

腫瘍免疫環境の画像化を目的とする光音響応答性多糖ナノゲルの開発と機能評価

(京大院工) ○堤 暁生・三浦 理紗子・木村 祐・秋吉 一成・近藤輝幸

Development and Functional Evaluation of Photoacoustic-Responsive Polysaccharide Nanogels for Visualization of Tumor Immune Environment (*Graduate School of Engineering, Kyoto University*) ○Akio Tsutsumi, Risako Miura, Yu Kimura, Kazunari Akiyoshi, Teruyuki Kondo

Immunotherapy has been attracting much attention because only few side effects were observed, compared with other therapeutic methods. However, immunotherapy is highly dependent on the immune environment, and is not effective for cold tumors where many M2-type macrophages are distributed to form the immune suppressive environment. Thus, diagnosis and visualization of the tumor immune environment are highly important to decide the most suitable therapeutic treatment.

In this study, we report the development of low-invasive photoacoustic imaging (PAI) probe to visualize the tumor immune environment. First, hydrophilic polysaccharide (pullulan) modified with both IR-820 dye (PA-responsive and hydrophobic near infrared fluorescent dye) and mannose (a ligand for M2-type macrophages) was synthesized, successfully. The functionalized polysaccharide formed the self-assembled nano-sized gels (nanogels) through hydrophobic interaction with IR-820 dye. The diameter of the nanogels in water was determined as *ca.* 90 nm by dynamic light scattering (DLS), which is suitable for tumor accumulation by EPR effect *in vivo*. In addition, PAI of the nanogel solution was investigated, and the interaction of M2-type macrophages with the nanogels was evaluated by fluorescence imaging as well as PAI, which showed that the present nanogels were more incorporated into M2-type macrophages than IR-820 dye alone

Keywords: Polysaccharide, Nanogel, Macrophage, Photoacoustic Imaging, Fluorescence Imaging

がん免疫療法は、副作用のない治療法として注目されているが、その治療効果は、腫瘍免疫環境に大きく依存する。例えば、免疫抑制性の高い M2 型マクロファージが多く分布している cold tumor に対しては、がん免疫療法の効果は低いことが報告されている。従って、最適のがん治療法を選択するためには、腫瘍免疫環境の診断と可視化が極めて重要である。

本研究では、光音響イメージング (PAI) により、低侵襲的に腫瘍免疫環境を画像化するプローブの開発に成功した。まず、親水性多糖であるプルランに対して、疎水性で PAI に有効な近赤外蛍光色素として IR-820 と、M2 型マクロファージのリガンドとなるマンノースの両方を修飾した結果、IR-820 の疎水性相互作用を駆動力として自己組織化した新規ナノゲルの合成に成功した。動的光散乱法により、合成したナノゲルの粒径は約 90 nm であり、EPR 効果による腫瘍への集積に適した粒径であることが明らかになった。ナノゲル水溶液の PAI への応答性を確認するとともに、ナノゲルの M2 型マクロファージへの取り込みについて、蛍光イメージングおよび PAI により評価した結果、IR-820 単体に比べより多く取り込まれることが明らかになった。

