



Title	光音響イメージング剤としてのシアニン色素の構造活性相関とがん細胞イメージングへの応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	土屋, 光輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15785号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92045
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koki_Tsuchiya_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 土 屋 光 輝

審査担当者	主 査	教 授	小 川 美 香 子
	副 査	教 授	市 川 聡
	副 査	准教授	家 田 直 弥
	副 査	准教授	薬 師 寺 文 華

学 位 論 文 題 名

光音響イメージング剤としてのシアニン色素の構造活性相関と
がん細胞イメージングへの応用

博士学位論文審査等の結果について（報告）

光音響（PA; photoacoustic）イメージングは、光を吸収した分子が発する熱によって生じた音響波を検出する手法であり、音波の生体透過性が高いことから、光イメージング法が持つ深部組織の検出限界を克服する画像化法として注目される。特に、特定の病変に集積し、病変部位の低 pH や低酸素などの環境に応じて PA シグナルが変化する色素を用いることにより、がんなどの特定の病変部位を高感度に検出することが出来る。

インドシアニングリーン（ICG; Indocyanine Green）は、光を吸収する効率が高く、従来の光イメージングで広く使用されてきた色素である。しかし、その蛍光量子収率が低いため、無輻射過程（光エネルギーが熱として失われる過程）の量子収率が高く、PA イメージングに用いる色素として優れる。本論文では、この ICG の特性に着目し、ICG の分子構造にさまざまな置換基を導入し、病変部位の環境に应答して PA スペクトルが変化する新たな色素の開発を目指した。

本研究では最初に、pH に応じて PA スペクトルが変化する色素の開発を目指し、様々なアミノ基を導入した新規シアニン色素群を合成した。合成した色素の中で、ジアザアルキル基を持つ色素は、pH に応じてその吸収および PA スペクトルが大きく変化することを示した。この結果は、開発したジアザアルキル基を持つ色素が炎症やがんなどの特定の病変部位の低 pH に应答して、PA スペクトル変化を起こす可能性を示唆しており、特定の生理的、病理的条件に特異的な PA イメージングを実現できることが考えられる。さらに、本研究では、知見が少ない中で、開発した色素の PA シグナル発生効率と、無輻射過程における蛍光量子収率やストークスシフトとの関連性についても検討を行い、PA シグナルの発生効率が様々な無輻射過程に複合的に影響されることを示唆した。

本論文ではさらに、開発した色素の pH に応じた吸収スペクトル変化のメカニズムについて検討するため、ジアザアルキル基に異なる置換基を導入することで、色素の吸収スペクトルが変化するかを検討した。検討の結果、色素の吸収スペクトル変化はジアザアルキル基に導入した置換基の電子吸引性に依拠しており、共役系に隣接したアミノ基の電子対による交差共役の寄与が変わることによって生じたことを解明した。またこの知見から、ジアザアルキル基を持つ色素の低 pH に応じた吸収スペクトル変化は、ジアザアルキル基のプロトン化によって交差共役の寄与が変化したためであることを示した。

また、ジアザアルキル基にアリール基を導入した色素を合成し、これらの色素の吸収スペクトルがアリール基の置換基の電子吸引性によって制御可能であることを明らかにした。この知見から、疾患部位に特異的に発現するペプチダーゼや活性酸素種に依拠して PA スペクトルが変化する色素の開発に向けた検討を行い、解明した吸収スペクトル変化のメカニ

ズムを用いて、様々な病変部位の観察が期待できる色素を開発できる可能性を示した。

さらに、本論文ではがんを標的化する抗体に開発した pH 応答性シアニン色素をコンジュゲートすることで抗体-色素複合体を作製し、がんの PA イメージングを行った。これらの複合体は、がん細胞に選択的に取り込まれ、リソソーム内の酸性環境において PA シグナルが変化することが示唆された。また、生体内での PA イメージングに向けて、RGD ペプチドを結合した小分子-色素複合体や、高い水溶性を示す抗体-色素複合体を開発した。高い水溶性を示す抗体-色素複合体を担がんマウスに投与した検討では、静脈投与後 24 時間で腫瘍から強い蛍光が観察され、さらに、腫瘍で低 pH に応じた 800 nm の吸収極大の増大が観察されており、作製した抗体-色素複合体が腫瘍のイメージングに有用である可能性を示した。

以上、本研究で開発した新規 PA イメージング剤や環境応答性色素の設計に関する知見は、今後の光音響イメージング剤の開発に貢献するものである。したがって、著者は北海道大学博士（薬科学）の学位を授与されるに足る資格があるものと認める。