

# 「分子折りたたみ型」ナノMRI造影剤

新しいナノ粒子で7倍の性能を持つMRI造影剤を開発

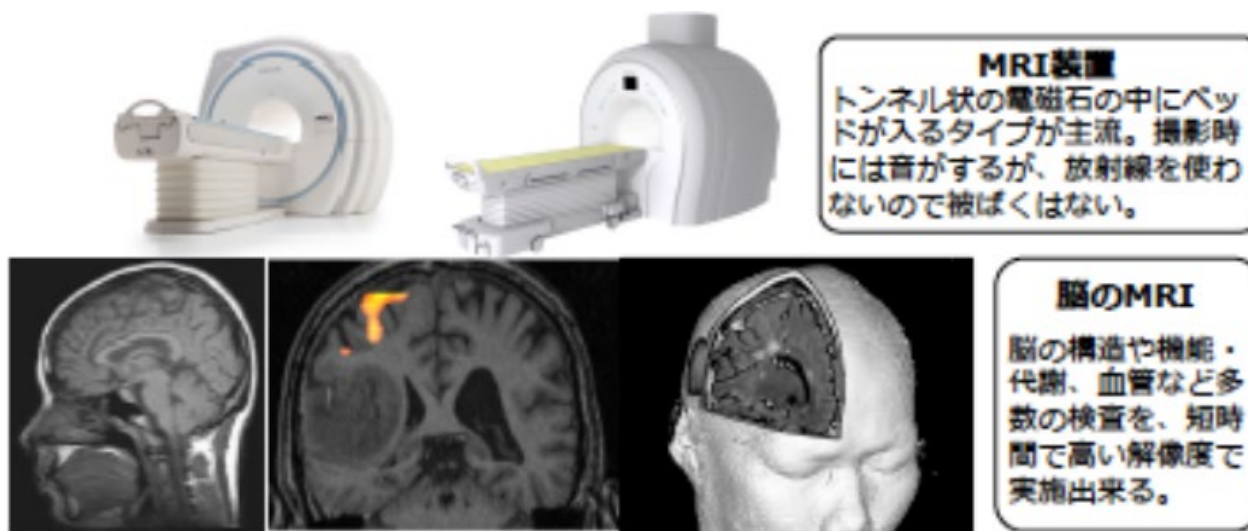
東京工業大学  
科学技術創成研究院  
化学生命科学研究所

准教授 三浦 裕

2023年11月28日

## MRI: 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging)

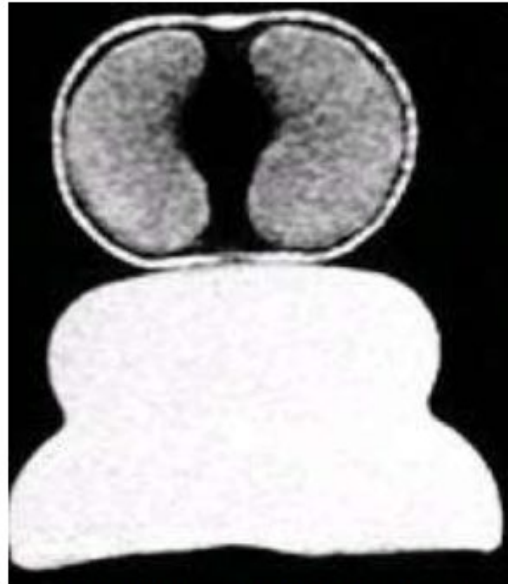
磁場中に体を入れFM周波数帯(電磁波)をあてると、体内の水(H<sub>2</sub>O)の水素原子核が相互作用する核磁気共鳴現象を使って、生体の構造や機能を画像化する方法



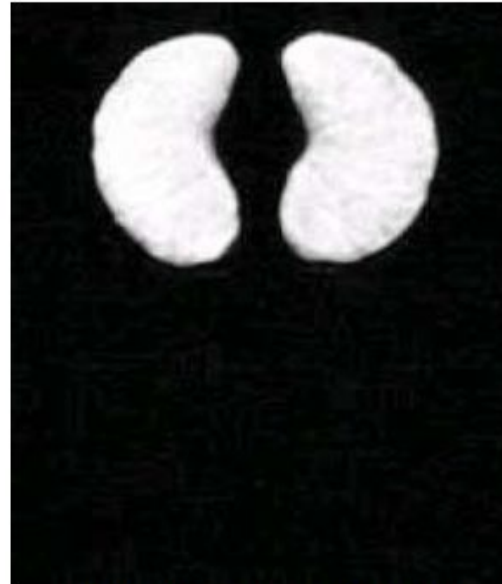
- ✓国内で約6000台が稼動し、年間のべ約110万人が検査を受ける。
- ✓放射線照射が不要で、**完全無侵襲**。繰り返し長期的計測が可能。
- ✓国内企業では、東芝メディカル (Canon) と日立ヘルスケアの2社。

# MRI: 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging)

## T1強調とT2強調



T1強調像 → 結合水が高信号



T2強調像 → 自由水が高信号

モチの水分は巨大分子  
(デンプン)に束縛された結合水

ミカの水分は巨大分子に  
運動制限を受けない自由水

<http://web.sapmed.ac.jp/radiol/MRIexample.html>

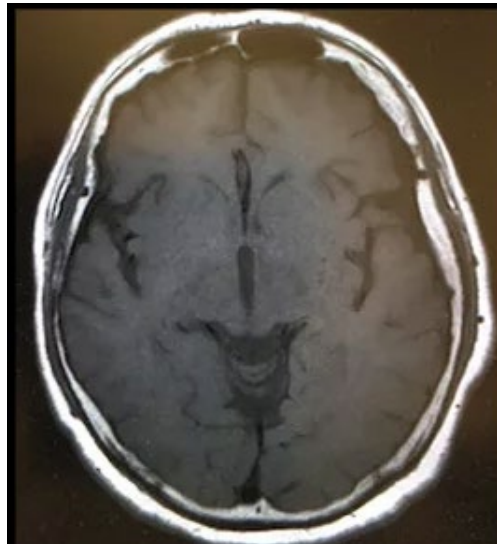
# MRI: 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging)

T1強調

骨・空気：黒

脂肪：白

水：黒

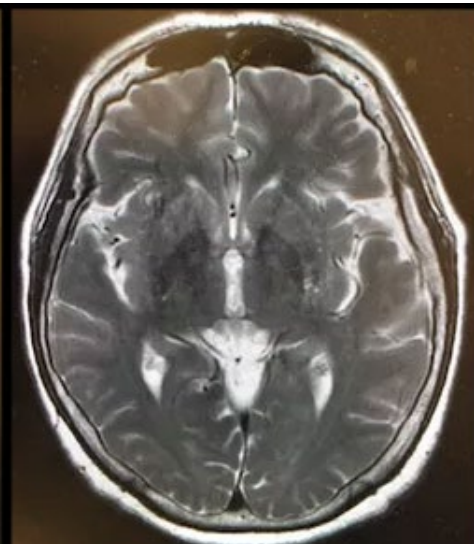


T2強調

骨・空気：黒

脂肪：灰色

水：白



解剖学的な構造

病変

(水を含むことが多いので)

## MRI: 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging)

造影剤により**コントラスト増強**

⇒ **見えなかった腫瘍を検出**

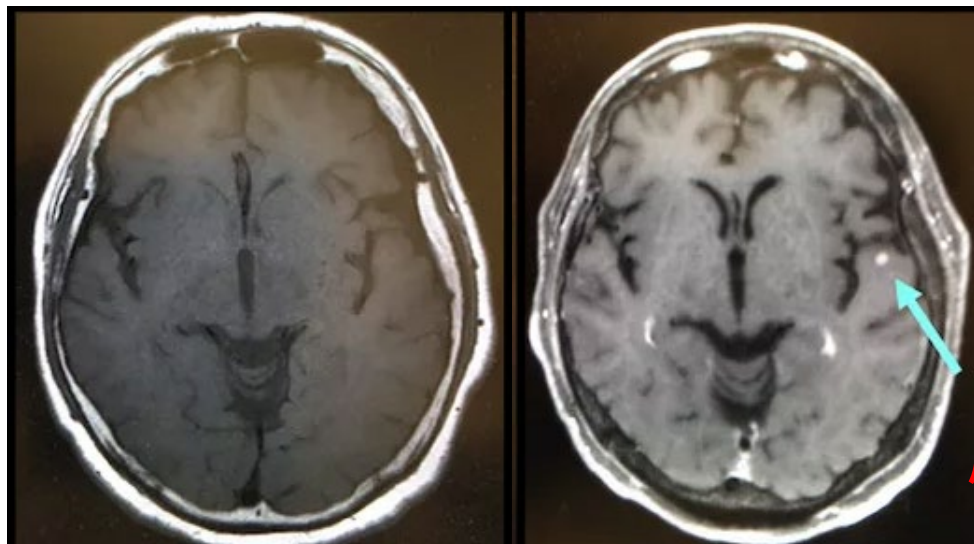
T1強調

造影T1強調

骨・空気：黒

脂肪：白

水：黒



腫瘍

## MRI: 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging)

造影剤により**コントラスト増強**

⇒ **見えなかった腫瘍を検出**

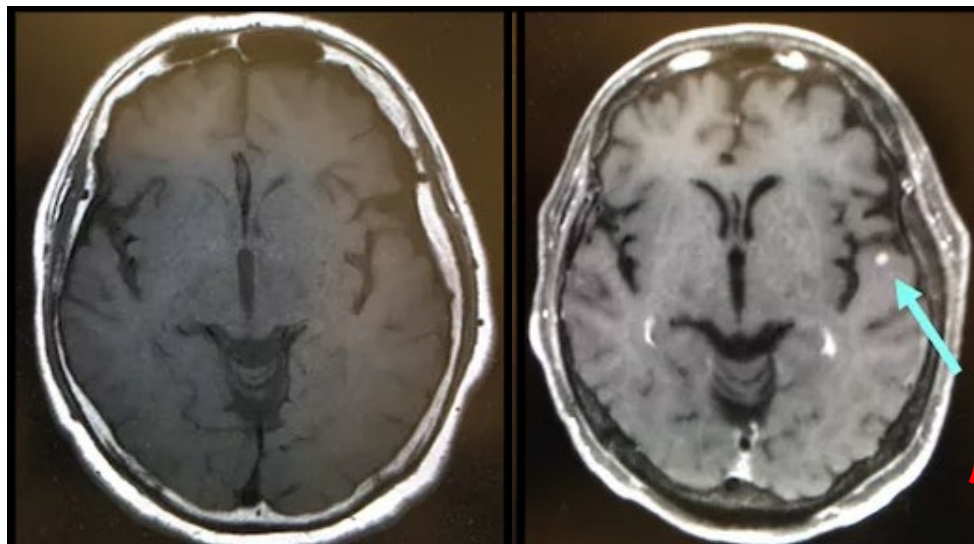
T1強調

造影T1強調

骨・空気：黒

脂肪：白

水：黒



腫瘍

**Gd**は周囲の**水のプロトン**  
の**緩和時間を短縮**

## どうやって緩和能（造影性能）を上げるか？

MRI造影剤の性能に  
影響する2つの因子

水分子

金属原子の動き



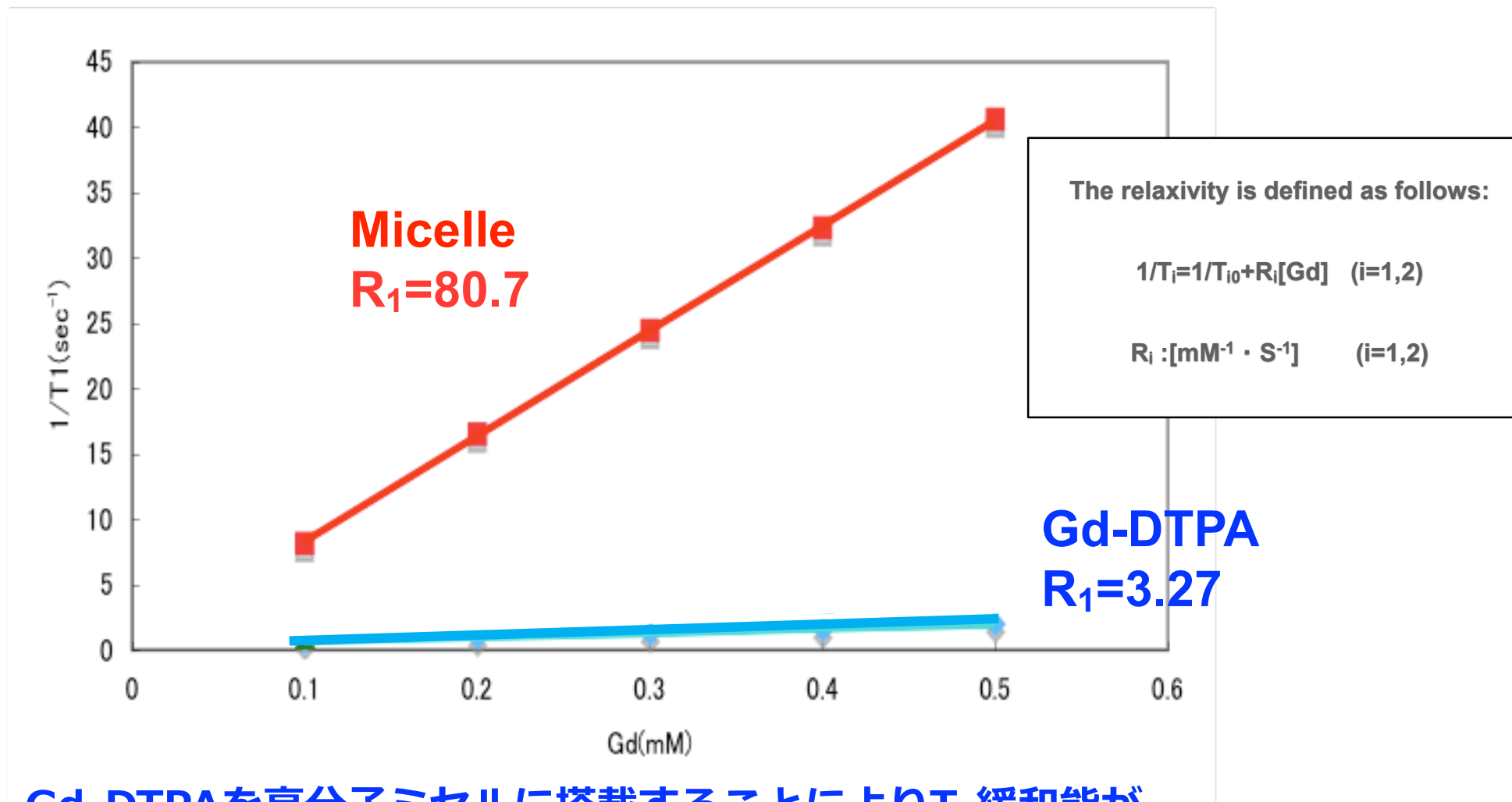
水分子の交換

金属元素の動  
きを制限

金属元素の動き  
を制限すると水が  
入りにくなる

この2点の両立が難しい！

# ポリマーミセルにおける $r_1$ の劇的な上昇例（過去の研究）



Gd-DTPAを高分子ミセルに搭載することにより $T_1$ 緩和能が20倍以上に増強された。しかし、疎水化のため $r_2$ も上昇し陽性能低下

高分子と造影剤を組み合わせ、親水化すれば良好な性能が得られる



## 高機能なGd代替造影剤

単一ポリマー + 造影剤

- ・ 腫瘍や炎症への集積能（付加価値）
- ・ 緩和能の大幅な向上（高性能）
- ・ 陽性効果・親水性の維持（高性能）

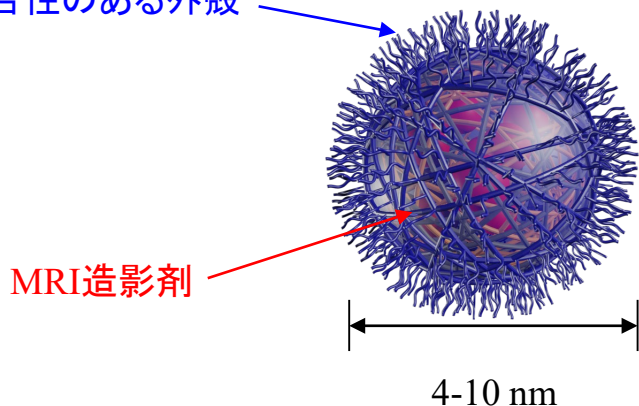
本開発では、単一高分子の折畳みと立体規制を高度に利用することによってMR診断における緩和能を飛躍的に向上させ、かつ、腫瘍への選択的な集積と高い安全性を提供し得る次世代型のMRI造影剤を開発

## 本開発の流れ

### 基盤技術

Single Macromolecular Drug-Carrier (SMDC)

生体適合性のある外殻



MRI造影剤(Gd/DOTA)を導入した新規高分子の精密合成

高分子の折り畳みによるフォールディングの発現

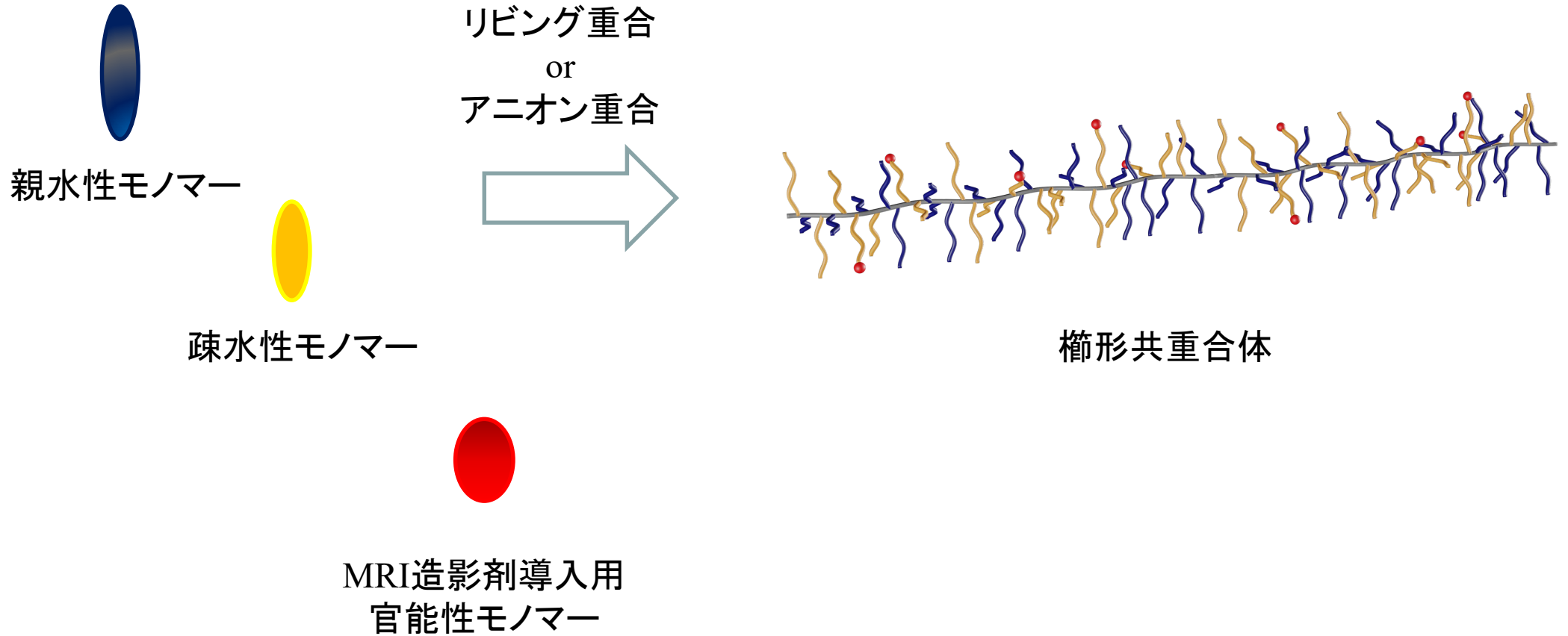
フォールディング効果による緩和能の向上(陽性効果を維持)  
市販造影剤と比較して T1緩和能・T2緩和能ともに5-11倍の性能

MRIでの感度の高い画像取得ならびに安全性の確保

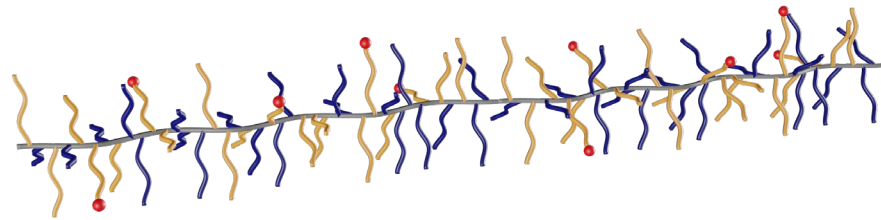
Gdの系は中性子捕捉療法へと展開 (セラノスティックスの確立)

世界中の医療現場で実施されているMRI診断へ革新を与える

# ベース高分子の合成

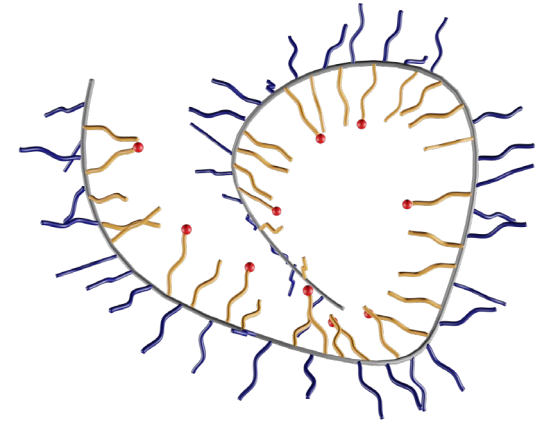


# ベース高分子の合成と自己組織化

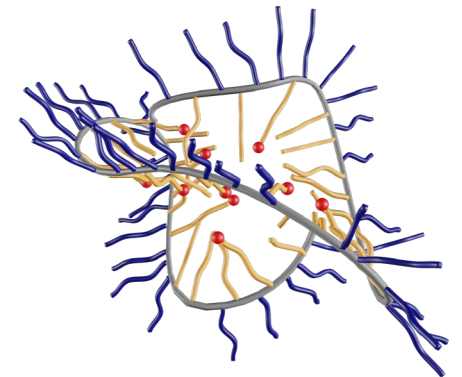


楕円共重合体

水中  
→



↓

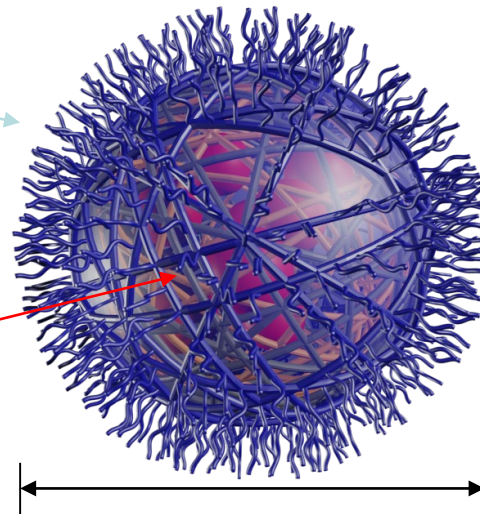


←

## Single Macromolecular Drug-Carrier (SMDC)

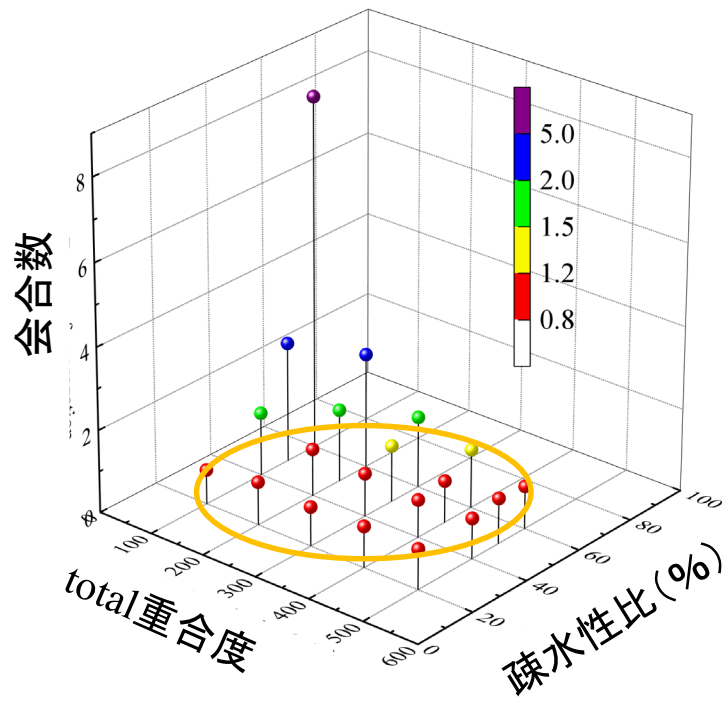
生体適合性のある外殻

MRI造影剤

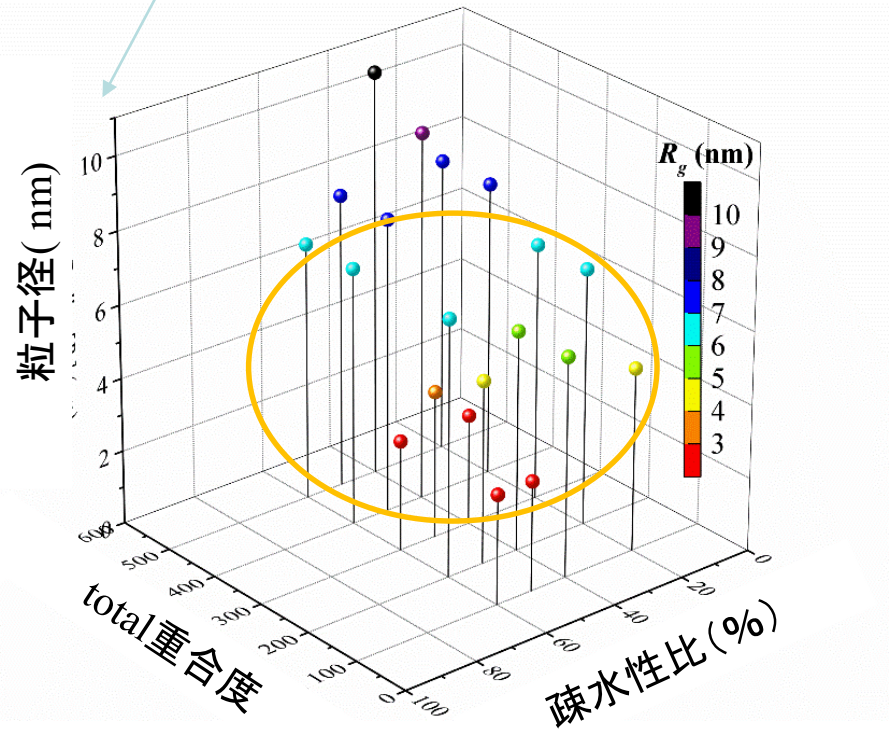


4-10 nm

# 高分子鎖中の親疎水性バランスの制御



小角X線散乱で確認



親疎水性バランス  
分子量(重合度)

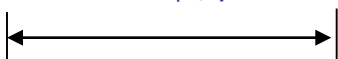
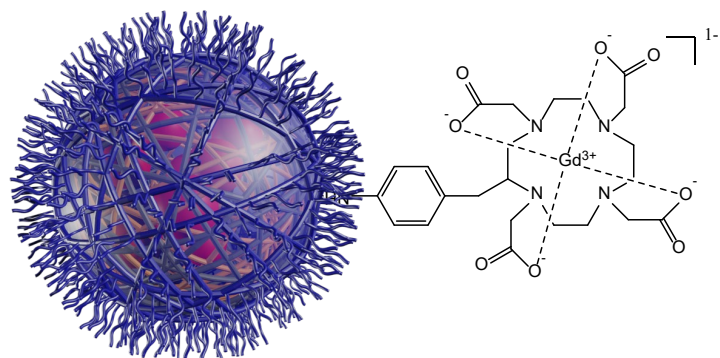


高分子一本鎖での折り畳みを誘起  
(セルフフォールディング)

# 現行の市販MRI造影剤とSMDC-Gdの比較

## 高いMRI造影剤の性能

Gd/DOXA内包系



4-10 nm

	縦緩和能 ( $s^{-1}mM^{-1}$ ) $r_1$	横緩和能 ( $s^{-1}mM^{-1}$ ) $r_2$	縦緩和能/ 横緩和能 $r_1/r_2$
現行 Gd錯体	3.7	4.7	0.79
SMDC-Gd	<b>25.9</b>	<b>31.1</b>	<b>0.87</b>

現行造影剤の7倍もの緩和能を実現。  
全身投与用MRI造影剤として有用

# 緩和能向上のメカニズム

市販MRI造影剤  
(低分子Gd-DOTA)

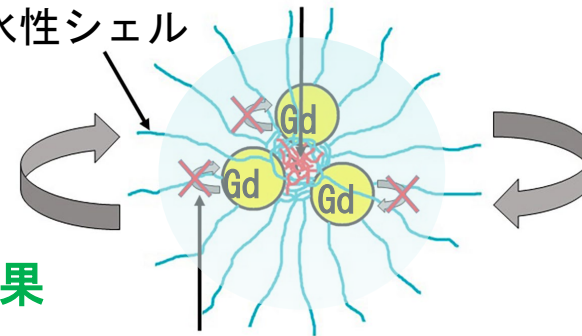
保護されていないGd錯体



早い回転  
低い緩和能

高分子量MRI造影剤  
(SMDC-Gd)

生体適合性 疎水性コア  
親水性シェル

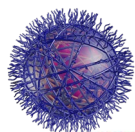


フォールディング効果

遅い回転  
高い緩和能

# マウス・大腸がん皮下移植モデルでのMRI

腫瘍を対象としたMRI測定結果 (SMDC-Gdは経時的な撮像を可能にする)



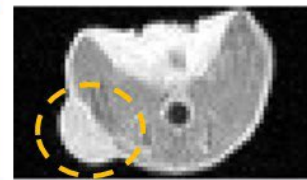
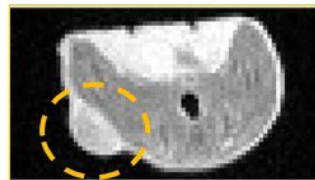
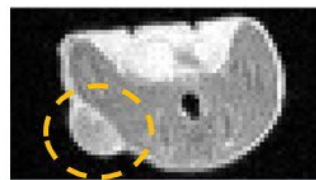
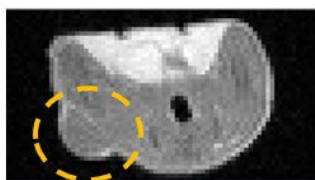
本開発物  
(SMDC-Gd)

投与前

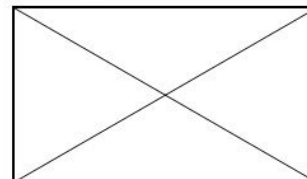
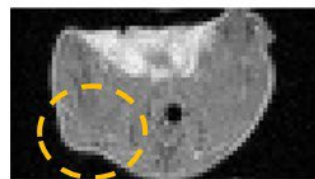
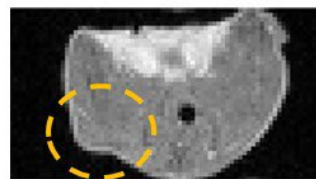
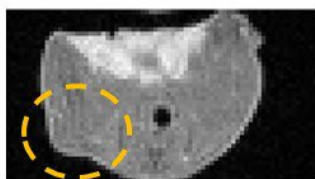
投与後20分

投与後60分

投与後24時間



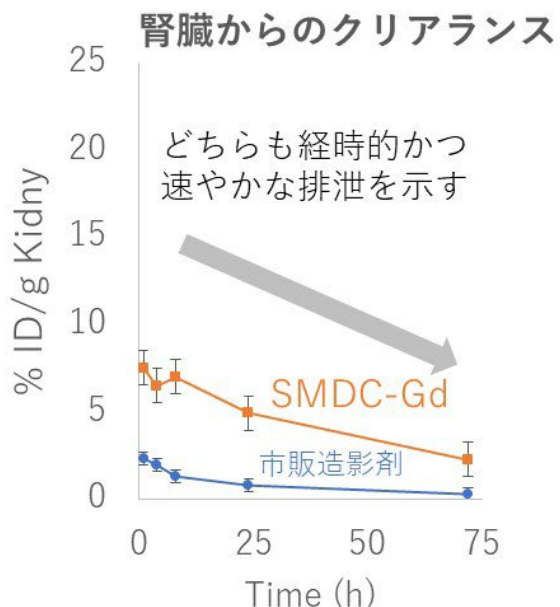
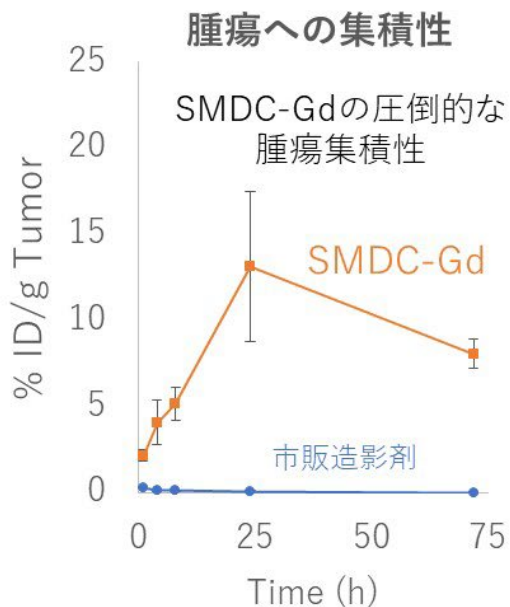
市販造影剤  
(Gd/DOTA)



点線内:腫瘍

時間を掛けた慎重な診断

患者にも医療従事者にもフレンドリーな診断が可能



市販製剤であるGd錯体 (Gd-DOTA)の単独投与では、血中から迅速に排出される

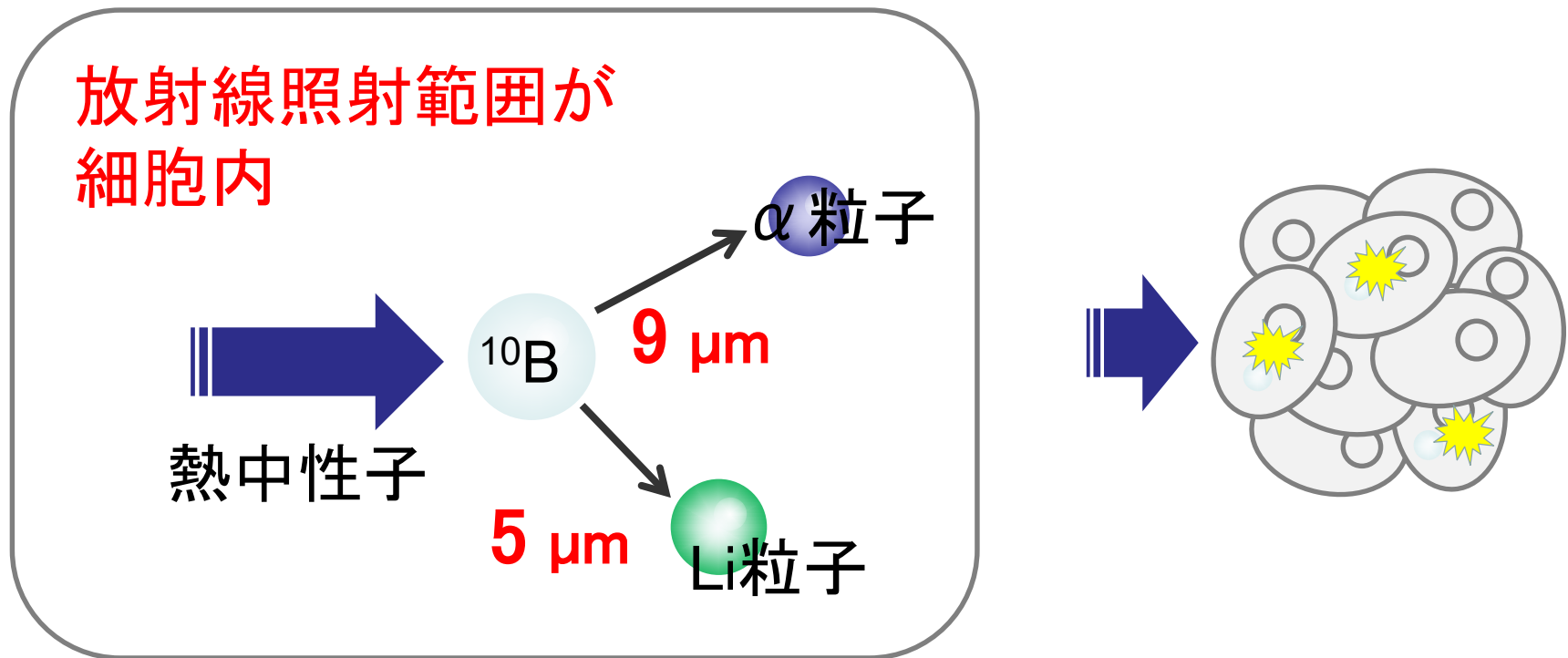


## 中性捕捉療法への展開

熱中性子と特定原子\*(B,Gd)の核反応により放射線が発生

⇒ 癌細胞を殺傷

- ✓ ホウ素を用いた中性子捕捉療法 (BNCT) が先行 (1960年代～)
- ✓ 病院内加速器BNCTの臨床試験 PII (2016年～)
- ✓ 対象疾患: 脳腫瘍・頭頸部がん・悪性黒色腫・中皮腫など



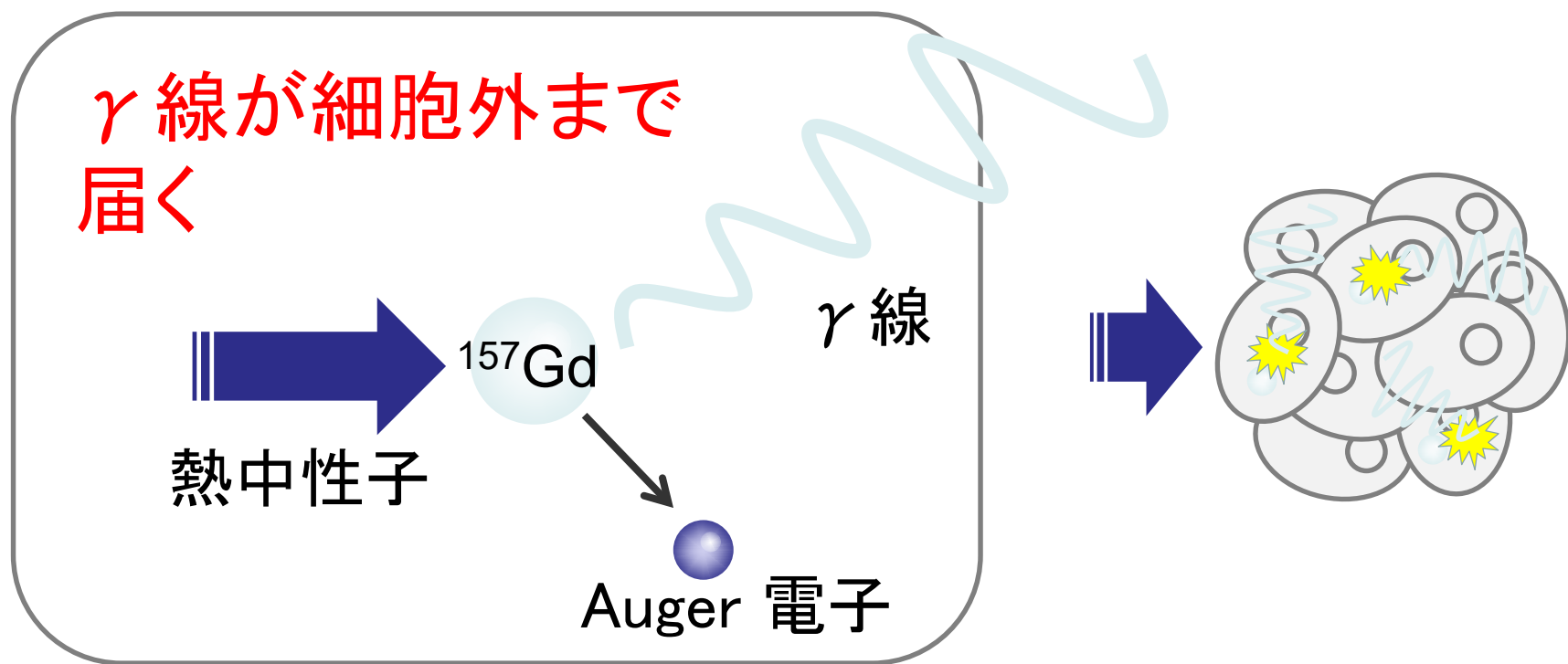
\*熱中性子捕捉断面積が大きい原子

## 中性捕捉療法への展開

熱中性子と特定原子\*(B, Gd)の核反応により放射線が発生

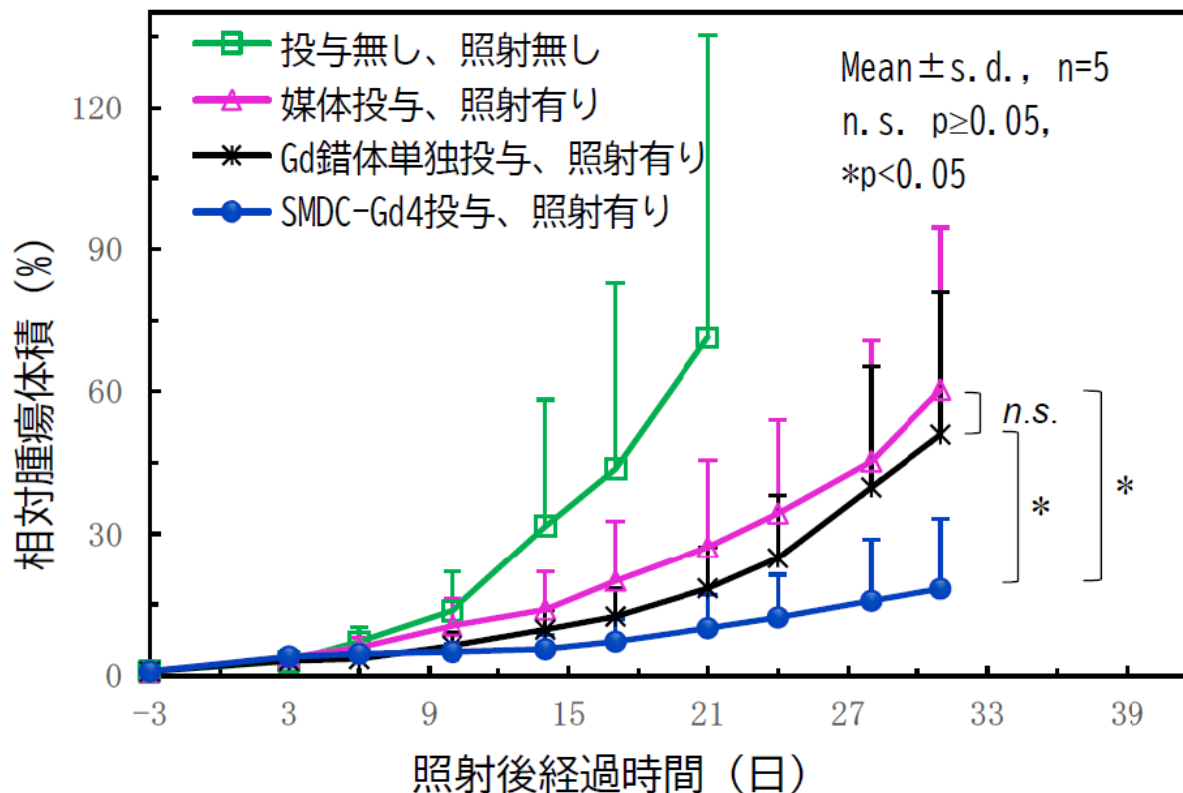
⇒ 癌細胞を殺傷

- ✓ GdはBよりも熱中性子捕捉断面積が66倍
- ✓  $\gamma$ 線が放射されるので腫瘍全体への効果が期待



\*熱中性子捕捉断面積が大きい原子

## 中性捕捉療法への展開



開発したSMDC-Gd4は、腫瘍治療にも利用できる。腫瘍への高い集積性を反映して、中性子線照射との併用で体重減少を伴わず腫瘍増殖を抑制した。薬剤ががんに集積する様子を、MRIで確認してから治療を開始する高精度医療の実現に寄与する。

## まとめ

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 現状のMRI造影剤と比べて7倍の性能（緩和能）を持つ体内画像診断薬。診断能を向上させ、あるいは投与量を低下できる。
- 腫瘍への高い集積性を反映して、中性子線照射との併用で体重減少を伴わず腫瘍増殖を抑制する。

## 想定される用途

- 本技術は、医療で画像診断に使われるMRI造影剤として、医師が病気を検出する診断能を大きく向上させる、高機能造影剤となる。
- 加えて、診断直後に「中性子捕捉治療」を開始することができ、画像ガイドにより、病巣の位置と適用が明確で失敗が少ない。
- 研究用試薬としての販売も可能性があり、試薬として適用例の拡大も期待できる。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 単一高分子からなる自己凝集型ミセル
- 出願番号 : 特願2023-124868
- 出願人 : 東京工業大学、量子科学技術研究開発機構
- 発明者 : 三浦 裕、西山 伸宏、青木 伊知男、長田 健介、住吉 晃 他

# お問い合わせ先

東京工業大学

研究・産学連携本部 知的財産部門

TEL 03-5734-2445

FAX 03-5734-2482

e-mail [sangaku@sangaku.titech.ac.jp](mailto:sangaku@sangaku.titech.ac.jp)