

ルテニウム錯体の発光を活用したがん低酸素環境の in vivo イメージング

近年、がんの早期発見を実現すべく、組織の形態的情報ではなく、がんが特徴的に示す機能や質的情報を可視化する分子システムの開発が進められている。我々は、固形がんの特徴的に発生する低酸素環境を可視化するプローブの開発を目的として、酸素応答性のりん光を発するルテニウム錯体の機能化を進めている。

本研究では、低酸素環境下の細胞（低酸素細胞）へのプローブ集積性の向上を目的として、低酸素標的置換基 2-ニトロイミダゾール基(NI)をルテニウム錯体に導入したプローブ Ru-NI をデザインした。NI は、低酸素細胞内でのみ還元的代謝を受け、求核性の置換基をもつ生体内タンパク質と結合する。従って、Ru-NI は低酸素細胞内に蓄積されることから、より高感度に低酸素環境を可視化できると考えた。

各酸素濃度の Ru-NI 水溶液を調製し、発光スペクトルを測定した。酸素濃度 0%の Ru-NI 水溶液に 450 nm の励起光を照射したところ、600 nm 付近にりん光が観測された。さらに酸素濃度を上昇させたところ、りん光強度は酸素濃度に応じて減少した。酸素濃度に対してりん光の相対強度 (I_0/I) をプロットすると直線関係が得られたことから、りん光の消光は三重項の酸素分子によって起こることが示唆された。

左足に 4mm 程度のサイズの腫瘍を担持させたマウスに Ru-NI を投与した後、30 分後に腫瘍部からの発光を調べた。その結果、左足のがん部位でのみ非常に強い発光が確認でき、またその発光は時間とともに強くなっていくことがわかった。また、各臓器を取り出し、発光を調べたところ、肝臓および腎臓への Ru-NI の集積は認められたものの、腫瘍へのプローブ集積も認められた。このことは、想定通り NI 基が低酸素環境を示す腫瘍内で還元活性化された結果、プローブが組織内に留まったことを示している。以上のように、Ru-NI を用いて低酸素がん組織を明瞭に可視化できた。

