

腫瘍免疫環境の診断が可能な光音響イメージング応答性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 Function Evaluating of Photoacoustic Imaging Responsive Polysaccharide Nanogel for Diagnosis of Tumor Immune Environment (*Graduate School of Engineering, Kyoto University*) ○Akio Tsutsumi, Risako Miura, Yu Kimura, Kazunari Akiyoshi, Teruyuki Kondo

Immunotherapy, a new cancer treatment method that has been attracting attention in recent years, is less effective against cold tumor which contains many M2-type macrophages. Hence, usefulness of the immunotherapy highly depends on the tumor immune environment, and therefore, visualization of the tumor immune environment is essential for selecting a treatment method. In this study, we have succeeded in synthesis of a novel functionalized-pullulan nano-sized gel (nanogel) conjugated with both mannose (an M2 macrophage-targeting ligand in cold tumor) and IR-820 dye (a photoacoustic-responsive and hydrophobic near-infrared fluorescence cyanine dye), which is highly useful for noninvasive visualization of tumor immune environment by photoacoustic imaging. Self-assembly of the present functionalized-pullulan gave a nanogel via hydrophobic interaction of IR-820 dye in water, and operated as a photoacoustic imaging probe. The particle size of this self-assembled nanogel analyzed by dynamic light scattering (DLS) showed that the particle size (90 nm) was suitable for *in vivo* dynamics (EPR effect). Furthermore, the results of fluorescence measurement of M2-differentiated macrophages with the self-assembled nanogel showed that the self-assembled nanogel selectively incorporated into M2-differentiated macrophages.

Keywords: Polysaccharide Nanogel; Photoacoustic Imaging; Tumor Immune Environment

近年注目されている新たながん治療法である免疫療法は、M2 型マクロファージを多く含む cold tumor に対する効果が低いことが明らかになっている。免疫療法の有用性は、腫瘍免疫環境に大きく依存していることから、治療法の選択の際には腫瘍免疫環境の可視化が不可欠である。本研究では非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。具体的には、親水性多糖であるプルランを主鎖骨格とし、cold tumor に分布する M2 マクロファージのリガンドであるマンノースと光音響イメージングに有効な近赤外蛍光色素である IR-820 を修飾することにより、IR-820 の疎水性相互作用により自己組織化した新規ナノゲルの開発に成功した。この自己組織化ナノゲルを動的光散乱法により測定した結果、粒子径は 90 nm であり、腫瘍特異的動態 (EPR 効果) に適した粒子径であることが明らかになった。また、光音響イメージングにも成功するとともに、自己組織化ナノゲルを加えた M2 型分化マクロファージの蛍光測定を行った結果、M2 型分化マクロファージの貪食作用により、自己組織化ナノゲルが選択的に取り込まれていることが明らかになった。