

【目的】 高い空間分解能をもつ低侵襲な撮像法である光音響イメージングに利用できる造影剤として、近赤外パルスレーザー光を高効率に吸収し、無輻射失活過程を経て励起エネルギーを消費する光増感分子が適する。造影剤に適した光増感分子としてメタロフタロシアニン (MPc) が近年活発に研究されているが、腫瘍部位で信号を発するようになる turn-on 型造影剤は未開拓であった。そこで、本研究では MPc の 18 パイ電子系を酸化的に化学修飾した酸化型メタロフタロシアニン (ox-MPc) に注目し、血中や正常組織において光音響信号を全く発さないが、目的とする腫瘍組織において信号を発するようになる turn-on 型造影剤の開発を目指した。

【方法】 ox-NiPc-PEG はフタロニトリル、酢酸ニッケルなどから 2 段階で合成した。リン酸緩衝液中で ox-NiPc-PEG がん細胞内で過剰発現することが知られるグルタチオン (GSH) を作用させ、対応する NiPc の生成を追跡した。NiPc は質量分析、赤外吸収分光法、元素分析により同定した。反応とともに生成する NiPc に由来する光音響信号強度は光音響イメージング装置を用いて測定した。ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 A549 細胞の内因性 GSH との反応についても同様に調査した。A549 を移植したマウスの腫瘍部位に ox-NiPc-PEG を直接投与し、光音響信号強度の経時変化を調査した。

【結果】 ox-NiPc-PEG と GSH を反応させたところ、NiPc がほぼ定量的に得られた。ox-NiPc-PEG と NiPc の紫外-可視吸収スペクトルから、ox-NiPc-PEG は生体透過性の高い近赤外領域に吸収を持たないが、NiPc は強い吸収を示すことがわかった。ox-NiPc-PEG を GSH が過剰発現する A549 細胞に作用させたところ強い光音響信号が観測された。一方、GSH の発現量が低いヒト胎児腎細胞 HEK293 では光音響信号強度はあまり変化しなかった。右脚に A549 を移植した担癌マウスに対して ox-NiPc-PEG を腫瘍に直接投与し、腫瘍における光音響信号強度の変化を測定した。投与前の像では、マウスの血液に含まれるヘモグロビンに由来すると考えられる光音響信号が血管様にバックグラウンドシグナルとして観測された。ox-NiPc-PEG を注射する前の光音響信号強度と比較すると、注射後 6 時間まで有意に光音響信号強度が増大した。これらを踏まえ、ox-NiPc-PEG は生体内で GSH が過剰発現するがん細胞を可視化する光音響イメージング用造影剤として利用できることが示された。

turn-on 型光音響造影剤 ox-NiPc-PEG およびこれを用いる光音響イメージング

