

78 近赤外蛍光色素導入ベタイン型ポリマープローブの創製	近藤 輝幸
------------------------------	-------

【目的】 新しい生体イメージング法として、光イメージング法と超音波イメージング法とを融合した新しい“光音響イメージング法” (Photoacoustic Imaging : PAI) が、臨床現場から期待されている。光音響現象は、1880年に Bell が通信手段の応用研究の中で発見した現象であり、その原理は、励起光を照射した光吸収体が熱膨張する際に発生する光音響波（粗密波）を超音波として観測する技術である。近年のレーザー光源の小型化と超音波検出素子の高性能化により、生体への応用が現実味を帯びている (Nature 2010 Feb 17;463(7283):977-80)。

多くの腫瘍において、著しい速度で増大する新生血管を PAI で 3D 画像化できれば、乳癌、甲状腺癌、前立腺癌等の比較的体表に近い癌の早期診断が可能になると考えられた。しかしながら、腫瘍内の新生血管は極めて細く、PAI に必要なヘモグロビン量が圧倒的に不足していることが分かってきた。従って、PET や MRI と同様、PAI に適した新しい分子プローブの創製が急務である。本研究では、我々のこれまでの研究成果に基づき (J. Am. Chem. Soc. 2015 Jan 21;137(2):799-806)、PAI に有効な新しい「近赤外蛍光色素導入ベタイン型ポリマープローブ」を開発する独創的、学術的、および臨床的意義の高い研究を行った。

【方法】 2-methacryloyloxyethylphosphorylcholine (MPC) の原子移動ラジカル重合 (ATRP) により、末端にアミノ基を有する H₂N-PMPC を合成した。臨床応用されているインドシアニンググリーン (ICG)、およびシアニン骨格を有し、親水性に優れた近赤外蛍光色素 (Cy7、IRDye®800RS、IRDye®800CW) のスクシンイミジル誘導体と H₂N-PMPC との縮合反応により、4 種類の新しい近赤外蛍光色素導入ベタイン型ポリマープローブ (ICG-PMPC、Cy7-PMPC、800RS-PMPC、800CW-PMPC) を合成した。新規ポリマープローブの粒径と表面電位は、動的光散乱法 (DLS) により測定するとともに、透過型電子顕微鏡 (TEM) 画像と比較した。また、水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法により、4 種類の NIR-PMPC と BSA との相互作用について評価した。さらに、マウス由来の大腸癌細胞 (colon26) を右肩皮下に移植した表層担癌モデルマウスに、4 種類の NIR-PMPC をそれぞれ尾静脈投与 (20 nmol/mouse) し、48 時間後まで経時的に *in vivo* 蛍光/光音響イメージングを行い、体内動態を明らかにした。

【結果】 本研究では、腫瘍の *in vivo* 光音響イメージングに有効な概念的に新しい近赤外蛍光色素導入ベタイン型ポリマープローブ (NIR-PMPC) の開発に成功した。PMPC の末端に導入した近赤外蛍光色素の疎水性/親水性が、NIR-PMPC プローブの粒径、生体適合性、および腫瘍集積性に顕著な影響を与えることを見出した。合成した 4 種類の NIR-PMPC の内、特に、800RS-PMPC を、微小癌を担癌したモデルマウスに尾静脈投与し、*in vivo* PAI を行った結果、800RS-PMPC プローブが微小癌に高集積した明瞭な PAI 画像が得られた (下図)。以上の結果から、本研究では、近赤外蛍光色素導入ベタイン型ポリマープローブ (NIR-PMPC) を用いる光音響イメージング法が、生体深部の微小癌の早期診断に極めて有効であることを明らかにした。

800RS-PMPC プローブを用いた担癌マウスの腫瘍部位選択的 PAI 画像

