

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02700

研究課題名(和文)最先端宇宙センサ技術で切り開く「がん幹細胞」の生体内可視化

研究課題名(英文) In-vivo visualization of cancer stem cells opened up by cutting-edge space sensor technology

研究代表者

武田 伸一郎 (Shin'ichiro, Takeda)

東京大学・カブリ数物連携宇宙研究機構・特任助教

研究者番号：80553718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん幹細胞をターゲットとした次世代の薬剤輸送システムの研究や、抗がん剤や放射線治療が生体内のがん幹細胞にもたらす効果の定量化を可能にするために、がん幹細胞の生体内での分布の可視化を実現する技術的基盤の創出を目指した。最先端の宇宙観測用の検出器技術を応用し、放射性同位体分布の三次元画像化を可能とする、小動物用イメージャーを完成させた。世界最高性能の感度と分解能を生かして、がんを移植した部位からリンパ節へと転移した1mmに満たない微小転移の検出に成功した。がん幹細胞性を備えた細胞が転移に寄与していることが示唆されており、がん幹細胞の生体内可視化の実現に向けて大きな一歩を踏み出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん幹細胞の生体内での可視化技術は、GFPなどの蛍光たんぱく質を発現させたがん幹細胞の腫瘍表面における局所的な検出に止まっているのが現状で、腫瘍組織内部における分布にまで観測のメスは届いていない。腫瘍組織は、低酸素領域・有酸素領域・壊死領域等に分類される微小環境が入り乱れて構成されており、がん幹細胞の分布もまた非一様である。がん幹細胞をターゲットとした次世代の抗がん剤や放射線治療法の開発にとって、腫瘍内部におけるがん幹細胞分布の可視化は希求の技術である。本研究成果は、腫瘍内部のがん幹細胞分布の可視化にむけた、確かな光明をもたらすものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to generate a technological basis for visualizing the distribution of cancer stem cells in-vivo in order to enable research on next-generation drug delivery systems targeting cancer stem cells and quantification of the effects of anticancer drugs and radiotherapy on cancer stem cells in-vivo. By applying the advanced detector technology for space observation, we have completed an imager for small animals that enables three-dimensional imaging of radioisotope distribution. Taking advantage of the world's highest performance in sensitivity and resolution, we succeeded in detecting micrometastases of less than 1 mm in size that had spread to the lymph nodes. It has been suggested that cells with cancer stem cell properties contribute to the metastasis, and a major step has been taken toward the realization of in-vivo visualization of cancer stem cells.

研究分野：宇宙物理学

キーワード：がん幹細胞 放射線 半導体検出器 放射性プローブ

## 1. 研究開始当初の背景

近年の分子生物学や腫瘍学の著しい進展は、がん治療における、創薬や放射線治療の戦略性・方向性に大きな転換を迫ろうとしている。すなわち、がん組織中には、「がん幹細胞」と呼ばれる Queen Bee が存在し、がんの再発・転移に決定的な影響を与えているという、実験的な根拠が蓄積されつつある。がん組織の全体サイズの縮小は依然として治療効果の指標として重要ではあるものの、がん幹細胞に対してダメージを与えない限り、がん組織の再生が生じ、最終的に再発・転移へと至る(図1)。

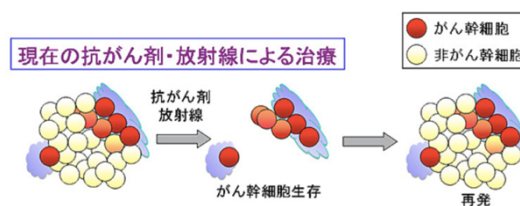


図1: がん幹細胞モデルに基づくがん治療の問題点。がん幹細胞が生存していると、再発・転移へと至る。がん幹細胞の抗がん剤・放射線治療への抵抗性は、非がん幹細胞に比べて高いとされる。(慶應大学佐谷教授のご厚意による)

がん根治を目指す、これからのがん研究の最前線では、がん幹細胞をターゲットとした抗がん剤や放射線治療法が、研究開発の潮流となることは間違いない。ところが、現行の *in-vivo* 分子イメージング装置は、生体内のがん幹細胞の分布を検出できるほどの分解能に到達していない。例えば、PET(陽電子放出断層撮影)の分解能は陽電子が生体内で移動するために原理的に1mm程度に制限されているし、MRI(核磁気共鳴画像)用いたガドリニウム標識化合物の分布画像化にしても実質的な分解能は数mmである。がん幹細胞は腫瘍組織内において圧倒的な少数派であり、そのコロニーは、たかだか100 $\mu\text{m}$ 程度のサイズであると考えられる。したがって、がん幹細胞をターゲットとした、将来の創薬や放射線治療の研究の進展に寄与するためには、「100 $\mu\text{m}$ の画像分解能」を有する、がん幹細胞の「生体内可視化」技術の創出が不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究提案は、がん幹細胞をターゲットとした次世代の薬剤輸送システム(DDS)の研究や、抗がん剤や放射線治療が生体内のがん幹細胞にもたらす効果の定量化を可能にするために、がん幹細胞の生体内での分布の可視化を実現する技術的基盤の創出を目的とする。新世代の単一光子放射断層撮影装置 NeXT-SPECT を創出し、100 $\mu\text{m}$ の世界への扉を開くことを目指す。

## 3. 研究の方法

本研究では、研究代表者自身が開発に大きく貢献してきた宇宙ガンマ線計測の最先端センサ技術を、*in-vivo* 分子イメージング分野へ持ち込み発展させるという、独自のアプローチにより、既存の *in-vivo* 分子イメージング装置よりも一桁優れた「100 $\mu\text{m}$ の画像分解能」を実現し、同時に高精度の「マルチプローブ」画像化を可能とする、革新的な小動物用単一光子放射断層撮影装置 NeXT-SPECT の実証機を開発する。研究期間中に、既存の SPECT 装置で用いられるシンチレータ検出器に比べて、位置分解能とエネルギー分解能の両面で一桁優れた性能を有する、独自開発のテルル化カドミウム(CdTe)半導体検出器を応用した実証機を作り上げる。研究分担者と協力し、がん幹細胞を特異的に識別する候補化合物を、放射性同位体で標識した放射性プローブを開発し、担がんマウスを用いた実証実験を行う。

#### 4. 研究成果

本研究は、独自開発したテルル化カドミウム (CdTe) 半導体検出器とタングステン製マルチピンホールカメラを組み合わせた 2D 撮像モジュールを用いた、実証実験から始まった。図 2 が開発した試作機であり、設置場所は国立がん研究センターの放射線管理区域である。生物や薬学の研究者と、物理学の研究者が協力して実験計画の立案と実験の実施を行う研究体制が実現し、現場のニーズと装置開発が密接に結びつくという、まさに理想的な研究環境を整えることができた。実証実験の目的は、ファントム実験とマウス実験を通じて、3D 撮像装置 (NeXT-SPECT) への実現に向けた技術的な見通しを得ることにある。米国アリゾナ大学の研究者らと協力して、ピンホールの加工精度やモジュールのアセンブリの誤差に由来する設計値と実機のズレを補正するキャリブレーションの手法を確立させ、さらに実機のシステムレスポンスを組み込んだ画像再構成アルゴリズムの開発に成功した。アルゴリズムをデータに適用させることで、現時点で「250  $\mu\text{m}$ 」という世界最高峰の空間分解能が達成できることを示した。さらに、マウスに複数プローブを投与して「マルチプローブ」画像化の実証実験を進め、マウスの甲状腺やリンパ節に集積した各プローブの分布を、高精細に 2D 画像化することに成功した (図 3)。これは、空間分解能・エネルギー分解能・感度の全てにおいて、突出した性能をもつ装置を実現したことにより初めて成し遂げられた研究成果であり、論文は *Nature Biomedical Engineering* 誌への掲載が決定した。

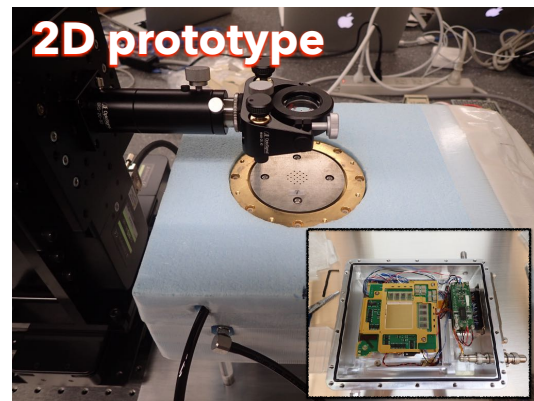


図 2: 国立がん研究センターに設置した 2D 撮像モジュール。

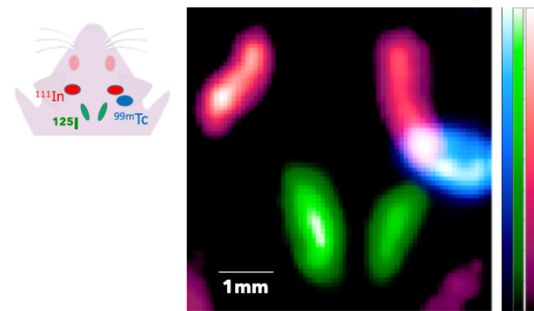


図 3: マウスに同時投与した 3 種類のプローブの 2D 画像化。研究成果は、*Nature Biomedical Engineering* 誌に掲載決定。

3D 撮像装置 (NeXT-SPECT) への拡張は、複数の撮像モジュールによって多角度からのプロジェクション像を取得し、得られた情報をもとに逆問題を解く (画像再構成) ことにより実現可能となる。このためには、装置に導入したマウス等の被写体を取り囲む検出器構造が必要であり、NeXT-SPECT 試作機 (図 4) 内部には、計 8 台の CdTe 半導体検出器をリング状に組み上げた。くわえて、高い空間分解能と感度とを両立させるためには、光学系のピンホール数を増大させることが必須であり、本研究では、計 168 穴に及ぶ前例のないピンホール加工数を施した NeXT-SPECT 専用のタングステン製マルチピンホールコリメーターを開発した。このような大規模な半導体撮像装置は過去に例がなく、ピンホールを通して投影される 168 個ものプロジェクション像から、3D 画像を再構成するという挑戦的な課題に取り組んだ。2D 撮像モジュールの開発にて獲得した微小点線源を用いたシステムキャリブレーション法を発展させるとともに、飛躍的に増大する計算量を実用的な速度で処理するために、GPU を用いてプログラム実行中にシステ

μレスポンスを計算し並列処理を行う画像再構成アルゴリズムを独自に開発した。最小で 350 μm の内部構造をもつマイクロデレンゾファントムを製作し、I-125、In-111、Tc-99m 等の線源を封入し、データを取得、画像再構成アルゴリズムを適用することにより、現時点で 350 μm を超える断層画像分解能(図 5)を実証している。この分解能は、一般の商用機の性能をはるかに凌駕するものであり、すでに世界最高性能の小動物 SPECT に比肩している。さらに分解能を向上させるためには、機械学習のアプローチを再構成アルゴリズムに組み込むことが有効であると考えられ、モンテカルロシミュレーションを駆使したアルゴリズム研究が進行中である。

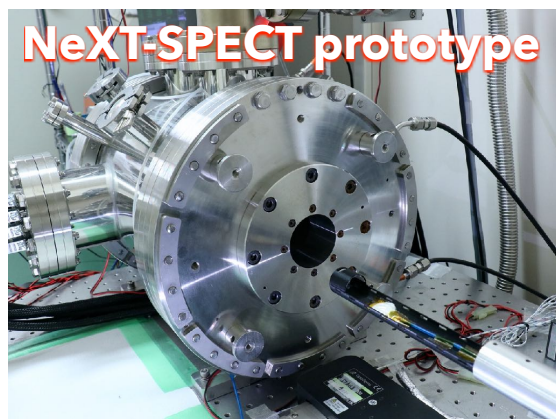


図 4: NeXT-SPECT 試作機。内部には、8 台の CdTe 検出器とタングステン製マルチピンホールコリメーターが組み込まれている。手前に見えるのが 3D プリントを用いて制作した特製のマウスホルダー。

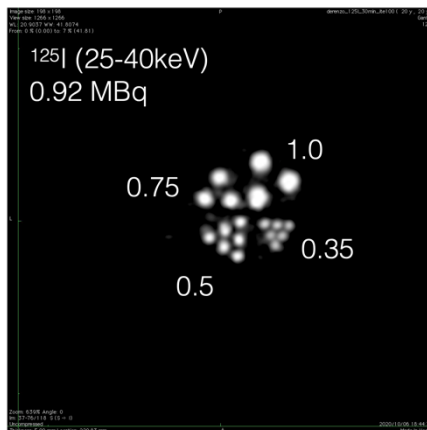


図 5: GPU に実装した高速 3D 再構成アルゴリズムをもちいて再構成した I-125 ファントムの断層画像。0.35 mm の微細な 3D 構造の分解に成功。

NeXT-SPECT は国立がん研究センターに設置され、想像を超える研究の広がりを見せている。神戸理研の水間(神経科学)、金山(がんイメージング)、カブリ IPMU の柳下(ケミカルバイオロジー、MD)、桂川(X 線天文)、国立がん研究センターの大貫(免疫システム)ら、専門分野を超えて若い研究者が集結し、実際に手を動かし、専門用語や専門知識の壁を乗り越えて議論し、これまでとは一味違う *in-vivo* イメージングを生み出そうとしている。担がんマウスのイメージングでは、がんを移植した部位からリンパ節へと転移した 1 mm に満たない微小転移の検出に成功した。がん幹細胞性を備えた細胞が転移に寄与していることが示唆されており、がん幹細胞の生体内可視化の実現に向けた大きな一歩を踏み出した(論文化中)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Uenomachi Mizuki, Mizumachi Yuki, Yoshihara Yuri, Takahashi Hiroyuki, Shimazoe Kenji, Yabu Goro, Yoneda Hiroki, Watanabe Shin, Takeda Shin' ichiro, Orita Tadashi, Takahashi Tadayuki, Moriyama Fumiki, Sugawara Hirotaka	4. 巻 954
2. 論文標題 Double photon emission coincidence imaging with GAGG-SiPM Compton camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 161682 ~ 161682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2018.11.141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Takashi, Sakai Makoto, Torikai Kota, Suzuki Yoshiyuki, Takeda Shin' ichiro, Noda Shin-ei, Yamaguchi Mitsutaka, Nagao Yuto, Kikuchi Mikiko, Odaka Hirokazu, Kamiya Tomihiro, Kawachi Naoki, Watanabe Shin, Arakawa Kazuo, Takahashi Tadayuki	4. 巻 65
2. 論文標題 Imaging of 99mTc-DMSA and 18F-FDG in humans using a Si/CdTe Compton camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 05LT01 ~ 05LT01
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ab33d8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Kento, Nagasawa Shunsaku, Glesener Lindsay, Katsuragawa Miho, Takeda Shin' ichiro, Watanabe Shin, Takahashi Tadayuki	4. 巻 978
2. 論文標題 Imaging and spectral performance of a 60 $\mu$ m pitch CdTe Double-Sided Strip Detector	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 164378 ~ 164378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2020.164378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Tenyo, Orita Tadashi, Takeda Shin' ichiro, Watanabe Shin, Ikeda Hirokazu, Takahashi Tadayuki	4. 巻 982
2. 論文標題 Development of a low-noise front-end ASIC for CdTe detectors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 164575 ~ 164575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2020.164575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Caradonna Peter、Reutens David、Takahashi Tadayuki、Takeda Shin' ichiro、Vegh Viktor	4. 巻 3
2. 論文標題 Probing entanglement in Compton interactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physics Communications	6. 最初と最後の頁 105005 ~ 105005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2399-6528/ab45db	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tadashi Orita, Goro Yabu, Hiroki Yoneda, Shin' ichiro Takeda, Pietro Caradonna, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Yuusuke Uchida, Fumiki Moriyama, Hiroataka Sugawara, Mizuki Uenomachi, Kenji Shimazoe	4. 巻 -
2. 論文標題 Double-photon emission imaging with high-resolution Si/CdTe Compton cameras	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Nuclear Science (TNS)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Yagishita, Shin' ichiro Takeda, Miho Katsuragawa, Tenyo Kawamura, Hideaki Matsumura, Tadashi Orita, Izumi O. Umeda, Goro Yabu, Pietro Caradonna, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Yosuke Kanayama, Hiroshi Mizuma, Kazunobu Ohnuki, Hirofumi Fujii	4. 巻 -
2. 論文標題 A New Method of Simultaneous In Vivo visualization of Multi-radionuclide probes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水間 広, 武田 伸一郎, 柳下 淳, 桂川 美穂, 大貫 和信	4. 巻 3
2. 論文標題 高分解能SPECT装置を用いた中枢神経系リンパ管の機能イメージング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 113 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水間 広, 武田 伸一郎, 柳下 淳, 桂川 美穂, 大貫 和信	4. 巻 46
2. 論文標題 高性能SPECTを用いた中枢神経系リンパ管の循環動態イメージングの開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 柳下淳、武田伸一郎、織田忠、桂川美穂、薮悟郎、河村天陽、高橋忠幸、渡辺伸、水間広、金山洋介、大貫和信、梅田泉、藤井博史
2. 発表標題 超高分解能 CdTe-SPECT 試作機によるマルチプローブ生体イメージングへの展開
3. 学会等名 日本分子イメージング学会：第 14 回総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田伸一郎、織田忠、柳下淳、桂川美穂、都丸亮太、薮悟郎、高橋忠幸、渡辺伸、水間広、金山洋介、菅原寛孝、森山文基、大貫和信、梅田泉、藤井博史
2. 発表標題 超高分解能マルチプローブ CdTe SPECT 装置の開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会：第 14 回総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田伸一郎
2. 発表標題 CdTe検出器を用いた硬X線イメージング研究
3. 学会等名 The 2nd Workshop on Quantum Beam Imaging (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪 悟郎、河村 天陽、古川 健人、織田 忠、武田 伸一郎、渡辺 伸、高橋 忠幸、大貫 和信、藤井 博史
2. 発表標題 高性能ガンマ線3次元イメージングを目指したCdTe SPECT装置の検出器応答の研究
3. 学会等名 応用物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin'ichiro Takeda
2. 発表標題 Toward a new frontier for in-vivo cancer researches, at Kavli IPMU
3. 学会等名 Interdisciplinary approach of applying cutting-edge technologies at the frontier of cancer research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桂川美穂、武田伸一郎、峰 海里、藪 悟郎、柳下 淳、梅田 泉、高橋忠幸、 渡辺 伸、大貫和信、藤井博史
2. 発表標題 At-211分布可視化のための高感度CdTe半導体イメージャの開発
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南喬博、渡辺 伸、武田伸一郎、桂川美穂、高橋忠幸、邱奕寰
2. 発表標題 様々な領域への応用をめざした高効率テルル化カドミウム半導体両面ストリップ検出器の開発
3. 学会等名 日本物理学会第76回年次大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 梅田 泉、角田 瞳、永田みどり、大貫和信、柳下 淳、武田伸一郎、藤井博史、高橋忠幸
2. 発表標題 111In/90Y封入リポソームを用いたradio-theranostic
3. 学会等名 第60回日本核医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅田 泉、永田みどり、天崎 茜、大貫和信、柳下 淳、武田伸一郎、桂川美穂、藤井博史、高橋忠幸
2. 発表標題 111In-DOTA/90Y-DOTA封入リポソームによるradio-theranosticsの試み
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	柳下 淳  (Yagishita Atsushi)  (20626676)	東京大学・カブリ数物連携宇宙研究機構・特任助教   (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	The University of Arizona			
オーストラリア	The University of Queensland			