



磁性医薬品の開発 他業種の成熟技術の導入によるブレイクスルー

Development of Magnetic drugs

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授 博士(医学)¹⁾,
株式会社IHI 技術開発本部基盤技術研究所応用理学研究部 主幹研究員 博士(工学)²⁾

石川義弘¹⁾, 江口晴樹²⁾

YOSHIHIRO ISHIKAWA¹⁾, HARUKI EGUCHI²⁾

Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University School of Medicine, Japan¹⁾,

Advanced Applied Science Department, Research Laboratory, IHI Corporation, Japan²⁾

はじめに

アベノミクスでは、「日本を取り戻す」とのスローガンのもとに、国内産業の競争力の強化が進められている。逆にいえば、すでに世界市場においてはわが国の優位性が薄れ、中国やインドをはじめとする新興国がわが国を凌駕しつつあるのが世界の現状だろう。とりわけ「世界の工場」と化した中国は、20年近くにわたって高度成長を続け膨大な貿易黒字を国内産業力強化にあててきた。かつての安かろう、悪かろうの中国製品は、すでに品質的にもわが国の水準に追いつきつつある。産業技術のインフラが極めて乏しかった中国は必死となり欧米諸国の技術導入を推進し、模倣を繰り返す、諸外国に追いつくことを目標とした。模倣による技術導入を技術開発の第一段階とすれば、模倣からの脱却と独自技術の開発がその次の課題となる。近い将来、中国の産業界が独自の先端技術をどれだけ開発できるかが世界市場における中国の優位性を決定していくだろう。

しかし振り返ってみると、過去20年の中国の奇跡の高度成長は、その昔日本にも起こったことである。昭和の高度成長期を中心にわが国の産業は新規技術を諸外国から取り入れて必死に模倣し、そして自ら発展させ、最先端の独自技術として確立していった。その延長に「世界一のものづくりの国」といわれた、かつてのわが国の国内産業の繁栄があった。80年代のジャパンアズナンバーワン時代は、その顕著な産業技術の百花繚乱時代を象徴していたともいえよう。しかるに平成に入り、それぞ

れの産業界で咲き誇り、研ぎ澄まされた技術は内向き志向を高め、その産業界に独特な環境とニーズに特化するようになり、独自の進化を遂げるようになった。ちょうどそれはわが国の携帯電話が、国内市場だけに特化し、世界市場には目を向けることなく、ガラパゴス化していったことと酷似する。特定の産業界の外には、異なる品質や機能、需要をもつ市場が存在することを忘れてしまったようである。そして、当該産業界内で独自の進化を進めているうちに、かつての先端技術は飽和し、やがて応用限界に達してしまった。しかし、特定の産業界では飽和してしまっただけの技術でも、ひとたび他分野で利用されることによりまったく新しい技術として生まれ変わることはあり得ると考えられる。しかるに、そのきっかけを見つけるのは極めて難しい。

1. 産学連携と異業種協力

世界有数の重工業会社であるIHIは、横浜市立大学医学部と同様の横浜市南部地域に位置し、互いに十数分の距離にある。10年ほど前に、この地域性を活用して、地域連携貢献の一環としての横浜市大・IHIによる産学連携計画が持ち上がった。横浜市大医学部は、文字どおり医学研究と診療が主体であり、IHIでは重工業技術を筆頭にジェットエンジンなどの材料開発が行われていた。産学連携とはいえ医学と造船ではまったく接点が見られず、共同研究自体が荒唐無稽と考えられた。それでも何とか共通の興味でも見つければとの願いにて、市大医学部の研究者有志がポスター展示を行い、自らの研究紹介

をIHIの技術陣に行ったのが本開発のきっかけとなった。ポスター展示では、医学研究者が重工業技術者に研究の内容を説明するのに大いに手間取った。

筆者らの研究室では、長年心不全薬の開発を行ってきた。心機能制御の中心は交感神経によるアドレナリン刺激であり、カテコラミンや β 遮断剤による心不全の治療は、慢性および急性を問わず心不全治療の世界的なゴールドスタンダードである。しかるにカテコラミン受容体作動薬は受容体分布の心臓特異性が乏しいことから、さまざまな副作用を生むことが問題となっている。そこで臓器特異性の乏しいカテコラミン受容体作動薬ではなく、心臓特性の高い下流酵素であるアデニル酸シクラーゼの心臓型を標的にすることにより副作用の少ない効果的な治療薬が開発できるはずである。その努力の成果の1つが急性心不全治療薬であるコルホルシンダロバート塩酸塩(商品名アデル)の開発であり、これは心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的な刺激剤として知られている¹⁾。実は同薬剤はインド古典医学で心不全に使用されてきたインドシソ科植物由来であり、その抽出物であるフォルスコリンの誘導体化合物である。フォルスコリンには多数の誘導体が合成されており、脳型や肺型などさまざまなアデニル酸シクラーゼサブタイプに対する選択性が検討されてきた。これらの情報は、実験室レベルでの薬理学的なアッセイや、酵素タンパクの立体構造をコンピュータシミュレーションした、いわゆるフィッティングモデル解析によって得られたものである。これらの検討は、立体構造解析やアッセイに膨大な時間および労力を要する。

2. 第一原理解析の医学応用

IHIの技術者にとってみると、心不全治療薬の開発は異次元の作業であるが、唯一コンピュータによるフィッティングモデル解析は想定範囲である。特にフィッティングモデル解析に類似したコンピュータシミュレーションは、金属材料の開発に用いる計算手法に比して当たらずといえども遠くない。金属材料開発、特に機能材料と呼ばれる分野では第一原理計算を用いるが、これは量子力学の概念に基づき電子と原子核の状態や運動を計算で求め、物質の物理学的な性質を予測する分野である。これは一般人の慣れ親しんだ古典物理学の世界ではなく、シュレーディンガー方程式を中心とした量子力学の世界であり、波動関数理論の応用である。最大のメリットは、

化学構造式からの物質特性の計算予測が可能なことである。これは有機物、無機物を問わない。そこで、数百種類に及ぶフォルスコリン誘導体の化学構造式を第一原理計算により解析し、その量子力学的な物質特性を検討した。量子力学的な特性とはいっても膨大な数のパラメーターが存在し、電子ポテンシャルの解析など、機能材料の開発にいずれも欠かせない要素が中心となっている。その膨大なパラメーターのうちで、酵素サブタイプに対する選択性を示すような因子を同定するのが初期目標であった。密度汎関数法を用いて、電子とイオンの相互作用については、全電子法によりすべての電子を考慮することとした。波動関数はスピン分極型の線形結合型の原子軌道で分極関数を追加した2重数値規定関数を使用して行った。静電ポテンシャルの分布、波動関数分布(HOMO, LUMO)、さらには福井関数の分布などを調べた。膨大な試行錯誤の結果、静電ポテンシャルの分布によって、アデニル酸シクラーゼサブタイプの選択性が予測できることがわかった²⁾(図1)。

IHIの基盤技術研究所をはじめとした全面的な協力により、数年に及ぶ膨大な労力を要したが、この解析結果は以下の研究成果を生むことができた。まず、フィッティングモデルを中心とする既存の創薬分野で使用されている既存の評価技術では、標的タンパク質の立体構造が必須である。立体構造の理解を前提に、化合物がどのように標的タンパク質と結合するのかの検討を行うためである。そのためタンパク質構造が明らかになっていない標的に対して、この手法を用いることができない。さらにタンパク質の結晶構造にサブタイプごとに違いがあると、予想が困難なものとなる。また、タンパク質の構造に基づいて選択的な化合物を選び出しても、選び出すたびにタンパク質の結晶構造に頼らなくてはならない。これは同じような方法を反復使用して、新規化合物を選び出さねばならないことを意味する。もしもすでに選び出された化合物の共通特性を指標として用い、その指標にかなった化合物を簡単に選ぶことができれば、創薬のスクリーニングは加速する。

第一原理計算の創薬への応用は、上記の課題解決に貢献した。第一原理計算にはタンパク質立体構造の情報が不要であり、化合物の構造式のみで解析が可能である。酵素サブタイプの選択性など、特定の薬理学的特性をもつ化合物群を網羅的に解析し、そこから第一原理計算的に得られた共通指標を割り出す。そしてその指標にかなった化合物に、同様のサブタイプ選択制を推測することが

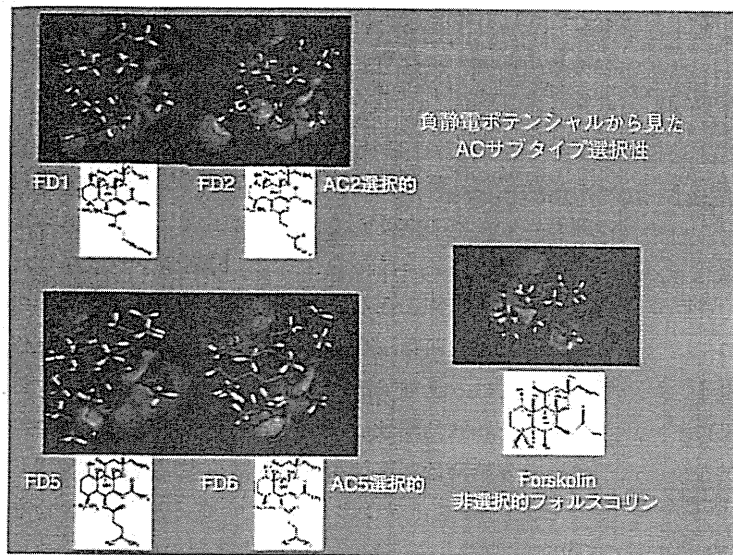


図1 フォルスコリン誘導体と真静電ポテンシャル²⁾

可能である。したがって、一定数以上の共通の薬理学的性質をもつ化合物がすでに存在する場合、第一原理計算を用いることにより追加の化合物を選ぶことが容易にできる。一般に新薬の開発では数百あるいは数千種類の似たような化合物を用いてスクリーニングをかけることが多いが、本手法を導入することで時間と労力が大幅に減らせるはずである。

3. 物理技術応用の副産物

創薬開発手法では、創薬に必要な項目しか念頭に置かないが、もともと創薬には用いられていない手法を用いた場合、一見すると不必要な情報までもが得られてしまう。その計算対象は技術的には有機物でも無機物でもかまわないが、当初は重工業に関連する無機物(金属)しか材料の対象としてこなかった。したがって、医薬品に対しては無縁な物理学的な特性を中心に解析してきた。その1つが磁性である。心不全治療薬であるフォルスコリン誘導体は当然のことながら有機化合物であり、医学研究者は磁性のような物理特性の存在を想定しないし、検索しようとするしない。しかるに無機材料の評価にあたっては、磁性は必須である。筆者らの磁性医薬品化合物の開発は、医学者であるなら想定しない磁性を、金属材料の研究者が、偶然に、かつ当然のように検討してしまったことがきっかけである。これによりフォルスコリン誘導体の一部に磁性が見つかった。フォルスコリン誘導体に予測された磁性特性は、電子スピン共鳴分析によって

も確認された。これによって医薬品の候補化合物に磁性特性をもつものの存在が推測された。このときに医学者は半信半疑であったが、この第一原理計算法を用いて、いわゆる一般医薬品化合物ライブラリーをさらにスクリーニングした結果、複数の磁性体の存在が推測された。これは東北大学理学部などの研究者によって磁性体であることが確認された。

医学研究者は、磁性自体を理解することが難しい。これは磁性という物理特性が、医学研究者の科学知識による理解の範疇を超えているためである。わが国の医学教育では、高校卒業と同時に医学部に入学する。このため4年生の大学で物理学や化学の専攻を経て医学部に入る米國と異なり、日本人の医学研究者は一般の科学知識が極めて乏しい。近年は医工連携などで、

医学と工学の両方の知識をもつ研究者の養成が図られているが、圧倒的多数を占める医師には工学知識が欠如している。このため磁性の決定要因は電子スピンの向きであることや、液体酸素が磁性を帯びることなど、工学者にとっては教科書レベルの常識ともいえる知識すらない。したがって、材料学者が平易な用語を使って磁性現象を説明しようとしても、医学者には理解することが極めて困難である。このため、材料学者は医学者に対する説明に膨大な時間と忍耐を強いられることとなった。

同定された磁性医薬品化合物に、SQUIDによる磁場磁化曲線解析によって、ヒステリシスループの存在が明らかとなり、いわゆる強磁性体の性質をもつことが判明した。さらにいくつかの化合物のなかには、強い細胞殺傷効果を示すものもあり、細胞殺傷効果と強磁性特性を併せ持つことから、いわゆる「磁場で誘導できる抗がん剤」の可能性が示された。一方で、ヒステリシスループの存在は交流磁場印加(IHクッキングヒーターの原理)によって発熱する。これはこの抗がん剤化合物をIHクッキングヒーターにかけると高温を発することを意味する。

4. 抗がん温熱療法の開発

温熱の医療応用は長い歴史をもつ。古くはヒポクラテスの紀元前の時代に、温熱によってがんが消滅したとの記載も残されている。19世紀になって、近代的な医学の歴史でも、感染症による高熱によってがんが消滅したとの記載もあることから、温熱自体にがん治療効果がある

ことが証明されている。さらに戦後には温熱を積極的にがん治療に応用する試みが広がっている。がん細胞自体が、正常細胞なら耐えられる42℃程度のマイルドな温熱にさらされると細胞死を起こすこと、同様の温熱で体内の免疫機能が活性化されること、さらにはさまざまな放射線治療や抗がん剤の治療効果が温熱によって増強することがわかってきた。ラジオ波やマイクロ波を用いて42℃程度のマイルドな加温を行い、化学療法や放射線療法と併用することは、標準的な治療法として保険適応にも認可されている。すべてのがん種に著効を示すわけではないが、副作用が圧倒的に少なく、また患者のQOLの改善効果が大きいと、全国の大学病院等で施行されている。

最近では、このようなマイルド温熱に加えて、局所に高熱を加えてがん治療を行う「局所高熱療法」が広まっている。これは42℃ではなく、もっと高温を局所に加え、高熱によってがん細胞を死滅させてしまおうというものである。ドイツにおいて開発され、現在はEU27カ国での認可を受け、治療が実用化されている。発熱体としては鉄微粒子が使用され、鉄微粒子の磁性特性とヒステリシス特性を利用して、交流磁場を印加し(IHクッキングヒーターの原理)、がん組織を死滅させるものである。がん組織に鉄粒子を注入して高熱にさらすことから、超選択的な局所高熱療法とも呼ばれる手法である。本治療法を実用化したのはドイツのマグフォース社であり、NanoActivatorという交流磁場印加装置(大型のIHクッキングヒーター)と、NanoTermという名称の酸化鉄粒子の組合せにより、神経膠芽腫に対する治療法としてEUにおける認可を受けている。本システムによる治療の原理はいたって簡単であり、頭蓋内の神経膠芽腫の組織に酸化鉄粒子を、生検の要領で局所注入する。患者の頭蓋を交流磁場印加装置にさらして、腫瘍組織内の鉄粒子を発熱させる。これによりがん組織を選択的に加温するものである。発熱体として磁性鉄を使用しているために、発熱効率が高く局所が高熱化し、そのために効率的ながん細胞の殺傷効果が得られる。この点において、いわゆる42℃を目標温度としたマイルドな温熱療法に比較して、高温を発生させる強力かつ局所的な温熱療法と呼ぶことができる。放射線療法との併用が行われており、極めて治療予後の悪い神経膠芽腫に対して強い延命効果が報告されている。化学療法の感受性の増強も期待されるはずだが、高熱にさらされて抗がん剤が変性してしまうため、行われていない。

神経膠芽腫は、脳原発性腫瘍の約1割を占め、中年以降の男性に多い。前頭葉および側頭葉に好発し、進展が早いと多くの症例では手術による根治が難しい。先進国だけで年間に数万人が発症されるとされるが、最も予後の悪い腫瘍の1つであり、遠隔転移が極めてまれにもかかわらず5年生存率は1割以下である。このような予後不良のがん種に対して、マグフォース社の温熱療法が高い治療効果を示すのは、決して不思議ではないが、現在では米国を中心として肝がんなどの一般的ながんに対する臨床試験が進んでいる。肝がんに対しては局所塞栓療法に鉄粒子を用いることにより肝細胞がんを高熱で死滅させるものであり、今後はすい臓がんも含めて幅広い難治性がんに応用が期待されている。

5. 磁性抗がん剤と温熱療法

鉄粒子を神経膠芽腫に注入して温熱療法が可能なら、磁性抗がん剤を使用したら、さらに治療効果が上がるはずである。鉄粒子自体には抗がん作用はないが、磁性抗がん剤には抗がん作用があるためである。さらに磁性抗がん剤の抗がん作用は、内因性の薬理活性そのものであるため、交流磁場印加によって発熱しても失活しない。鉄粒子に抗がん剤を加える場合だと、鉄粒子の発熱によって抗がん剤が失活してしまう。

局所投与ではなく、経静脈からの全身投与などでも、磁性抗がん剤は効果を発揮する。全身投与した磁性抗がん剤を、磁石でがん局所に集積すれば、薬剤濃度が圧倒的に高くなる。したがって少量の抗がん剤で治療効果を発揮できるため、副作用も軽減される。さらにMRIで映るため、局所の集積量だけでなく、肝臓や腎臓への集積も定量できる。したがって、治療効果の発現を待つことなく、投与したその日に投与量が適切であるのか、副作用の発現はどのくらいあるのかを推定することができる。つまり、抗がん剤の治療が、オーダーメイドとなる。このように、磁性という新しい特性を抗がん剤に加えるだけで、これまでは考えられなかった多数の薬物治療の可能性が見えてくる。

6. 磁性医薬品の開発

津波による節電規制にずいぶん悩まされたが、磁性抗がん剤の構造解析が理化学研究所のスプリング8を用いて行われた。この結果として、「磁性を生み出す構造

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

的なメカニズム」が明らかとなった。この構造を応用することにより、既存の医薬品化合物に磁性特性を付加することが考えられた。磁性特性を付加することによるメリットは、抗がん剤において大きい。すでに複数の医薬品が磁性化され、医薬品としての薬理活性を維持しながら磁性特性を持つようになった化合物が合成されている。このような化合物は磁石によって物理的に誘導させることが可能だけでなく、磁性によってMRIによる造影も可能である。このためMRIに映る薬剤として、その体内分布が可視化できるだけでなく、局所の集積量を定量することも可能である。現在の抗がん剤の投与量の決定は、半世紀も前に考案された、身長と体重を基にした体表面積に基づいている。年齢や性別、あるいは肝臓や腎臓の機能に基づくものではなく、身長体重に基づいて初期投与量が決定されている。また、がん組織への移行量に基づいた計算でもない。今後高齢者のがんが増え続けるわが国には、高齢者にも優しい抗がん剤治療が必要になってくるのではないだろうか。

おわりに

現在の中国は、かつての日本である。日本の高度成長期には、重厚長大産業をはじめとしてさまざまな企業に膨大な技術の蓄積が行われた。しかるにそのような技術は他業種に出ていくことはなく、その企業内で独自の進化を遂げてしまった。そのために、応用限界に達し、飽和的な技術となり、それ以上の付加価値を生み出すことがなくなった。これが日本の経済成長の停滞の原因の1つであると考えている。われわれがたまたま扱った第一原理解析は、重工業における機能材料研究において一般的な技術であり、日本の技術としては業界内では世界先端を行っている。皮肉なことにその先端性のゆえに、他業種に応用されることがなかったのである。われわれの開発は、そのようなガラバゴス技術の1つの応用例にすぎないと考えている。わが国の一般産業界には、第二、第三のガラバゴス技術が蓄積されており、優秀な研究者を含めて、応用されることを待っているのではないか。

応用を見つけ出すコツは、頭から応用を否定しないことである。医学と産業界のトップが、技術を見せあおうとまずは決めることである。医学者は、そんな応用は無理と決め込まないで、自分たちの研究をひたすら説明することが大事である。その際に、相手がどれだけわかっ

てくれなくても、一生懸命説明し続けること。産業界の技術者は、トップクラスの人材を選ばなくてはならない。その分野のトップの技術者を充てるべきである。そして、簡単な応用を考えてしまうのではなく、5年、10年の時間枠で開発を考えられるような人材を充てるべきである。そして何よりも大事なことは、科学常識のない医学研究者に対して腹を立てずに説明し続けることのできる根気の持ち主であることである。

われわれのような医学部と重工業の連携が引き金となり、1人でも多くの異分野の技術者が医学に興味をもつていただき、また医学者も産業界の技術に興味をもつていただき、通常なら考えられない異業種交流によって、新しい技術の転用が盛んとなり、21世紀に新しい日本の経済技術の成長の引き金となることを願っている。

参考文献

- 1) Onda T et al. : *J. Biol. Chem.*, 276 : 47785-47793, 2001
- 2) Eguchi H and Ishikawa Y. : *Lett. Drug Des. Discov.*, 4 : 434-441, 2007

YOKOHAMA

横浜

情報は
こちらへ

●報道部 ☎045(227)0140
☎045(227)0153

磁石の力応用試みる

がん治療

石川義弘教授は、がん細胞に直接集積し、しかも少量で治療効果を発揮する副作用の少ない抗がん剤による治療法の開発に取り組んでいる。

抗がん治療は、手術、放射線治療と並び「がん治療の3本柱」といわれている。手術と違い体にメスを入れることは少ないが、石川教授は「一方で副作用が強く問題も多い」と指摘する。

「例えば、抗がん剤は投与すると体全体に運ばれるため、がん細胞だけでなく正常な細胞も攻撃してしまふ。また、抗がん剤の投与量は患者の身長と体重だけ

で決められていて、年齢や、がんにとだけ抗がん剤が運ばれるかは関係ない」

こうした課題を解決するため、石川教授は「磁性(磁石にくっつく反応)という物理学的な性質に着眼した。物理学的において、炭素や金属の中で磁性を有するものがある」というのは常識。しかし、医学への応用

されれば、少量の投与で高い

治療効果を発揮することが「できる」

磁石はMRI(磁気共鳴画像)に与る性質がある。この性質を活用すれば、投与した抗がん剤がどの程度

がんが集まっているかをMRIで確認することができ、投与量の調節も可能となる。現在、磁性を適応しやすい臓器(胸部、口腔、手足、皮膚など)をターゲットにして、病態に見合った誘導技術を開発に取り組んでいる。

(医学部研究科循環制御医学) 岡田博樹

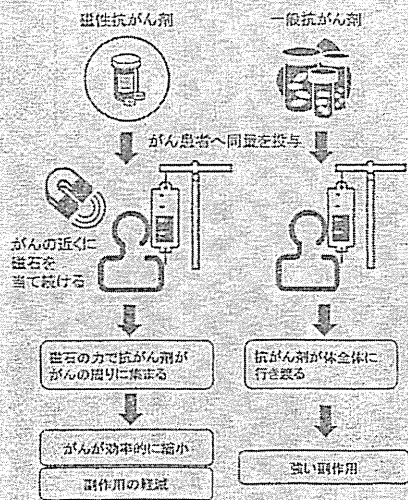
薬治療への医学

市大先端研究

3



石川 義弘 教授



IHI : Patent Issued for Drug, Drug Guidance System, Magnetic Detection System, and Drug Design Method

04/16/2014 | 08:13pm US/Eastern

Recommend:



0

By a News Reporter-Staff News Editor at Biotech Week -- IHI Corporation (JP) has been issued patent number 8691261, according to news reporting originating out of Alexandria, Virginia, by NewsRx editors (see also [IHI Corporation](#)).

The patent's inventors are Eguchi, Haruki (Tokyo, JP); Ishikawa, Yoshihiro (Tokyo, JP).

This patent was filed on July 18, 2012 and was published online on April 8, 2014.

From the background information supplied by the inventors, news correspondents obtained the following quote: "Generally, drugs administered to the living body reach target sites and cause therapeutic effects by exerting pharmacological effects at the localized target sites. However, there will not be a cure if drugs reach tissues other than the target sites (that is, normal tissues). Consequently, how to guide drugs to the target sites efficiently is important in terms of therapeutic strategy. Such a technology for guiding drugs to the target sites is called drug delivery and research and development thereof have been actively carried out in recent years. These drug delivery methods have at least two merits. One is that a sufficiently high drug concentration is obtained in affected tissues. This is advantageous because pharmacological effects are achieved only when the drug concentration in the target site is higher than a certain value, and therapeutic effects can not be expected when the concentration is low. Second is that the drug delivery methods guide drugs to affected tissues only and do not guide drugs to normal tissues unnecessarily. Side effects can thereby be suppressed.

"Such drug delivery methods exert their effects most in cancer treatments using anticancer agents. Since most anticancer agents suppress cell growth of cancer cells which are actively dividing, they also suppress cell growth in normal tissues where cells are actively dividing such as, for example, bone marrow, hair-roots, or gastrointestinal mucosa. On this account, side effects such as anemia, hair loss, and vomiting appear in cancer patients who have received administration of anticancer agents. Dosage has to be restricted since these side effects would be heavy burdens on patients and thus, there is a problem in that pharmacological effects of anticancer agents cannot be obtained sufficiently. Furthermore, there is a concern of patients dying due to the side effects in worst cases. Accordingly, it is hoped that cancer treatments can be carried out efficiently while suppressing the side effects by guiding the anticancer agents until they reach cancer cells with drug delivery methods and allowing the agents to exert their pharmacological effects on cancer cells, specifically.

"Apart from anticancer agents, for example, application of the drug delivery methods to agents for treating male erectile dysfunction is considered. There are examples of significant systemic hypotension resulting in deaths caused by the use of agents for treating male erectile dysfunction when combined with nitro preparations and thus, it is a problem particularly for males of middle and old age with heart disease. This is because the agents for treating erectile dysfunction do not necessarily concentrate at the target site, act on systemic blood vessels, and thereby increase vasodilation effects of nitro preparations. Accordingly, it is considered that the side effects resulting from the combined use with nitro preparations can be suppressed by guiding the agents for treating male erectile dysfunction until they reach the target site with drug delivery methods and allowing the agents to exert their pharmacological effects on the target site specifically.

"As a specific method of drug delivery methods, for example, guidance to the target site using supports (carriers) is being studied and this method is to load drugs onto supports that tend to concentrate in the target site and thereby make the supports transport the drugs to the target site. As supports, use of various types of antibodies, microspheres, or magnetic bodies has been discussed. Among them, magnetic bodies are those that are regarded as particularly hopeful and a method to attach the supports, which are magnetic bodies, to the drugs and make them accumulate in the target site by means of a magnetic field has been examined (for example, refer to the following Patent Document 1). Since this guiding method is easy and simple and makes treatment which targets the target site possible, it is considered to be an effective method especially for anticancer agents with high cytotoxicity. Patent Document 1: Japanese Laid-Open Patent Application No. 2001-10978"

Supplementing the background information on this patent, NewsRx reporters also obtained the inventors' summary information for this patent: "However, when the supports, which are magnetic bodies, are used as carriers as described above, difficulties in oral administration, the large size of carrier molecules in general, or technical problems in bond strength and affinity with the drug molecules have been pointed out and thus, practical application has been difficult.

"The present invention addresses the abovementioned problems, with an object of realizing a drug delivery system which is capable of solving conventional technical problems and which is easy to put into practical application.

"In order to achieve the above object according to a first aspect of the present invention relating to a drug, the drug is composed of an organic or inorganic compound, and is made magnetic by modification of side chains and/or crosslinking between side chains.

"According to a second aspect of the present invention relating to a drug, the organic compound in the first aspect is forskolin.

"Moreover, as a third aspect of the present invention relating to a drug according to the first aspect, the organic compound is a composition effective in the treatment of male erectile dysfunction.

"Moreover, as a fourth aspect of the present invention relating to a drug according to the first aspect, the inorganic compound is a metal complex.

"Moreover, as a fifth aspect of the present invention relating to a drug according to the fourth aspect, the metal complex is a cis geometric isomer with anticancer properties.

"Moreover, as a sixth aspect of the present invention relating to a drug according to the fifth aspect, the cis geometric isomer is cisplatin.

"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a drug guidance system, a drug of any one of the above first to sixth aspects administered to a body is guided to a predetermined target site using the magnetism of the drug.

"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a magnetic detection system, by detecting magnetism of a drug of any one of the above first to sixth aspects administered in a body, the dynamics of the drug are detected.

"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a drug design method, a molecular model having modified side chains and/or crosslinked side chains is set with respect to an organic or inorganic compound used as a drug; whether or not the molecular model is magnetic is determined from a spin-charge density distribution obtained by a numerical calculation for the molecular model; and then the drug is designed based on the molecular model that has been determined to be magnetic.

"Moreover, as a second aspect of the present invention relating to a drug design method according to the first aspect, whether the molecular model is ferromagnetic or ferrimagnetic is determined based on the spin-charge density distribution.

"Moreover, as a third aspect of the present invention relating to a drug design method according to in the first aspect, the magnetic strength of the molecular model is determined based on the spin-charge density distribution.

"According to the present invention, since drugs themselves will be magnetic, it is possible to guide the drugs to the target sites in the body by use of magnetism of the drugs themselves without using supports made from magnetic bodies as in the conventional cases. As a result, conventional problems such as difficulties in oral administration, the large size of carrier molecules in general, or technical problems in bond strength and affinity with the drug molecules can be resolved. Furthermore, it is possible to realize a drug delivery system which is easy to put into practical application."

For the URL and additional information on this patent, see: Eguchi, Haruki; Ishikawa, Yoshihiro. Drug, Drug Guidance System, Magnetic Detection System, and Drug Design Method. U.S. Patent Number 8691261, filed July 18, 2012, and published online on April 8, 2014. Patent URL: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=86&u=%2Fnetahtml%2FFPTO%2Fsearch-bool.html&r=4261&f=G&l=50&co1=AND&d=PTXT&s1=20140408.PD.&OS=ISD/20140408&RS=ISD/20140408>

Keywords for this news article include: Cancer, Therapy, Oncology, Pharmacology, IHI Corporation, Drug Development, Drug Delivery Systems.

Our reports deliver fact-based news of research and discoveries from around the world.
Copyright 2014, NewsRx LLC

(c) 2014 Biotech Week via NewsRx.com

トランスレーショナルリサーチを支援する


遺伝子医学 MOOK 24

Gene & Medicine

最新生理活性脂質研究

—実験手法, 基礎的知識とその応用—

別刷

 メディカルドゥ

11. 大動脈瘤の進展と PGE₂

横山詩子・石川義弘

大動脈瘤は動脈硬化性疾患の重篤な合併症であり、近年、高齢者の増加に伴い患者数が増加している。大動脈瘤は血管壁内の炎症と弾性線維をはじめとした細胞外基質の分解を特徴とする進行性の致死性疾患である。しかしながら、現在では外科的治療が主流であり、進行を抑制する薬物治療は存在しない。大動脈瘤の病変組織ではプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が多く産生されることが知られている。本稿では、PGE₂ とその受容体シグナルが大動脈瘤の進行に寄与するメカニズムと、PGE₂ 受容体拮抗薬がその進行を抑制する可能性について、われわれの知見を交えて概説する。

はじめに

プロスタグランジン E₂ (PGE₂) は、生体膜の構成成分であるアラキドン酸を基質として産生される代表的な脂質メディエーターであり、心血管系の様々な病態に伴い産生が亢進し、心血管系での作用が注目されている。大動脈瘤では PGE₂ の産生が亢進していることが知られており、大動脈瘤の進行・増悪に寄与している可能性が高い。大動脈瘤における PGE₂ とその受容体シグナルの役割と、その受容体を標的とした治療薬の開発の可能性について、われわれの知見を交えて紹介する。

I. 大動脈瘤について

1. 大動脈瘤の疫学と治療

大動脈瘤は加齢とともに罹患率が上昇し、エコーによるスクリーニングでは60歳以上の男性では人口の4~5%が3cm以上の大動脈瘤を有していたと報告されている¹²⁾。また、大動脈瘤は進行性の疾患であり、大動脈瘤径は平均して年間2mm

程度拡大するとされる³⁾。大動脈瘤の径が55mmを超えると破裂のリスクが高まるため、これらの患者では人工血管置換術または自己拡張性スプリング(ステント)に人工血管(グラフト)を縫着したステントグラフトの留置が行われている。しかしながら、大動脈瘤の進行を抑制する根本的な薬物治療は現在存在しない。

大動脈瘤は無症状のうちに経過し突然破裂に至るが、破裂後の救命は極めて困難なうえ根本的治療が存在しないなど、医学上の大きな問題点となっている。日本血管外科学会の2010年度全国集計では、腹部大動脈瘤の手術8610例のうち、破裂症例の手術死亡は16.6%で、非破裂例の0.60%に比較して極めて高率である。10年間の経過で、約30%の患者は破裂または手術を経験すると報告されている³⁾。

2. 大動脈瘤の病態と進行のメカニズム

大動脈瘤は、血管弾性線維を主体とする細胞外基質が減少するために血管壁が脆くなり、血圧負荷のため血管が拡大してゆくことで増悪する。マ

key words

プロスタグランジン E₂ (PGE₂)、EP4、大動脈瘤、弾性線維、細胞外基質、平滑筋細胞、マトリクスメタロプロテアーゼ (MMP)、インターロイキン6 (IL-6)、ApoE 欠損マウス

クローファージやリンパ球を主体とする炎症細胞が血管壁に浸潤し、炎症を持続させることでマトリクスメタロプロテアーゼ (MMP) ⁹⁸⁾ の活性が上昇し、細胞外基質の断裂や減少が起こる⁹⁹⁾。特にインターロイキン 6 (IL-6), IL-1 β , 単球走化活性因子 (MCP-1) などが炎症性メディエーターとして働くことが知られており⁹⁶⁾、主に MMP-2 と MMP-9 が弾性線維などの細胞外基質の分解に関与する⁹⁷⁾。

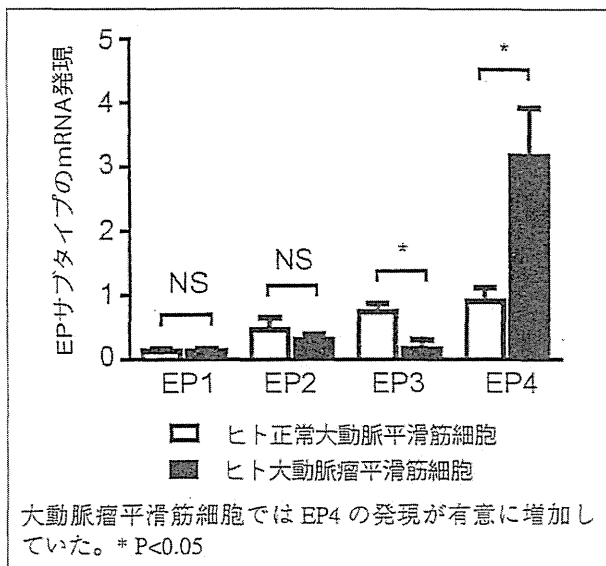
PGE₂ は、大動脈瘤で産生が亢進していることが知られている⁹⁸⁾。PGE₂ の産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の欠損マウスや、COX-2 抑制薬を用いた検討により⁹⁹⁾、COX-2 の抑制が大動脈瘤を抑制すると報告されている。このことから、PGE₂ が大動脈瘤の病態の進行に大きく関与していると考えられる。

II. PGE₂ と大動脈瘤

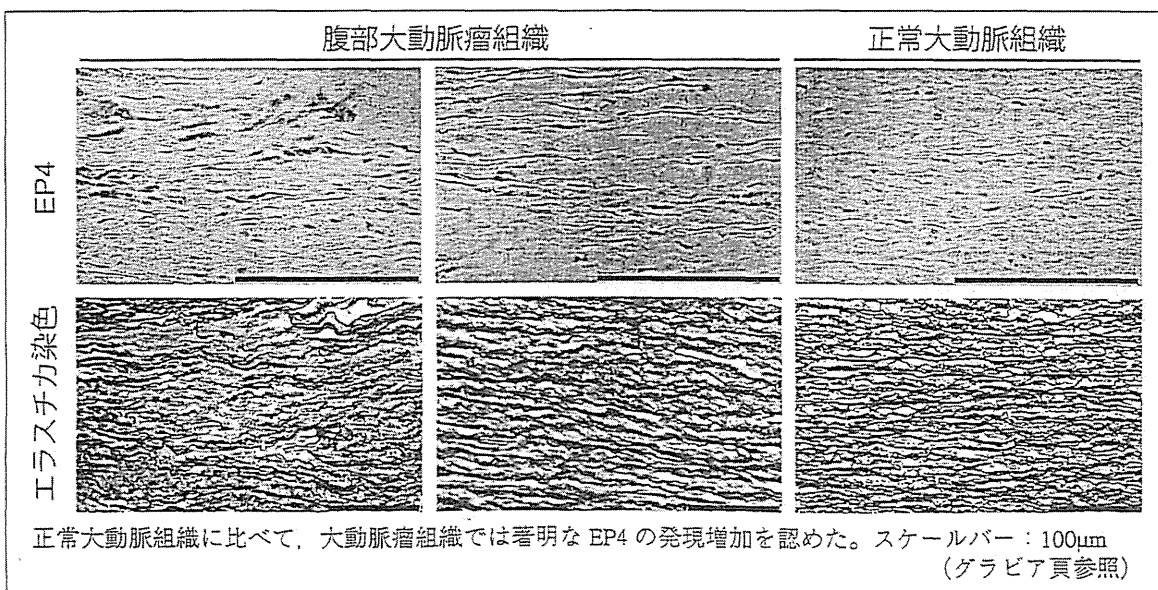
1. PGE₂ 受容体の発現

前述のように、PGE₂ が大動脈瘤の進行に関与している可能性が過去の報告から示されていたことから、われわれは PGE₂ 受容体である EP1 ~ 4 についてヒト大動脈瘤組織での発現を検討した。正常大動脈に比べて、大動脈瘤部位の平滑筋細胞には EP4 が多く発現することを見出した (図①)¹⁰⁾。また EP4 の発現分布は血管弾性線維の破壊がみられる部位と一致しており (図②)、EP4 の発現強度と弾性線維形成の程度には有意な負の相関があることが 8 名の腹部大動脈瘤患者の組織から示された (表①)。大動脈瘤組織中のマクロファージが EP4 を多く発現することは知られていたが¹²⁾、血管組織の大半を占める平滑筋細胞でも大動脈瘤で EP4 が過剰に発現することが明らかとなった。

図① ヒト大動脈瘤組織からの初代平滑筋培養細胞における PGE₂ 受容体 EP1 ~ 4 の mRNA の発現 (文献 11 より)



図② ヒト正常大動脈と大動脈瘤組織における弾性線維形成と EP4 の発現 (文献 11 より)

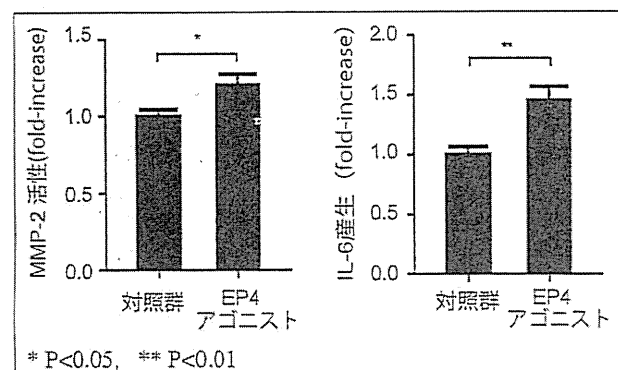


表① ヒト大動脈瘤組織における弾性線維と EP4 発現の相関 (文献 11 より)

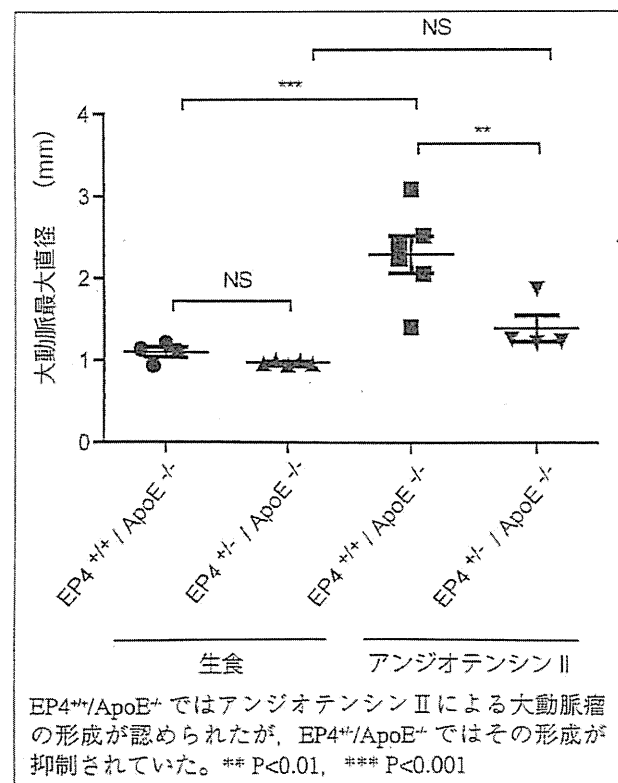
症例	年齢	性別	r	サンプル数	P値
1	76	M	-0.8000	25	<0.0001***
2	80	M	-0.4607	29	0.011*
3	70	M	-0.5454	39	0.0003***
4	76	M	-0.7571	60	<0.0001***
5	76	M	-0.5386	35	0.0008***
6	70	M	-0.4333	30	0.0168*
7	89	F	-0.52	44	0.0003***
8	63	M	-0.5645	41	0.0001***

8 例すべてにおいて有意な相関を認めた。r: correlation coefficient, * P<0.05, *** P<0.001

図③ ヒト大動脈瘤組織を EP4 アゴニストで刺激したときの MMP-2 活性と IL-6 の有意な増加 (文献 11 より改変)



図④ マウス大動脈瘤モデルを用いての EP4 の役割の検討 (文献 11 より)



EP4^{+/-}/ApoE^{-/-}ではアンジオテンシン II による大動脈瘤の形成が認められたが、EP4^{+/-}/ApoE^{-/-}ではその形成が抑制されていた。*** P<0.01, **** P<0.001

2. EP4 の大動脈瘤における役割

(1) EP4 シグナルの平滑筋細胞での役割

弾性線維の分解に関与する MMP-2 と MMP-9 のうち、平滑筋細胞では特に MMP-2 の活性上昇が大動脈瘤の進行に寄与する¹³⁾。ヒト大動脈瘤組織の器官培養と、大動脈瘤からの初代平滑筋培養細胞で、EP4 シグナルが MMP-2 の活性と IL-6 産生に及ぼす影響をザイモグラフィと ELISA を用いて検討した。その結果、EP4 アゴニスト刺激 (ONO-AE1-329) により MMP-2 活性と IL-6 産生が増加した (図③)¹³⁾。

(2) 大動脈瘤動物モデルにおける EP4 シグナル

EP4 シグナルが大動脈瘤の増悪に関与している可能性が示されたことより、2 種類のマウス大動脈瘤モデルを用いて EP4 の役割をさらに検討した。EP4 ヘテロ欠損マウスではカルシウムクロライドによる大動脈瘤形成が 73% 抑制され、EP4 と ApoE のダブル欠損マウス (EP4^{+/-}/ApoE^{-/-}) でアンジオテンシン II による大動脈瘤の形成が 76% 抑制された (図④)¹³⁾。

Ⅲ. EP 受容体を標的とした大動脈瘤治療の可能性

1. 動物モデルでの検証

前述の結果を受けて、われわれは動物モデルで EP4 アンタゴニストが大動脈瘤の進行を抑制できるかどうかを検討するため、ApoE 欠損マウス¹⁴⁾ (ApoE^{-/-}) にアンジオテンシン II を投与して大動脈瘤を作製し、EP4 アンタゴニスト (ONO-AE3-208) の経口投与 (1 日 1 回) による治療効果を判定した。EP4 アンタゴニスト (ONO-AE3-208) の Ki 値の濃度に近い 0.01 ~ 0.5mg/kg/ 日の投与で 45 ~ 87% の有意な大動脈瘤の抑制が認められ (図⑤)、また組織学的検討でも弾性線維の分解が抑制されていた。この大動脈組織では、EP4 アンタゴニストにより MMP-2 活性も有意に抑制された¹³⁾。EP4 アンタゴニストの大動脈瘤に対する同様の抑制効果は、その後、他のグループによっても示された¹⁴⁾。

2. ヒト大動脈瘤組織での検証

マウスでの EP4 アンタゴニストの効果をさらにヒト大動脈瘤組織で検討したところ、MMP-2 活

図5 EP4 アンタゴニストによる大動脈瘤の進行抑制 (文献 11 より)

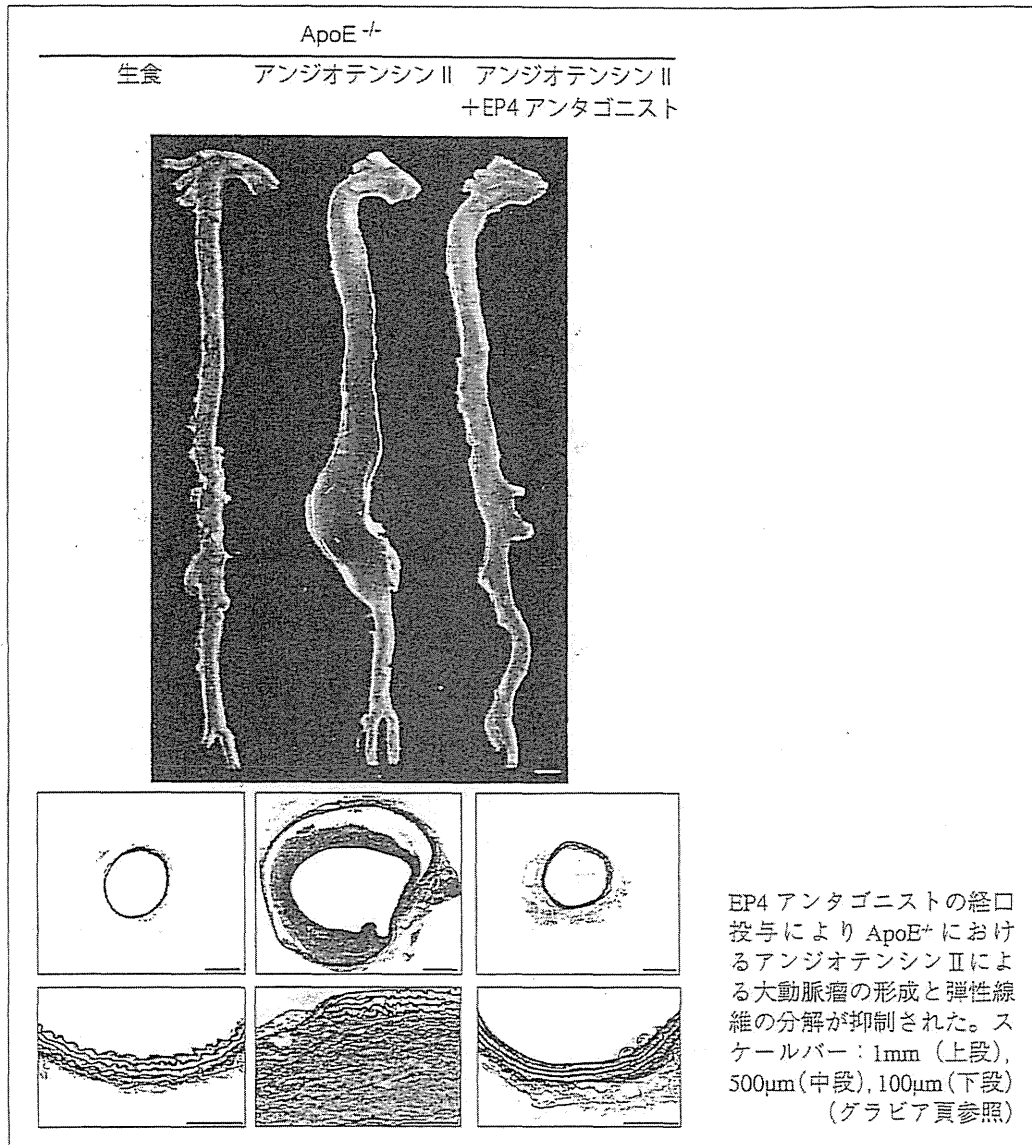
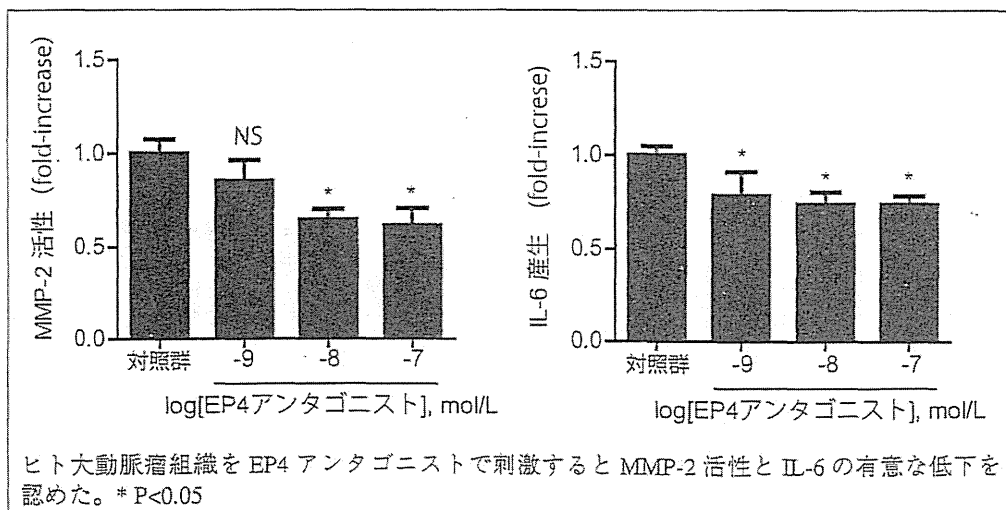


図6 ヒト大動脈瘤組織での EP4 アンタゴニストの効果の検討 (文献 11 より)



性とIL-6産生を有意に抑制した(図6)。マクロファージに発現するEP4はMCP-1の産生を抑制するため、EP4アンタゴニストはMCP-1を増加させ大動脈瘤を増悪させる可能性も示されているが¹⁵⁾、われわれのヒト大動脈瘤組織の器官培養の実験では、EP4アンタゴニストはMCP-1の産生を増加させなかった¹⁴⁾。

おわりに

PGE₂が大動脈瘤の進展に寄与していることは知られていたが、COX-2の抑制薬は心血管系イベントを増加させたことより治療薬としての使用

は困難と考えられている。受容体特異的な治療薬EP4アンタゴニストは、ヒト大動脈瘤検体を用いた実験、異なる大動脈瘤モデルマウスの検討などにより、大動脈瘤の進行抑制薬または治療薬として有効である可能性が示唆された。EP4アンタゴニストが、現在根本的治療が存在しない大動脈瘤における新規の薬物治療となることが期待される。

謝辞

本研究に際し、成宮 周教授(京都大学)、杉本幸彦教授(熊本大学)にはEP4欠損マウスの提供と多大な助言をいただき、また小野薬品工業株式会社よりEP4アゴニスト、アンタゴニストの提供をいただき、ここに深謝いたします。

用語解説

1. マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP): 弾性線維やコラーゲン、プロテオグリカンなどの細胞外基質(マトリクス)の分解を行うタンパク質分解酵素。活性中心に金属イオンが配座しているためメタロプロテアーゼと呼ばれる。
2. ApoE欠損マウス: アポリポプロテインEは、高密度リポタンパク質(HDL)とカイロミクロン(CM)、低密度リポタンパク質(LDL)などとの間で受け渡しと再利用が行われるタンパク質であり、その欠損マウスは動脈硬化モデルとして広く利用されている。

参考文献

- 1) Collin J, Araujo L, et al : Lancet 2, 613-615, 1988.
- 2) Scott RA, Ashton HA, et al : Br J Surg 78, 1122-1125, 1991.
- 3) Biancari F, Mosorin M, et al : Am J Surg 183, 53-55, 2002.
- 4) Freestone T, Turner RJ, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 15, 1145-1151, 1995.
- 5) Walton LJ, Franklin IJ, et al : Circulation 100, 48-54, 1999.
- 6) Treska V, Kocova J, et al : Cytokines Cell Mol Ther 7, 91-97, 2002.
- 7) Guo DC, Papke CL, et al : Ann N Y Acad Sci 1085, 339-352, 2006.
- 8) Holmes DR, Wester W, et al : J Vasc Surg 25, 810-815, 1997.
- 9) King VL, Trivedi DB, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 26, 1137-1143, 2006.
- 10) Gitlin JM, Trivedi DB, et al : Cardiovasc Res 73, 227-236, 2007.
- 11) Yokoyama U, Ishiwata R, et al : PLoS One 7, e36724, 2012.
- 12) Bayston T, Ramessur S, et al : J Vasc Surg 38, 354-359, 2003.
- 13) Longo GM, Xiong W, et al : J Clin Invest 110, 625-632, 2002.
- 14) Cao RY, St Amand T, et al : Am J Pathol 181, 313-321, 2012.
- 15) Tang EH, Shvartz E, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 31, 261-269, 2011.

参考ホームページ

- ・大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2011年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_d.pdf

横山詩子

- 1994年 岡山大学医学部卒業
- 1996年 横浜市立大学医学部小児科入局
- 2005年 カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学教室留学
- 2008年 横浜市立大学医学部循環制御医学助教
- 2011年 同講師

心血管におけるリモデリング、細胞外基質の役割について興味をもっている。

総説：磁気と医療のこれから

竹村 泰司

横浜国立大学

 磁気, 低侵襲診断治療, がん温熱治療, 磁性材料, 磁性ナノ粒子

1. なぜ磁気か

磁気と医療から、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) を連想する方が多いかもしれない。核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) を利用するこの画像構成法は、Paul Christian Lauterbur 氏と Peter Mansfield 氏が見いだしたものであり、2003年のノーベル生理学・医学賞の対象となった。装置の外観が似ていて、原理の異なるものにコンピュータ断層撮影法 (Computed Tomography: CT) がある。これは、人体を透過する X 線強度で画像を構成するものである。MRI の特徴は、被曝がないこと (診断法、装置名として NMR の nuclear, 核を使わないことが多いのも、その誤解を解くため) や、頭蓋骨、骨盤などの周辺部でも骨の影響を受けにくい撮像が可能なことである⁽¹⁾⁽²⁾。

MRI が好例であるが、磁界は人体を透過する (後述のように高周波のとき損失がある)。磁界を利用すれば比較的大きなエネルギー密度で体内にエネルギーを送り込むことが可能であり、発熱、輸送、給電など、医療に適用可能な現象や技術が検討されている。本特集は、磁気を利用する治療として、がん温熱治療 (ハイパーサーミア)、薬剤送達 (ドラッグ・デリバリー・システム)、抗がん剤の薬効増強、磁気駆動体内ロボット、体内エネルギー伝送に焦点を当て、最新の研究動向と将来展望を紹介する企画である。

2. 体にやさしい医療と電気工学

本誌においても伊関、村垣 (東京女子医科大学) により紹介された手術支援システムからは、限りある医師・看護師の行動範囲を先端機器が補うことの重要性が理解できる⁽³⁾。同稿は、「なぜ、医療安全・先端医療機器開発への真摯な努力が必要なのか」という命題で始まるが、学際的研究の必要性が示されているなか、さらに工学を安心、安全な医療に活かす時がきたといえよう。超音波、MRI などの診断装置に加え、導入が進んでいる内視鏡手術ロボットなど、医療現場で実用される技術には、電気工学の多種多様な要素技術が活用されている。これからは、体にやさ

しい、新しい治療方法が望まれている。ここでは“低侵襲性”と“磁気”をキーワードとした新しい治療法の例として、がん温熱治療⁽⁴⁾⁽⁵⁾を取り上げる。

詳細は次稿に譲るが、がん温熱治療への電気工学からのアプローチ、特に交流磁界中で加温させる発熱体 (インプラント) の研究は、我が国が先導してきた。東北大学の松木らは 1980 年代から、キュリー温度で温度制御可能なフェライト材料を用いて、発熱素子の研究を先駆けた⁽⁶⁾。1996 年には名古屋大学の藤内 (現横浜市立大学) らが、FePt 針を使った舌がんの治療を報告した⁽⁷⁾。他方、小塚 (東海大学) は、材料で生じるヒステリシス損失やジュール熱等のバルク的な性質ではなく、回路で生じる発熱を利用することを発案した⁽⁸⁾。筆者らは、MRI が発生させる高周波磁界 (RF 波) を励磁源とする温熱治療を提案し、病院に設置されている臨床 1.5T 型 MRI で小型共振回路が加温されることを検証した⁽⁹⁾。また、フェライトコアを用いることにより小型化に成功し、18G 注射針で体内挿入できることを示した⁽¹⁰⁾。図 1 では回路構造が分かるようにあえてコイルとコンデンサ間の配線が見えるようにしている。

がん温熱治療の特徴は、外科手術、化学療法 (抗がん剤)、放射線療法といった治療法での傷跡、副作用などの患者負担が軽微なことである。発熱体を腫瘍部に埋め込み、外部磁界で加熱する方法では、正常組織への影響を抑制し、腫瘍部を局所的に加温することが可能である。さらに発熱体が小型 (小径) であれば、カテーテルや注射針で腫瘍部に搬送できる。すなわち、素子の患部搬送およびエ

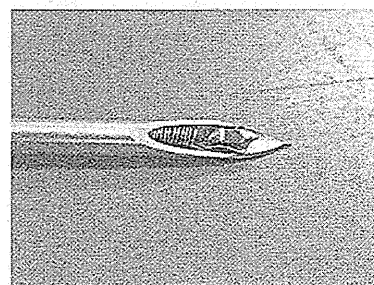


図 1 18G 注射針 (外径 1.2mm / 内径 0.95mm) で体内輸送可能ながん温熱治療用発熱素子 (小型共振回路)

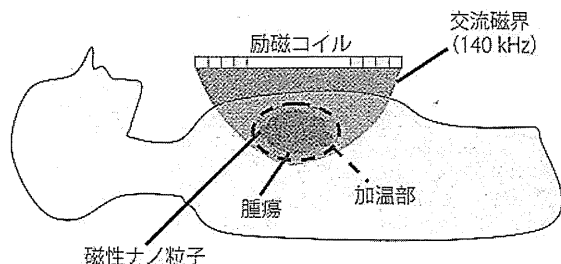


図2 磁気温熱治療における磁界印加⁽¹²⁾



図3 ダブルパンケーキ型コイル⁽¹²⁾

磁性ナノ粒子や磁界方向に無依存な発熱体においても、ある程度の強度の高周波磁界を人体サイズで発生させることは容易ではない。人体を周囲から取める大型コイルはインピーダンスが大きくなり、回路の負荷整合、コイル線の表皮効果対策などを講じて、大容量・大型電源が必要である。図2は体上部のパンケーキ型コイルにより腫瘍部の磁性ナノ粒子を加温するイメージである。コイルから離れるに従い、磁界強度は、空間分布や渦電流損により弱くなってしまふ。図3は上下に配置するものであり、うさぎを用いた実験において、70℃以上の加温を実現したことが山田ら（金沢大学）により報告されている⁽¹²⁾。

3. おわりに

がん温熱治療を例に、磁気がいかに今後の医療、特に体にやさしい医療に貢献していくかを紹介した。今後の展望をもってまとめたい。磁性ナノ粒子に抗体や抗がん剤を結合させることにより、がん細胞に選択的に作用させることや、温熱治療と化学療法の併用治療を可能にして、抗がん剤の投与量を減らし、副作用を軽減させることも期待される。抗がん剤投与時に磁界を印加すると薬剤作用増強が期待されるとの報告もある⁽¹³⁾。磁気刺激は、リハビリテーションや疲労回復治療への有効性などから研究が進められている⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。

センサや携帯端末、ネットワークを活用したヘルスケア製品は、体調管理から在宅での診断へその機能が展開するであろう。次稿以降で紹介される磁気を用いた新しい治療技術から見えてくるのは、在宅医療かもしれない。薬を飲んで、自宅で小型コイルにより患部に磁界を当てるようなイメージであろうか。

エネルギー供給とも、低侵襲な治療となる。

一方で、発熱体を用いたがん温熱治療には課題も残されている。そのうちのひとつに励磁装置の設計がある。交流磁界を磁性体に効果的に作用させるためには、棒状（反磁界のためにアスペクト比の大きいもの）の試料に対して長手方向に外部から印加するのがよい。棒状もしくは針状であることは体内搬送においても好都合であるが、体内に置いた発熱体の長手方向に印加磁界の方向をそろえなくてはならない。複数の発熱体を用いる場合は多方向励磁が有効であろう⁽¹¹⁾。

文 献

(1) 電気学会放射線の医療応用と計測技術調査専門委員会編：先端放射医療技術と計測，コロナ社（2001）
 (2) 電気学会高周波電磁界の生体効果に関する計測技術調査専門委員会編：電磁界の生体効果と計測，コロナ社（1995）
 (3) 伊関洋，村垣善浩：「総論：センサ技術と医療情報誘導手術室（Smart Cyber Operating Theater：SCOT）」，電学誌，Vol.132，No.7，pp.409-412（2012）
 (4) 日本ハイパーサーミア学会編：ハイパーサーミア がん温熱療法ガイドブック，毎日健康サロン（2008）
 (5) 日本ハイパーサーミア学会監修，平岡貞寛，田中良明編集：全訂ハイパーサーミアマニュアル 効果的な癌温熱療法を実施するために，医療科学社（1999）
 (6) H. Matsuki, K. Murakami, and H. Niizuma: "Soft heating—A new method of heating using temperature-sensitive magnetic materials", IEEE Trans Magn., Vol.18, pp.1788-1790 (1982)
 (7) I. Tohnai, Y. Goto, Y. Hayashi, M. Ueda, T. Kobayashi, and M. Matsui: "Preoperative thermochemotherapy of oral cancer using magnetic induction hyperthermia (Implant Heating System: IHS)", Int. J. Hyperthermia, Vol.12, pp.37-47 (1996)
 (8) Y. Kotsuka, K. Orii, H. Kojima, K. Kamogawa, and M. Tanaka: "New wireless thermometer for RF and microwave thermal therapy using an MMIC in an Si BJT VCO type", IEEE Trans. Microw. Theory Tech., Vol.47, pp.2630-2635 (1999)

(9) M. Morita, T. Inoue, T. Yamada, Y. Takemura, T. Niwa, and T. Inoue: "Resonant Circuits for Hyperthermia Excited by RF Magnetic Field of MRI", IEEE Trans. Magn., Vol.41, pp.3673-3675 (2005)
 (10) K. Watabe, K. Kumagai, R. Matsumura, T. Yamada, T. Sato and Y. Takemura: "Hyperthermia implant consisting of resonant circuit delivered to tumor through 18 G needle", IEEE Trans. Magn., Vol.10, pp.2887-2889 (2011)
 (11) 降矢，田倉，佐藤，松木，佐藤，家名田：「多方向磁界を発生させる機能的ハイパーサーミア用コイル構成に関する検討」，J. Magn. Soc. Jpn. 34, pp. 165-168 (2010)
 (12) 電気学会磁気応用による医療へのシーズ技術調査専門委員会編：「磁気の医療応用研究の動向」，電学技報，No.1260，p.29 (2012)
 (13) M. Kakikawa, T. Fujihata, M. Iwahara, and S. Yamada: "Enhanced potency of anticancer drug Bleomycin by ELF magnetic fields", J. Jpn. Soc. Appl. Electromagn. Mecha, Vol.17, pp.83-86 (2009)
 (14) S. Ueno: "Localized stimulation of the human brain and spinal cord by a pair of opposing pulsed magnetic fields", J. Appl. Phys. Vol.67, pp.5838-5840 (1990)
 (15) (12) の pp.6-8.



竹村 泰司

たけむら・やすし（正員）

1993年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了。同年横浜国立大学に着任。2007年同大学院工学研究院・教授。

