

医療分野研究成果展開事業/産学共創基礎基盤研究プログラム（産学共創）

平成 27 年度成果報告書（公開）

研究代表者 （所属機関・氏名）	防衛医科大学校 医用工学講座 石原 美弥
参加機関	東京大学 京都大学
研究開発課題	機能性プローブに基づく生体深部光音響イメージング技術の確立：activatable プローブの開発研究と <i>in vivo</i> 可視化イメージング技術の開発

1. 研究開発の目的

微小がんのリンパ節転移の有無など、臨床的に極めて大きな意義を持つイメージングを実現するべく微小がんの光音響イメージングを可能にする技術の開発を目指す。具体的には、activatable 光音響プローブを合成し、そのプローブを選択的に可視化できる光音響イメージングシステムを構築することを目的とする。

2. 研究開発の概要

色素を用いた activatable 光音響プローブを合成した。金ナノ粒子を用いた activatable 光音響プローブのために光音響シグナルの最大化などを指標とした細胞実験を実施した。プローブシグナルを可視化する *in vivo* 光音響イメージングシステムとして、マルチスペクトル化かつアレイ検出化などの基盤技術を開発した。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

（1）*in vivo* イメージングシステムの構築【防衛医科大学校】

励起光の導光にファイババンドルを使用して励起効率を向上させ、センサを多チャンネル化して画像取得時間を短縮化した。防衛医科大学校動物実験倫理委員会の承認の下、麻酔下のマウスを対象に目標性能を達成していることを確認した。さらに、開発技術の性能検証のために、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て探索的臨床研究として、ヒト組織を対象にして東大グループの合成した光音響プローブ信号を確認した。東大グループと京大グループの合成するプローブをバックグランド信号（生体内に在る光吸収体）から識別するための手法について、その有効性を確認した。

（2）がん部位検出光音響プローブの開発【東京大学】

がん部位環境を認識して初めて光音響シグナルが ON となる activatable プローブの、がん細胞での光音響シグナルを増大させるべく、蛍光量子収率の小さな色素母核を利用したプローブを分子設計した。その結果、GGT との反応後の蛍光量子収率がゼロに近く、かつこれを γ -glutamyl 化した activatable 型光音響プローブの合成に成功した。さらに、activatable 型光音響プローブの母核としてより有効な新規プローブ母核を確立した。

（3）がん部位検出光音響金ナノ粒子プローブの開発【京都大学】

金ナノ粒子表面のポリエチレングリコール (PEG) 鎖の数が金ナノ粒子の細胞取り込み量に大きく

影響することを実証し、金ナノ粒子の細胞取り込みに対する PEG 被覆率の閾値（臨界被覆率）を明らかにした。さらに、光音響シグナルの最大化や吸収極大波長などを主な指標として金ナノ粒子の粒径に関して検討した。粒径のみならず細胞取り込み時間に依存した光音響シグナル強度、および、金ナノ粒子の界面電位や有機配位子の種類に依存した細胞取り込み時の吸収極大波長に関する知見を得た。