

Dual-labeled near-infrared/^{99m}Tc imaging probes using PAMAM-coated silica nanoparticles for the imaging of HER2-expressing cancer cells

山口 晴香

論文内容の要旨

近年臨床への分子標的治療薬の導入が盛んとなり、その適応や治療方針の決定に分子イメージングは重要な情報を提供できると期待されている。本研究の目的は polyamidoamine (PAMAM) を付与した機能性シリカナノ粒子 (PCSN) による標的化複合イメージングプローブの開発である。PCSN に蛍光色素と抗 HER2 抗体を結合させ標的化し、また ^{99m}Tc をキレート結合させ、複合イメージングプローブを作成した。HER2 高発現のヒト乳癌細胞株 (SK-BR3) と HER2 低発現のヒト乳癌細胞株 (MDA-MB231) を用いて細胞レベルでプローブの有用性を検討した。さらに免疫不全マウスにそれらの乳癌細胞を移植し、*in vivo* で標的化複合イメージングプローブによる画像化を試み、以下の結果を得た。

- 1, 薄層クロマトグラフィ法により PCSN の PAMAM 表面に蛍光色素 (Alexa488, Alexa555 あるいは ICG) と ^{99m}Tc が結合するのを確認した。
- 2, PCSN 蛍光プローブを SK-BR3 細胞および MDA-MB231 細胞に作用させたところ、SK-BR3 細胞の表面で蛍光を認めた。
- 3, PCSN に ICG, 抗 HER2 抗体, ^{99m}Tc を結合させた標的化複合イメージングプローブを SK-BR3 細胞および MDA-MB231 細胞に作用させたところ SK-BR3 細胞の表面に近赤外蛍光を認め、同様に ^{99m}Tc も集積した。
- 4, 腫瘍細胞を接種した免疫不全マウスに標的化複合イメージングプローブを静注すると SK-BR3 移植腫瘍に強い近赤外蛍光を認め、一部の SK-BR3 移植腫瘍では高い ^{99m}Tc の集積を認めた。

以上のことから、開発した標的化複合イメージングプローブは HER2 高発現 SK-BR3 細胞に特異的に結合し、近赤外蛍光と ^{99m}Tc 集積によるイメージングを可能とした。

論文審査の結果の要旨

本研究は機能性シリカナノ粒子に蛍光色素, ^{99m}Tc, そして抗 HER2 抗体を結合させたプローブで標的化複合イメージングを実現できる可能性を明らかにした。今後、より安定した複合イメージングを実現させる余地はあるものの、本手法は抗体を選択することにより種々の標的因子を対象可能で汎用性に富んでおり、口腔癌の分子標的治療にも応用できる可能性を示唆しており、歯学に寄与するところ多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 岡田 康男
副査 大越 章吾
副査 葛城 啓彰