

β-ラクタマーゼをラベル化する ¹⁹F MRI プローブの開発

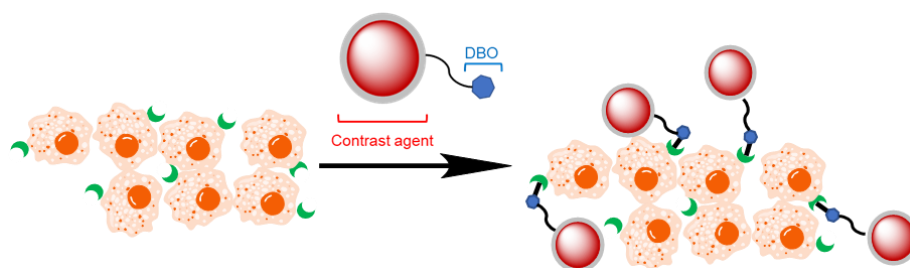
(阪大院工¹・JST さきがけ²・阪大免フロ³) ○福田寛人¹・蓑島維文^{1,2}・菊地和也^{1,3}
 Development of ¹⁹F MRI Probe labeling β-lactamase (¹Graduate School of Engineering, Osaka Univ., ²JST PRESTO, ³Immunology Frontier Research Center, Osaka Univ.) ○Hiroto Fukuda,¹ Masafumi Minoshima,^{1,2} Kazuya Kikuchi^{1,3}

β-lactamase is a bacterial enzyme that hydrolyzes β-lactam antibiotics. This enzyme expresses in drug-resistance bacteria and is used as a reporter enzyme in mammalian cells. To detect β-lactamase in vivo, we focus on ¹⁹F magnetic resonance imaging (MRI) that can non-invasively visualize the probe localization in deep tissue without endogenous background signals. We have developed a nanoparticle comprised of perfluorocarbon core and a silica shell as a ¹⁹F MRI nanoprobe.¹⁾ In this study, we designed and prepared a ¹⁹F MRI nanoprobe for detection of β-lactamase by surface modification of the nanoparticles with β-lactamase inhibitors. β-lactamase specifically binds to inhibitors containing diazabicyclooctane structure such as relebactam and avibactam.²⁾ We modified the nanoparticle surfaces with the diazabicyclooctane-based inhibitors and confirmed the binding of the nanoprobe with β-lactamase.

Keywords : MRI; β-lactamase; nanoparticle

β-ラクタマーゼはβ-ラクタム系抗生物質を分解する細菌由来の酵素であり、薬剤耐性菌において発現しているだけでなく、レポーター遺伝子としても利用されている。β-ラクタマーゼを生体内で検出するために¹⁹F MRIに注目した。¹⁹F MRIは生体深部を非侵襲的に画像化する手法であり、バックグラウンドシグナルなくプローブの局在をイメージングできる。われわれは以前にパーフルオロカーボンコアに有するシリカナノ粒子を開発し、¹⁹F MRIによる生体内局在の可視化に成功している¹⁾。

本研究では、生体深部におけるβ-ラクタマーゼの検出を目指し、β-ラクタマーゼをラベル化できるジアザビスクロオクタン (DBO) リガンドをナノ粒子表面に修飾した¹⁹F MRI プローブを設計した。β-ラクタマーゼはDBO構造を有するβ-ラクタマーゼ阻害剤、レレバクタムやアビバクタムと特異的に結合することが知られている²⁾。そこで、DBO構造をリガンドとして用い、ナノ粒子表面を修飾しプローブを作製した。また、本プローブがβ-ラクタマーゼと結合することを確認した。



1) H. Matsushita, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1008.

2) D. E. Ehmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2012**, 109, 11663.