

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：82502

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2020～2023

課題番号：19KK0369

研究課題名（和文）がん悪性血管の超高精度診断治療に基づく次世代個別化医療の基盤創成

研究課題名（英文）Study for next-generation precision medicine based on the highly targeted theranostics for the pathological neovascularization of cancers

研究代表者

高草木 洋一（Takakusagi, Yoichi）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学研究所・上席研究員

研究者番号：60439916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,700,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、超偏極-核磁気共鳴画像法（HP-MRI）および新規化学放射線療法を基盤に、がん悪性血管を標的とする高精度個別化医療の確立を最終目標とした国際共同研究を実施した。基盤において創出した、がん血管新生や転移を予知する HP-MRI 代謝診断センサーと、がん血管障害型の新しい放射線増感剤を用い、当時国内には存在しなかった臨床用および世界最高性能の偏極機を用いて諸条件を検討し、臨床応用を想定した診断治療のモデル実験に取り組んだ。これにより、従来のがん診断治療における問題点を一掃する新しい角度からのがん個別化医療の可能性を証明し、その実用化開発に向けた研究基盤創成を加速的に推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のがん診断治療における問題点を一掃し、新しい角度からのがん個別化医療の確立と実用化開発を加速し、がん医療の高度化へと貢献する可能性を秘めている。また、世界的に大幅な遅れを取っている HP-MRI の国内研究拠点の形成や、がん以外の疾患診断への応用拡張、量子操作技術である HP-MRI を基盤とした新たな学術分野の開拓など、その普及促進にも貢献する。

研究成果の概要（英文）： This research aimed as an international collaborative research for the establishment of a highly cancer precision medicine that targets pathological neovascularization of cancers by means of hyperpolarized nuclear magnetic resonance imaging (HP-MRI) combined use with a new chemoradiotherapy. Using an HP-MRI metabolic diagnostic sensor that predicts cancer angiogenesis and metastasis, and a new radiosensitizer that inhibits cancer angiogenesis, we have conducted a model experiment for cancer theranostics at a facility that equips a (pre)clinical hyperpolarizer with the highest performance, which had not been domestically installed then. Thus, we have demonstrated the possibility of a new cancer precision medicine that may potentially solve problems in conventional cancer diagnosis and treatment, and accelerated the establishment of an experimental basis for further practical development.

研究分野：生体医工学

キーワード：超偏極 動的核偏極 核磁気共鳴 放射線増感剤 がん 血管新生 個別化医療

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の国内における新規全がん発症率は、年間約 100 万人である (2016 年、厚労省 全国がん登録)。新たな診断治療技術の開発が進展しつつある一方、下記の未解決課題が残されている。

1. 発見の遅れによる悪性化 (血管新生や低酸素領域の形成)・転移・治療への耐性化
2. 中長期間にわたる様々な検査・診断の必要性和患者への負担 (副作用、QOL 低下、医療費負担)
3. 既存の臨床検査・画像検査での見落としや誤診断 (検出限界、医療過誤)
4. 経験的なプロトコールによって開始される精度の低い治療と、不十分な治療効果
5. 上記 1-4 の複合的な理由による未だ 5 年生存率の低い臓器がんの存在 (膵臓、脳神経等)

このような問題の解決には、発がんの超早期診断や有効な治療手段・効果判定に関する情報を迅速かつ明確に提供可能な、これまでに無い新しい診断治療技術の開発と実用化が不可欠である。

2. 研究の目的

本計画では、基課題において研究を進めていた、超偏極-核磁気共鳴画像法 (HP-MRI) の分子プローブの応用開発による画像診断技術と、がん血管新生阻害型の新規放射線増感剤による化学放射線療法を組み合わせ、高精度がん個別化医療の創成を最終目標とした国際共同研究を推進した。具体的には、米国立衛生研究所 (NIH)、米国立がん研究所 (NCI) に半年間滞在し、放射線生物学部門の Dr. James B. Mitchell、同生物物理分光学部門の Dr. Murali C. Krishna との国際共同研究を実施した。基課題の共同研究において新規に創出された、がんの診断治療にかかる新しい開発シーズを応用し、国内には存在しない医用装置群や研究環境 (2021 年当時) を活用することにより、次世代がん個別化医療としての実用化に向けた基盤研究を加速すべく諸検討を進めた。

3. 研究の方法

(1) 移植腫瘍を担持したモデルマウスの作成および化学放射線療法のプロトコール検討

ヌードマウスの右後足に、 2.0×10^7 cell/ml の MiaPaCa-2 膵がん細胞、あるいは DU145 前立腺がん細胞懸濁液を 100 μ l 接種し、担がんとして生育させた。また、SCC VII 細胞については、C3H マウスの右後足に 5.0×10^6 cell/ml を 100 μ l 接種した。生育遅延効果は、ノギスで腫瘍サイズを計測することにより判定し [体積 (mm^3) = 長軸 (mm) \times 短軸 (mm) \times 高さ (mm) / 2]、担がんサイズが 300~400 mm^3 に到達した時点で、超偏極 MRI および治療実験を開始した。体重変化を経日追跡することで副作用の有無を観察した。

SQAP は生理食塩水に溶解して注射液として調製し、治療に最適な用量や投与経路、照射タイミングを検討した。

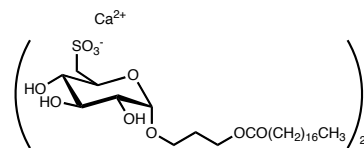


図 1 SQAP の分子構造。SQAP: Sulfoguinovosylacyl propanediol

(2) 分子プローブの高感度化条件の検討

APN 活性を特異的に検出することが可能な超偏極-核磁気共鳴分子プローブ (Ala-[1- ^{13}C]-Gly- d_2 -NMe $_2$, 図 2) を超偏極機に供し、高感度化に最適となるプローブやラジカル化合物の濃度、物理化学的条件、マイクロ波強度、溶出条件を検討した。また、臨床用 MRI での応用を想定し、3T の磁場強度下 (3T MRI, MRsolution) において、ヒト血清中や他の各種溶媒中における高感度化寿命の持続時間 T_1 (信号が $1/e$ にまで減衰する時間) を測定した。

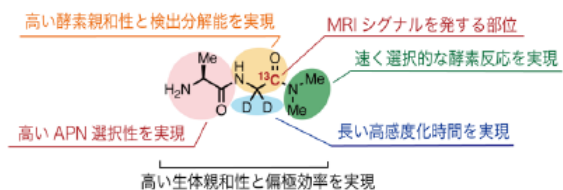


図 2 APN 活性を特異的に検出する新規超偏極-核磁気共鳴分子プローブ (Ala-[1- ^{13}C]-Gly- d_2 -NMe $_2$) の分子構造と機能

(3) 超偏極 NMR スペクトルおよび MR 画像の撮影

イソフルランで麻酔したモデルマウスの担がん右後足を、ソレノイド型共振器コイルに保定後、呼吸数や体温をモニターしながら 3T MRI 装置のボア内へセットした。担がんの撮像位置を決定し、 T_2 強調画像 (^1H) により担がんの形態画像を取得して ^{13}C 画像を取得するスライス面を決定後、尾静脈へ予め確保しておいたカニューレーター (PE-10) を通して超偏極-[1- ^{13}C]ピルビン酸を装置外から速やかに投与することで担がんからの超偏極 ^{13}C 信号を取得した。担がん/腫瘍内で生じる [1- ^{13}C]乳酸の生成度 (ワーブルグ効果) を ^{13}C スペクトル、もしくは ^{13}C 化学シフトイメージ (CSI) として取得し、 T_2 強調画像と重ねることで担がん内の酵素活性の分布や代謝強度を評価した。

4. 研究成果

第一世代の APN プローブである ^{13}C -Ala-NH $_2$ (*Angew Chem Int Ed* 55, 1765, 2016) を改良して創製された第二世代の APN プローブ (図 2) について、これを超偏極装置にて高感度化するための諸条件を決定した。高感度化した分子プローブを尾静脈より投与後、マウス担がんにおける分子プローブもしくは代謝物からの高感度化 ^{13}C 信号を投与から約 200 秒にわたってリアルタイムに検出し、その代謝反応の直接観測に成功した。検出した曲線下面積 (AUC) によりプローブと代謝物の比 (AUC ratio) を算出したところ、腫瘍の体積の増加によって AUC ratio が増大し、生育に伴って APN 活性が高まっていることが示唆された (図 3)。

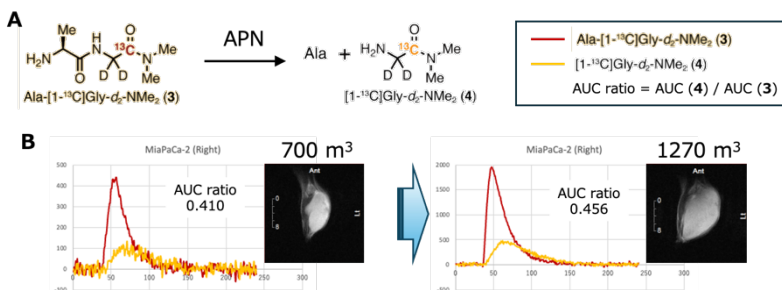


図 3 APN 分子プローブによる MiaPaCa-2 担がんからの ^{13}C 信号および代謝反応の検出。4.4 M の APN プローブ (40 μl , pH 7 に調整) と 19 mM の OX063 を混合して 40 μl を装置へセットし、3.35T, 1.40-1.45 K の条件下で 100 mW のマイクロ波を 1.5 h 照射後、4 ml の DPBS (+0.68 mM EDTA) で溶出した (43.6 mM)。そのうち、500 μl を尾静脈より投与し、 ^{13}C 信号を追跡した。(NIH/NCI)

この高感度化信号は、各種計測溶媒の条件に伴って変化することが示唆され、臨床用として最も汎用されている 3T の磁場強度下のヒト血清中 (37 $^{\circ}\text{C}$) においては $T_1 = 44.6$ 秒であったことから、臨床応用を想定した条件においても信号が維持されることが示唆された (*Sci Adv* 2022)。

NIH/NCI での成果をもとに、帰国後の QST/量子生命科学研究所の新実験棟において、各種大型装置を擁した超偏極研究拠点を整備し、SpinAligner (6.7T, Polarize IVS) や前臨床用 MRI (3T, Bruker)、卓上 NMR Spinsolve (1.45T, Magritek) 等の立ち上げや接続調整を完了した。超偏極 NMR や超偏極 MRI により、APN プローブの高感度化 ^{13}C 信号や ^{13}C CSI 画像を取得した。

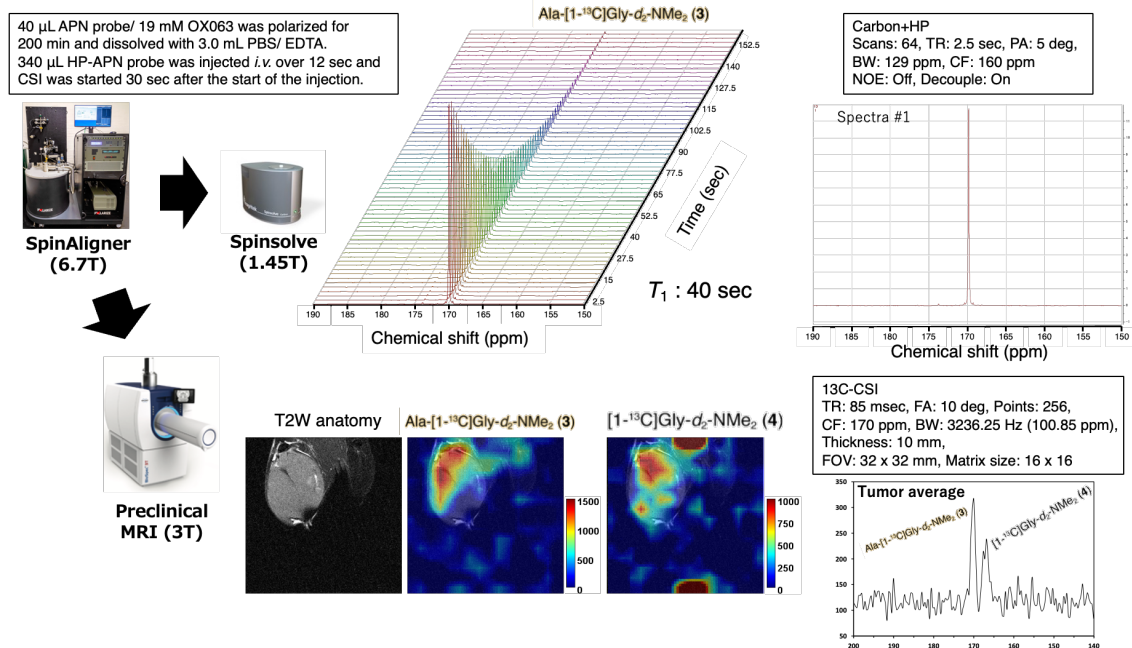


図 4 APN 分子プローブの高感度化信号と MiaPaCa-2 担がんからの ^{13}C 信号および代謝画像の描出。4.4 M の APN プローブ (40 μl , pH 7 に調整) と 19 mM の OX063 を混合して、6.7T, 1.25-1.3 K の条件下、22 mW のマイクロ波を 200 分照射後、3 ml の PBS (+ 200 mg/L EDTA) で溶出した (57.9 mM)。そのうち、600 μl を 5 mm NMR 管へ移して Spinsolve へ供することにより超偏極 NMR 信号を計測し、スペクトルを得た。また、予め T2 強調による担がんの形態画像を取得しておいた MRI ポア内共振器コイルに保定されている麻酔下マウスに対して、高感度化分子プローブの溶出液 340 μl をカニューレレーター (PE-10) を介して尾静脈より速やかに投与 (12 秒) し、超偏極 ^{13}C CSI 用のシークエンスを走らせて信号を取得後、CSI 画像へと変換した。(QST/IQLS)

SQAP のエクソ線照射との併用治療については、SCC および DU145 とともに、先行実験と同様の治療プロトコルにて良い結果が得られている。現在、SpinAligner と 3T MRI を用いた超偏極 MRI による代謝診断の精度をさらに向上させ、この治療前後における APN やその他の代謝活性変化の追跡実験を進めている。また、代謝画像を取得したマウス担がんを摘出して組織染色や免疫染色 (がん血管その他) の評価を並行し、超偏極 MRI 画像との整合性を検証している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yoichi Takakusagi, Ryoma Kobayashi, Keita Saito, Shun Kishimoto, Murali C. Krishna, Ramachandran Murugesan, Ken-ichiro Matsumoto	4. 巻 13
2. 論文標題 EPR and Related Magnetic Resonance Imaging Techniques in Cancer Research	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/metabo13010069	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 Yoichi Takakusagi	4. 巻 37
2. 論文標題 Design and Development of the Molecular Probes for Application of the Hyperpolarized-NMR/MRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JPS Conf Proc	6. 最初と最後の頁 21301
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7566/jpscp.37.021301	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 Tatsuya Kawai, Masayuki Matsuo, Yoichi Takakusagi, Keita Saito, Fuminori Hyodo, Nallathambiy Devasahayam, Shingo Matsumoto, Shun Kishimoto, Hironobu Yasui, Kazutoshi Yamamoto, Murali C Krishna	4. 巻 35
2. 論文標題 Continuous monitoring of post-irradiation reoxygenation and cycling hypoxia using electron paramagnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NMR Biomed	6. 最初と最後の頁 e4783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nbm.4783	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 Yutaro Saito, Hiroyuki Yatabe, Iori Tamura, Yohei Kondo, Ryo Ishida, Tomohiro Seki, Keita Hiraga, Akihiro Eguchi, Yoichi Takakusagi, Keisuke Saito, Nobu Oshima, Hiroshi Ishikita, Kazutoshi Yamamoto, Murali C Krishna, Shinsuke Sando	4. 巻 8
2. 論文標題 Structure-guided design enables development of a hyperpolarized molecular probe for the detection of aminopeptidase N activity in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Adv	6. 最初と最後の頁 eabj2667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.abj2667	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 Yohei Kondo, Yutaro Saito, Tomohiro Seki, Yoichi Takakusagi, Jumpei Morimoto, Hiroshi Nonaka, Koichiro Miyanishi, Wataru Mizukami, Makoto Negoro, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Fuminori Hyodo, Masayuki Matsuo, Natarajan Raju, Rolf Swenson, Murali C. Krishna, Kazutoshi Yamamoto, Shinsuke Sando	4. 巻 -
2. 論文標題 Structure-based relaxation analysis reveals C-terminal [1-13C]glycine-d2 in peptides has long spin-lattice relaxation time that is applicable to in vivo hyperpolarized magnetic resonance studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemRxiv	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) 10.26434/chemrxiv-2022-tfkk1	査読の有無 無
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 Yoichi Takakusagi, Aya Sugyo, Atsushi B. Tsuji, Hitomi Sudo, Masahiko Yasunaga, Yasuhiro Matsumura, Fumio Sugawara, Kengo Sakaguchi, Tatsuya Higashi	4. 巻 15
2. 論文標題 The natural sulfoglycolipid derivative SQAP improves the therapeutic efficacy of tissue factor-targeted radioimmunotherapy in the stroma-rich pancreatic cancer model BxPC-3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 191285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101285	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 Yohei Kondo, Hiroshi Nonaka, Yoichi Takakusagi, Shinsuke Sando	4. 巻 60
2. 論文標題 Design of Nuclear Magnetic Resonance Molecular Probes for Hyperpolarized Bioimaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie (International ed. in English)	6. 最初と最後の頁 14779-14799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201915718	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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 医用画像診断のフロンティア: 量子技術により実現する巨視的代謝イメージング
3. 学会等名 名古屋大学 医工若手研究者交流会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 超偏極 - 核磁気共鳴法: 今何が新しいのか?
3. 学会等名 電通大 & 量子生命合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根来誠, 高草木洋一, 高堂裕平, 小林竜馬, 齋藤圭太, 菊池達矢, 小野麻衣子, 柴田さやか, 富安もよこ, 小島隆行
2. 発表標題 量子技術を用いた超高感度 MRI/NMR -QST 千葉地区における取り組み~
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2022 年冬の研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤圭太, 高草木洋一, 小林竜馬
2. 発表標題 超偏極MRIによる腫瘍内ビルビン酸代謝イメージング
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2022 年冬の研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林竜馬, 高草木洋一, 齋藤圭太
2. 発表標題 triplet法による超偏極MRIを支える技術
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2022 年冬の研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 低分子化合物を基軸とした診断治療技術の開発
3. 学会等名 千葉大学 膜タンパク質研究センター × 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 第 11 回合同勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 Inducing or Accessing Vasculature
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会 シンポジウム7 "Hallmarks of cancer" から読み解く放射線生物学 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Yatabe, Yutaro Saito, Iori Tamura, Yohei Kondo, Ryo Ishida, Tomohiro Seki, Keita Hiraga, Akihiro Eguchi, Yoichi Takakusagi, Keisuke Saito, Nobu Oshima, Hiroshi Ishikita, Kazutoshi Yamamoto, Murali C. Krishna, Shinsuke Sando
2. 発表標題 A newly designed hyperpolarized molecular probe enables the in vivo detection of aminopeptidase N activity from the tumor regions in animals
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress 2022 (WMIC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 量子生命棟超偏極エリアの紹介
3. 学会等名 第 2 回磁気共鳴医学会スタディーグループミーティング「臨床応用を指向する超偏極・代謝 MRI イメージング」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoichi Takakusagi
2. 発表標題 Hyperpolarized MR Facility in the Institute for Quantum Life Science, QST
3. 学会等名 DNP Mini Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 がん研究における低温超偏極 MRI/NMR の応用
3. 学会等名 DNP 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 量子生命科学 (量子イメージング) の研究開発と医療応用
3. 学会等名 第 12 回放射線生物学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yutaro Saito, Hiroyuki Yatabe, Iori Tamura, Ryo Ishida, Yohei Kondo, Tomohiro Seki, Akihiro Eguchi, Yoichi Takakusagi, Kazutoshi Yamamoto, Murali C. Krishna, Shinsuke Sando
2. 発表標題 Development of Hyperpolarized Molecular Probes for in vivo Detection of Peptidase Activities
3. 学会等名 PACIFICHEM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 QST 量子超偏極 MRI グループ (最近の研究活動の紹介)
3. 学会等名 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会スタディーグループ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoichi Takakusagi
2. 発表標題 Design and development of the molecular probes for application of the hyperpolarized-NMR/MRI
3. 学会等名 The 24th International Spin Symposium (SPIN2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 NIH 留学記: NIH の DNP 装置
3. 学会等名 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会スタディーグループ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高草木洋一
2. 発表標題 超偏極 - 核磁気共鳴代謝イメージング: 次世代の画像診断技術としての応用に向けて
3. 学会等名 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会 教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷田部浩行、近藤洋平、田村伊織、石田諒、関智宏、高草木洋一、大嶋野歩、兵藤文紀、松尾政之、山本和俊、Murali C. Krishna、齋藤雄太郎、山東信介
2. 発表標題 緩和機構の理解に基づく実用的な量子超偏極-核磁気共鳴分子プローブの設計
3. 学会等名 量子生命科学会 第3回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高草木洋一、松尾政之、高草木香織、井上香織、兵藤文紀、Murali C. Krishna、市川和洋
2. 発表標題 超偏極[1-13C]ピルビン酸核磁気共鳴分光法と代謝イメージングによる 前立腺がんのエネルギー代謝解析と治療効果予測
3. 学会等名 第15回 日本分子イメージング学会総会・学術集会
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
	チエルクリ クリシュナ ムラリ (Cherukuri Krishna Murali)	米国立衛生研究所・国立がん研究所・Principal Investigator	

6. 研究組織（つづき）

	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
	ミッチェル ジェームズ (Mitchell James)	米国立衛生研究所・国立がん研究所・Chief	

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	米国立衛生研究所 (NIH) 国立癌研究所 (NCI)		