

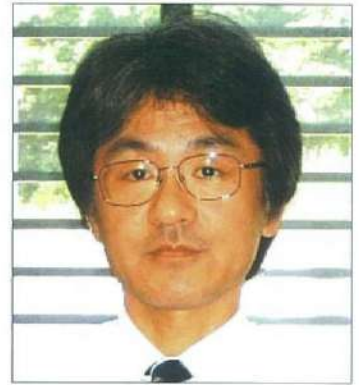
固形がんをイメージングできる ナノキャリアを用いたPETプローブの開発

JSTイノベーションプラザ京都における育成研究 平成20年度採択課題

新規両親媒性乳酸系ポリデブシペプチドを用いた分子プローブの開発に関する研究

代表研究者 京都大学大学院 工学研究科 材料化学専攻 教授

木村 俊作



固形がん一般を微小な時点で生化学的特徴に基づいて検出できるイメージング技術が求められている。本研究では、生体適合性ナノ粒子を用いて、血中滞留性を制御することでコントラスト良くがん部位をイメージングでき、また、免疫系を逃れて頻回投与できるPETプローブを開発した。がん治療について、術前診断による最適条件の検討が可能な治療を行える診断・治療のためのナノキャリアへの展開を期待している。

■ 研究内容、研究成果

がんの早期発見は、QOLの向上や国民医療費の軽減の観点から重要であり、小さな固形がんの検出には、がんの形態学的特徴を捉える機器の空間分解能の向上を目指す従来のアプローチのみならず、がん特有に発現しているタンパク質や低酸素、低pHなどの生化学的特徴を捉える手法の開発が望まれている。例えば、 ^{18}F を用いるFDG-PETは、PETファーストと言われるように、がんの検出を一度で全身について非侵襲的にスクリーニングでき、重要視されている。しかしながら、ブドウ糖の消費量の多い脳、心臓や、FDGの排泄経路にあたる腎臓、膀胱と、胃などでは良好なコントラストを得にくく、また、高分化型の乳がん、肺がんなども不得手であり、すべてのがんを良好にイメージングできるわけではない。本研究では、がん組織では血管新生が亢進しているために、血管壁がリーキーになっており、また、周辺領域でのリンパも十分に備わっていないことに基づいて、血液中に投与した粒径数10nmのナノ粒子が、がん組織に集積する現象（EPR効果）に着目して、 ^{18}F で標識化したナノ粒子を用いたPETプローブの開発を行った。この方法の特徴は、ナノ粒子の組織への集積は、ブドウ糖の消費とは関係しておらず、一般の固形がんすべてのイメージングに有効であることであ

■ 今後の展開、将来の展望

本研究で開発したナノ粒子（ラクトソーム）は、PETを用いた固形がんの高感度検出が可能であり、PETファーストのイメージングプローブへの展開が期待される。また本研究での直接の成果であるラクトソームは、がんへの選択的集積の特性をもつことから、PETのみならずSPECTのイメージングプローブとしても有効である。さらに、ベータ線放出核種を担持することで、がんの内照射治療にも展開できる。つまり、ラクトソームは、担持する放射性核種を変えることで、診断・治療の両者を、同じ原理でがん組織に集積するナノ

る。また、本研究でのナノ粒子は、ナノ粒子の構造を目的に応じて調整できる分子設計ならびに分子集合体形成が可能であり、イメージングへの最適化を分子構造に基づいて行える。このような特徴を活かし、本研究でのナノ粒子は、これまでとは異なる原理でがん組織に選択的に集積することが可能になっている。本研究では、らせん構造をとる乳酸の30量体と、PEGと同程度の親水性を有するポリ（サルコシン）との両親媒性デブシペプチドを用いて、分子集合体形成による高分子ミセルをナノ粒子に採用した。ナノ粒子の ^{18}F 標識化について、 ^{18}F 標識化したポリ乳酸を分子集合体に内包させる方法を確立した。分子集合体の粒径は、20nmから100nmまで調節が可能であり、また、粒径分布が狭く単分散と考えて良いナノ粒子の調整方法を開発した。これらのナノ粒子を利用して、肝臓などの細網内皮系に捕捉されにくいものに絞り込んだ。また本研究の開発過程で、一回目の投与と複数回目の投与とで体内動態が変わるABC現象に遭遇したが、分子構造の改変を経て、この現象を回避できるナノ粒子を開発した。さらに、がん組織とバックグラウンドとのコントラストを向上させる事を試み、このナノ粒子を臨床に応用できる見通しを得た。

粒子を用いて行えることから、術前治療予測ができるがん治療薬としても期待できる。現在の課題は、がんのイメージングプローブとして臨床試験に進める準備を整えることであるが、事業化展開を考えると、PETよりもSPECTの機器の方が多く設置されていることから、SPECT核種を担持したラクトソームの開発を早急に行う。この分子システムを確立し、ADME試験およびGLP基準での安全性薬理試験の実施を進めていく。

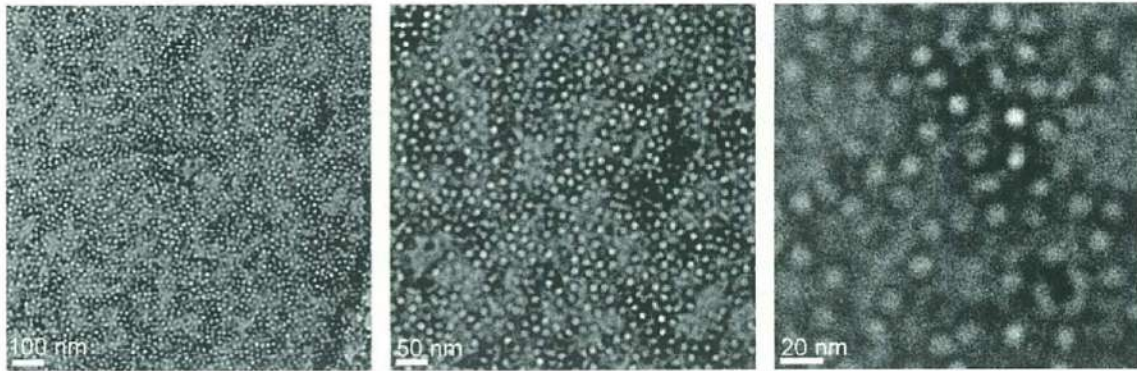


図1 A₃B型ラクトソームのTEMイメージ

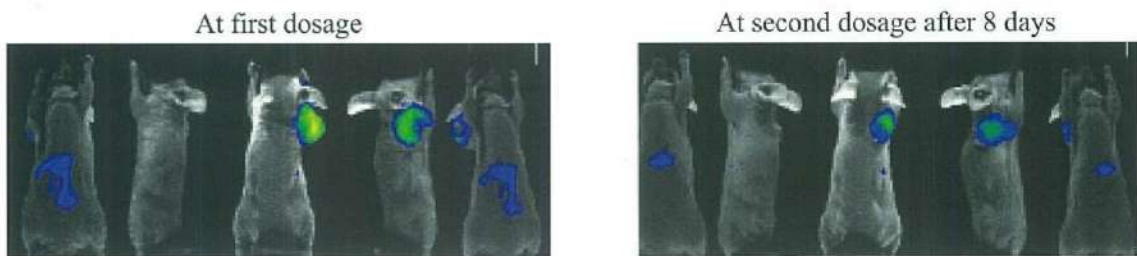


図2 ICG-標識化 A₃B型ラクトソームを用いた担がんマウスの近赤外蛍光イメージ
左図：初回投与 右図：2回目（初回投与から8日後）の投与
マウスの右肩にがんを移植。尾静脈からラクトソームを投与24時間後のイメージ。

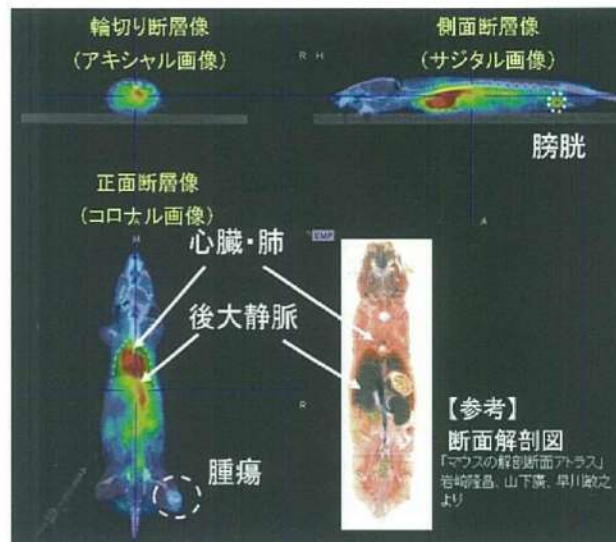


図3 ¹⁸F-標識化A₃B型ラクトソームを用いた担がんマウスのPET/CT イメージング
尾静脈から投与3時間後のイメージング。

研究体制

代表研究者 京都大学大学院 工学研究科 材料化学専攻 教授 木村 俊作

研究者 栗原 研輔（京都大学）、近藤 科江（東京工業大学）、山本 文彦（東北薬科大学）、小関 英一（島津製作所）、山原 亮（島津製作所）、原 功（島津製作所）、原（竹内） 恵理（島津製作所）、齋木 秀和（島津製作所）、川辺 隆志（島津製作所）

共同研究機関 京都大学、東京工業大学、東北薬科大学、株式会社島津製作所

研究期間

平成21年4月～平成24年3月