

体外排出可能な柔らかい¹⁹F MRI用 ポリマーナノ粒子

工学研究科 応用化学専攻

教授 菊地 和也


<https://researchmap.jp/kikuchilab315>

准教授 藁島 維文


https://researchmap.jp/cbatgcm_m33


研究の概要

¹⁹F 核磁気共鳴画像法 (¹⁹F MRI) は生体内に投与したフッ素化合物由来のシグナルを高いコントラストで画像化できる手法である。本研究では¹⁹F MRIにより検出可能なプローブとして、フッ素を分子内に多量に含むパーフルオロカーボンなエマルジョン化し、その外側をポリマーによって被覆したナノ粒子を作製した。ナノ粒子の物性を評価したところ、直径100 nm程度のパーフルオロカーボンが内包された粒子であることが確認された。また、柔らかく弾性を有するナノ粒子であることも分かった。このナノ粒子をマウスに投与し、¹⁹F MRIにより撮像したところ、投与直後は肝臓で見られた¹⁹F MRIシグナルが日数経過とともに減衰していく様子が観察された。この結果は柔らかいナノ粒子が肝臓に蓄積せず、徐々に体外に排出されることを示している。

研究の背景と結果

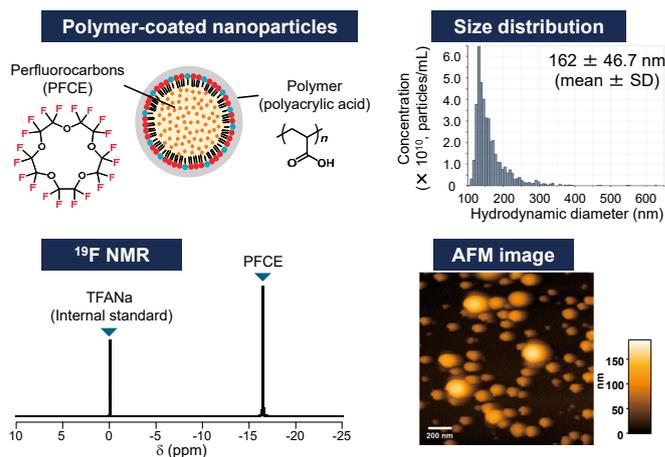
MRIは核磁気共鳴(NMR)を基にした画像化手法であり、生体深部の分子の観察に適している。中でも¹⁹F MRIはフッ素原子核を観測対象にしたMRIであり、¹⁹Fを有するプローブ由来のシグナルを高いコントラストで画像化できる手法として注目されている。我々のグループではこれまでにナノ粒子型の¹⁹F MRI用プローブを開発しており、生体内でシグナルを得ることに成功している。このナノ粒子には分子内に多くの¹⁹Fを含むパーフルオロカーボンが多数含まれており、その外側を硬いシリカで被覆して安定化している。液状で内包されたパーフルオロカーボンは、流動性が維持されているため、感度良くMRIによりプローブの局在を画像化できる。一方で、シリカナノ粒子は体内投与後、肝臓に長期間蓄積しやすく、炎症や発がん性が懸念された。

そこで本研究では、弾性がある柔らかい材料であるポリマーで被覆したナノ粒子型プローブの開発に取り組んだ。パーフルオロカーボンを内包したミセル上でRAFT重合によりポリアクリル酸を伸長して粒子を作製した。作製した粒子は水和径160 nm程度の粒子であり、内包されたパーフルオロカーボン由来の¹⁹F NMRシグナルも検出された。また、原子間力顕微鏡の観察により、このナノ粒子は機械的刺激により変形することが確認された。実際にポリマーナノ粒子をマウスに投与し、¹⁹F MRIによるイメージングを行ったところ、当初は肝臓からシグナルが観察されていたが、時間経過と共にシグナルが減衰していく様子が観察された。この減衰はポリマーナノ粒子が肝臓から排出されたことを示唆している。一方で、シリカナノ粒子は2週間以上肝臓からのシグナルが見られ、蓄積しているものと考えられる。従って、ナノ粒子の表面材質を変えることでその体内動態を制御できることが示された。

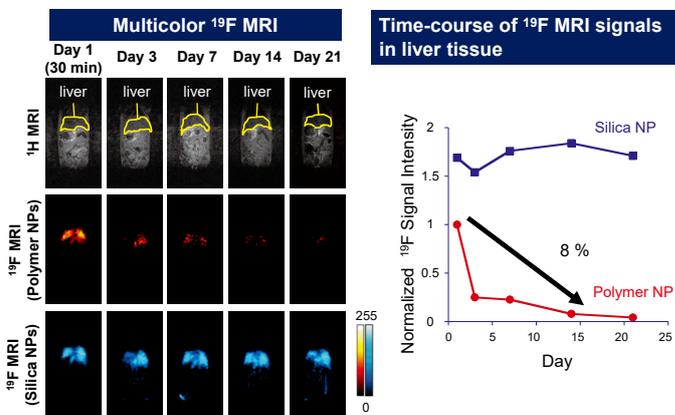
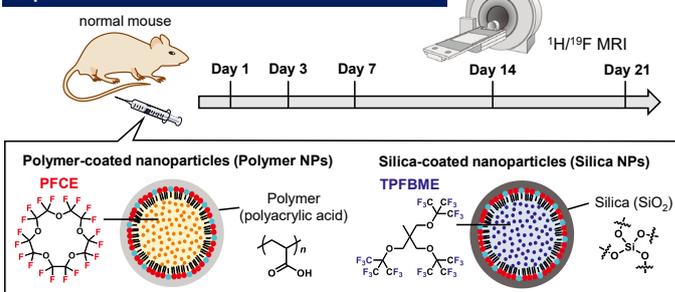
研究の意義と将来展望

¹⁹Fを観測対象とする¹⁹F MRIは内在性のバックグラウンドシグナルがなく、生体深部において投与したプローブ由来のシグナルを選択的に検出できる利点がある。以前当グループで報告した硬いシリカナノ粒子からなるプローブは長期間肝臓に蓄積することが見られていたが、本研究で開発した柔らかいポリマーナノ粒子は肝臓からの排出が見られており、ナノ粒子の材質により体内動態が大きく変わることが示された。新たに開発したポリマーナノ粒子は排出可能な¹⁹F MRIプローブ

として生体イメージングへの応用が期待される。加えて本知見はプローブやドラッグのキャリアとして用いられるナノ粒子のデザインや評価に応用できるものと考えられる。



Experimental scheme of multicolor ¹⁹F MRI



特許

論文

参考URL

キーワード

Konishi, Yuki; Minoshima, Masafumi; Kikuchi, Kazuya et al. Elastic polymer coated nanoparticles with fast clearance for ¹⁹F MR imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62 (40), e202308565. doi: 10.1002/anie.202308565<https://www.molpro-mls.eng.osaka-u.ac.jp/>¹⁹F MRI、生体イメージング、ナノ粒子