

Title	Smart MRI Contrast Agents Based on Morphological Changes of Nanopolymers
Author(s)	Okada, Satoshi
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/24877
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	岡田智
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25463 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	Smart MRI Contrast Agents Based on Morphological Changes of Nanopolymers (ナノポリマーの形態変化を応用した高機能性MRI造影剤の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 菊地 和也 (副査) 教授 金谷 茂則 教授 福住 俊一 教授 宮田 幹二 教授 伊東 忍 教授 高井 義造 教授 伊東 一良 教授 渡部 平司 教授 兼松 泰男

論文内容の要旨

本論文では、直鎖型、球体型、コア-シェル型の3種類のナノポリマーをベースとし、それらの形態変化を応用して様々な機能を有する核磁気共鳴イメージング(MRI)造影剤を開発した。序論、第1章～第4章、結論および展望より構成される。

序論では、生命科学研究におけるMRIの役割と、機能性MRI造影剤を用いたイメージングについて概説した。

第1章では、直鎖ポリマーにGd³⁺錯体を修飾したpH応答性造影剤を開発した。直鎖ポリマー造影剤の緩和能は、pHの低下に伴い増大するスイッチング特性を示した。緩和能と形態変化の関係は、蛍光スペクトルおよび回転相関時間測定から評価した。その結果、「球状⇔鎖状」形態変化が緩和能変化(MRI信号強度変化)を引き起こす分子スイッチとして機能することを初めて見出した。

第2章では、直鎖ポリマーを架橋したナノ球体ポリマーにGd³⁺錯体を修飾し、高感度化とスイッチング特性の改善を試みた。第1章で見出した直鎖ポリマーの形態変化と比較し、球体ポリマーの「収縮⇔膨潤」形態変化が、より大きな緩和能変化を引き起こす分子スイッチとして作用することを見出した。さらに、架橋度がスイッチング特性に及ぼす効果を、蛍光スペクトルおよび回転相関時間測定により詳細に解明した。

第3章では、第2章で用いたナノ球体ポリマー自身(Gd³⁺錯体非修飾)が、pH応答性造影剤として応用できることを見出した。ナノ球体ポリマーの横緩和能(r_2)はpHの低下に伴い増大するスイッチング特性を示し、臨床用MRI(3 T)で造影能を評価したところ、 T_2 強調画像でpH変化を検出できた。しかし、縦緩和能(r_1)は非常に小さい値であり、MRI信号強度にほとんど影響を与えなかった。一方、直鎖ポリマー(Gd³⁺錯体非修飾)は r_1 、 r_2 ともに小さく、pH変化に伴ってMRI信号強度はほとんど変化しなかった。

第4章では、レシオ特性を有するコア-シェルナノ粒子造影剤の開発と、それらを用いた定量的MRイメージング法を達成した。第3章の結果から、球体ポリマーを用いた r_2/r_1 レシオ測定により造影剤濃度非依存的にpHが定量できると考えた。そこで、球体ポリマーの r_1 を増大させるため、Gd³⁺錯体修飾シリカナノ粒子(pH非応答性)をコア、球体ポリマー(pH応答性)をシェルとするコア-シェルナノ粒子造影剤を開発した。コア-シェルナノ粒子造影剤の r_1 は大きく増大しており、pH非応答性であった。一方で、 r_2 は、球体ポリマーと同様にpHの低下に伴い増

大した。このユニークな性質によって r_2/r_1 レシオ測定が可能となり、臨床用MRI (3 T) を用いた定量的pHイメージングに成功した。

結論において、以上の成果を要約し、今後の展望について記した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、直鎖型、球体型、コア-シェル型の3種類のナノポリマーを応用した、様々な機能を有する高感度核磁気共鳴イメージング (MRI) 造影剤の開発に関して述べられたものである。小分子をベースとする一般的なMRI 造影剤の開発手法とは異なり、多様なナノポリマーの形態変化を生体反応検出スイッチングシステムへと応用している点が非常に独創的である。本論文の主な成果を以下に要約する。

第1章では、臨床用MRI 造影剤である Gd^{3+} 錯体を直鎖型ポリマーに修飾した高感度造影剤について述べられている。さらに、pH に応答しポリマーが鎖状から球状へと変化することで造影能が増大するスイッチング特性を示すことを初めて見出している。

第2章では、直鎖型ポリマーを架橋した球体型ポリマーによる、さらなる高感度化とスイッチング特性の最適化に関して述べられている。膨潤状態から収縮状態へのポリマーの形態変化がMRI 信号強度に変化をもたらすスイッチとして機能することを見出している。さらに、架橋による球体化が、高感度化とスイッチングシステムの応答性を大きく改善することが初めて明らかにされている。

第3章では、球体ポリマー自身が、常磁性金属を有さずともpH変化を検出可能なMRI 造影剤として機能することを初めて見出している。球体ポリマーの横緩和能 (r_2) はpHの低下に伴い増大する一方で、縦緩和能 (r_1) は非常に小さな値であることが示されている。さらに、臨床用3 T MRI による測定の結果、球体ポリマーが r_2 強調画像のみでpH変化を検出可能なユニークな性質を持つことが明らかにされている。

第4章は、球体ポリマーに常磁性シリカナノ粒子を内包したコア-シェルナノ粒子型造影剤の開発と、それらを用いた定量的MR イメージングに関する内容である。第3章で述べられている球体ポリマーに、pH非応答性の Gd^{3+} 錯体修飾シリカナノ粒子を内包しコア-シェル化することで、pH非応答性を維持したまま r_1 を増大できることを見出している。さらに、コア-シェルナノ粒子造影剤の r_2 は、球体ポリマーと同様のpH応答性を持つことが示されている。これらのハイブリッドな特性を応用した r_2/r_1 レシオ測定によって、臨床用3 T MRI による定量的pHイメージングを初めて可能にしている。

以上のように、本論文では、ナノポリマーの形態変化を応用し、新たな生体反応検出スイッチングシステムの確立や高感度化に加え、これまでの手法では不可能であった定量的MR イメージングを達成している。ナノ粒子を切り口とした分子デザインを提唱する本論文は、これまでの小分子的視点とは異なった新たな原理・技術の創成につながり、今後の分子イメージングの発展に一石を投じたといえる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。