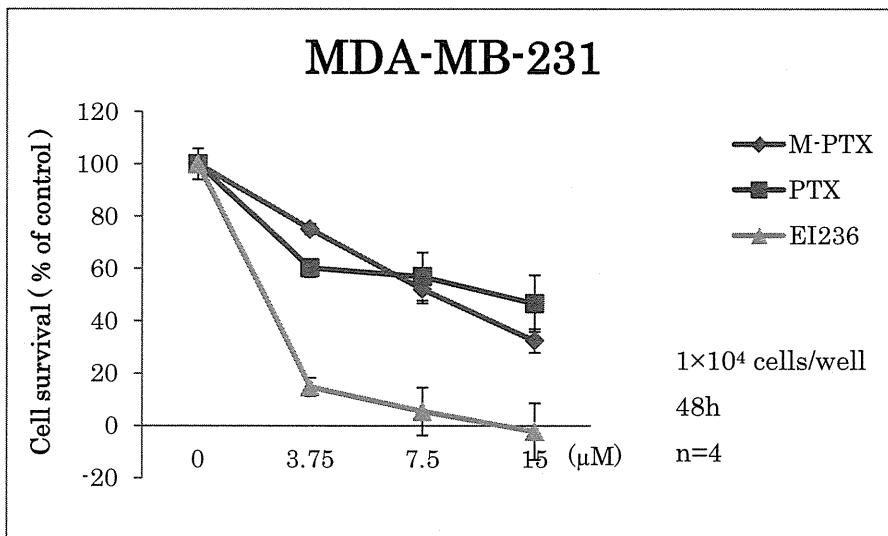
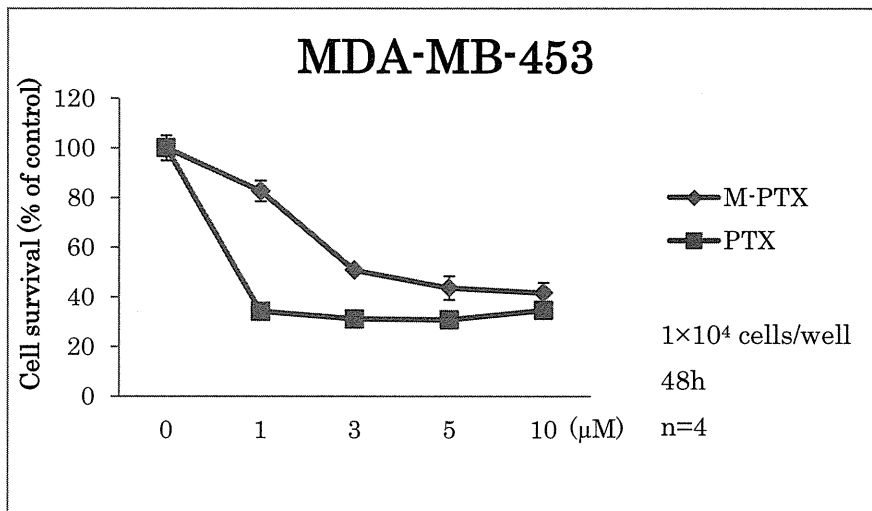
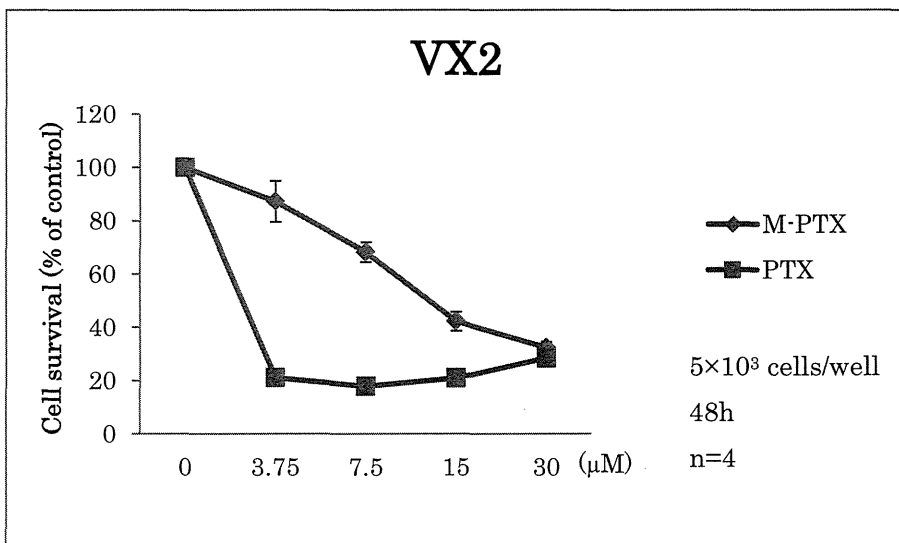
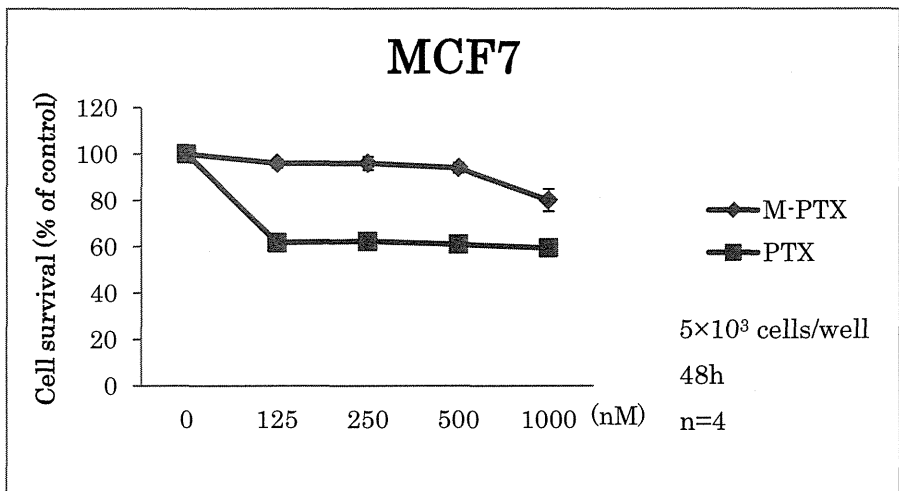
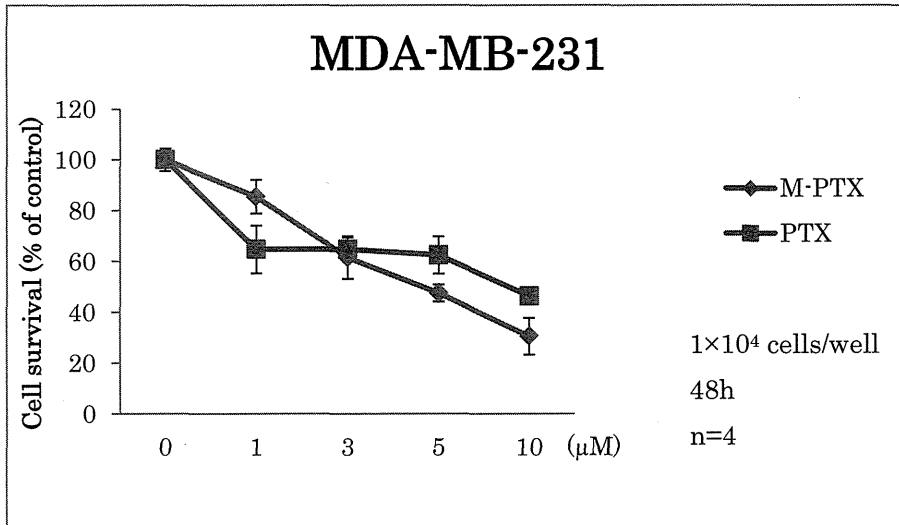


<結果・考察>

磁性パクリタキセルは市販のパクリタキセルと同様、乳がん細胞（トリプルネガティブ乳がんも非トリプルネガティブ乳がんも）と扁平上皮癌細胞に対して抗腫瘍効果を示した。条件検討した結果、濃度依存的に効果を示す傾向にある。また、低濃度でも効果が示せたが、濃度を低くすると、市販のパクリタキセルとの効果の差が顕著にひらく。





2. 磁性パクリタキセルの アポトーシス誘導

※使用細胞: MDA-MB-453 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MDA-MB-231 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MCF7 (ヒト由来エストロゲン受容体陽性乳がん細胞)

<背景>

乳がん細胞 MCF7、MDA-MB-453、MDA-MB-231 の細胞において、磁性パクリタキセルがアポトーシスを誘導していることが示唆された。

<目的>

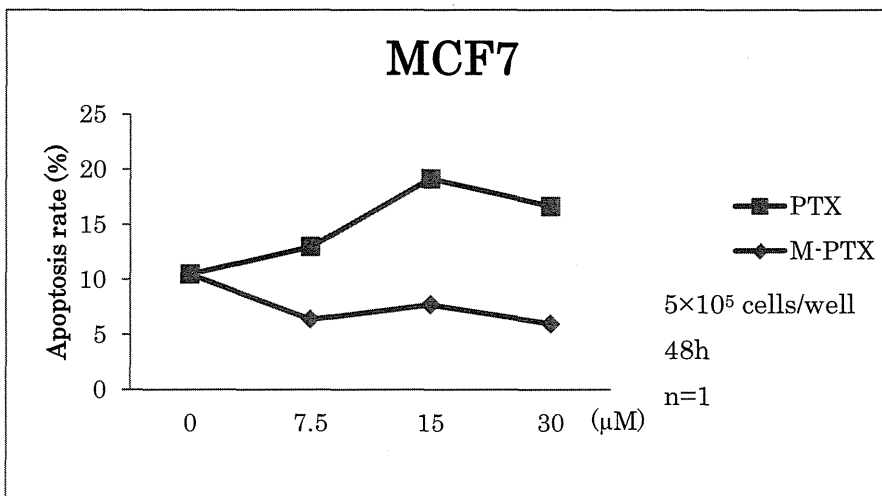
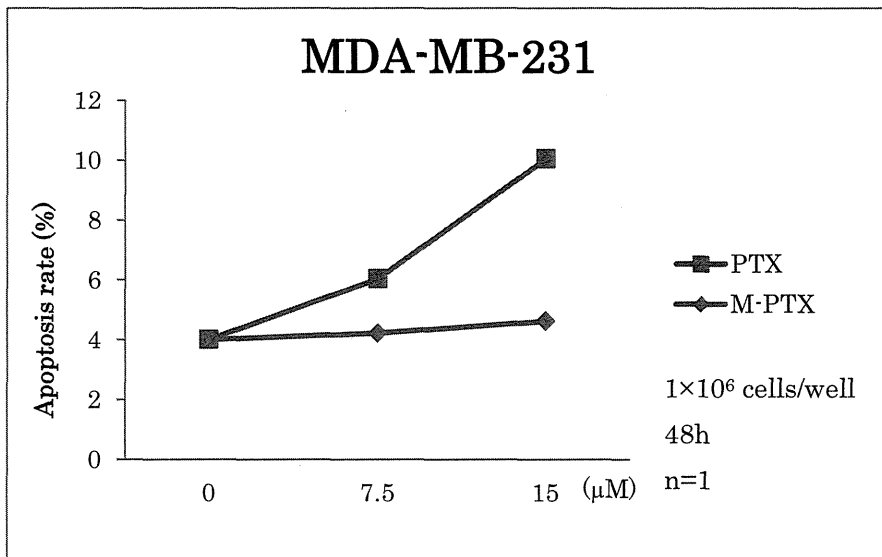
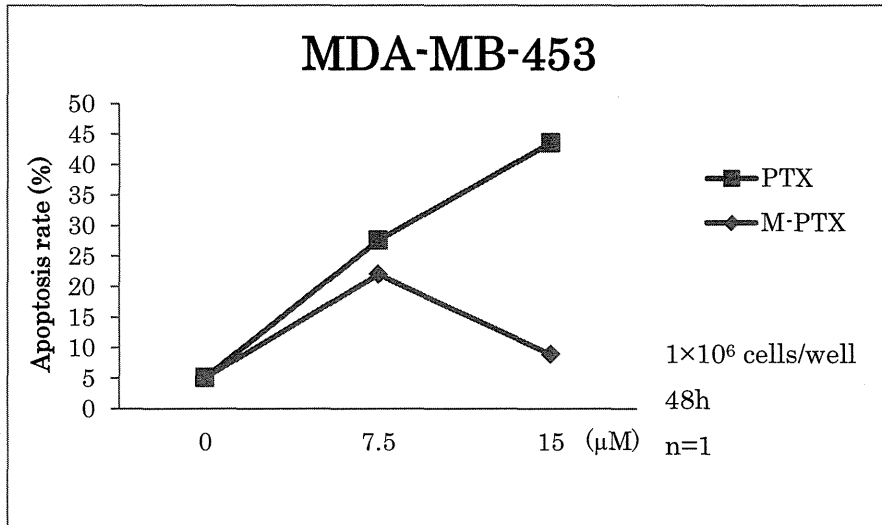
トリプルネガティブ乳がん細胞である MDA-MB-453 と MDA-MB-231、そしてエストロゲン受容体陽性乳がん細胞である MCF7 において、磁性パクリタキセルが市販のパクリタキセルの作用と同様に、アポトーシスを誘導することの再現性をとる。

<方法>

乳がん細胞を T-flask または 6cm dish に撒いた。翌日、磁性パクリタキセルと比較対象の市販のパクリタキセルを細胞に投与した。48 時間後、細胞をそれぞれ回収した。PBS で洗い、Annexin V buffer で懸濁し、染色試薬 Annexin V と 7AAD を加え、室温でインキュベーションした。(ネガティブコントロールは Annexin V のみ、7AAD のみ、Annexin V と 7AAD の両方を加えたものの 3 種類用意した) それぞれのサンプルに Annexin V buffer を加え、フィルターにかけた。FACS でアポトーシスを起こしている細胞を分離し、カウントした。

<結果・考察>

MDA-MB-453、MDA-MB-231、MCF7 細胞において、磁性パクリタキセルも市販のパクリタキセルもアポトーシスを誘導した。但し、磁性パクリタキセルは市販のパクリタキセルと比較して有意に効果が低いことが示された。また MDA-MB-453 と MCF7 においては、n=4 で濃度依存的にアポトーシス率が上昇した。しかし、MDA-MB-231 においては、濃度依存的にはアポトーシスが誘導されなかった。濃度が濃すぎて細胞が死んでしまった可能性が考えられる。



3. 磁性パクリタキセルの 細胞周期停止

※使用細胞: MDA-MB-453 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MDA-MB-231 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MCF7 (ヒト由来エストロゲン受容体陽性乳がん細胞)

<背景>

市販のパクリタキセルは G2/M 期で細胞分裂を停止させることが分かっている。また、乳がん細胞 MCF7、MDA-MB-453、MDA-MB-231 において、磁性パクリタキセルが市販のパクリタキセルと同様に、G2/M 期に細胞を集積させることが示唆されている。

<目的>

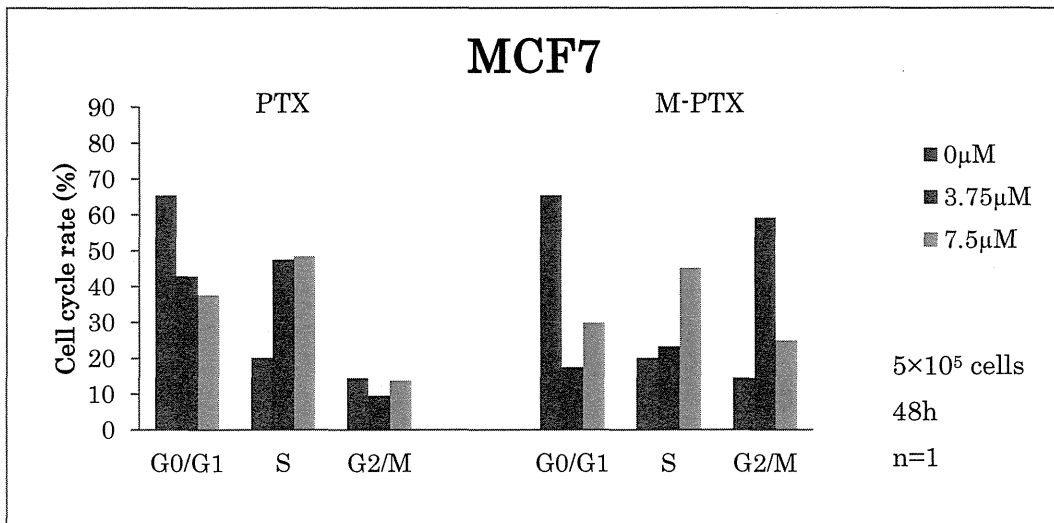
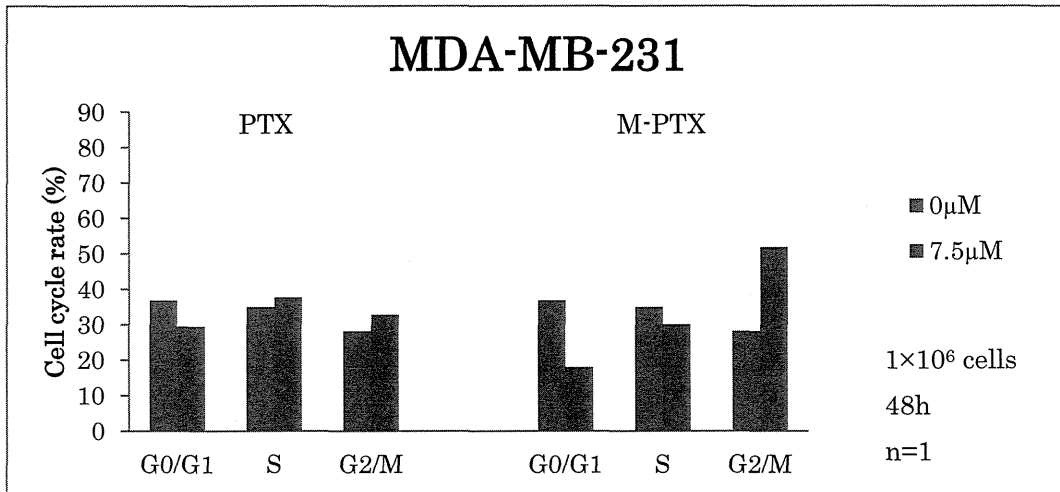
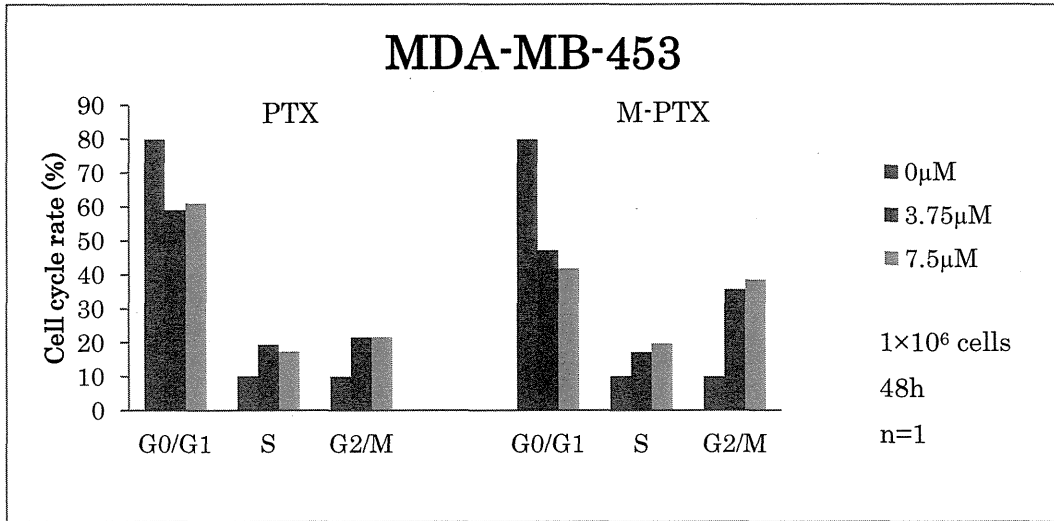
乳がん細胞 MCF7、MDA-MB-453、MDA-MB-231 において、磁性パクリタキセルが市販のパクリタキセルと同様、細胞を G2/M 期に集積させるか、再現性をとる。

<方法>

乳がん細胞を T-フラスコまたは 6cm dish に撒いた。翌日、磁性パクリタキセルと比較対象の市販のパクリタキセルを細胞に投与した。その 24 時間後、それぞれの細胞を回収し、Buffer (BD 社 Cycle TEST PLUS DNA Reagent Kit) で洗い、Solution A~C を加え、フィルタリングして FACS で解析した。

<結果・考察>

どの細胞においても、コントロールに比べて、G0/G1 期は減り、G2/M 期が増えた。磁性パクリタキセルがパクリタキセルと似たように、G2/M 期に集積させる傾向にある。(磁性化してもパクリタキセルの性質を保持できている)



4. 磁性パクリタキセルの 微小管脱重合阻害 (チューブリンの蛍光染色)

※使用細胞: MCF7 (ヒト由来エストロゲン受容体陽性乳がん細胞)

<背景>

市販のパクリタキセルは、細胞の有糸分裂の際、微小管を安定化させ、結果としてG2/M期で脱重合を阻害し、細胞増殖を抑えるという作用機序であることがわかっている。細胞周期を図る実験では、磁性パクリタキセルによるG2/M期での乳がん細胞の集積がみられた。つまり、磁性パクリタキセルは磁性化してもパクリタキセルの性質を保持していることが示唆されている。また、(今回、ネガティブコントロールとして用いた)ビンブラスチンは重合阻害剤であることが知られている。

<目的>

MCF7において、磁性パクリタキセルが市販パクリタキセルの作用と同様に、微小管の脱重合を阻害することを検証する。(蛍光標識されたチューブリンが見える細胞が多ければ、脱重合が阻害されてG2/M期で細胞が停止していることが言える。)また、磁性パクリタキセルと市販のパクリタキセルで微小管の脱重合阻害を定量化し、比較する。

<方法①>

MCF7の細胞を4well chamberに撒いた。翌日、磁性パクリタキセルとパクリタキセルを細胞に投与した。24時間後、細胞に固定・透過・ブロッキングの処理を施し、一次抗体(anti- α tubulin)を乗せた。翌日、GFP(緑色)かTRITC(赤色)標識の二次抗体を乗せ、DAPI(核を青く染める)でも染めて、封入した。その後、スライドを蛍光顕微鏡で観察した。

<方法②>

MCF7 の細胞を 4well chamber に撒いた。翌日、磁性パクリタキセルと比較対象のパクリタキセル、ネガティブコントロールのビンブラスチンを細胞に投与した。24 時間後、細胞に固定・透過・ブロッキングの処理を施した。そして、一次抗体 (anti- α tubulin) を乗せて 1 時間静置した。TRITC (赤色) 標識の二次抗体を 1 時間乗せた後、DAPI (核を青く染める) でも染めて、封入した。その後、スライドを蛍光顕微鏡で観察した。

<定量方法>

計 4 回分のサンプルを各試薬・各濃度 10 視野ずつ写真撮影し、全体の細胞数とチューブリンが見える細胞数を目視でカウントした。染色率 (阻害率) を算出して、グラフにした。

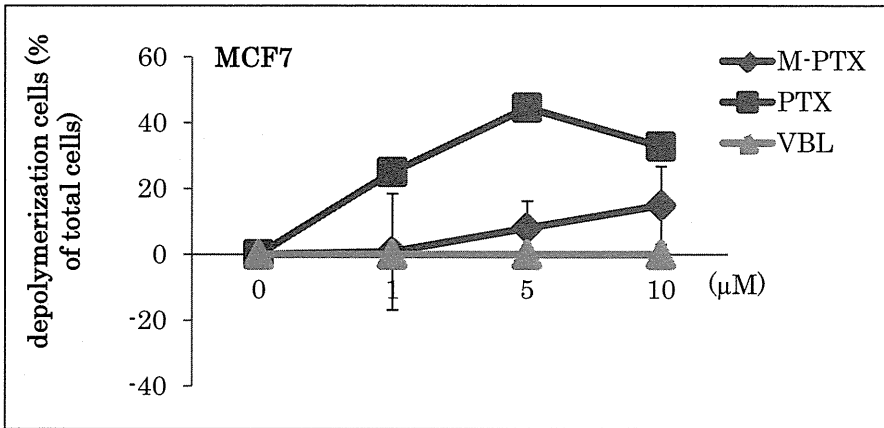
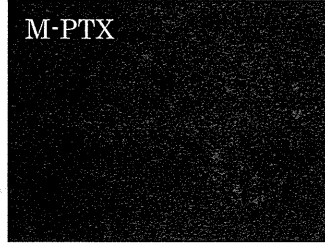
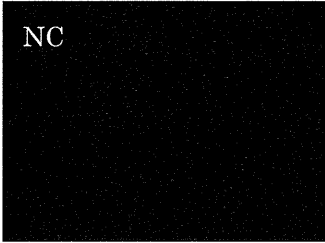
<結果>

	2×10^4 cells	4×10^4 cells	8×10^4 cells	1×10^5 cells	1.5×10^5 cells	1×10^5 cells	1×10^5 cells
Test (一次抗体 無し)	×	×	×	×	-	-	-
NC (0 μ M)	×	×	△	△	△	△	△
PTX (PC)	○	○	○	○	○	○	○
M-PTX	×	×	△	△	○	○	○

○・・・染色 (tubulin) が見られた ×・・・染色 (tubulin) 見られず

△・・・一部、染色 (tubulin) が見られた -・・・行っていない

磁性パクリタキセルもパクリタキセルと同様 (且つビンブラスチンとは異なって)、微小管の脱重合を阻害している。つまり、磁性化してもパクリタキセルの性質を保持できていることが示唆された。しかし、その効果は市販のパクリタキセルに劣り、パクリタキセルとしての性質を完璧に保持できているとは言い難い。



5. 磁性パクリタキセルの 微小管脱重合阻害 (チューブリンアッセイ)

<背景>

市販のパクリタキセルは、細胞の有糸分裂の際、微小管を安定化させ、結果としてG2/M期で脱重合を阻害し、細胞増殖を抑えるという作用機序であることがわかっている。細胞周期を図る実験では、磁性パクリタキセルによるG2/M期での乳がん細胞の集積がみられた。つまり、磁性パクリタキセルは磁性化してもパクリタキセルの性質を保持していることが示唆されている。チューブリンの蛍光染色では、乳がん細胞に磁性パクリタキセルを投与すると、チューブリンの脱重合が阻害されていることが示唆された。

<目的>

磁性パクリタキセルが市販パクリタキセルの作用と同様に、微小管の脱重合を阻害することを定量化して示す。

<方法>

★Tubulin polymerization assay kit を用いて、記載プロトコールに従って実験した。

プレートリーダーを以下の条件で設定しておいた。

[37°C カイネティック 波長 340nm 1回/1min ×60min]

予め、試薬も調製しておいた。(Tubulin Buffer, tubulin, Paclitaxel (Sigma), PTX (kit内PC), Magnetized paclitaxel (M-PTX), Vinblastine (VBL))

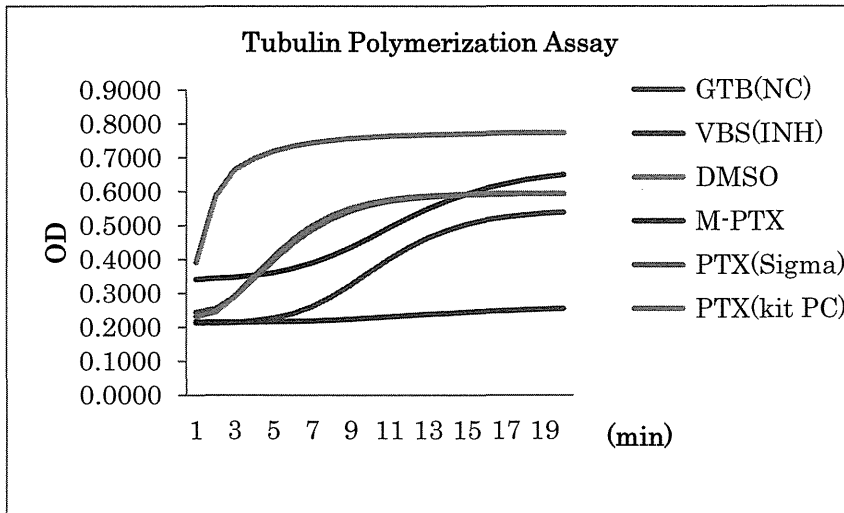
調製した PTX (PC), M-PTX, VBL (NC2), DMSO (NC1), G-PEM (BK) を 96well plate に加えた。そこに Tubulin を加え、速攻でプレートリーダーに入れ、測定開始した。

～各測定試薬の説明～

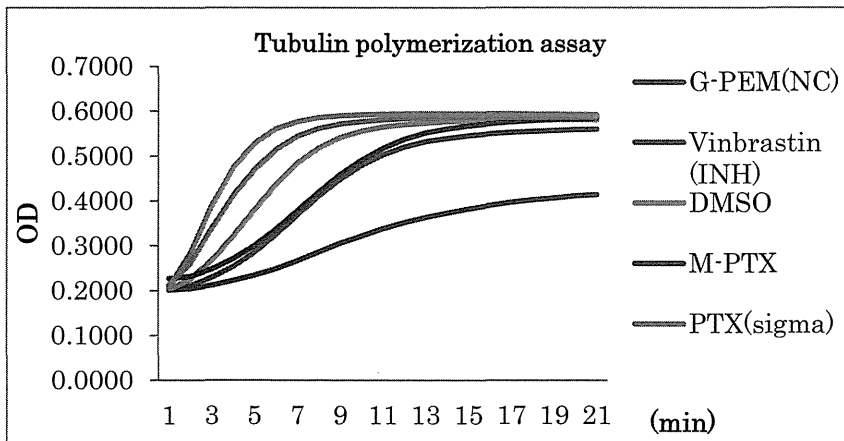
1. G-PEM . . . Negative Control (GTP 入りバッファー)
2. Vinblastine 3 μ M . . . 重合阻害 (Negative Control 2)
3. DMSO 1/10 希釈 . . . 試薬の溶媒 (Negative Control 3)
4. Magnetized paclitaxel 1 μ M . . . 脱重合阻害？
5. Paclitaxel(Sigma) 1 μ M . . . 脱重合阻害 (普段使用しているものが、kit の Paclitaxel と同じかどうか判定するため)
6. Paclitaxel(kit 内 PC) 1 μ M . . . 脱重合阻害 (Positive Control)

<結果>

1st try



2nd try



<考察>

磁性パクリタキセルもパクリタキセルと同様に微小管の脱重合を阻害しているとは言えない。つまり、磁性化したことによってパクリタキセルの性質が多少衰えていることが示唆された。また、ネガティブコントロールとして用いた DMSO の希釈が他の試薬と異なって濃かったため、ポジティブコントロールのパクリタキセルも薬そのものの性質を示しているか、DMSO のせいかわからなかった。

6. 磁性パクリタキセルの 磁石集積 In Vivo

※使用細胞: MDA-MB-453 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MDA-MB-231 (ヒト由来トリプルネガティブ乳がん細胞), MCF7 (ヒト由来エストロゲン受容体陽性乳がん細胞)

<背景>

乳がん細胞 (MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-453) で磁性パクリタキセルの抗腫瘍効果が検証できた。そして、磁性パクリタキセルが in Vitro では磁石に集まることが分かっており、in Vivo でも集まることが示唆された。また、乳がんモデルに磁性パクリタキセルを投与し、組織を鉄染色したところ、磁石をつけたものが青く染まっていたのを複数個所確認できた。
(3種の細胞で確認済)

<目的>

マウスで乳がんモデルをつくり、腫瘍に磁石を充て、磁性パクリタキセルが集まるか検証する。

<方法>

乳がん細胞をマトリゲルで調整した。ヌードマウスの右肩部分に移植した。腫瘍が直径 5mm 程になるまで観察。

5mm に達したら、1 群目には磁石付きジャケットを装着し、磁性パクリタキセル (M-PTX) を尾静脈に注射、2 群目には磁性パクリタキセルの尾静脈注射だけ、3 群目は生理食塩水を尾静脈投与し、コントロールとした。(下に群の説明参照)

腫瘍部分 (磁石を付けていた部分) を切り取り、ホルマリンで固定した。(組織が丸まらないようにホッチキス留めにした。) 24 時間後、エタノールで脱水し、キシレンで置換して、パラフィンブロックを作製した。切片にスライスし、スライドを作製。スライドを脱パラフィンし、特殊染色または HE 染色をし、封入した。組織の染色を顕微鏡で観察した。

①

A, MDA-MB-231 control (m-PTX 0mg/Kg)	F, MDA-MB-231 control (m-PTX 0mg/Kg)
B, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)	G, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)
C, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 60mg/Kg)	H, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 60mg/Kg)
D, MDA-MB-231 iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石	I, MDA-MB-231 iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石
E, MDA-MB-231 iv (m-PTX 60mg/Kg)+磁石	J, MDA-MB-231 iv (m-PTX 60mg/Kg)+磁石

Sample 群の説明

② トリプルネガティブ乳がん細胞 MDA-MB-453 の腫瘍モデル切片を鉄染色 3h 行った。

- ・フェロシアン化カリウム 2g - 3h
- ・フェロシアン化カリウム 4g - 3h

A, MDA-MB-231 control (m-PTX 0mg/Kg)	F, MDA-MB-231 control (m-PTX 0mg/Kg)
B, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)	G, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)
C, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 60mg/Kg)	H, MDA-MB-231 iv のみ (m-PTX 60mg/Kg)
D, MDA-MB-231 iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石	I, MDA-MB-231 iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石
E, MDA-MB-231 iv (m-PTX 60mg/Kg)+磁石	J, MDA-MB-231 iv (m-PTX 60mg/Kg)+磁石

③

A, control (m-PTX 0mg/Kg)	B, control (m-PTX 0mg/Kg)
C, iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)	D, iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)
E, iv のみ (m-PTX 40mg/Kg)	F, iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石 1 個
G, iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石 1 個	H, iv (m-PTX 40mg/Kg)+磁石 2 個

<結果・考察①>

腫瘍はどちらの細胞も接着していて、MDA-MB-453の方が接着がよさそうだった。(腫瘍の大きさから) 磁石付きのサンプルを見ると、染まってはいたが、染まっている箇所は少なかった。

先行実験と異なる条件で、劣る要因となりそうなところは、磁石で集める箇所が尻尾より遠くに離れたこと、尾静注してから早々に組織をとってしまったことが挙げられる。加えて、手技の問題で切片を切り進め過ぎて、磁性パクリタキセルが集まっていたかもしれないところを見逃した可能性もある。

〈結果・考察②〉

HE染色では腫瘍らしき部位が確認できた。しかし、タキソール磁性体が存在する部位（鉄染色で青く染まっている部位）は腫瘍部位ではないことも判った。腫瘍と皮膚の間に多かった。

鉄染色では、染色時間を3倍にしても、あまり劇的な変化がない上、コントロールの染色が目立ってしまった。染まり過ぎを危惧してフェロシアン化カリウムの量を半分にしたものも変わらなかった。

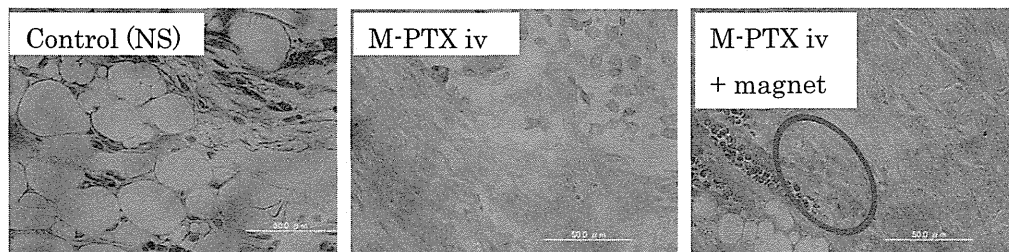
HE染色と①の鉄染色から、タキソール磁性体が注射されてから腫瘍に辿り着く前に組織をとってしまったことが窺える。そのため、腫瘍の中は青く染まっていなかったと考えられる。

今回の鉄染色（3 h）から、染色時間は時間が長くても大差は生まれず、1hが良さそうである。

〈結果・考察③〉

青く染まっていた箇所が多くみられた。しかし、磁石を付けず、静注しただけのものの方が多く染まっていて、タキソール磁性体が磁石に集まったことの証明にはならなかった。何もしていないコントロール（タキソール磁性体の代わりに生食を静注）群は染まっているところが明らかに少なかったため、タキソール磁性体投与群で青く染まっているのはタキソール磁性体自身だと考えられる。

結果例（MDA-MB-231）



<サマリー (2014, 4~2015, 2)>

今年度、磁性パクリタキセルを用いた実験は大きく分けて、以下4種類である。

①磁性パクリタキセルの抗腫瘍効果の検討

②パクリタキセルの性質保持の検討

③磁性パクリタキセルの溶媒検討

④動物を用いた磁石集積の検討

細胞はヒト由来乳がん細胞のMDA-MB-453(トリプルネガティブ)とMDA-MB-231(トリプルネガティブ)、MCF7(エストロゲン受容体陽性)、また扁平上皮癌細胞のOSC-19の4種類を実験に用いた。

抗腫瘍効果は、XTT assay とフローサイトメトリー(FACS)によるアポトーシス測定によって検討した。XTT assay において、乳がん細胞3種に対して、磁性パクリタキセルは市販のパクリタキセルとほぼ同等の抗腫瘍効果を示した(有意差なし)。アッセイの条件を検討した結果、【(96well plate を用いる場合) 5000 cells/well になるように細胞を撒き、0/Nで接着させ、磁性パクリタキセル及びパクリタキセルを0, 3.75, 7.5, 15 μ Mで投与し、24時間にXTT試薬を加え、2時間後に吸光度を測定する】という条件が今の時点で最良となった。また、扁平上皮癌OSC-19細胞においては、磁性パクリタキセルの抗腫瘍効果は確認できたが、上記の条件では市販のパクリタキセルと顕著な差が生じた。

アポトーシス誘導を測ってみると、乳がん細胞3種において、磁性パクリタキセルのアポトーシス誘導の傾向がみられたが、市販のパクリタキセルとの効果の差は顕著であった。アポトーシス誘導の測定条件は未だ定まっておらず、MCF7とMDA-MB-231ではまだ再現性がとれていない。

脱重合阻害剤であるパクリタキセルの性質保持の確認には、細胞周期のFACS解析と、チューブリンの蛍光染色にて行った。細胞周期の測定において、乳がん細胞を磁性パクリタキセルで刺激すると、市販のパクリタキセルと同様、G2/M期に細胞を集積させた。チューブリンの蛍光染色において、MCF7細胞を磁性パクリタキセルで刺激したところ、市販のパクリタキセルと同様、チューブリンが脱重合手前で停止している細胞を多数確認できた。しかし、薬剤を低濃度で投与すると、その効果は市販のパクリタキセルと顕著な差を示した(定量)。また、重合阻害剤であるビンブラスチンをネガティブコントロールとして用いたところ、磁性パクリタキセルと市販のパクリタキセルとは違うチューブリンの形を確認し、磁性パクリタキセルが市販のパクリタキセルの性質を保持できていることが示唆された。

また、脱重合阻害の定量化実験として、tubulin polymerization assay をキットのプロトコールに則って行った。この結果、磁性パクリタキセルの脱重合阻害は市販のパクリタキセルに劣ることが明らかであった。

溶媒の検討では、市販のパクリタキセルの溶媒となっている【ヒマシ油＋無水エタノール】を使って磁性パクリタキセルを溶かそうと試みたが、完全には溶けなかった。また、【ヒマシ油ニューコール＋無水エタノール】でも同じ具合だった。6h のソニケーションを行うことで、見た目上の溶解度は上がった。

動物を用いた磁石への集積検討では、乳がん（3種）モデルをつくり、腫瘍に磁石をつけ、尾静脈投与した磁性パクリタキセルが磁石によって腫瘍に集まるか組織学的に検討した。

実験群は以下の3群であった。

- a) コントロール1 (生理食塩水)
- b) コントロール2 (磁性パクリタキセル投与)
- c) 磁性パクリタキセル投与＋磁石

腫瘍部分をパラフィン切片にし、HE染色と特殊染色を行った。HE染色において、毎回全てのマウスに腫瘍が接着したことが示され、特殊染色において、毎回c)群だけが染色箇所を多数確認できた。このことより、磁性パクリタキセルが体外からの磁石によって腫瘍に集められることが示唆された。

医療イノベーションセミナー
「磁性医薬品が拓くイノベーションと未来医療」

日時： 平成27年2月9日 15時00分～20時30分

場所： 横浜市立大学福浦キャンパス D1 講義室

司会： 梅村 将就（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教）

次第：

15:00～15:10 はじめに

江口 晴樹（(株)IHI 基盤技術研究所 応用理学研究部 主幹研究員）

15:10～15:35 講演 「磁性医薬品を用いた神経膠芽腫に対する新規治療法の開発」

大竹 誠（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科）

15:35～16:00 講演 「磁性医薬品を用いた舌癌に対する新規治療法の開発」

佐藤 格（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教）

16:00～16:25 講演 「医薬品開発における有機合成化学の力」

星野 雄二郎（国立大学法人横浜国立大学 大学院環境情報研究院 特別研究教員）

16:25～16:40 休憩(15分)

16:40～17:05 講演 「マイクロビームが拓く放射光結晶構造解析の現状」

山本 雅貴（独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究センター部長）

17:05～17:30 講演 「磁性体と中性子散乱」

益田 隆嗣（国立大学法人東京大学 物性研究所 附属中性子研究施設・准教授）

17:30～18:30 講演 「医学工学連携による新規技術の開発 -現状と未来-」

徳増 有治（国立大学法人 大阪大学 医学部附属病院 未来医療開発部 特任教授・
大学院医学研究科 戦略支援室 室長・大学院工学研究科 戦略支援部 副部長）

おわりに

石川 義弘（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 循環制御医学・教授）

18:30～20:30 意見交換会（附属病院 10F グリーンハウス）

15 : 10～15 : 35

磁性医薬品を用いた神経膠芽腫に対する新規治療法の開発

大竹 誠 (公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科)

IHI(株)と横浜市立大学との医工連携の中で、有機磁性体化合物でありなお且つ抗がん活性をもつものが発見された。発見した化合物(EI236)はプラチナ製剤に類似する抗がん作用を有しており、さらに磁性を持つため、交流磁場をかけることで熱を発する特徴を持つ。そのため、EI236 による治療は 1 剤で「抗がん作用+温熱作用」の 2 つの効果を同時に期待することができる。現在、EI236 を用いた新しい神経膠芽腫治療に関する研究を行っている。神経膠芽腫は、アルキル化剤であるテモゾロミドを用いた標準治療を行ったとしても、全生存期間 14.6 カ月と、脳腫瘍の中でも最も予後の悪い腫瘍であり、現在新たな治療法が模索されている。中でも EU で施行されている Magforce は、磁性体粒子を腫瘍内に注入し交流磁場をかけることで温熱作用を加える神経膠芽腫の新しい治療法であるが、全生存期間 23.2 カ月と現行治療と比較して有意な延長を認めている。本研究で使用する EI236 は、Magforce で使用されている磁性体粒子のように磁性を持ちなお且つ抗がん作用も合わせ持つため、更なる予後延長効果が期待される。本発表では、神経膠芽腫に対する EI236 の抗がん作用と温熱作用について、これまでの研究結果を報告する。

15 : 35～16 : 00

磁性医薬品を用いた舌癌に対する新規治療法の開発

佐藤 格 (公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教)

頭頸部癌のなかでもとりわけ口腔癌は、手術療法によって顔面の変形による審美障害、口腔機能低下による摂食・嚥下障害、構音障害を引き起こし、QOL を低下させることが問題となっている。われわれは以前から温熱療法を治療法の選択肢の 1 つとして着目している。近年、温熱療法は抗がん治療の補助療法として研究や臨床の場で進歩を遂げてきた。そして、その抗腫瘍効果は大きな成果をあげている。従来、口腔癌に対しての温熱療法は頸部リンパ節転移への治療が主であり、原発部位への治療は解剖学的にみてきわめて困難であった。そこで、磁性体を用いた磁場誘導組織内加温法が考案され、臨床的にも試みられた。しかし、磁性体を用いた組織内加温法は腫瘍内への刺入方向により安定した温度が得られないため、磁性微粒子を用いた組織内加温法に注目した。今回、われわれは IHI(株)との医工連携に基づいた共同研究により、磁性体でありながら、抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物 (以下 EI236) を同定した。口腔癌に対して、EI236 を応用することで QOL の向上を目指した治療法の 1 つとして期待されたので報告する。

16:00~16:25

医薬品開発における有機合成化学の力

星野 雄二郎 (国立大学法人横浜国立大学 大学院環境情報研究院 特別研究教員)

19世紀末にバイエル社からアスピリン(アセチルサリチル酸)が販売された。これは人工的に合成された初めての医薬品と言われている。その後、20世紀初頭に人類の感染症を駆逐するうえで多大な貢献をすることになるペニシリンが単離されたが、この分子を全合成するのは当初不可能と言われていた。ようやく全合成が達成されたのが1957年である。20世紀中ごろの石油産業の発展と共に合成力が格段に高まり、また、組織化された製薬企業への脱皮と相まって、合成医薬品の飛躍的な発展が現在へと続いている。この分野で重要な一角を占めてきた有機合成化学が、今後の医薬品開発においてどのような貢献が可能なかを念頭に置きながら、現在の最先端有機合成化学の現状を、我々の研究を交えながら紹介する。触媒反応、環化付加反応、転位反応、酸化反応、選択的反応をキーワードに、環境に配慮した有機合成化学の発展を紹介する。

16:40~17:05

マイクロビームが拓く放射光結晶構造解析の現状

山本 雅貴 (独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究センター部長)

平田邦生 (独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究 専任技師)

21世紀は「生命科学」の時代と言われ、生命の基本的解明に加え医療や産業利用など広い分野での応用が期待されている。タンパク質を始めとした生体高分子の結晶構造解析も、タンパク質生産・結晶化技術の向上や放射光利用による回折データ高精度化により飛躍的な進歩をとげている。放射光は非常に輝度が高く広いエネルギー範囲をもつ特徴がありSPring-8放射光の輝度は、実験室のX線発生装置に比べ約1億倍となっている。このような高輝度放射光は、タンパク質をはじめとした結晶構造解析の測定精度や解析手法に飛躍的な進歩をもたらし、今まで回折強度不足で構造解析できなかった微小サイズ結晶からの構造決定を可能にしている。そこで、我々はSPring-8の高輝度放射光を利用して微小結晶しか得られない磁性抗がん剤(鉄サレン錯体)をターゲットとした単結晶構造解析を進め、その立体構造を基に「錯体中の酸素と鉄との結合角度」によって磁性が生まれることを、江口氏の第一原理計算により解明した。次世代がん研究ではさらなる磁性物質の構造解析を進め、その磁性発生メカニズムの詳細を解析することで、磁性抗がん剤の設計に貢献していきたい。