

ナノキャリアを基盤とした標的特異的活性化型近赤外蛍光プローブの開発：蛍光 off-on 制御による HER2 発現腫瘍のインビボイメージングに関する検討

○志水 陽一¹, 天満 敬¹, 原 功², 牧野 顕¹, 山原 亮², 小関 英一², 小野 正博¹, 佐治 英郎¹ (¹京大院薬, ²島津製作所基盤技術研)

【目的】標的特異的な蛍光 off-on 機構を有する蛍光プローブは対象とする標的分子の高感度な可視化を可能とする。我々はポリデブシペプチドミセル“Lactosome”に新規開発した近赤外蛍光剤 IC7-1 を内包した IC7L を創製し、これが IC7-1 高濃度内包による消光・プローブ変性による消光解除を基盤とする蛍光 off-on 制御を可能とすることを見出してきた。そこで本研究では、抗ヒト上皮成長因子受容体 2 単鎖抗体 (HER2 scFv) を IC7L の表面に修飾した H-IC7L を作製し、HER2 認識蛍光活性化型プローブとしての有効性を調べた。

【方法】IC7-1 を 20 mol% 内包したスイッチング型 IC7L (*sIC7L*) に HER2 scFv を表面修飾して H-*sIC7L* を得た。また、対照として IC7-1 を 1 mol% 内包した常時 on 型 H-*aoIC7L* も用いた。プローブを HER2 高発現 NCI-N87 細胞および HER2 低発現 SUI2 細胞に添加し、経時的に細胞の蛍光強度を測定した。また、抗 HER2 抗体を用いた阻害実験を行った。プローブを N87 細胞および SUI2 細胞移植担がんマウスに投与し、経時的に蛍光観察した。

【結果・考察】H-*sIC7L* 添加 6 時間後における蛍光強度は NCI-N87 細胞で SUI2 細胞と比べて有意に高く、抗 HER2 抗体の前処置により濃度依存的に低下した。インビボ蛍光観察では、H-*sIC7L* は投与 24 時間後に NCI-N87 腫瘍において SUI2 腫瘍より有意に高い蛍光シグナルを認めた。一方、H-*aoIC7L* は *aoIC7L* と比べて NCI-N87 腫瘍における蛍光シグナルに差がなかった。以上より H-*sIC7L* は EPR 効果により腫瘍組織に移行後 HER2 を認識して腫瘍細胞内に取り込まれて蛍光シグナルを生じることで HER2 を描出し得ることが示され、インビボで有効な HER2 認識蛍光活性化型近赤外蛍光プローブであることを見出した。