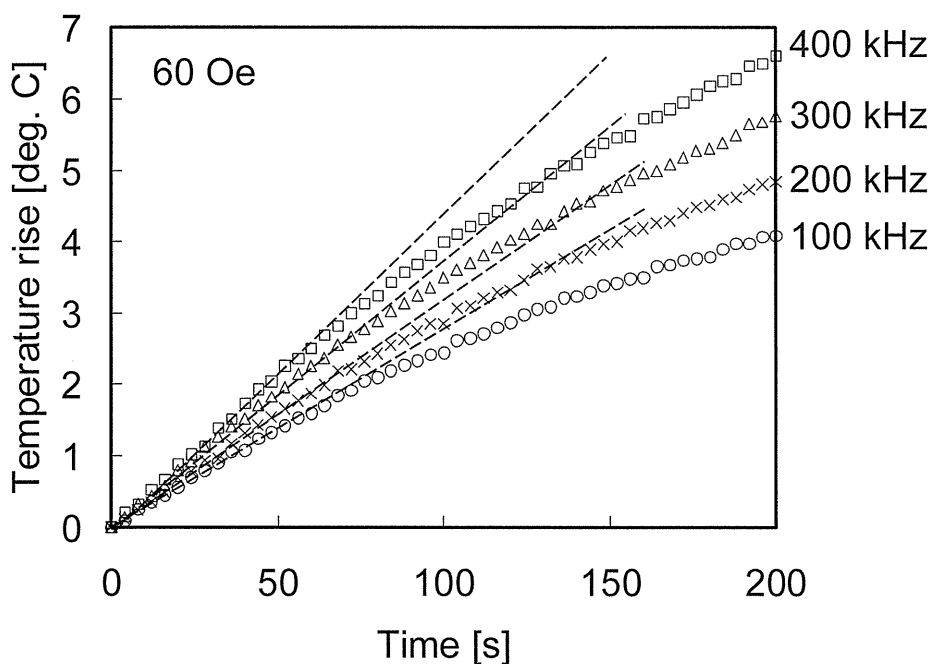
Fe₃O₄ 20~30 nm のメジャーロープと中心の拡大図

温度上昇特性

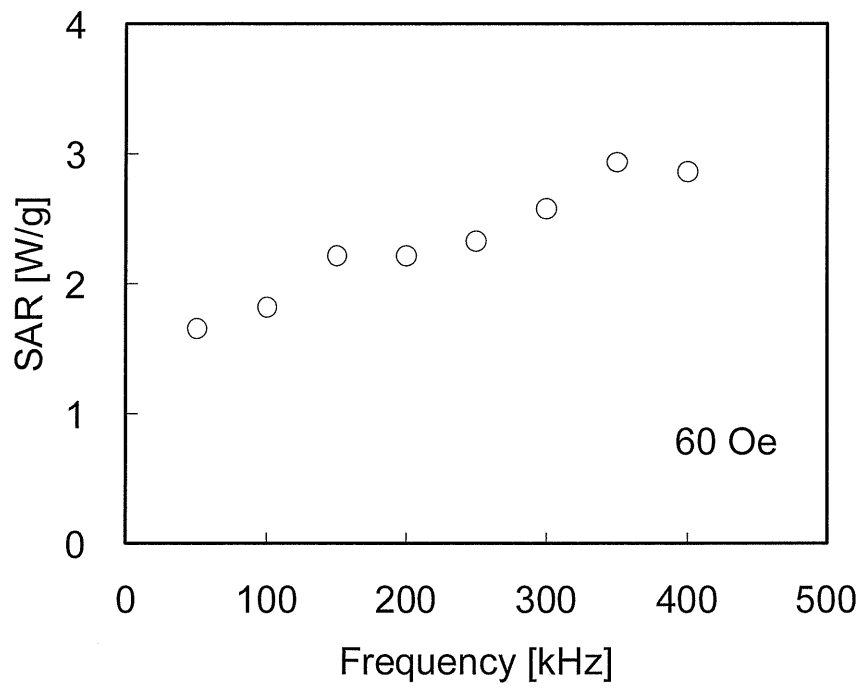
マイクロチューブにいた、PEI でコーティングされた Fe_3O_4 20~30 nm 粒子を 200 s 励磁し、その間の温度を測定した。磁界強度 60 Oe 一定とし、100 kHz, 200 kHz, 300 kHz, 400 kHz の各周波数における温度上昇をプロットしたものを示す。周波数が高いほど大きな温度上昇を示し、400 kHz においては 200 s 励磁後、約 6.5 °C の温度上昇が確認された。発熱量の評価は下式で示す SAR (電磁波比吸収率) という指標を用いて行った。この SAR は損失の基準として広く採用されており、温度上昇の傾きに比例する値となっている。そこで点線で示したような温度上昇初期の傾きを用いて発熱量を評価した。

$$\text{SAR} = \frac{\Delta T}{\Delta t} \cdot \frac{m_p c_p + m_w c_w}{m_p} \text{ [W/g]}$$

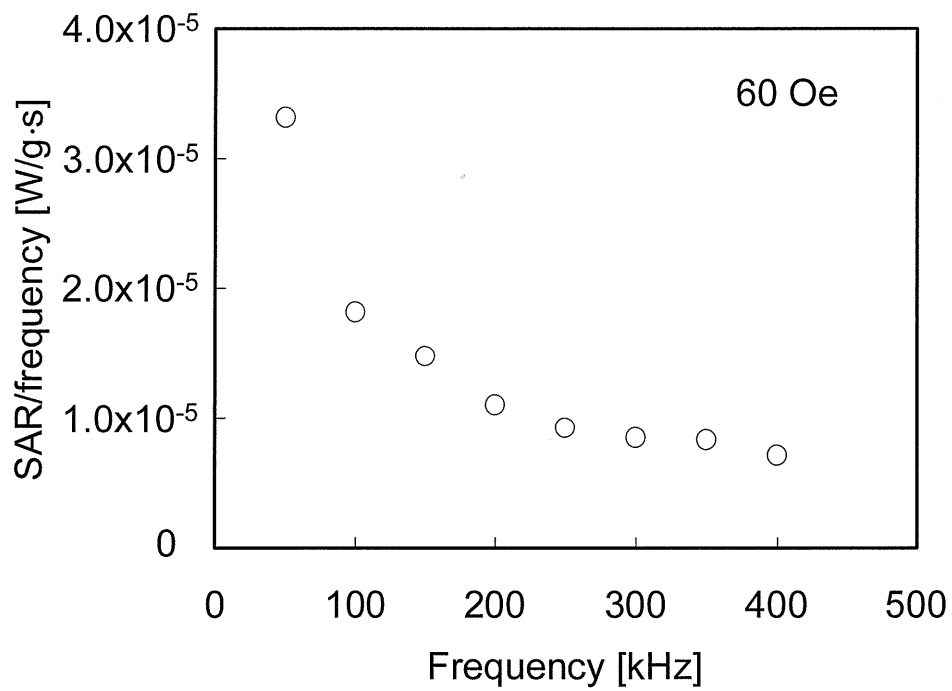
$\Delta T/\Delta t$: 温度上昇の傾き, m_p : 粒子の質量
 c_p : 粒子の熱容量, m_w : 水の質量, c_w : 水の熱容量



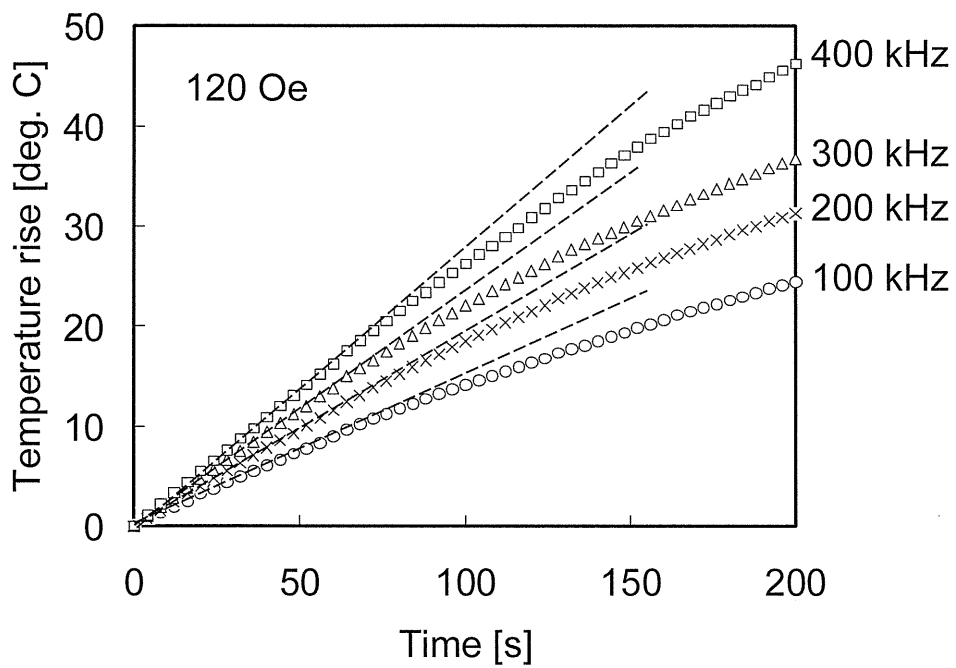
温度上昇の周波数特性 (60 Oe)



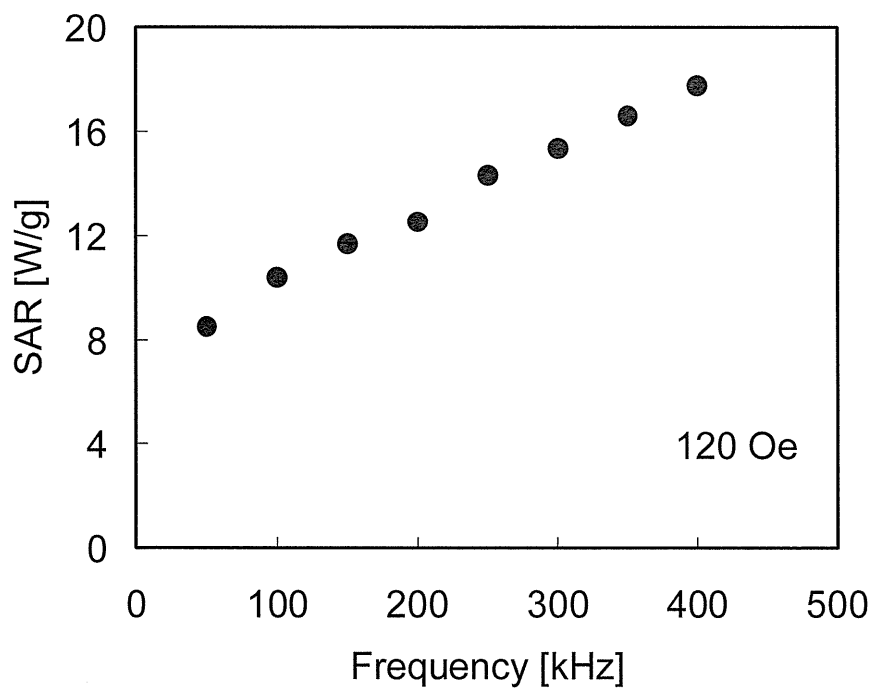
温度上昇の周波数特性 (60 Oe)



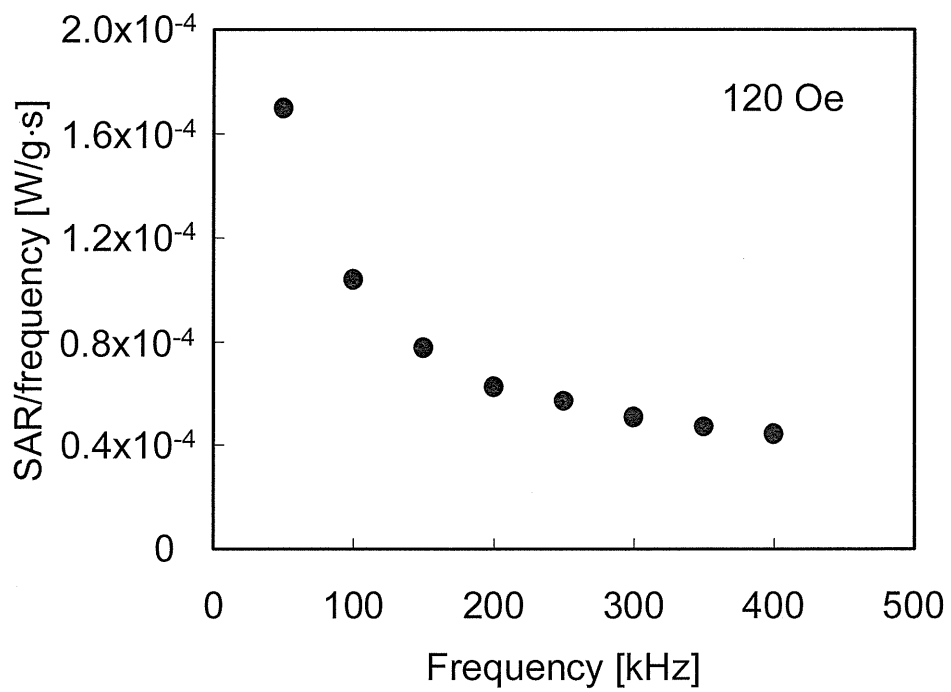
発熱効率の周波数特性 (60 Oe)



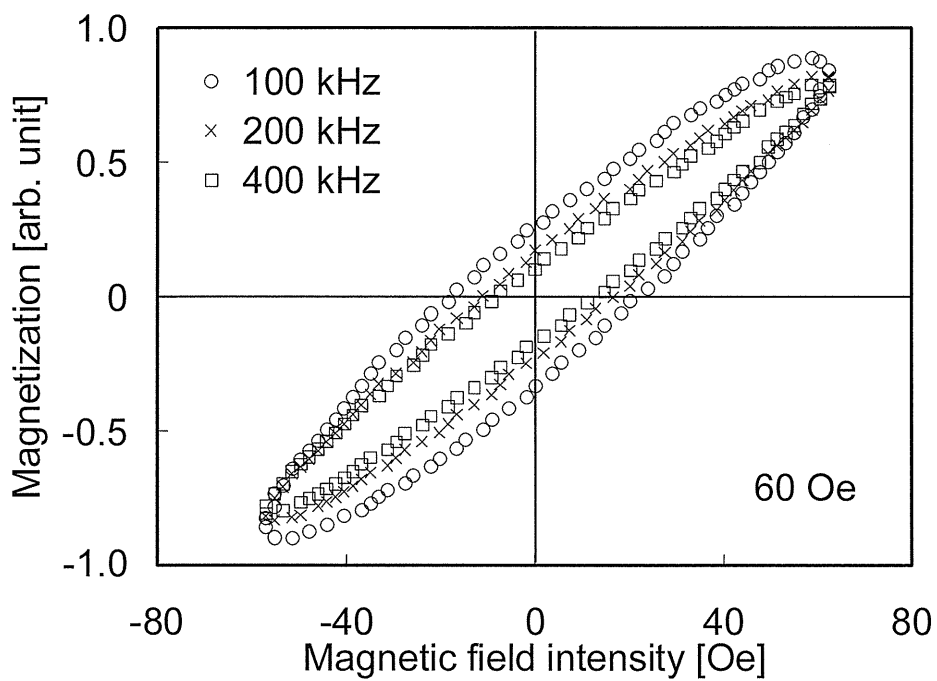
温度上昇の周波数特性 (120 Oe)



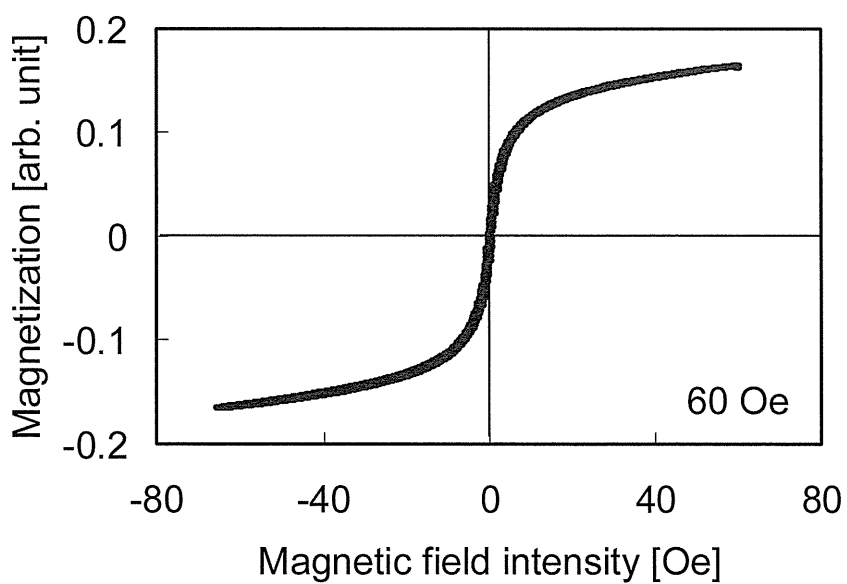
温度上昇の周波数特性 (120 Oe)



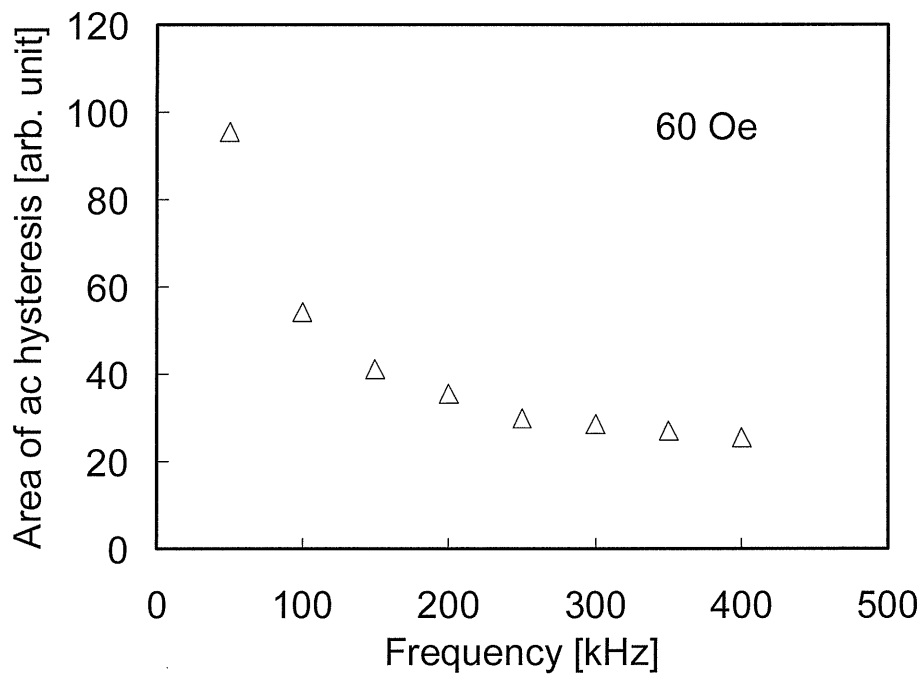
発熱効率の周波数特性 (120 Oe)



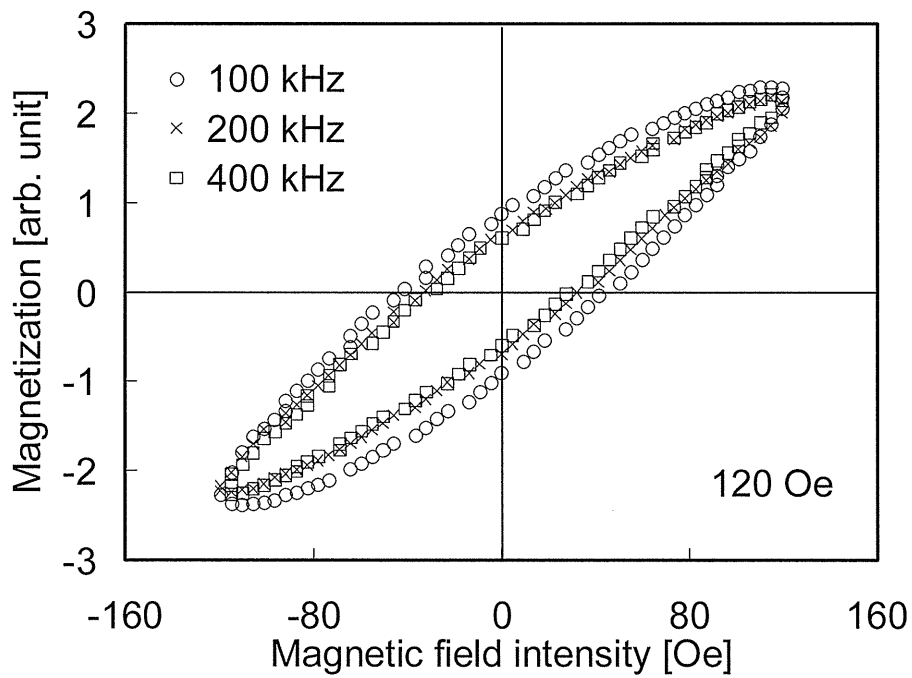
(a) 交流磁化曲線



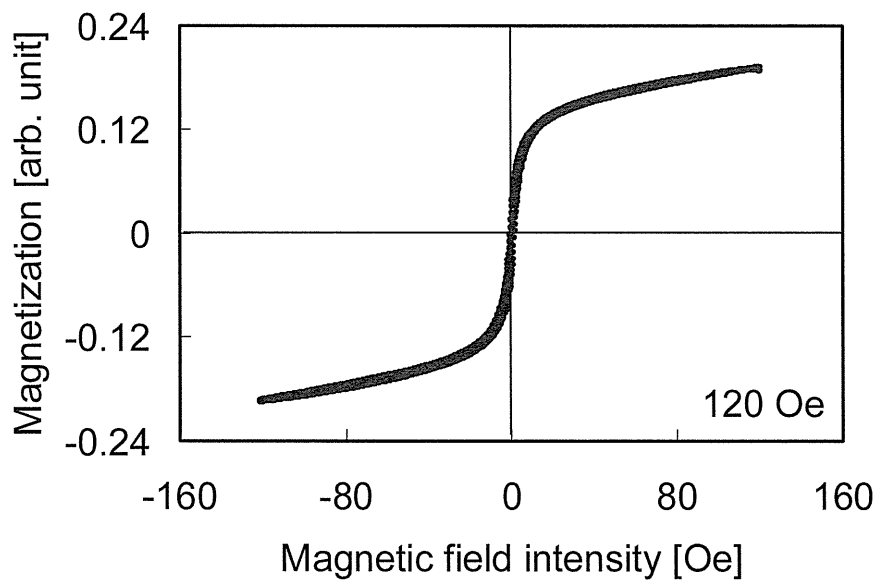
(b) 直流磁化曲線 (VSM)



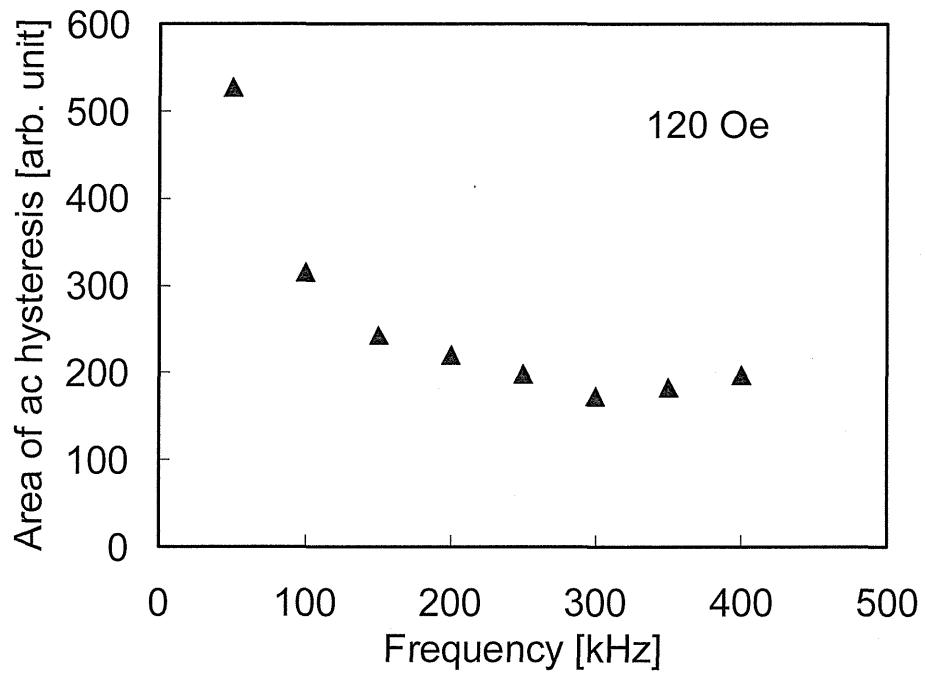
磁化曲線面積の周波数特性 (60 Oe)



(a) 交流磁化曲線

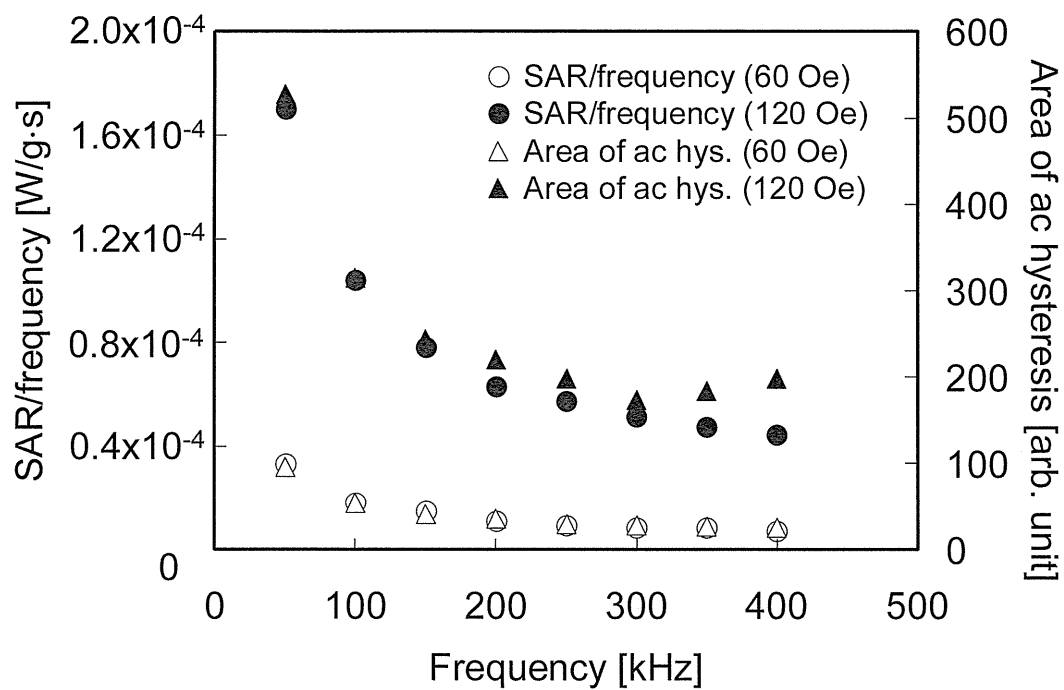


(b) 直流磁化曲線 (VSM)

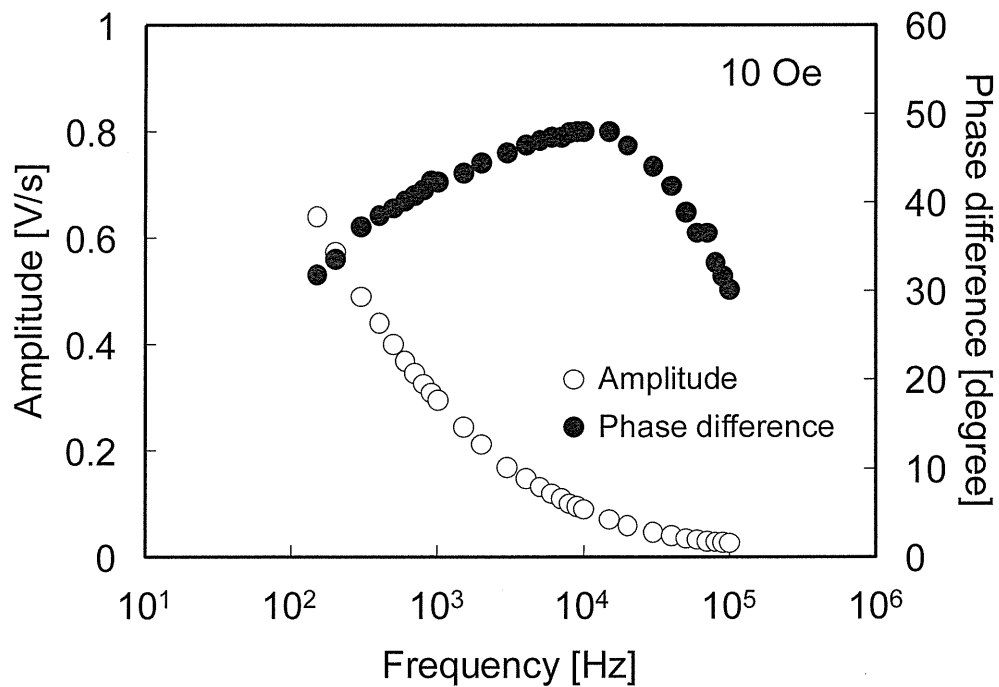


磁化曲線面積の周波数特性 (120 Oe)

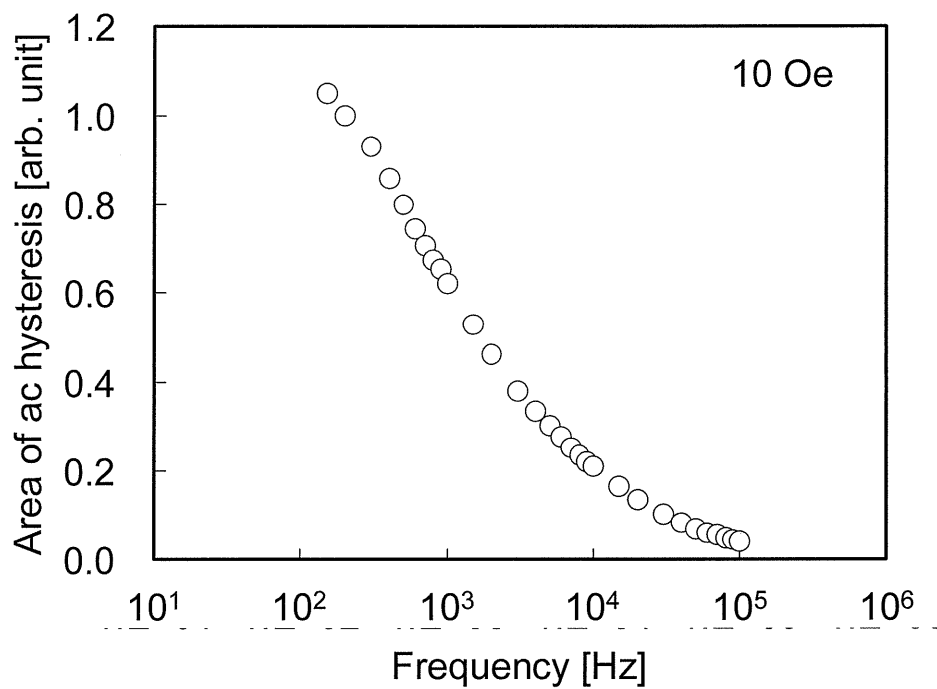
温度測定と交流磁化測定と比較



温度測定と交流磁化測定と比較

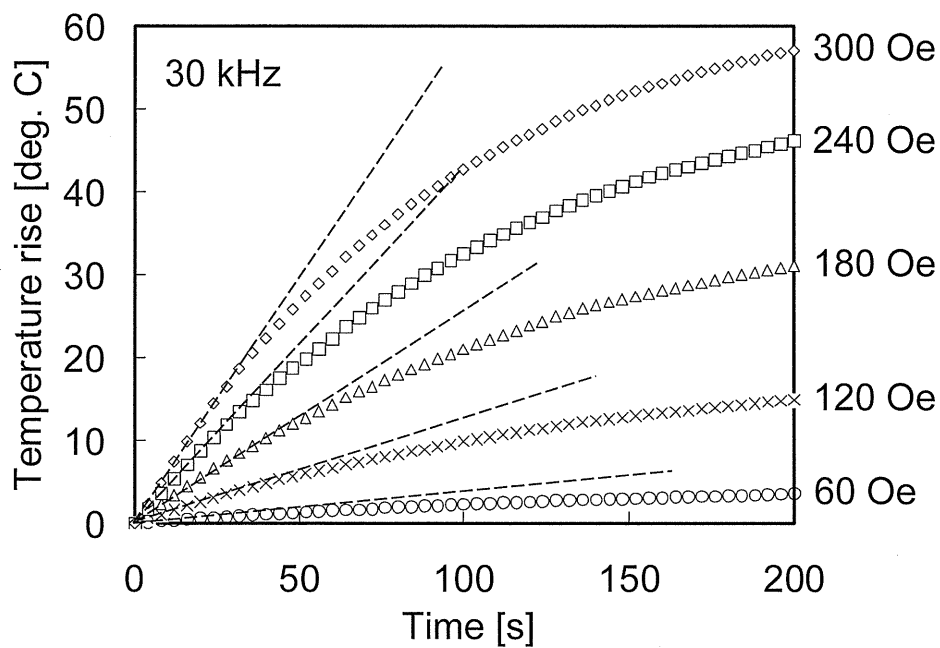


低周波数帯での磁化曲線の磁化の振幅と位相差

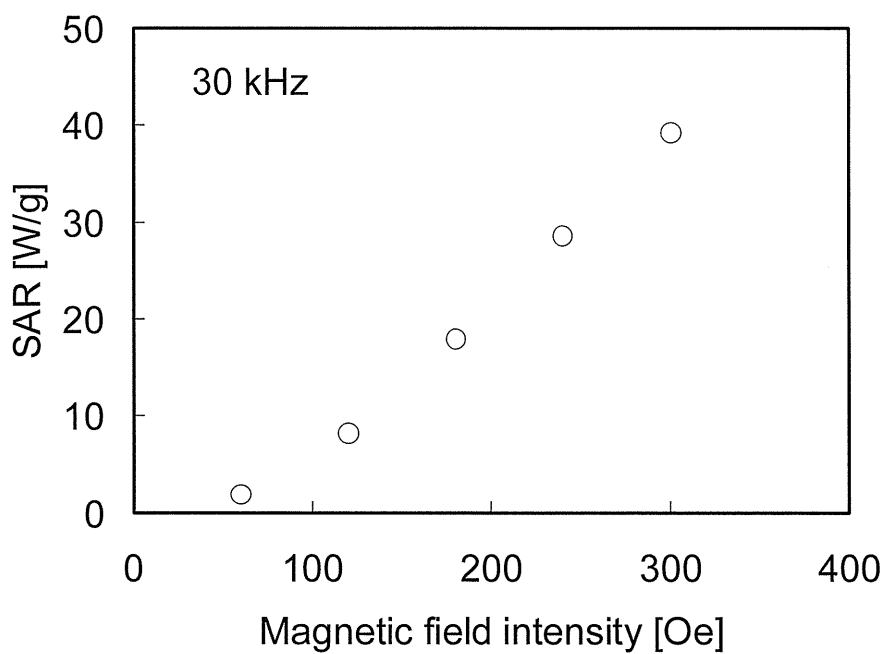


振幅と位相差から概算した磁化曲線の面積

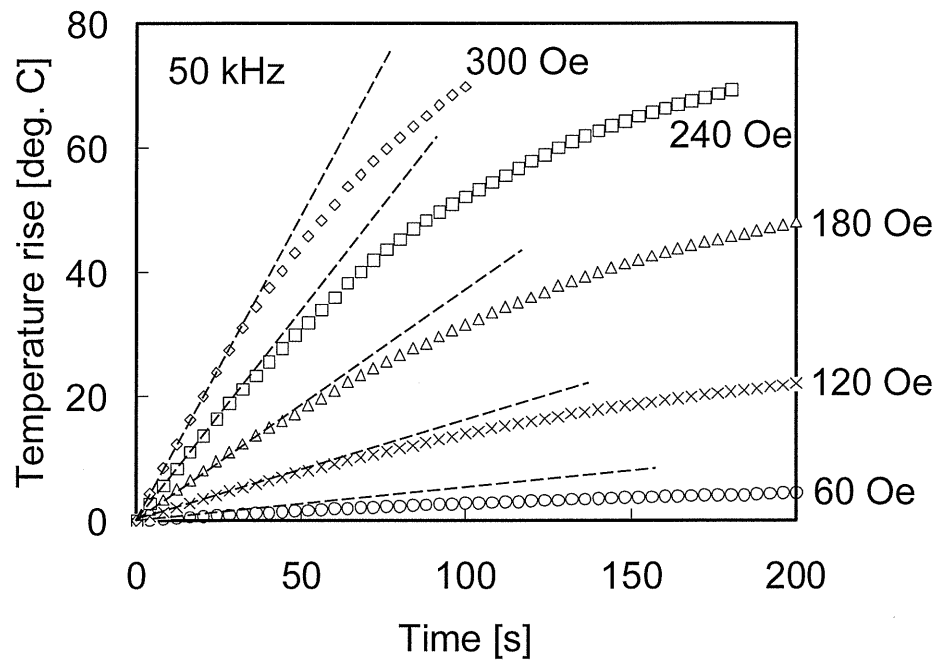
磁界強度特性



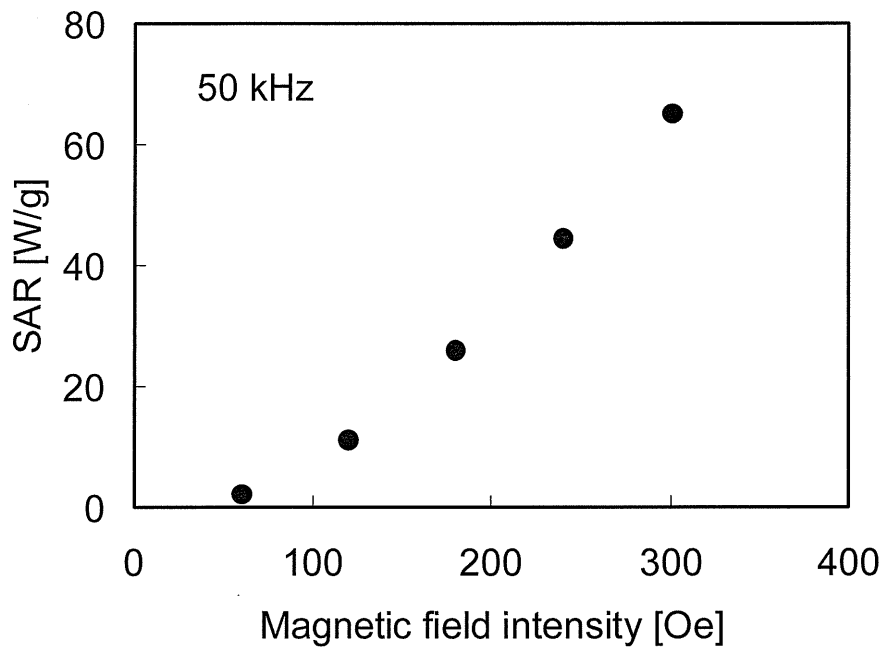
温度上昇の磁界強度特性 (30 kHz)



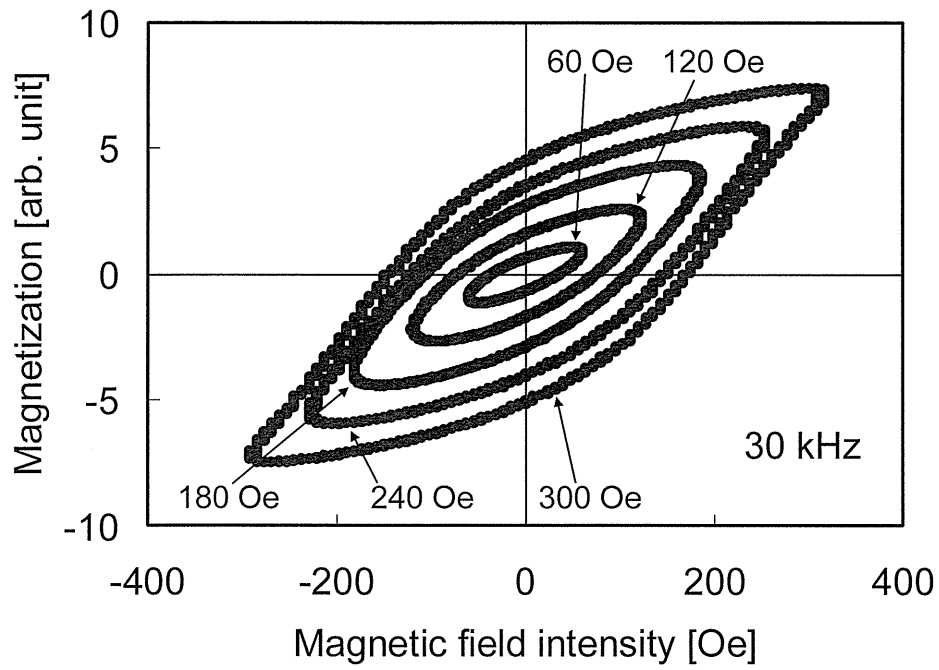
温度上昇の傾きの磁界強度特性 (30 kHz)



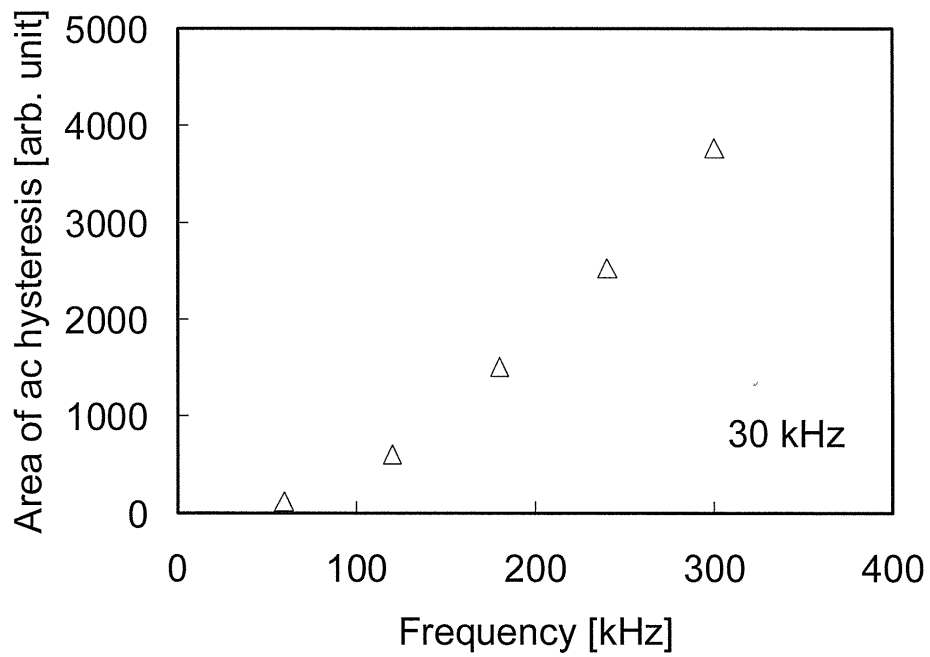
温度上昇の磁界強度特性 (50 kHz)



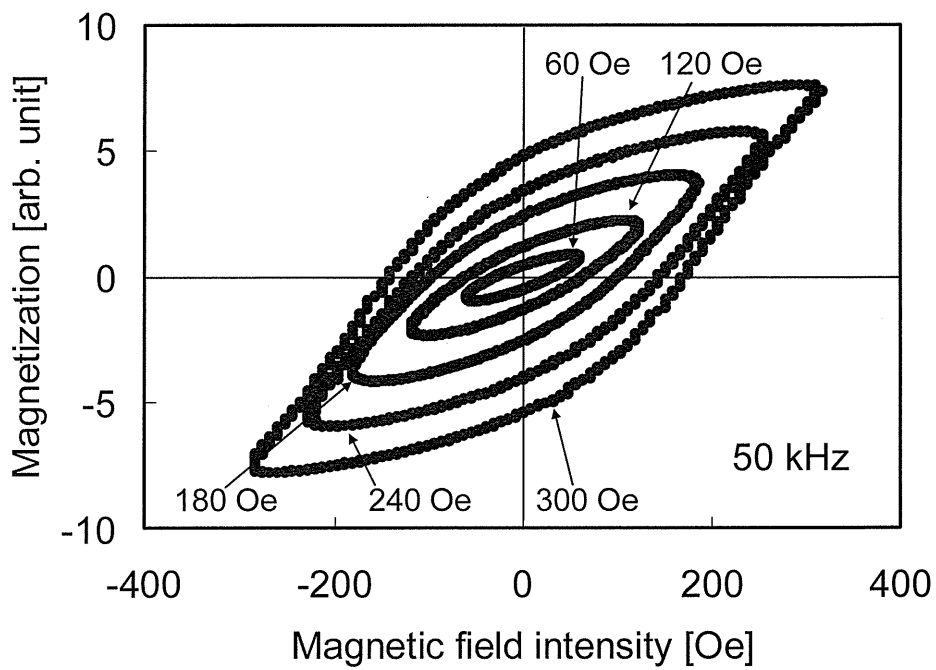
温度上昇の傾きの磁界強度特性 (50 kHz)



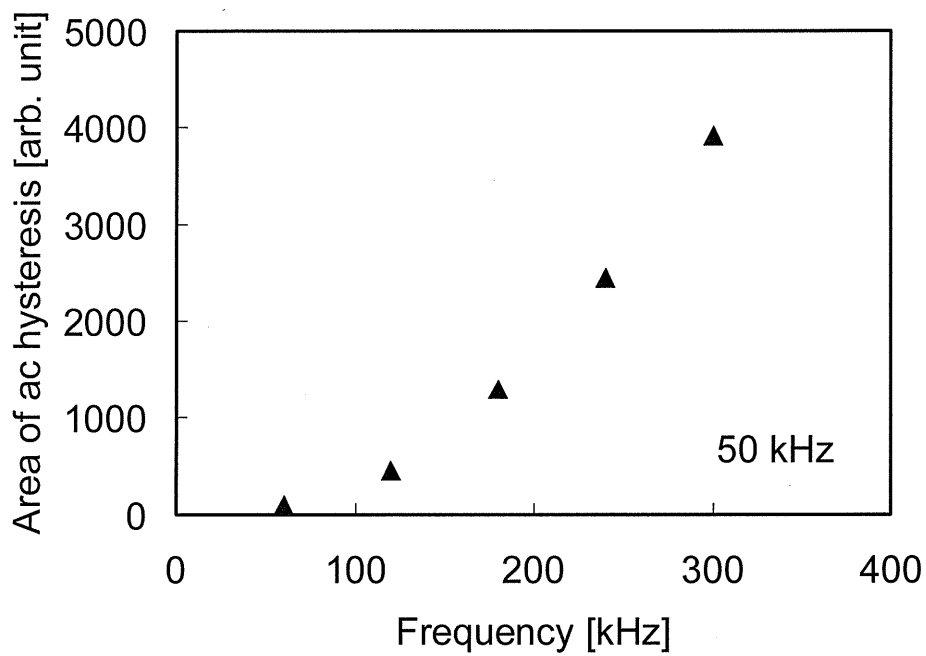
交流磁化曲線 (30 kHz)



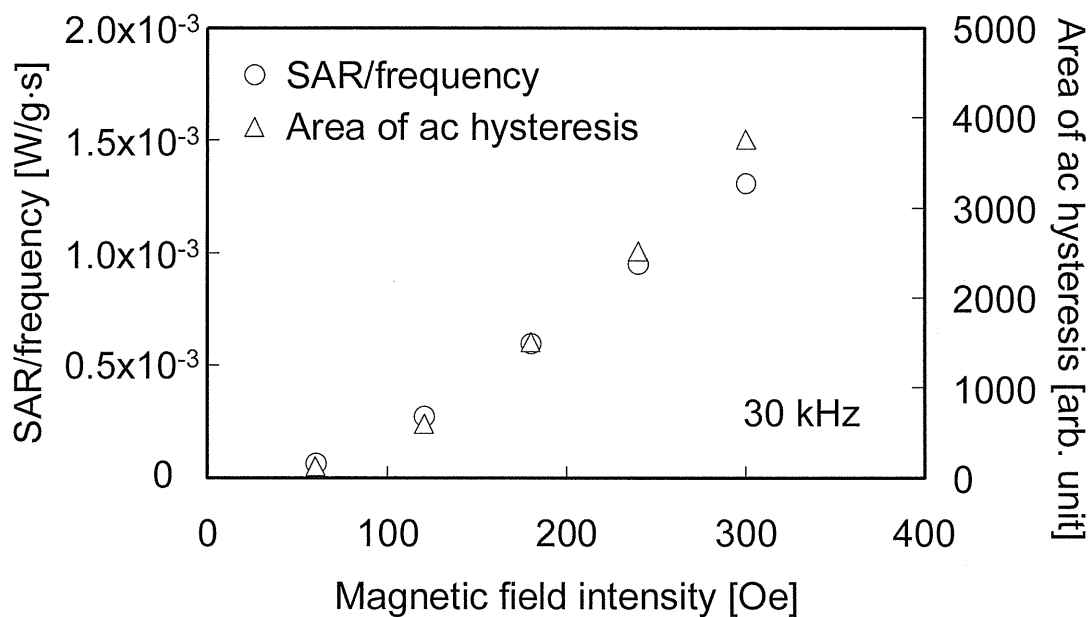
磁化曲線面積の磁界強度特性 (30 kHz)



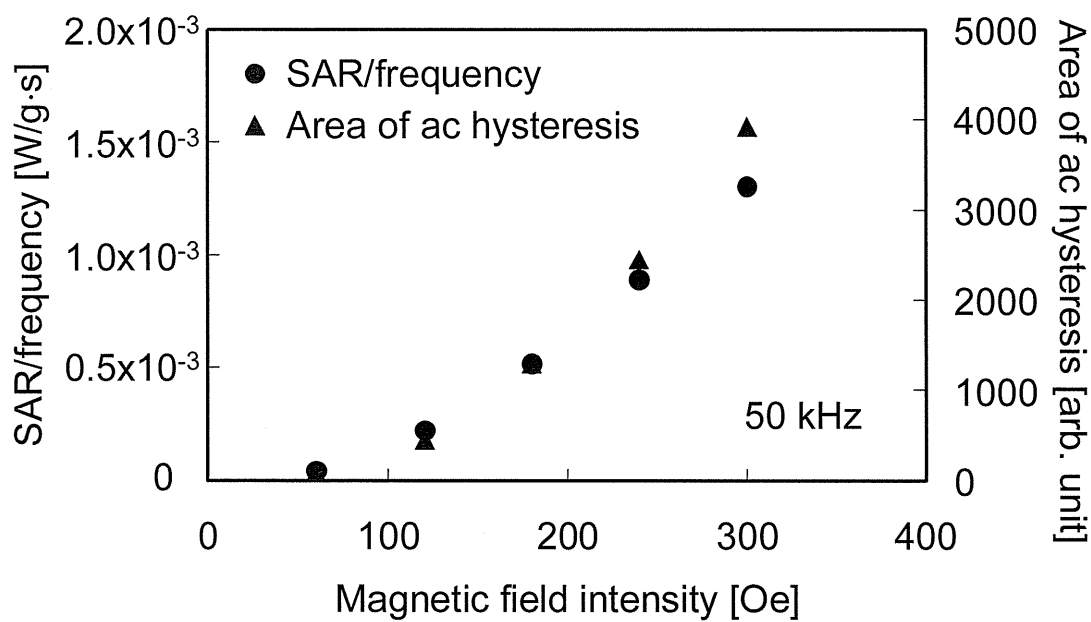
交流磁化曲線 (50 kHz)



磁化曲線面積の磁界強度特性 (50 kHz)



SAR と交流磁化曲線面積の比較 (30 kHz)



SAR と交流磁化曲線面積の比較 (50 kHz)

3-2. 参考文献

本研究を実施するにあたり、その基盤となったこれまでの研究等

- (1) Seongtae Bae, Sang Won Lee and Yasushi Takemura, Applications of NiFe₂O₄ nanoparticles for a hyperthermia agent in biomedicine, Applied Physics Letters 89, 252503, pp.1-3, Dec., 2006.
- (2) S. Bae, S. Lee, Y. Takemura, E. Yamashita, J. Kunisaki, S. Zurn and C. Kim, Dependence of Frequency and Magnetic field on Self Heating Characteristics of NiFe₂O₄ Nanoparticles for Hyperthermia, IEEE Transactions on Magnetics, Vol. 42, No.10, pp.3566-3568, Oct., 2006
- (3) S. Lee, S. Bae, Y. Takemura, E. Yamashita, J. Kunisaki, S. Zurn and C. Kim, Magnetic Properties, Self-Temperature Rising Characteristics, and Biocompatibility of NiFe₂O₄ Nanoparticles for Hyperthermia Applications, IEEE Transactions on Magnetics, Vol. 42, No.10, pp.2833-2835, Oct., 2006
- (4) Sang Won Lee, Seongtae Bae, Yasushi Takemura, In-Bo Shim, Tae Min Kim, Jeongryul Kim, Hong Jae Lee, Shayne Zurn and Chul Sung Kim, Self-heating characteristics of Cobalt ferrite nanopartilcels for hyperthermia, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 310, Issue 2, Part 3, pp. 2868-2870, March, 2007.
- (5) Minhong Jeun, Seongtae Bae, Asahi Tomitaka, Yasushi Takemura, Ki Ho Park, Sun Ha Paek and Kyung-Won Chung, Effects of particle dipole interaction on the ac magnetically induced heating characteristics of ferrite nanoparticles for hyperthermia, Applied Physics Letters 95, 082501, pp.1-3, Aug., 2009.
- (6) S. Bae, S.W. Lee, A. Hirukawa, Y. Takemura, Y.H. Jo, S.G. Lee, AC Magnetic Field-Induced Heating and Physical Properties of Ferrite Nanoparticles for a Hyperthermia Agent in Medicine, IEEE Transactions on Nanotechnology, Vol. 8, No. 1, pp. 86-94, Jan., 2009.
- (7) Asahi Tomitaka, Atsuo Hirukawa, Tsutomu Yamada, Shin Morishita, Yasushi Takemura, Biocompatibility of various ferrite nanoparticles evaluated by in vitro cytotoxicity assays using HeLa cells, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 321, Issue 10, Pages 1482-1484, Feb., 2009.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業研究事業）

分担研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発

—鉄・サレン錯体の合成と化学構造—

研究分担者 井上 誠一 横浜国立大学名誉教授

研究要旨

新たな機能を有する抗がん剤の新規化合物の創製を目指した。様々な抗がん剤に、鉄サレン錯体を結合させて、磁性を有する生理活性分子を設計した。合成法は鉄錯体の化学反応性が未知の部分が多く、その点を考慮した合成経路を設計した。その結果、鉄サレン錯体の構造を決定することに成功した。

A. 研究目的

鉄サレン錯体は N_2O_2 型四座配位子からなるシッフ塩基錯体の一種である。平面四配位錯体を形成しやすく、錯体構造や物性研究が広く行われている錯体である。近年、鉄サレン錯体がDNAを開裂することが報告されるなど、生体との関連も注目されている化合物である。

最近石川、江口らは抗腫瘍活性を有する有機化合物に鉄サレン錯体を結合することにより、機能性抗がん剤の可能性を示すことに成功した。そこで我々は、機能性を付与するに適切な鉄サレン錯体の構造を設計し、その合成法を開発することを目的とした。

機能性を付与した抗がん剤の開発により、これまで以上に患者への負担を軽減した抗がん剤治療への期待が高まる。

B. 研究方法

石川、江口らが見出した鉄サレン錯体を元に、抗がん剤への結合方法の検討と、鉄サレン錯体の化学構造の解析を行った。合成化学の知識を基礎に、抗腫瘍活性化合物の選択的保護、脱保護、鉄サレン錯体との結合方法を検討した。鉄サレン錯体の構造解明のため、核磁気共鳴分光法、赤外分光法、高速液体クロマトグラフィ、元素分析、質量分析、示差熱分析、単結晶X線結晶構造解析などを駆使した。

(倫理面への配慮)

特に該当する項目はありません。

C. 研究結果

抗がん剤などの生理活性を有する化合物の多くは、複数の官能基を有する多官能性有機化合物である。化学反応を選択的に高い収率を得るためには、これらの官能基を選択的に保護する必要があり、また、役目が終了した後は速やかに脱保護できる必要がある。これらを踏まえつつ、適切な合成経路を設計し、いくつかの案を提案した。重要な点は鉄錯体の化学反応性であり、多くの場合結合段階は全体の合成経路の終盤に位置づけることで、その問題の回避を行った。

鉄サレン錯体の合成は、鉄(II)錯体から合成する方法、鉄(III)錯体から合成する方法など、様々な条件を検討した。これらの合成検討において酸素や水の影響が重要であることが明らかとなった。すなわち、脱水、脱気を十分に行うことが適切な鉄サレン錯体の合成において重要であることが判明した。

E. 結論

単剤多機能抗がん剤を目指した鉄錯体の設計および合成を行った。抗腫瘍活性を有する有機化合物を適切に保護し、鉄サレン錯体と結合反応を検討し、最終段階で結合することで対応する化合物の合成に成功した。鉄錯体の構造を種々の分析手段を利用して解析をし、その構造に関する重要な知見を得た。

鉄錯体による多機能性付与は抗がん剤だけに留まらず、様々な有機分子へと応用が可能であり、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

論文発表

1. K. Honda, M. Konishi, M. Kawai, A. Yamada, Y. Takahashi, Y. Hoshino, S. Inoue, “Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction,” *Natural Product Communications* **2012**, 459-462.
2. Y. Hoshino, K. Suzuki, K. Honda, “Vanadium-Catalyzed Oxidation of *tert*-Butyl *N*-Hydroxycarbamate to Nitrosoformate and Its Diels-Alder Reaction with Simple and Functionalized Dienes,” *Synlett* **2012**, *23*, 2375-2380.
3. Y. Hoshino, M. Oyaizu, Y. Koyanagi, K. Honda, “Enantiomerically Enriched Bicyclic Hydroxamic Acids in One Step from α -Aminohydroxamic Acids and Keto Acids via Cyclocondensation,” *Synthetic Communications* **2012**, in press.

学会発表

1. 井上誠一、江川 良、星野雄二郎、本田 清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する化合物の高 Tc 化、第 16 回液晶化学研究会シンポジウム、神奈川、2012.5.18.
1. 井上誠一、江川 良、星野雄二郎、本田 清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する化合物の高 Tc 化、第 16 回液晶化学研究会シンポジウム、神奈川、
2. 星野雄二郎、鈴木健三、真杉恵梨、兪 輝、藤本峻也、本田 清、Diels-Alder 反応を利用した多官能性 1,2-オキサジンの合成、第 42 回複素環化学討

論会、京都、2012.10.11-13.

3. 星野雄二郎、福地智典、本田 清、バナジウム触媒を用いたニトロソギ酸エステルの発生と分子内及び分子間エン反応、第 56 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、鹿児島、2012.10.27-29.

4. 本田 清、上野恵子、星野雄二郎、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン環の環拡大によるビシクロ[4.2.1]ノナン環の構築、第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟、2012.12.1-2.

5. 本田 清、佐藤 剛、高須典明、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012.3.25-28.

6. 本田 清、島村佳久、星野雄二郎、井上誠一、ベンゾピラノオキセピノン骨格を有する縮合三環式化合物の合成、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012.3.25-28.5.21.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 (出願中)