

- 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. 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、磁気検出装置および
薬の設計方法、
2008-280773(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
特許査定判決)、【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、
【日本特許登録済】特許 5461968 号
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、
【ロシア特許登録済】2495045
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、

- 【日本特許登録】特許 5513405 号 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品、
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)、
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、
【日本特許登録】特許 5554408 号
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、
【日本特許登録】特許 5533960 号
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)
77. 新規抗がん剤解毒剤、
2013-537462(2013/11/27)、
江口晴樹、石川義弘
78. 自己磁性金属サレン錯体化合物からなる水分散粒子およびその製造方法、
2013-537456(2013/02/04)、
江口晴樹、石川義弘
79. 新規な金属サレン、
2014-017416(2014/02/04)、
江口晴樹、石川義弘
80. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及び薬の設計方法、
2013-253116(2013/12/21)、
江口晴樹、石川義弘
81. 鉄サレン錯体、
2014-006299(2014/01/17)、
江口晴樹、石川義弘
82. 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、
2014-046808(2014/03/11)、
江口晴樹、石川義弘
83. 薬、薬の誘導装置、磁気検出装置及び薬の設計方法、
201210279332.3(中国出願特許)
(2013/10/17)、
江口晴樹、石川義弘
84. 金属サレン錯体誘導体、
2012142654(ロシア出願特許)
(2014/03/05)、
江口晴樹、石川義弘
85. 金属サレン錯体誘導体、
2013-0029399(米国出願特許)
(2014/03/19)、
江口晴樹、石川義弘
86. 金属サレン錯体化合物、201180068119.7
(中国出願特許)(2013/11/19)、
江口晴樹、石川義弘
87. 金属サレン錯体化合物、
11850943.9(ヨーロッパ出願特許)
(2013/10/03)、
江口晴樹、石川義弘
88. 金属サレン錯体化合物、
2304/KOLNP/2013
(インド出願特許)(2013/12/12)、
江口晴樹、石川義弘
89. 金属サレン錯体化合物、
2013133683(ロシア出願特許)、
江口晴樹、石川義弘
90. 金属サレン錯体化合物、
201305552-0(シンガポール出

- 願) (2013/12/24)、
江口晴樹、石川義弘
91. 金属サレン錯体化合物、
201280018348.2(中国出願)、
江口晴樹、石川義弘
92. 金属サレン錯体化合物、
127475986(ヨーロッパ出願)
(2013/11/25)、
江口晴樹、石川義弘
93. 金属サレン錯体化合物、
6416/CHENP/2013(インド出
願) (2013/12/12)、
江口晴樹、石川義弘
94. 金属サレン錯体化合物、
20130692-4(シンガポール出
願) (2013/12/24)、
江口晴樹、石川義弘
95. 金属サレン錯体化合物、
13/985, 633 (米国出願)
(2013/10/17)、
江口晴樹、石川義弘
96. 金属サレン錯体化合物、
12800466.0(ヨーロッパ出願)
(2014/02/19)、
江口晴樹、石川義弘
97. 金属サレン錯体化合物、
10768/DELNP/2013(インド出
願) (2014/03/05)、
98. 金属サレン錯体化合物、
2013156414(ロシア出願) (2014/02/28)、
江口晴樹、石川義弘
99. 金属サレン錯体化合物、201309249-9(シ
ンガポール出願) (2014/02/21)、
江口晴樹、石川義弘
100. 金属サレン錯体化合物、
14/126, 205(米国出願) (2014/02/19)、
江口晴樹、石川義弘
101. 金属サレン錯体化合物、
128184371(ヨーロッパ出願)
(2014/06/18)、
江口晴樹、石川義弘
102. 金属サレン錯体化合物、
14/234, 801(米国出願) (2014/06/17)、
江口晴樹、石川義弘
103. 金属サレン錯体化合物、
14/349, 730(米国出願) (2014/06/18)、
江口晴樹、石川義弘
104. 金属サレン錯体化合物、
2012800372198(中国出願)
(2014/06/24)、
江口晴樹、石川義弘
105. 金属サレン錯体化合物、
671/DELNP/2014(インド出願)
(2014/06/24)、
江口晴樹、石川義弘

106. 金属サレン錯体化合物、2014005995(シンガポール出願) (2014/06/23)、
江口晴樹、石川義弘
(2014/07/09)、
江口晴樹、石川義弘
107. 新規抗がん剤解毒剤、3220/DELNP/2014
(インド出願) (2014/07/09)、
江口晴樹、石川義弘
108. 新規抗がん剤解毒剤、
2014117713(ロシア出願)
(2014/07/09)、
江口晴樹、石川義弘
109. 新規抗がん剤解毒剤、11201401289Y(シンガポール出願) (2014/07/03)、
江口晴樹、石川義弘
110. 自己磁性金属サレン錯体、
201280049389(中国出願)
(2014/07/01)、
江口晴樹、石川義弘
111. 自己磁性金属サレン錯体、
128382611(ヨーロッパ出願)
(2014/07/01)、
江口晴樹、石川義弘
112. 自己磁性金属サレン錯体、
3221/DELNP/2014(インド出願)
(2014/07/09)、
江口晴樹、石川義弘
113. 自己磁性金属サレン錯体、
11201401288U(シンガポール出願)
114. 自己磁性金属サレン錯体、
14/349, 730(米国出願)
(2014/06/18)、
江口晴樹、石川義弘
115. ラジカル生成抑制剤、
13/354, 379(米国出願)
(2014/07/09)、
江口晴樹、石川義弘
116. 新規抗がん剤解毒剤、
128382165(ヨーロッパ出願)
(2014/08/27)、
江口晴樹、石川義弘
117. 薬、薬の誘導装置誘導システム、
並びに磁気検出装置、
14/209, 466(米国出願)
(2014/08/05)、
江口晴樹、石川義弘
118. ラジカル生成抑制剤、
128444429(ヨーロッパ出願)
(2014/08/05)、
江口晴樹、石川義弘
119. ラジカル生成抑制剤、11201401814Y(シンガポール出願) (2014/10/10)、
江口晴樹、石川義弘
120. 自己磁性抗がん剤化合物、
PCT/JP2014/075745(2014/10/02)、
江口晴樹、石川義弘

121. 新規抗がん剤解毒剤、
201280049082.8(中国出願)
(2014/10/07)、
江口晴樹、石川義弘

121. 新規抗がん剤解毒剤、
14/349, 112(米国出願)
(2014/12/22)、
江口晴樹、石川義弘

1. 特許取得

総特許権利取得数 25 件、その中日本 15 件、米国 3 件、欧州 2 件、ロシア 4 件、中国 1 件。

日本 15 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ー制御装置、
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

⑫ 鉄サレン錯体、
江口晴樹、石川義弘、
特許 5461968 号

⑬ 自己磁性金属サレン錯体化合物、
江口晴樹、石川義弘、
特許 5513405 号

⑭ 蛍光色素材料およびその使用方法、
江口晴樹、石川義弘、
特許 5554408 号

⑮ 薬、薬の誘導装置、体内動態検知器及
び薬の設計方法、
江口晴樹、石川義弘、
特許 5533960 号

米国 3 件

① ACTIVITY EVALUATION METHOD FOR
EVALUATION TARGET COMPOUND、
江口晴樹、石川義弘、US7, 337, 073B2

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

③ 抗脳腫瘍剤、
江口晴樹、石川義弘、US8, 933, 118 B2

欧州 2 件

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

② DRUG, DRUG GUIDANCE SYSTEM, MAGNETIC
DETECTION SYSTEM, AND DRUG DESIGN
METHOD、江口晴樹、石川義弘、
EP2345974B1

ロシア 4 件

① 自己磁性金属サレン錯体化合物、江口
晴樹、石川義弘、2495045

② 磁石および磁石を用いたドラッグデリ
バリー制御装置、江口晴樹、石川義弘、
2525509

③ 金属サレン錯体誘導体及びその製造方
法、江口晴樹、石川義弘、2533567

④ 蛍光色素材料およびその使用方法、江
口晴樹、石川義弘、2540311

中国 1 件

磁石および磁石を用いたドラッグデリバ
リー制御装置、江口晴樹、石川義弘、
ZL201080058827.8

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

目次

- 1) 江口晴樹、梅村将就、牧野紋子、佐藤格、小田香世子、大竹誠、永迫茜、石川義弘、自己有機化合物による磁場誘導ドラッグ・デリバリー：コンピュータ解析による市販有機化合物の磁性化、2014年度日本生体医工学会 分子デリバリー研究会、横浜、2014年12月、発表概要、発表スライド（主著）
- 2) 江口晴樹、有機磁性体を用いた抗がん物質の開発：量子力学を用いた機能材料の開発、横浜市立大学 国際総合科学部 先端科学技術 I、横浜市立大学 金沢八景キャンパス、2014年4月25日、発表スライド（主著）
- 3) 新日本科学、EI236 分散剤ジオクチルスルホコハク酸ナトリウムのラットにおける4週間間歇静脈内投与予備毒性試験、報告書（報告書提出者：新日本科学）
- 4) 発表論文：Haruki Eguchi, Masanari Umemura, Reiko Kurotani, Hidenobu Fukumura, Itaru Sato, Jeong-Hwan Kim, Yujiro Hoshino, Jin Lee, Naoyuki Amemiya, Motohiko Sato, Kunio Hirata, David J. Singh, Takatsugu Masuda, Masahiro Yamamoto, Tsutomu Urano, Keiichiro Yoshida, Katsumi Tanigaki, Masaki Yamamoto, Mamoru Sato, Seiichi Inoue, Ichio Aoki and Yoshihiro Ishikawa, “A magnetic anti-cancer compound for magnet-guided delivery and magnetic resonance imaging”, Scientific Reports, *in press*、論文原稿（主著）
- 5) 鉄サレン錯体化合物の合成方法（参考文献：日本国登録特許 4446489 号、「鉄サレン錯体」発明者、江口晴樹、石川義弘）、合成手順（主著）
- 6) ベストシステム社、ベストシステム社高周波誘導加熱装置仕様、（仕様書提出者：ベストシステム）
- 7) ナード研究所、EI236（鉄サレン錯体）の治験原薬製造法検討、（検討書提出者：ナード研究所）

1) 江口晴樹、梅村将就、牧野紋子、佐藤格、小田香世子、大竹誠、永迫茜、石川義弘、自己有機化合物による磁場誘導ドラッグ・デリバリー：コンピュータ解析による市販有機化合物の磁性化、2014年度 日本生体医工学会 分子デリバリー研究会、横浜、2014年12月（主著）

【発表概要】

自己有機磁性化合物による磁場誘導ドラッグ・デリバリー：コンピュータ解析による市販有機化合物の磁性化

江口晴樹^{*1}、梅村将就^{*2}、牧野紋子^{*2}、佐藤格^{*2}、小田香世子^{*2}、大竹誠^{*2}、永迫茜^{*2}、石川義弘^{*2}

Magnetic guided drug delivery using an intrinsic organic based magnetic compounds: Magnetized commercially available compound through first principles calculations

Haruki Eguchi^{*1}, Masanari Umemura^{*2}, Ayako Makino^{*2}, Itaru Sato^{*2}, Kayoko Oda^{*2}, Makoto Ohtake^{*2}, Akane Nagasako^{*2}, and Yoshihiro Ishikawa^{*2}

^{*1} Research Laboratory, IHI Corporation, Yokohama 235-8501, Japan, E-mail: haruki_eguchi@ihi.co.jp)

^{*2} Yokohama City University School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

We have found a magnetized paclitaxel through first principles calculations on the basis of crystal structure analysis. The magnetized paclitaxel is easily attached using a commercial available bar magnet. The magnetized paclitaxel exhibits similar anti-cancer effect of commercially available paclitaxel in a

dose-dependent manner. Since the magnetized paclitaxel induces apoptosis and G2/M arrest in cell cycle analysis, the magnetized paclitaxel maintains the same anti-cancer mechanism of commercially available paclitaxel. In MRI T2-weighted imaging, the signal intensities of the magnetized paclitaxel are changed in a concentration-dependent manner, while those of commercial available paclitaxel are not. The results suggest that the magnetized paclitaxel has the potential to advance cancer chemotherapy in terms of magnetic guided drug delivery system and magnetic resonance imaging.

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

1. 結 言

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 -260°C 以下の極低温域を中心に知られている。そこで、有機化合物の一種である医薬品化合物磁性体化の可能性を検討した。まずは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ーを中心用いてスクリーニングをおこなった。最初は、薬剤化合物になる可能性を評価する大まかな指標の一つであるリピンスキーの法則⁽¹⁾を用いて候補化合物を絞り、いくつかの化合物に絞り込んだ。その後、それら候補化合物の分子中に含まれる電子の回転挙動の違いの一つであるスピン電子の分布状態の解析を行い、短期間で磁性を持つ可能性の高い候補化合物を数個まで絞り込んだ。

上記スクリーニングで見出した磁性を持つ可能性の高い候補化合物を数個について実際に合成を行った。その結果それらの化合物が市販ネオジウム磁石に反応して誘導可能な磁気特性を保有していることを確認した。次に

候補化合物について大型放射光設備 (SPring-8) を通して結晶構造解析を行い、量子論に基づく物質設計手法 (第一原理解析) を用いたところ上記化合物の共通の磁性発現メカニズムが解明され、磁性発現を担保する「磁性エッセンシャルポーション」の存在が明らかになった。そこで「磁性エッセンシャルポーション」を市販抗がん剤パクリタキセル付与し、磁性パクリタキセルを合成した。その結果、磁性パクリタキセルは市販ネオジウム磁石で誘導可能な磁気特性を有することが分かった。本発表では、磁性パクリタキセルの試験管レベルでの薬理試験と MRI 造影剤試験を行ったのでそれらの効果について報告する。

2. 結果および考察

ヒト乳がん細胞(MCF-7)に対する磁性体パクリタキセルと市販パクリタキセルの抗腫瘍効果を評価するため細胞殺傷試験で確認を行った。その結果、磁性パクリタキセルは市販パクリタキセルと比較して同等以上の効果があることがわかった。

また、磁性パクリタキセルの細胞周期に及ぼす影響をフローサイトメーター (FACS : Fluorescence Activated Cell Sorting)を用いて測定した。磁性パクリタキセルはがん細胞を G2/M 期で停止させており市販パクリタキセルにおける報告とほぼ同様な結果を示した。

つぎに磁性パクリタキセルの MRI 造影剤としての検討をファントム実験で確認した。その結果、市販パクリタキセルでは濃度を変えても生理的食塩水と同様高信号であるのに対し、磁性パクリタキセルは高濃度になるに従い T2 強調画像で低信号を示し、T2 強調画像で MRI 造影剤として機能することを確認した。

3. 結論

スクリーニングで見出した有機磁性体を結晶構造解析と第一原理解析で磁性発現を担保する concentration-dependent manner 「磁性エッセンシャルポーション」を明らかにした。さらに、磁性発現メカニズムを市販抗がん剤化合物パクリタキセルに付与することでパクリタキセルの磁性化に成功し、かつ市販パクリタキセルと磁性パクリタキセルはほぼ同様な抗がん作用を維持していることを確認した。今後は他の市販抗がん剤化合物に含まれる化合物の磁性化について検討中である。

文 献

(1) Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo,

Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney,

“Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings” ,

Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 64, supplement, pp. 4-17 (2012).

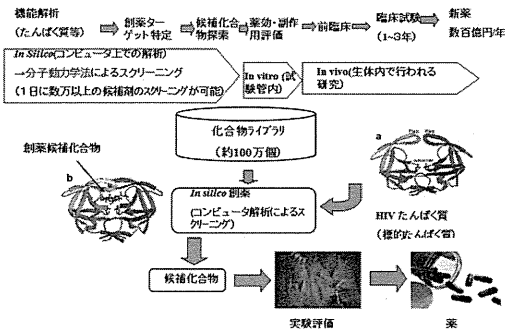
【発表スライド】

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;コンピュータ解析による市販有機化合物の磁性化

江口晴樹¹、石川義弘²、梅村将就²、牧野紋子²
佐藤格²、小田香代子²、大竹誠²、永迫茜²
¹IHI、²横浜市大医

日本生体工学協会 分子デリバリー研究会 2014.12.6

新薬ができるまで



電子状態の解析 (福井関数、フロンティア軌道論)

・電子を受け取りやすい(酸は電子受容体なのでLUMOが関係)

f(+) (LUMO) (Nucleophilic)

$$f^+(r) = \frac{1}{\Delta V} \{ \rho_{N-1}(r) - \rho(r) \}$$

・電子を放出しやすい(塩基等は電子供与体のためHOMOが関係)

f(-) (HOMO) (Electrophilic)

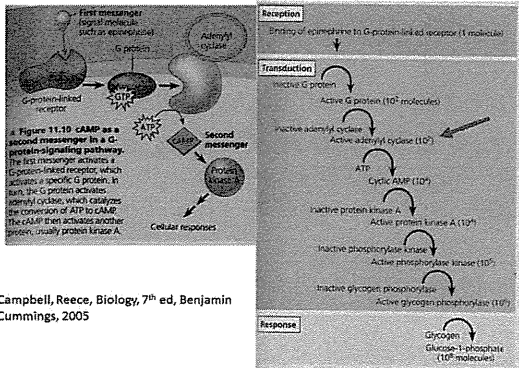
$$f^-(r) = \frac{1}{\Delta V} \{ \rho(r) - \rho_{N-2}(r) \}$$

・上記両方の可能性がある場合

f(0) (Radical)

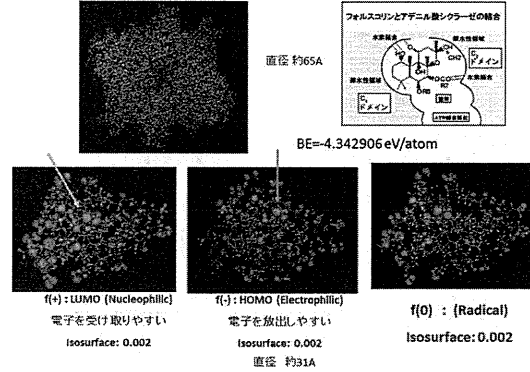
$$f^0(r) = \frac{1}{2} \{ f^-(r) + f^+(r) \}$$

神経シグナルの伝達

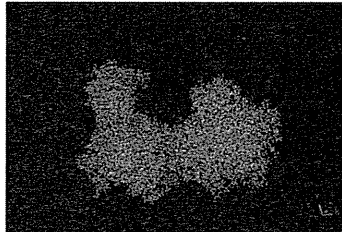


Campbell, Reece, Biology, 7th ed, Benjamin Cummings, 2005

Adenylyl Cyclase + Forskolin (PDB file: 1A68)

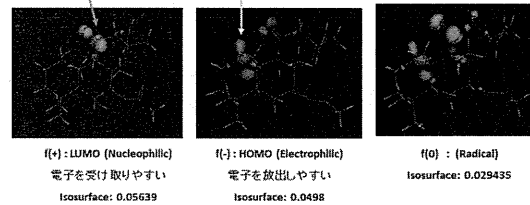
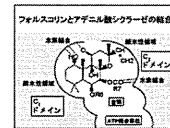


Adenylyl Cyclase (1A2S)(total number of atoms: 14137)



Time step (fs):	1
total time (fs):	5000
Total energy (kcal/mol):	-120369.428
Potential energy (kcal/mol):	-131769.521
Kinetic energy (kcal/mol):	11400.093
Temperature (K):	270.697

Forskolin



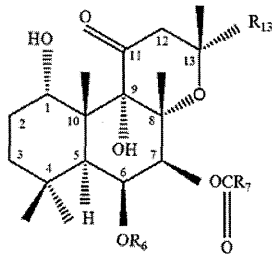
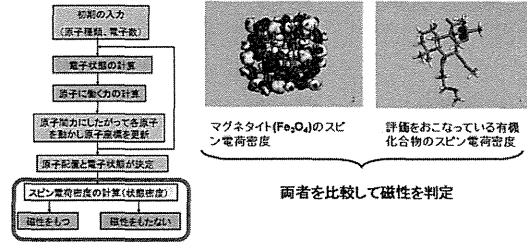
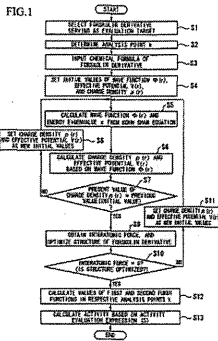


図 フォルスコリン誘導体の模式図

有機磁性体のスクリーニングおよび設計方法
(特許第4279330号)



U.S. Patent Feb. 26, 2008 Sheet 1 of 4 US 7,377,073 B2



U.S. Patent Feb. 26, 2008 Sheet 2 of 4 US 7,377,073 B2

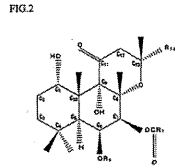


FIG. 3

Compound	Structure	Spin Density	Band Gap	Bandwidth
1		0.12	1.5 eV	0.1 eV
2		0.15	1.2 eV	0.15 eV
3		0.18	1.0 eV	0.2 eV
4		0.21	0.8 eV	0.25 eV
5		0.24	0.6 eV	0.3 eV
6		0.27	0.4 eV	0.35 eV
7		0.30	0.2 eV	0.4 eV
8		0.33	0.1 eV	0.45 eV
9		0.36	0.0 eV	0.5 eV
10		0.39	0.0 eV	0.55 eV
11		0.42	0.0 eV	0.6 eV
12		0.45	0.0 eV	0.65 eV
13		0.48	0.0 eV	0.7 eV
14		0.51	0.0 eV	0.75 eV
15		0.54	0.0 eV	0.8 eV
16		0.57	0.0 eV	0.85 eV
17		0.60	0.0 eV	0.9 eV
18		0.63	0.0 eV	0.95 eV
19		0.66	0.0 eV	1.0 eV
20		0.69	0.0 eV	1.05 eV
21		0.72	0.0 eV	1.1 eV
22		0.75	0.0 eV	1.15 eV
23		0.78	0.0 eV	1.2 eV
24		0.81	0.0 eV	1.25 eV
25		0.84	0.0 eV	1.3 eV
26		0.87	0.0 eV	1.35 eV
27		0.90	0.0 eV	1.4 eV
28		0.93	0.0 eV	1.45 eV
29		0.96	0.0 eV	1.5 eV
30		0.99	0.0 eV	1.55 eV
31		1.02	0.0 eV	1.6 eV
32		1.05	0.0 eV	1.65 eV
33		1.08	0.0 eV	1.7 eV
34		1.11	0.0 eV	1.75 eV
35		1.14	0.0 eV	1.8 eV
36		1.17	0.0 eV	1.85 eV
37		1.20	0.0 eV	1.9 eV
38		1.23	0.0 eV	1.95 eV
39		1.26	0.0 eV	2.0 eV
40		1.29	0.0 eV	2.05 eV
41		1.32	0.0 eV	2.1 eV
42		1.35	0.0 eV	2.15 eV
43		1.38	0.0 eV	2.2 eV
44		1.41	0.0 eV	2.25 eV
45		1.44	0.0 eV	2.3 eV
46		1.47	0.0 eV	2.35 eV
47		1.50	0.0 eV	2.4 eV
48		1.53	0.0 eV	2.45 eV
49		1.56	0.0 eV	2.5 eV
50		1.59	0.0 eV	2.55 eV
51		1.62	0.0 eV	2.6 eV
52		1.65	0.0 eV	2.65 eV
53		1.68	0.0 eV	2.7 eV
54		1.71	0.0 eV	2.75 eV
55		1.74	0.0 eV	2.8 eV
56		1.77	0.0 eV	2.85 eV
57		1.80	0.0 eV	2.9 eV
58		1.83	0.0 eV	2.95 eV
59		1.86	0.0 eV	3.0 eV
60		1.89	0.0 eV	3.05 eV
61		1.92	0.0 eV	3.1 eV
62		1.95	0.0 eV	3.15 eV
63		1.98	0.0 eV	3.2 eV
64		2.01	0.0 eV	3.25 eV
65		2.04	0.0 eV	3.3 eV
66		2.07	0.0 eV	3.35 eV
67		2.10	0.0 eV	3.4 eV
68		2.13	0.0 eV	3.45 eV
69		2.16	0.0 eV	3.5 eV
70		2.19	0.0 eV	3.55 eV
71		2.22	0.0 eV	3.6 eV
72		2.25	0.0 eV	3.65 eV
73		2.28	0.0 eV	3.7 eV
74		2.31	0.0 eV	3.75 eV
75		2.34	0.0 eV	3.8 eV
76		2.37	0.0 eV	3.85 eV
77		2.40	0.0 eV	3.9 eV
78		2.43	0.0 eV	3.95 eV
79		2.46	0.0 eV	4.0 eV
80		2.49	0.0 eV	4.05 eV
81		2.52	0.0 eV	4.1 eV
82		2.55	0.0 eV	4.15 eV
83		2.58	0.0 eV	4.2 eV
84		2.61	0.0 eV	4.25 eV
85		2.64	0.0 eV	4.3 eV
86		2.67	0.0 eV	4.35 eV
87		2.70	0.0 eV	4.4 eV
88		2.73	0.0 eV	4.45 eV
89		2.76	0.0 eV	4.5 eV
90		2.79	0.0 eV	4.55 eV
91		2.82	0.0 eV	4.6 eV
92		2.85	0.0 eV	4.65 eV
93		2.88	0.0 eV	4.7 eV
94		2.91	0.0 eV	4.75 eV
95		2.94	0.0 eV	4.8 eV
96		2.97	0.0 eV	4.85 eV
97		3.00	0.0 eV	4.9 eV
98		3.03	0.0 eV	4.95 eV
99		3.06	0.0 eV	5.0 eV
100		3.09	0.0 eV	5.05 eV

市販薬の磁性化

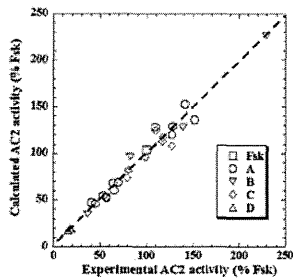


Fig. 47. Comparisons with experimental AC2 activity and calculated AC2 activity

The origin of intrinsic ferromagnetic compound

結語

有機磁性体の特徴

- ・磁性のある物質、有機磁性体を見出し、日米欧で特許化。
- ・特徴は、化学的薬理作用と磁場による誘導加熱作用を同時に保有する。
- ・交流磁場をかけることで、加熱することができる。EI236の場合薬剤単体で90℃まで約4分で上昇。

有機磁性体の設計技術

- ・第一原理計算と単結晶構造解析を通して見出した磁性のエッセンシャルポーションを付与することにより、薬理効果を維持したまま磁性化に成功。
- 例: タキソール、フィブライート、ヴオトリエント、ウサギIgG抗体、メトキソレートなど

22

有機磁性体を用いた 抗がん物質の開発： 量子力学を用いた機能材料の開発

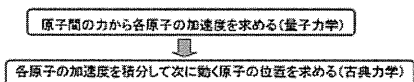
株式会社IHI 基盤技術研究所
横浜市立大学 客員准教授
(大学院医学研究科 循環制御医学)
江口晴樹

2014年4月25日
横浜市立大学 国際総合科学部
先端科学技術 I

1. 技術概要: 1) 第一原理分子動力学とは? IHI

第一原理分子動力学法とは一物質の電子の振る舞いを調べる

数値解析法の一つ



1980年以前: 簡単な物質への適用

現在: 解析手法と計算機の進化によりすべての物質へ
例: 鉄鋼材料からDNA

謝辞

横浜市立大学医学部 石川義弘 教授

横浜市立大学医学部 循環制御医学の
教室のみなさん

2) 江口晴樹、有機磁性体を用いた
抗がん物質の開発: 量子力学を用いた機能
材料の開発、横浜市立大学 国際総合科学
部 先端科学技術 I、横浜市立大学 金沢
八景キャンパス、2014年4月25日

【発表スライド】

本日も話せる内容

- ・量子力学とは?
- ・電子とは?
- ・量子力学を用いた物質設計
- ・化粧品の開発(新規紫外線吸収剤)
- ・心不全薬の解析
- ・有機磁性体を用いた抗がん剤の開発

本日お話する内容

- 量子力学とは？
- 電子とは？
- 量子力学を用いた物質設計
- 化粧品の開発(新規紫外線吸収剤)
- 心不全薬の解析
- 有機磁性体を用いた抗がん剤の開発

量子力学は偶然と不確かさに基づく

- その「非常識」のひとつを取り上げてみましょう。原子レベルの世界での物理現象は、「偶然」と「不確かさ」に支配されているということです。
- 私たちは、物理って理論に基づいた計算で、「何がどうなるか？」を「びしっ」と教えてくれるんじゃないの？と思っていますよね。
- それが、量子力学によると原子レベルの世界では「不可能だ」というのです。

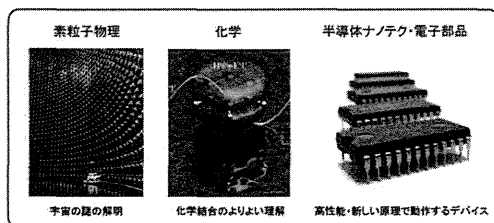
古典力学と量子力学の違い

	古典力学	量子力学
何に使えるか	構造物	物質(原子、分子、結晶、高分子)
設計に必要な道具	ニュートンの運動方程式	シュレディンガー方程式
何が問題か？	ミクロ以下の問題に使用できない	電子の位置が決まらない。方程式が解析的に解けない

アインシュタインは量子力学を認めない？

- この考え方は、かのアインシュタインにも受け入れがたいものでした。「神はサイコロを振らない」と言って、物理の世界が確率や偶然で決まるわけがないと主張したのです。
- 量子力学の巨匠、ボーアと有名な論争をしたというエピソードが残されています。
- 結局、この論争はアインシュタインの負け。でも、アインシュタインは終生この考えを受け入れなかったと言います。

量子力学は現代の様々な学問や産業の基礎です！



この理論、普段の生活からしてみると「非常識」のオンパレード。

高校で教わったことは間違い？

- 原子は、原子核の周りに電子がぐるぐる回っていると高校では教わります。
- でも、実際はそれは誤りなのです。
- 電子の居場所を「ここにいる！」と定めることができないのです。
- 「この辺にいる確率が〇%、この辺にいる確率が△%」としかわからないのです。

ニュートン運動方程式は導けるか？

$$ma = m \frac{d^2 r}{dt^2} = F$$

それ自身が基礎方程式なので、何から導くことは不可能

シュレディンガー方程式は導けるか？

・ニュートン運動方程式は、何かから導くことは不可能。つまり、基本方程式。

・同様にシュレディンガー方程式自身が量子力学の基礎方程式なので直接の導出は不可能

・波動関数の確率論的解釈も今なお不明

シュレディンガー方程式は導けるか？

「この方程式はどこからきたのか？どこからでもない。それを何か、すでに知られているものから導きだすことは不可能だ。それはシュレディンガーの頭から出てきたのだ」

リチャード・ファイマン (1918-1988)

原子分子の基礎方程式

Schrödingerの波動方程式から80年！



N個の原子核とn個の電子から成る系のSchrödinger方程式は

$$H\Psi = E\Psi$$

$$H = -\sum_{\alpha}^N \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2M} - \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_{\alpha,j} \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha j}} + \sum_{i,j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\alpha,\beta} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$

$$\Psi \equiv \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n; R_1, R_2, \dots, R_N)$$

シュレディンガー方程式は導けるか？

「(シュレディンガー方程式の意味を実験で実証することは、)近い将来も実験では答えはでないだろうから、どう思いかいわば「好みの問題」である。」
エーリッヒ・ヨース、クラウス・キーファー、1999

量子力学は現代の様々な学問や産業の基礎です！

素粒子物理	化学	半導体ナノテク・電子部品
宇宙の謎の解明	化学結合のよりよい理解	高性能・新しい原理で動作するデバイス

Diracの予言



1929年、P. Dirac

「量子力学の出現で、化学の問題の解決に必要な基礎的物理学法則は全て分かった。困難は、ただ、これらの法則を厳密に適用すると複雑すぎて解ける望みのない方程式に行きついてしまうことである」

第一原理計算(近似の塊)

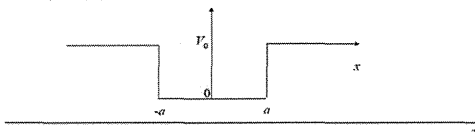
- シュレディンガー方程式→解析解は水素原子のみ
- 一電子近似
- ハートフォック法(交換相互作用が不十分)
- 密度汎関数法
 - Hohenberg-Kohnの定理
(電子密度と外場ポテンシャルは一対一)
 - Kohn-Sham方程式
(変分原理、一電子有効ポテンシャル)
 - 局所密度近似
 - 局所密度近似を超える近似(GGA, LDA+U, GW, RPA)

1次元井戸型ポテンシャル

$$V(x) = \begin{cases} 0 & (|x| < a) \\ V_0 & (|x| > a) \end{cases}$$

であらわされる1次元井戸型ポテンシャルの中で運動している質量 m の粒子を考える。ただし、 $V_0 > 0$ とし、エネルギー E は $0 < E < V_0$ とする。

1. Schrödinger 方程式を与えよ。
2. $x < -a$, $|x| < a$, $x > a$ の3つの領域における解 $\psi(x)$ の関数形を定めよ。
3. ψ が $x = \pm a$ においてそれぞれ連続になるように ψ を定めるための条件を求めよ。
4. V_0 の値によって、 $E < V_0$ となる固有値の個数は変化する。エネルギー固有値と対応する波動関数の偶奇性(パリティ)を議論せよ。



大阪大学 基礎工 草部先生 資料より

自然界を構成するミクロな物質の世界

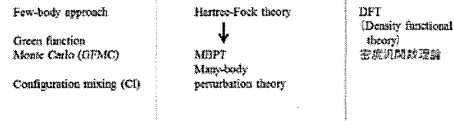
原子核

強い相互作用で束縛した
陽子と中性子の多体系

原子・分子・固体・液体

クーロン力で束縛した
電子とイオンの多体系

基底状態を記述する理論の分類



生の相互作用か、有効相互作用か

近似

自然現象を説明する理論なるものは、所詮ひとつの近似以上にはできることはあり得ない。ある近似の平面を選んでそこで自然を切り、その平面への投影を見ているにすぎない。

願わくば、ものの本質が映し出される平面で自然を切りたいものである。

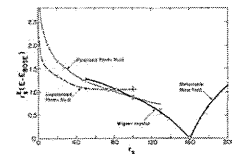
理研(元東大) 平尾公彦先生

物質科学のエネルギー密度(電子ガス)

• 相互作用: クーロン力(2体力のみ、3体力なし)

• 一様物質のエネルギー密度 $E[\rho]$
無限物質計算(電子ガス): 済み(1980)

Volume 8, Number 7
PHYSICAL REVIEW LETTERS
18 August
Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method
R. M. Dreier
National Institute for Computational Chemistry, University of California, Berkeley, California 94720
and
R. J. Allen
Lawrence Livermore Laboratory, University of California, Livermore, California 94550
Received 21 April 1980
An exact stochastic simulation of the Schrödinger equation for charged bosons and fermions has been used to calculate the ground-state energy, to study the structure in fully ionized crystal states at zero temperature within 0.1%, and to establish the validity of alternative estimates of the homogeneous fluid of electrons.

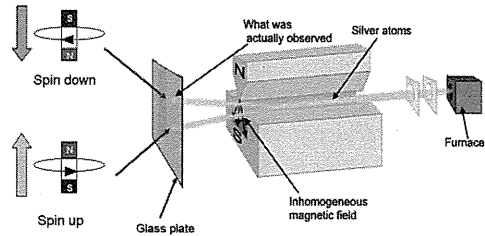


- 「局所密度近似」は1980年頃に完成
- 1990年頃に、勾配補正、量子化学研究者が参画。
- 精度向上の探究が続く
- 最も成功しているのは、「ハイブリッド」
交換項に対する局所密度近似と非局所Pockポテンシャルをブレンド(7:3) B3LYP

古典力学と量子力学の違い

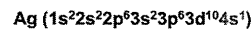
	古典力学	量子力学
何に使えるか	構造体	物質(原子分子、結晶、高分子)
設計に必要な道具	ニュートンの運動方程式	シュレディンガー方程式
何が問題か?	マイクロ以下の問題に使えない	電子の位置が決まらない。方程式が解析的に解けない

Is a silver atom magnetic? :Role of Spin



Magnetic !! (Stern-Gerlach, Nobel Prize, Physics, 1943)

The silver atom has one unpaired electron (one spin).



本日お話しする内容

- 量子力学とは？
- 電子とは？
- 量子力学を用いた物質設計
- 化粧品の開発(新規紫外線吸収剤)
- 心不全薬の解析
- 有機磁性体を用いた抗がん剤の開発

シュテルン・ゲルラッハ写真@ドイツ博物館

