

磁場解析にて4種類のコイルに対してコイルの磁場特性を評価した。各コイルの磁束密度分布の結果から実際の運用を考慮した場合どの形状のコイルが体のどの部分に対して効果的に加熱できるかを電磁場解析による磁束密度のコンター図（等高線図）から定性的に評価したのが表10である。

表10 コイル形状ごとの有効な適用患部および部位

コイル種類	身体浅部	身体深部	領域が狭い患部	領域が広い患部	複数の患部(近い領域)
ソレノイドコイル	◎	△	○	△	○
平面型円形コイル	◎	◎	○	○	△
平面型四角形コイル	◎	◎	○	○	△
平面型組合せコイル	◎	○	×	△	○

また、コイル磁場による加熱評価するための磁場解析を実施した。電気特性の異なる材料の特性に合った結果を得ることができたため、研究方法で述べた EI236 の導電率・透磁率を変化させた場合の磁場特性評価を本解析手法にて進めていく。

EI236 の発熱密度を測定するため、励磁開始直後および停止直後の温度変化速度から EI236 溶液の発熱密度を算出する方法を考案し、本手法が妥当であることを確認した。試験結果から、EI236 のみの発熱密度は EI236 溶液濃度と電流値に比例することを明らかにした。

生体内の磁性体発熱による温度分布評価方法を考案し、腫瘍中心温度を 42℃以上とするために必要な磁性体発熱密度を推算する手法を構築することができた。また、本手法を用いて、ラットおよびヒトを対象にした発熱処理条件を定量化することができた。また、腫瘍中心部の温度を上昇させるには EI236 溶液の体積を増加させるよりも濃度を増加させた方が効果的であることを明らかにした。

#### 参考文献

- [1] 須藤誠ら、マグネタイトナノ粒子の Neel および Brown 緩和による磁気発熱の評価、磁性流体連合講演会講演論文集、12(2008)、61-64
- [2] Akihiro Inukai et al., Synthesis and hyperthermia property of hydroxyapatite-ferrite hybrid particles by ultrasonic spray pyrolysis, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 323(2001), 965-969, 2011
- [3] 杉本清、温熱療法時に得られる組織内温度変化と血流量に関する研究、阪市医誌、47 巻、3・4 号(1998)
- [4] 福原敏行ら、局所加温における温度降下法による血流評価法、日本ハイパーサーミア誌、3(1987)、193-200  
Waterman FM et al., Blood flow in
- [5] human tumors during local hyperthermia, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 20(1991), 1255-62
- [6] 円山重直ら、生体伝熱方程式の解析解による生体組織内温度分布の推定、日本機械学会論文集(B 編)、73 巻 733 号(2007)
- [7] Deatsch AE et al., Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 354(2014), 163-72
- [8] D.Andreuccetti, R.Fossi and C.Petrucci: An Internet resource for the calculation of the dielectric properties of body tissues in the frequency range 10 Hz - 100 GHz. Website at <http://niremf.ifac.cnr.it/tissprop/>. IFAC-CNR, Florence (Italy), 1997. Based on data published by C.Gabriel et al. in 1996.

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記入)

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
全2件

- 1) 石川義弘、江口晴樹、切らずに治すがん治

療薬の開発、化学工業, 4, 3-5 (2013)

2) 石川義弘、江口晴樹、磁性医薬品の開発：他業種の成熟技術の導入によるブレークスルー、PHARM TECH JAPAN, 49, 2204-2208 (2013)

## 2. 学会発表

全18件

1) Hitoshi Iizuka, Masanari Umemura, Itaru Satou, X. Feng, Haruki Eguchi, Yoshihiro Ishikawa, “Chemotherapeutic and drug delivery system with a novel nano-magnetic particle, EI236”, 第90回日本生理学会、東京、2013年3月

2) X. Feng, M. Umemura, H. Fukumura, I. Sato, H. Eguchi and Y. Ishikawa, “New strategy of simultaneous hyperthermo-chemotherapy using a novel nano-magnetic anti-cancer drug”, 第90回日本生理学会、東京、2013年3月

3) 江口晴樹、平田邦夫、黒谷玲子、福村英信、Singh DJ, 山本雅博、佐藤格、梅村将就、山本雅貴、佐藤衛、石川義弘、「強磁性ナノ粒子化合物を用いたドラッグ・デリバリー・システムとMRI造影剤の研究」、第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月

4) 江口晴樹、平田邦夫、黒谷玲子、福村英信、SINGH David J, 山本雅博、佐藤格、梅村将就、山本雅貴、佐藤衛、石川義弘、「抗がん作用を有する有機強磁性体を用いた化学療法、ドラッグ・デリバリー・システム」、日本薬学会第133年会、日本薬学学会、2013年3年

5) Haruki Eguchi, Kunio Hirata, Reiko Kurotani, Hidenobu Fukumura, David J. Singh, Masahiro Yamamoto, Itaru Sato, Masanori Umemura, Masaki Yamamoto, Yoji Nagashima, Yoshihiro Ishikawa, “Targeted drug delivery system and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound”, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

6) Umemura M, Fukumura H, Sato I, Feng X, Hitoshi Izuka, Eguchi H, Ishikawa Y,

“Application of a novel nano-magnetic anti-cancer drug to hyperthermia”, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

7) Itaru Sato, Kenji Mitsudo, Masanori Umemura, Xianfeng Feng, Jun-ichi Baba, Hideyuki Nakashima, Mitomu Kioi, Haruki Eguchi, Yoshihiro Ishikawa and Iwai Tohnai, “Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug”, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

8) 梅村将就、江口晴樹、石川義弘、A novel nano-magnetic particle with cytotoxic and a novel technology of designing intrinsic ferromagnetism compound, 第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013年10月

9) 岩井麻樹、梅村将就、佐藤格、永迫茜、FENG Xianfeng、星野雄二郎、井上誠一、青木伊知男、江口晴樹、石川義弘、A conventional anti-cancer drug designed artificially with ferromagnetic, EI2573M、第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013年10月

10) 江口晴樹、石川義弘、抗がん作用を有する有機磁性体の開発、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

11) 梅村将就、江口晴樹、佐藤格、FENG Xianfeng、岩井麻樹、來生 知、光藤健司、藤内祝、石川義弘、有機磁性体有機化合物を用いた画期的化学・温熱同時療法の新たなる展開、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

12) 佐藤格、光藤健司、梅村将就、來生 知、中島英行、江口晴樹、石川義弘、藤内祝、抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

13) 石川義弘、江口晴樹、温熱治療における新規磁性抗がん剤の役割日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

14) 江口晴樹、黒谷玲子、福村英信、佐藤格、

梅村将就、石川義弘、有機自己磁性化合物を用いた磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システム、分子デリバリー研究会：物理と薬学のコラボレーション、東京、2013年10月

15) Feng Xiangfeng, Umemura Masanari, Sato Itaru, Miyajima Akiyoshi, Ohtake Makoto, Makino Ayako, Eguchi Haruki and Ishikawa Yoshihiro, Development of a new cancer-therapeutic method using a nano-magnetic particle for malignant pleural mesothelioma, 第91回日本生理学会大会、鹿児島、2014年3月

16) Masanari Umemura, Ayako Makino, Itaru Sato, Xianfeng Feng, Maki Iwai, Kayoko Ito, Akiyoshi Miyajima, Makoto Otake, Akane Nagasako, Kousuke Matsuo, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, A novel treatment for triple-negative breast cancer using intrinsic magnetized paclitaxel, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014

17) Itaru Sato, Masanari Umemura, Kenji Mitsudo, Xianfeng Feng, Hideyuki Nakashima, Mitomu Kioi, Haruki Eguchi, Iwai Tohnai and Yoshihiro Ishikawa, Development of thermochemotherapy using cisplatin and ferucarbotran (Resovist) in head and neck cancer, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014

18) 松尾光祐、福村英信、梅村将就、佐藤格、FENG Xianfeng、江口晴樹、石川義弘、齋藤知行、抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物を用いた温熱・化学同時療法、第41回日本生体電気・物理刺激研究会、横浜、2014年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
出願特許は全76件。

1. 薬、薬の誘導装置及び薬の設計方法、2005-251190(2005/08/31)、江口晴樹、石川義弘
2. 評価対象化合物の活性度評価方法、2005-251189(2005/08/31)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】特許4216277号
3. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及

び薬の設計方法、  
2006-177971(2006/06/28)、江口晴樹、石川義弘

4. 抗がん剤、2006-301564(2006/11/07)、江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己、【日本特許登録済】特許5167481号
5. 磁性材料、磁性材料の誘導装置及び磁性材料の設計方法、  
2006-300604(2006/11/06)、江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己、【日本特許登録済】特許4774536号
6. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及び薬の設計方法、  
2007-056624(2007/03/07)、江口晴樹、石川義弘
7. MRI システム、  
2007-316941(2007/12/07)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】特許4279335号（スーパー早期審査を経て特許登録済）
8. 出装置および薬の設計方法、2008-鉄サレン錯体、  
2007-338928(2007/12/28)、江口晴樹、石川義弘
9. 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、  
2008-038502(2008/02/20)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】特許5325427号
10. 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、  
2008-038458(2008/02/20)、江口晴樹、石川義弘
11. 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、  
2008-038476(2008/02/20)、江口晴樹、石川義弘
12. 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、  
2008-105917(2008/04/15)、江口晴樹、石川義弘
13. 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、

- 2008-105912(2008/04/15)、江口晴樹、石川義弘
14. 磁性体化合物のスクリーニング方法、2008-137885(2008/5/27)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録】特許5339777号
  15. 抗体又は抗原の定量方法、2008-137888(2008/5/27)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録】特許5408905号
  16. スイッチング素子、2008-137895(2008/5/27)、江口晴樹、石川義弘
  17. 鉄サレン錯体、磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置、2008-125202(2008/05/12)、江口晴樹、石川義弘
  18. 薬の誘導装置、磁気検出装置、2008-160794(2008/6/19)、江口晴樹、石川義弘
  19. 局所麻酔剤、局所麻酔剤の誘導装置とその設計方法、2008-297065(2008/11/20)、江口晴樹、石川義弘
  20. 鉄サレン錯体化合物、又はその誘導装置、2008-299482(2008/11/25)、江口晴樹、石川義弘
  21. 鉄サレン錯体、2008-298128(2008/11/21)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】特許4446489号(早期審査を経て特許登録済)
  22. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置、280773(2008/10/31)、江口晴樹、石川義弘
  23. DRUG, DRUG GUIDANCE SYSTEM, MAGNETIC DETECTION SYSTEM, AND DRUG DESIGN METHOD、PCT/JP2006/317027(2006/08/23)、江口晴樹、石川義弘、(2010/10/19 ミュンヘンにあるヨーロッパ特許庁で oral proceedings を行い特許査定の評決)、【EU 特許登録済】EP1920370B1
  24. ACTIVITY EVALUATION METHOD FOR EVALUATION TARGET COMPOUND、US11/442,478(2006/05/26)、江口晴樹、石川義弘、【米国特許登録済】US7,337,073B2
  25. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及び薬の設計方法、PCT/JP2007/63011(2007/06/28)、江口晴樹、石川義弘、【米国特許登録済】US8246975B2 (米国特許庁直接説明することで特許登録)
  26. IRON-SALEN COMPLEX、US12/146,624 (2008/7/17)、江口晴樹、石川義弘
  27. 演算装置及び局所治療薬、2007-170909(2007.6.28)、江口晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】特許4279330号(スーパー早期審査を経て特許登録済)
  28. 自己磁性金属サレン錯体化合物、2009-177112(2009/7/29)、江口晴樹、石川義弘
  29. 鉄サレン錯体 2008-297048、(2008/11/21)、江口晴樹、石川義弘
  30. 自己磁性金属サレン錯体化合物、2009-177112(2009/7/29)、江口晴樹、石川義弘
  31. 鉄サレン錯体、2009-264213(2009/11/19)、江口晴樹、石川義弘
  32. 磁石及び磁石を用いたドラッグデリバリー制御装置、2009-294451(2009/12/25)、江口晴樹、石川義弘
  33. 自己磁性金属サレン錯体化合物、PCTIB2009/007525(2009/11/19)、江口晴樹、石川義弘
  34. 金属サレン錯体誘導体およびその製造方法、2010-088113(2010/4/26)、江口晴樹、石川義弘
  35. 抗脳腫瘍薬剤、2010-102897(2010/4/28)、江口晴樹、石川義弘
  36. 磁石及び磁石を用いたドラッグデリ

- バリー制御装置、  
2010-126021(2010/06/01)、江口晴樹、  
原正一、石川義弘
37. 金属サレン錯体誘導体及びその製造  
方法、 2010-285075(2010/12/21)、  
江口晴樹、石川義弘
38. 磁石および磁石を用いたドラッグデ  
リバリー制御装置、  
PCT/JP2010/007516(2010/12/24)、江  
口晴樹、原正一、石川義弘
39. 自己磁性金属サレン錯体化合物、  
2011-030056(2011/02/15)、江口晴樹、  
石川義弘
40. 金属サレン錯体化合物、  
2011-040233(2011/02/25)、江口晴樹、  
石川義弘
41. 金属サレン錯体誘導体及びその製造  
方法、  
PCT/JP2011/002056(2011/4/6)、江  
口晴樹、石川義弘
42. 金属サレン錯体誘導体、局所麻酔薬  
剤、及び抗悪性腫瘍薬剤、  
2011-131239(2011/6/13)、江口晴樹、  
石川義弘
43. 自己磁性金属サレン錯体化合物、  
2010-539038(2011/6/8)、江口晴樹、  
石川義弘
44. 新規な金属サレン錯体化合物、  
2011-163621(2011/7/26)、江口晴樹、  
石川義弘
45. 温熱治療用材料および温熱治療シス  
テム、 2011-193270(2011/9/5)、江  
口晴樹、石川義弘
46. 金属サレン錯体化合物応答性薬剤、  
2011-220449(2011/10/4)、江口晴樹、  
石川義弘
47. ドラッグデリバリー用のキャリア化  
合物、当該キャリア化合物が薬剤を  
内包する脂質膜に結合した薬剤、及  
び、当該薬剤を用いたドラッグデリ  
バリーシステム、  
2011-203497(2011/9/16)、江口晴  
樹、石川義弘
48. 磁性組成物及びその製造方法、  
2011-222354(2011/10/6)、江口晴樹、  
石川義弘
49. ラジカル生成抑制剤、  
2011-236486(2011/10/27)、江口晴樹、  
石川義弘
50. 紫外線吸収剤及びこれを用いた化粧  
料、2012-0253318(2012/2/8)、江口晴  
樹、石川義弘
51. 抗脳腫瘍剤、  
PCT/JP2011/002118(2011/4/11)、江  
口晴樹、石川義弘
52. 蛍光色素材料およびその使用方法、  
PCT/JP2011/002651(2011/5/12)、江口  
晴樹、石川義弘
53. 無機化合物、無機化合物を含む薬剤、  
薬剤の誘導システム、及び磁気検出  
装置、並びにがん温熱治療法装置、  
2012-033960(2012/2/20)、江口晴樹、  
石川義弘
54. 自己磁性金属サレン錯体化合物、  
PCT/JP2012/062301(2012/5/14)、江口  
晴樹、石川義弘
55. 磁石および磁石を用いたドラッグデ  
リバリー制御装置、  
2011-547329(2012/6/22)、江口晴樹、  
石川義弘、【日本特許登録済】特許  
登録 5372178 号
56. 金属サレン錯体誘導体及びその製造  
方法、 2012-509317(2012/8/6)、江  
口晴樹、石川義弘
57. 抗脳腫瘍薬剤、  
2012-512639(2012/8/13)、江口晴樹、  
石川義弘
58. 蛍光色素材料及びその使用方法、  
2012-518218(2012/8/13)、江口晴樹、  
石川義弘
59. 薬、薬の誘導装置、体内動態検知器  
及び薬の設計方法、  
2012-185940(2012/8/24)、江口晴樹、  
石川義弘
60. 温熱治療用発熱半導体、  
PCT/JP2012/072612(2012/9/5)、江口

- 晴樹、石川義弘
61. 自己磁性金属サレン錯体、  
PCT/JP2012/072794(2012/9/6)、江口  
晴樹、石川義弘
  62. 新規抗がん剤解毒剤、  
PCT/JP2012/073900(2012/9/19)、江口  
晴樹、石川義弘
  63. ラジカル生成抑制剤、  
PCT/JP2012/074938(2012/9/27)、江口  
晴樹、石川義弘
  64. 磁性体、及び、磁性体の製造方法、  
2012-273951(2012/12/14)、江口晴樹、  
石川義弘
  65. 薬、薬の誘導装置、体内動態検知器  
及び薬の設計方法、  
2012-246307(2012/12/13)、江口晴樹、  
石川義弘
  66. 磁性薬の適正投与形態提供システム、  
2012-285824(2012/12/27)、江口晴樹、  
石川義弘
  67. 磁性体、2013-020939(2013/02/05)、  
江口晴樹、石川義弘
  68. 持続性磁性抗がん剤、  
2013-088559(2013/4/19)、江口晴樹、  
石川義弘
  69. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及  
び薬の設計方法、  
2013-200483(2013/9/26)江口晴樹、  
石川義弘
  70. 鉄サレン錯体、  
2014-006299(2014/1/16)、江口晴樹、  
石川義弘
  71. 磁性薬誘導システム、  
PCT/JP2007/063011(2007/6/28)、江口  
晴樹、石川義弘、【日本特許登録済】  
特許 5378792 号
  72. 金属サレン錯体化合物、  
PCT/JP2011/079630(2011/12/21)、江  
口晴樹、石川義弘
  73. 自己磁性金属サレン錯体化合物、  
PCT/JP2012/051079(2012/1/19)、江口  
晴樹、石川義弘
  74. 自己磁性化合物、

- PCT/JP2013/083519(2013/12/13)、江  
口晴樹、石川義弘
75. 自己磁性化合物の治療パターン、  
PCT/JP2013/084712(2013/12/26)、江  
口晴樹、石川義弘
  76. Drug, Drug Guidance System,  
magnetic detection system, and drug  
design method、  
12/306,706(2012/08/21)、江口晴樹、  
石川義弘、【米国特許登録】  
US8,246,975 B2、(有機磁性体によ  
る造影剤コンセプト特許)

#### 1. 特許取得

総特許権利取得数 15 件、その中日本 11 件、米国 3 件、欧州 1 件。

日本 11 件

- ① 評価対象化合物の活性度評価方法、  
江口晴樹、石川義弘、特許 4216277  
号
- ② 抗がん剤、江口晴樹、石川義弘、谷垣勝  
己、特許 5167481 号
- ③ 磁性材料、磁性材料の誘導装置及び磁性  
材料の設計方法、江口晴樹、石川義弘、谷垣  
勝己、特許 4774536 号
- ④ MRI システム、江口晴樹、石川義弘、特  
許 4279335 号
- ⑤ 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、  
並びに磁気検出装置、江口晴樹、石川義弘、  
特許 5325427 号
- ⑥ 磁性体化合物のスクリーニング方法、江  
口晴樹、石川義弘、特許 5339777 号
- ⑦ 抗体又は抗原の定量方法、江口晴樹、石  
川義弘、特許 5408905 号
- ⑧ 鉄サレン錯体、江口晴樹、石川義弘、特  
許 4446489 号
- ⑨ 演算装置及び局所治療薬、江口晴樹、石  
川義弘、特許 4279330 号
- ⑩ 磁石および磁石を用いたドラッグデリバ  
リ制御装置、特許登録 5372178 号
- ⑪ 磁性薬誘導システム江口晴樹、石川義弘、  
特許 5378792 号

米国 2 件

- ① ACTIVITY EVALUATION METHOD  
FOR EVALUATION TARGET  
COMPOUND、江口晴樹、石川義弘、

US7,337,073B2

②Drug, Drug Guidance System, magnetic detection system, and drug design method、江口晴樹、石川義弘、US8,246,975 B2

欧州 1 件

① DRUG, DRUG GUIDANCE SYSTEM, MAGNETIC DETECTION SYSTEM, AND DRUG DESIGN METHOD、江口晴樹、石川義弘、EP1920370B1

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

1) Hitoshi Iizuka, Masanari Umemura, Itaru Satou, X, Feng, Haruki Eguchi, Yoshihiro Ishikawa, “Chemotherapeutic and drug delivery system with a novel nano-magnetic particle, EI236”, 第90回日本生理学会、東京、2013年3月  
【発表概要】

### **Chemotherapeutic and drug delivery system with a novel nano-magnetic particle, EI236**

**Hitoshi Iizuka, Masanari Umemura, Itaru Satou, Fu Senpou, Haruki Eguchi, and Yoshihiro Ishikawa,**

Department of Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University-School of Medicine  
IHI Corporation

**Purpose:** We have developed a novel magnetic anticancer drug which is designated as EI236. Its ferromagnetic property contributes to new features. 1) Anti-cancer effect 2) drug delivery system (DDS), which is delivered by a magnet to the tumor, resulting in reduced side effects 3) MRI-contrast effect, which is visualized by MRI, evaluating the drug localization and concentration. Thus, the purpose of this study is to examine these features.

**Method:** The magnetic evaluation of EI236 was confirmed by Electro Spin Resonance (ESR). Anti-tumor effect of

EI236 was evaluated by MTT and TUNEL assays in mouse melanoma cells. To examine the anti-cancer effect and magnetic controlled delivery in vivo, we used a mouse model of melanoma grafted on tail. Mice were divided into 3 groups; 1) control group 2) intravenous EI236 injection group 3) intravenous EI236 injection + electromagnet (DDS) group. Furthermore the tumor regression and MRI-contrast effect of EI236 were measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI).

**Result:** EI236 decreased the cell proliferation and increased apoptosis in MTT and TUNEL assays. EI236 showed the magnetism at room temperature by ESR. We confirmed that application of a magnet enhanced the anti-cancer effect of EI236 in vitro and in vivo. These findings demonstrated that EI236 exhibited anti-cancer effect and DDS.

**Conclusion:** Our findings suggest that EI236 can serve as a novel magnetic anticancer drug and will assist us in developing a novel and simultaneous treatment strategy of chemotherapeutic and DDS.

2) X. Feng, M. Umemura, H. Fukumura, I. Sato, H. Eguchi and Y. Ishikawa, “New strategy of simultaneous hyperthermo-chemotherapy using a novel nano-magnetic anti-cancer drug”, 第90回日本生理学会、東京、2013年3月  
【発表概要】

### **New strategy of simultaneous hyperthermo-chemotherapy using a novel nano-magnetic anti-cancer drug**

**Feng X<sup>1</sup>, Umemura M<sup>1</sup>, Fukumura H<sup>1</sup>, Sato I<sup>1</sup>, Eguchi H<sup>2</sup>, Ishikawa Y<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Yokohama City University Graduate School of Medicine, Cardiovascular Research Institute

2 IHI Corporation, Advanced Applied Science  
Department Research Laboratory

**Background:** Hyperthermic therapy, which kills cancer cells by increasing the temperature up to 42°C, is attempted in the treatment of advanced or difficult cases. Despite of its effectiveness, it has not been widely used. One reason is that it is technically difficult to increase temperature only in a target cancer site. To address this issue, we have developed a new therapy using a novel nano-magnetic particle, i.e., EI236. EI236 exhibits not only anti-cancer effect, but also magnetism. Because of its magnetism, this drug can generate heat by itself when it is exposed to an alternating current magnetic field (ACMF).

**Method:** To examine the anti-cancer and hyperthermal effects of EI236 *in vivo*, we used a rabbit model of VX2 cells (rabbit osteosarcoma) grafted on legs. Rabbits were divided into five groups ; 1) no treatment group 2) intra-venous (iv.) EI236 injection group 3) intra-arterial (ia.) EI236 group 4) ia. Methotrexate (MTX) injection group, and 5) ia. EI236+ACMF group. The volume of tumor was measured daily, and then the samples were harvested and evaluated histologically by HE, Ki67, and TUNEL staining.

**Results:** When EI236 was injected via intra-arterial infusion, the efficacy was similar to that of MTX. When EI236 was injected and the tumor was exposed to ACMF for simultaneous chemotherapeutic and hyperthermal effects, it showed the greatest regression of tumor among all the groups examined. EI236 increased necrosis as determined by HE staining, and further increased it by ACMF. Similarly, EI236 decreased cell proliferation as determined by Ki67, and further decreased it by ACMF. Moreover EI236 increased apoptosis as determined by TUNEL staining, and further increased it by ACMF. These results indicated that the exposure of ACMF greatly enhanced the anti-cancer effect of EI236. Taken together, EI236 exhibited anti-cancer and hyperthermal effects.

**Conclusion:** These findings suggest that EI236 can assist us in developing a new strategy of simultaneous

hyperthermo-chemotherapy in the future.

3) 江口晴樹、平田邦夫、黒谷玲子、福村英信、Singh DJ, 山本雅博、佐藤格、梅村将就、山本雅貴、佐藤衛、石川義弘、「強磁性ナノ粒子化合物を用いたドラッグ・デリバリー・システムとMRI造影剤の研究」、第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月

【発表概要】

### **Controlled drug delivery and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound**

Haruki Eguchi<sup>1, 2 \*</sup>, Kunio Hirata<sup>3</sup>, Reiko Kurotani<sup>4</sup>, Hidenobu Fukumura<sup>6</sup>, David J. Singh<sup>5</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>7</sup>, Itaru Sato<sup>8</sup>, Masanari Umemura<sup>2</sup>, Masaki Yamamoto<sup>3</sup>, Mamoru Sato<sup>9</sup>, and Yoshihiro Ishikawa<sup>2 \*</sup>,

<sup>1</sup>Advanced Applied Science Department, Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501 Japan

<sup>2</sup>Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>3</sup>RIKEN/SPring-8 Center, Research Infrastructure Group, SR Life Science Instrumentation Unit, Hyogo 679-5148, Japan

<sup>4</sup>Biochemical Engineering, Faculty of Engineering, Yamagata University, Yonezawa, Yamagata, Japan 992-8510

<sup>5</sup>Materials Science and Technology Division, Oak Ridge National Laboratory, TN 37831-6056, USA

<sup>6</sup>Department of Orthopedics, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>7</sup>Department of Chemistry of Functional Molecules, Faculty of Science and Engineering Konan University, Kobe 658-8501, Japan

<sup>8</sup>Department of Oral Surgery, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>9</sup>Department of Macromolecular Crystallography, International Graduate School of Arts and Sciences, Yokohama, 230-0045, Japan

First principles calculations, as the standard method of physics and chemistry to design functional materials, such as semiconductor, solar cell and so on, are applied to identifying the magnetic organic complex. We have found that this magnetic organic complex (EI236) exhibits anti-cancer property and, more important, possesses a



magnetic property as it was readily attached to a magnet. EI236 exhibited intrinsic ferromagnetic behaviors from -268 celcius degree to 37 celcius degree and inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available magnet. The local accumulation of the compound, as induced by the magnet, was readily visualized by magnetic resonance imaging (MRI) in mice. (n=4) Thus, EI236 acted as both an anti-cancer drug and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled manner. The identification of such compounds can overcome the long-standing problems of controlled drug delivery by magnetic force and may dramatically alter our concept of pharmacotherapy in the future, i.e., drug-targeting using a magnet and drug-dosing using MRI.

4) 江口晴樹、平田邦夫、黒谷玲子、福村英信、SINGH David J、山本雅博、佐藤格、梅村将就、山本雅貴、佐藤衛、石川義弘、「抗がん作用を有する有機強磁性体を用いた化学療法、ドラッグ・デリバリー・システム」、日本薬学会第133年会、日本薬学学会、2013年3年

【発表概要】

**抗がん作用を有する有機強磁性体を用いた化学療法、ドラッグ・デリバリー・システム**

Haruki Eguchi<sup>1, 2 \*</sup>, Kunio Hirata<sup>3</sup>, Reiko Kurotani<sup>4</sup>, Hidenobu Fukumura<sup>6</sup>, David J. Singh<sup>5</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>7</sup>, Itaru Sato<sup>8</sup>, Masanori Umemura<sup>2</sup>, Masaki Yamamoto<sup>3</sup>, Mamoru Sato<sup>9</sup>, and Yoshihiro Ishikawa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Advanced Applied Science Department, Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501 Japan

<sup>2</sup>Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>3</sup>RIKEN/SPring-8 Center, Research Infrastructure Group, SR Life Science Instrumentation Unit, Hyogo 679-5148, Japan

<sup>4</sup>Biochemical Engineering, Faculty of Engineering, Yamagata University, Yonezawa, Yamagata, Japan 992-8510

<sup>5</sup>Materials Science and Technology Division, Oak Ridge National Laboratory, TN 37831-6056, USA

<sup>6</sup>Department of Orthopedics, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>7</sup> Department of Chemistry of Functional Molecules, Faculty of Science and Engineering Konan University, Kobe 658-8501, Japan

<sup>8</sup>Department of Oral Surgery, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>9</sup>Department of Macromolecular Crystallography, International Graduate School of Arts and Sciences, Yokohama, 230-0045, Japan

We have found that an organic based magnetic compound (EI236) exhibits anti-cancer property and, more important, possesses a magnetic property as it was readily attached to a magnet. Identifying such the organic based magnetic compounds are determined by the first principles calculations based on structures obtained by X-ray crystallography analysis. EI236 exhibited intrinsic ferromagnetic behaviors from -268 celcius degree to 37 celcius degree and inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available permanent magnet. The local accumulation of the compound, as induced by the magnet, was readily visualized by magnetic resonance imaging (MRI) in mice. Therefore, EI236 acted as both an anti-cancer drug and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled manner. The identification of such compounds can overcome the long-standing problems of controlled drug delivery by magnetic force and may dramatically alter our concept of pharmacotherapy in the future. Thus, target drug delivery, chemotherapy and MRI visual quantitation are no longer separated three therapies. EI236 realizes one therapy through targeted drug delivery, chemotherapy and MRI visual quantitation.

5) Haruki Eguchi, Kunio Hirata, Reiko Kurotani, Hidenobu Fukumura, David J. Singh, Masahiro Yamamoto, Itaru Sato, Masanori Umemura, Masaki Yamamoto, Yoji Nagashima, Yoshihiro Ishikawa, "Targeted drug delivery system and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound", American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

【発表概要】

**Targeted drug delivery system and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound**

Haruki Eguchi<sup>1, 2 \*</sup>, Kunio Hirata<sup>3</sup>, Reiko Kurotani<sup>4</sup>, Hidenobu Fukumura<sup>6</sup>, David J. Singh<sup>5</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>7</sup>, Itaru Sato<sup>8</sup>, Masanari Umemura<sup>2</sup>, Masaki Yamamoto<sup>3</sup>, Mamoru Sato<sup>9</sup>, and Yoshihiro Ishikawa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Advanced Applied Science Department, Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501 Japan

<sup>2</sup>Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>3</sup>RIKEN/SPring-8 Center, Research Infrastructure Group, SR Life Science Instrumentation Unit, Hyogo 679-5148, Japan

<sup>4</sup>Biochemical Engineering, Faculty of Engineering, Yamagata University, Yonezawa, Yamagata, Japan 992-8510

<sup>5</sup>Materials Science and Technology Division, Oak Ridge National Laboratory, TN 37831-6056, USA

<sup>6</sup>Department of Orthopedics, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>7</sup> Department of Chemistry of Functional Molecules, Faculty of Science and Engineering Konan University, Kobe 658-8501, Japan

<sup>8</sup>Department of Oral Surgery, Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>9</sup>Department of Macromolecular Crystallography, International Graduate School of Arts and Sciences, Yokohama, 230-0045, Japan

First principles calculations based on structures obtained by X-ray crystallography analysis are applied to identifying the intrinsic ferromagnetic nano-particle compound. We have found that this organic based nano-particle compound (EI236) exhibits anti-cancer property and, more important, possesses a magnetic property as it was readily attached to a magnet. EI236 exhibited intrinsic ferromagnetic behaviors from -268 celcius degree to 37 celsius degree and inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available magnet. The local accumulation of the compound, as induced by the magnet, was readily visualized by magnetic resonance imaging (MRI) in mice. (n=4) Thus, EI236 acted as both an anti-cancer drug and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled

manner. The identification of such compounds can overcome the long-standing problems of controlled drug delivery by magnetic force and may dramatically alter our concept of pharmacotherapy in the future, i.e., drug-targeting using a magnet and drug-dosing using MRI.

6) Umemura M, Fukumura H, Sato I, Feng X, Hitoshi Izuka, Eguchi H, Ishikawa Y, "Application of a novel nano-magnetic anti-cancer drug to hyperthermia", American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

【発表概要】

## Application of a novel nano-magnetic anti-cancer drug to hyperthermia

Umemura M<sup>1</sup>, Fukumura H<sup>1</sup>, Sato I<sup>1</sup>, Feng X<sup>1</sup>, Hitoshi Izuka<sup>1</sup>, Eguchi H<sup>2</sup>, Ishikawa Y<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yokohama City University Graduate School of Medicine, Cardiovascular Research Institute

<sup>2</sup> IHI corporation, Advanced Applied Science Department Research Laboratory

**Background:** Hyperthermic therapy is a type of cancer treatment in which body tissue is exposed to high temperature (up to 113° F). Despite its effectiveness, it has not been widely used. One reason is that it is technically difficult to increase high temperature only in a target cancer site. To address this issue, we have developed a novel nano-magnetic particle, i.e., EI236. EI236 exhibits not only anti-cancer effect, but also ferromagnetic property. Because of its magnetism, this drug can generate heat by itself when it is exposed to an alternating current magnetic field (ACMF).

**Method:** We established a rabbit model of VX2 cells (rabbit osteosarcoma) grafted on legs to examine the anti-cancer and hyperthermal effects of EI236 *in vivo*. Rabbits (n=4 for each group) were divided into five groups ; 1) no treatment group 2) intra-venous (iv.) EI236 injection group 3) intra-arterial (ia.) EI236 group 4) ia. Methotrexate (MTX) injection group, and 5) ia. EI236+ACMF group. The volume of tumor was measured daily, and then the

samples were harvested and evaluated histologically by HE, Ki67, and TUNEL staining.

**Results:** The effect of EI236 was similar to that of MTX when EI236 was injected via intra-arterial infusion. Via intra-arterial infusion was more effective than iva intra-venous infusion. When EI236 was injected and the tumor was exposed to ACMF for simultaneous chemotherapeutic and hyperthermal effects, it showed the greatest regression of tumor among all the groups examined. EI236 significantly increased necrosis as determined by HE staining, and further increased it by ACMF. Similarly, EI236 decreased cell proliferation as determined by Ki67, and further decreased it by ACMF. Moreover EI236 increased apoptosis as determined by TUNEL staining, and further increased it by ACMF. These results demonstrated that the exposure of ACMF greatly enhanced the anti-cancer effect of EI236. Taken together, EI236 exhibited simultaneous effects of anti-cancer and thyperthermia.

**Conclusion:** These results demonstrate that EI236 can provide us in developing a new strategy of simultaneous hyperthermo-chemotherapy in the future.

7) Itaru Sato, Kenji Mitsudo, Masanori Umemura, Xianfeng Feng, Jun-ichi Baba, Hideyuki Nakashima, Mitomu Kioi, Haruki Eguchi, Yoshihiro Ishikawa and Iwai Tohnai, "Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug", American Association for Cancer Research Annual Meeting 2013, Washington DC, U.S.A., April 2013

【発表概要】

**Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug**

**Itaru Sato<sup>1</sup>, Kenji Mitsudo<sup>1</sup>, Masanori Umemura<sup>2</sup>, Xianfeng Feng<sup>2</sup>, Jun-ichi Baba<sup>1</sup>, Hideyuki Nakashima<sup>1</sup>, Mitomu Kioi<sup>1</sup>, Haruki Eguchi<sup>3</sup>, Yoshihiro Ishikawa<sup>2</sup> and Iwai Tohnai<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Oral and Maxillofacial surgery, Yokohama City University-School of Medicine

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University-School of Medicine  
<sup>3</sup>IHI corporation

## Background

Radical surgery for patients with head and neck cancer can cause dysfunctions such as dysphagia, dysarthria, and mastication disorder as well as decrease quality of life. Here, a new magnetic anticancer drug (EI236) was developed giving an anti-cancer effect.

EI236 is a novel magnetic nanoparticle. EI236 has three characters; 1) anti-cancer effect, 2) Drug Delivery System (DDS) and 3) hypothermic effect in an alternating current magnetic field (ACMF). EI236 will be a new contrast agent in magnetic resonance imaging (MRI). We evaluated the treatment efficacy of the anti-cancer effects of EI236 using rabbit's oral cancer cells in vitro and in vivo.

## Methods

The anti-cancer effect of the EI236 was measured by MTT assay using VX2 cells were employed as a transplantable tumor in rabbits. We established rabbit's VX2 tongue cancer model. Rabbits were divided into 4 groups: control group, intravenous EI236 injection (5mg/kg×7days) (i.v. group), intravenous EI236 + electromagnet (i.v. + DDS group), intravenous EI236 + electromagnet + alternating magnetic field (i.v. + DDS + HT group). The size of tumors was measured daily for 7 days. Rabbits were sacrificed after the completion of the experiment, and histopathological effects on the tongue tumor were evaluated.

## Results

IC<sub>50</sub> of VX2 cells treated with CDDP was about 7.5μM, and that of VX2 cells treated with EI236 was also about 7.5μM, indicating that EI236 had an antitumor effect equal to that of CDDP. i.v. + DDS group and the i.v. + DDS + HT group showed significant decrease in tumor

volume compared with control group in rabbit VX2 tongue tumor model. HE staining analysis demonstrated significant difference in the size of necrotic area among the 4 groups. In the control group, it was 15%. In the i.v. group, it was 28.8%. In the i.v.+DDS group, it was 50%. Further, in the i.v. + DDS + HT group, the size of necrosis was greatest and was 63.8%. In particular, iv + DDS + HT group showed disappearance of the tumor cell nucleus in almost all fields.

Ki67 positive cells were also counted in 3,000 cells for each group, and positive cell ratio was determined. The median ratio of Ki67 index was 45.8% in the control group, 25.4% in the i.v. group, 18.8% in the i.v. + DDS group, and 4.5% in the i.v. + DDS + HT group. These differences were statistically significant among four groups

### Conclusion

The results in this study confirmed the effect of the novel nanoparticles, which was founded engineered approaches, as anti-cancer treatment. In particular, EI236 had anti-cancer effect with heat induction in alternating magnetic fluid. We demonstrated that EI236 is useful in a novel cancer therapy. We are optimizing to use EI236 clinically.

8) 梅村将就、江口晴樹、石川義弘、A novel nano-magnetic particle with cytotoxic and a novel technology of designing intrinsic ferromagnetism compound, 第7 2回日本癌学会学術総会、横浜、2013年10月

#### 【発表概要】

We previously reported a novel nano-magnetic particle with anti-cancer effect, EI236. Because of its ferromagnetism, it can be delivered by a magnet and visualized by magnetic resonance imaging (MRI). It also generates heat when exposed to an alternation current magnetic field (ACMF). We found

the key structure which contributes this particle to ferromagnetism by X-ray crystallographic analysis. Thus, we succeeded in synthesizing the conventional anti-cancer drug with ferromagnetism, HHPS133. We evaluated its magnetism and anticancer effect. We measured its magnetism by a superconducting quantum interference device system. Proliferation was measured by the MTT assay. Apoptosis and cell cycle were measured by fluorescence activated cell sorting. T2-weighted images were recorded by MRI. We confirmed that it had ferromagnetic property. It suppressed proliferation and promoted apoptosis of breast cancer cells. It also accumulated G2/M phase. We visualized it by MRI. These results suggested that we succeeded in synthesizing the conventional drug with ferromagnetic property. This new technology could make it possible to synthesize various commercial available drugs with ferromagnetic.

9) 岩井麻樹、梅村将就、佐藤格、永迫茜、FENG Xianfeng、星野雄二郎、井上誠一、青木伊知男、江口晴樹、石川義弘、A conventional anti-cancer drug designed artificially with ferromagnetic, EI2573M、第7 2回日本癌学会学術総会、横浜、2013年10月

#### 【発表概要】

We previously reported a novel nano-magnetic particle with anti-cancer effect, EI236. Because of its ferromagnetism, it can be delivered by a magnet and visualized by magnetic resonance imaging (MRI). It also generates heat when exposed to an alternation current magnetic field (ACMF). We found the key structure which contributes this particle to ferromagnetism by X-ray crystallographic analysis. Thus, we succeeded in synthesizing the conventional anti-cancer drug with ferromagnetism, EI2573M. We evaluated its magnetism and anticancer effect. We measured its magnetism by a superconducting quantum interference device system. Proliferation was measured by the MTT Assay. Cell Cycle was measured by fluorescence activated cell sorting. T2-weighted images were recorded by MRI. We confirmed that it had ferromagnetic property. It suppressed

proliferation of breast cancer cells and accumulated G2/M phase. We visualized it by MRI. These results suggested that we succeeded in converting the conventional drug to ferromagnetic property. This new technology could make it possible to convert various commercially available drugs to ferromagnetic.

10) 江口晴樹、石川義弘、抗がん作用を有する有機磁性体の開発、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

【発表概要】

演題名:

抗がん作用を有する有機磁性体の開発

演題名英文表記:

Development of organic based magnetic compound with anti-cancer properties

○江口晴樹(株式会社 IHI)、石川義弘(横浜市立大学)

演題本文:

【目的】

磁性体は従来、酸化鉄に代表される無機化合物に限られていたが、最近では有機化合物の中にも存在することが発見された。そこで、有機化合物の一種である医薬品の磁性体化の可能性をコンピュータ解析で検討した。

【方法】IHI 独自の解析方法である量子論を用いた物質設計手法(第一原理計算)により、従来は知られていなかった磁性をもつ可能性の高い薬剤(EI236)を横浜市大医学部循環制御医学のもつ薬剤化合物ライブラリから見出すことに成功した。その後、EI236の磁気特性を調べた結果、人間の体温を想定した37°Cにおいても磁性体特有の「磁場—磁化曲線」が得られ、磁性体であることを初めて発見し、同時に解析結果の正当性を裏付けた。また、通常の有機化合物の一部を改変し、有機磁性体となるような物質設計にも成功した。

【結果】

マウスに発生させた皮膚がんに対して、投与した EI236 が磁場によって誘導できるかどうかの検討を行った。その結果、治療なしと比較して、抗がん剤投与では明らかながん組織の縮小が見られ、さらにながん組織において磁石で誘導をかけた群では、がんは大幅に縮小した。これは、磁場により EI236 を患部に誘導できた、つまり、ドラッグ・デリバリー・

システムとして機能したことを示す。

さらに、MRI 造影剤としても機能するかどうかを検討した。マウス尾静脈より EI236 を全身投与し、尻尾に永久磁石による磁場をかけて EI236 を誘導し、MRI による撮影を行ったところ、磁場誘導部位において EI236 の集積が確認できた。このことは EI236 が MRI 造影剤としても機能することを示す。

【結語】

有機磁性体 EI236 は、室温で強磁性の性質を保有し、かつ化合物自身が抗がん活性を有する。今後は、今後は様々なところで応用が始まっている三位一体型の抗がん剤(磁場誘導 DDS、MRI 診断薬、温熱治療)を用いて新しい抗がん治療を提案したい。

11) 梅村将就、江口晴樹、佐藤格、FENG Xianfeng、岩井麻樹、來生 知、光藤健司、藤内祝、石川義弘、有機磁性体有機化合物を用いた画期的化学・温熱同時療法の新たな展開、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

【発表概要】

新規磁性体有機化合物を用いた画期的化学・温熱同時療法の新たな展開

梅村将就<sup>1</sup>、江口晴樹<sup>2</sup>、佐藤格<sup>3</sup>、馮 先鋒<sup>1</sup>、岩井麻樹<sup>1</sup>、來生 知<sup>3</sup>、光藤健司<sup>3</sup>、藤内祝<sup>3</sup>、石川義弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

<sup>2</sup> 株式会社 IHI 基盤技術研究所

<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

【目的】本学が行っている医工連携にて、江戸時代の造船での起業を原点とする(株) IHI の持つ磁性体設計技術を医療転用し、抗がん作用を持つ新規磁性有機化合物を同定した。我々の目的はこの薬剤の持つ特徴を最大限に生かした新しい抗がん治療の開発である。一般に抗がん剤などの医薬品化合物は、有機化合物であるため磁性を持たないとされる。本薬剤は抗がん作用だけでなく、マグネタイトに匹敵する強磁性を有する。従来、様々な方法で薬剤の磁性化が試みられてきたが、体内での安定性の問題などにより、大きな展開には至っていない。一方、本薬剤はそれ自体に強磁性を有するため、生体内でも極めて高い安

定性を示す。我々はこの磁性特性を医薬品化合物へ応用した。先行研究にて本薬剤は、磁性特性により磁場誘導、交流磁場印加による発熱効果、及び MRI における造影効果が得られることがわかっている。【方法】ヒト悪性中皮腫を中心に、様々ながん細胞を対象に本薬剤の効果を検討する。また、独自に開発した交流磁場発生装置を用いてがん細胞に対する温熱効果を評価した。【結果】悪性中皮腫において、本薬剤は強い抗がん効果を持つことがわかった。また、体外からの磁石による磁場誘導にて胸腔内で任意に本薬剤を集積できた。すなわち、磁石にて局所に薬剤濃度を高めることができ、副作用の軽減が期待できる。また、ヒト悪性中皮腫培養細胞にて、交流磁場印可による本薬剤の温熱効果により、薬剤単独投与よりも高い腫瘍殺傷効果を持つことがわかった。【結語】磁場により薬剤を局所に集積したうえで、交流磁場を印可することで従来の温熱療法の課題であった局所選択的な加温が可能である。本薬剤の構造解析にて磁性に寄与する化学構造の詳細も明らかになり、臨床の場で広く使用されているある市販抗がん剤を磁性化することにも成功した。今後は抗がん剤だけでなく、臨床で使用されている様々な薬剤を磁性化し、ドラッグデリバリーや温熱効果などを同時に行う画期的な治療を開発していく。

12) 佐藤格、光藤健司、梅村将就、來生 知、中島英行、江口晴樹、石川義弘、藤内祝、抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用、日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

#### 【発表概要】

#### Development of new Thermochemotherapy with controlled drug delivery using a novel magnetic anti-cancer drug

抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用

佐藤 格<sup>1</sup>、光藤健司<sup>1</sup>、梅村将就<sup>2</sup>、來生知<sup>1</sup>、中島英行<sup>1</sup>、江口晴樹<sup>3</sup>、石川義弘<sup>2</sup>、藤内 祝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

<sup>2</sup>横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

<sup>3</sup>株式会社 IHI

【目的】口腔癌に対するハイパーサーミアの一つとして磁性体を用いた組織内加温法の開発を行っている。IHI(株)がもつ金属材料技術及び磁性制御技術を医療転用し、抗がん作用を持つ新規磁性有機化合物(EI236)の同定に成功した。EI236は、永久磁石を用いることによって腫瘍への集積を可能とし、Drug Delivery System(DDS)による治療効果を実証した。さらに、磁性体であることから高周波磁場下において発熱作用を有しハイパーサーミアの効果も得られることがわかっている。今回われわれは家兎 VX2 細胞に対する EI236 の抗腫瘍効果についての検討を行った。

【方法】VX2 細胞株を用いて、EI236 単独に比べ高周波磁場下にて発熱させ、温熱効果を加えることで抗腫瘍効果の増強を比較検討した。抗腫瘍効果は、FACS でアポトーシスを検出し判定を行った。また、動物実験(家兎 VX2 舌癌モデル)では、① コントロール群、② EI236 単独連日静脈投与群(5mg/kg) ③ EI236 連日投与(5mg/kg) + 電磁石による DDS ④ EI236 連日投与(5mg/kg) + 電磁石(DDS) + ハイパーサーミア(HT)群の4群である。治療は7日間を1クールとし腫瘍径を連日測定し、腫瘍体積率と病理組織学的に抗腫瘍効果を判定した。

【結果】細胞実験より、EI236 単独に比べ高周波磁場下での EI236 は、半分の濃度で同等以上の抗腫瘍効果を認めた。動物実験では、コントロール群と比較して EI236 投与+DDS 群および EI236 投与+DDS+HT 群では明らかな腫瘍縮小効果を認め、特に EI236 投与+DDS+HT 群では腫瘍の著明な抗腫瘍効果を認めた。病理組織学的所見においても、コントロール群と比較して有意に壊死率の増大を認めた。

【結語】EI236 は抗腫瘍効果を有するだけでなく DDS およびハイパーサーミアの併用が可能な新しい癌治療となることが示唆された。

13) 石川義弘、江口晴樹、温熱治療における新規磁性抗がん剤の役割日本ハイパーサーミア学会 第30回大会、横浜、2013年8月

#### 【発表概要】

第30回 日本ハイパーサーミア学会  
石川義弘 江口晴樹  
抄録

がん治療における温熱療法は半世紀以上の歴史を持ち、その有効性と安全性から幅広く世界で支持されてきた。近年ではマグネタイト粒子に様々な活性物質をリンクさせたミセル粒子も開発され、単なる温熱治療だけでなく、温熱を利用した薬剤の放出や画像診断など、これまでにない用途において活用されている。その多くは現段階では動物実験に留まるが、最近では、欧州において新規なる温熱療法が実用化され、大きな注目を集めている。既存のマグネタイト粒子に特殊コーティングを施し、発熱特性を高めた粒子をがん局所に注入し、大型交流磁場発生装置で高熱を発生させ、がん組織の死滅を可能にする装置である。EU27 カ国において脳腫瘍を対象として認可され、様々な医療機関での使用実績をもつ。現在米国を中心に、肝がん等に対する適応拡大を目的とした臨床試験が進んでいる。これらの技術は、マグネタイト粒子の磁性特性を、どのように活用するかにおいて先進的であると考えられる。しかるに近年、産学連携および医工連携プログラムを通じて、(株)IHI 基盤技術研究所における材料設計技術の医療転用が行われ、これにより医薬品に磁性を付加する技術が開発された。これまで船舶やジェットエンジンの材料開発に使用されてきた手法である。本技術を用いることにより、これまでマグネタイト粒子に依存してきた磁性物質に新たな広がり加わった。この広がりの一つが、新規磁性抗がん剤であり、強磁性を持つが、マグネタイト粒子の存在を必要としない。あるいは抗がん剤の分子自体が磁性を持つ。このため、マグネタイト粒子に起因した様々な問題を解決することが出来るため、温熱療法と抗がん治療の新しい治療法が可能となった。さらに抗がん剤自体が磁性を持つため、MRIでの定量が可能である。このことは局所で発熱するだけでなく、がん組織への集積量を、画像によって定量できることを意味する。このような異分野技術を用いることにより、様々な新規磁性体物質が開発されており、今後の可能性について検証する。

14) 江口晴樹、黒谷玲子、福村英信、佐藤格、梅村将就、石川義弘、有機自己磁性化合物を用いた磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システム、分子デリバリー研究会：物理と薬学のコ

## 有機自己磁性化合物を用いた磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システム

江口晴樹<sup>\*1</sup>、黒谷玲子<sup>\*2</sup>、福村英信<sup>\*3</sup>、佐藤格<sup>\*3</sup>、梅村将就<sup>\*3</sup>、石川義弘<sup>\*3</sup>

### Magnetic targeted drug delivery using an intrinsic organic based magnetic compound

Haruki Eguchi<sup>\*1</sup>, Reiko Kurotani<sup>\*2</sup>,  
Hidenobu Fukumura<sup>\*3</sup>, Itaru Sato<sup>\*3</sup>,  
Masanari Umemura<sup>\*3</sup>, Yoshihiro  
Ishikawa<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501, Japan

<sup>\*2</sup> Faculty of Engineering, Yamagata University, Yamagata 992-8510 Japan

<sup>\*3</sup> Yokohama City University School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

**Abstract:** We found an intrinsic organic based magnetic compound (EI236) that exhibits anti-cancer property and possesses a magnetic property as it was readily attached to a conventional permanent magnet. First principles calculations, such as the standard method of physics and chemistry to design functional materials, are applied to identifying the EI236 exhibited ferromagnetic behaviors at 37 °C and inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available permanent magnet. The local accumulation of the compound, as induced by the magnet, was readily visualized by magnetic resonance imaging (MRI) in mice. Thus, this acted as both an anti-cancer drug and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled manner. The identification of such compounds may overcome the long-standing problems of

controlled drug delivery by magnetic force and may dramatically alter our concept of pharmacotherapy in the future, i.e., drug-targeting using a magnet and drug-dosing using MRI.

**Key Words** : intrinsic organic based magnetic compound , first principles calculations, magnetic targeted drug delivery, magnetic resonance imaging (MRI).

## 1. 緒 言

電気を通す有機材料や水素のみを通過させる分離膜材料などの特殊な機能を持った材料の開発では、通常、構造予測と合成そして機能確認試験を繰り返すため、多大な時間と費用が必要になる。IHI ではこのような機能性材料の探索や改良を効率的に行うため、コンピュータを用いた計算を材料設計に応用する技術に取り組んできた。本報告では横浜市立大学と共同で、本技術を適用した磁性を有する有機化合物を材料の探索に適用した。見出した抗がん剤は、室温でも強磁性である有機自己磁性化合物である。マウスを用いた薬理実験の結果、磁場により薬剤を患部に集中させる「ドラッグ・デリバリー・システム」、さらにはMRI の画像診断に有効な「造影剤」としても適用可能であることがわかった。

磁性体は従来、酸化鉄に代表される無機化合物に限られていたが、最近では有機化合物の中にも存在することが発見された(図1)。そこで、有機化合物の一種である医薬品の磁性体化の可能性をコンピュータ解析で検討した。

## 2. 方 法

磁性体は従来、酸化鉄に代表される無機化合物に限られていたが、最近では有機化合物の中にも存在することが発見された。そこで、有機化合物の一種である医薬品の磁性体化の可能性をコンピュータ解析で検討した。本研究では、量子論を用いた物質設計手法(第一原理計算)により、従来は知られていなかった磁性をもつ可能性のある有機磁性体を横浜市立大学医学部循環制御医学のもつ薬剤化合物ライブラリを用いてスクリーニングをおこなった。

## 3. 結果および考察

### 3・1 解析と磁性の評価

計算を用いた材料の機能評価法では、物質を構成している複数個の原子について、その内部電子の回転挙動を詳しく解析する。磁性特性評価のアルゴリズムには独自の解析方法を考案して機能確認を行い、短期間で磁性を持つ可能性の高い薬剤を数個にまで絞り込んだ。次に絞り込んだ数個について磁気特性を調べた。その結果、その中の一つの化合物に磁性材料に特有の「磁場-磁化特性曲線」を保有することが明らかになり、それは有機自己磁性化合物であることを確認した。以下見出した本化合物を EI236 と呼称する。

### 3・2 有効性確認試験

これら薬剤の中の一つについて、医療応用に対する磁性の有効性を調べた。マウスの尻尾に発生させた皮膚がんに対して、投与した EI236 が磁場によって誘導できるかどうかの検討を行った。その結果、治療なしと比較して、抗がん剤投与では明らかながん組織の縮小が見られ、さらにながん組織において磁石で誘導をかけた群では、がんは大幅に縮小した。これは、磁場により EI236 を患部に誘導できた、つまり、ドラッグ・デリバリー・システムとして機能したことを示す。

さらに、MRI 造影剤としても機能するかどうかを検討した。マウス尾静脈より EI236 を全身投与し、尻尾に永久磁石による磁場をかけて EI236 を誘導し、MRI による撮影を行ったところ、磁場誘導部位において EI236 の集積が確認できた。このことは EI236 が MRI 造影剤としても機能することを示す。

## 4. 結 論

有機自己磁性化合物 EI236 は、室温で強磁性の性質を保有し、かつ化合物自身が抗がん活性を有する。今後は、今後は様々なところで応用が広まるよう有機自己磁性化合物を用いた新しい抗がん治療を提案したい。



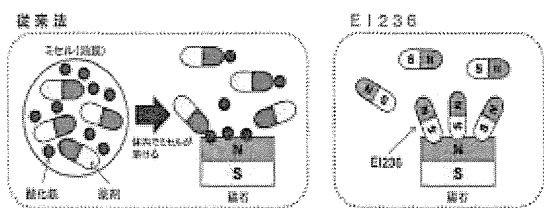


図1 従来法の磁性薬 (左図) と本方法 (EI236) の違い。

15) Feng Xiangfeng, Umemura Masanari, Sato Itaru, Miyajima Akiyoshi, Ohtake Makoto, Makino Ayako, Eguchi Haruki and Ishikawa Yoshihiro, Development of a new cancer-therapeutic method using a nano-magnetic particle for malignant pleural mesothelioma、第91回日本生理学会大会、鹿児島、2014年3月

【発表概要】

Development of a new cancer-therapeutic method for malignant pleural mesothelioma

Feng Xianfeng<sup>1</sup>, Umemura Masanari<sup>1</sup>, Sato Itaru<sup>1</sup>, Ito Kayoko<sup>1</sup>, Miyajima Akiyoshi<sup>1</sup>, Ohtake Makoto<sup>1</sup>, Makino Ayako<sup>1</sup>, Eguchi Haruki<sup>2</sup>, Ishikawa Yoshihiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yokohama City University Graduate School of Medicine, Cardiovascular Research Institute  
<sup>2</sup> IHI corporation, Advanced Applied Science Department Research Laboratory

**Background:** Malignant pleural mesothelioma (MPM) is one of the worst poor-prognosis tumors of serosal surface, such as the pleura and the peritoneum. Depending on the condition of patient, age, time of diagnosis, and other factors, the survival time is from 4 to 12 months from onset of symptoms. However this tumor is rare once, its incidence is increasing in the world, as result of widespread exposure to asbesto. It is very difficult to diagnosis to this disease, if can, it is also difficult to cure because of lack of the established regimen for malignant mesothelioma. Therefore, we have developed a new hyperthermia therapy using a nano-magnetic particle, EI236, which we identified. EI236 exhibits not only anti-cancer effect but also ferromagnetism, which could generate heat power in an alternating current magnetic field (AMF).

**Method and Results:** We have experienced

with use of EI236 for treating MPM cells. EI236 promoted reactive oxygen species (ROS) of MPM cells in a dose-dependent manner. We performed the electrophoresis of supercoiled plasmid DNA

in the presence of various concentrations of EI236 or cisplatin. The result showed that EI236 induced DNA nicking, which was similar to that of cisplatin. EI236 exhibited potent anti-cancer effect on several MPM cells in a dose-dependent manner by MTT assay. The anti-cancer effect of EI236 was greater than that of cisplatin. EI236 promoted apoptosis of various MPM cells, and further by exposed to AMF.

**Conclusion:** Our study show EI236 acts simultaneously as anti-cancer drug and hyperthermic effect in MPM cells, suggesting that EI236 can assist us in developing a new treatment method for malignant pleural mesothelioma in the future.

16) Masanari Umemura, Ayako Makino, Itaru Sato, Xianfeng Feng, Maki Iwai, Kayoko Ito, Akiyoshi Miyajima, Makoto Otake, Akane Nagasako, Kousuke Matsuo, Haruki Eguchi and Yoshihiro Ishikawa, A novel treatment for triple-negative breast cancer using intrinsic magnetized paclitaxel, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014

【発表概要】

A novel treatment for triple-negative breast cancer using intrinsic magnetized paclitaxel

Masanari Umemura<sup>1</sup>, Ayako Makino<sup>1</sup>, Itaru Sato<sup>1</sup>, Xianfeng Feng<sup>1</sup>, Maki Iwai<sup>1</sup>, Kayoko Ito<sup>1</sup>, Akiyoshi Miyajima<sup>1</sup>, Makoto Otake<sup>1</sup>, Akane Nagasako<sup>1</sup>, Kosuke Matsuo<sup>1</sup>, Haruki Eguchi<sup>2</sup>, and Yoshihiro Ishikawa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University, Yokohama 236-0004  
 Japan

<sup>2</sup>Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501 Japan

**Background:** We previously reported the identification of a novel nano-organic compound, EI236, an anti-cancer agent

with intrinsic magnetic property. In addition to anti-cancer effect, its ferromagnetic property contributes to unique features. 1) It can be attracted by a magnet. 2) It can be visualized by magnetic resonance imaging (MRI). Hereby, we have identified the key mechanism that contributes to magnetism by X-ray crystallographic analysis, and succeeded in generating a novel paclitaxel with intrinsic magnetism; this is a single paclitaxel compound, and is *not* a paclitaxel encapsulated in micelle with magnetic particles. Our aim is to examine its effect on triple negative-breast cancer (TNBC) cells. Method: The magnetization of the magnetized paclitaxel was measured with a superconducting quantum interference device (SQUID) (Quantum Design MPMS7 system). Breast cancer cells, MDA-MB-453 (TNBC) and MCF7 (Non-TNBC), were obtained from RIKEN Bioresource center. Cell proliferation assay was performed using a commercially available kit, XTT Cell Proliferation Assay Kit. Apoptotic cells were stained with APC Annexin V and 7-AAD, and measured by fluorescence activated cell sorting (FACS), to evaluate early and late apoptosis. Cell cycle analysis was performed using The Cycletest™ Plus DNA Reagent Kit and assessed using FACS. Results: Plots of magnetization versus magnetic field revealed that the magnetized paclitaxel exhibits spontaneous magnetization in SQUID. Magnetized paclitaxel was easily attracted by a commercial bar magnet. Magnetized paclitaxel exhibits greater anti-cancer effect than original paclitaxel in TNBC and Non-TNBC cells in a dose-dependent manner. Magnetized paclitaxel induced apoptosis and G2/M arrest in cell cycle analysis in a dose-dependent manner, suggesting that magnetized paclitaxel retained the original anti-cancer property. In MRI T2-weighted imaging, signal intensity was changed in a concentration-dependent manner with magnetized paclitaxel, but not with commercial available paclitaxel. Conclusion: These results suggested that various conventional anti-cancer drugs might be similarly magnetized, leading to novel drug development in future cancer

chemotherapy.

17) Itaru Sato, Masanari Umemura, Kenji Mitsudo, Xianfeng Feng, Hideyuki Nakashima, Mitomu Kioi, Haruki Eguchi, Iwai Tohnai and Yoshihiro Ishikawa, Development of thermochemotherapy using cisplatin and ferucarbotran (Resovist) in head and neck cancer, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, USA, April 2014  
【発表概要】

**Development of thermochemotherapy using cisplatin and ferucarbotran (Resovist®) in head and neck cancer**

Itaru Sato<sup>1,2</sup>, Masanari Umemura<sup>2</sup>, Kenji Mitsudo<sup>1</sup>, Xianfeng Feng<sup>2</sup>, Hideyuki Nakashima<sup>1</sup>, Mitomu Kioi<sup>1</sup>, Haruki Eguchi<sup>3</sup>, Iwai Tohnai<sup>1</sup> and Yoshihiro Ishikawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral and Maxillofacial surgery, Yokohama City University School of Medicine

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University School of Medicine

<sup>3</sup> Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501 Japan

**Background:** Radical surgery for patients with advanced head and neck cancer causes dysfunctions as well as decreases quality of life. To overcome this issue, we developed a new combination therapy of cisplatin and inductive hyperthermia using ferucarbotran (Resovist®). Ferucarbotran, which is made of superparamagnetic iron oxide, generates heat when exposed to an alternating magnetic fields (AMF). Herein, we explored whether ferucarbotran could be used as a heat source for hyperthermia upon exposure to AMF in the presence of cisplatin. Our aim is to evaluate the simultaneous therapeutic efficacy of chemotherapy and inductive hyperthermia for head and neck cancer.

**Materials and Methods:** OSC-19 and HSC-3, human oral cancer cell lines, were used in this study. Cell proliferation was

assessed by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay. The intracellular level of reactive oxygen species (ROS) was measured using fluorescent dye 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate. Apoptotic cells were stained with Annexin V, allophycocyanin conjugate and 7-amino-actinomycin D, and measured by fluorescence activated cell sorting (FACS), to evaluate early and late apoptosis. Thermal images and temperature were obtained by thermography and thermometer. Alternating magnetic fields were generated by a transistor-driven vertical coil at a frequency of 308 KHz and electric current (EC) 250 A.

**Results:** Ferucarbotran generated heat in a dose- and time-dependent manner when exposed to an AMF, suggesting that ferucarbotran could be used as a heat source for hyperthermia. As we expected, Cisplatin suppressed proliferation of OSC-19 and HSC-3 cells in a dose-dependent manner, not only ferucarbotran. First, we performed MTT assay and ROS generation assay to evaluate whether hyperthermia effect enhanced anti-cancer effect in the presence of cisplatin. Simply incubation at 42 ° C for one hour enhanced the anti-cancer effect and ROS generation in the presence of cisplatin. Cisplatin induced apoptosis of OSC-19 and HSC-3 cells in a dose-dependent manner. Ferucarbotran further promoted cisplatin-induced apoptosis compared to cisplatin alone, when exposed to an AMF for an hour. Thus, the combination of cisplatin with ferucarbotran /AMF was more effective than cisplatin alone, suggesting that we could reduce the amount of cisplatin in clinical usage.

**Conclusion:** Our findings suggest that combination therapy of cisplatin and ferucarbotran in an AMF may be used to develop a new combination therapy for head and neck cancer.

18) 松尾光祐、福村英信、梅村将就、佐藤格、FENG Xianfeng、江口晴樹、石川義弘、齋藤知行、抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物を用いた温熱・化学同時療法、第41回日本生体電気・物理刺激研究会、横浜、2014年4月

#### 【発表概要】

抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物を用いた温熱・化学同時療法

松尾光祐、福村 英信、梅村将就、佐藤格、馮 先鋒、江口 晴樹、石川 義弘、齋藤 知行

横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学、循環制御医学、(株) IHI

#### 【目的】

我々は、磁気的特性と抗がん活性を併せ持つ有機化合物(EI236)を同定した。この有機化合物は磁性という特徴を持つことから、抗がん活性以外にもユニークな特徴を持つ。すなわち本化合物は交流磁場という物理刺激を加えることで化合物自体が発熱する。したがって、単剤で温熱効果と抗がん効果を併せ持つ温熱・化学同時療法が期待できる。本研究はこの EI236 を用いた新しいがん治療の開発が目的である。

#### 【方法】

実験には日本白色家兎 2~2.5kg を使用し、大腿部に VX2 (ウサギ由来扁平上皮がん細胞) に移植し、担がんモデルを作成した。移植後約 2 週間で実験を開始した。交流磁場発生装置は、Hot Shot (Ameritherm Inc, コイル径 5cm, 4 巻き) を使用し、電流 220A, 周波数 250kHz で行った。

ウサギ各 5 羽ずつ無治療群、メトトレキサート動脈投与群、EI236 静脈投与群、EI236 動脈投与群、EI236 動脈投与+交流磁場印可群にわけ、治療群には連日、薬剤を投与し、腫瘍径の長径、短径を計測した。治療期間は 1 週間とし、終了後すぐに腫瘍を摘出し、hematoxylin 染色, Ki67 抗体を用いた免疫染色, TUNEL 染色を行った。また、転移の有無を各個体で確認した。治療効果の評価として腫瘍径の測定より体積を換算し、その推移を記録するとともに、染色による壊死効果を観察した。

#### 【結果】

腫瘍体積評価は治療開始時を 100%として計算し、無治療群は治療終了時には 180%の増加、静注群はほぼ変わらず、動注群では 70%であった。動注+交流磁場併用では約 40%であり、著名な効果を示した。

#### 【結語】

EI236 は単剤でも化学療法として使用可能であり、交流磁場を用いることでさらに温熱効果が得られ、治療効果が増強した。今後は磁性の特徴を活かした方法をさらに検討することでより効果的な治療法を検討する。

#### 19) EI236 英文技術紹介資料

IHI  
Realize your dreams

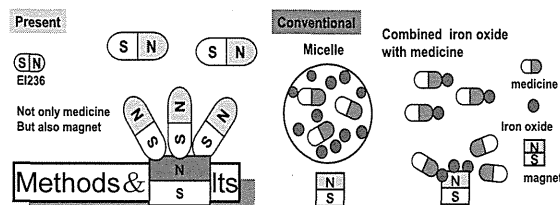
### Organic based magnetic compound

Advanced Applied Science  
Department / Haruki EGUCHI

#### Introduction

Controlled drug delivery by magnetic force, as exemplified by magnetic nanoparticles, has been of great interest for decades, simply because it is relatively easy to apply a magnetic force extracorporeally. However, despite these efforts, emulsifying pharmacological compounds in micelles together with a magnetic particle have had limited clinical use, because these micelles are often too large in size and may be rapidly lost during systemic circulation or digestion *in vivo*. On the contrary, the present method of our patent technology (71 patent applications in total, for example, US 8,246,975 B2 with patent granted in US, PCT/JP2007/063011 with patent granted in EP) uses an organic based magnetic compound. Therefore, the compound can solve the problems of conventional

magnetic drug delivery system with emulsifying pharmacological compounds in micelles together with a magnetic particle to mimic a magnetic pharmaceutical compound (see below).



First principles calculations are applied to identifying the organic based magnetic compound (EI236) that possesses a magnetic property as it was readily attached to a magnet. EI236 inhibited melanoma expansion in mouse tails when delivered to the melanoma lesion using a commercially available magnet. Furthermore, EI236 could generate thermal energy due to hysteresis losses within alternating magnetic fields. EI236 possesses hyperthermal and anti-cancer properties, inhibiting tongue cancer cell proliferation in rabbit. Thus, this acted as an anti-cancer drug, thermal medicine and an MRI contrast, and had pharmacological effects that could be delivered in a controlled manner.

#### Future Actions

The identification of such compounds will be developed on the basis of our concept in the future, i.e., drug-targeting using a magnet, thermal medicine and drug-dosing using MRI.

#### 19) EI236 のラットにおける 4 週間 間歇 静脈内 投与 予備 毒性 試験 計画書