

氏名	なかがわ ともひこ 中川 智彦
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	シリカコーティングナノ粒子造影剤 (蛍光、MRI、CT) 開発と生体イメージング応用への可能性について
論文審査委員	主査 教授 里見 進 教授 大内 憲明 教授 高橋 昭喜 教授 石橋 忠司

論文内容要旨

[目的及び背景]

医療では、CT、MRI 等画像診断が広く行われており、また近年では蛍光イメージングという光を用いたイメージングも注目されてきている。画像診断は体内の臓器を X 線吸収能や磁気特性等の各検出法で測定し、非侵襲的に体の内部形態情報を可視化することで診断を行う。その際、画像コントラストを増強させ、より高精度な形態情報を得るために各種造影剤が使用されている。しかし市販の蛍光、MRI、CT 造影剤は低分子サイズや材質のため、急速代謝・排出による造影時間が制限されたり、造影剤自体のアレルギーの問題などがある。そこで今回私は、多分子の造影剤を高集積化したナノ粒子の開発(MRI、CT 造影剤)や、既存の高集積化造影剤の改良(蛍光造影剤)を行い、従来の問題点解決を目指した。また造影剤のアレルギーや毒性軽減を目的として、全てのナノ粒子化造影剤の表層を生体適合性の高いシリカシェルでコーティングを行った。本研究では、開発したナノ粒子造影剤の特性を *in vitro* およびマウスに投与を行いその造影機能について評価した。

[方法]

造影材料には蛍光剤として量子ドット(Quantum dots: QDs)、MRI 造影剤として Gd、CT 造影剤として Au の各材料を使用し、適切なサイズに高集積化したナノ粒子をそれぞれシリカコーティングすることで、ナノ粒子造影剤(以下 QD/SiO₂, Gd/SiO₂, Au/SiO₂)の開発を行った。

開発粒子各種を蛍光、MRI、CT 装置にて造影特性の評価を行い、その後マウスにそれぞれの造影剤を投与し体内分布、造影効果評価を行った。QD/SiO₂ では粒子のシリカ厚を変化させ、シリカ厚が蛍光造影剤の耐光性に及ぼす効果と、マウスにおけるセンチネルリンパ節トレーサーとしての有用性の検討を行った。Gd/SiO₂ では MRI 造影能に加え CT 造影能を検討し、マルチモダリティ特性を評価するとともに、マウスにおける CT、MRI 造影効果を観察した。Au/SiO₂ では、シリカ層表

面へポリエチレングリコール (PEG) を担持させ血液滞留性変化を評価し、さらにこの PEG 化 Au/SiO₂を用いて担がんマウス腫瘍の CT イメージングを行った。

[結果]

QD/SiO₂ は QD と比較し、シリカコーティングにより耐光性が向上した。また皮下注射した QD/SiO₂ は、センチネルリンパ節への移行性が確認された。

Gd/SiO₂ の MRI 造影能として、緩和度は 1=3.47、 2=188.1 で高い陰性造影効果を認めた。また市販造影剤イオパミロンとの濃度当たりの CT 値比較では同等以上の造影効果を示し、マウス生体イメージングでは、肝臓や脾臓への造影効果が長時間持続した。

Au/SiO₂ はイオパミロンに比べ、濃度当たりの CT 値は 2 倍以上であり、PEG 化することで血液滞留性の向上が認められ、腫瘍イメージングにも成功した。

[考察]

QD/SiO₂ のシリカシェルは、シリカ厚増大に伴い QDs の耐光性を約 2 倍に向上させた。また生体イメージングの結果、QD/SiO₂ はリンパ節への移行性、滞在時間ともに良好な結果が得られ、組織内での耐光性も向上していた。このことは QD/SiO₂ が次世代のセンチネルリンパ節トレーサーとして有望であること示唆している。Gd/SiO₂ は高い陰性造影効果を有する MRI 造影能に加え、CT 造影が可能なマルチモダリティを示した。マウスの肝臓、脾臓において、造影効果が長時間持続したことから、Gd/SiO₂ は肝臓や脾臓の画像診断において、有効な造影剤となる可能性を秘めている。Au/SiO₂ は血液滞留性が低く主に肝臓や脾臓に造影がみられたが、Au/SiO₂ 表層を PEG 修飾することにより血液滞留性が向上し、マウス腫瘍への限局的な造影効果を認められた。今後ナノ粒子による腫瘍イメージングの可能性が期待される。

