

ガン診断に未踏の波長を利用

～医療応用が可能な安全性の高い短波赤外蛍光色素を開発～

ポイント

- ・体の内部を、生きたままの状態で、観測可能な未踏の波長の光の利用に成功。
- ・体の内部を、より深く、より鮮明に、観測可能。
- ・ガン診断やガン治療への応用が期待。

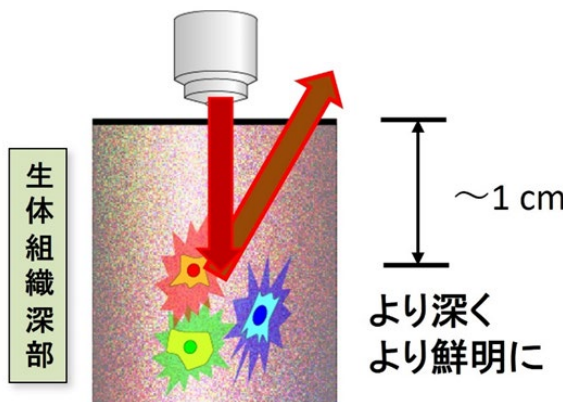
概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の門出健次教授、マハデバ・スワミイ助教、同大学大学院農学研究院の村井勇太准教授、理化学研究所生命機能科学研究センター無細胞タンパク質合成研究チームの神 隆上級研究員（研究当時、ナノバイオプローブ研究チーム、チームリーダー）、坪井節子テクニカルスタッフⅠ（研究当時、ナノバイオプローブ研究チーム、テクニカルスタッフⅠ）らの共同研究チームは、短波赤外^{*1}蛍光イメージングの医療応用に向けた蛍光色素^{*2}の開発に成功しました。本成果は、短波赤外光を利用した非侵襲イメージング^{*3}技術を医療応用するうえで非常に重要な基礎技術となります。

短波赤外蛍光イメージング技術の開発は、ここ数年世界的な研究競争が行われていますが、ヒトでの応用が可能な短波赤外蛍光色素の開発には成功していませんでした。今回、共同研究チームは、ヒトで唯一使用が認められているインドシアニングリーン（ICG）^{*4}をベースに短波赤外蛍光を発する類縁体（p1 図）を開発し、短波赤外蛍光イメージングの医療応用への道を開きました。

本研究成果は、4月1日（月）公開のACS Applied Materials & Interfaces 誌にオンライン掲載されました。

短波赤外蛍光イメージング



可視光は生体組織を透過しないので生体内部を観測することはできないが、波長 1000nm以上の短波赤外領域の蛍光を利用すると生体の深い部位が観測できる。

【背景】

私たちが普段見ている光(可視光)は、生体組織を透過することができません。しかし、短波赤外(900-1400 nm) 蛍光は、生体内において組織からの吸収や散乱が少ないため、生体深部の情報の取得が可能になると言われています。このような短波赤外蛍光を用いた生体イメージングでは、マンモグラフィー^{*5} などにおける放射線被曝の問題がないため、ヒト乳がんの非侵襲イメージング診断への応用が期待されています。世界的にもここ数年、様々な短波赤外蛍光色素が開発されてきましたが、医療応用が可能な安全性の高い短波赤外蛍光色素の開発には成功していませんでした。

【研究手法】

現在ある数多くの短波赤外蛍光色素の中でも、インドシアニングリーン(ICG)は、米国食品医薬品局(FDA)により唯一臨床使用が認められている有機色素です。しかし、ICGを短波赤外蛍光色素として使用する場合、その励起波長は800nm未満に制限されます。また、蛍光波長が長くなると光散乱も抑えられるため、生体深部での短波赤外蛍光イメージングでは、ICGより長い励起波長と発光波長を持つ有機色素が望まれています。

シアニン系色素では、そのポリメチン鎖^{*6}の二重結合の長さを一つ増やすと、その吸収・発光極大の波長が約100nm長くなることが知られていましたが、これまで、この二重結合を増やしたICG誘導体の化学合成に成功した報告はありませんでした。研究グループは、特殊な化学合成法を駆使して、ポリメチン鎖を延長することにより、それぞれ922nm及び1010nmの波長で発光する π 共役^{*7}拡張型のICG類縁体、ICG-C9及びICG-C11の合成に成功しました(図1)。

【研究成果】

これまで蛍光プローブの合成には多大な努力が払われてきましたが、短波赤外蛍光を用いた有機色素系分子イメージング^{*8}用プローブについてはほとんど開発が進んでいませんでした。研究グループは、短波赤外領域で蛍光分子イメージングを行うためICG、ICG-C9及びICG-C11をベースとした短波赤外蛍光ラベル化剤^{*9}の開発も行いました。これらのラベル化剤により、抗体などの生体分子への短波赤外色素の修飾が容易となり、乳がん細胞の生きたままのイメージングが可能となりました。

ICG、ICG-C9、ICG-C11色素を修飾した抗体を用いて、生きたマウスで表面受容体と腫瘍血管系を可視化することにより、乳がん腫瘍のマルチカラー短波赤外蛍光分子イメージングが可能であることを示しました(図3)。また、ICG及びICG-C11を修飾した抗がん剤により、乳がん腫瘍の消失を二色の短波赤外蛍光で観測できることを示しました。

更に、乳がん腫瘍の長期間(38日間での)イメージングにも成功しました。乳がん腫瘍を、ICG-C9を結合させた抗がん剤でラベル化し、短波赤外蛍光イメージングを行いました。その結果、抗がん剤を作用させた乳がん腫瘍では、その腫瘍サイズが38日間で1/12に縮小することを非侵襲的に確認できました。

【今後への期待】

乳がん腫瘍の短波赤外蛍光分子イメージングの実験結果は、ICG及びICGベースにしたICG-C9及びICG-C11が、生体の非侵襲イメージングに有効であり、医療応用のための標準的な短波赤外蛍光色素として期待できることを示しています。私たちが開発した短波赤外蛍光イメージング技術における重要なポイントは、生体安全性の高いシアニン色素(ICG-9とICG-C11)を蛍光プローブとして利用すること

にあります。これまで、このような安全性の高い短波赤外蛍光を示すシアニン色素の報告はありませんでした。また、これらシアニン色素をラベル化した抗体を用いることにより、乳がん腫瘍などの細胞表面にある受容体をイメージングすることが可能となりました。

本研究におけるシアニン系短波赤外蛍光色素の開発は、短波赤外蛍光イメージングのがんの光診断などでの医療応用を加速するものと期待できます。

【謝辞】

本研究は、北海道大学フォトエキサイトニクス研究拠点プロジェクト（門出健次）、及び日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金基盤研究（B）「ヒト乳がんの光診断を目指した短波赤外蛍光分子イメージング技術の開発（領域代表者：神 隆）22H03930」による支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Biocompatible and water-soluble shortwave-infrared (SWIR) emitting cyanine-based fluorescent probes for in vivo multiplexed molecular imaging. (生体適合性かつ水溶性の短波長赤外 (SWIR) 発光シアニン蛍光プローブによる in vivo 多重分子イメージング)
著者名	マハデバ M. M. スワミイ ^{1,4} 、村井勇太 ² 、門出健次 ^{1,4} 、坪井節子 ³ 、アラヴィンド K. スワミイ ⁴ 、神 隆 ³ (¹ 北海道大学大学院先端生命科学研究院、 ² 北海道大学大学院農学研究院、 ³ 理化学研究所生命機能科学研究センター・ナノバイオプローブ研究チーム)、 ⁴ 北海道大学大学院生命科学院)
雑誌名	ACS Applied Materials & Interfaces (分子材料学の専門誌)
DOI	10.1021/acsami.4c01000
公表日	2024年4月1日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 門出健次 (もんでけんじ)

T E L 011-706-9041 F A X 011-706-9540 メール kmonde@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://altair.sci.hokudai.ac.jp/infchb/>

理化学研究所生命機能科学研究センター 上級研究員 神 隆 (じんたかし)

T E L 06-6155-0481 メール tjin@riken.jp

U R L <https://www.bdr.riken.jp/ja/research/labs/jin-t/index.html>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

理化学研究所広報室報道担当 (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1)

T E L 050-3495-0247 メール ex-press@ml.riken.jp

【参考図】

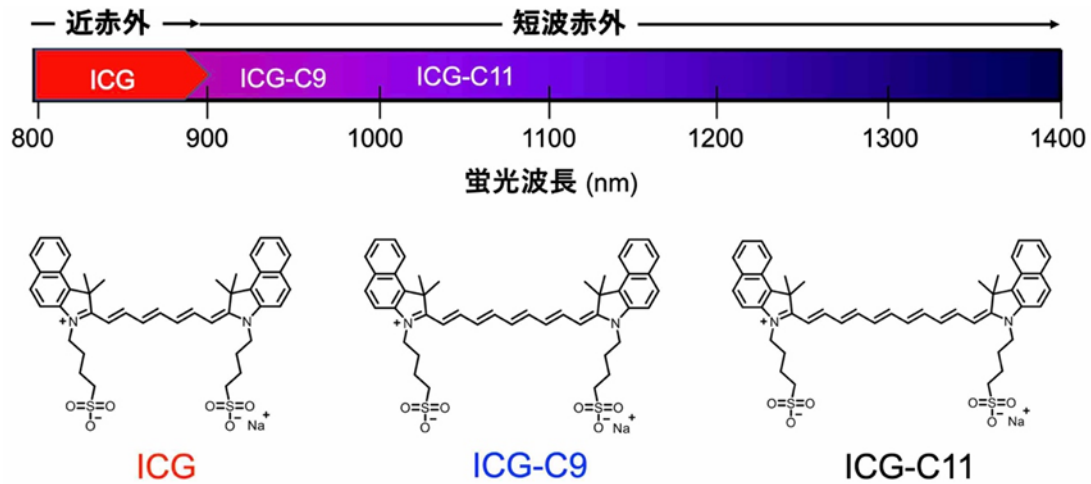


図 1. インドシアニングリーン(ICG)及び医療応用のために開発した短波赤外蛍光色素の ICG-C9 及び ICG-C11 の化学構造。

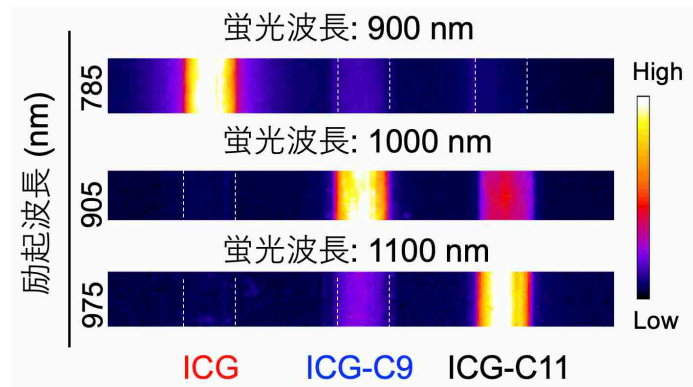


図 2. インドシアニンググリーン(ICG)及び ICG 誘導体(ICG-C9 及び ICG-C11)の蛍光像 (DMSO 中)。それぞれの色素溶液での励起波長は、785nm、905nm、975nm で、蛍光の観測波長は、900nm、1000nm、1100nm である。

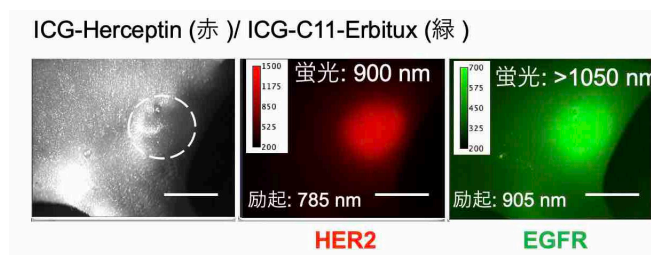


図 3. 短波赤外蛍光のマルチカラーでの乳がん腫瘍イメージング。ICG-ガン抗体 A (赤)と ICG-C11-ガン抗体 B (緑) による乳がん腫瘍での 2 色イメージング。

【用語解説】

*1 短波赤外 … 光の波長で、900-2400 nm (nm: ナノメートル、10 億分の 1 メートルのこと) の領域を指す。生体でのイメージングで利用できるのは、主に波長 900-1400 nm の短波赤外光。

- *2 蛍光色素 … 蛍光を発する有機色素で、分子の構造、大きさにより可視から短波赤外で蛍光発光する様々な色素がある。
- *3 非侵襲イメージング … 生体を傷つけないで可視化する技術で、これまで実用化している方法としてはX線CT（コンピュータトモグラフィー）、MRI（磁気共鳴断層撮影）、PET（陽電子放出断層撮影）などがあげられる。蛍光を利用した生体イメージングでは、近年、短波赤外蛍光を利用して生体深部の可視化が注目されている。
- *4 インドシアニングリーン(ICG) … 医療診断に用いられるシアニン色素。医療では、現在、心拍出量、肝機能、肝臓及び胃の血流の測定、眼科及び脳血管撮影に使用されている。
- *5 マンモグラフィー … 乳がんの早期発見のためにヒトの乳房をX線撮影する手法、あるいはそのための乳房X線撮影装置のことを指す。
- *6 ポリメチン鎖 … 炭素-炭素の結合が二重結合を介して繋がった炭素鎖（ $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ の鎖）で、有機色素、染料などの化学構造に多く見られる。インドシアニン系色素はポリメチン色素とも呼ばれる。
- *7 π 共役 … 化合物中に交互に位置する単結合と多重結合に非局在化電子を持つ結合、 π 軌道は「 π 共役」と呼ばれる。
- *8 分子イメージング … 生体内において特定の生体分子を検出することにより、生体内で起こる様々な生命現象を分子レベルで画像化するイメージング法のこと。
- *9 蛍光ラベル化剤 … 一般に抗体やタンパク質はそれ自体強い蛍光を持たないが、蛍光を発する色素で修飾することにより、強く蛍光発光させることができる。このとき使われる色素を蛍光ラベル化剤という。