



北海道大学

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

体内の異常を観察できる、
色の変化を利用した光音響イメージング剤

北海道大学 大学院薬学研究院 医療薬学部門

講師 高倉 栄男

2019年11月21日

光音響イメージング

光音響イメージング: **光音響効果**を利用したイメージング手法
(Photoacoustic imaging: PAI)



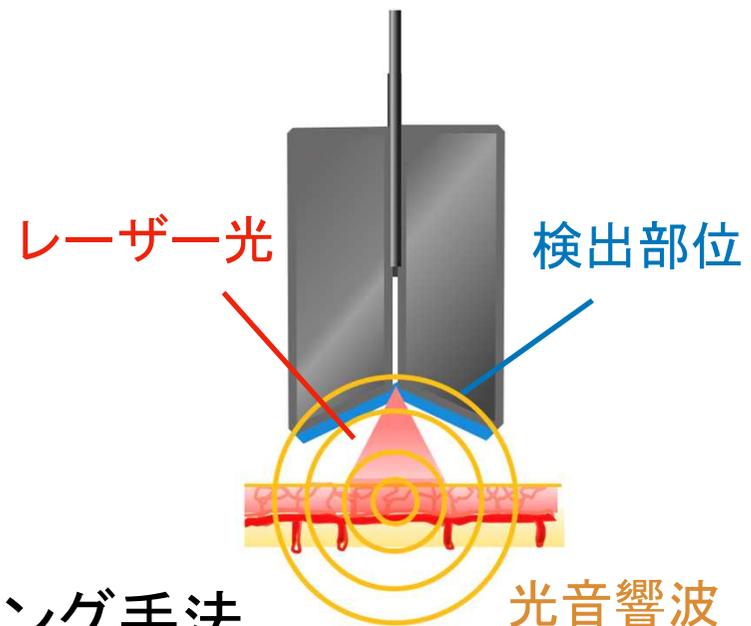
造影剤や組織の**光エネルギー**吸収に伴う組織の熱弾性膨張により**超音波**(光音響波)を発生する現象

特徴

- 深部のイメージングが可能
- 分子イメージングが可能
- エコー画像との重ね合わせが可能



今後普及が見込まれる新しいイメージング手法



他のイメージング法との比較

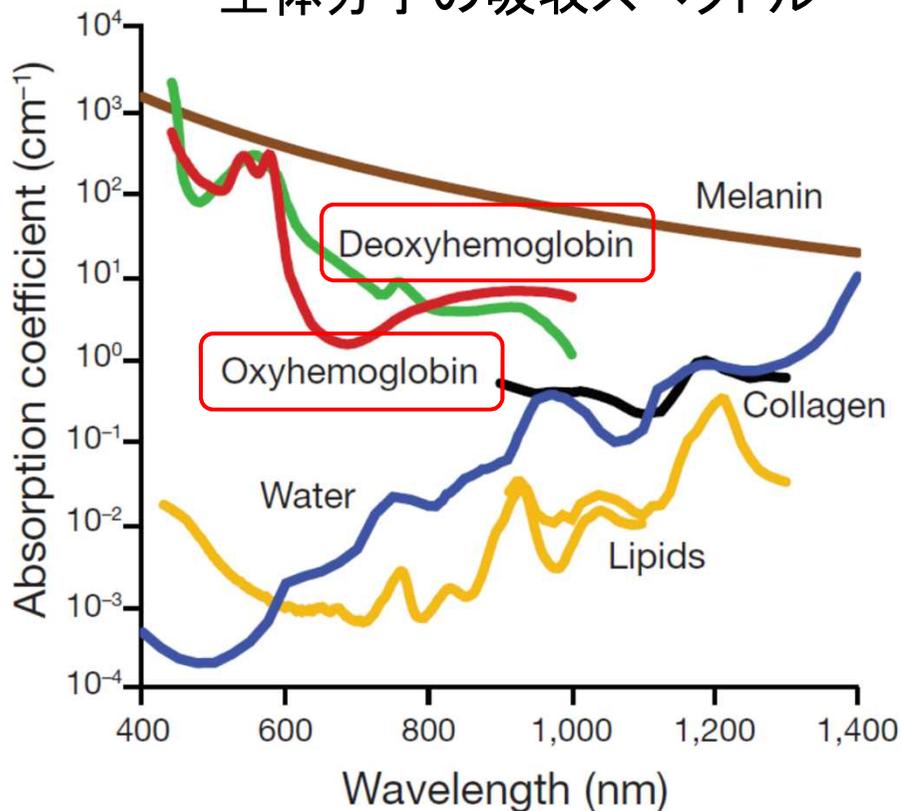
	分子 イメージング	深さ	コスト	空間 解像度	時間 解像度	被曝	簡便さ
MRI	×	◎	高	◎	△	無	△
CT	△	◎	中	◎	○	有	△
超音波	△	○	中	◎	○	無	◎
PET	◎	◎	高	○	△	有	△
SPECT	◎	◎	中	○	△	有	△
蛍光	◎	×	低	◎	◎	無	◎
光音響	◎	○	中	◎	○	無	◎



光音響イメージングは蛍光と超音波の両方の長所をもつ。

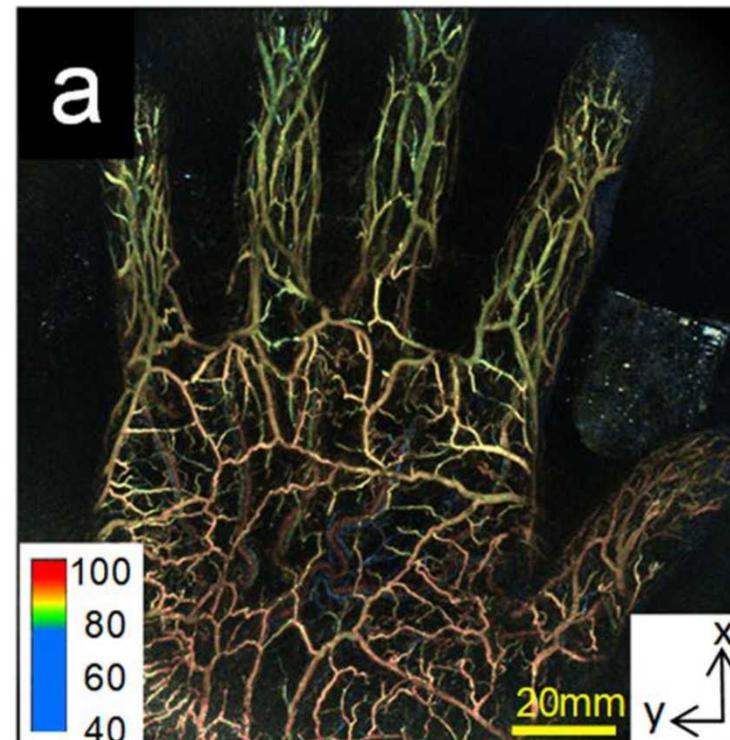
内因性光吸収体

生体分子の吸収スペクトル



Nat. Methods., 13, 639-50 (2016).

血管の光音響イメージング

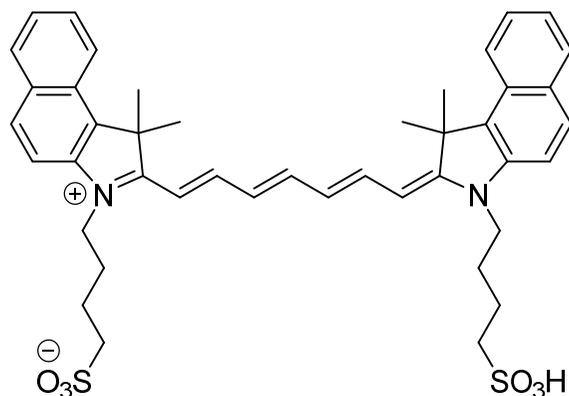


Sci. Rep., 8, 14930 (2018).

ヘモグロビンの光音響イメージングにより深部の血管を可視化できる。

オキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの吸収スペクトルの違いから酸素飽和度のイメージングも可能。

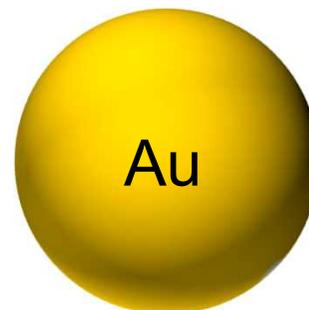
外因性光吸収体



Indocyanine Green (ICG)

近赤外色素(小分子)

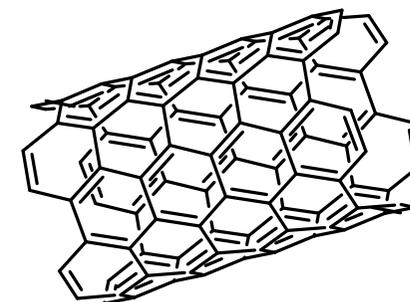
体内動態に優れ、生体毒性が低い。
光安定性が低い。



~200 nm

金ナノ粒子

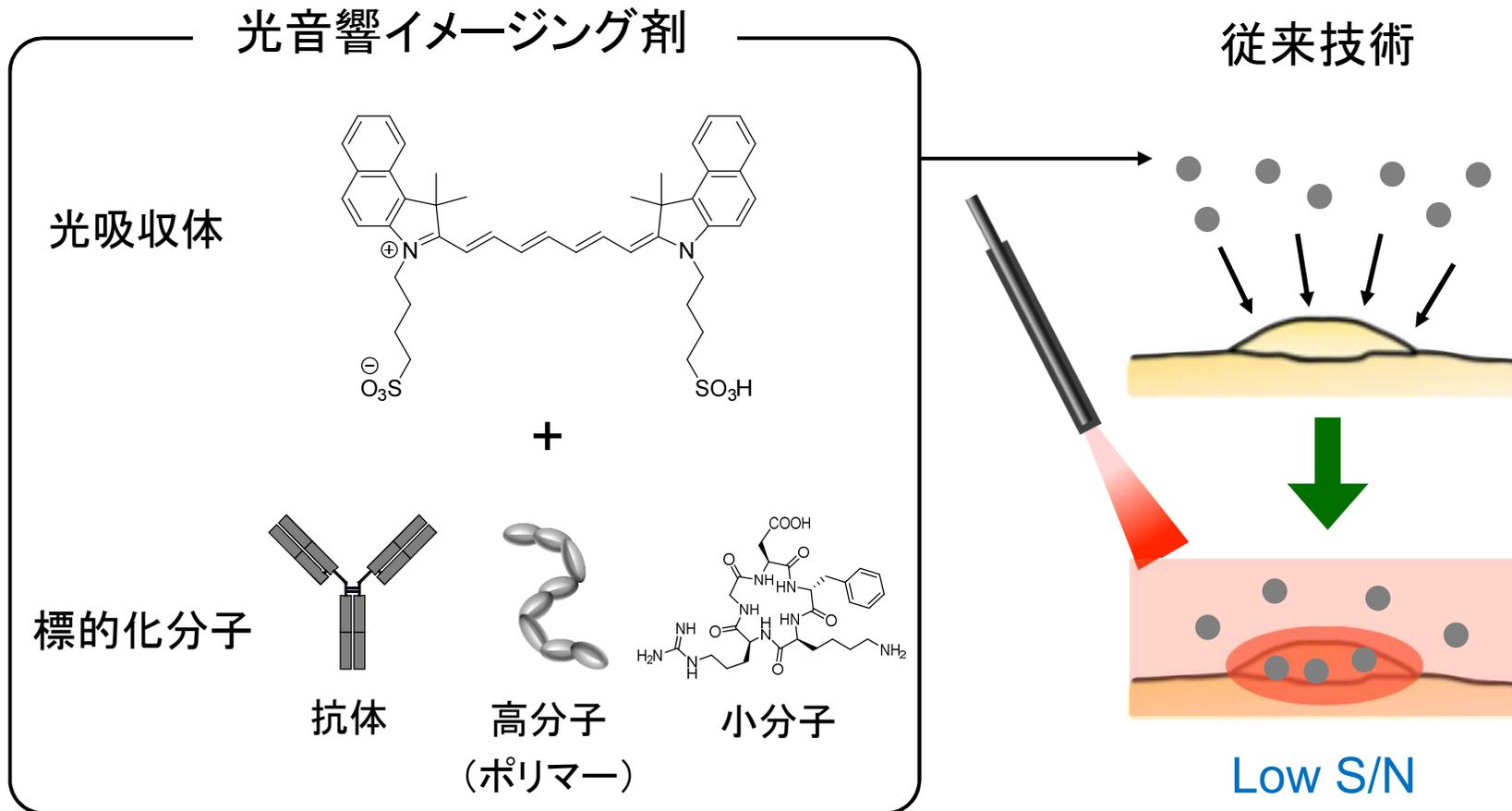
化学的、物理的安定性が高い。
薬剤の再現性、均一性が低い。
体内動態が悪く、**生体への毒性が未知数**。



カーボンナノチューブ

小分子を使用したイメージング剤の方が臨床応用に適している。

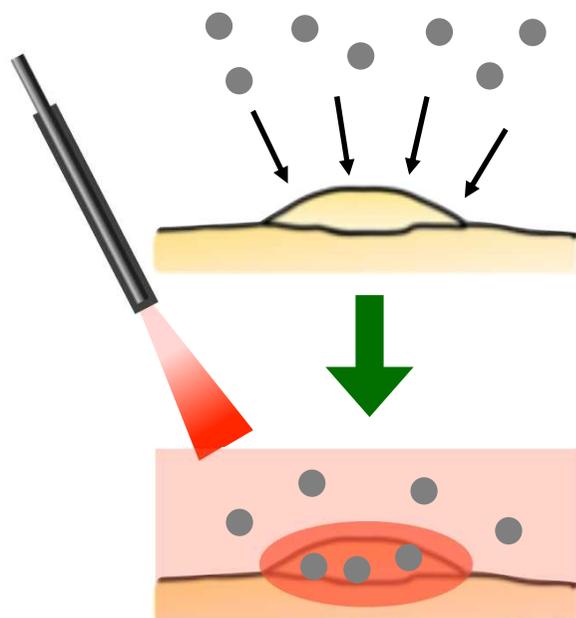
従来技術とその問題点



従来技術のイメージングでは、標的部以外ノイズによりS/N比が低い。

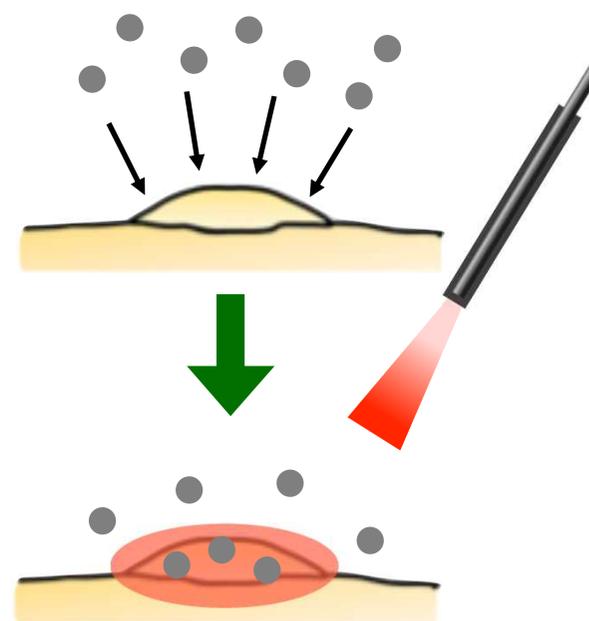
アクチベータブルなイメージング剤

従来技術



Low S/N

アクチベータブル
(新技術)



High S/N

標的部位に集積した時にのみシグナルを変化させる技術の確立を目指した。

ICG

毒性が低い

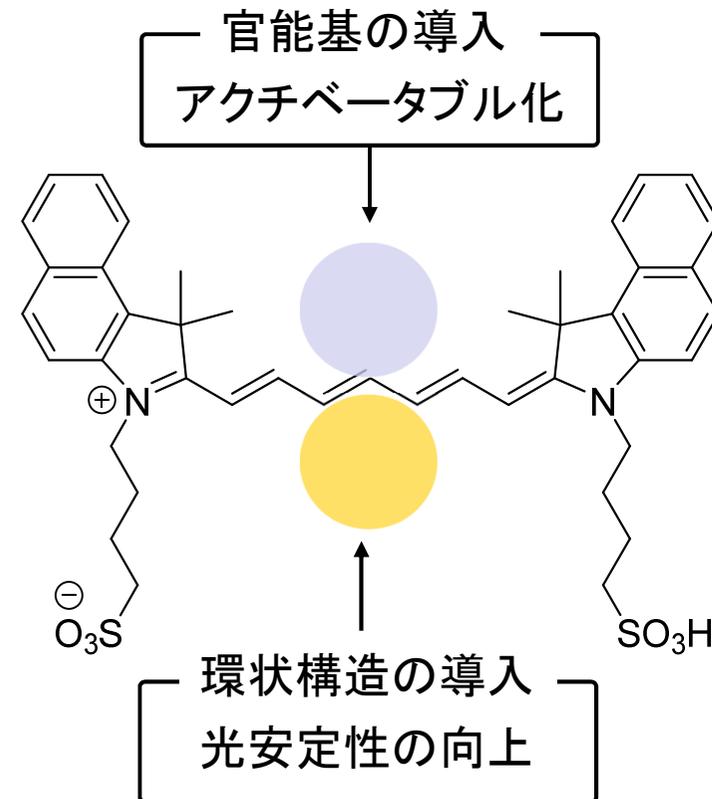
近赤外領域に吸収波長をもつ

光の吸収効率が低い

光エネルギーの熱変換効率が低い

光安定性が低い

アクチベータブルな性質がない

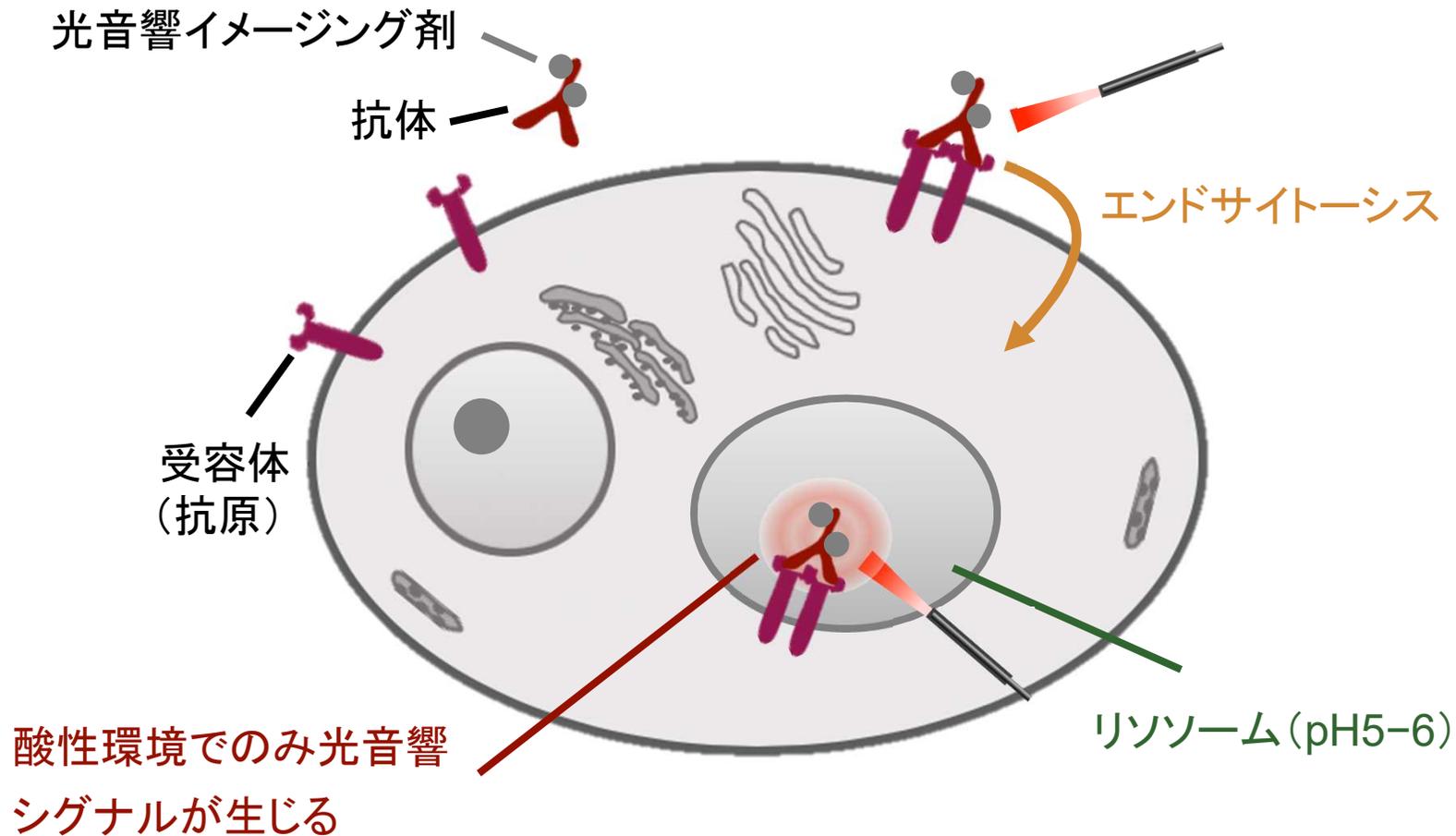


標的部位に特異的な環境や分子を認識して色(吸収波長)を変化させる ICG誘導体の開発を行った。

➡ pHに応答するイメージング剤の開発を行った。

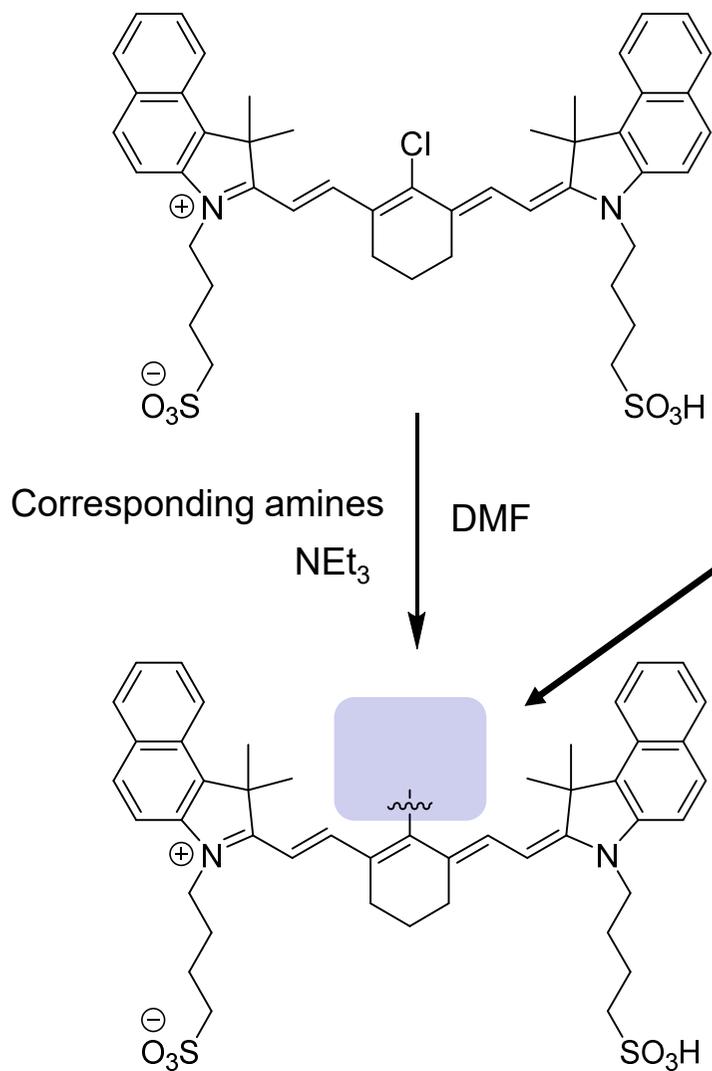
pH応答性イメージング剤の応用

pHに応答して色を変化させる光イメージング剤の応用例

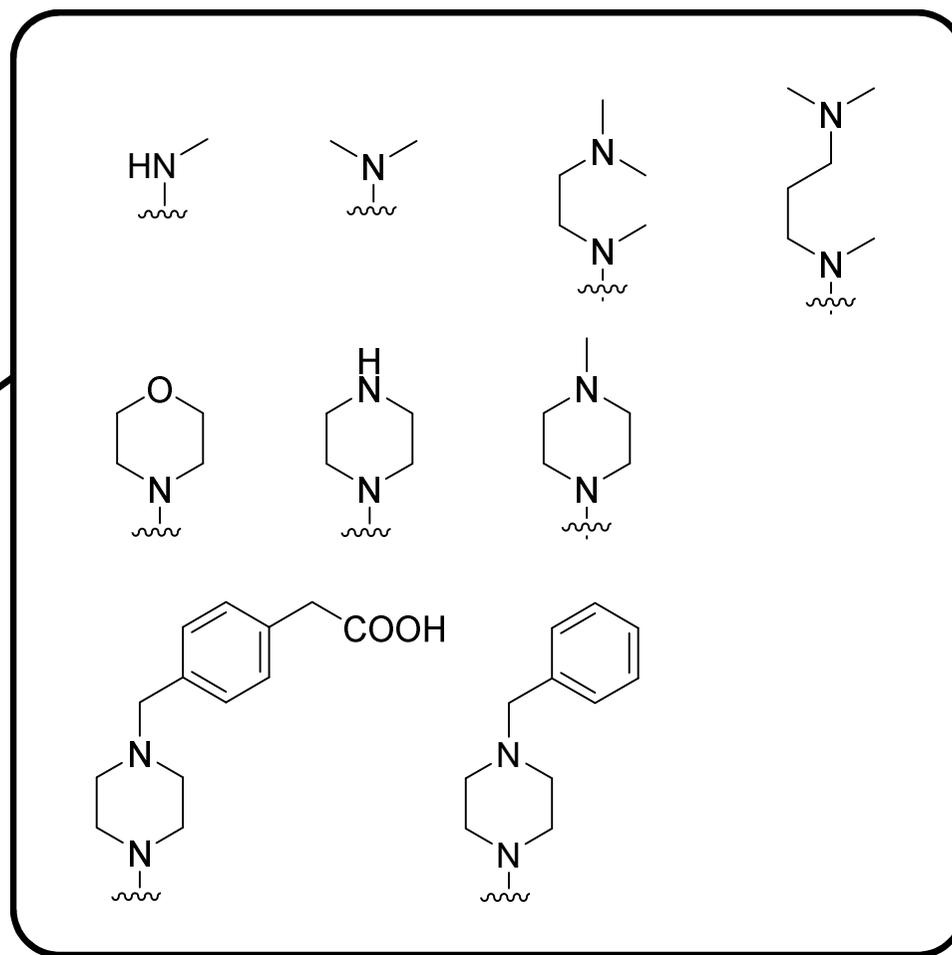


高感度ながん細胞イメージングへの応用が可能。

ICG誘導体の構造

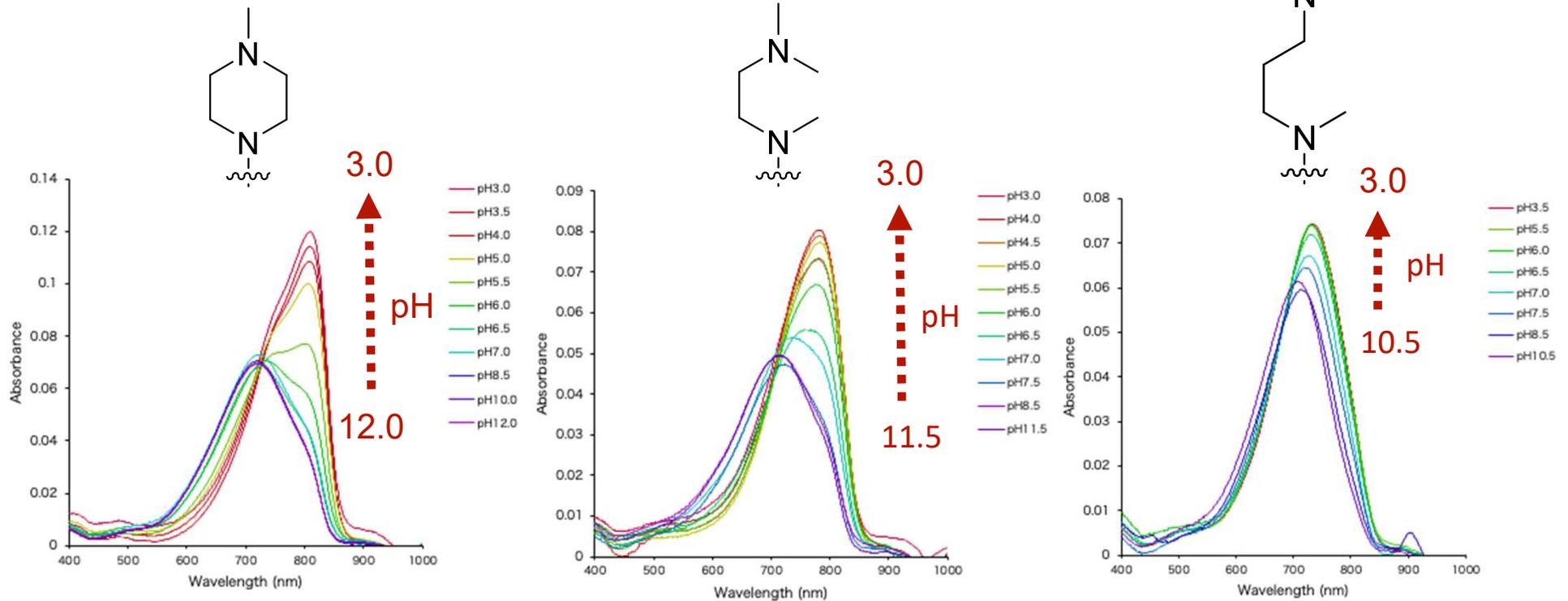


官能基の構造



pHに応じた吸収スペクトル変化

官能基の構造

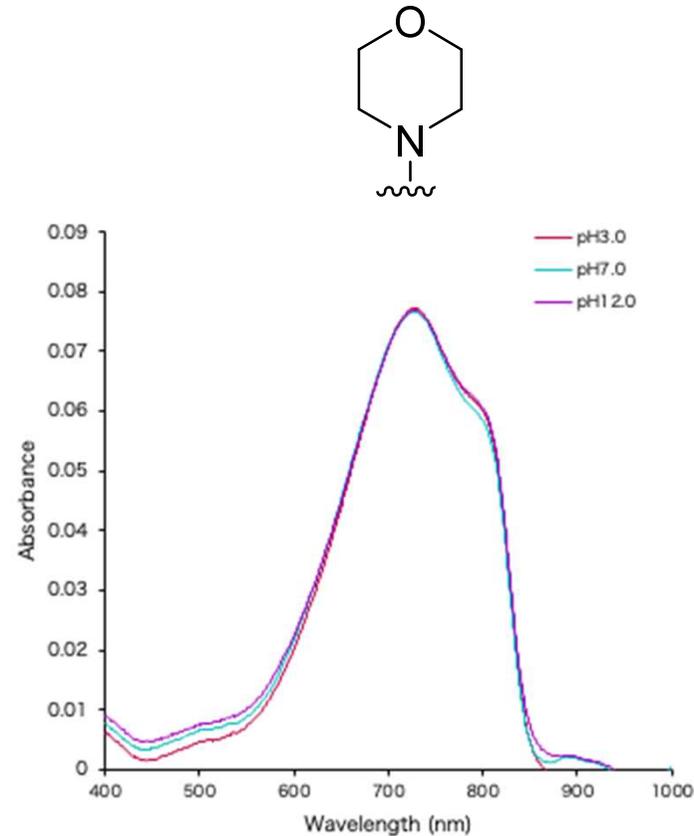
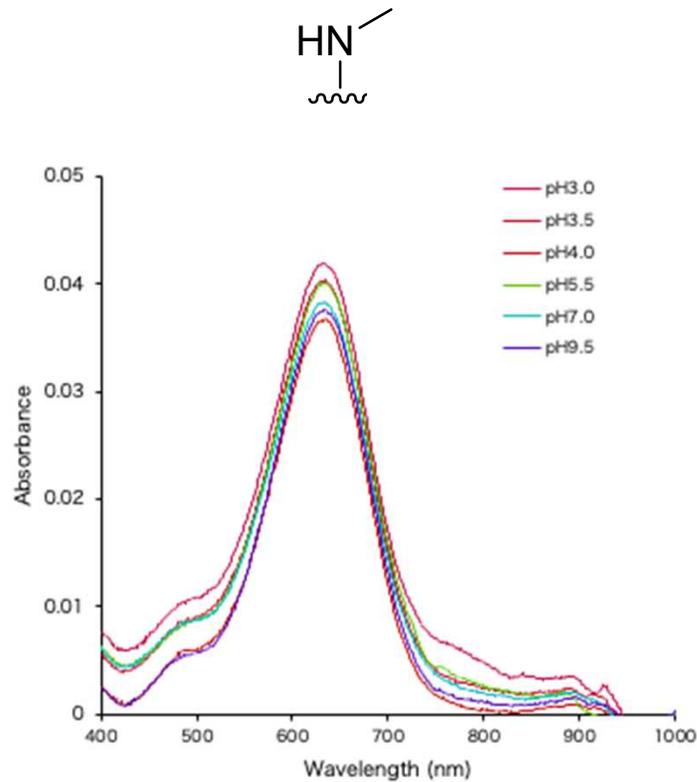


pH変化に応じて吸収スペクトルを変化させるICG誘導体を見出した。

官能基の構造によってpH応答性が変化した。

pHに応じた吸収スペクトル変化

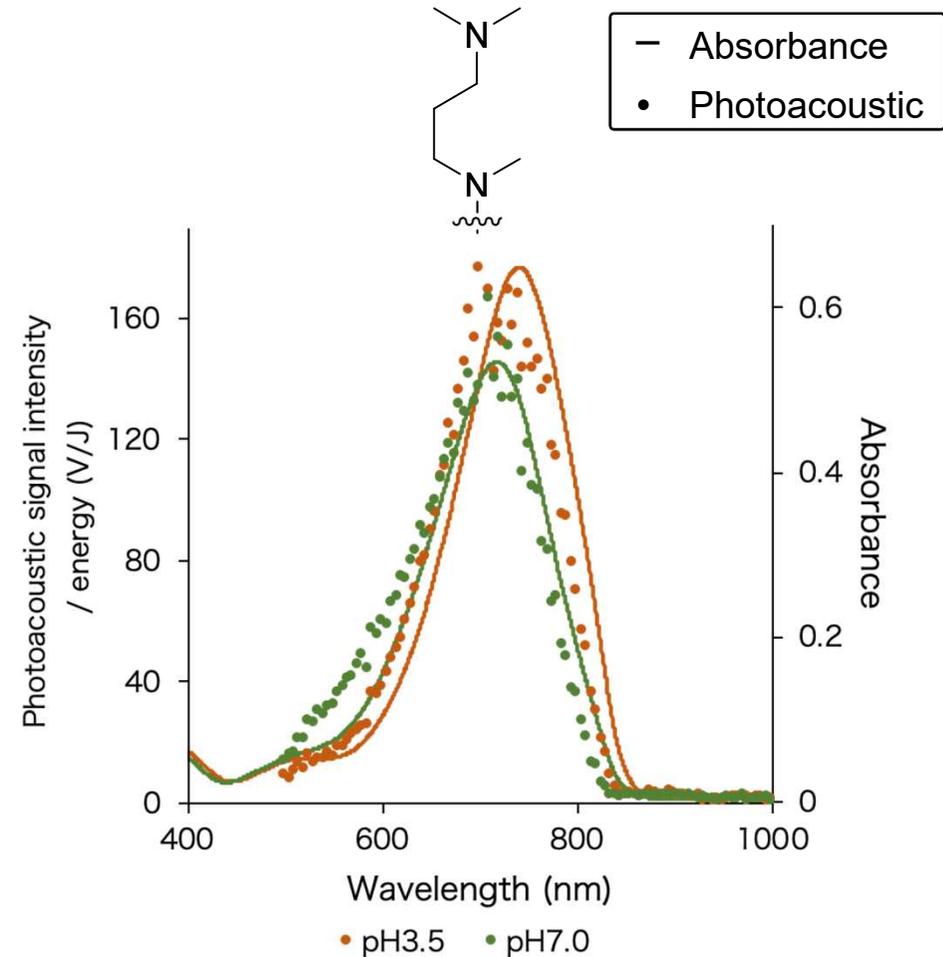
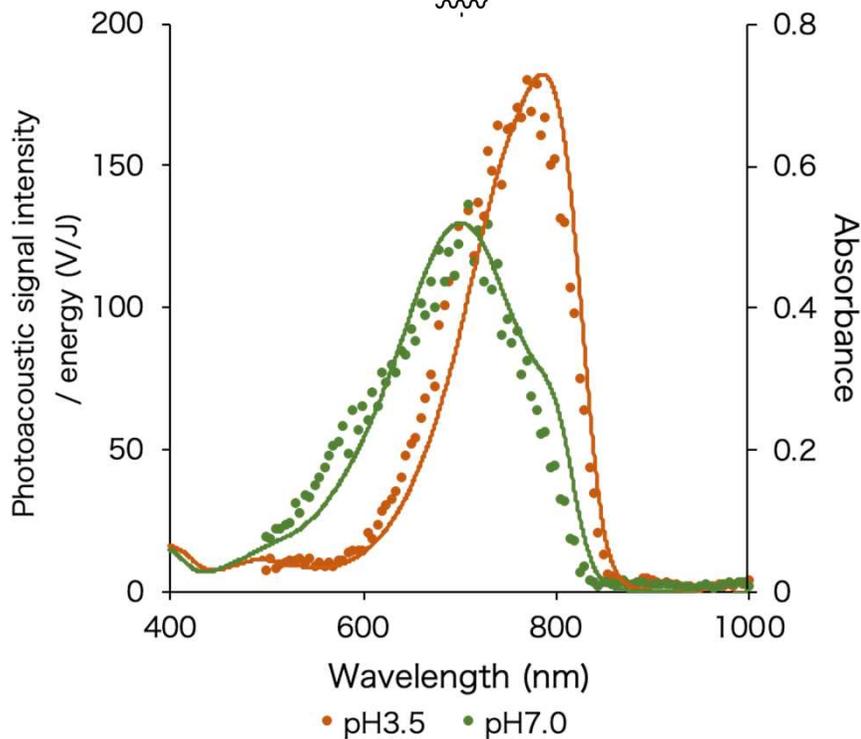
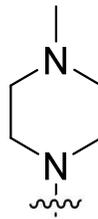
官能基の構造



pH変化に応答しないICG誘導体も存在した。

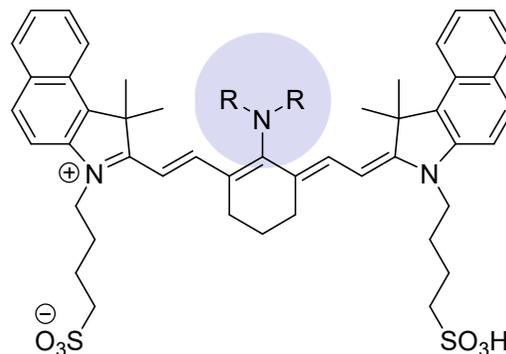
pHに応じた光音響スペクトル変化

官能基の構造

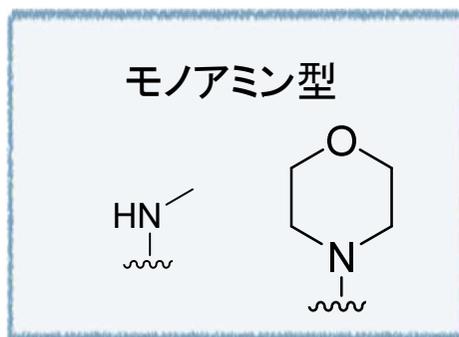


光音響スペクトルは吸収スペクトルと一致した。

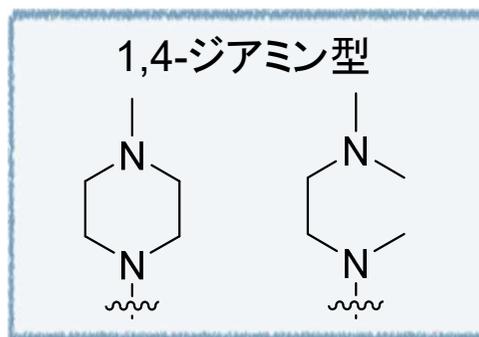
pH変化に応じて光音響スペクトルを変化させるICG誘導体の開発に成功した。



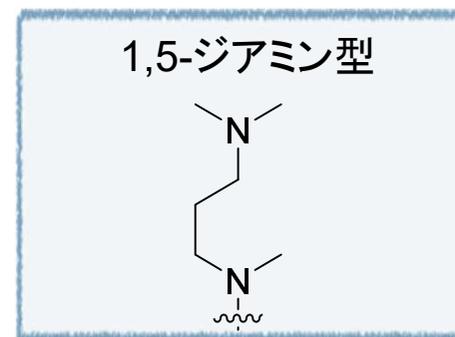
変化なし



変化が大きい



変化が小さい



波長変化のメカニズム説明



よりダイナミックな変化をするイメージング剤の開発
pH以外の条件に応答するイメージング剤の開発

想定される用途

- インビボにおける分子イメージング試薬として。
- 光音響イメージングによる病態診断。

実用化に向けた課題

- 標的化分子とのコンジュゲートを行う必要がある。コンジュゲート部位を有するICG誘導体の合成を実施済み。今後コンジュゲート体での実験を実施予定。
- イメージング剤の毒性の評価が必要。

- 本イメージング剤の合成、販売を希望する企業との共同研究
- 本イメージング剤を使ったアプリケーションを希望する企業との共同研究
- 本イメージング剤の分子設計法を用いた新たな光音響イメージング剤の開発を希望する企業との共同研究

本技術に関する知的財産権

発明の名称: 光音響イメージング剤

出願番号: 特願2019-142540

出願人: 北海道大学

発明者: 小川美香子、高倉栄男、土屋光輝

お問い合わせ先

北海道大学

産学・地域協働推進機構 産学連携推進本部

産学協働マネージャー

小野寺 雄一郎

Tel: 011-706-9483

Fax: 011-706-9550

E-mail: y-onodera@mcip.hokudai.ac.jp