

- 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)、江口晴樹、石川義弘
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
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)

(2014/07/09)、江口晴樹、石川義弘

特許 4774536 号

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

④ MRI システム、江口晴樹、石川義弘、特許 4279335 号

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

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

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

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

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

⑦ 抗体又は抗原の定量方法、江口晴樹、石川義弘、特許 5408905 号

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

⑧ 鉄サレン錯体、江口晴樹、石川義弘、特許 4446489 号

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

⑨ 演算装置及び局所治療薬、江口晴樹、石川義弘、特許 4279330 号

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

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

1. 特許取得

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

⑫ 鉄サレン錯体、江口晴樹、石川義弘、特許 5461968 号

日本 15 件

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

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

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

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、

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 2 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

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

ロシア 1 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. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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】

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. 緒 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応答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

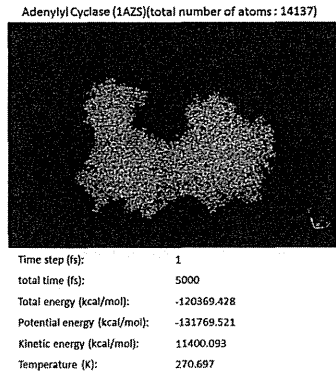
- (1) Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 64, supplement, pp. 4-17 (2012).

【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

日本生体工学会(カナリア)大会 2014.7.26



Explore the Engineering Edge
IHI

新規機能材料の合成・評価・設計

第一原理計算による材料設計
(発光素子・高効率熱電材料の探索)

新規なクラスレート化合物の発見・合成に成功

PSE Ba₂@(Ge₂₂Al₁₄)
NSE Ba₂@(Ge₂₂Al₁₄)

Clathrate I
Clathrate II
Ge₁₆ cluster

コンピュトリアル手法による材料合成の試み

熱電特性のマッピング例

電子状態の解析(福井関数、フロンティア軌道論)

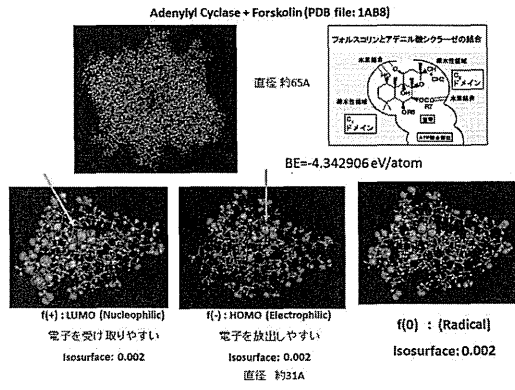
- 電子を受け取りやすい(酸は電子受容体なのでLUMOが関係)
f(+) (LUMO) (Nucleophilic)
$$f^+(r) = \frac{1}{\Delta N} \{ \rho_{N-1}(r) - \rho(r) \}$$
- 電子を放出しやすい(塩基等は電子供与体のためHOMOが関係)
f(-) (HOMO) (Electrophilic)
$$f^-(r) = \frac{1}{\Delta N} \{ \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \}$$
- 上記両方の可能性がある場合
f(0) (Radical)
$$f^0(r) = \frac{1}{2} \{ f^+(r) + f^-(r) \}$$

新薬ができるまで

提問解析(たんばく質) → 創薬ターゲット特定 → 候補化合物探索 → 薬物探索(用途評価) → 前臨床 → 臨床試験(1-3年) → 新薬(数百億円)

In silicoコンピュータ上の解析
→分子力学法によるスクリーニング
(1日に数万以上の候補物のスクリーニングが可能)

創薬候補化合物 → 化合物ライブラリ(約100万種) → **In silico**薬物コンピュータ解析によるスクリーニング → HIVたんばく質(標的たんばく質) → 候補化合物 → 実験評価 → 薬



神経シグナルの伝達

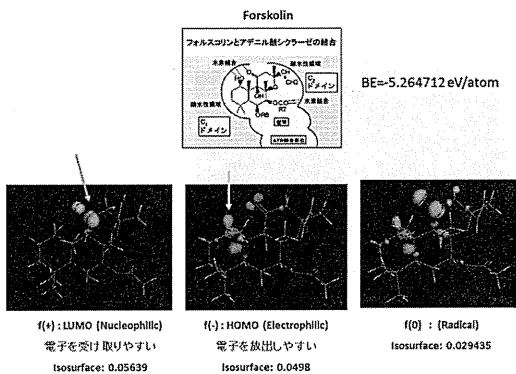
Figure 11-10 cAMP as a second messenger in a G-protein-signaling pathway.
The first messenger activates a G-protein-linked receptor, which activates a specific G protein. In turn, the G protein activates adenylyl cyclase, which catalyzes the conversion of ATP to cAMP. The cAMP then activates another protein, usually protein kinase A.

Reception: Binding of epinephrine to G-protein-linked receptor (1 molecule)

Transduction:
Inactive G protein → Active G protein (10⁵ molecules)
Inactive adenylyl cyclase → Active adenylyl cyclase (10⁵)
ATP → cAMP (10⁵)
Inactive protein kinase A → Active protein kinase A (10⁵)
Inactive phosphorylase kinase → Active phosphorylase kinase (10⁵)
Inactive glycogen phosphorylase → Active glycogen phosphorylase (10⁵)

Response: Glycogen → Glucose-1-phosphate (10⁵ molecules)

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



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)

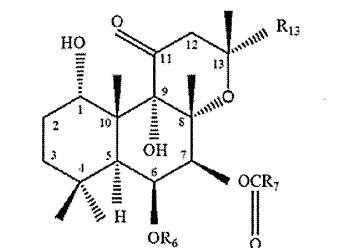
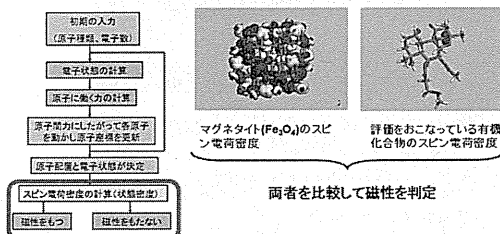
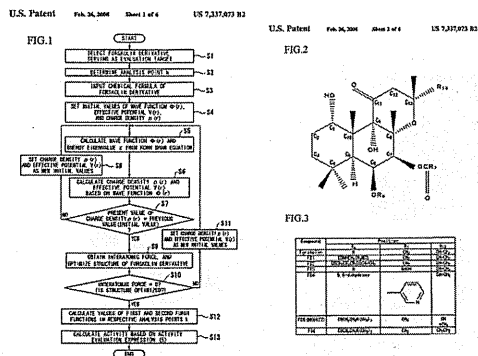


図 フォルクソリン誘導体の模式図

市販薬の磁性化



The origin of intrinsic ferromagnetic compound

Spring-8
Energy 8 GeV
Circumference 1426 m
User Operator E977

$H\psi = \epsilon\psi$

Clarifying mechanism of intrinsic ferromagnetic compound

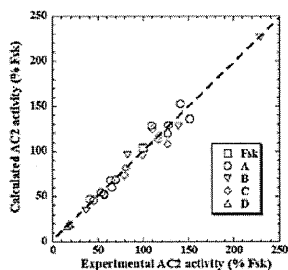


Fig. 47. Comparisons with experimental AC2 activity and calculated AC2 activity

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。E1236の場合薬剤単体で90°C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、ファイブラート、ヴォトリント、ウサギIgG抗体、メトキシレートなど

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

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→物質の電子の振る舞いを調べる

数値解析法の一つ

原子間の力から各原子の加速度を求める(量子力学)

各原子の加速度を積分して次に動く原子の位置を求める(古典力学)

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

(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】

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

本日本話する内容

- ・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

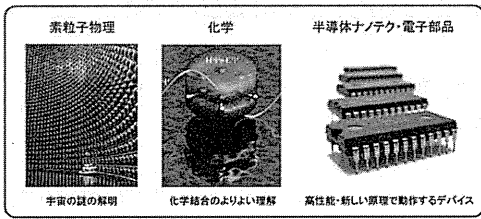
本日本話する内容

- ・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

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?	ミクロ以下の問題に使える	電子の位置が決まらない。方程式が解析的に解けない

量子力学は現代の様々な学問や産業の基礎です！

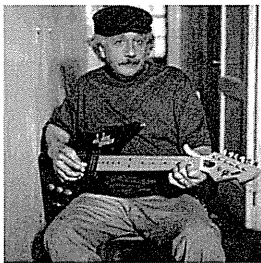


この理論、普段の生活からしてみると「非常識」のオンパレード。

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のです。
- 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。

アインシュタインは量子力学を認めない？



アルベルト・アインシュタイン

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。

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？



アイザック・ニュートン

ニュートン運動方程式は導けるか？

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

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？



エルヴィン・シュレディンガー

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出すことは不可能だ。
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)

シュレディンガー方程式は導けるか？



リチャード・ファイマン

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

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

原子分子の基礎方程式

Schrödingerの波動方程式から80年！



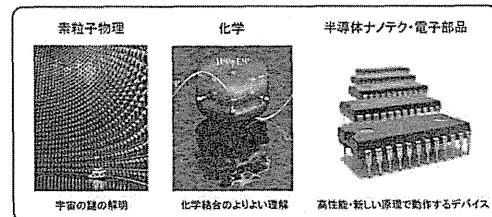
N 個の原子核と n 個の電子から成る系のSchrödinger方程式は

$$H\Psi = E\Psi$$

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

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

量子力学は現代の様々な学問や産業の基礎です！



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」

自然界を構成するミクロな物質の世界

原子核

原子・分子・固体・液体

強い相互作用で束縛した陽子と中性子の多体系

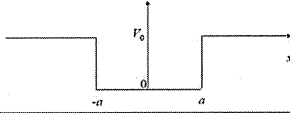
クーロン力で束縛した電子とイオンの多体系

1次元井戸型ポテンシャル

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

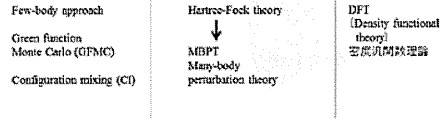
であらわされる1次元井戸型ポテンシャルの中で運動している質量 m の粒子を考える。ただし、 $V_0 > 0$ とし、エネルギー E は $0 < E < V_0$ とする。

- Schrödinger方程式を与えよ。
- $x < -a$, $|x| < a$, $x > a$ の3つの領域における解 $\psi(x)$ の関数形を定めよ。
- 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。
- 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節奇性(ノリチヤ)を議論せよ。



大阪大学 基礎工 草部先生 資料より

基底状態を記述する理論の分類



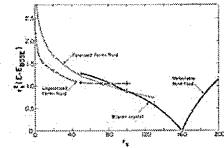
生の相互作用か、有効相互作用か

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)

Yusufli, N. *PHYSICAL REVIEW LETTERS* 44:1199 (1980)
Ground State of the Electron Gas by a Restricted Method
D. M. Ceperly
Journal Research for Condensed Matter Physics, Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, California 94720
1980



- ・「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。
- ・精度向上の研究が盛ん
- ・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Fockポテンシャルをブレンド(7:3) B3LYP

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す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

第一原理計算(近似の塊)

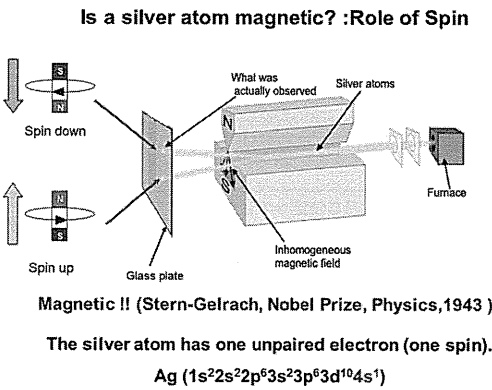
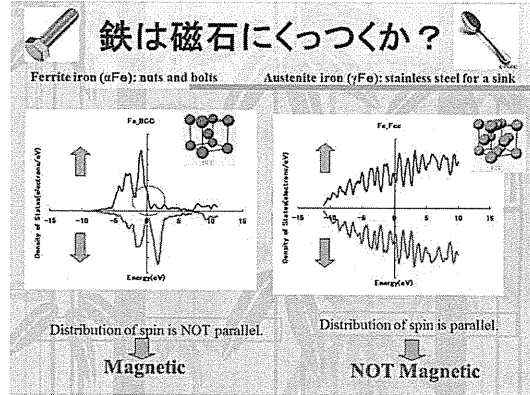
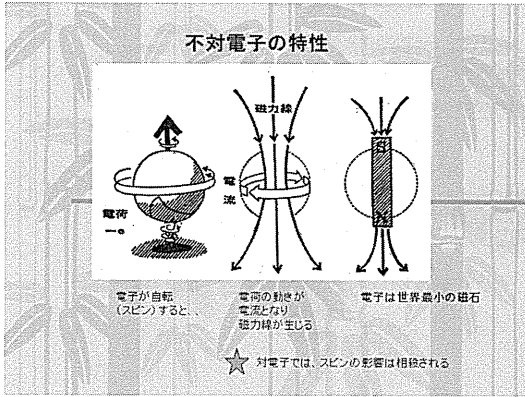
- ・シュレディンガー方程式→解析解は水素原子のみ
- ・一電子近似
- ・ハートフォック法(交換相互作用が不十分)
- ・密度汎関数法
 - Hohenberg-Kohnの定理 (電子密度と外場ポテンシャルは一対一)
 - Kohn-Sham方程式 (変分原理、一電子有効ポテンシャル)
 - 局所密度近似
 - 局所密度近似を超える近似(GGA, LDA+U, GW, RPA)

古典力学と量子力学の違い

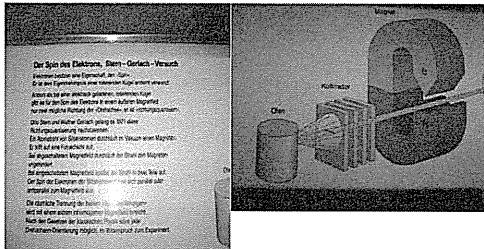
	古典力学	量子力学
何に使えるか	構造体	物質(原子分子、結晶、高分子)
設計に必要な道具	ニュートンの運動方程式	シュレディンガー方程式
何が問題か?	マイクロ以下の問題に使える	電子の位置が決まらない。方程式が解析的に解けない

本日お話しする内容

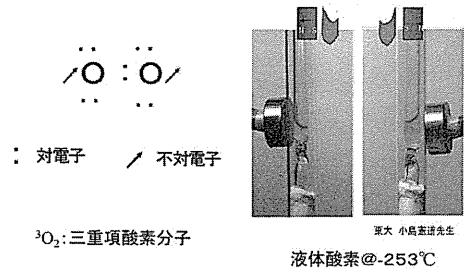
- ・量子力学とは?
- ・電子とは?
- ・量子力学を用いた物質設計
- ・化粧品の開発(新規紫外線吸収剤)
- ・心不全薬の解析
- ・有機磁性体を用いた抗がん剤の開発



シュテルン・ゲルラッハ写真@ドイツ博物館



磁石にくっつく酸素分子



カリフォルニア大学バークレー校 ノーベル賞受賞者用駐車場



2013年4月15日

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

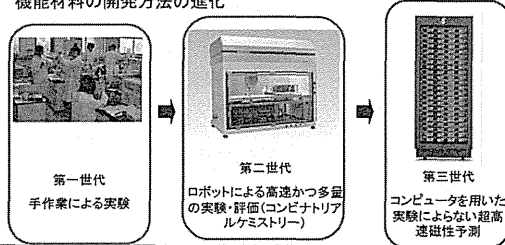
1. 技術概要:2) 何に適用できるか?



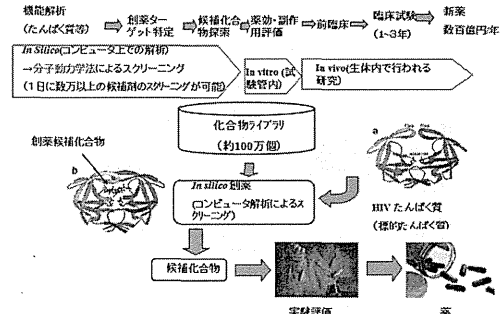
物質機能の予測、評価が可能

たとえば、発光、発光色、電気伝導度、磁性特性...等

機能材料の開発方法の進化

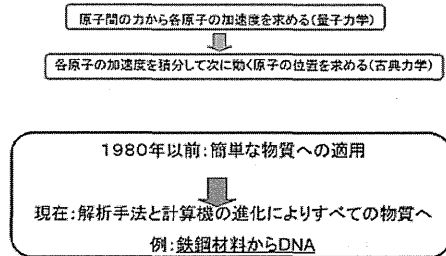


新薬ができるまで

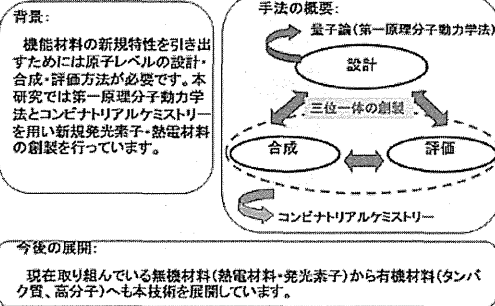


1. 技術概要:1) 第一原理分子動力学とは? IHI

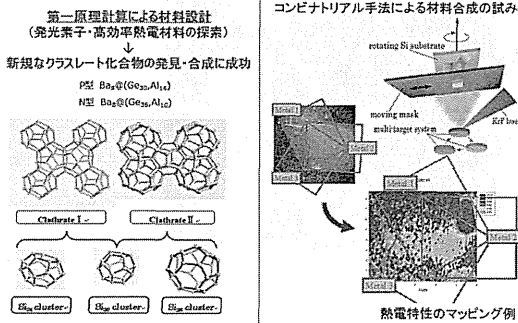
第一原理分子動力学法とは→物質の電子の振る舞いを調べる数値解析法の一つ



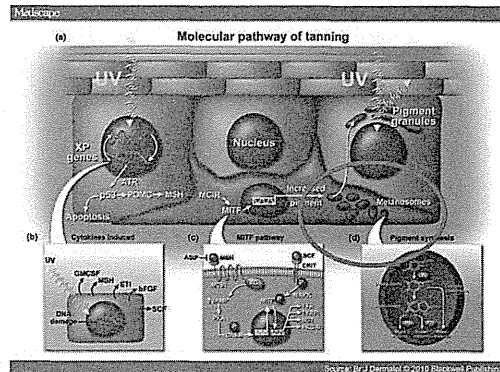
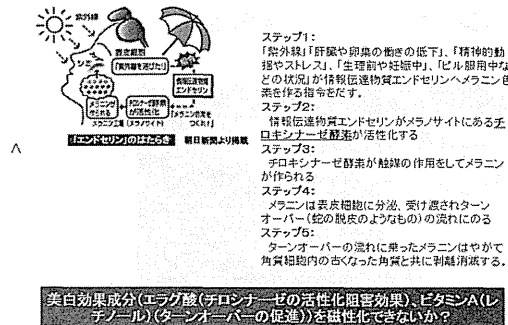
新規機能材料の探索研究



新規機能材料の合成・評価・設計



美白化粧品



日焼けする薬

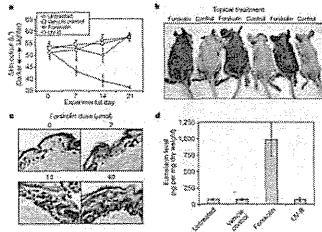


Figure 3: Ferulic acid, but not UV, reduces melanin production in mice with defective MITF signaling. a, Relative colorimetry measurements (CEP⁺ white/black value ratio) of skin biopsies of 16 C57BL/6J transgenic, age 20 d C57BL/6 mice either typically treated with vehicle control (19% ethanol, 10% propylene glycol, dissolved with 200 mg ml⁻¹ 1,3,5-trimethylbenzyl alcohol) or 800 μg of *P. ferulic* over 21 days and irradiated to the dorsal skin surface for 21 days (unirradiated). Lower numbers represent darker skin tones. Skin color measurements were done in triplicate. Different anatomic locations within the dorsal skin field and sub. between measurements is shown; this experiment was repeated many times with similar results. b, Side-by-side photographs of vehicle control- or Ferulic-treated (left), 1,3,5-trimethylbenzyl alcohol-treated (middle) or *P. ferulic*-treated (right) skin sections of animals treated for 21 days with the indicated dose of Ferulic acid derived from *P. ferulic* (see experimental details described in a). c, Immunohistochemical staining of skin sections from 21-day treated mice for MITF. d, Melanin quantification measurements were done in triplicate. Melanin quantification measurements were done in triplicate.

D'Orazio et al., Nature 443 (2006) 340-342

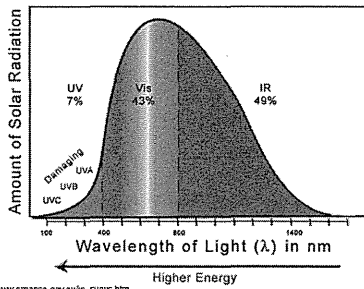
Absorption Summary

	Atoms	Organic Molecules	Inorganic Compounds
Energy Levels			
Absorption Spectrum			

What we can deliver in UV materials

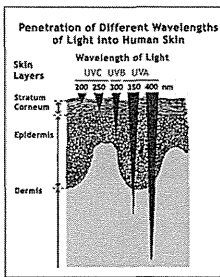
1. Predict light absorption wavelength
related patents : P2010-095481 (J) and more.
2. Predict a color of ultraviolet absorption material
related patents : P2010-095481 (J) and more.

Sun Radiation



Source: <http://www.epansa.gov.au/sunrays.htm>

Skin Damage

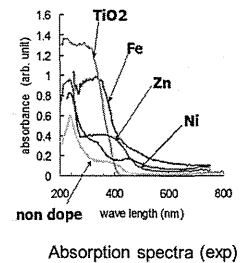
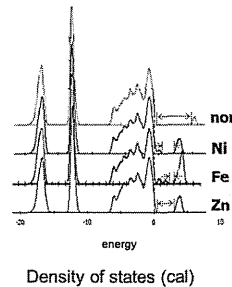
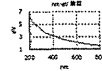


- Very high energy radiation (UVC) is currently absorbed by the ozone layer
- High energy radiation (UVB) does the most immediate damage (sunburns)
- Lower energy radiation (UVA) can penetrate deeper into the skin, leading to long term damage

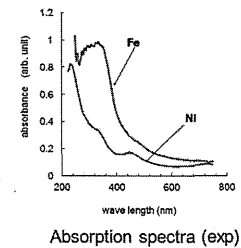
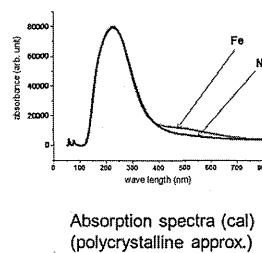
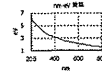
Source: N.A. Shaath, The Chemistry of Sunscreens. In: Lowe N.J, Shaath N.A, Parikh N.A, editors. Sunscreens: development, evaluation, and regulatory aspects. New York: Marcel Dekker, 1997. p. 203-203.



Results (1)



Results (2)



本日お話の内容

- 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

はじめに

目的: 第一原理分子動力学法の解析結果と生化学的実験の比較を行う

→ 第一原理分子動力学法は創薬に適用可能か？

自立神経を調整する薬

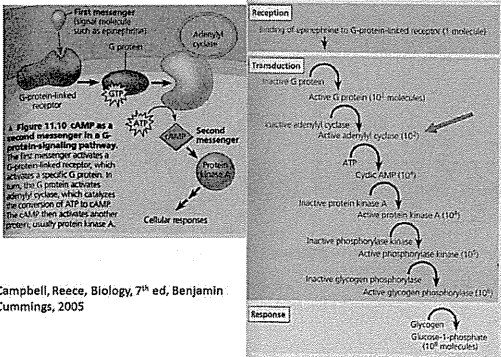
→ 心筋の収縮、血圧の上昇、血管の収縮、気管の拡張等



活性酵素(アデニル酸シクラーゼ) + 薬(フォルスコリン: インド原産の生薬)

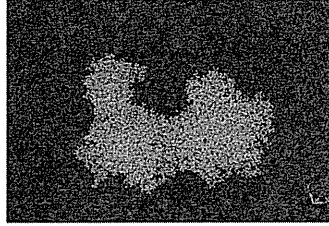
横浜市大では日本化薬と共同で心不全の薬、やせ薬、制がん剤(創薬特許したフォルスコリン)を開発
データベース(850,000) → 古典分子動力学法(200) → 実験(200) → 6種類

神経シグナルの伝達



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

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

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)

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

・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)

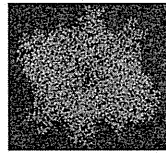
$$f^-(r) = \frac{1}{\Delta N} \{ \rho_N(r) - \rho(r) \}$$

・上記両方の可能性がある場合

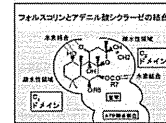
f(0) (Radical)

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

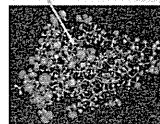
Adenylyl Cyclase + Forskolin (PDB file: 1A88)



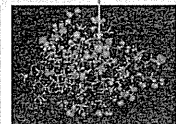
直径約65Å



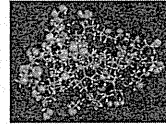
BE=-4.342906 eV/atom



f(+) : LUMO (Nucleophilic)
電子を受け取りやすい
Isosurface: 0.002

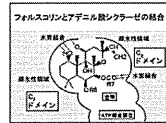


f(-) : HOMO (Electrophilic)
電子を放出しやすい
Isosurface: 0.002



f(0) : (Radical)
Isosurface: 0.002

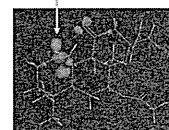
Forskolin



BE=-5.264712 eV/atom



f(+) : LUMO (Nucleophilic)
電子を受け取りやすい
Isosurface: 0.05639



f(-) : HOMO (Electrophilic)
電子を放出しやすい
Isosurface: 0.0498



f(0) : (Radical)
Isosurface: 0.029435

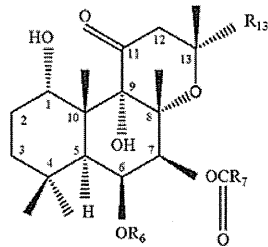


図 フォルスコリン誘導体の模式図

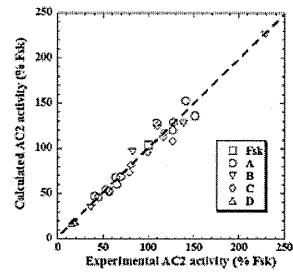


Fig. 47. Comparisons with experimental AC2 activity and calculated AC2 activity

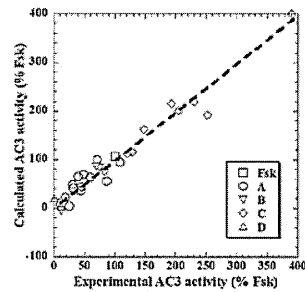
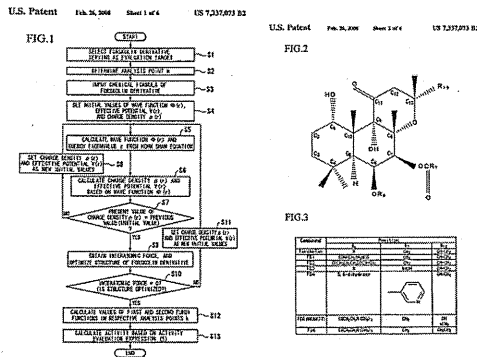


Fig. 48. Comparisons with experimental AC3 activity and calculated AC3 activity

新しい構造活性相関評価法(米国・日本特許登録済)

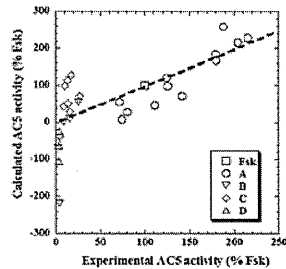
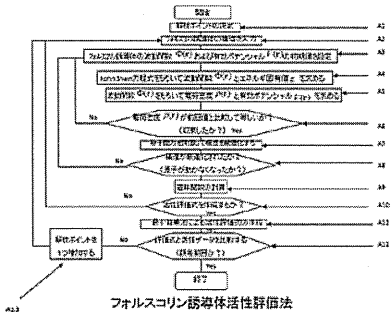


Fig. 46. Comparisons with experimental AC5 activity and calculated AC5 activity

結論

1. 薬候補化合物の電子状態を解析することで薬候補化合物とタンパク質の相互作用が明らかになることができる
2. 薬候補化合物+タンパク質活性部位の電子状態を解析することでそれらの相互作用を明らかにすることができる。

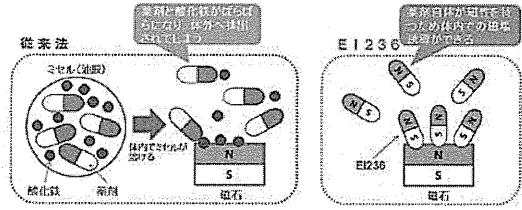
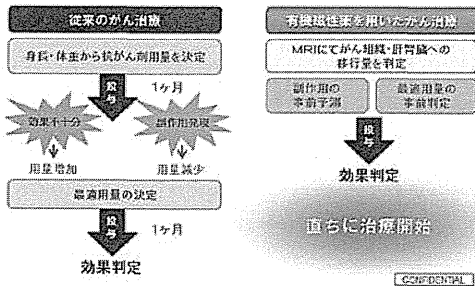
特許:

特許申請済: 国内1件、米国1件

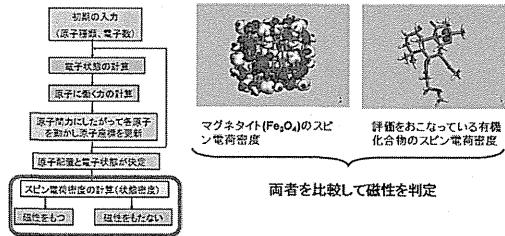
論文:

Eguchi et al, Letters in Drug Design & Discovery, 2007, 4, 434-441

3. 新しい個別化医療のコンセプト



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)



磁性体の温熱療法への応用 (現代)

magforce

Fighting Cancer with Nanomedicine.

The first NanoTherm® therapy center for the treatment of brain tumors in Germany has been established at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Radiation Oncology and Radiotherapy.

The principle of the therapy is the use of nanoparticles containing iron oxide, which are injected into solid tumors in a procedure similar to a biopsy. The patient is then placed in a magnetic field applicator (Nano-Activator™), a machine that produces an alternating magnetic field and is very safe for humans. Through this high frequency magnetic field, the nanoparticles begin to oscillate and a warmth is produced from directly within the tumor tissue. Depending on the temperature reached and length of treatment, the tumor cells are either directly destroyed or sensitized for the accompanying chemotherapy or radiation.

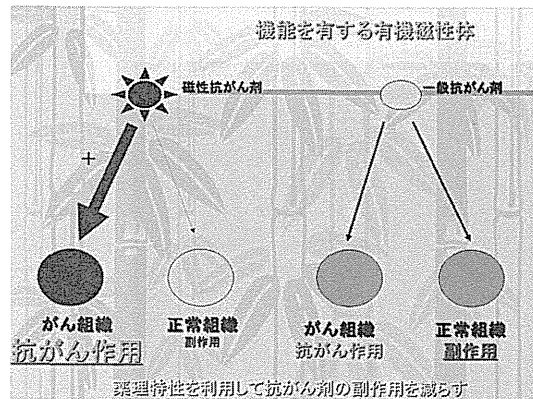
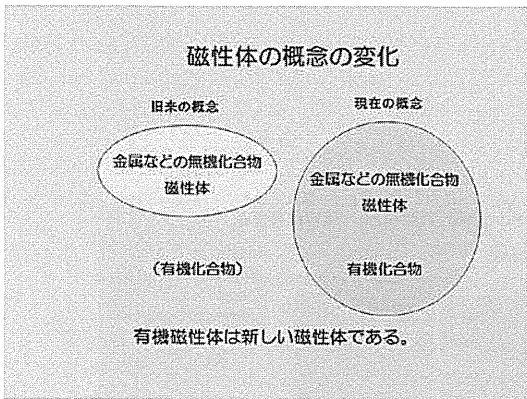
出典 <http://www.magforce.de/english/home1.html>

Company Profile 2/3

3D-Animation 2/3

For Patients 2/3

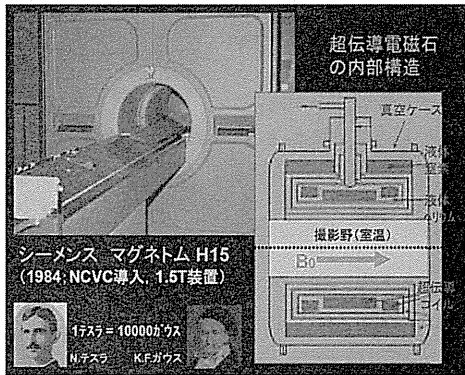
Clinical Results 2/3



特許の取得状況

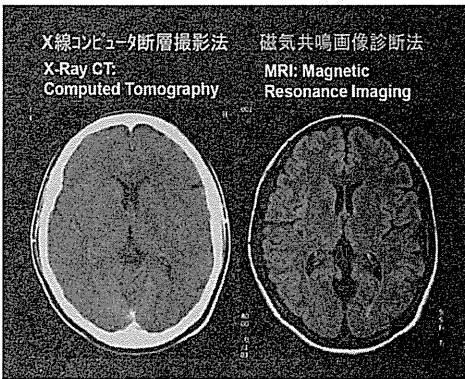
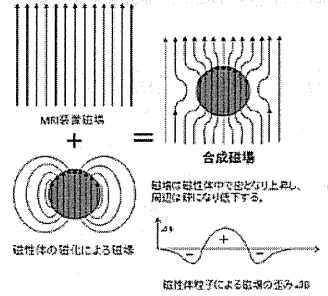
■ これまでに75件以上の関連特許を出願し、うち国内で15件、米国で2件、欧州で2件が登録されています。

登録特許番号	出願日	発明の名称	概要
【日本】 特許 4279330号	2007年 6月18日	薬、薬の誘導装置 及び薬の設計方法	有機磁性体設計技術。 スーパー早期審査を経て特許登録
【ヨーロッパ】 EP 1920 370 B1	2006年 8月23日	Magnetic drug, magnetic drug guidance system and magnetic drug design	有機磁性薬の基本コンセプト、その設計技術 ヨーロッパ特許庁(ドイツ、 ミュンヘン)で裁判(oral proceedings)を行い権利化
【米国】 US 8,246,975 B2	2007年 6月28日	Drug, drug guidance system, magnetic detection system, and drug design method	有機磁性薬の基本コンセプト、その設計技術 米国特許庁の担当審査官に 対して現地直接技術説明 をして権利化



有機磁性体を用いたMRI撮像法

DDSにより有機磁性体をごへ誘導すると、

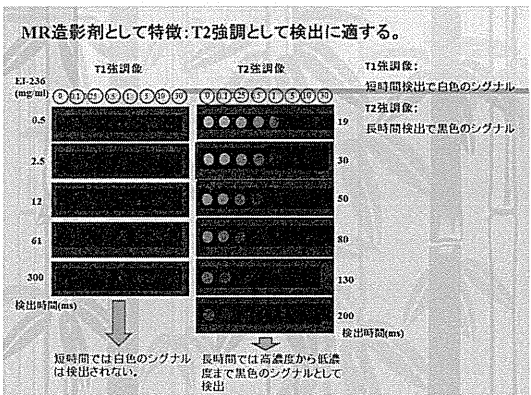
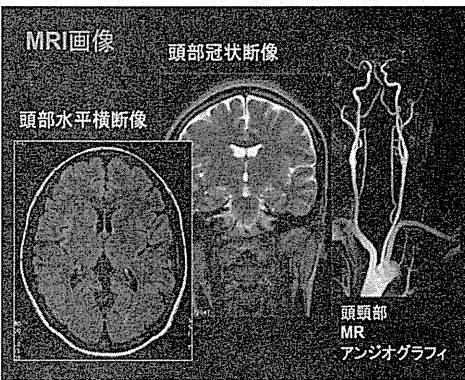


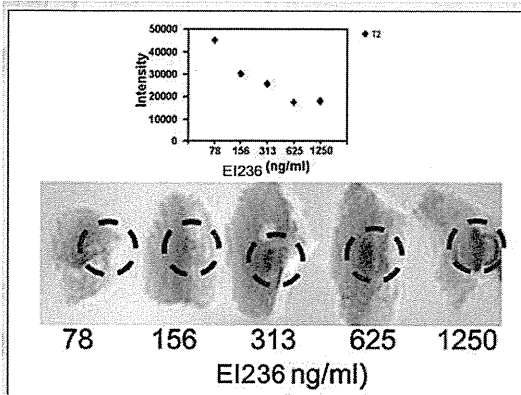
説明の方法

既知の現象があれば比較から始める

既知の現象がまったくない場合

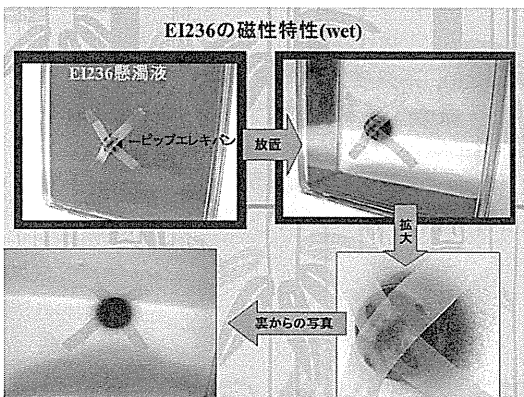
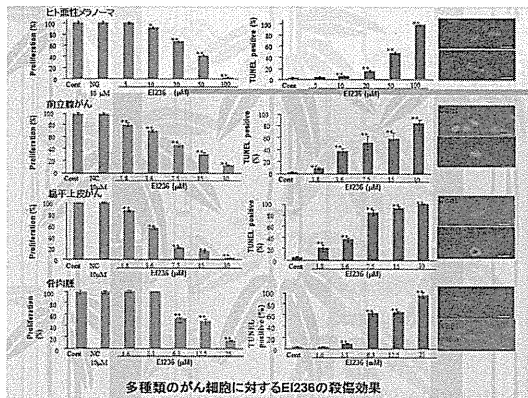
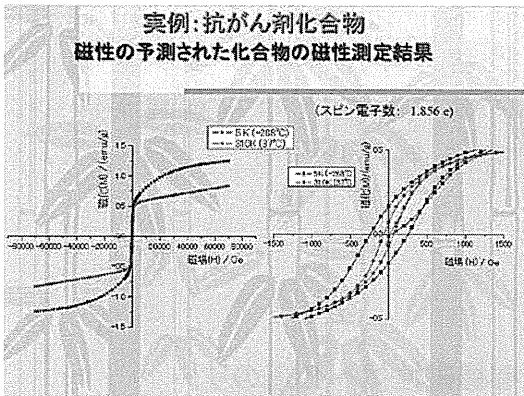
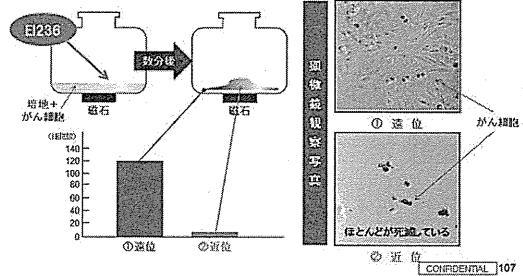
↓
可能な限り多くの事例を示す





6. 事例① 抗腫瘍活性に関する試験管内実験

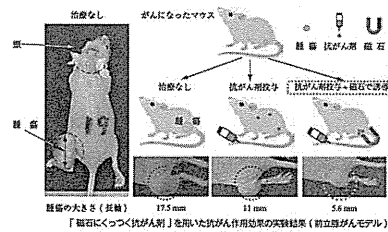
- 角型フラスコにがん細胞を培養し、EI236を添加した後に、中心部に磁石を当て経過を観察しました。
- その結果、磁石に近く、EI236が凝集している部位のがん細胞が死滅することを確認しました。（細胞死効果が見れるのは24～48時間後）

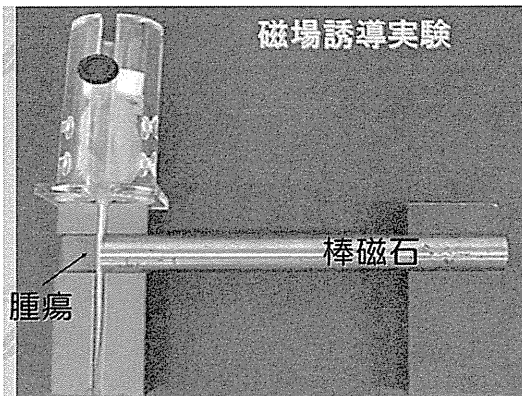


7. 事例② 担がんマウスでの治療効果(前立腺がん移植モデル)

- マウスの左足の付け根に前立腺がん細胞を移植した後、EI236を投与しうえて、磁石を患部に当て、磁場誘導をした場合/しない場合を比較しました。

- その結果、EI236を投与したのみに比べ、誘導磁場を用いた場合には、腫瘍が格段に縮小することがわかりました。





市販薬の磁性化の可能性

磁性タキソール誘導体 (EI-2573M)

磁石なし
磁石あり

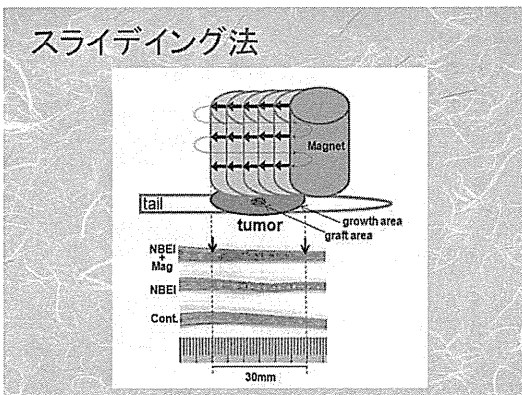
Spring-8
Energy: 6 GeV
Dispersiveness: 140 m
User Operation: 1927

$H\psi = \epsilon\psi$

磁性の発現メカニズムを解明

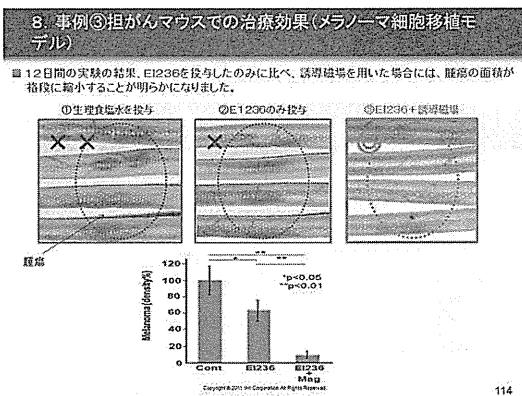
MRI造影効果 (T2) (磁石インジケータ)

138



3) 江口晴樹、有機磁性体への道のり、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」、横浜市立大学 福浦キャンパス、2015年2月9日

【発表スライド】



有機磁性体への道のり
A road to organic based magnetic compound

江口晴樹
株式会社IHI 基盤技術研究所 江口晴樹
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」
2015年2月9日@横浜市大医

きっかけ？
How did it started?

市販薬の磁性化