

生体内の pH 変化を可視化する PICsome の開発

(東大院工) ○小原 巧・乗松 純平・渡邊 隆義・安楽 泰孝

Development of Polyion Complex Vesicle loaded with a pH sensitive fluorescence probe
(Graduate School of Engineering, The university of Tokyo) ○Takumi Obara, Jumpei Norimatsu, Takayoshi Watanabe, Yasutaka Anraku

Drug Delivery System (DDS) is being popular as a way of delivering drugs to a particular part in human body. Polyion Complex Polymersome (PICsome) is a polymer vesicle composed of a pair of oppositely charged block copolymers derived from a biocompatible PEG and poly(amino acid)s. PICsome is easily prepared by simple mixing in aqueous medium, and it is able to hold water soluble polymers inside the vesicle, and it has a semipermeability derived from the PIC membrane.

This study succeeded in visualizing pH *in vivo* (in tumor tissues), utilizing PICsome loaded with a pH sensitive fluorescence probe (AcidiFluorORANGE (AF-ORANGE)). Measurement of fluorescence intensity was conducted *in vitro* to optimize the condition of preparing AF-PICsome. As a result, monodispersed nano particle with a diameter of 106nm was prepared and it was confirmed that the fluorescence intensity was twice higher in pH 6.0, compared to the intensity in pH 7.4.

Further experiment was conducted *in vivo*. AF-PICsome was injected intravenously to CT26 tumor cell transplanted mouse and the tissue was observed with *in vivo* confocal laser scanning microscopy (CLSM). As a result, it also showed increased fluorescence intensity in tumor, which was reported to be in acidic environment, compared to the fluorescence intensity in flap tissue.

Keywords : Drug Delivery System; PICsome; pH

薬物送達システム(DDS)は、疾患部位に選択的に薬物を送達することのできるシステムとして注目が高まっている。その中でも、ポリエチレングリコールとポリアミノ酸由来の反対電荷を有する荷電性セグメントから形成される荷電性ブロック共重合体を構成高分子とし、静電相互作用を形成駆動力とする一枚膜構造の高分子ベシクル Polyion Complex Polymersome (PICsome)は、従来の疎水性相互作用を利用したベシクルと比較して水溶液中で単純混合で容易に調製可能で、内水相に水溶性高分子の封入が可能で、PIC 膜由来の物質透過性を有する点を特徴としている。本研究では PICsome の PIC 膜中に酸性環境において蛍光強度が上昇する pH プローブを搭載することで、生体内(特に腫瘍部位)における pH 変化を可視化することを検討した。

まず PICsome の PIC 膜中に、pH プローブである AcidiFluorORANGE(AF-ORANGE)を導入した AF-PICsome の調製条件を最適化した。その結果、直径 106 nm で単分散性の高いナノ粒子の調製に成功し、pH7.4 と比較して pH6.0 では蛍光強度が約 2 倍と pH 変化に応答して蛍光強度が変化することを確認した。続いて、CT26 腫瘍細胞を移植したマウスに AF-PICsome を尾静脈投与し、腫瘍内での挙動を *in vivo* 共焦点顕微鏡 (CLSM)で観察した。その結果、*in vivo* においても、皮弁組織における蛍光強度と比較して、酸性環境である腫瘍内では、AF-ORANGE の蛍光強度が増加することを確認した。