

論文の内容の要旨

Study on polymeric micelles encapsulating iron oxide nanoparticles as tumor-targeted magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents.

(鉄微粒子内包型高分子ミセルを用いた腫瘍集積性 MRI 用造影剤に関する研究)

氏名 熊谷 康顕

これまでガンの克服に向けて多くの治療に関する研究が重ねられてきたが、近年では、ガンが早期に発見し適切な治療が施されれば、高い存命率が得られることから、ガン患者の QOL (Quality of Life) の向上を目的に、治療技術の発展だけでなく、診断技術の発展が求められている。現在のガン診断として、生体組織検査、X 線 CT(Computed Tomography)、PET(Positron Emission Tomography)等が用いられているが、画像診断技術の一つである MRI (Magnetic Resonance Imaging) はラジオ波や磁場を利用しているため、人体への侵襲が無く安全で繰り返し使用することが可能であると同時に、腫瘍のような軟部組織のコントラストが強いという利点を持っており、ガンの早期発見や、抗ガン剤の効果のモニタリングといったガンのイメージングを実現する技術として大きな期待が寄せられている。MRI でガン診断をする際、腫瘍と正常組織との画像コントラストを増強するため造影剤を用いるが、現在市販されている MRI 用造影剤は、細網内皮系に捕捉される、あるいは、短時間で腎臓から排出される、等の欠点があり、腫瘍への集積性が低いという問題を抱えている。これまでの酸化鉄コロイドを用いた MRI 用造影剤の一番の問題点は塩に対する安定性が低いことであった。塩安定性が低い場合、酸化鉄コロイドは血中に投与された直後から急激に凝集し、細網内皮系に捕捉される、あるいは、腎排泄されるといったことが知られている。

そこで本研究では、EPR 効果を利用した腫瘍集積性 MRI 用造影剤として、ポリエチレングリコール(PEG)ーポリアスパラギン酸(P(Asp))ブロック共重合体と β -FeOOH もしくは magnetite 微粒子からなる粒径 100nm 以下の単分散高分子ミセルを作製し、物性評価及び坦ガンマウスを用いた *in vivo* MRI を行い、腫瘍での造影効果を得るための検討を行った。

Chapter 1 では、MRI 用造影剤について説明し、腫瘍をターゲットとする MRI 用造影剤の研究について触れ、その問題点を挙げる。

Chapter 2 では、ガンの診断を行うために必要な腫瘍集積性 MRI 用造影剤として、ポリエチレングリコールとポリアスパラギン酸からなるブロック共重合体(PEG-PAsp)を表面修飾した β -FeOOH という結晶構造を持つナノ微粒子を作製し、物理化学評価と *in vivo* MRI を行い、腫瘍集積性について論じる。これまでに血中滞留性を上げるためにポリエチレングリコールを表面修飾した酸化鉄微粒子の作製した研究例は数多くあるものの、*in vivo* MRI において腫瘍集積性が向上した等の報告は少なく、かつ、表面修飾したポリマーと酸化鉄微粒子との相互作用との関連性にまで言及したものはない。そこで、本章では、血中滞留性向上の有効性

について FT-IR とゼータ電位測定等の物理化学評価面から論じる。

Chapter 3 では、PEG 化 β -FeOOH 微粒子表面に葉酸リガンドを導入した造影剤を作製し、腫瘍集積性に必要な葉酸リガンドの有効比率について、粒径と表面電荷の物理化学評価と、葉酸レセプターが大量発現している腫瘍モデルを用いた *in vivo* MRI の結果の両面から論じる。本研究より以前に葉酸 *in vivo* MRI を行っている例はなく、PEG がスパーサーとして機能することにより、血中での安定性が向上し、確実に標的部位に到達していることが分かる。

Chapter 4 では、最も一般的に MRI 用造影剤として使用されるマグネタイト(Fe_3O_4)微粒子表面に PEG-PAsp ブロック共重合体を修飾させ、その物理化学評価を行った。アスパラギン酸ユニットの違う二種類のブロック共重合体を用いて Fe とカルボン酸の比率を変えることにより変化する粒径や表面電荷、PEG 密度等の評価を行い、FT-IR によって得られるポリマーとマグネタイト表面との相互作用メカニズムの評価と合わせて、血中滞留性との関連性を論じる。最後に、Chapter 5 では、Summary を述べる。