

多重共鳴拡散 NMR を利用した双性イオンポリマーの生体内分子サイズ解析

(徳島大院社会産業理工) ○村田 淳一・岸田 理沙・神埜 大軌・宇都 義浩・山田 久嗣

Diffusion-ordered Multiple-resonance NMR in Application to Molecular Size Analysis of Zwitterionic Polymers in Complex Biosystems

(Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences, Tokushima University)

○Jun-ichi Murata, Risa Kishida, Taiki Kouno, Yoshihiro Uto, Hisatsugu Yamada,

The size-control (*ca.* 10–100 nm) of a polymeric nanoprobe is essential for molecular imaging and drug delivery system in terms of its biodistribution, tissue penetration and retention, and *in vivo* tumor targeting. However, there is limited understanding how the size of polymeric nanoprobe dramatically changes in a biological system and correlates with their *in vitro* and *in vivo* performance, in particular the tumor accumulation of a nanoprobe. In addition, it is almost impossibly difficult to selectively monitor the particle size of nanoprobe in multimolecular complex biosystems. In this study, we focused on the applicability of multiple resonance (heteronuclear-correlation) diffusion NMR to characterize the particle size of a polymeric nanoprobe in a living system and paid particular attention to a ^{13}C -labeled zwitterionic polymer probe. Here, we succeeded in developing ^{13}C -labeled polymethacrylate having ammonium-carboxylate pendants (PMCB, carboxybetaine polymer). PMCB formed non-aggregated nanoparticles similar to phosphorylcholine polymer (PMPC). We also report the results of the multiple resonance diffusion NMR of these polymers in a fetal bovine serum solution as a bio-complex model.

Keywords : *Biocompatible polymer; Zwitterionic polymer; Multiple-resonance NMR; Diffusion-ordered NMR; Drug delivery system*

生体内でポリマープローブの粒子径 (*ca.* 10–100 nm) を適切に制御することは、腫瘍ターゲティングおよび薬物送達における共通の重要な課題である。我々は、安定同位元素でラベルした分子プローブを選択的に検出可能な「多重共鳴 NMR 法」と分子の拡散運動を観測する「拡散 NMR 法」を融合した「多重共鳴拡散 NMR 法」に着目し、生体夾雑下におけるポリマープローブの粒子径を解析する新手法の開発に挑戦している。

我々は既に、重水中での多重共鳴拡散 NMR (DOSY-HSQC) 法の確立に成功し、腫瘍集積性と選択性が極めて高い ^{13}C ラベル化ホスホリルコリンポリマー (^{13}C -PMPC)¹⁾自身の拡散係数 (D_{polymer}) と Stokes-Einstein の式から ^{13}C -PMPC の粒子径を選択的に解析できることを明らかにした。本研究では、ホスホリルコリン基の代わりに側鎖にアンモニウムカルボキシレート基を有する ^{13}C -ラベル化双性イオンポリマー (^{13}C -PMCB) を新規に合成し、DOSY-HSQC 測定を用いて詳細な物性検討を行った。

1) Yamada, H.; Hasegawa, Y.; Kimura, Y.; Aoyama, Y.; Kondo, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 799–806.