

脂質ナノディスクを用いた表面修飾可能な微小 ^{19}F MRI 造影剤

(大阪大学大学院工学研究科¹・大阪大学免疫学フロンティア研究センター²) ○福島 広大¹・山本 智也¹・菊地 和也^{1,2}

Surface modifiable small ^{19}F MRI contrast agent using lipid nanodisc (¹*Graduate School of Engineering, The University of Osaka*, ²*Immunology Frontier Research Center, The University of Osaka*) ○Kodai Fukushima,¹ Tomoya Yamamoto,¹ Kazuya Kikuchi^{1,2}

^{19}F Magnetic Resonance Imaging (^{19}F MRI) is an imaging technique that enables visualization of the contrast agents containing ^{19}F nuclei. To achieve sensitive detection *in vivo*, ^{19}F MRI probes based on silica- or polymer-coated nanoparticles encapsulating perfluorocarbons have been developed^[1,2]. These nanoparticles improve sensitivity by increasing the local ^{19}F concentration; however, their relatively large particle size (~100 nm) leads to long-term accumulation in the liver and short blood circulation time.

To address these problems, we developed ^{19}F MRI probes based on lipid nanodiscs incorporating ^{19}F -labeled phospholipids. Lipid nanodiscs are sub-20 nm nanoparticles composed of phospholipids and amphiphilic belt molecules. We hypothesized that their small size would reduce hepatic accumulation while maintaining high ^{19}F MRI sensitivity with ^{19}F -labeled mobile phospholipids. ^{19}F MRI experiments demonstrated reduced hepatic capture and enhanced renal clearance of the resulting probes. We further prepared PEGylated ^{19}F MRI probes by co-assembling PEGylated lipids. PEGylated probes exhibited slower signal buildup in the bladder region than unmodified probes, suggesting prolonged blood circulation.

Keywords : ^{19}F MRI; Nanodisc; Phospholipid; Imaging

^{19}F Magnetic Resonance Imaging (^{19}F MRI) は、 ^{19}F 核を含有する造影剤の所在を生体内で可視化する手法である。これまでに、 ^{19}F 核含有化合物をシリカやポリマーで内包したナノ粒子型造影剤が開発されてきた^[1,2]。これらの造影剤は、局所濃度を向上させることで高感度に ^{19}F MRI を検出できる一方、粒子径が 100 nm 前後と比較的大きく、肝臓への長期蓄積や血中滞留性に課題があった。

これらの課題を克服するために、本研究では、化学合成した ^{19}F 標識化リン脂質を脂質ナノディスクに導入することで微小 ^{19}F MRI 造影剤を開発した。脂質ナノディスクは、リン脂質と両親媒性分子から構成される約 10~20 nm のナノ粒子である。脂質ナノディスクを構成するリン脂質は高い運動性を有することから、リン脂質を ^{19}F 標識化することで、 ^{19}F MR シグナル強度を維持しつつ、微小な粒子径により肝臓への蓄積を低減できると考えた。本研究では ^{19}F MRI 測定に適した T_2 緩和時間を得るため、ナノディスクの調製法を最適化した。開発した造影剤は肝臓に蓄積しにくく、投与後 1 時間程度で腎排出されることを ^{19}F MRI 測定により確認した。

さらに、PEG 修飾リン脂質を混合してナノディスクを調製することで、表面を PEG 修飾した造影剤を開発した。PEG 化造影剤は約 13 nm の粒子径を示したほか、100 ms 以上の比較的長い T_2 緩和時間を示し、修飾していない造影剤と同様に、 ^{19}F MRI によってその所在を可視化できた。PEG 化造影剤を用いたマウス生体内での ^{19}F MRI 測定では、膀胱領域での ^{19}F MR シグナル増加が遅延し、血中滞留性の向上が示唆された。

[1] H. Matsushita, S. Mizukami, F. Sugihara, Y. Nakanishi, Y. Yoshioka, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1008–1011.

[2] Y. Konishi, M. Minoshima, K. Fujihara, T. Uchihashi, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202308565.