



Title	Activatable 19F MRI Probes Using Perfluorocarbon Encapsulated in Silica Nanoparticle
Author(s)	中村, 竜也
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52188
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名（中村竜也）	
論文題名	Activatable ^{19}F MRI Probes Using Perfluorocarbon Encapsulated in Silica Nanoparticle (パーフルオロカーボン内包シリカナノ粒子を応用した シグナル増大型 ^{19}F MRIプローブの開発)
論文内容の要旨	
<p>核磁気共鳴画像法（MRI）は生体深部を高い時空間分解能で可視化できる為、生物個体レベルでの観察に適した分子イメージング法として着目されている。特に、フッ素を核種とした^{19}F MRIはNMR感度が高く、生体内にフッ素が存在しない為、バックグラウンドシグナルが無いという利点がある。その為、投与したプローブのシグナルのみを画像化できるので、特定の生体反応の追跡に適している。それ故、酵素反応、金属イオン濃度変化、pH変化などの生体反応に応答してシグナル強度が増減する“分子スイッチ”を組み込んだシグナル増大型^{19}F MRIプローブが開発されてきた。しかしながら、小分子化合物をベースとするシグナル増大型^{19}F MRIプローブは低感度という問題点があった。</p> <p>近年、パーフルオロカーボン（PFC）内包ナノエマルジョンが高感度フッ素MRI造影剤として着目され、免疫細胞の動態研究等に応用されている。しかし、PFC内包ナノエマルジョンは有機溶媒中で不安定であるため、表面の機能化には限界があり、また水溶液中で粒子同士が結合するという問題点が有った。一方、私の研究グループではそうした問題点を克服したPFC内包シリカナノ粒子（FLAME: FLuorine Accumulated silica nanoparticle for ^{19}F MRI Enhancement）を開発し、表面の多機能化により蛋白質の標識や癌組織の可視化を達成してきた。しかしながら、生体反応に応答してシグナル強度が増大するスイッチングPFC内包ナノ粒子は開発されておらず、その開発が求められていた。</p> <p>本博士論文では、常磁性緩和促進（PRE）効果に着目し、シグナル増大型FLAMEの開発を行なった。PRE効果とは、常磁性核種の持つ磁気モーメントと、観測核種の核磁気モーメントが相互作用することで、観測核種の横緩和時間（T_2）が大きく短縮する現象のことである。T_2はシグナル強度に関連があるため、T_2を制御することでFLAMEに機能付加できると考えた。そこで、本博士論文では、PRE効果とFLAMEを組み合わせることで、高感度なシグナル増大型の^{19}F MRIプローブの開発に取り組んだ。</p> <p>本博士論文は、以下の3章で構成されている。</p> <p>第1章では、大きな磁気モーメントを有する超常磁性酸化鉄ナノ粒子（SPIO）とFLAMEを組み合わせ、刺激応答性^{19}F MRIナノ粒子プローブを作製した。20個程度のSPIOでFLAME内部の10^6のフッ素原子の^{19}F NMR/MRIシグナルを抑制可能であり、還元環境に応答してシグナル強度が増大することを見出した。</p> <p>第2章では、ガドリニウム錯体のPRE効果に着目した。PRE効果には距離依存性があり、FLAMEに応用した際に、PRE効果が働くことが危惧された。しかし、ガドリニウム錯体のPRE効果が5 nm以上離れていても働くことを初めて示した。この発見により、還元環境に応答する^{19}F MRIナノプローブ（FSG）の開発を行った。開発したプローブは還元環境を高感度に検出可能であることを示した。また、FSGはフッ素原子数とガドリニウム錯体の数の比が非常に高いため、シグナルの上昇幅が非常に大きいのが特徴である。</p> <p>第3章では第2章で開発したガドリニウム錯体のPRE効果を利用したスイッチ機能を酵素活性検出に応用した。炎症や関節リウマチといった疾病に関与しているカテプシンKの酵素活性を検出する^{19}F MRIプローブの開発を行った。本章で開発した^{19}F MRIプローブはカテプシンK活性を高感度に検出可能であり、またカテプシンKの酵素活性を選択的に検出可能である事を見出した。</p> <p>結論において、以上の成果を総括し、今後の展望について記した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (中 村 竜 也)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主査 教授 菊地 和也
	副査 教授 福住 俊一
	副査 教授 伊東 忍
	副査 教授 金谷 茂則
	副査 教授 高井 義造
	副査 教授 渡部 平司
	副査 教授 兼松 泰男

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、高感度 ^{19}F MRI(MRI: Magnetic Resonance Imaging)造影剤であるパーフルオロカーボン内包シリカナノ粒子(FLAME)を応用し、刺激に応答して ^{19}F MRI シグナル強度が変化するナノ粒子プローブについて述べている。これまでに開発してきた ^{19}F MRI プローブは低感度である問題点を有し、高感度 ^{19}F MRI 造影剤にシグナル増大型のスイッチを付与した例はなかった。本論文は刺激応答性高感度 ^{19}F MRI 造影剤を初めて開発しており、分子イメージングの先駆的な研究である。本論文は序論、第 1 章から第 3 章、結論及び展望で構成されたものであり、以下に本論文の成果を要約する。

第 1 章では、大きな磁気モーメントを有する超常磁性酸化鉄ナノ粒子 (SPIO) と FLAME を組み合わせ、刺激応答性 ^{19}F MRI ナノ粒子プローブの開発について述べている。FLAME 内部には約 10^6 個のフッ素原子が含まれているが、その ^{19}F NMR/MRI シグナルをたった 20 個程度の SPIO で抑制可能である事を示している。この発見を応用し、FLAME に還元環境や酵素反応に応答して ^{19}F NMR/MRI シグナル強度が増大するスイッチの付与に成功している。

第 2 章では、ガドリニウム錯体の常磁性緩和促進(PRE)効果を用いた ^{19}F MRI プローブ開発について述べられている。PRE 効果には距離依存性があり、FLAME に応用した際に、フッ素とガドリニウム錯体の距離が 5 nm 以上離れている為、PRE 効果が無い事が考えられた。しかし、本論文ではガドリニウム錯体の PRE 効果が 5 nm 以上離れていても働くことを初めて示している。この発見に基づいて、還元環境に応答する ^{19}F MRI ナノプローブ (FSG) の開発に成功している。そのため、癌組織の高還元状態の可視化が期待できる。また、FSG はフッ素原子数とガドリニウム錯体の数の比が非常に高いため、シグナルの上昇幅が非常に大きいのが特徴である。

第 3 章では第 2 章で開発したガドリニウム錯体の PRE 効果を利用した OFF/ON スイッチ機能を酵素活性検出に応用している。炎症や関節リウマチといった疾病に関与しているカテプシン K の酵素活性を検出する ^{19}F MRI プローブの開発に成功している。開発された ^{19}F MRI プローブはカテプシン K 活性を高感度に検出可能であり、またカテプシン K の酵素活性を選択的に検出可能である事を示している。

以上のように、本論文は生体内環境や生体反応を可視化可能な化学ツールの開発を達成している。特に第 3 章の酵素活性検出プローブはカテプシン K の活性を高感度かつ選択的に検出可能である為、炎症のメカニズム解明が期待できる。また、酵素基質を変えるだけで多様な酵素の活性を高感度に検出可能である。そのため、今後、多様な酵素活性検出に応用され、これまでの分子イメージング技術では観測できなかつた様々な生命現象の解明に繋がり、生命科学研究の更なる発展が大いに期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。