

高分子化造影剤による移植iPS細胞の生死と分布のMRI追跡

国立循環器病研究センター研究所生体医工学部

徐于懿, 馬原 淳, 山岡 哲二

Yu-I HSU, Atsushi MAHARA, Tetsuji YAMAOKA

1. 目的

近年, 人工多能性幹細胞 (iPS細胞) や間葉系幹細胞 (MSC) から分化させた細胞移植による組織再生が注目されている。蛍光標識細胞の光学的トラッキングと比較して, 核磁気共鳴画像法 (MRI) は観察深度と分解能において有利である。我々はこれまでに, 細胞質内に長期間滞留するペンダント型水溶性MRI造影剤を用いた細胞トラッキングを報告してきた。本研究では, 造影剤の感度, 可視化効率の向上をめざして, 8分岐, 4分岐とデンドロンのような分岐構造をもつポリエチレングリコール (PEG) を用いてガドリニウム (Gd) 造影剤を合成した。分岐構造が造影効果に与える影響を評価し, 未分化iPS細胞を標識した。

2. 方法

末端アミノ基 (NH₂) の4分岐 PEG-NH₂, 8分岐PEG-NH₂, デンドロン PEG-NH₂およびリニア PEG-NH₂を脱水DMSOに溶解し, DOTA-NHS-esterを加え, アルゴン雰囲気下, 室温で5時間反応させ, PEG-DOTAを得た。合成したPEG-DOTAをイオン交換水に溶解し, GdCl₃・H₂Oを加え, 5N NaOHを用いてpH = 6.6~7.0に調整し, 室温で24時間反応し, PEG-Gdを得た。

3. 結果

誘導結合プラズマ質量分析計測定によると, 末端アミノ基に対するGd導入率は, いずれも約22~68%であった。8分岐PEG-Gdの縦緩和能 (r₁) が7.66で最も大きく, 4分岐, リニア, デンドロンPEG-Gdのr₁はそれぞれ5.12, 3.58, 1.55と低かった。横緩和能 (r₂) は分岐性の低下に

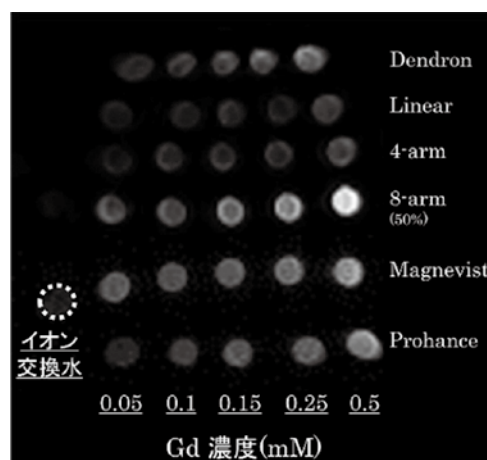


図1 MRI撮像によるPEG-Gdの輝度

伴って低下した。NMR測定により, 8分岐PEG-Gdの分子鎖運動性が最も低いことが分かった。さらに, MRI撮像より, 8分岐PEG-Gdの輝度が最も高く, 陽性造影剤として有用であることが示された (図1)。エレクトロポレーションにより, PEG-Gdは未分化状態を維持したままiPS細胞を標識できることも確認された。

4. まとめ

分岐数の増加に伴って, 分子鎖の運動性が低下し, 造影効率が増大した。分岐構造高分子造影剤は, 末端Gd導入率にかかわらず, リニア構造や市販造影剤より緩和能が大きかった。今後, モデルラットへ移植後の動態を検討する。

5. 独創性

分岐構造により, 1つの分子に多数のガドリニウムを結合できる。また, 分岐構造はリニア構造より造影効果が高いことを実証した。

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター研究所生体医工学部
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)
E-mail. yuihsu@ncvc.go.jp

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。