

研究テーマ (和文) AB		光超音波／磁気共鳴イメージングのための生体適合性ナノ粒子プローブの創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of Novel Biocompatible Nanoparticles as a Highly Effective Photoacoustic/Magnetic Resonance Dual Imaging Probe			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) コンドウ	名) テルユキ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	近藤	輝幸	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	KONDO	TERUYUKI	研究機関名	京都大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学学際融合教育研究推進センター先端医工学研究ユニット・教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>我が国は世界に先駆けて超高齢社会を迎えており、喫緊の課題として、高齢者の QOL (Quality of Life) の向上、疾病の早期診断・治療による高齢者の社会復帰、そして医療費の抑制を挙げることができる。中でも日本人の死因第一位の“癌”の早期診断・治療のためには、“医工連携によるライフサイエンス分野のイノベーション”が必須である。以上の背景の下、本研究では、革新的“光超音波 (PA) / 磁気共鳴 (MR) イメージングプローブ”として、有機-無機ハイブリッドナノ粒子および高分子ナノ粒子を創製し、それらの有効性を明らかにした。</p> <p>現在、臨床で広く用いられている磁気共鳴イメージングは、生体内深部の形態撮像に極めて有効であるが、感度が低く、多量の造影剤の投与が必要である。一方、最新の光超音波イメージングは、表層 2~3 cm のみの撮像にとどまるものの、高感度かつ高解像度での撮像が可能である。従って、これら二種類の画像法を組み合わせることで、互いの欠点を補完した疾患部位の明確な特定と、より早期に確度の高い診断を行うことが可能となる (発表図書1)。以上の観点から、我々は革新的“光超音波／磁気共鳴デュアルイメージング”に有効な新規分子プローブの開発に取り組み、既にゼラチン修飾 Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ナノ粒子の合成と有用性を明らかにしている (<i>Adv. Healthcare Mater.</i> <b>2012</b>, <i>1</i>, 657-660.)。そこで本研究では、まずより高感度で高い選択性を示す有機-無機ハイブリッドナノ粒子プローブの創製を目的として、常磁性の Co<sup>II</sup>O に注目した。まず、Co(acac)<sub>3</sub> の oleylamine 溶媒中での熱分解により、Co<sup>II</sup>O ナノ粒子が得られたが、そのままでは水に分散せず、ポリエチレングリコール (PEG-OH、分子量 2,000) を用いる表面修飾により、水分散可能な新規 PEG 修飾 Co<sup>II</sup>O ナノ粒子の合成に成功した。またその粒径は、約 200 nm であり、水中で 5 日間、安定で凝集は起こらなかった。さらに、TEM 観察により、粒径約 20 nm の CoO ナノ粒子が PEG を介して集まり、安定な 200 nm の粒子を形成していることが明らかとなった。小動物実験用 MRI 装置 (7 T, 25 °C) を用い、PEG 修飾 Co<sup>II</sup>O ナノ粒子による水の <sup>1</sup>H の <i>r</i><sub>1</sub> 値および <i>r</i><sub>2</sub> 値を測定した。その結果、<i>r</i><sub>1</sub> 値は 0.40 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> と小さく、逆に <i>r</i><sub>2</sub> 値は 11.3 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> と大きかったことから、本 PEG 修飾 CoO ナノ粒子は陰性造影剤であることが明らかとなった (<i>r</i><sub>2</sub>/<i>r</i><sub>1</sub> = 28.3)。さらに、PEG 修飾 CoO NP の水分散液に、近赤外パルスレーザー光 (710 nm) を照射した結果、ゼラチン修飾 Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ナノ粒子の約 11 倍の極めて強い PA 信号を発生した (最大 20.75 VM<sup>-1</sup>)。実際、PEG 修飾 CoO NP をマウス背部に皮下投与し、投与前後の PA イメージングを行った結果、投与部位のみの鮮明な PA 画像が得られた (発表雑誌1)。現在、新しい概念に基づく糖修飾 Mn<sup>II</sup>O ナノ粒子、および希土類金属酸化物 Eu<sup>II</sup>O との複合化による PA 信号強度への影響について詳細な検討を行っている。</p> <p>一方、我々は細胞膜脂質の骨格の一部であるホスホリルコリン骨格を有し、<sup>13</sup>C 核と <sup>15</sup>N 核を導入した生体適合性 <sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N-PMPC プローブの開発に成功し報告している (<i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2015</b>, <i>137</i>, 799-806.)。本高分子プローブは、粒径約 13 nm のナノ粒子を形成し EPR (Enhanced Permeability &amp; Retention) 効果により、マウス腫瘍部位に高集積することを分子標的 MRI 法により明らかにしている。本研究では、さらに高分子ナノ粒子表面に乳がん特異的抗 Her2 人工抗体 (scFv) を結合した能動的ターゲティング能を有する新規高分子ナノ粒子プローブの合成に成功した。その結果、Her2 を高発現している N87 がん細胞にのみ高選択的に集積し、発現していない SUI2 がん細胞にはほとんど集積しないことをマウスでの <i>in vivo</i> 多重共鳴 MRI 法を用いる画像化により明らかにした (発表雑誌2)。</p>					
キーワード FA	ナノ粒子プローブ	光超音波イメージング	磁気共鳴イメージング	マルチイメージング	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA						
研究機関番号 AC					シート番号						

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Novel Biocompatible Cobalt Oxide Nanoparticles for Use in Dual Photoacoustic and Magnetic Resonance Imaging								
	著者名 <sup>GA</sup>	Teruyuki Kondo <i>et al.</i>	雑誌名 <sup>GC</sup>	JSM Biotechnology & Biomedical Engineering						
	ページ <sup>GF</sup>	1043 ~ 1047	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	4	巻号 <sup>GD</sup>	2 巻 2 号	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Magnetic resonance imaging of tumor with a self-traceable polymer conjugated with an antibody fragment								
	著者名 <sup>GA</sup>	Teruyuki Kondo <i>et al.</i>	雑誌名 <sup>GC</sup>	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters						
	ページ <sup>GF</sup>	2675 ~ 2678	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	5	巻号 <sup>GD</sup>	25 巻 13 号	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Synthesis and functional evaluation of chiral dendrimer-triamine-coordinated Gd complexes with polyaminoalcohol end groups as highly sensitive MRI contrast agents								
	著者名 <sup>GA</sup>	Teruyuki Kondo <i>et al.</i>	雑誌名 <sup>GC</sup>	Tetrahedron						
	ページ <sup>GF</sup>	4438 ~ 4444	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	5	巻号 <sup>GD</sup>	71 巻 26-27 号	
図書	著者名 <sup>HA</sup>	Teruyuki Kondo, Yu Kimura, Hisatsugu Yamada, Akio Toshimitsu								
	書名 <sup>HC</sup>	Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Physicochemical Properties and Role in Biomedicine (Chapter 3, Magnetic Nanoparticles for Multimodal Bio-imaging)								
	出版者 <sup>HB</sup>	Nova Science Publishers	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	4	総ページ <sup>HE</sup>	245 頁(pp. 69-93)	
図書	著者名 <sup>HA</sup>	近藤 輝幸・木村 祐・三宅 由花								
	書名 <sup>HC</sup>	がんの分子イメージング(Part III 第9章 デンドリマー Gd-MRI 造影剤の開発)								
	出版者 <sup>HB</sup>	化学同人	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	5	総ページ <sup>HE</sup>	269 頁(pp.78-87)	

#### 欧文概要 EZ

The imaging and diagnosis of diseases, especially of cancers, have increased in importance with respect to improving patients' quality of life (QOL) through the much earlier detection of abnormalities and monitoring the following treatment. To achieve these goals, many diagnostic modalities, including magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), have been vigorously developed. In addition, multimodal imaging techniques that combine several modalities have recently been the subject of research to overcome the drawbacks of each modality by itself, such as limitations in sensitivity or acquisition depth. We previously synthesized biocompatible gelatin-coated gadolinium oxide (Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanoparticles without requiring gold nanorods or dyes, which are highly effective as dual photoacoustic (PA) and magnetic resonance (MR) imaging probes.

By the way, cobalt is an essential element in our bodies where it is part of a coenzyme called coballamine. Cobalt complexes with various valence conditions give a variety of colors, which is caused by the d-d transition of electrons. Therefore, these compounds would be good candidates for photoacoustic agents because of their light absorption properties. Moreover, cobalt has 3d7 electrons which are suitable for magnetic resonance imaging and has already been used as a positive contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI). In the present study, we synthesized new water-dispersible cobalt oxide (CoO) nanoparticles stabilized with PEG, and evaluated their suitability for use as dual PA and MR imaging probes.

CoO nanoparticles in organic solvent were synthesized, and the isolated CoO nanoparticles were mixed with PEG (Mw: 2,000) to stabilize the particles in water. PEG is easily hydrated and soluble in most of solvents, and is widely known to be a biocompatible molecule for the control of drug solubility and *in vivo* biodistribution. In this experiment, PEG should also protect nanoparticles in water. The PA signal detected after irradiation of a water suspension of CoO nanoparticles with a pulsed laser was 11 times stronger (20.75 VM<sup>-1</sup>) than that for a Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticle suspension (1.81 VM<sup>-1</sup>). The MR imaging study showed that the present PEG-coated CoO nanoparticles can shorten T<sub>2</sub> and darken the image than water, and the r<sub>2</sub>/r<sub>1</sub> value is similar to that of clinically available ferucarbotran (Resovist®) as a negative contrast agent. The results indicated that beside our reported gelatin-coated Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles, the present CoO nanoparticles were also highly effective for use in dual PA and MR imaging.