

2023年12月25日

東京大学国際高等研究所カブリ数物連携宇宙研究機構 (Kavli IPMU)

国立研究開発法人国立がん研究センター

マルチ・プローブによる数百マイクロンレベルでの生体組織分子イメージング技術を開発

1. 発表概要

東京大学国際高等研究所カブリ数物連携宇宙研究機構 (Kavli IPMU) 特任助教であり国立がん研究センター先端医療開発センター外来研究員を兼ねる 柳下 淳 (やぎした あつし) 氏と武田 伸一郎 (たけだ しんいちろう) 氏をはじめとする Kavli IPMU や国立がん研究センター先端医療開発センター、慶應義塾大学医学部の研究者からなる研究グループは、Kavli IPMUの研究者らが中心となって開発した超高分解能小動物用 SPECT 装置 (図1) のイメージング技術を用いることで、数百マイクロンレベルで生体組織を複数の放射性核種プローブを同時に用いて詳細にイメージングできることを今回実証しました。この技術は、小動物生体組織の微細構造の可視化や癌細胞の微細な転移病変の観察を可能とすることから、医学研究の様々な分野での応用が期待されます。

本研究成果は、世界的な学術雑誌出版社 Springer Nature が発行する Scientific Reports 誌に 2023 年 11 月 9 日付で掲載されました。

2. 発表内容

動物生体内の分子イメージングでは、組織を透過しやすい放射線を発する放射性核種をプローブに用いたイメージングが行われます。放射線によるイメージングには主にポジトロン断層法 (PET) と単一光子放射断層撮影 (SPECT) があり、SPECT では複数の放射性核種のプローブを用いることが可能です。今回、武田伸一郎 Kavli IPMU 特任助教をはじめ Kavli IPMU の研究者らは、宇宙観測用に用いられていたテルル化カドミウム (CdTe, 注 1) 半導体検出器を搭載した小動物生体内イメージング用の SPECT 装置を完成させました。この装置は、菅原寛孝 (すがわら ひろたか) 高エネルギー加速器研究機構名誉教授、武田伸一郎 Kavli IPMU 特任助教、織田忠 (おりた ただし) Kavli IPMU 特任助教らが沖縄科学技術大学院大学 (OIST) 在籍時に開発に着手し、研究を進めてきたものです。さらに、天体観測データの解析で用いられるスペクトル解析方法を応用することで、従来は困難であった複数の放射性核種プローブを同時に用いて、それぞれの高空間分解能の画像を得ることに成功しています ([Takeda et al., IEEE TRPMS 2023](#) を参照)。

研究グループは、完成させた SPECT 装置と前述の解析手法を用いて、従来よりさらに高精度マルチ・プローブ分子イメージングの研究を行いました。本研究では、ヨウ素-125

(^{125}I) を吸着させた数百マイクロンサイズのスフェロイド (マウスの腫瘍細胞を培養して作成した塊) やビーズを用いたイメージング実験を行い、ガンマカウンターで測定した放射活性と一致する結果が得られました。特に、テクネチウム-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) の溶液の中に ^{125}I を吸収させたビーズを入れて 2 核種を含むサンプルのイメージングを行った結果、ビーズを明瞭に識別することができ、装置の高い精度でのイメージング能力と放射線量の定量的な評価が確認されました。

さらに、この技術実証のため、研究グループは癌転移モデルマウスでも実験を行いました (図 2)。4T1-mNIS 癌細胞のリンパ節への数百マイクロン大の微小転移を含むイメージングを行い、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フィチン酸 (リンパ流路・リンパ節のトレーサー) と ^{125}I -NaI (腫瘍のトレーサー) の 2 つの放射性核種プローブを使用してイメージングを行ったところ、リンパ流路と転移性腫瘍の両方を同時に捉えることができ、組織を使用した弱拡大のマルチ・プローブ蛍光免疫染色法 (注 2) に一致する画像を再現しました。

今回、複数の放射線核種プローブを用いて数百マイクロンレベルで高空間分解能の画像を得られたことは極めて重要な意義を持ちます。小動物生体組織の微細構造の可視化や複数分子の局在・相互作用などを明らかにすることが可能であり、生物学研究、薬学研究、医学研究など様々な分野での応用が期待されます。

※補足

本研究は、Kavli IPMU に発足し 2018 年 4 月 1 日に本格的に活動を開始した「硬 X 線・ γ 線イメージング連携拠点」及び文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (2018–2022) 「宇宙観測検出器と量子ビームの出会い。新たな応用への架け橋。(領域代表 高橋忠幸)」に参画する研究者の連携のもと生み出された成果です。この研究グループは、宇宙観測用に開発された硬 X 線・ γ 線検出器である CdTe 検出器の異分野への応用や研究課題解決に活用すべく活動してきました。なお、「硬 X 線・ γ 線イメージング連携拠点」は、慶應義塾大学医学部の協力のもと Kavli IPMU と JAXA 宇宙科学研究所の連携により、硬 X 線・ γ 線イメージング技術の核医学、特にがん研究への加速的応用を行うことを目標に立ち上げられた拠点です。前述の連携拠点及び新学術領域研究のプロジェクトは昨年度終了しましたが、引き続き現在でも様々な他機関の医学や薬学の研究者も連携して共に研究を行っています。

「硬 X 線・ガンマ線イメージング連携拠点」立ち上げ時のプレスリリースについては、2018年 3 月 26 日 <[基礎科学は役に立つ - 「JAXA - Kavli IPMU/東京大学 硬X線・ガンマ線イメージング連携拠点」 本格始動 ->](#) の Kavli IPMU の記事を参照

新学術領域研究（研究領域提案型）「宇宙観測検出器と量子ビームの出会い。新たな応用への架け橋。」は下記リンクを参照

https://member.ipmu.jp/SpaceTech_to_QuantumBeam/index.html

3. 用語解説

(注1) テルル化カドミウム (CdTe) 半導体検出器

カドミウム (Cd) とテルル (Te) からなる化合物半導体を用いた検出器。硬 X 線と呼ばれる高いエネルギーの X 線や、 γ 線を吸収し、高い感度で検出できるという性質を持つ。1990 年代に沖縄にあるアクロラド社が大面積のカドテル結晶の製造に成功。本研究グループに参加する Kavli IPMU の高橋忠幸 主任研究者が JAXA 宇宙科学研究所に所属していた当時、学生だった渡辺伸氏 (現 JAXA 宇宙科学研究所准教授, Kavli IPMU 連携研究員)らと同社との共同研究により CdTe 検出器 の実用化に先鞭をつけた。

(注2) マルチ・プローブ蛍光免疫染色法

蛍光抗体などの蛍光標識をした分子プローブ(トレーサー)を用いて分子の局在を可視化する手法で主に摘出された組織の染色に用いられる。トレーサーの種類に応じて各トレーサーにそれぞれ一色ずつ色を割り当てることで複数種類の分子の局在をマルチカラー画像として認識できる。

4. 論文情報

論文 1

雑誌名: Scientific Reports

論文タイトル: Dual-radionuclide in vivo imaging of micro-metastasis and lymph tract with submillimetre resolution

著者: Atsushi Yagishita (1)*, Shin'ichiro Takeda (1), Kazunobu Ohnuki (2), Miho Katsuragawa (1), Oltea Sampetean (3,4), Hirofumi Fujii (2) & Tadayuki Takahashi (1,5)

著者所属:

1. Kavli Institute for the Physics and Mathematics of the Universe (Kavli IPMU, WPI), The University of Tokyo, 5-1-5 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba, 277-8583, Japan

2. Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577, Japan

3. Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi,

Shinjuku, Tokyo, 160-8582, Japan

4. Human Biology-Microbiome-Quantum Research Center (WPI-Bio2Q), Keio University, 2-15-45 Mita, Minato, Tokyo, 108-8345, Japan

5. Department of Physics, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo, 113-0033, Japan

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46907-1> (2023 年 11 月 9 日掲載)

論文のアブストラクト (Scientific Reports のページ)

<https://www.nature.com/articles/s41598-023-46907-1>

論文 2

雑誌名: IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences

論文タイトル: CdTe-DSD SPECT-I: An Ultrahigh-Resolution Multi-Isotope Tomographic Imager for Mice

著者: Shin'ichiro Takeda (1,2), Tadashi Orita (1,2), Atsushi Yagishita (1,2), Miho Katsuragawa (1), Goro Yabu (3), Ryota Tomaru (3), Fumiki Moriyama (4), Hirotaka Sugawara (5), Shin Watanabe (6), Hiroshi Mizuma (7), Yousuke Kanayama (7), Kazunobu Ohnuki (8), Hirofumi Fujii (8), Lars R. Furenlid (9), Tadayuki Takahashi (1)

著者所属:

1. Kavli IPMU, The University of Tokyo, Kashiwa, Japan

2. iMAGINE-X Inc., Tokyo, Japan

3. Department of Physics, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

4. Occupational Health and Safety Section, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Onna, Japan

5. High Energy Accelerator Research Organization, Tsukuba, Japan

6. Institute of Space and Astronautical Science, Japan Aerospace Exploration Agency, Sagami-hara, Japan

7. Laboratory for Pathophysiological and Health Science, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Kobe, Japan

8. Division of Functional Imaging, National Cancer Center, Kashiwa, Japan

9. Department of Medical Imaging and College of Optical Sciences, University of Arizona, Tucson, AZ, USA

DOI: <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2023.3291756> (2023 年 7 月 4 日掲載)

論文のアブストラクト (IEEE TRPMS のページ)

<https://ieeexplore.ieee.org/document/10172284>

5. 問い合わせ先

(報道に関する連絡先)

東京大学国際高等研究所カブリ数物連携宇宙研究機構 広報担当 小森 真里奈

E-mail : press_at_ipmu.jp

TEL: 04-7136-5977

*_at_を@に変更してください

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

E-mail : ncc-admin_at_ncc.go.jp

TEL : 03-3542-2511 (代表)

*_at_を@に変更してください

関連記事

2022年4月5日 プレスリリース

宇宙観測技術で分子イメージングの新技术を開発! -医学生物学研究での応用へ-

<https://www.ipmu.jp/ja/20220405-CdTe>

2019年7月24日 プレスリリース

新たな高性能画像診断機器、医療用コンプトンカメラの臨床試験に成功 —PET 薬剤と SPECT 薬剤の同時計測・画像化に成功—

<https://www.ipmu.jp/ja/20190724-compton-camera>

2018年3月26日 プレスリリース

基礎科学は役に立つ - 「JAXA - Kavli IPMU/東京大学 硬X線・ガンマ線イメージング連携拠点」 本格始動 -

<https://www.ipmu.jp/ja/20180326-ImagingHub>

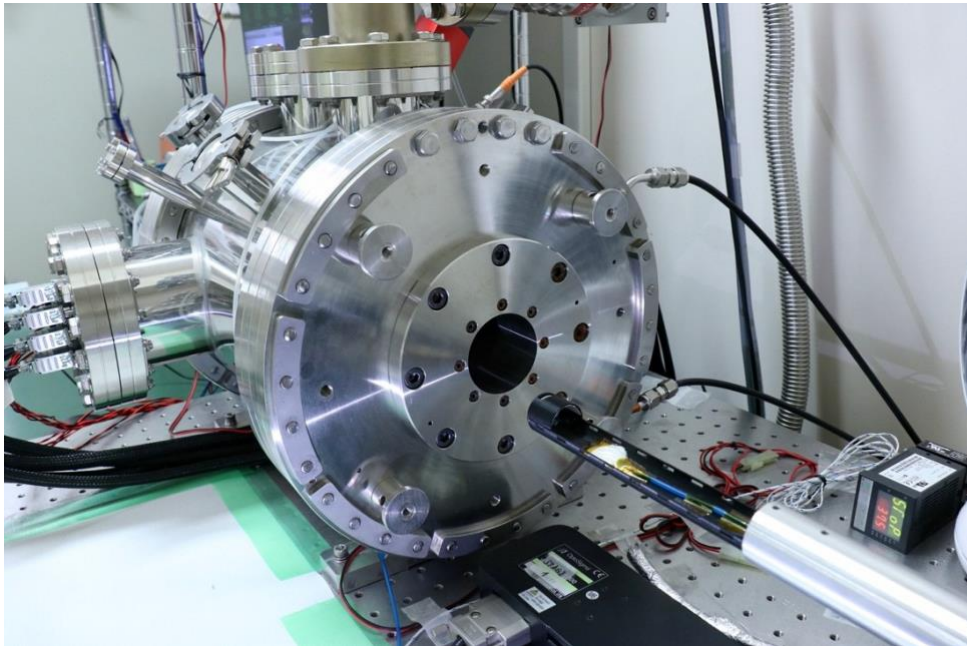


図1. 本研究で使用した超高分解能小動物用 SPECT 装置。Kavli IPMU の研究者らが中心となって開発した。(Credit : Kavli IPMU)

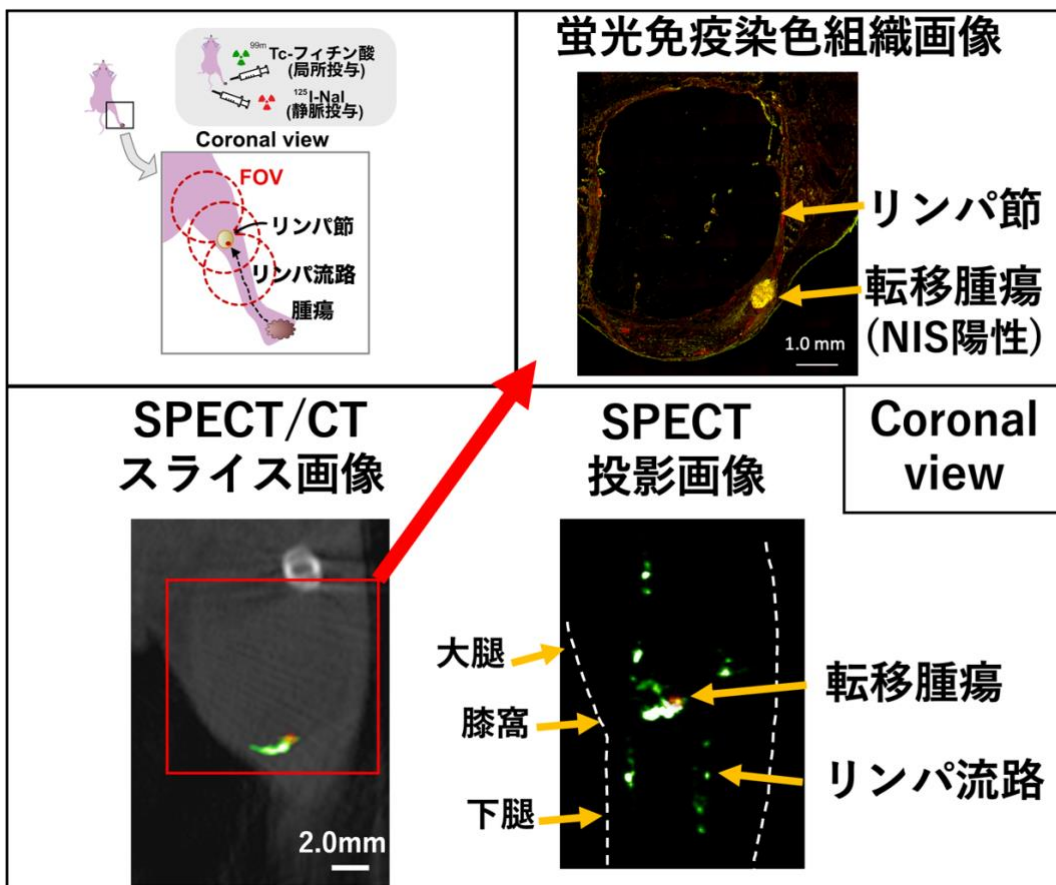


図2. 本研究で実施した動物実験の概要図。(Credit : Yagishita et al.)

<上段左> 足底に移植した 4T1-mNIS 癌細胞が膝窩リンパ節に転移したと予想される 4 週間後に SPECT イメージングを行なった。赤破線で示す円は SPECT の視野 (FOV) を示す。^{99m}Tc-フィチン酸 (リンパ流路・リンパ節のトレーサー) を足底の腫瘍付近に局所投与し、¹²⁵I -NaI (腫瘍のトレーサー) は経静脈的に投与した。

<下段> 左側の写真は、リンパ節周囲の SPECT/CT スライス画像。¹²⁵I からの光子 (25-30keV) は赤色、^{99m}Tc からの光子 (138-142keV) は緑色で示している。右側の写真は、SPECT 投影画像で、^{99m}Tc-フィチン酸が示す緑色の管状構造はリンパ管を示しており、リンパ管に接するように存在する赤色 (¹²⁵I -NaI) の小スポットは転移腫瘍を示している。

<上段右> 蛍光免疫染色法による免疫蛍光画像。リンパ節内に 1 ミリ以下の NIS 陽性 (黄色) 転移腫瘍を認める。この位置は、下段左側の写真の SPECT/CT 画像で示す腫瘍の位置と一致する。