

多糖ナノゲルを用いた光音響応答性セラノスティクスプローブの開発

(京大院工) ○鏡味磨央・三浦理紗子・木村 祐・秋吉一成・近藤輝幸

Development of photoacoustic-responsive polysaccharide nanogels as a theranostics probe
(Graduate School of Engineering, Kyoto University) ○Mahiro Kagami, Risako Miura, Yu Kimura, Kazunari Akiyoshi, Teruyuki Kondo

Polysaccharides modified partly by hydrophobic compounds formed generally nanogels in water through hydrophobic interaction. In this study, we succeeded in developing novel nanoparticles (abbreviated as “PID nanogels”) as a theranostics probe by conjugation of hydrophilic polysaccharide (Pullulan) with both hydrophobic PA-responsive near infrared fluorescence dye (IR-820) and hydrophobic anti-cancer prodrug (Aldoxorubicin).

The diameter of PID nanogels in water was determined as *ca.* 65 nm by dynamic light scattering, which is suitable for tumor accumulation by EPR effect. Aldoxorubicin is a pH-responsive prodrug, which releases anti-cancer drug, Doxorubicin, under mildly acidic conditions similar to the tumor environment. Then, cytotoxicity of PID nanogels against cancer cells (colon 26) under acidic medium condition (pH 5.5) was investigated, and PID nanogels showed higher cytotoxicity compared with that of nanogels without conjugation with Aldoxorubicin. In addition, the uptake of PID nanogels by macrophages was measured by fluorescence imaging, and the contrast in PAI by PID nanogels was observed.

Keywords: *Theranostics; Polysaccharide; Nanogel; Photoacoustic Imaging*

本研究では、疎水性基を部分的に導入した多糖が、疎水性相互作用を駆動力とする自己集積により、水中でナノゲルを形成することを利用し、pH 5.5 で Doxorubicin を放出する抗がん剤として有効であるとともに、非侵襲的に生体深部を可視化する光音響イメージング (PAI) に有効である新規ナノゲル型セラノスティクスプローブの開発に成功した。具体的には、親水性多糖である Pullulan に、疎水性の近赤外蛍光色素 (IR-820) および抗がん剤のプロドラッグである疎水性の Aldoxorubicin を導入することにより、新規多糖ナノ粒子 (PID ナノゲル) を合成した。

水に分散した PID ナノゲルの粒径を、動的光散乱法により測定した結果、約 65 nm であり、EPR 効果による腫瘍集積性が期待できる粒子径であることが明らかになった。一方、Aldoxorubicin は、弱酸性環境下、抗がん剤である Doxorubicin を放出するプロドラッグであることから、弱酸性培地中でのがん細胞に対する毒性試験を行った。その結果、Aldoxorubicin を導入していないナノゲルに比べ、PID ナノゲルは高い抗がん性を示した。さらに、マクロファージへの PID ナノゲルの取り込みを蛍光測定により確認し、PAI により PID ナノゲル水溶液の PA 信号を確認した。

