

悪性腫瘍等治療支援
分子イメージング機器研究開発プロジェクト
「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」

事業原簿
(公開版)

担当部	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術部
-----	--

—目次—

概 要	i
プログラム基本計画	iv
プロジェクト基本計画	xiv
プロジェクト用語集	xxi
I. 事業の位置付け・必要性について	I-1
1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性	I-1
1.1 NEDOが関与することの意義	I-1
1.2 実施の効果(費用対効果)	I-1
2. 事業の背景・目的・位置付け	I-2
II. 研究開発マネジメントについて	II-1
1. 事業の目標	II-1
2. 事業の計画内容	II-2
2.1 研究開発の内容	II-2
(1) 近接撮像型PET装置の開発(課題1)	II-2
(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)	II-5
(3) MRI(高機能化技術)の開発(課題3)	II-8
(4) 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)	II-12
2.2 研究開発の実施体制	II-16
2.3 研究の運用管理	II-22
2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-22
3. 情勢変化への対応	II-23
4. 中間評価結果への対応	II-23
5. 評価に関する事項	II-23
III. 研究開発成果について	III-1
1. 事業全体の成果	III-1
2. 研究開発項目毎の成果	III-3
(1) 近接撮像型PET装置の開発(課題1)	III-3
(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)	III-12
(3) MRIの高機能化に関する研究開発(課題3)	III-19
(4) 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)	III-38
IV. 実用化、事業化の見通しについて	IV-1
1. 実用化、事業化の見通し	IV-1
(1) 近接撮像型PET装置の開発(課題1)	IV-1
(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)	IV-1
(3) MRI(高機能化技術)の開発(課題3)	IV-1
(4) 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)	IV-2
V. 研究発表・講演、文献、特許等の状況	V-1
技術マップ	VI-1
事前評価関連資料(事前評価書、パブリックコメント募集の結果)	VI-2

概要

		作成日	平成 22 年 3 月 31 日
プログラム(又は施策)名	健康安心プログラム/悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発 (PET、PET-CT、MRI 高機能化技術、分子プローブの開発)		
プロジェクト名	悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト	プロジェクト番号	P05001
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 森本 幸博		
0. 事業の概要	<p>悪性腫瘍等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器および分子イメージング診断に関連する技術として、近接撮像型PET装置、高分解能PET-CT装置、MRI(高機能化技術)、並びに、分子イメージング用分子プローブ製剤技術を開発する。具体的研究開発テーマは以下の通り</p> <p>課題1: 近接撮像型 PET 装置の開発 課題2: 高分解能 PET-CT システムの開発 課題3: MRI(高機能化技術)の開発 課題4: 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記す)の患者数は増加傾向にあり、今後も増加する一方である。このため、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOLの向上と悪性腫瘍等の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が必要とされている。最も効果的な対策は、腫瘍等の発見と悪性度、進行度の診断をより早期に行うことである。例えば、現在の形態診断では悪性腫瘍組織がある程度の大きさに成長してからでなければ検出が困難であるが、その頃には転移が始まっていることがあるため、生存率や治療効率の向上のボトルネックとなっている。この事態を改善するためには、悪性腫瘍等の疾患に特有のタンパク質等分子の情報に基づいて悪性腫瘍等の疾患が小さいうち、軽微なうちに早期に検出することが可能な画像診断機器開発が必要である。</p> <p>経済産業省は平成16年5月の「新産業創造戦略」の中で、健康福祉機器・サービスを新しい産業と雇用を創造しうる最重要な戦略7分野のひとつと位置付け、政策面では「わが国の優れた材料・製造技術を活かした治療機器、バイオ・ゲノム研究の成果を応用した、悪性腫瘍や循環器疾患の早期診断等を行う診断機器など次世代の医療機器の開発・実用化に対して支援を行う」としている。一方、米国を中心に、従来の診断機器では不可能であった、疾患に特異的なタンパク質分子の分布などを描出することのできる「分子イメージング技術」の開発を産官学あげて進めようとしている。我が国もこうした新技術の市場形成に向けて早急に開発を進めることが必要と捉えられている。以上の情勢を踏まえて、本プロジェクトは、良性／悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、抗体・リガンド(対象物質と結合能をもつ物質)等のプローブ剤を利用することにより生体の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を実施するもので、分子イメージング技術の開発ならび実用化を促進し、産学官の連携を強化し、新しい医療技術の開発とともに、医療産業分野における産業競争力を発展させるため、NEDOによる国家的研究開発体制と支援が不可欠である。</p>		

II. 研究開発マネジメントについて

<p>事業の目標</p>	<p>腫瘍組織、脳神経等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる分子プローブを検出できる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発することを目標として下記の課題を実施する。</p> <p>最終開発目標(平成21年度末)</p> <p>課題1(近接撮像型 PET 装置の開発): 空間分解能 1mm 以下の DOI 検出器を用いた近接撮像型部位別 PET 装置のプロトタイプ(乳房用プロトタイプ)を開発する。</p> <p>課題2(高分解能 PET-CT システムの開発): 感度 15kcps/MBq 以上(NEMA NU2-2001:視野中心)を維持しつつ、40cmΦ視野において空間分解能 3mm 以下の全身用 DOI 型 PET 装置と高性能マルチスライス CT から構成される全身用 DOI 型 PET-CT 装置のプロトタイプを開発する。</p> <p>課題3(MRI 高機能化技術の開発): 悪性腫瘍検出を目指して、3 テスラ MRI 装置にて全身用 DOI 型 PET-CT で得られる情報とは異なる情報、例えば組織における分子の拡散状態等の生体情報を1患者の検査時間 30 分で、FDG-PET 検査と同等の躯幹部広領域(頭蓋底から鼠けい部まで)を撮像可能なシーケンス及び多チャンネルフェーズドアレイコイルを開発する。</p> <p>課題4(分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発): 悪性腫瘍に有効な標的認識ユニット、PET、MRI に適するシグナルユニット、これらを結合した「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を合成し、インビトロ評価、動物実験等による有効性評価、実用化の基盤となる安全性評価を行う。また、PET 分子プローブの小型自動合成装置(マイクロリアクター)のプロトタイプを開発する。</p>					
<p>事業の計画内容</p>	<p>主な実施事項</p>	<p>H18 年度</p>	<p>H19 年度</p>	<p>H20 年度</p>	<p>H21 年度</p>	
	<p>近接撮像型 PET 装置の開発</p>	<p>設計・試作</p>	<p>改良・評価</p>	<p>装置試作</p>	<p>総合評価</p>	
	<p>高分解能 PET-CT システムの開発</p>	<p>設計・試作</p>	<p>改良・評価</p>	<p>装置試作</p>	<p>総合評価</p>	
	<p>MRI(高機能化技術)の開発</p>	<p>基本開発</p>	<p>1.5T での評価</p>	<p>3.0T での評価</p>	<p>総合評価</p>	
	<p>分子プローブ製剤技術の開発</p>	<p>探索・検討</p>	<p>設計・作製</p>	<p>作製・最適化</p>	<p>有効性評価</p>	
<p>開発予算 (単位:百万円)</p>	<p>会計・勘定</p>	<p>H18 年度</p>	<p>H19 年度</p>	<p>H20 年度</p>	<p>H21 年度</p>	<p>総額</p>
	<p>一般会計</p>	<p>779</p>	<p>805</p>	<p>655</p>	<p>511</p>	<p>2,750</p>
	<p>特別会計</p>					
	<p>総予算額</p>	<p>779</p>	<p>805</p>	<p>655</p>	<p>511</p>	<p>2,750</p>
	<p>総事業費</p>	<p>980</p>	<p>1,018</p>	<p>871</p>	<p>636</p>	<p>3,505</p>
<p>開発体制</p>	<p>経産省担当原課</p>	<p>商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室</p>				
	<p>プロジェクトリーダー</p>	<p>平岡真寛・京都大学大学院 医学研究科 教授</p>				
	<p>助成先</p>	<p>技術研究組合・医療福祉機器研究所 株式会社島津製作所 東芝メディカルシステムズ株式会社 日本メジフィジックス株式会社</p>				
<p>情勢変化への対応</p>	<p>平成 17 年度「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究」(フェーズ1)の成果を受けて、「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」(フェーズ2)の公募を行った。平成 18 年度、平成 19 年度の成果を基礎に、更なる研究開発の進展のため、総額 29 百万円の加速予算が配賦された。</p>					

Ⅲ. 研究開発成果について	(事業全体及び個別テーマ毎に記載 P26-P103)	
	投稿論文	「研究発表」187 件、「論文発表」142 件(内「査読付論文」111 件)
	特許	「出願済」74 件(内「PCT 国際出願」43 件)、「登録」0 件
Ⅳ. 実用化、事業化の見通しについて	(事業全体及び個別テーマ毎に記載 P78-P80)	
Ⅴ. 評価に関する事項	事前評価	平成 16 年度実施 担当部 バイオテクノロジー・医療技術開発部
	中間評価	平成 20 年度 5 月 15 日自主中間評価実施 平成 22 年度 事後評価実施
Ⅵ. 基本計画に関する事項	作成時期	平成 17 年 1 月制定
	変更履歴	平成 18 年 1 月: フェーズ 1 改定、平成 18 年 3 月フェーズ 2 改定 平成 19 年 1 月: フェーズ 1 に厚生労働省事業名追記 平成 20 年 3 月: 臨床研究の実施制限に関する記載の削除等に伴い改訂 平成 20 年 6 月: イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の評価手続きについて改訂 平成 20 年 7 月: 自主中間評価を踏まえた計画の見直しに伴い最終目標を具体化し、併せて評価の手続きについても改訂 平成 21 年 3 月: フェーズ 2 の研究開発項目 (DOI 型マルチスライス PET-CT 装置) の一部仕様変更

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL(Quality of Life: 生活の質)の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(2009年2月12日改訂)

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」(2008年12月11日BT戦略推進官民会議)

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂(2008年9月19日閣議決定)

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」(2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG)

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」(2007年6月閣議決定)

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画(2007年6月閣議決定)

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略(2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議)、同アクションプラン(2007年12月)

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健

康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

- 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(2006年12月総合科学技術会議)
科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの観点から改革の方向を示している。

- 経済成長戦略大綱(2006年7月財政・経済一体改革会議)

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

- 第3期科学技術基本計画(2006年3月閣議決定)

第2期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野(重点推進4分野)として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下で新たに設定する6つの政策目標(イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現等)との関係を明確化することとしている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業(マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など)による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ③再生医療の早期実現を目標とした研究体制整備と産業化支援を行う。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉用具の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1)糖鎖機能活用技術開発(運営費交付金)

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

¹医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、生体機能補助・代行機器などの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

2006年度～2010年度

(2)機能性RNAプロジェクト(運営費交付金)

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA(機能性RNA)の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されていることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索するバイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツールの開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発)(運営費交付金)

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発)

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発)(運営費交付金)

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みいち早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント(遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等)を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(6)新機能抗体創製技術開発(運営費交付金)

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(7)基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関(文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等)が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(8)幹細胞産業応用促進基盤技術開発(運営費交付金)

i) iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待されるiPS細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的な iPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

ii) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発(運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12時間以内に染色体異常(増幅、欠失、コピー数多型等)を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発(運営費交付金)【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース(H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 医療機器、再生医療、福祉機器

II-1. 医療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト(運営費交付金)

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

①概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

(2) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業(運営費交付金)

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー(機器技術)と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器(肺、消化器)等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト(運営費交付金)

①概要

手術中にかん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度(研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度)

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

II-2. 再生医療の実用化

(1) 再生医療評価研究開発事業(運営費交付金)

i) 評価技術の開発

①概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii)心筋再生治療研究開発プロジェクト

①概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

iii)三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

①概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニアリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2)基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

II-3. 福祉機器の開発

(1)福祉用具実用化開発推進事業(運営費交付金)

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」(福祉用具法)に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

II-4. 医療機器、再生医療等に係る基盤整備

(1)医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活

性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器(7機種程度)について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成20年度事業において抽出された医療機器分野への新規参入促進および部材・部品供給活性化における課題について、モデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等、具体的な方策を検討し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(2)福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備(成果の実用化、導入普及に向けた取組)

[調査研究]

(1)バイオインダストリー安全対策調査(2000～2009年度)

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

(2)バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究(2002～2011年度)

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容(public acceptance)を高めるための活動を支援する。

[標準化]

各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動(国際規格(ISO/IEC)、日本工業規格(JIS)、その他国際的に認知された標準の提案等)を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン(2004年12月17日告示)」(個人遺伝情報保護ガイドラインという)を適切に運用する。

[産業間連携]

バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策へ

の反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)」が平成13年に設立され、現在第3期に入っているところである。

[プロジェクト等間の連携について]

ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発)については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発)については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT 及び科学技術連携施策(「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」)の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政(内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)の認識の共有化を図る。

[その他]

一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組(プロパテントアプローチの導入)を実施する。

医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの(事業名に(運営費交付金)と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1)平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定
- (2)平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定
- (3)平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム(平成12・12・27工総第13号)は廃止
- (4)平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。

健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成14・02・25産局第4号)は廃止

- (5)平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成14・02・05産局第2号)は廃止
- (6)平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成15・01・23産局第4号)及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成15・03・07産局第17号)は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止
- (7)平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成16・02・03産局第12号)は廃止
- (8)平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成17・03・25産局第1号)は廃止
- (9)平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成18・03・31産局第2号))は廃止
- (10)平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成19・03・20産局第5号))は廃止
- (11)平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成20・03・25産局第6号)は廃止

(健康安心イノベーションプログラム、ナノテク・部材イノベーションプログラム)
「分子イメージング機器研究開発プロジェクト」
悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、創業に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現することを目指す「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。

近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記す)の患者数は増加傾向にあり、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOLの向上と悪性腫瘍等の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が必要とされている。最も効果的な対策は、腫瘍等の発見と悪性度、進行度の診断をより早期に行うことである。例えば、現在の形態診断では悪性腫瘍組織がある程度の大きさに成長してからでなければ検出が困難であり、その頃には転移が始まっていることがあるため、治療効率向上や治療後の患者の生存率向上のボトルネックとなっている。このような事態を改善するためには、悪性腫瘍等の疾患に特有のタンパク質等分子の情報に基づいて病変が微小な段階、すなわち疾患の早期に検出することを可能にする画像診断機器の開発が必要である。

こうした状況に対して政府は、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」(平成14年12月)において、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であるとし、結果として2010年までに悪性腫瘍患者の5年生存率20ポイント改善、市場規模8.4兆円の医薬品・医療機器市場の創出が期待できるとしている。また、経済産業省は平成16年5月の「新産業創造戦略」の中で、健康福祉機器・サービスを新しい産業と雇用を創造しうる最も重要な戦略7分野のひとつと位置付け、政策面では「わが国の優れた材料・製造技術を活かした治療機器、バイオ・ゲノム研究の成果を応用した、悪性腫瘍や循環器疾患の早期診断等を行う診断機器など次世代の医療機器の開発・実用化に対して支援を行う」こととしている。

また、経済産業省と独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、NEDO技術開発機構)は「健康安心プログラム」において、2010年におけるがん患者の5年生存率(治癒率)の20ポイント改善と、市場規模14兆円、雇用規模60万人の創出を政策目標としている。

他方、海外においては米国が医療機器産業を国策として育成すべき最重点産業分野のひとつと位置づけており、ヒトゲノム解読等のゲノム研究の成果として従来の診断機器では不可能であった、疾患に特異的なタンパク質分子の分布などを描出することのできる「分子イメージング技術」の開発を産官学挙げて進めようとしている。我が国においてもこうした新技術の市場として早急に開発を進めることが必要と捉えられている。

以上の内外情勢を踏まえて、本プロジェクトでは、良性／悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、疾患に特異的な標的分子の分布等を検出する分子プローブを利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的とする。

(2) 研究開発の目標

最終目標(平成21年度末)

腫瘍組織、脳神経系等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる分子プローブを検出できる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発することを目標とする。

その目標を達成するために、悪性腫瘍等の疾患を描出するべく、抗体、ペプチド、有機合成化合物等の標的認識ユニット用いた分子プローブとイメージング機器を組み合わせることにより生体細胞組織の分子レベルの

機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の実現可能性、達成目標等を見極めるための先導研究を合わせて行う。先導研究の目標は、その研究結果よりプロトタイプ開発を含む実用化研究開発に取り組むべき実用可能性の高い課題を抽出することとする。

(3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下のフェーズに基づき研究開発を実施する。

1) フェーズ1(委託事業): 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究 (平成17年度～平成21年度)

悪性腫瘍等の疾患の診断・治療を支援するための、悪性度や疾患の進行度も含めた腫瘍組織、脳神経系等の分子レベルでの機能変化を検出・診断できる高感度、高精度、高速の種々の機器の実現手段について、あらゆる技術について網羅的にその可能性を把握する。このため、以下の項目について、予備検討(実験を含む)を行う先導研究(プロトタイプ開発を要さないで実用化を目指すものも含む)を、各実現手段について最長3年で実施する。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能(感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等)
- ・ 実用化のために開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性(特許比較、対応方針を含む)
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項(臨床研究、制度整備、企業化形態等)

2) フェーズ2(助成事業): 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発 (平成18年度～平成21年度)

フェーズ1の結果に基づき、有望な分子イメージングの実現手段について、悪性腫瘍等の疾患を超早期に高感度・高精度に検出・診断するために分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。具体的には、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

研究開発項目2)－①「PET・PET-CT・MRI(高機能化技術)・分子プローブの開発」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

1) フェーズ1: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(委託事業)

本研究開発は、厚生労働省の「萌芽的先端医療技術推進研究事業(ナノメディシン分野)」の中の「がんの超早期診断・治療システムに関する研究(17070401)」、「疾患の超早期診断・治療システムに関する研究(18070401)」、及び「医療機器開発推進研究事業」の中のナノメディシン研究の中の「疾患の超早期診断・治療システムの開発に関する研究(19080301)」との共同事業である。このため、NEDO技術開発機構は厚生労働省と連携しつつ、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関(原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。)から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究体を構築し、実施する。

2) フェーズ2: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発(助成事業)

共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が助成先決定後に指名するプロジェ

クトリーダー(京都大学大学院 医学研究科 平岡真寛教授を指名)を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

なお、フェーズ1は委託により、フェーズ2は原則助成により実施する。

(2) 研究開発の運営管理

1) フェーズ1: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(委託事業)

NEDO技術開発機構と厚生労働省との共同事業として実施する。NEDO技術開発機構と厚生労働省の役割分担は、産・官・学のうち産が実施する部分をNEDO技術開発機構事業が分担(官・学が厚生労働省事業)、又は、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分をNEDO技術開発機構事業が分担(分子プローブの開発等薬学・有機化学を用いた研究を実施する部分を厚生労働省事業が分担)する。具体的には、必要に応じて厚生労働省と連携しつつ、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等においてプロジェクトの進捗等管理を行う。

2) フェーズ2: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発(助成事業)

NEDO技術開発機構単独事業として実施する。研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及び研究開発責任者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。

具体的には、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等において、技術内容や医療ニーズに関する外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

なお、フェーズ1については、平成20年度以降の新規公募は行わず、またフェーズ1の成果を踏まえたフェーズ2の新規研究開発項目の公募も平成18年度で終了する。

3. 研究開発の実施期間

1) フェーズ1: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(委託事業)

実施期間は、平成17年度から平成21年度までの5年間(各研究開発テーマ毎に最長3年間)とする。

2) フェーズ2: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発(助成事業)

実施期間は、平成18年度から平成21年度までの4年間とする。

4. 評価に関する事項

1) フェーズ1: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(委託事業)

NEDO技術開発機構は、厚生労働省と連携しつつ毎年、自主中間評価を実施し、その結果に基づき先導研究としての継続の可否や実用化の見通し等を判断する。終了したテーマについては、厚生労働省と連携しつつ終了の翌年度に自主事後評価を行う。フェーズ1の事業全体の事後評価についてはフェーズ2の事後評価と併せて平成22年度に実施する。

2) フェーズ2: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発(助成事業)

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の自主中間評価を平成20年度、事後評価を平成22年度に実施する。

なお、事後評価の実施においては、フェーズ2の事業の事後評価時に併せて、フェーズ1の事業の事後評価、並びにフェーズ1の事業とフェーズ2の事業を合わせたプロジェクトの事後評価についても実施するものとし、「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」の評価はフェーズ1、フェーズ2の両方について実施し、「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し」の評価は、フェーズ1については自主事後評価の結果を参照し、フェーズ2の内容についてのみ実施

するものとする。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させることとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、委託については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき、助成については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第3号に基づき実施する。

(4) その他

本研究開発は機器の開発を分子プローブの開発と並行して進めることが必要であり、厚生労働省との共同事業として実施する。NEDO技術開発機構と厚生労働省の役割分担は、産・官・学のうち産が実施する部分をNEDO技術開発機構事業が分担(官・学が厚生労働省事業)、又は、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分をNEDO技術開発機構事業が分担(分子プローブの開発等薬学・有機化学を用いた研究を実施する部分を厚生労働省事業が分担)することを原則とする。

6. 基本計画の改訂履歴

(1) 平成17年1月、制定

(2) 平成18年1月、フェーズ1の期間等に関して改訂

(3) 平成18年3月、フェーズ2の研究開発項目等に関して改訂

(4) 平成19年1月、フェーズ1の厚生労働省事業名の追記等に伴い改訂

(5) 平成20年3月、臨床研究の実施制限に関する記載の削除等に伴い改訂

(6) 平成20年6月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」の記載を改訂

(7) 平成20年7月、自主中間評価を踏まえた計画の見直しに伴い最終目標を具体化し改訂、併せて評価の手続きについても改訂

(8) 平成21年3月、フェーズ2の研究開発項目(DOI型マルチスライスPET-CT装置)の一部仕様変更

(別紙)研究開発計画

研究開発項目2)－①「PET・PET-CT・MRI(高機能化技術)・分子プローブの開発」

1. 研究開発の必要性

悪性腫瘍等の診断に有用といわれる既存の PET(陽電子放出断層撮影法)及び PET-CT は、腫瘍の早期診断、治療効果の判定など機能診断のツールとして高く評価されているが超早期診断には感度が、精密診断には空間分解能が、不十分である。そして標的病変を認識する分子イメージングという点において、従来の分子プローブ(たとえばFDG:フルオロデオキシグルコース等)は標的病変以外にも反応する場合があるため、診断の確定には問題があった。

本プロジェクトの目標とする悪性腫瘍等の超早期診断を実現するためには、病変が微小な段階で検出する高感度で高分解能な分子イメージング診断技術の開発が必要である。そのためにフェーズ1の先導研究の成果を基に実際の検診等で実用化されている既存の分子プローブを活用して、高感度と超高分解能とを両立させた近接撮像型部位別 PET 装置と、その要素技術を応用した全身用装置の開発を進める。全身用装置としては、形態と機能、空間分解能とコントラストなど相補的な情報を取得したマルチモダリティ装置として構成することで、感度と空間分解能の向上が期待できる。たとえば全身用 PET 装置は高感度であるが空間分解能は低い。一方 CT 装置は高分解能であるが、組織の画像コントラストが低い。また、MRI 装置は組織の画像コントラストは高いが、磁場の乱れによる画像歪みが起こりやすい。したがって診断機器の技術開発では PET、PET-CT、MRI の各モダリティの特性を補う開発を行うことが必要である。

さらに悪性腫瘍等の診断を、超早期かつ高精度で検出できる分子イメージング診断技術の開発のためには、こうしたマルチモダリティによる分子イメージング機器に適合する汎用シグナルユニット(放射性核種、常磁性体等)を持ち、かつ悪性腫瘍等の標的病変に特異的な標的認識ユニット(抗体、ペプチド、有機合成化合物等)を持つ分子プローブの開発が必要である。

この分子プローブの実用化までには長期間の研究が必要となるが、本研究開発において、その基盤技術開発を行い、目標とする分子イメージング診断技術の実現可能性を明らかにする必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1)近接撮像型 PET 装置の開発

被写体への検出器の近接配置により立体角ひいては、SN 比の飛躍的な増大を実現するとともに、従来大きな問題となっていた近接配置による解像度の劣化を克服した超高解像度の DOI 放射線検出器(微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした3次元放射線検出器)を実用化開発する。

また、転移頻度が高く、転移がんの早期診断が特に必要とされる乳がんを第一の対象とし、検出器の3次元化に伴う膨大なデータ量に対応したデータ処理システム(高集積放射線パルス分離計測回路、インテリジェントデータ収集システム等)を採用し、高 SN 比の3次元画像再構成機構を備えた乳房用近接撮像型 PET プロトタイプ装置を開発する。

(2)高分解能 PET-CT システムの開発

高感度と低コストを維持しつつ、高分解能を実現するために、DOI 検出器を用いた高分解能全身用 DOI 型 PET 装置及び時間差情報(TOF)を利用した画像再構成技術を開発する。

また、マルチモダリティとして、前記の高分解能全身用 DOI 型 PET と高性能マルチスライス CT を融合した DOI 型マルチスライス PET-CT 装置を開発する。さらに、PET と CT の高精度な画像融合のため、非剛体異種画像融合技術の開発を行う。

(3)MRI(高機能化技術)の開発

早期の悪性腫瘍等を3次元的に短時間で撮像するために、高磁場 MRI 装置とそれに組み合わせる多チャンネルフェーズドアレイコイル、撮像技術(高速パルスシーケンス、水拡散画像法)により、短い撮像時間で SN 比の高い MRI 撮像技術を開発する。

(4)分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発

悪性腫瘍等の検出用分子イメージングのために、悪性腫瘍等の標的病変に特異的な標的認識ユニット(抗体、ペプチド、有機合成化合物等)を持ち、マルチモダリティに対応できるシグナルユニット(放射性核種、常磁性体等)を持つ汎用型分子プローブの実用化技術のための基盤技術を開発する。具体的には悪性腫瘍等の標的に特異的な「標的認識ユニット(抗体、ペプチド、有機合成化合物等)」、標的を可視化するための「シグナルユニット(放射性核種、常磁性体等)」及びそれらをつなげる「リンカーユニット」からなる機能ユニットカップリング型多機能分子プローブの基盤技術開発を行う。開発した分子プローブに対しては評価系の確立とそれに基づく有効性の評価を行う。

3. 達成目標

(1)中間目標(平成19年度末)

近接撮像型部位別 PET 装置の要素技術として、検出器固有空間分解能2mm 以下を達成する。

また、全身用 DOI 型 PET-CT 装置の要素技術として、検出器固有空間分解能4mm 以下を達成する。

さらに、高磁場 MRI 装置においては、1.5テスラMRI装置にて局所臓器を20分以内の短時間で高速に撮像できる技術開発を達成し、そこで得られたMRI画像の画像歪を5%以下に補正して画像融合可能な補正・融合アルゴリズムを実現する。

(2)最終目標(平成21年度末)

悪性腫瘍等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。そのために以下を行う。

局所で1mm 以下の悪性腫瘍を検出しうる PET 装置の実現を目指して、空間分解能1mm 以下の DOI 検出器を用いた近接撮像型部位別 PET 装置のプロトタイプ(乳房用プロトタイプ)を開発する。

3mm 以下の悪性腫瘍を検出しうる全身用 PET-CT 装置の実現を目指して、感度15kcps/MBq 以上(NEMA NU2-2001:視野中心)を維持しつつ、40cmΦ視野において空間分解能3mm 以下の全身用 DOI 型 PET 装置と高性能マルチスライス CT から構成される全身用 DOI 型 PET-CT 装置のプロトタイプを開発する。

高磁場 MRI 装置においては、悪性腫瘍の検出を目指して、3テスラMRI装置にて全身用 DOI 型 PET-CT 装置で得られる情報とは異なる情報、例えば組織における分子の拡散状態等の生体情報を1患者の検査時間30分以内で、FDG-PET 検査と同等の躯幹部広領域(頭蓋底から鼠蹊部まで)を撮像可能なシーケンス及び多チャンネルフェーズドアレイコイルを開発する。

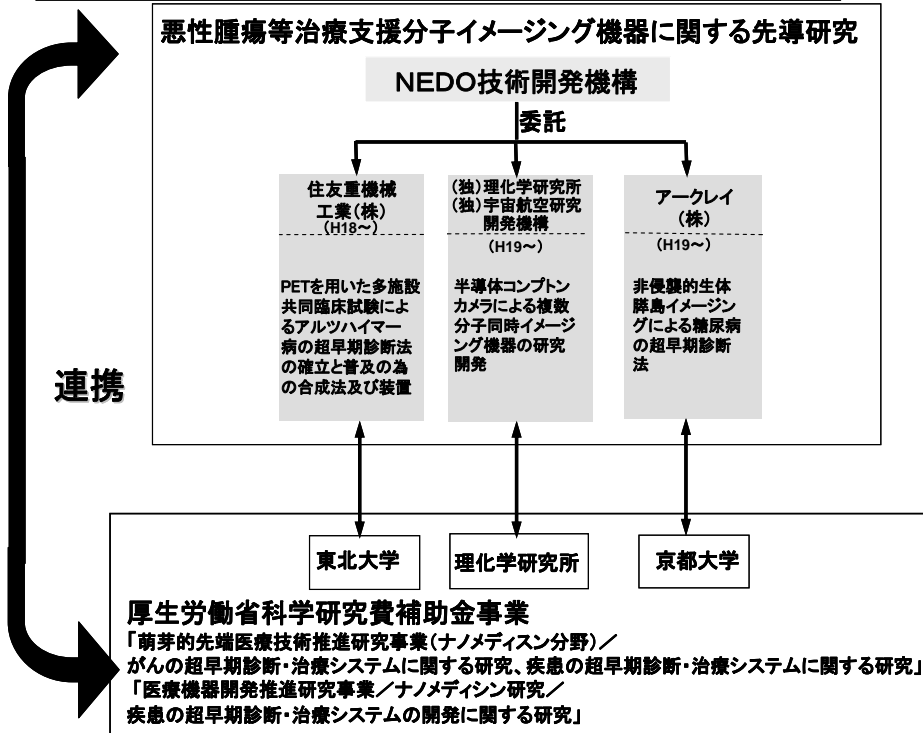
分子プローブ技術については、機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの基盤技術を確立し、以下を達成する。

- a) 悪性腫瘍に有効な「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」に適する標的認識ユニットを複数合成して、インビトロ評価系及び動物実験系による有効性評価、更に基本的安全性評価を行う。
- b) 「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を作製するために、PET、MRI に適する放射性核種、常磁性体等を用いたシグナルユニットを合成して、インビトロ評価系及び動物実験により有効性の評価を行う
- c) 標的認識ユニットとシグナルユニットとの適切な組合せを検討・選択して、各ユニットの集合体としての「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を設計・合成し、インビトロ評価系及び動物実験により、その有効性評価を行う。
- d) 前述の c) の成果から作製された「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」について、実用化のための基盤となる安全性評価を行う。
- e) PET分子プローブの小型自動合成装置(マイクロリアクター)の実現を目指し、特定の分子プローブを対象にマイクロリアクターを組み込んだプロトタイプを開発する。

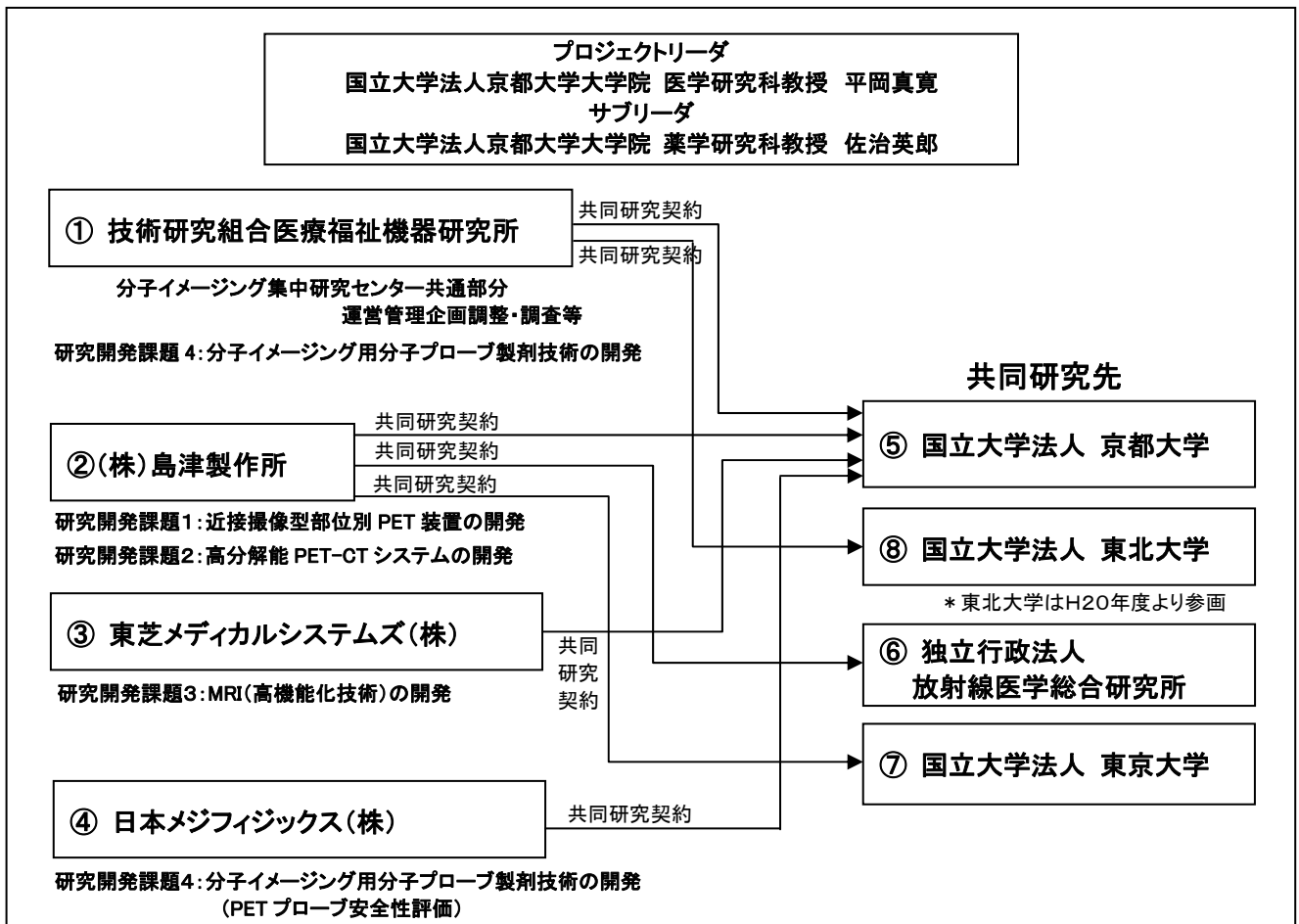
(別紙) 事業実施体制図

実施体制

フェーズ1: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(F/S)



フェーズ2: 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発



プロジェクト用語集

〔PET 関連〕

分子イメージング:

生化学・生物学・臨床診断・治療に応用するために、分子や細胞のプロセスの空間的・時間的分布を、直接的あるいは間接的に観察し、記録する技術。生体に投与した分子プローブからの信号を検出することで、生きのまま (in vivo) で細胞の機能や細胞内のタンパク質・遺伝子などの存在や働きを画像化できる。

PET (Positron Emission Tomography 陽電子放出断層装置):

陽電子 (ポジトロン) を放出する核種で標識された放射性薬剤の生体内での挙動を画像化する分子イメージング技術。陽電子が生体内の電子と対消滅することで 180° 反対方向に放出される2本のガンマ線を検出器で同時計数する。極微量な物質を検出できる高い感度と、分布濃度を正確に計測できる高い定量性を有する。

シンチレータ:

X線やガンマ線などの放射線が当たると、そのエネルギーを吸収して蛍光を発する物質。X線CTやPETなどの医療機器、分析機器などで用いられている。PET では、比較的エネルギーの高いガンマ線を検出するため、密度が高く原子番号が大きいこと、発光量が多く、蛍光減衰時間の短いことが重要となる。

DOI (depth of interaction):

放射線 (主としてガンマ線) が PET 検出器内で反応した深さ方向の位置に関する情報。PET では検出効率を高めるため数センチの厚みのガンマ線検出器を使用するが、検出器に対して斜め方向に入射するガンマ線の DOI 情報を得ることで、特に視野周辺部での空間分解能を向上することができる。

3次元検出器:

ガンマ線を光に変換する微小なシンチレータ (検出器を構成するクリスタル) を立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした放射線 PET 検出器。従来の平面的な (2次元) 放射線検出器に代わる次世代の検出器で、DOI 検出器とも呼ばれる。空間分解能がガンマ線の入射方向にほとんど依存しないため、被写体周辺に検出器を自由に配置できる。

マルチイメージングモダリティ (PET/CT/MRI):

複数の医用画像装置 (モダリティ) の画像を融合することで、診断能を向上させる技術。例えば、MRI や X 線 CT で得られた解剖学的情報を持つ画像、PET や SPECT などの機能的情報を持つ画像を重ねることにより、より情報量の多い画像診断を行うことができる。複数モダリティを1つに統合した装置も登場している。

TOF (Time Of Flight) PET:

同時計数される2本のガンマ線の検出時間差の情報を使うことで、ガンマ線の発生位置を推定する PET 検出器の技術。通常の画像再構成では、同時計数線に沿って等濃度の線を書き込むため、遠くまで統計ノイズが影響を及ぼすことになるが、TOF-PET では局所的な書き込みによってノイズの広がりが抑えられ、画像の S/N 比が向上する。

ASIC (Application Specific Integrated Circuit):

電子部品の種別の1つで、特定の用途向けに複数機能の回路を1つにまとめた集積回路の総称。実装面積の縮小、消費電力の低減、動作速度の向上、単価が安い、といった利点がある。3次元検出器から得られる多チャンネルのアナログ・パルス信号処理を ASIC 化することで、PET 装置の小型化や高性能化が可能になる。

FPGA (Field Programmable Gate Array):

利用者が独自の論理回路を書き込むことの出来るゲートアレイの一種。専用 LSI よりは動作は遅くなるが、後からでも回路の書き換えが可能で、ソフトウェアと同じ柔軟性がある。

画像融合:

PET や CT, MRI 等の異なる情報を呈する画像データを、画像内の点や領域の対応関係をもとに1つの統合した画像を生成する処理である。これにより、画像内の点や領域に対して複数の情報が関係づけられ、対象の

理解を容易にする。CT と MRI の画像融合では、骨組織と軟組織が重畳され、組織構造の理解が深まる。

剛体変換

ある空間から別の空間への変換において、任意の 2 点間の距離が変換前後で同じとなる変換である。この変換は、並進と回転だけでは表現され、一片の骨の変位を表す時に使われることが多い。

非剛体変換

ある空間から別の空間への写像が、並進と回転だけでは表現できない(任意の 2 点間の距離が変換前後が異なる)変換であり、多項式やスプライン関数等で表現されることが多い。軟組織の変形や呼吸による体内組織の移動等がこれにあてはまる。

〔MR関連〕

高磁場MRI装置：

1.5T以上の静磁場強度を有するMRI装置。研究用には7T以上の装置も使われているが、臨床の場では、1.5T装置(IEC規格の通常操作モード)と3T(IEC規格の第一次水準管理操作モード)の装置が使われている。1T(テスラ)は1万ガウスの磁場強度。

傾斜磁場：

MRIにおいてMR信号の画像化のためには、均一の静磁場に対して、ある方向に関して小さく(線形に)変化する磁場を重ね合わせて磁場強度に勾配をかけて、MR信号に位置の情報を付加している。このとき用いる磁場を(線形)傾斜磁場という。

(日本磁気共鳴医学会編 MR用語解説集より抜粋、改変)

多チャンネルフェーズドアレイコイル：

複数の小型RFコイル(高周波:radio frequencyのMR信号を受信するためのコイル)を並べて同時に使用し、各コイルの信号ノイズ比(Signal-to-Noise Ratio: SNR)を低下させることなく広範囲の撮像をおこなうためのコイルで、複数の独立したコイルからなり、それぞれ個別のプリアンプおよび受信機に接続される。パラレルイメージング技術と組み合わせて高速撮像に使用することができる。

(日本磁気共鳴医学会編 MR用語解説集より抜粋、改変)

パラレルイメージング：

多チャンネルフェーズドアレイコイルを構成する個々のコイルは並べられた位置がことなっている。その位置及び感度情報を利用して、位置に関する収集データ量を減少させる手法。

パルスシーケンス：

MRIのベースとなっているNMR現象では、RF磁場の強度や位相、および発生した信号検出のタイミングを時間軸に沿って記述する。MRIにおいてもまったく同様であり、画像化するためにx、y、z方向の傾斜磁場が新たに加わる点が大きく異なるものの、パルスシーケンスから現象をある程度予測可能である。

(日本磁気共鳴医学会編 MR用語解説集より抜粋、改変)

渦電流：

導体に作用する磁場の変化、あるいは磁場中を導体が通過することなどにより、Faradyの法則により導体内に誘起される電流。磁束が横切る面積に比例して起電力が大きくなり、結果として電流が増加する。MRIでは画質劣化や画像歪の原因となることがある。

(日本磁気共鳴医学会編 MR用語解説集より抜粋、改変)

拡散(diffusion)、灌流(perfusion)：

分子同士のランダムな熱運動(ブラウン運動)により物質が溶媒中に広がっていく過程を分子拡散(diffusion)といい、一方 perfusionは毛細血管内血流を意味する。両者は物理現象としては全く異なるものであるが、どちらも分子の微視的運動であり、生体内においては末梢領域の微小動態として同一視できる。(日本磁気共鳴医学会編 MR用語解説集より抜粋、改変)

拡散強調画像：

組織の粘度や異方性構造により水分子が拡散する度合いが異なるが、拡散強調傾斜磁場(MPG:motion probing gradient)を使用してこれを強調した画像。悪性度が高い腫瘍では細胞密度が高くなるため、拡散が制限され、そうでない組織と比較して信号が相対的に上昇する。MPGの強さはb値で表される。腫瘍の検出には700-1,000sec/mm²の値が使用されることが多い。

FSBB(Flow-Sensitive Black Blood)撮像法：

拡散強調画像で使用するよりも強度の低い拡散強調傾斜磁場を使用することで、血流などの動いている構造の信号をより選択的に低下させ、血液を低信号(Black Blood)で描出させる撮像手法。

Time-SLIP(Time-Spatial Labeling Inversion Pulse)撮像法:

Inversion Pulseにより流入血液を高信号(White Blood)で描出したり、その背景となる信号を抑制することで描出対象の選択性・コントラストを向上させる撮像手法。

UML(Universal Markup Language):

オブジェクト指向のソフトウェア開発における、プログラム設計図の統一表記法。1997年にUMLが標準として認定された。Microsoft社などの大手企業が支持を表明している。(IT用語辞典より抜粋、改変)

〔分子プローブ関連〕

ユニットカップリング型多機能分子プローブ

これまでは単一分子として捉えられていたイメージングプローブに対し、「標的認識」「リンカー」「シグナル放出」の各ユニットの集合体という新概念を導入し、標的および撮像装置に応じて最適なユニットを選択することで、マルチモダリティ装置への対応を可能にした、非常に汎用性の高い分子イメージングプローブ。

標的認識ユニット

悪性腫瘍、動脈硬化等の疾患において、その悪性度と密接に関連する標的タンパク質を生体内で特異的・高感度に認識し、各種モダリティによる検出に必要な一定期間結合を維持しうるユニットを指す。標的タンパク質を抗原とする抗体や抗体フラグメントなどが挙げられる。

リンカーユニット

「標的認識ユニット」を、特異的 2 分子間相互作用に基づいて「シグナル放出ユニット」と結合させるためのつなぎの役目を果たすもの。具体例としては、ストレプトアビジン-ビオチン、相補的オリゴヌクレオチド配列、抗体-ハプテンなどが挙げられる。

シグナル放出ユニット

放射性核種 (^{18}F 、 ^{11}C 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In など)、造影原子 (Gd、Fe、F など)、蛍光分子 (希土類金属錯体、有機蛍光分子) の何れかまたは複数を構造中に有し、各種モダリティによる画像化を可能とするユニットのこと。撮像法としては、PET、SPECT、MRI、光イメージングなどがあげられる。

悪性腫瘍

腫瘍の中でも浸潤性に増殖し、転移するなど 悪性を示すもののことである。ヒトの正常細胞では、細胞数を一定に保つための制御機構が働いているが、悪性腫瘍では種々の遺伝的、環境的要因により細胞のDNAが損傷を受けることでそのコントロールが破綻し、細胞が浸潤性に異常に増殖する状態になる。

動脈硬化

動脈内膜における粥状 (アテローム性) の脂質沈着を特徴とする血管障害のこと。コレステロールを蓄積したマクロファージの集積により始まり、種々の生体応答反応を経てプラークの形成に至る。アテローム性プラークの破綻は血栓や栓塞の原因となり、血管支配領域への酸素や栄養素の供給遮断を引き起こす。

抗体

生体が抗原に曝露された際の免疫応答によって産生される糖タンパク質であり、免疫グロブリンとも称する。抗原-抗体反応により複合体を形成するが、この結合は非常に高い親和性・選択性を示す。そこで、これを利用して、抗体を分子プローブとして用いることで抗原の発現状況を特異的にイメージングする試みがなされている。

高分子ナノキャリアー

高分子、リポソーム、 dendrimer、ナノ微粒子などで構成される薬剤輸送のための入れ物。内部構造や表面に修飾を行うことで、位置選択性の付与や薬剤放出のタイミングなどを調節することが可能である。薬剤だけでなく、色素、核酸、ペプチドなど、様々な機能性分子を内包する。

PET分子プローブ

分子内に ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O などのポジトロン (陽電子) 放出核種を有しており、PET にて断層像を得ることを目的とした薬剤。投与後、生体を構成する物質との相互作用により標的組織に集積することで、様々な代謝や機能情報を抽出できる。

MRI分子プローブ

分子内にガドリニウム、鉄などの常磁性金属を有しており、体内の水や脂肪、その他の成分に含まれている水素原子と相互作用することで、核磁気共鳴信号から得られるMRI画像コントラストを増強させるために用いる薬剤。病変部位に分布する分子への指向性を付与することにより、疾患特異的な造影が可能となる。

I. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性

1.1 NEDOが関与することの意義

近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記す)の患者数は増加傾向にあり、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOLの向上と悪性腫瘍等の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が必要とされている。最も効果的な対策は、腫瘍等の発見と悪性度、進行度の診断をより早期に行うことである。例えば、現在の形態診断では悪性腫瘍組織がある程度の大きさに成長してからでなければ検出が困難であり、その頃には転移が始まっていることがあるため、治療効率向上や治療後の患者の生存率向上のボトルネックとなっている。このような事態を改善するためには、悪性腫瘍等の疾患に特有のタンパク質等分子の情報に基づいて病変が微小な段階、すなわち疾患の早期に検出することを可能にする画像診断機器の開発が必要である。

こうした状況に対して政府は、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」(平成14年12月)において、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であるとし、結果として2010年までに悪性腫瘍患者の5年生存率20ポイント改善、市場規模8.4兆円の医薬品・医療機器市場の創出が期待できるとしている。また、経済産業省は平成16年5月の「新産業創造戦略」の中で、健康福祉機器・サービスを新しい産業と雇用を創造する最も重要な戦略7分野のひとつと位置付け、政策面では「わが国の優れた材料・製造技術を活かした治療機器、バイオ・ゲノム研究の成果を応用した、悪性腫瘍や循環器疾患の早期診断等を行う診断機器など次世代の医療機器の開発・実用化に対して支援を行う」こととしている。

また、経済産業省と独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、NEDO技術開発機構)は「健康安心イノベーションプログラム」において、2010年におけるがん患者の5年生存率(治癒率)の20ポイント改善と、市場規模14兆円、雇用規模60万人の創出を政策目標としている。

他方、海外においては米国が医療機器産業を国策として育成すべき最重点産業分野のひとつと位置づけており、ヒトゲノム解読等のゲノム研究の成果として従来の診断機器では不可能であった、疾患に特異的なタンパク質分子の分布などを描出することのできる「分子イメージング技術」の開発を産官学挙げて進めようとしている。我が国においてもこうした新技術の市場として早急に開発を進めることが必要と捉えられている。

以上の内外情勢を踏まえて、本プロジェクトでは、良性/悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、疾患に特異的な標的分子の分布等を検出する分子プローブを利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的とする。

分子イメージング技術の開発ならび実用化を促進し、産学官の連携を強化し、新しい医療技術の開発とともに、医療産業分野における産業競争力を発展させるには、NEDOによる国家的研究開発体制と支援が不可欠である。

1.2 実施の効果(費用対効果)

「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」は、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であるとしている。今回開発するマンモ用近接撮像型PET装置と全身用DOI型PET-CT装置は、悪性腫瘍等の超早期診断を可能にするため、高齢化・生活習慣の変化に伴い、増加傾向にある悪性腫瘍患者の生存率の向上と悪性腫瘍の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するために有効である。このため、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」が目標とする、2010年までに悪性腫瘍患者の5年生存率を20ポイント改善する目標に大きく寄与する。また、世界有数の臨床研究拠点である京都大学との連携、DOI検出器などPET機器開発に優れた実績を有する放射線医学総合研究所との連携など、産官学を挙げて最先端の研究開発を行うことから、今後、大きな成長が期待されているPET市場において、国内市場(200億円/2010年の推定値)はもとより、米国市場(800億円/2010年の推定値)などの海外市場において、海外メーカーと十二分に競合することが可能になる。このことから、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」が目標とする医療機器の産業振興に貢献する。MR装置の高機能化によって、早期がんを始めとする悪性腫瘍の早期発見、再発に対するスクリーニングを比較的安価に安全におこなうことが容易となり、「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」の目標の一つである2010年におけるがん患者の5年生存率(治癒率)の20ポイント改善達成に大きく寄与する。

また経済面では、日本市場(400億円/年)の約4倍の規模を持つ米国市場(1500-1600億円/年)への輸出拡大による輸出額の増加、開発/製造に関する雇用の増加の面で同じく「バイオテクノロジー(BT)戦略大綱」のもう一方の目標達成にも貢献する。

2. 事業の背景・目的・位置付け

本プロジェクトでは、良性/悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、疾患に特異的な標的分子の分布等を検出する分子プローブを利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的とする。

上述のように海外においては米国が「分子イメージング技術」の開発を、創薬分野への適用に重きを置いて産官学挙げて進めようとしているが、本プロジェクトでは、悪性腫瘍等の超早期診断への適用のため、産官学が連携して、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分と分子プローブの開発等薬学・有機化学を用いた研究を並行して進めるので、実施する意義がある。

II. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

悪性腫瘍等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器および分子イメージング診断に関連する技術として、近接撮像型PET装置と高分解能PET-CTシステムのプロトタイプ、MRI(高機能化技術)、並びに、分子イメージング用分子プローブ製剤技術を開発する。

課題1: 近接撮像型PET装置の開発

- (i) 局所で1mm以下の悪性腫瘍を検出しうるPET装置の実現を目指して、空間分解能1mm以下のDOI検出器を用いた近接撮像型部位別PET装置のプロトタイプ(乳房用プロトタイプ)を開発する。

課題2: 高分解能PET-CTシステムの開発

- (ii) 3mm以下の悪性腫瘍を検出しうる全身用PET-CT装置の実現を目指して、感度15kcps/MBq以上(NEMA NU2-2001:視野中心)を維持しつつ、40cmΦ視野において空間分解能3mm以下の全身用DOI型PET装置と高性能マルチスライスCTから構成される全身用DOI型PET-CT装置のプロトタイプを開発する。

(DOI: depth of interaction、放射線吸収の深さ位置情報)

課題3: MRI(高機能化技術)の開発

- (iii) 高磁場MRI装置においては、悪性腫瘍の検出を目指して、3テスラMRI装置にて全身用DOI型PET-CT装置で得られる情報とは異なる情報、例えば組織における分子の拡散状態等の生体情報を1患者の検査時間30分以内で、FDG-PET検査と同等の躯幹部広領域(頭蓋底からソケイ部まで)を撮像可能なシーケンス及び多チャンネルフェーズドアレイコイルを開発する。

課題4: 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発

- (iv) 分子プローブ技術については、機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの基盤技術を確立し、以下を達成する。
 - a) 悪性腫瘍に有効な「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」に適する標的認識ユニットを複数合成して、インビトロ評価系及び動物実験系による有効性評価、更に基本的安全性評価を行う。
 - b) 「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を作製するために、PET、MRIに適する放射性核種、常磁性体等を用いたシグナルユニットを合成して、インビトロ評価系及び動物実験により有効性評価を行う。
 - c) 標的認識ユニットとシグナルユニットとの適切な組合せを検討・選択して、各ユニットの集合体としての「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を設計・合成し、インビトロ評価系及び動物実験により、その有効性評価を行う。
 - d) 前述のc)の成果から作製された「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」について、実用化のための基盤となる安全性評価を行う。
 - e) PET分子プローブの小型自動合成装置(マイクロリアクター)の実現を目指し、特定の分子プローブを対象にマイクロリアクターを組み込んだプロトタイプを開発する。

2. 事業の計画内容

2.1 研究開発の内容

(1) 近接撮像型 PET 装置の開発(課題1)

(a) 近接撮像型部位別 PET 装置(乳房用プロトタイプ)の開発

(島津製作所、放射線医学総合研究所、東京大学、京都大学)

被写体への検出器の近接配置により立体角(SN比)の飛躍的な増大を実現するとともに、従来大きな問題となっていた近接配置による解像度の劣化を克服した超高解像度3次元(DOI)放射線検出器(微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした放射線検出器、以下 DOI 検出器)を実用化開発する。

また、転移頻度が高く、転移がんの早期診断が特に必要とされる乳がんを第一の対象とし、DOI 検出器と検出器の3次元化に伴う膨大なデータ量に対応したデータ処理システム(高集積放射線パルス分離計測回路、インテリジェントデータ収集システムなど)を採用し、高 S/N な3次元画像再構成機構を備えた乳房用近接撮像型 PET プロトタイプ装置(以下、マンモ用 PET 装置)を開発する。

研究開発項目と分担:

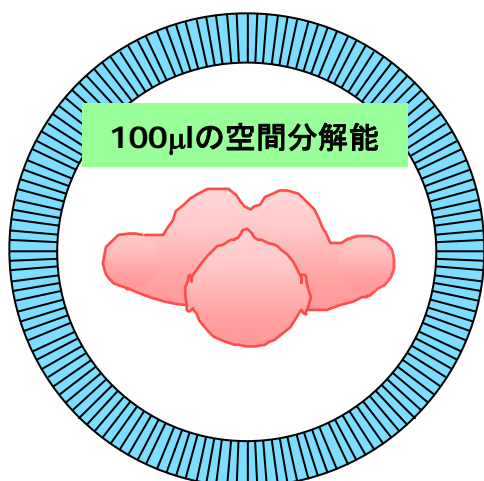
- (a-1) 3次元検出器モジュールの開発 (島津製作所、放射線医学総合研究所)
- (a-2) 3次元検出器用データ収集回路の開発 (島津製作所、東京大学)
- (a-3) マンモ用PET装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発 (島津製作所、放射線医学総合研究所)
- (a-4) マンモ用PET装置のトータルシステムの開発 (島津製作所、京都大学)

各研究開発項目の内容は以下の通りである。

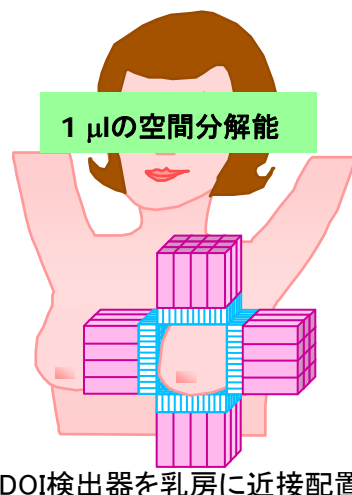
(a-1) 3次元検出器モジュールの開発

超高解像度の検出器を乳房に近接配置したマンモ用の PET 装置は、従来型の全身用 PET 装置と比較して、感度と空間分解能が大幅に向上する(図1)。これを実現するために、実効原子番号が大きく、発光量の多いシンチレータ(LYSO、LGSO など)を採用し、4層以上の DOI 検出器を開発する。DOI 検出器の深さ方向の位置検出方法(放射線が吸収されたシンチレータ層の同定方法)は主に光分配方式を採用する(図2)。具体的には、断面が 1.4mm×1.4mm 程度のサイズの微細なシンチレータ結晶数千個を立体的に配列して、深さ方向に 4 層以上の構造を有するブロックを構成し、このシンチレータ・ブロックを位置検出型光電子増倍管(以下 PS-PMT)と光学的に結合して、検出器モジュールを構成する。高い検出器固有空間分解能を達成するために検出器構造の光学的な最適化を図り、検出器モジュールの試作・評価を行う。また、シンチレータ・ブロックの高精度化と低コスト化を達成するために検出器組立技術を確立する。検出器モジュールの最適化設計および評価については、放射線医学総合研究所と共同で研究開発を行う。

従来型全身用 PET 装置



マンモ用 PET 装置



超高感度と高解像度を両立

図1. マンモ用PET装置の例

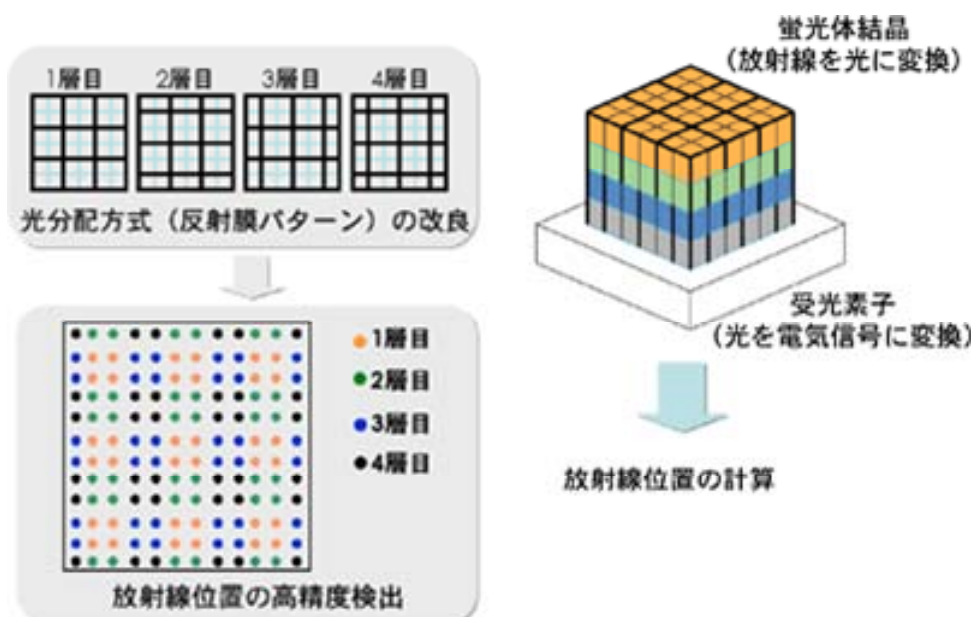


図2. 3次元放射線検出器の高精度化の原理（光分配方式の4層DOI検出器）

(a-2) 3次元検出器用データ収集回路の開発

3次元検出器モジュールから放射線吸収事象毎に出力されるパルス信号をリアルタイムで処理し、エネルギー波高弁別、位置演算と放射線が入射したシンチレータの同定、同時計数などを行うデータ収集回路を開発する。多数の3次元検出器から出力される膨大な量の信号を高速に収集、処理する必要があるため、専用の高集積パルス信号処理回路の ASIC を設計・試作し、搭載する。また、各 ASIC から出力される信号を FPGA 等を用いてデジタル処理するため、FPGA のファームウェアの設計・製作を行う。一部の ASIC の設計・試作については、東京大学と共同で研究開発を行う。

(ASIC: application specific integrated circuit、特定用途向け集積回路)

(FPGA: field programmable gate array)

(a-3) マンモ用 PET 装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発

マンモ用 PET 装置のデータ収集ソフトウェア、画像再構成ソフトウェアおよび各種の補正・校正ソフトウェアを開発する。多数の3次元検出器に関する膨大な量のデータを高速に収集、処理する必要があるため、主にリストモードデータ方式を採用する。また、膨大な量のデータを処理して高い S/N 比の画像を得るために、高速の逐次近似型画像再構成技術を開発する。逐次近似型画像再構成ソフトウェアについては、放射線医学総合研究所と共同で研究開発を行う。

(a-4) マンモ用 PET 装置のトータルシステムの開発

マンモ用 PET 装置全体の概念設計、システム設計を行い、装置本体の機械設計、電気設計および試作を行う。多数の検出器モジュールを装置本体に組み込み、データ収集処理部(データ収集回路、データ処理装置およびデータ収集処理ソフトウェアなどから構成される)と接続・調整を行い、システム全体での性能等の総合評価および改良を行う。マンモ用 PET 装置の総合評価については、京都大学と協議して評価項目および評価方法を確定する。

研究 開発項目	平成18年度				平成19年度				平成20年度				平成21年度			
	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期
(a) 近接撮像型部位別PET装置(乳房用プロトタイプ)の開発																
(a-1) 3次元検出器モジュールの開発 (島津、放医研)																
3次元検出器モジュール		1次試作	評価		2次試作	評価			量産・評価	改良設計・試作			量産・評価(2次試作用)			
3次元検出器組立治具		設計・1次試作			改良設計・2次試作				改良							
3次元検出器単体評価用ボックス及び 3次元検出器1ヘア実験用システム		設計	製作													
検出器ブロック製作システム、3次元検出器 評価用システム及びパルス信号処理実験用シ ステム		購入・組立・調整							追加購入・組立・調整							
(a-2) 3次元検出器用データ収集回路の開発 (島津、東大)																
データ収集回路(ASIC以外、及び全体)		設計				1次試作	調整・評	調整・評価		改良設計	2次試作	改良・評価	追加試作			
ASIC及び実験回路基板		設計・1次試作・評価			改良設計・2次試作・評価				改良設計・試作・評価					量産用試作・評価		
(a-3) マンモ用PET装置のデータ収集処理ソ フトウェアの開発(島津、放医研)																
データ収集、画像再構成及び補正・校正 ソフトウェア		設計・製作							デバッグ・改良・機能追加							
(a-4) マンモ用PET装置のトータルシステムの 開発 (島津、京大)																
マンモ用PET装置のシステム全体		概念設計・システム設計			装置本体の設計				装置本体の試作(1次調整・評				総合調整・総合評価		まとめ	
														装置本体の2次調整・評価		

近接撮像型PET装置の開発の開発日程

(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)

(b) 高分解能 PET-CT システムの開発

(島津製作所、放射線医学総合研究所、京都大学)

高感度と低コストを維持しつつ、高分解能を実現するために、DOI 検出器を用いた高分解能全身用 DOI 型 PET 装置、及び時間差情報(TOF)を利用した画像再構成技術を開発する。また、マルチモダリティ装置として、前記の高分解能全身用 DOI 型 PET と高性能マルチスライス CT を融合した DOI 型次世代マルチスライス PET-CT 装置を開発する。

(TOF: time of flight、放射線の飛行時間情報、飛行時間法)

研究開発項目と分担:

- (b-1) 2層DOI検出器モジュールの開発 (島津製作所)
- (b-2) 2層DOI検出器用データ収集回路の開発 (島津製作所)
- (b-3) 全身用DOI型PET装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発 (島津製作所)
- (b-4) 全身用DOI型PET装置のトータルシステムの開発 (島津製作所、京都大学)
- (b-5) TOF情報を利用した画像再構成技術の開発(島津製作所、放射線医学総合研究所)
- (b-6) DOI型マルチスライスPET-CT装置のトータルシステムの開発(島津製作所、京都大学)
- (b-7) PET と CT との画像融合技術の開発 (京都大学、島津製作所)

各研究項目の内容は以下の通りである。

(b-1) 2 層 DOI 検出器モジュールの開発

全身用 PET 装置には多数の検出器がリング状に配置されている(図3)。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などのポジトロン(陽電子)放出核種から放出されるポジトロンが消滅する時に、511keV のエネルギーの 1 対のガンマ線が発生する。この 1 対のガンマ線を 2 個の検出器で同時に検出した時だけ計数を行い、1 事象毎に位置を計算することによって、ポジトロン放出核種の分布を画像化する。PET 装置の再構成画像の解像度は、一般に視野の中心部で最も高く、中心から離れるほど低下する。これは視野周辺部から放出されるガンマ線が検出器に斜めに入射した時、検出器の浅い位置で吸収されたか深い位置で吸収されたかによって円周方向の検出位置が異なることに起因している。検出器の深さ位置情報を検出することにより、周辺部でも同時計数の検出素子対間を結ぶ線(LOR)を高い精度で求めることが可能となる。

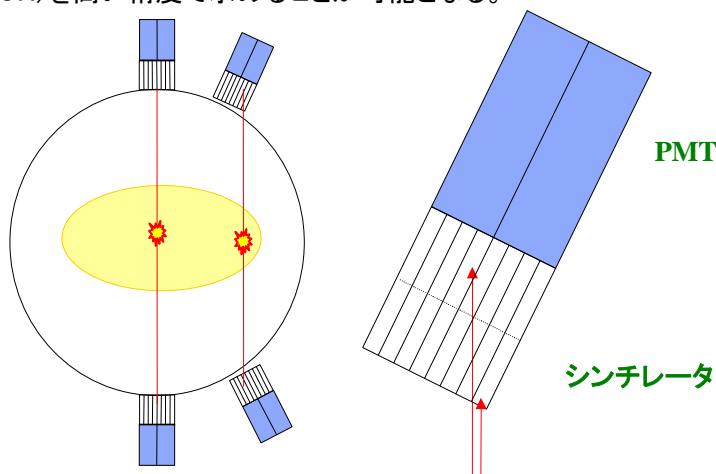


図3. 全身用PET装置の検出器

視野周辺部の解像度の大幅な向上を実現するために、全身用 PET 装置は 2 層の DOI 検出器を採用し、深さ方向の位置検出方法は、全身用としてコストパフォーマンスに優れた波形弁別方式を用いる。波形弁別方式は、蛍光減衰時間が異なる 2 種類のシンチレータ(GSO、GSOZ、LYSO、LGSO など)を組み合わせ、DOI 検出器の深さ方向の位置を検出するもので(図4)、具体的には、断面が 2.4mm×5.0mm 程度のサイズのシンチレータ結晶数百個を配列して深さ方向に 2 層の構造を有するブロックを構成し、このシンチレータ・ブロックを複数の光電子増倍管(以下 PMT)素子と光学的に結合して、検出器モジュールを構成する。検出器構造の最適化を図り、検出器モジュールの試作・評価を行う。また、シンチレータ・ブロックの高精度化と低コ

スト化を達成するために量産用検出器組立技術を確立する。

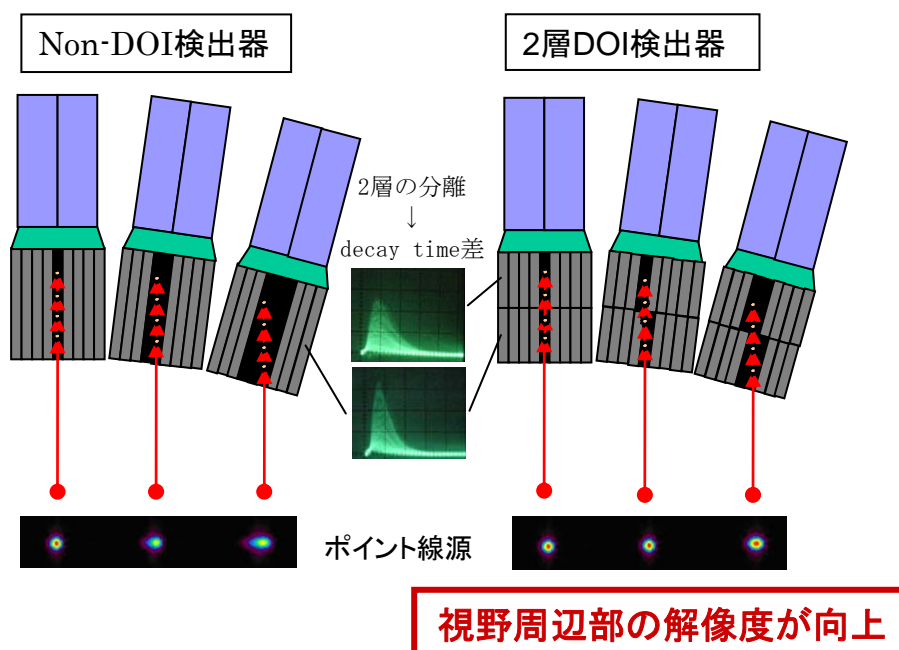


図4. 2層DOI検出器

(b-2) 2層 DOI 検出器用データ収集回路の開発

2層 DOI 検出器モジュールから放射線吸収事象毎に出力されるパルス信号をリアルタイムで処理し、エネルギー波高弁別、位置演算と放射線が入射したシンチレータの同定、同時計数などを行うデータ収集回路を開発する。深さ方向の位置検出(2層間の識別)を行うための波形弁別機能を追加すると共に、各層毎の検出器の補正機能を組み込む。

(b-3) 全身用 DOI 型 PET 装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発

全身用 DOI 型 PET 装置の画像再構成ソフトウェアおよび各種の補正・校正ソフトウェアを開発する。検出器の2層化に伴って増大したデータを高速に処理して高い S/N 比の画像を得るために、サイノグラムデータを用いた逐次近似型画像再構成ソフトウェアの高速化を図る。

(b-4) 全身用 DOI 型 PET 装置のトータルシステムの開発

全身用 DOI 型 PET 装置の装置本体(ガントリ等)の機械設計、電気設計および試作を行う。多数の検出器モジュールを装置本体に組み込み、データ収集処理部(データ収集回路、データ処理装置およびデータ収集処理ソフトウェアなどから構成される)と接続・調整を行い、システム全体での性能評価および改良を行う。全身用 DOI 型 PET 装置の性能評価については、京都大学と協議して評価項目および評価方法を確定する。

(b-5) TOF 情報を利用した画像再構成技術の開発

通常の PET 装置では、同時計数の検出素子対間を結ぶ線(LOR)上にポジトロン放出核種が存在することを前提に画像を再構成している。TOF 法は、計測した2個の検出器でのガンマ線の到達時間の差からポジトロン核種の位置を絞り込む技術で、時間分解能 600 ピコ秒であれば、9cm の範囲に絞り込むことが可能になり、被写体が大きい場合に S/N 比が大幅に向上する。

TOF-PET 用の検出器、データ収集回路および画像再構成ソフトウェアに関する基礎研究を行う。基礎研究成果を基に、TOF-PET 用の検出器、データ収集回路等の設計・試作および TOF-PET 用画像再構成ソフトウェアの開発を行い、検証システム本体に組み込んで、TOF-PET 画像を評価する。DOI 検出器を用いた TOF-PET については、放射線医学総合研究所と共同で研究を行う。

(b-6) DOI 型マルチスライス PET-CT 装置のトータルシステムの開発

東芝メディカルシステムズ社製のマルチスライス CT 装置を購入し、全身用 DOI 型 PET 装置と接続・調整を行い、システム全体での性能等の総合評価および改良を行う。この接続を可能にするために、CT 装置の接続関連部品の設計および製作を行う。また、システム全体で動作するための PET-CT 装置用データ収集・制御ソフトウェアを開発する。DOI 型マルチスライス PET-CT 装置の総合評価については、京都大学と協議して評価項目および評価方法を確定し、島津製作所にて評価を実施する。

(b-7) PET と CT との画像融合技術の開発(京都大学、島津製作所)

動態ファントムを用いて PET および 4D-CT の撮像を行い、擬似的な 4D- PET および 4D-CT の取得を試みる。取得したデータを用いて、異種モダリティ画像融合かつ非剛体変形による画像融合技術の開発を行う。

研究 開発項目	予定 年月	平成18年度				平成19年度				平成20年度				平成21年度			
		第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期
(b) 高分解能PET-CT装置の開発																	
(b-1) 2層DOI検出器モジュールの開発(島津)																	
2層DOI検出器モジュール			1次試作・評価				2次試作・評価										
2層DOI検出器組立治具			設計・1次試作				2次試作										
2層DOI検出器単体評価用システム及び 検出器汎用実験用ボックス			設計・製作														
(b-2) 2層DOI検出器用データ収集回路の開発 (島津)				設計			試作・評価・改良				改良設計・試作・評価				追加改良設計・試作・評価		
(b-3) 全身用DOI型PET装置のデータ収集処理 ソフトウェアの開発(島津)				設計・製作							改良				追加改良・評価		
(b-4) 全身用DOI型PET装置のトータルシステム の開発(島津、京大)																	
2層DOI検出器の再構成画像の基礎評価			1次試作機の製調整・評				2次試作機の製作		調整・評価								
全身用DOI型PET装置のシステム全体							装置本体(3次試作機)の設計				3次試作機の製		総合調整・総合評		追加改良・評価		
(b-5) TOF情報を利用した画像再構成技術の 開発(島津、放医研)																	
TOF-PET用検出器			基礎研究								設計		試作・評価		追加試作・評価		
TOF-PET用データ収集回路			基礎研究								設計		試作・評価		改良		
TOF-PET用画像再構成ソフトウェア			基礎研究								設計・製作				改良・評価		
TOF-PET検証システム											システム本体の設計		試作		調整・評価		
(b-6) DOI型マルチスライスPET-CT装置のトータル システムの開発(島津、京大)																	
CT装置の接続関連部品							設計・製作				製作						
PET-CT用データ収集・制御ソフトウェア			設計・製作								改良						
PET-CT装置のシステム全体											CT装置購入調整試作機と結合				総合調整・総合評価・		まとめ
(b-7) PETとCTとの画像融合技術の開発(京 大、島津)																	
動きの補正法の開発																	
PET/CT画像融合法の開発・評価																	

高分解能PET-CTシステムの開発の開発日程

(3)MRI(高機能化技術)の開発(課題3)

(c)MRIの高機能化に関する研究開発

(東芝メディカルシステムズ、京都大学)

高磁場 MRI 装置の高い SN 特性を活かして早期がんを3次元的に短時間で撮像する技術、ならびに末梢血流・代謝異常部位等を高分解能に撮像する技術を開発する。

研究開発項目と分担:

- (c-1) 軀幹部拡散強調画像を広領域・高速に撮像する技術の開発
(東芝メディカルシステムズ、京都大学)
- (c-2) 末梢血流・代謝異常部位を高分解能に撮像する技術の開発
(東芝メディカルシステムズ、京都大学)
- (c-3) MR画像間レジストレーション技術の開発(MR画像間の画像融合)
(東芝メディカルシステムズ、京都大学)

各研究項目の内容は以下の通りである。

(c-1) 軀幹部拡散強調画像を広領域・高速に撮像する技術の開発

- (c-1-1) 受信系多チャンネルフェーズドアレイコイルの開発
高速撮像を実現するために、受信系多チャンネルフェーズドアレイコイルを開発する。
- (c-1-2) 軀幹部拡散強調画像撮像用パルスシーケンスの開発
組織における水分子の拡散状態に関する生体情報を軀幹部の広領域を対象として 30 分で高速に収集しうる軀幹部拡散強調画像撮像用パルスシーケンスの開発を行う。
- (c-1-3) 総合性能評価
京都大学にて、1.5T MR 装置と3T MR 装置間の比較をおこない、総合した性能評価をおこなう。
- (c-1-4) 新パルスシーケンス開発環境(NSDE)の開発
工学部と連携してパルスシーケンス開発を進めるため、新パルスシーケンス開発環境(NSDE)を開発する。

多チャンネルフェーズドアレイコイルにより広領域を高 SNR に撮像することを可能とするとともに、そのアレイコイルに最適のパルスシーケンスを開発して高速な撮像を可能とするために、軀幹部用の広領域多チャンネルフェーズドアレイコイル(16チャンネル以上)を、開発する。平成18年度には、1.5T用を、平成20年度にはSN比向上のために3.0T用のフェーズドアレイコイルを開発する。これに並行して工科系の開発者にも容易にパルスシーケンスの開発が実施しうるように、パルスシーケンス開発用ソフトウェアを開発し、この開発環境にて、軀幹部の広領域撮像に最適化したパルスシーケンスを、平成19年度には1.5T用を、平成20年度には3.0T用を開発する。これらの撮像技術に関する性能を、平成19-20年度に1.5T用の技術の評価し、その評価結果を踏まえて、平成21年度に3.0T用の撮像技術の評価する。

パルスシーケンス開発環境は、ワークステーションを利用して、高周波パルス(90°、180°及び任意励起角)の印加タイミング、傾斜磁場強度及び印加タイミング及びMR信号のサンプリングタイミング及びサンプリングピッチを研究者が編集でき、その条件を装置側のハードウェア上の制限を自動的にチェックする機能を持つ環境であり、以下の点で今回のPJにおけるキーテクノロジーの一つでもある。今回のPJではそのソフトウェアを開発する。本環境を臨床・工学が集う学際領域に構築することで、以下のメリットが生じる。

- ・撮像シーケンスの最適化を研究の場で即時に行える。
- ・新しい撮像シーケンスの試行が容易に実現できる。
- ・各パラメータの変更による影響を臨床ドクター立会いの場で検証でき、各パラメータが臨床上の疾病の分子・細胞動態(腫瘍微小環境など)の一体何に対応しているのかの確認・発見が容易になるため、新たな撮像シーケンス・臨床価値の創造が容易になる。
- ・NEDO 研究終了後も、京大分子イメージング拠点にて継続的に、更に新しい臨床価値を作るためのプラットフォームとして利用可能である。

このパルスシーケンス開発環境を利用して臨床診断に有用なパルスシーケンスを開発するための基盤・

ベースとなる独自技術として、東芝メディカルシステムズ(株)は非造影 MRA、全身拡散強調画像撮影のための基本シーケンス・独自技術を有する。(MRI パルスシーケンスは MRI を持つ画像診断装置メーカーにとって重要なノウハウに当たる技術であり、それにより各社診断能や画像の特性が変わってくる。このため、シーケンスの詳細やキーとなる部分に関しては他社に真似されることを避けるため各社とも非公開である)

非造影での血管情報、腫瘍細胞周辺の拡散情報は、近年がん関連の学会等で「がんの早期診断」に繋がる「腫瘍内微小環境」を反映することから AACR(北米がん学会:世界最大のがん学会)でもトピックの一つとなっている。即ち、図5において、MRA は腫瘍血管新生やがんの悪性度や進展等に特異性の高い血管構築の不均一性を微小循環機能の面から早期に捉えることが可能な重要技術である。また、水の拡散情報(Diffusion)は細胞外マトリックスや液性因子に関連した、細胞内外の水分子の拡散流動性を高感度で検出することを可能にする重要技術である。このことから、本邦でも本領域の精緻な診断に最も近い MRI 診断技術の強化が必要であると考えらる。

本 MRI シーケンス開発では、シーケンス開発環境を利用して、東芝メディカルシステムズ(株)の有する非造影 MRA 及び拡散強調画像撮像シーケンスをベースに、各シーケンスを構成するパラメータと性能評価を京都大学にて行い、臨床診断に最適なシーケンスの開発を行う。

腫瘍微小環境に関連する様々な因子

MRIによる腫瘍微小環境の映像化

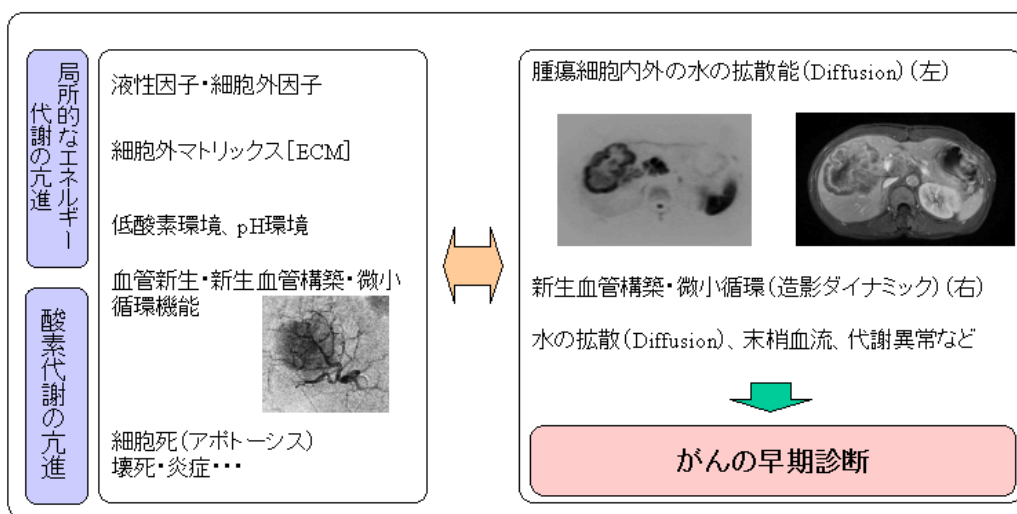


図5 がん診断・治療における腫瘍微小環境の重要性

3次元高速パラレルイメージング用マルチアレイコイルの開発

東芝メディカルシステムズ(株)は、15 年ほど前から米国の共同先とアレイコイルによる高速撮像に関する先駆的研究を始めている。近年コイル数を増やしたマルチアレイコイルによる2次元高速撮像法が普及しているが、さらにコイル数を増やし、3次元撮像をおこなうには以下のような問題点が発生する。

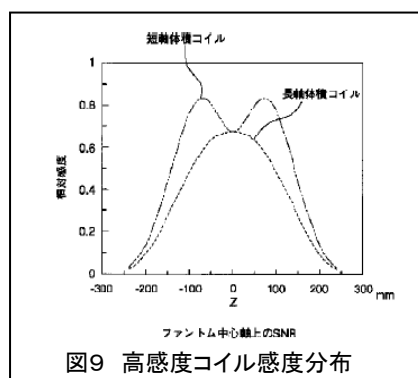
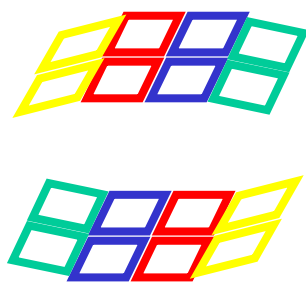
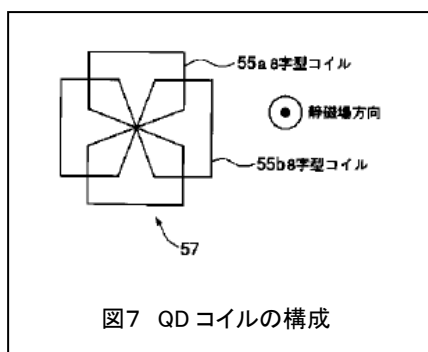
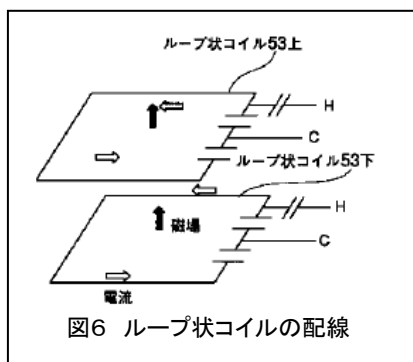
一般に複数の高周波コイルを近接して配置するとコイル同士がカップリングし、互いに発生する高周波磁場を打ち消す方向に高周波電流を打ち消す高周波電流が流れるモードと、互いに同じ方向に高周波電流を発生し強めあうように流れるモードの 2 種類が生じる。前者の場合は、互いが発生する高周波磁場が打ち消されるため、被験者からの信号感度は低下するが、後者の場合は高周波磁場の打消しは発生せず感度低下は発生しない。従って、仮にカップリングが発生しても後者のモードが選択できるように信号ケーブル及びコイルの配置を工夫するコイル設計及び製造技術によって被検体からの MR 信号感度の低下を防ぐことができる。図6のように被検体をはさむ上部ループ状コイルと下部ループ状コイルを配線する。両者の信号ケーブルのアース側に接続する C 側とそうでない H 側を一致させることによって、検出する MR 信号の位相を合わせると、高周波電流の向きと同じとなり、カップリングによる感度低下を防ぐことができる。通常市販されているアレイコイルの元素は図6のようにループ状であるが、本研究開発では一つ一つのコイルの感度を向上させるため、図7のようにコイルの形状を8字型の2つのコイルで一つのコイル元素を構成する。このようにすると一つ一つの元素が QD 型となり、通常のループコイルに対して約 1.4 倍の SN 比の向上が計れる。これらのコイルを上下に8元素(2 x 4)構成したものを図8に示す。これらのマルチコイルの感度分布を同じ概観形状の単一 QD コイルと計算してみると図9に示すように、単一コイル(長軸体積コイル)よりも高い結果が得られている(短軸体積コイル)。

次に高速収集については、2次元パラレルイメージングの場合は、エンコード方向のコイル数によって高速化の最大倍率が決まる。本研究開発にて開発を計画している図8のマルチアレイコイルは、上下8元素

(計16エレメント)となっているので、エンコード方向を体軸方向もしくは上下方向に設定すると2エレメントとなるので最大 2 倍の高速化が達成でき、エンコード方向を横方向にとると4エレメントとなるので最大4倍の高速化となる。一方3次元パラレルイメージングでは、エンコード方向を2方向に設定して撮像する。このコイル構成はエンコード方向の設定によって、最大 $2 \times 4 = 8$ 倍から $2 \times 2 = 4$ 倍の高速化が達成できる3次元撮像に適した構成をとっている。設定によって、最大 $2 \times 4 = 8$ 倍から $2 \times 2 = 4$ 倍の高速化が達成できる3次元撮像に適した構成をとっている。

高速化の倍率が上がることによる信号 SN 比の低下は、上記の QD コイル化と高磁場化(1.5T⇒3.0T)に補う。

本研究開発では、16 エレメント以上の高感度マルチアレイコイルを開発し、3次元パラレルイメージング法と組み合わせて最大8倍の高速撮像を実現し、MRI の高機能化を計る。



MRI の他の分子イメージングモダリティに対して最も優れている点の1つに、その非侵襲性、被曝等の影響が無いことが挙げられる。分子イメージング技術の大きな目標の1つとして「疾病の超早期診断」が挙げられるが、特に超早期の段階での診断・スクリーニング・健診においては、対象は健康人であり、不要な被曝や薬剤投与は極力避けることが望ましい。将来の超早期診断は、この様な MRI による低侵襲の早期診断手法による診断と、そこで抽出された対象の診断が MRI や他の CT 等のモダリティだけでは確定診断が付かない場合に、更にそれらの情報に詳細かつ高感度の情報を付加し、診断確度を上げるための分子プローブ併用による MRI 及び PET/PET-CT による診断を行うという「複合診断」の方向に進むと予想される。この低侵襲の MRI 疾病スクリーニングをルーチンの健診として普及させ、将来の産業基盤の形成・活性化を図るためには MRI の撮像領域の広範囲化・全身化と、現実の健診等でのスループットを考慮した撮像時間の大幅な短縮(高速化)が非常に重要なキー技術となってくる。この広範囲の撮像をカバーし、かつ、高速な検索を可能にするためのキーテクノロジーの1つが「マルチコイルによる3次元パラレルイメージング」技術であり、この技術と、各 RF コイルをスイッチングしながら最高のパフォーマンスを実現する撮像シーケンス最適化により、広範囲・短時間での非侵襲 MRI 分子イメージングを実現する。このために、本研究開発では更に 16CH 以上の多チャンネル化による広範囲のがん等の疾患を短時間で高精細に検索可能な診断技術を実現することを目標とする。

この実現に対して、東芝メディカルシステムズ(株)は 8CH マルチコイルにて培った独自のマルチコイル設計/製造技術を有しており、本設計・製造技術を応用して多チャンネル RF コイルを開発すると共に、多チャンネルコイルに最適化することで、更なる高速化・高分解能化を図る。

(c-2)末梢血流・代謝異常部位を高分解能に撮像する技術の開発

末梢血流・代謝異常部位を高分解能に撮像するため、診断目的・対象部位に特化したフェーズドアレイコイルを開発する。平成 18-19 年度には 1.5T 用を開発し、これに並行して最適化した撮像用パルスシーケンスを開発して、この撮像技術に関する性能評価を行う。

(c-3) MR 画像間レジストレーション技術の開発(MR 画像間の画像融合)

MRI 画像は、画像作成に磁場を使っている。静磁場の均一性、傾斜磁場の線形性は完全ではないので理想的な磁場分布との差分が画像歪となる。また高周波磁場の強度及び感度の分布は、画像上で感度分布となって現れる。MRI の拡散強調画像と T1,T2 強調画像では信号収集時の傾斜磁場強度が大きく違うため、MRI 画像間の画像融合を図るためにはまず拡散強調画像の画像歪を補正する必要がある。これらの磁場分布は、設計時にほぼ知られているのでそれらの基本データをシステムにデータとして記憶させておき、さらにファントムを使った実際の画像データとの対応させた歪データを使って、MR 画像の幾何学的歪の補正をおこない、既存のソフトウェアを利用してファントム画像にて画像融合を試行する。さらに拡散強調画像に残存する歪みを補正することで構造画像(PET での CT に相当)である T2 強調像とのより正確なレジストレーションをおこなうための技術開発を行う。

研究開発項目	平成18年度				平成19年度				平成20年度				平成21年度			
	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期
(C) MR(高機能化)の開発																
(c-1) 脳幹部拡散強調画像を高速 広領域に撮像する技術の開発 (東芝、京大)																
(c-1-1) 受信系多チャンネルフェーズ ドアレイコイルの開発			1.5T用			1.5T局所用				3T用					評価・改良	
(c-1-2) パルスシーケンス開発環境 の開発と脳幹部拡散強調画像 撮像用パルスシーケンスの開発		基本開発				操作性を中心とした改良				工学部にてパルスシーケンス開発						
(c-1-3) 総合評価						1.5Tでの評価				3Tでの評価					総合評価	
(c-1-4) 拡散強調のメカニズム の研究										工学部での検討					評価	
(c-2)末梢血流・代謝異常部位を高分 解能で撮像する技術の開発 (東芝、京大) 診断目的・対象部位に特化した フェーズドアレイコイルの開発 パルスシーケンスの開発 性能評価						1.5T用										
(c-3) MR画像間レジストレーション 技術の開発 (東芝、京大)																
						既存技術での検討				新手法の開発					性能評価・改良	

MRI(高機能化技術)の開発の開発日程

(4)分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)

(e)分子プローブ設計・製剤技術の開発

(京都大学、東北大学、日本メジフィジックス、医療福祉機器研究所)

近接撮像型 PET 装置、高分解能 PET-CT、MRI システムによる悪性腫瘍等の分子イメージングのために、疾患の原因となる生体分子を標的とした新マルチモダリティ装置に対応した汎用型多機能分子イメージングプローブの実用化技術を開発する。

より具体的にはこれまでは単一分子として捉えられていたイメージングプローブに対し、図 10、図 12 に示すように、標的認識ユニット、リンカーユニット、シグナル放出ユニットの各ユニットの集合体という新概念を導入し、標的および撮像装置に応じて最適なユニットを選択する「機能ユニットカップリング型多機能分子プローブ」の開発を行う。

そのため、研究期間内に以下の目標を達成する。

- ・腫瘍に発現する膜結合型マトリクス分解酵素(MT1-MMP)、脳および心筋梗塞に関連する血管障害に関与する酸化 LDL 受容体(LOX)をイメージングのモデル標的として、相補的オリゴヌクレオチド配列や抗体-ハプテンなどの結合を利用するリンカーユニット、¹⁸F を主とする PET 用シグナル放出ユニット、 dendリマーやリポソームなどのナノ材料を用いる MRI 用シグナル放出ユニットを作成し、リンカーユニットとシグナル放出ユニットの組み合わせを最適化することにより、PET および MRI に適応可能な分子イメージングプローブを開発する(図 12)。また、標識化合物の合成に関しては、反応効率に優れるマイクロリアクターを用いた PET 分子プローブ合成法とそれを用いるマイクロ自動合成装置(ナノデバイス)を開発する(図 11)。
- ・本プローブ作成法をさらに数種の標的分子に応用し、本法の汎用性を検証する。

京都大学でデザイン・合成された新規分子プローブの候補化合物群に対して薬効評価および安全性評価を行い、有用な新規分子プローブの絞り込みを行う作業を日本メジフィジックスにて実施する。まず、有効な薬効評価系を確立することを目指す。具体的には、インビトロにおけるアッセイ系の確立、細胞実験系の確立、有用な疾患モデル動物の探索および確立、動物用 PET イメージング装置および MRI 装置を用いた疾患モデル動物のイメージング条件・方法の確立などについて検討を行う。

薬効評価系が確立されたら、その系を用いて京都大学にてデザイン・合成された新規分子プローブを評価し、実用化可能なものか判断を行う。また、安全性については、げっ歯類を用いた急性毒性試験などの探索毒性試験を行い、ヒトに投与可能なものかについて最低限の評価を行う。

京都大学で開発された分子プローブの中で、PET 用プローブに関しては、日本メジフィジックスが企業化の検討を行う。MRI 用プローブならびにプローブの自動合成装置などの実用化については中間評価段階などの研究成果と見合せて、京都大学と協力して医療福祉機器研究所が中心に実用化可能な企業を調査し、参加提案を行う。

研究開発項目と分担：

- | | |
|-------------------------|----------------------------------|
| (e-1)標的認識ユニットの開発 | (京都大学、日本メジフィジックス、医療福祉機器研究所) |
| (e-2)リンカーユニットの開発 | (京都大学、日本メジフィジックス、医療福祉機器研究所) |
| (e-3)シグナル放出ユニットの開発 | (京都大学、東北大学、日本メジフィジックス、医療福祉機器研究所) |
| (e-4)ユニット型分子プローブ作製技術の確立 | (京都大学、日本メジフィジックス) |
| (e-5)薬効評価系の確立 | (日本メジフィジックス、京都大学) |
| (e-6)薬効の評価 | (日本メジフィジックス、京都大学) |
| (e-7)安全性の評価 | (日本メジフィジックス、京都大学) |

各研究開発項目の内容は以下の通りである。

(e-1)標的認識ユニットの開発

悪性腫瘍・脳疾患・循環器疾患における遺伝子の解析データに基づく新規バイオマーカーの抽出、新規バイオマーカータンパク質に対する抗体、フラグメントあるいは低分子結合化合物の作製を行う。PET プローブ関係は京大、日本メジフィジックス、MRI 関係は京大、医療福祉機器研究所が行う。

(e-2)リンカーユニットの開発

特異的2分子間相互作用(アビジン-ビオチン、抗体-ハプテン、相補的オリゴヌクレオチドなど)に基づく、効率的 DDS の開発、数種のモデルタンパク質(マトリクス分解酵素(MMP)、酸化 LDL 受容体など)に対する抗体を用いた DDS の最適化に関する検討を行う。

PET プローブ関係は京大、日本メジフィジックス、MRI 関係は京大、医療福祉機器研究所が行う。

(e-3)シグナル放出ユニットの開発

高分子ナノキャリア(dendリマー、リポソームなど)に関する材料技術の確立と、それを用いた高感度化への応用、汎用性の高い効率的標識法の確立、反応効率に優れるマイクロリアクターを用いた PET 分子プローブ合成法の確立とマイクロ自動合成装置(ナノデバイス)の開発を行う。

PET プローブ関係は京大、日本メジフィジックス、MRI、自動合成装置関係は京大、医療福祉機器研究所が行う。自動合成装置に関しては平成 20 年度から東北大学が研究参画する。

(e-4)ユニット型分子プローブ作成技術の確立

(e-1)～(e-3)の評価後、必要に応じて各ユニットの最適化を行い、最終目標である機能的融合画像の可能性を検討するとともに、標的および PET、MRI、CT など多様なイメージングモダリティに応じて適切なユニットを選択することで、マルチモダリティ装置に対応可能な汎用性の高い機能性ユニットカップリング型多機能分子イメージングプローブを開発する。

(e-5)薬効評価系の確立

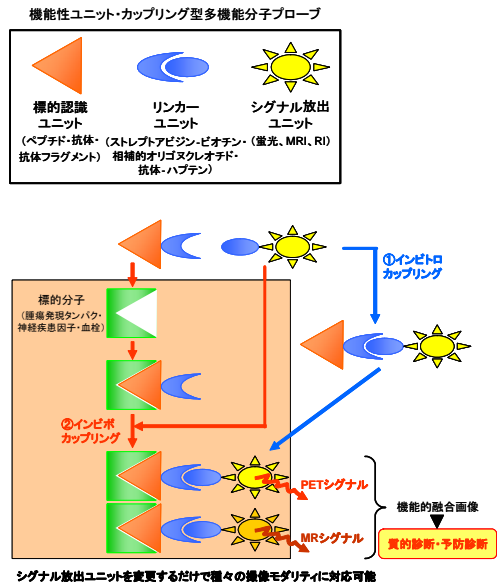
分子設計し、合成された新規分子プローブの候補化合物群に対して、イメージングに必要な基本的条件を評価し、有用な新規分子プローブの絞り込みを行うのに有効な薬効評価系を確立するために、インビトロにおけるアッセイ系の確立、細胞実験系の確立、有用な疾患モデル動物の探索および確立、動物用 PET イメージング装置および MRI 装置を用いた疾患モデル動物のイメージング条件・方法の確立などについて検討を行う。

(e-6)薬効の評価

分子設計し、合成された新規分子プローブの候補化合物群に対して薬効評価を行い、イメージングに有効な基本条件を備えている化合物をイメージングプローブの候補化合物として選択する。

(e-7)安全性の評価

イメージングプローブの候補化合物として選択された化合物について、急性毒性試験などの探索毒性試験を行い、安全性を評価し、候補化合物の分子プローブとしての可能性を評価する。



多機能分子プローブシステムの概念図

図10 多機能分子プローブシステム概念図

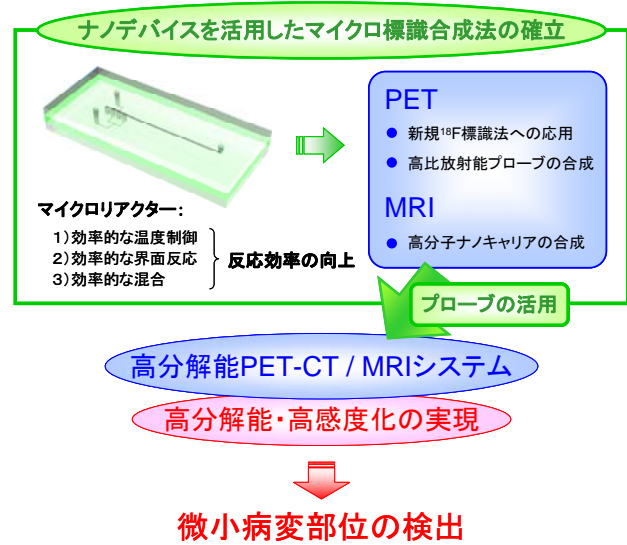


図11 マイクロ標識合成法の確立と画像診断活用

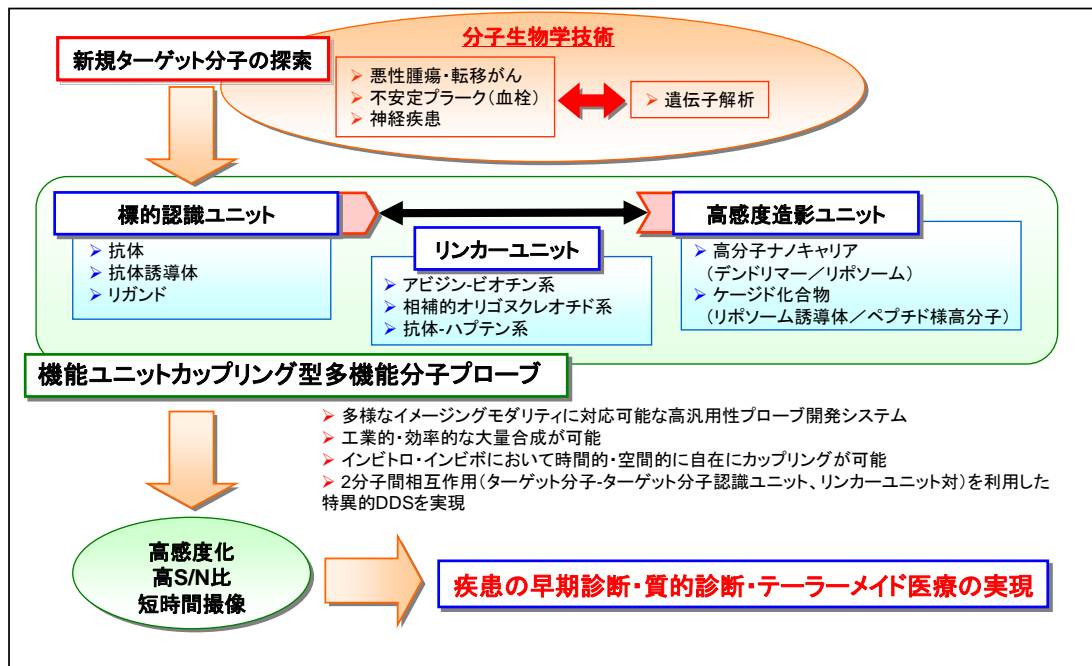


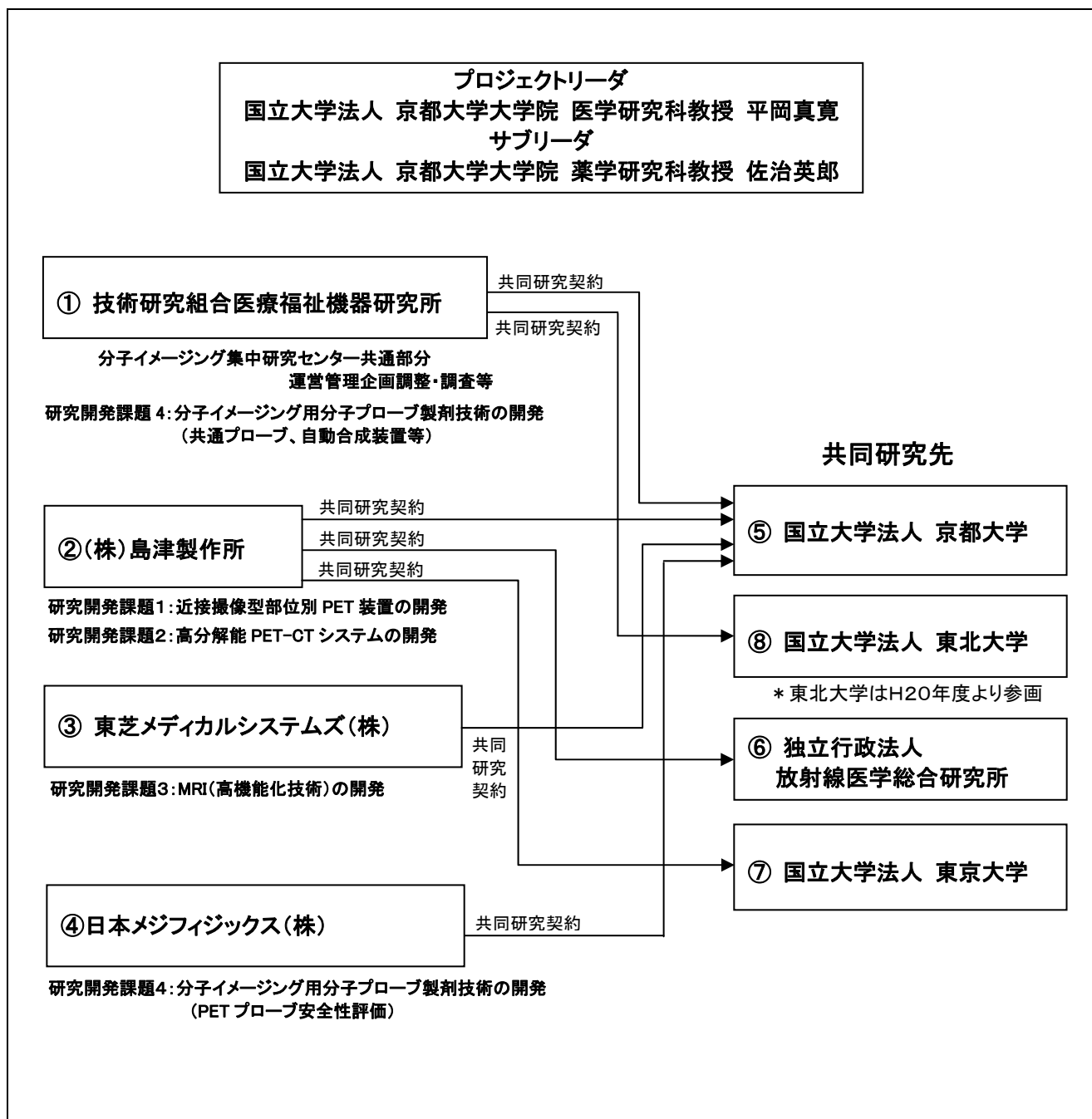
図12 機能ユニットカップリング型多機能分子プローブ

研究 開発項目	予定 年月	H18年度				H19年度				H20年度				H21年度			
		第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期	第一 四半期	第二 四半期	第三 四半期	第四 四半期
		<p>(e) 分子プローブ設計・製剤技術の開発 (e-1) 標的認識ユニットの開発 (京大、日メジ、医福研) 新規ターゲット分子の探索・評価</p> <p>抗体、フラグメントの作製</p> <p>インビボ検討・最適化</p> <p>(e-2) リンカーユニットの開発 (京大、日メジ、医福研) 2分子間相互作用に関する検討</p> <p>インビボ・インビトロ研究による有効性評価</p> <p>(e-3) シグナル放出ユニットの開発 (京大、東北大、日メジ、医福研) 高分子キャリア(デンドリマー等)を用いる 高感度造影ユニットの設計・作製</p> <p>効率的標識法の確立</p> <p>マイクロアクターによるプローブの合成技術の確立 と小型自動合成装置の開発</p> <p>(e-4) ユニット型分子プローブ作製技術の確立 (京大、医福研、日メジ)</p> <p>(e-5) 薬効評価系の確立 (日メジ、医福研、京大) アッセイ系</p> <p>細胞実験系</p> <p>疾患モデル動物</p> <p>動物イメージング</p> <p>(e-6) 薬効の評価 (日メジ、京大)</p> <p>(e-7) 安全性の評価 (日メジ、京大)</p>															

分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発の開発日程

2. 2 研究開発の実施体制

研究体制スキーム



①技術研究組合医療福祉機器研究所

主任研究者

分子イメージング集中研究センター
花谷 太平 センター長

研究開発部
松浦 哲夫 部長

経理担当者

総務部
室伏 信俊 部長

②株式会社島津製作所

研究項目:(a) 近接撮像型部位別PET装置(乳房用プロトタイプ)の開発
(b) 高分解能PET-CTシステムの開発

(a-1)~(a-4)
(b-1)~(b-7)

主任研究者

経営戦略室 役割分担
清水 公治 担当部長 (a-4,b-4,5,6,7)

経理担当者

経理部
三添 忠司 担当部長

医用機器事業部 技術部	役割分担
田中 和己 グループ長	(a-2,4,b-2,4,5,6,7)
井上 芳浩 課長 (~H21.3.31)	(a-4,b-4,5,6,7)
天野 昌治 主任技師 (~H21.3.31)	(a-4,b-4,5,6,7)
北村 圭司 主任技師 (~H21.3.31)	(a-1~4,b-1~6)
山岸 義行 係長	(a-3,4,b-3,4,6,7)
松岡 靖洋 主任 (~H21.9.31)	(a-1,2,4,b-1,2,4,6)
岡崎 正人 係長	(a-1,2,4,b-1,2,4,6)
小林 晋 主任(a-2,4,b-2,4,6)	
杉村公史郎 主任 (~H21.3.31)	(a-2,4,b-2,4,6)
篠川 毅 主任	(a-3,4,b-3,4,5,6)
今西 達 主任 (~H21.9.31)	(a-3,4,b-3,4,5,6)
水田 哲郎 主任	(a-3,4,b-3,4,5,6)
大谷 篤 副主任	(a-3,4,b-3,4,5,6)
祐安 克典 係長	(a-4,b-4,6)
橋 一成 主任	(a-4,b-4,6)
宇田川晴英 主任 (H21.4.1~)	(a-4,b-4,6)
石川 亮宏 主任	(a-3,4,b-3,4,5,6)

基盤技術研究所	役割分担
熊澤 良彦 グループ長	(a-1~4,b-1~6)
北村 圭司 主任研究員 (H21.4.1~)	(a-1~4,b-1~6)
大井 淳一 係長主査	(a-1~4,b-1~5)
戸波 寛道 主任	(a-1~4,b-1~5)
山田 賢志 主任	(a-3,4,b-3~5)
古宮 哲夫 主任	(a-1,2,4,b-1,2,4,5)
古田 雅史 副主任 (H19.2.21~)	(a-1,2,4,b-1,2,4,5)
津田 倫明 副主任	(a-1,2,4,b-1,2,4,5)
山川 善之 (H18.10.16~)	(a-3,4,b-3~5)
中澤 誠之 (H18.10.16~)	(a-1,2,4,b-1,2,4,5)
橋爪 宣弥 (H18.10.16~)	(a-3,4,b-3~5)
赤澤 礼子 (H19.9.21~)	(a-3,4,b-3~5)
佐藤 允信 囑託 (H18.12.21~)	(a-2,3,4,b-5)

③東芝メディカルシステムズ株式会社

研究項目:(c) MRIの高機能化に関する研究開発 (c-1)~(c-3)

主任研究者

MRI 事業部
日野 正章 部長

経理担当者

薄井 紀昭
(~H21.5.17)
上口 浩司
(H21.5.18~)

MRI 開発部
高周波コイル開発
岡本 和也 グループ長
石原 隆尋

MRI開発部
パルスシーケンス開発環境開発
鈴木 薫 グループ長
(~H21.3.31)
油井 正生 参事

MRI 開発部
パルスシーケンス開発
市之瀬 伸保 参事
草原 博志
(H21.4.1~)
高橋 那芳
(H21.5.1~)

④日本メジフィジックス株式会社

研究項目:(e)分子プローブ設計・製剤技術の開発 (e-1)~(e-7)

主任研究者

創薬研究所
中谷 暁 主任研究員

経理担当者

経理部
阿部 秀樹 アシスタントマネジャー

創薬研究所
薬効評価・安全性評価担当
土井 祥寛 所員
阿部 務 所員

東京本部／研究開発推進部
外部調整・調査担当
関 育也 アシスタントマネジャー

共同研究先

⑤国立大学法人 京都大学

研究実施場所

最寄り駅

(1)大学院医学研究科 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 丸太町—東福寺—京都駅

(2)大学院薬学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 丸太町—東福寺—京都駅

(3)大学院工学研究科 〒615-8510 京都市西京区京都大学桂 桂キャンパス—阪急桂—阪急烏丸/四条—京都駅

(4)化学研究所 〒611-0011 宇治市五ヶ庄

黄檗駅—京都駅

研究項目:(a-4) マンモ用PET装置のトータルシステムの開発

(b-4) 全身用DOI型PET装置のトータルシステムの開発

(b-6) DOI型マルチスライスPET-CT装置のトータルシステムの開発

(b-7) PETとCTとの画像融合技術の開発

(c) MRIの高機能化に関する研究開発 (c-1) (c-2) (c-3)

(e) 分子プローブ製設計・製剤技術の開発 (e-1)~(e-7)

大学院医学研究科 役割分担 実施場所
平岡 真寛教授 (b-7,c-3) (1)
(プロジェクトリーダー)

分子プローブ開発	役割分担	実施場所
佐治 英郎 教授(サブリーダー)	(e-1~e-7)	(2)
成宮 周 教授	(e-1)	(1)
西本 清一 教授	(e-3)	(3)
木村 俊作 教授	(e-2~e-4)	(3)
吉田 潤一 教授	(e-3)	(3)
中條 善樹 教授	(e-2~e-4)	(3)
松田 道行 教授	(e-3)	(1)
青山 安宏 教授	(e-3)	(3)
辻本 豪三 教授	(e-1)	(2)
上杉 志成 教授	(e-1)	(4)
近藤 科江 特任教授	(e-1~e-3)	(1)
原田 浩 助教	(e-1~e-7)	(1)
木村 寛之 産官学連携助教	(e-1~e-7)	(2)
牧野 顕 産官学連携助教	(e-2~e-4)	(3)
田中 一生 助教	(e-2~e-4)	(3)
永井 篤志 産官学連携助教	(e-2~e-4)	(3)

MRI高機能化・評価役割分担実施場所PET、

富樫 かおり教授	(c-1,c-2)	(1)
松田 哲也 教授	(c-1,c-2)	(1)
岡田 知久産官学連携講師	(c-1~c-3)	(1,5)
鎌江稔員産官学連携研究員	(e-3,c-1~c-3)	(1)
小林 哲生 教授	(c-1,c-2)	(1,3)
笈田 武範 助教	(c-1,c-2)	(1,3)

PET/CT開発・評価 役割分担実施場所

福山 秀直 教授	(a-4,b-4,b-6)	(1)
溝脇 尚志 講師	(b-4,b-6,b-7)	(1)
中本 裕士 助教	(a-4,b-4,b-6)	(1)
澤田 晃 特定准教授	(b-4,b-6,b-7)	(1)
井上 学 産官学連携助教	(e-5,e-6)	(1)
	(~H21.3.31)	
佐藤 清香 産官学連携助教	(b-4,b-6,b-7)	(1)
	(H21.4.1~)	

医療福祉機器研究所・京都大学共同研究契約分

大学院医学研究科	役割分担	実施場所	分子プローブ開発	役割分担	実施場所		
平岡 真寛教授(b-7,c-3) (1) (プロジェクトリーダー)		(1)	佐治 英郎 教授(サブリーダー) (e-1~e-7)	(2)	(2)		
			成宮 周 教授 (e-1)	(1)	(1)		
			西本 清一 教授 (e-3)	(3)	(3)		
			木村 俊作 教授 (e-2~e-4)	(3)	(3)		
			吉田 潤一 教授 (e-3)	(3)	(3)		
			中條 善樹 教授 (e-2~e-4)	(3)	(3)		
			松田 道行 教授 (e-3)	(1)	(1)		
			青山 安宏 教授 (e-3)	(3)	(3)		
			辻本 豪三 教授 (e-1)	(2)	(2)		
			上杉 志成 教授 (e-1)	(4)	(4)		
			近藤 科江 特任教授 (e-1~e-3)	(1)	(1)		
			原田 浩 助教 (e-1~e-3)	(1)	(1)		
			木村 寛之 産学官連携助教 (e-1~e-7)	(2)	(2)		
			牧野 顕 産学官連携助教(e-2~e-4)	(3)	(3)		
			田中 一生 助教 (e-2~e-4)	(3)	(3)		
			永井 篤志 産官学連携助教(e-2~e-4)	(3)	(3)		
			PET、PET/CT開発・評価 役割分担実施場所				
			福山 秀直 教授 (a-4,b-4,b-6)	(1)	(1)		
			溝脇 尚志 講師 (b-4,b-6,b-7)	(1)	(1)		
			中本 裕士 助教 (a-4,b-4,b-6)	(1)	(1)		
天野 博夫産官学連携研究員 (e-5,e-6)	(1)	(1)					
MRI高機能化・評価 役割分担 実施場所							
富樫 かおり教授 (c-1,c-2)	(1)	(1)					
松田 哲也 教授 (c-1,c-2)	(1)	(1)					
鎌江稔員産学官連携研究員(e-3,c-1,c-2)	(1)	(1)					

島津製作所・京都大学共同研究分

大学院医学研究科	役割分担	実施場所	PET、PET/CT開発・評価	役割分担	実施場所
平岡 真寛教授 (b-7,c-3) (1) (プロジェクトリーダー)		(1)	福山 秀直 教授 (a-4,b-4,b-6)	(1)	(1)
			溝脇 尚志 講師 (b-4,b-6,b-7)	(1)	(1)
			中本 裕士 講師 (a-4,b-4,b-6)	(1)	(1)
			澤田 晃 特定准教授 (b-4,b-6,b-7)	(1)	(1)
			佐藤 清香 産学官連携助教 (b-4,b-6,b-7)	(1)	(1)
(H21.4.1~)					

東芝メディカルシステムズ・京都大学共同研究分

大学院医学研究科	役割分担	実施場所	MRI高機能化・評価	役割分担	実施場所
平岡 真寛教授 (b-7,c-3) (1) (プロジェクトリーダー)		(1)	富樫 かおり 教授 (c-1,c-2)	(1)	(1)
			松田 哲也 教授 (c-1,c-2)	(1)	(1)
			小林 哲生 教授 (c-1,c-2)	(1,3)	(1,3)
			岡田 知久産学官連携講師(c-1~c-3)	(1,2)	(1,2)
			笈田 武範 助教 (c-1~c-3)	(1,3)	(1,3)

日本メジフィジックス・京都大学共同研究分

大学院医学研究科 役割分担 実施場所
 平岡 真寛教授 (b-7,c-3) (1)
 (プロジェクトリーダー)

分子プローブ開発	役割分担	実施場所
佐治 英郎 教授(サブリーダー)	(e-1~e-7)	(2)
成宮 周 教授	(e-1)	(1)
松田 道行 教授	(e-3)	(1)
辻本 豪三 教授	(e-1)	(2)
上杉 志成 教授	(e-1)	(4)
近藤 科江 特任教授	(e-1~e-3)	(1)
木村 寛之 産官学連携助教	(e-1~e-7)	(2)

⑥国立大学法人 東北大学

研究項目:(e-3)シグナル放出ユニットの開発

サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
 岩田 鍊教授

⑦独立行政法人 放射線医学総合研究所

研究項目:(a-1) 3次元検出器モジュールの開発

(a-3) マンモ用PET装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発

(b-5) TOF情報を利用した画像再構成技術の開発

分子イメージング研究センター
 菅野 巖 センター長

分子イメージング研究センター
 村山 秀雄 囑託
 山谷 泰賀 チームリーダー
 稲玉 直子 研究員
 吉田 英治 研究員
 錦戸 文彦 研究員
 澁谷 憲悟 学術特別研究員
 (~H21.3.31)

⑧国立大学法人 東京大学

研究項目:(a-2) 3次元検出器用データ収集回路の開発

大学院工学系研究科
 高橋 浩之 教授

大学院工学系研究科
 藤田 薫 特任助教
 (H18.10.1~)

2.3 研究の運用管理

2.3.1 開発委員会の開催

本分野に関する医学・工学等の専門家から構成される開発委員会を開催し、開発進捗状況の把握と問題点の検討等を行う。又、連名企業、並びに、再委託先大学への検査を行い、適正な運用がなされていることを確認する。

開発委員会委員は以下の通り

氏名	所属・役職
犬伏俊郎	滋賀医科大学MR医学総合研究センター 教授
菊地 眞	防衛医科大学校 副校長、医用工学講座教授
長野哲雄	東京大学 薬学系研究科教授
米倉義晴	独立行政法人 放射線医学総合研究所理事長
渡辺恭良	独立行政法人 理化学研究所分子イメージング科学研究センター長
佐久間一郎	東京大学大学院 精密機械工学専攻 医用精密工学研究室教授
平岡真寛	京都大学大学院 医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学教授
佐治英郎	京都大学大学院 薬学研究科 病態機能分析学分野教授
森進	Johns Hopkins 大学 医学部放射線科教授
清水公治	(株)島津製作所 経営戦略室 担当部長
日野正章	東芝メディカルシステムズ(株) MRI事業部長
中谷 暁	日本メジフィジックス(株) 創薬研究所主任研究員

2.3.2 分子イメージング集中研究センター開設

本 PJ の産学連携・医薬工連携を推進するために京都大学医学部附属病院内に研究開発拠点・分子イメージング集中研究センター(医療福祉機器研究所)を開設する。集中研究センターでは MRI 高機能化研究課題を中心に研究員が在籍し、企業研究との連携をすすめるほか、本 PJ の共同研究プラットフォームである京都大学と実施企業 4 社との研究進捗情報共有などを図り、PJ リーダを支援する体制を構築する。

2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

【実用化、事業化につなげる戦略】

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

NEDO、実施者とも得られた研究開発成果については、普及に努めるようプロジェクトを遂行する。

② 成果の産業化

a) 本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するよう実施者に指導する。

立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行うよう実施者に指導する。

b) 立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるよう実施者に指導する。

【実用化、事業化につなげる知財マネジメント】

・知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準情報(TR若しくはTS)制度への提案等を積極的に行うよう実施者に指導する。

3. 情勢変化への対応

平成 17 年度「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究」(フェーズ1)の成果を受けて、「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」(フェーズ2)の公募を行った。

平成 18 年度、平成 19 年度の成果を基礎に、更なる研究開発の進展のため、総額 25 百万円の加速予算が配賦された。分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発を加速させた。

4. 中間評価結果への対応

平成 20 年 5 月 15 日、NEDO 自主中間評価(フェーズ2)を実施。その評価結果を踏まえた基本計画の見直しに伴い、課題を変更すると共に、研究開発最終目標を具体的な内容に改訂した。

【変更前】課題1:近接撮像型 PET 装置の開発

課題2:高分解能 PET-CT/MRI システムの開発

課題3:近接撮像型 PET 装置,高分解能 PET-CT/MRI システム用分子プローブ製剤技術の開発

【変更後】課題1:近接撮像型 PET 装置の開発

課題2:高分解能 PET-CT システムの開発

課題3:MRI(高機能化技術)の開発

最終目標:3 テスラ MRI 装置で、拡散状態等の生体情報を 1 患者 30 分以内で撮像可能なシーケンス、及び多チャンネルフェーズドアレイコイルの開発

課題4:分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発

最終目標:a) 標的認識ユニットの複数合成、有効性評価、及び、基本的安全性の評価

b) シグナルユニットの合成と有効性の評価

c) 各ユニット集合体(プローブ)の設計・合成と有効性の評価

d) c)の成果で作製された分子プローブの安全性の評価

e) 小型自動合成装置(マイクロリアクター)プロトタイプの開発

5. 評価に関する事項

自主中間評価結果(フェーズ2)で、次のような評価を頂くと共に、以下の提言を受け、基本計画及び実施方針に見直し、反映した。

【全体評価】

- ・本プロジェクトにおいて集中研を臨床に近い場所(京大病院)に設定し、具体的な医工連携の推進拠点を設けたのは画期的な試み
- ・それぞれの個別課題は中間目標を達成
- ・個別の機器開発では独自の要素技術に立脚した新規性の高い成果が見られ、悪性腫瘍以外にも応用可能

【提言】

- ・集中研の医工連携拠点としての機能を更に強化し、課題が相補的に効果を出せるような開発ポイントの議論を深めること
- ・事業化を目指す課題と本 PJ の目的のための必須要素技術を分けて推進すること
- ・MRI 高機能化について本 PJ の成果の優位性を主張できる目標を設定すること
- ・がんの特異的分子プローブの臨床応用までのスパンを考えた長期戦略が必要

【見直しのポイント】

- ・機器と分子プローブの開発スパンが異なる等から、融合研究から連携研究へ
- ・マンモ PET・高分解能 PET-CT:基本計画通り
- ・MRI 高機能化:3TMRI での悪性腫瘍の検出を目指した拡散強調画像に重点化し、合わせて探索的臨床研究を行う。
- ・分子プローブ:機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの実用化を見据えた研究に重点を移し、同分子プローブの臨床試験に繋がる基盤技術を確立する。
- ・分子プローブ:機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの実用化を見据えた研究に重点を移し、同分子プローブの臨床試験に繋がる基盤技術を確立する。

III. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果

悪性腫瘍等の超早期診断を実現するために、微小な段階で病変を検出する高感度で高解像度な分子イメージング装置として4層 DOI 検出器を搭載した近接撮像型部位別 PET 装置(マンモ PET)のプロトタイプを開発し、臨床 PET 装置で世界最高の空間分解能 1mm 以下を達成した。プロトタイプ装置は京都大学医学部附属病院に設置して、乳がん患者を対象とした探索的臨床研究を実施し、高感度と高解像度が両立することを実証した。また、形態と機能など相補的な情報を取得する全身用マルチモダリティ装置として、高解像度 DOI 型 PET-CT 装置のプロトタイプを開発し、空間分解能 3mm 以下(40cmΦ視野)、並びに絶対感度 15kcps/MBq 以上を達成した。

MRI では、躯幹部用多チャンネルフェーズドアレイコイル、撮像シーケンスを含む 3 テスラ MRI 装置の開発・高機能化を達成し、PET-CT とは異なる情報として、躯幹部広領域で、30 分以内での拡散強調画像及び T2 強調画像の短時間撮像を実現した。また、産学連携下に臨床症例での評価を行うとともに、医工連携による撮像プログラム開発システムを実現した。

分子プローブは、機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブという新しい概念のもとに分子設計し、標的認識ユニットとして、腫瘍悪性度との高い関連性がある MT1-MMP を標的とする抗 MT1-MMP 抗体、腫瘍低酸素領域を標的とした低酸素安定型 HIF-1 α 型タンパク質を開発、作製した。またシグナルユニットとして、PET 用には¹⁸F]SFB および¹⁸F]FBB、MRI 用にはかご型シリカデンドリマーの Gd 錯体、アポフェリチンの内水槽に Ga 錯体を濃縮したナノ粒子を開発した。さらに、開発した標的認識およびシグナルユニットを、アビジン-ビオチンシステムをリンカーユニットとして利用してインビボでカップリングすることにより、腫瘍の PET イメージングに成功した。また、本法に用いた各ユニットの安全性評価を行い、いずれも臨床予定用量において懸念すべき毒性がみられないことを見出した。さらに、マイクロリアクターを利用することにより、高収率、極短時間合成可能な標識化合物自動合成プロトタイプを開発し、¹⁸F]SFB の合成に成功した。以上により、腫瘍の分子イメージング診断実現の基盤を構築した。

プロジェクト全体で 74 件の特許出願(うち PCT 国際出願 43 件)と 187 件の研究発表、142 件の論文発表(うち査読付論文 111 件)等を行うとともに、表1-1 に示す通り、全ての課題で最終目標を達成した。

また、京都大学医学部附属病院内に「分子イメージング集中研究センター」を設置し、2 ヶ月に 1 回、計 15 回開催した「研究推進企画会議」において、総合的な進捗管理を行うなど、京都大学(医学部・薬学部・工学部)と実施企業とが産学連携・医薬工連携の体制を構築してプロジェクトを推進した。

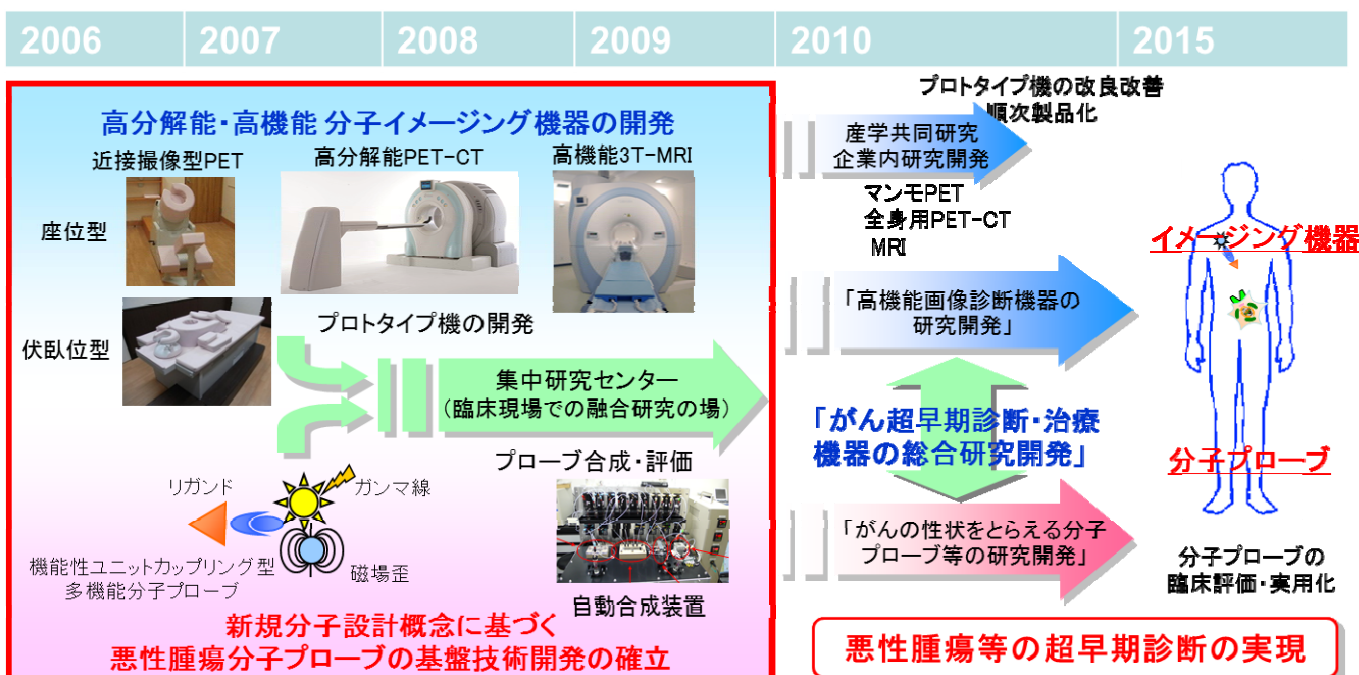


表1-1 各課題の最終目標と成果概要

開発課題		最終目標	成果概要
課題 1	マンモPET装置の開発	空間分解能 1mm 以下の DOI 検出器を用いたマンモ PET 装置プロトタイプの開発	<ul style="list-style-type: none"> 4 層 DOI 検出器を用いたマンモ PET 装置プロトタイプとして、座位型 PET と伏臥位型 PET を開発し、それぞれ、6.9%と 16.3%の高感度化を実現するとともに、2 機種とも最終目標の 1mm 以下(視野中心, FWHM)の空間分解能を達成した。 2 機種のプロトタイプは京都大学医学部附属病院に設置し、乳がん患者での探索的臨床研究で高感度・高解像度の装置性能を確認した。
課題 2	高分解能 PET-CT システムの開発	感度 15kcps/MBq 以上、空間分解能 3mm 以下 (40cm φ 視野)の DOI 検出器を用いた全身用高分解能 PET-CT 装置プロトタイプの開発	<ul style="list-style-type: none"> 2 層 DOI 検出器を用いた全身用 PET-CT 装置プロトタイプを開発し、最終目標の空間分解能 3mm以下 (40cm φ 視野, FWHM)、並びに絶対感度 15kcps/MBq 以上を達成した。 TOF 再構成技術の開発では、世界最高クラスの時間分解能 425p 秒を達成した。
課題 3	MRI(高機能化技術)の開発	3 テスラ MRI 装置で、拡散状態等の生体情報を 1 患者 30 分以内で撮像可能なシーケンス及び多チャンネルフェーズドアレイコイルの開発	<ul style="list-style-type: none"> 入退出を含めて平均 29 分 40 秒という短時間で、躯幹部広領域の拡散強調画像と T2 強調画像とを撮像可能な、躯幹部用フェーズドアレイコイルを含む 3 テスラ MRI システムの開発・高機能化を実現した。 産学連携下に臨床症例での評価を行うとともに、医工連携による撮像プログラム開発システムを実現した。
課題 4	分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発	a) 標的認識ユニットの複数合成、有効性評価、及び、基本的安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> 標的認識ユニットとして、腫瘍悪性度と関連が高い MT1-MMP を対象とした抗 MT1-MMP 抗体の新規開発、および、腫瘍低酸素環境である HIF-1 高発現領域を対象としたタンパク質プローブの開発に成功し、その有効性を示した。
		b) シグナルユニットの合成と有効性の評価	<ul style="list-style-type: none"> MRI 用シグナルユニットとして、(POSS) dendrimer をキレート剤とした Gd 錯体、更に球殻状タンパク質であるアポフェリチンの内水層に Gd 錯体を濃縮した造影剤の開発に成功(それぞれ約 100 倍、10 倍の感度向上)し、その有効性を示した。 PET 用シグナルユニットとして、^{18}FSFB の one-pot 合成法およびインビボカップリング法で使用する、^{18}FSFB の合成法を開発した。
		c) 各ユニット集合体(プローブ)の設計・合成と有効性の評価	<ul style="list-style-type: none"> MT1-MMP、HIF-1 高発現領域を対象としたインビボカップリング法により腫瘍のインビボ PET イメージングに成功し、機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの設計概念の有効性を明らかとした。
		d) c) の成果で作製された分子プローブの安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> 拡張型単回投与毒性試験により、インビボカップリング法に用いるストレプトアビジン修飾抗 MT1-MMP 抗体、Gd-アポフェリチン、19F-FBB の安全性を示した。
		e) 小型自動合成装置(マイクロリアクター)プロトタイプの開発	<ul style="list-style-type: none"> マイクロ合成技術を基盤として、収率と反応時間の大幅な向上が可能な PET 分子プローブ自動合成装置プロトタイプを開発し、^{18}FSFB の合成に成功した。

2. 研究開発項目毎の成果

(1) 近接撮像型PET装置の開発(課題1)

(a) 近接撮像型部位別 PET 装置の開発

悪性腫瘍等の超早期診断を実現するために、微小な段階で病変を検出する高感度で高解像度な分子イメージング装置として4層 DOI 検出器を搭載した近接撮像型部位別 PET 装置(マンモPET)のプロトタイプを2種類(C型検出器座位型装置、O型検出器伏臥位型装置)開発した。いずれも有効視野において1mm以下の空間分解能を達成し、ファントム及び乳がん患者において、高感度と高解像度が両立することを実証した。以下、各研究開発項目の成果を報告する。

(a-1) 3次元検出器モジュールの開発

検出器フルブロック(1.45mm×1.45mm×4.5mmのシンチレータを32×32×4層に配列)を組立てるための検出器組立治具を開発し、その治具を利用してLGSO(Lu90%)およびLYSO(Lu95%)検出器フルブロックを試作した。また、この検出器組立治具により組立時間が大幅に短縮され、コストダウンを図ることが可能となった。

各結晶素子が明瞭に弁別できるポジションマップを得るためには、シンチレータアレイからの光を256ch PS-PMTの各光電面へ一定配分で導くライトガイドが必要である。この光の配分比を最適化したライトガイドを試作し検出器モジュールの評価を行った結果、各結晶素子を明瞭に弁別できるポジションマップが得られることを確認した。

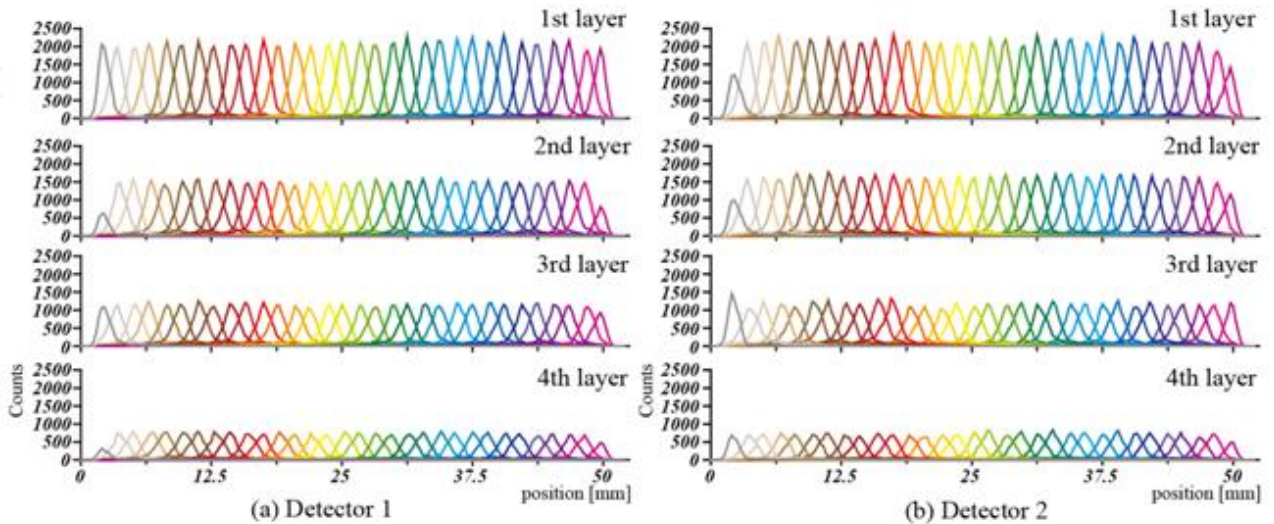
さらに検出器フルブロックを低価格な64ch PS-PMTとの組み合わせ、また、ライトガイドも64ch PS-PMTに適合するように改良を加えることで、高価な256ch PS-PMTを使用せずとも良好なポジションマップが得られることが分かった。64ch PS-PMTの採用は、コストだけでなく、ASICの発熱量に起因するオフセットおよびゲインの温度ドリフトを大幅に低減し、基本性能の安定化に寄与する。

ガンマ線を検出した結晶位置番号を決めるため2次元ポジションマップを4096個の領域に分ける作業は、手動では時間のかかる作業となるため、自動で領域分けをするソフトを作成した。自動領域分けソフトでは2次元位置マップ上を部分的にヒストグラミングしながら境界となる極小値に境界線を設定する。また、このソフトでは結晶毎のエネルギースペクトルを作成することができる。4層DOI検出器はDOI層毎に光電吸収ピークの位置が異なることが知られており、これを補正するために各結晶のエネルギースペクトルからエネルギー信号の補正值を算出する。領域分けのテーブルとエネルギーを補正するテーブルは最終的にPositioning基板のLUTへと書き込まれる。

また、多数の結晶検査、および結晶+ライトガイド検査を効率的に行うためのシステムとして結晶検査システムを構築した。検査用暗箱は容易に結晶ブロックを交換し検査することができ、収集制御アプリケーションでは検査確認画面にポジションマップやエネルギースペクトルを収集中に確認でき、ROIやエネルギー範囲の設定なども可能である。

さらに、検出器のコインシデンス収集による固有空間分解能器を正確に求めるため、CAMAC収集系にて1ペア実験用治具と線源移動制御機構からなる1ペア検出器評価システムを構築し、評価を行った。

4層LGSOシンチレータブロックに256ch-PS-PMTまたは64ch-PS-PMTを組合せた場合の1ペア検出器の応答関数データを解析した結果、検出器の固有空間分解能FWHMの平均値は256chの場合0.9mm~1.1mm、64chの場合1.2mm~1.4mmで、共に中間目標の2mm以下を達成していることを確認した(図2-1-1)。



	Detector 1	Detector 2
1st layer	0.88 mm	0.86 mm
2nd layer	1.00 mm	0.91 mm
3rd layer	1.06 mm	1.11 mm
4th layer	1.12 mm	1.04 mm

図 2-1-1 応答関数データと固有空間分解能

平成 20～21 年度にシンチレータ組立治具等を改良して、高精度の LGSO 検出器フルブロック(32×32×4 層)と 64ch PS-PMT 等で構成した3次元検出器モジュール計 108 個(マンモ用 PET1次試作機、座位型・伏臥位型各 1 台分、および2次試作機 2 台分)を量産試作した。全検出器モジュールについてガンマ照射による単体検査を行い、良好なポジションマップが得られることを確認した。

(a-2) 3次元検出器用データ収集回路の開発

シンチレータアレイで発光した光は、64ch の PS-PMT(H8500)で電気信号へと変換する。PMT にはチャンネル間のゲインばらつきが最大で 1:4 程度存在するためゲイン補正が必要である。また、高分解能なシンチレータアレイの弁別には、閾値処理が必須である。しかし、ディスクリートアンプで上述のフロントエンド回路を構成するとそのスペース、消費電力とも過大であり、省スペース・低消費電力を実現するには、フロントエンド回路の ASIC 化が必要不可欠である。そこで、64ch の PS-PMT からの信号を処理するマンモ検出器専用 ASIC の詳細設計および評価用 ASIC チップの試作を行った。なお、今回、試作を行った ASIC には、ゲイン補正機能、閾値処理機能、オフセット調整機能およびテスト信号生成機能を実装している。また、本 ASIC チップとタイミング切出し回路などを搭載した ASIC 基板を試作し、半導体パラメータアナライザーなど高精度な LSI 専用測定器を用い評価を進めた。

また、ASIC 基板からの信号より γ 線と相互作用を起こしたシンチレータの同定、エネルギー加算およびタイミング処理を行う POSITIONING 基板、グルーピング処理とコインシデンス処理を行う COIN 基板、ASIC 基板、POSITIONING 基板、COIN 基板のコントロールとイベントデータの収集処理を行う PET I/F 基板を試作し、ファームウェアの開発と共にデバグを進めた。

検出器モジュールは 1 リング 12 ブロック、最大 3 リング 36 ブロックを使用する。POSITIONING 基板は 4 検出器ブロックに 1 枚、最大 3 リングで 9 枚使用する。COIN 基板は全 POSITIONING 基板をコントロールし、PC 内の PCI スロットにセットされた PET I/F 基板と光伝送にて高速にデータの送受信を行う。

さらに、ラジオアイソトープと放射線検出器を使用せずに、放射線パルスと同様に波高値とタイミングが共

にランダムなパルス信号を発生させることが可能な擬似放射線パルス発生器を試作し、その評価を進めた。

パルスの波高値および発生タイミングが一様乱数・ガウス分布に従う乱数で出力可能となり、POSITIONING 基板等の調整や収集ソフトのデバグが放射線源なしに簡単に精度良く行える。

また東大と共同で多チャンネルの放射線パルス信号を同時に処理する波形サンプリング ASIC チップおよびパルス波長変調 ASIC チップの試作を行い、評価を進めた。

平成 20～21 年度に ASIC の改良設計・試作および評価を行った。また、ASIC を搭載したフロントエンド基板を設計・試作した。同基板は各3次元検出器に1枚使用する。

ASIC 搭載基板を3次元検出器(PS-PMT のアノード出力 64 チャンネル)に接続して、良好なポジションマップが得られることを確認した。この ASIC には各チャンネル毎に低レベル信号やノイズを除去するスレッショルド回路を内蔵しており、ASIC 搭載基板は ASIC 非搭載基板と比較してポジションマップの P/V 比(Peak to valley ratio)およびマップサイズ特性が向上していることを確認した。マンモ PET 用試作機には ASIC 非搭載基板を使用しており、ASIC 搭載基板を適用することで画質の改善が期待される。

次世代 ASIC に関する東大との共同研究において、多数の放射線検出器からのパルス波高信号読み出しを、時間ベースの信号処理システムを用いて行うことにより、少ない信号ラインで各チャンネルからの個別信号読み出しが可能な方法について検討した。その原理検証ため 64 チャンネルからの高いエネルギー情報読み出しが 1 ビットラインで可能な ToT (Time over Threshold)を応用した PWM (Pulse Width Modulation)方式の ASIC を試作し、波高スペクトルから正常動作を確認した。これより1本の信号ラインで多チャンネルのパルス波高値を高い精度で取得可能であることが示唆された。

(a-3) マンモ用 PET 装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発

(a-2)で開発したデータ収集回路に対応したマンモ PET 用データ収集ソフトウェア設計を行った。データ収集では PC に組み込まれる PET I/F 基板を制御することで、データ処理基板の LUT 設定、データ収集開始停止処理を行う。本設計に基づいたソフトウェアを試作し、動作確認を開始した。

3次元リストモード逐次近似再構成(リストモード DRAMA)を開発し、一様ファントムなバックグラウンドと点線源からなるファントムを用いて画質の評価を行った(図 2-1-2)。フルリングの検出器配置に対し C 型配置では中央に比べ抜きの近傍でコントラストが低下するが、検出器抜きの最近傍の点を除き、コントラストは中央の点線源の 60%を保たれており、この範囲には大多数の被検者の乳房が収まることがモニター実験で確認されている。

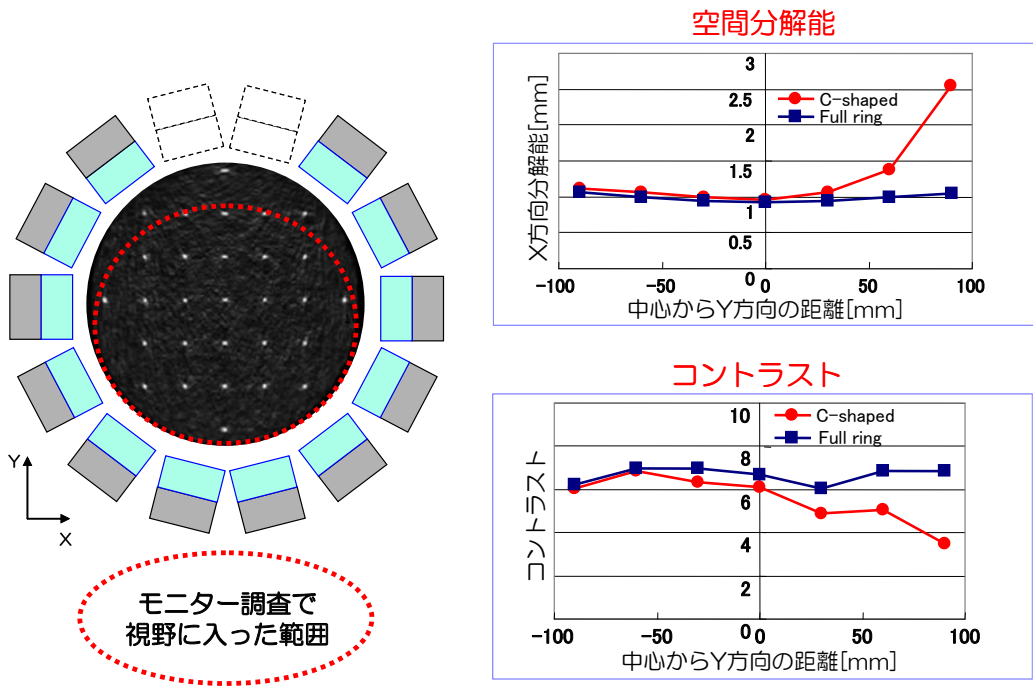


図 2-1-2 画質評価シミュレーションの模式図(左)と空間分解能とコントラストの結果(右)

平成 18 年度に試作した要素別感度補正法を3次元に対応させるため体軸方向の補正因子を追加し、画像再構成への組み込みを行った。感度補正係数を画像再構成に組み込んだ円筒ファントムのシミュレーションを行い、3次元の感度補正を加えることで、円筒断面の均一性が著しく改善した。また、抜けのある C 型検出器配置においても、要素別に感度補正係数を算出する手法を開発した。

偶発同時計数(ランダム)の補正の統計精度を向上するためシングル計数を用いたランダム補正法を開発し、リストモード再構成への組み込みを行った。シングル計数法では各シンチレータ結晶の計数を得るために膨大な数のカウンタが必要となるが、複数の結晶を行・列にまとめて計数した後に、個々の結晶の計数を算出する新たな方法を開発した。図 2-1-3 は、4096 個の結晶ごとにシングル計数した場合の各層の計数分布である。各マップの左側に心臓があることを想定しているため、計数が高くなっている。図 2-1-4 の行列法では、計数の偏りも再現できており、ノイズの少ない計数分布が得られることが明らかになった。

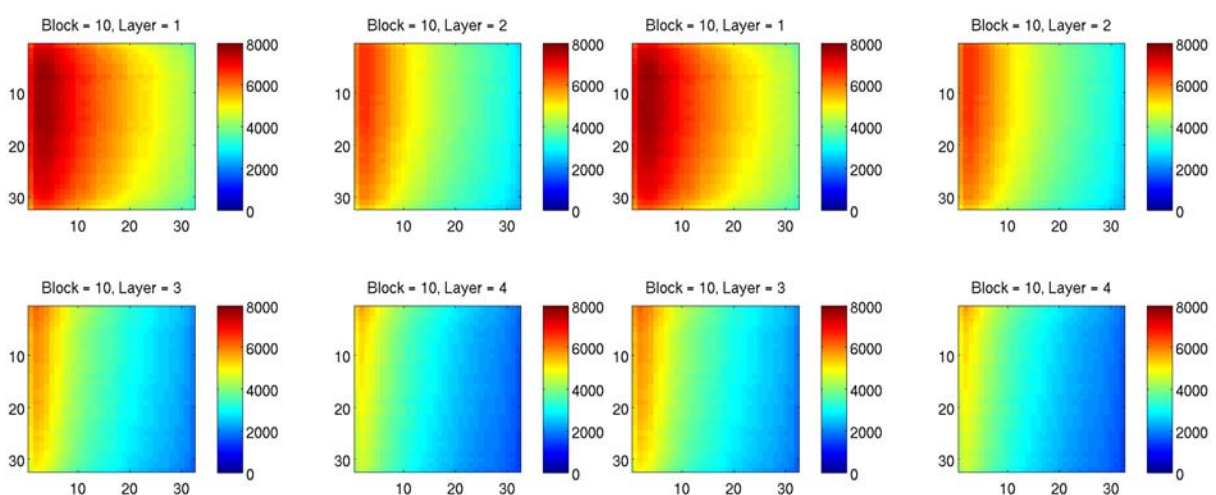


図 2-1-3 各結晶(4096 個)で計数した場合

図 2-1-4 層毎に行列(256 個)で計数した場合

ランダム補正を画像再構成に組み込みシミュレーションで画像評価を行った(図 2-1-5)。その結果、ランダムイベントがある場合に補正を行わないと、ファントム内部の画像が持ち上がり、周辺部にリング状のアーティファクトが発生するが、ランダム補正の組み込みによってこれらの現象が補正されることが確認された。

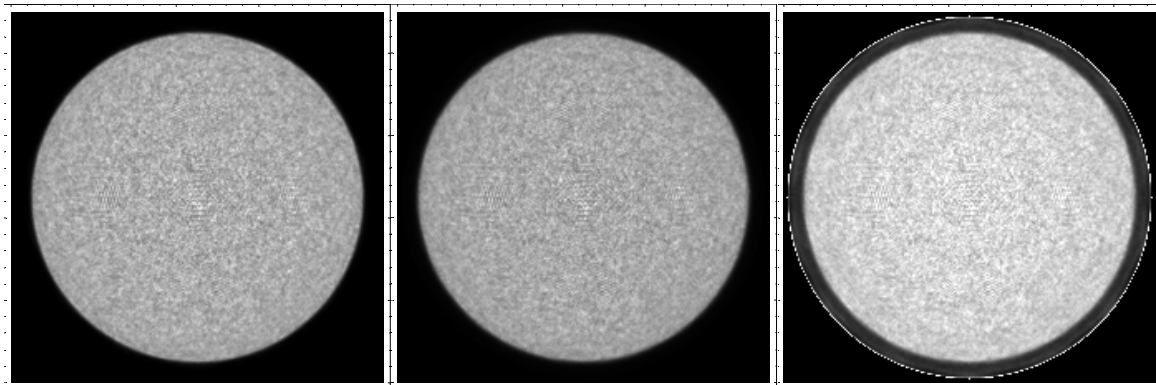


図 2-1-5 Random 補正の効果検証
(左: True のみ、中央: True +Random で補正あり、右: True +Random で Random 補正なし)

吸収補正を画像再構成に組み込み、シミュレーションで画像評価を行った(図 2-1-6)。その結果、吸収補正を行わないと中心付近の画素値が大幅に低下するが、補正により吸収がない場合とほぼ等しい値に補正されることが確認された。

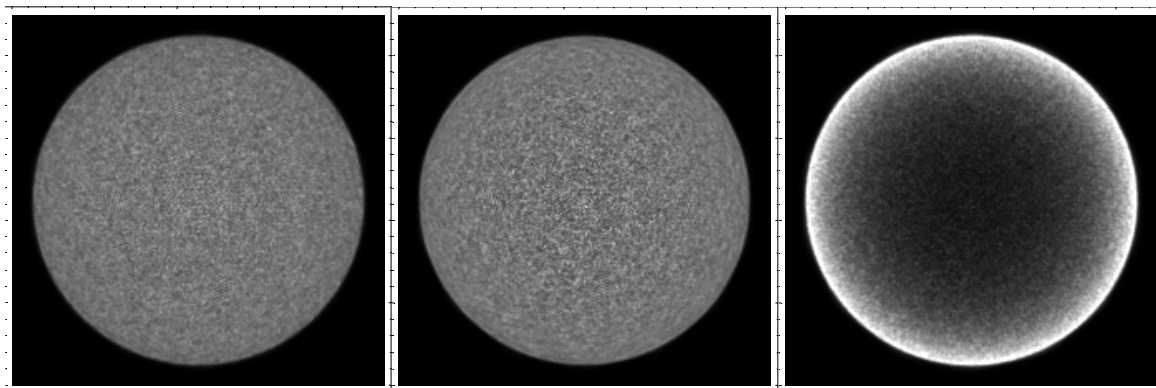


図 2-1-6 吸収補正の効果検証
(左: 吸収なし、中央: 吸収あり・補正あり、右: 吸収あり・補正なし)

CUDA を利用した GPU による画像再構成の並列化の検討を行い、投影・逆投影計算部分について高速化を確認した。本検討における CUDA の実装では、OSEM 法による2次元画像再構成の処理を GPU において並列化した。この結果を受けて、3次元リストモード逐次近似再構成の高速化に取り組んだ。

平成 20～21 年度にデータ収集ソフトウェアの試作を行った。調整用収集コンソールでは各種補正 (リニア・エネルギー補正、タイミング補正、ゲイン補正、Normalize 補正) に関する収集制御、LUT の書き込み等の動作、およびファントム実験等に必要データ収集機能を備えている。このアプリケーションのデータ収集動作、補正シーケンス動作を確認した。さらに、臨床研究時に放射線技師が利用するデータ収集ソフトウェアを試作した。技師用収集コンソールではデータ収集の収集制御に加え、患者情報・収集条件のスケジュール登録、および計数率の表示、Normalize 収集、Cross Calibration 収集、Daily Check 収集機能を備えている。このアプリケーションのデータ収集動作を確認した。

平成 20 年度までに要素別感度補正法による感度補正係数計算プログラムを開発し、さらに校正用ファントム製作した。21 年度は C 型及び O 型試作機に感度補正係数計算プログラムを実装して校正用ファントムで収集したデータから感度補正係数テーブルを作成し、実データの画像再構成を行って感度補正の効果を確認した。臨床における計数率の範囲では幾何学アーチファクトの無い再構成画像が得られた。

収集したリストモードデータからサイノグラムを生成し、サイノグラム上のプロファイルの裾野から散乱成分を推定する Tail Fitting 法をマンモ用 PET 装置の散乱補正法に採用した。推定した散乱成分は FBP で再構成し、List-mode DRAMA の更新式に組み込んで散乱補正を行った。散乱補正を組み込んで O 型マンモ用 PET の実データを再構成した結果を図 2-1-7 に示す。再構成条件は $128 \times 128 \times 199$ 、subset = 128、iteration = 1、吸収補正有りで、5~60 スライスに加算画像である。画像中央の 10 ピクセル分の平均プロファイルも示す。

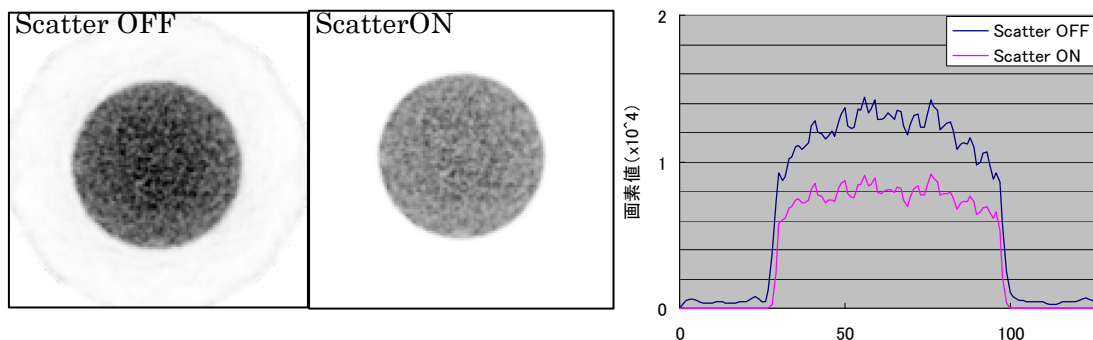


図 2-1-7 O 型マンモ用 PET のデータを用いた散乱補正有り無しと比較結果

ランダム補正(偶発同時計数補正)に必要なシングル計数率を各結晶単位から検出器ブロックの行列単位で出力できるように、収集・処理 PC のアプリケーションを対応させ、再構成画像でランダム補正の効果を確認した。ランダム補正により放射能が減衰して S/N 比が変化しても一定値を保っている。

吸収補正への利用を目的として、輪郭抽出能の評価を行った。

3次元画像再構成に必要なパラメータ入力を行った上で再構成を起動するための GUI を作成した。本 GUI では、収集したリストモードファイルの選択、各種補正(感度・吸収・random・散乱・減衰)条件の設定及び再構成条件の入力を行って再構成を開始させることができる。また、再構成に必要な補正テーブル(吸収・散乱)を作成するための GUI も作成した。また、複数の画像再構成を連続して行うための GUI、再構成された3次元画像を任意断面で表示するための GUI(リスライス)等も作成した。

PET の再構成画像の改善には、ある画素(voxel)から放射された光子が特定の LOR(Line of Response)で観測される確率を表すシステム行列を正確に求めることが必要となる。LOR の中心からどの程度の範囲に拡がって検出されるかを表す点拡がり関数(Point spread function:PSF)をシステム行列に組み込むことにより画質を改善することができる。PSF は ring 中心からの距離が異なる複数の点に置いた点線源を配置し、各点での LOR の中心から拡がりをモデル化することで求めている。このモデル化を測定データのばらつきの影響を受けにくい方法に改良することにより精度が向上し、再構成画像の画質改善を確認した。

リストモード 3D-DRAMA 画像再構成に関して、GPU を用いた並列計算による高速化の検討を行った。CPU、GPU それぞれを用いて再構成した画像を図 2-1-8 に示す。両者間に有意な差は観測されず、GPU の利用により再構成計算全体で 18.6 倍の高速化が実現した。

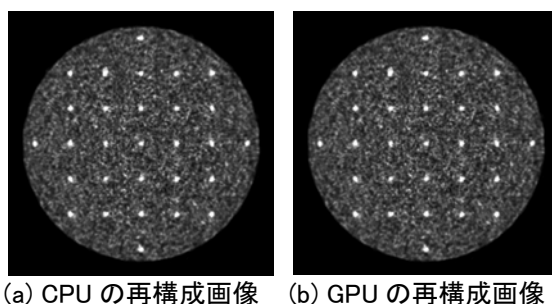


図 2-1-8 再構成画像の比較

TV(Total Variation)アルゴリズムは画像の正則化のために考案されたアルゴリズムで、画像再構成に応用する場合は投影数や投影角度が制限された場合に有効であると言われている。マンモ用 PET C 型では、検出器抜けの影響により再構成画像にアーチファクトが生じている。TV アルゴリズムを用いた画像再構成を行うことにより、アーチファクトの低減を目指した。

マンモ用 PET C 型で計測したファントムのリストデータ(10 分収集、約 60M イベント)について、通常の list-mode 3D DRAMA で再構成した場合と TV アルゴリズムを用いた list-mode 3D DRAMA で再構成した場合を比較した。TV アルゴリズムの利用により、バックグラウンドの形状の歪みやホットスポット周辺の画素値の落ち込みが改善していることが分かる。

(a-4) マンモ用 PET 装置のトータルシステムの開発

平成18～19 年度に(株)ワコール・人間科学研究所と協力して、座位型マンモ PET 装置の形状に関するモニター実験を実施した。その結果、マッサージチェア型の装置で体重を分散しながら、検査姿勢を維持できることが明らかになった。

診断の容易さ、検査の再現性、画質(解像度、撮像範囲)といったマンモ用 PET 装置の機能を検証する試作機のための機械設計と電気系設計を実施した。装置機械系は C 型検出器配置の下記構成とした。

- 1).検出器搭載ユニット: 検出器モジュールを配置
- 2).保持ユニット: 検出器搭載ユニットの回転(左右乳房対応)と位置調整(患者体格対応)
上部に回転機構、下部にデータ処理基板と位置調整機構を配置
- 3).サドルユニット: 被検者用の椅子
- 4).PC および外置きユニット: データ収集処理 PC および電源とトランス

平成 20～21 年度に、座位型マンモ用 PET 装置(検出器配置C型)に関して、ガントリと電源ユニットを試作し、システムとして立ち上げた。ガントリに検出器、データ収集基板を搭載し、マップ画像等を取得することで目標の動作が可能であることを確認した。なお、電源ユニットは後述の伏臥位型マンモ用 PET と共通仕様である。

図 2-1-9 に座位型マンモ用 PET 装置2次試作機を示す。京都大学にて1次試作機を用いて臨床研究を実施期間中に、並行して回路、ファームウェアおよびソフトウェアの改良評価を社内を進めるために2次試作機を使用した。



図 2-1-9 座位型マンモ用 PET(C型)2次試作機

また、京都大学の医師との協議・検討結果を踏まえて、乳房 MRI 画像と同様な姿勢で検査が可能となる伏臥位型マンモ用 PET 装置(検出器配置 O 型)の試作機も設計・製作し、動作確認を実施した。図 2-1-10 に伏臥

位型マンモ用 PET 試作機を示す。この試作機も座位型試作機と共に、京大病院での臨床研究に使用した。

図 2-1-32 伏臥位型マンモ用 PET 試作機 3D モデル



図 2-1-10 伏臥位型マンモ用 PET(O 型)試作機

座位型マンモ用 PET(C型)および伏臥位型マンモ用 PET(O 型)の 1 次試作機を用いて、①感度、②解像度測定および③ファントムによる画像評価を行った。

①感度

被写体からの散乱線を除去すると同時に結晶内散乱で数え落としていたカウントを有効利用できる DEEW(DOI-Dependent Energy Window)法を採用することで従来の±20%単一エネルギーウィンドに比べ約 1.5 倍の感度向上が図られ、 ^{22}Na 点線源にて C 型で 6.9%、O 型で 16.3%の感度が得られた。

②解像度

図 2-1-11 は、C 型、O 型装置において内径 1mm のガラス管に長さ 1mm で封入した ^{18}F FDG 線源を視野内各所に設置して得られた空間分解能の測定結果である。C 型で視野中心から腕抜き(検出器のない方向)に向かって約 60mm を超えると接線方向のみ徐々に分解能が劣化するものの、どちらも想定した有効視野内で約 1mm の空間分解能が得られた。視野中心において、基本計画の最終目標「空間分解能 1mm 以下」を達成した。

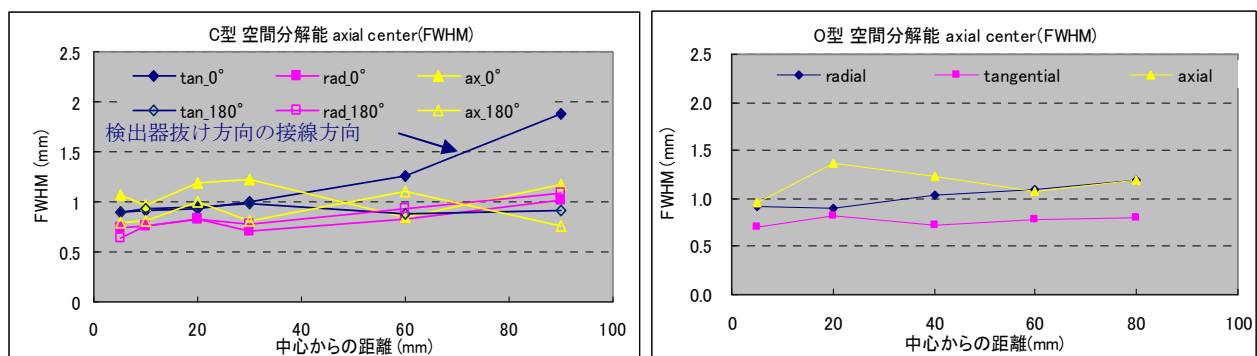


図 2-1-11 C 型(左)および O 型(右)試作機の空間分解能

③ファントム画像評価

穴径 ϕ 1.2mm \sim 4.8mm に 6.5 μ Ci/cc の 18FDG 水溶液を封入し 10 分収集で得られた mini DERENZO ファントム画像を評価し、C 型では不完全投影による多少のアーチファクトは認められるが、C 型で ϕ 2.4mm、O 型で ϕ 1.6mm のホットロッドが分離可能であった。

2 種類の試作機は京都大学医学部附属病院 RI 診療棟 3 階に設置し、京都大学倫理委員会の承認を受けた後、平成 21 年 11 月より、2 種類の試作機を用いた臨床研究「高分解能・高感度型乳腺用 PET 装置による乳癌の診断」がスタートした。乳がんの疑いのある患者さん 30 人(平成 22 年 3 月 18 日現在)に、PET/CT 検査後に C 型と O 型またはどちらかの装置で撮像協力をお願いし、全身用 PET/CT や MRI など他のモダリティの画像との比較から詳細な解析が進められている。

(a-1) \sim (a-4)共通事項

IEEEENSS/MIC Conference、WMIC (World Molecular Imaging Congress)、日本核医学会などの学会に参加して、最新の技術動向の調査を行った。

(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)

(b) 高分解能 PET-CT 装置の開発

高感度と低コストを維持しつつ、高空間分解能を実現するために、2層 DOI 検出器の全身用 DOI 型 PET 装置のプロトタイプを開発し、40cm Φ 視野において空間分解能 3mm 以下、並びに絶対感度 15kcps/MBq 以上を達成した。また、形態と機能など相補的な情報を取得するマルチモダリティ装置として、高解像度 PET-CT 装置のプロトタイプを開発した。時間差情報(TOF)を利用した画像再構成技術の開発では、4 層 DOI-TOF-PET 検出器と評価システムを構築し、TOF 技術で世界最高クラスの時間分解能 425p 秒を達成するとともに、PET と CT との異種モダリティの非剛体変形による画像融合技術を開発した。以下、各研究開発項目の成果を報告する。

(b-1) 2 層 DOI 検出器モジュールの開発

GSOZ(Ce:1.5mol%)+GSOZ(Ce:0.5mol%)シンチレータを用いた2層 DOI G-G 検出器を試作し、5 リング分(計 440 モジュール)の組立を行った。検出器の固有空間分解能 FWHM の平均値は 3.1mm 以下で、中間目標の 4mm 以下を達成していることを確認した(図 2-2-1)。

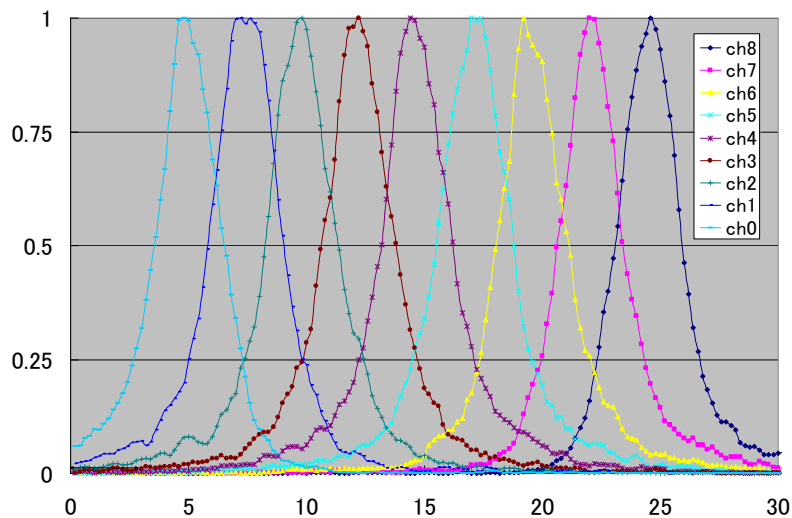


図 2-2-1 固有空間分解能

LGSO+GSOZ(Ce:0.5mol%)シンチレータを用いた2層 DOI L-G 検出器を試作し、3 リング分(計 264 モジュール)の組立を行った。マッピング評価の結果、前回試作した GSOZ(Ce:1.5mol%)+GSOZ(Ce:0.5mol%)シンチレータに対し、より高感度、高分解能な PET 装置として使用できる可能性があることを確認した。

2層 DOI G-G 検出器モジュールの外観を図 2-2-2 に示す。



図 2-2-2 2 層 DOI G-G 検出器モジュール

(b-2) 2層 DOI 検出器用データ収集回路の開発

時間分解能の向上を目的としたタイミング切出し回路の改造を行い、デジタルオシロにてその効果(ゼロクロス付近でコンパレータ出力がきれいに立ち上がっていること)を確認した。
波形弁別出力の生成条件を修正し、減衰時間に対する LGSO-GSO 検出器の波形弁別ヒストグラムで LGSO と GSO の成分の分離能が大幅に改善した。

時間情報の生成条件を変更した結果、Timing 分解能が約 100psec(FWHM)改善し、同時計数比が 9%向上した。

平成 20~21 年度に、2 層 DOI 検出器用に改良したデータ収集回路基板を用いて基本性能を評価した。その結果、Timing 分解能(FWHM)が約 20%向上した。また、基板のファームウェアを改良し、エネルギー補正の分解能向上と補正法の変更を行った。GSO/GSO と LGSO/GSO の各 2 層 DOI 検出器について、511keV Peak の位置の理論値からのズレとエネルギー分解能を測定した結果、補正精度が向上し、エネルギー分解能も向上する事を確認した。その結果、NEC が約 15%向上した。

さらに、シミュレーションを用いて PET の物理性能を向上させるのに適切な手法を検討し、その手法が実施可能なデータ収集回路を開発した。最新の FPGA(Field Programmable Gate Array)を用いて、感度の向上と数え落しの減少による NECR(画質に関する指標)の向上の改良を加えた基板を作成し、動作確認を行なった。

(b-3) 全身用 DOI 型 PET 装置のデータ収集処理ソフトウェアの開発

ガントリの調整から画像評価までの一連のソフトウェアを試作し、動作環境を整えた。取得データの各過程における効果を可視化し、信号の特性・補正の効果を確認できるようにした。

画像再構成ソフトウェアについてはリストモードデータのオフライン・ヒストグラミング・ソフトウェア を DOI 処理切り替え対応にし、Span(リング差の束ね)、MRD(最大リング差)等のパラメータを DOI 情報と連携して評価できるようにした。

平成 20~21 年度に、PSF を実測し、左右非対称ガウス関数で半径位置依存性をモデル化した。この PSF を 2D-DRAMA 画像再構成に組み込んだソフトウェアを開発した。

3D-DRAMA 画像再構成における順投影計算、逆投影計算について GPU を用いた並列計算の実装を行った。画像を点対象な基底関数で表わすことによって、効率的な並列計算を可能にし、再構成全体で約 19 倍の高速化が実現した。PC 計算と GPU 計算の再構成像の RMSE(Root Mean Square Error) のバックグラウンド比は 0.37%で、画質は同等であった(図 2-2-3)。

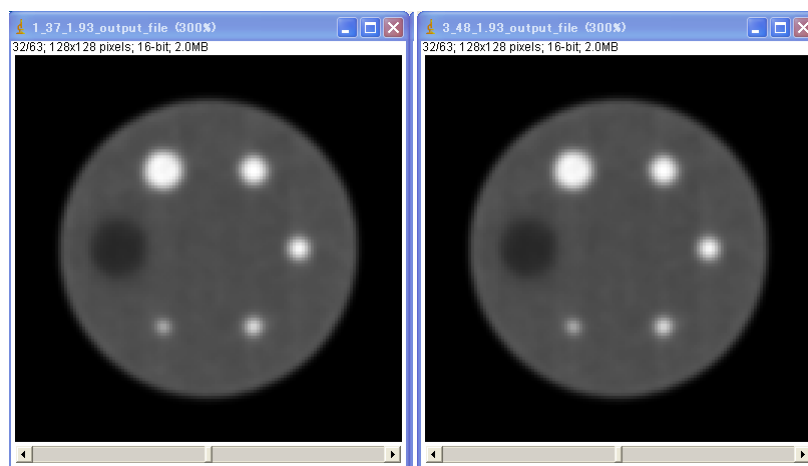


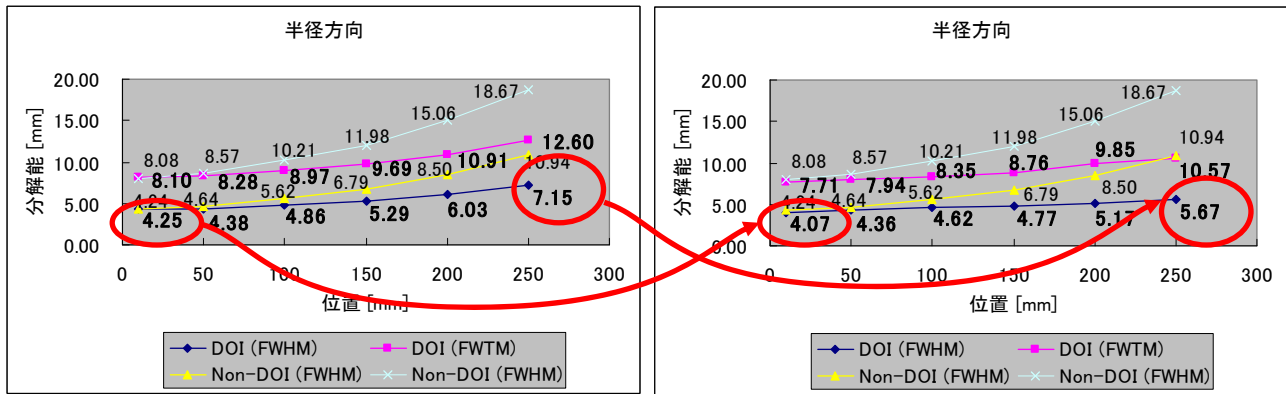
図 2-2-3 再構成画像の比較
(左:CPU 計算時、右:GPU 計算時)

さらに、感度補正精度向上の為に、リングファントムを用いた新たな要素(散乱を含む結晶干渉因子、時間分解能補正因子)を導入した要素別感度補正を開発し、コントラストを維持したままノイズを抑制することができることを確認した。

画像のコントラスト・ノイズ特性を向上させるために、複数の DRAMA 法を実装して評価を行った。その結果、MLEM 法よりも高いコントラスト・ノイズ特性が得られるサブセット・緩和係数条件が存在することを確認した。

(b-4) 全身用 DOI 型 PET 装置のトータルシステムの開発

DOI 情報を用いることにより、視野周辺部の画像のコントラストが向上することが期待される。そこで、全身用 PET 装置(EMINENCE)に LGSO-GSO 検出器 3ring(264 モジュール)または GSO-GSO 検出器 5ring(440 モジュール)を実装し、視野中心部から周囲までの断面内分解能(平面方向:2mm/pixel)を測定した。Non-DOI と比較した測定値を図 2-2-4 に示す。どちらも Non-DOI より改善が得られ、また LGSO-GSO では GSO-GSO より視野中心でも視野周辺部でも更なる空間分解能の向上が得られる事が分かった。



GSO-GSO の断面内分解能(半径方向)

LGSO-GSO の断面内分解能(半径方向)

図 2-2-4 DOI と Non-DOI の断面内分解能の比較

同一ファントムを同一核種で撮像した Non-DOI、GSO-GSO(5ring)および LGSO-GSO(3ring)の再構成画像(横断面画像)の 3 タイプでは LGSO-GSO(3ring)の画質が最も優れており、図 2-2-4 で示す横断面の空間分解能が高いシステムほど、細かい構造まで描画出来ることを確認した。

平成 20~21 年度に、GSO/GSO 検出器の 2 層 DOI-PET 試作機に関して、波形弁別法の改善に加え、DOI 検出器特有の多くの真の事象を検出する Energy Window の設定(DEEW)を適用することで、感度を約 50%、NEC を約 10%向上した。DOI 情報の利用と(b-3)の画像再構成ソフトウェアの改良により空間分解能を改善し、φ50cm の視野全体で 3mm 以下の均一な空間分解能を達成し(図 2-2-5)、視野全体での描画能が向上した。これらの性能向上により、画質(NEMA による評価)の大幅な向上を達成し、基本計画の最終目標「40cmφ視野において空間分解能 3mm 以下、感度 15kcps/MBq 以上」を達成した。

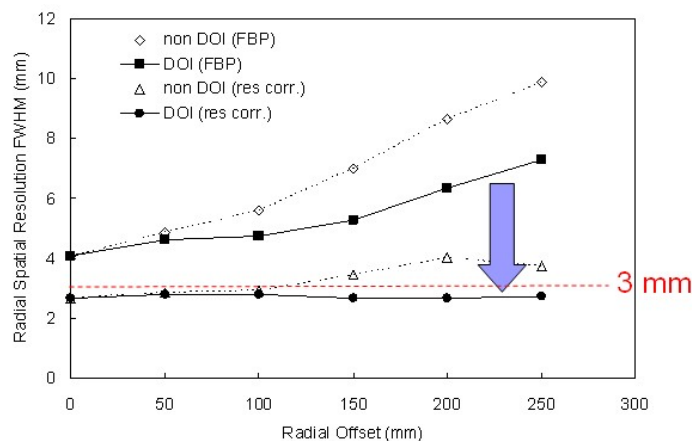


図 2-2-5 PSF の組み込みによる空間分解能の改善

また、LGSO:10mm と GSO:20mm を組み合わせた LGSO/GSO の 2 層 DOI 検出器(L10/G20)は、Non-DOI の GSO 検出器(G30)は勿論、GSO:15mm を組み合わせた GSO/GSO の 2 層 DOI 検出器(G15/G15) に比べても、視野周辺部での空間分解能が向上する事が確かめられた(図 2-2-6)。

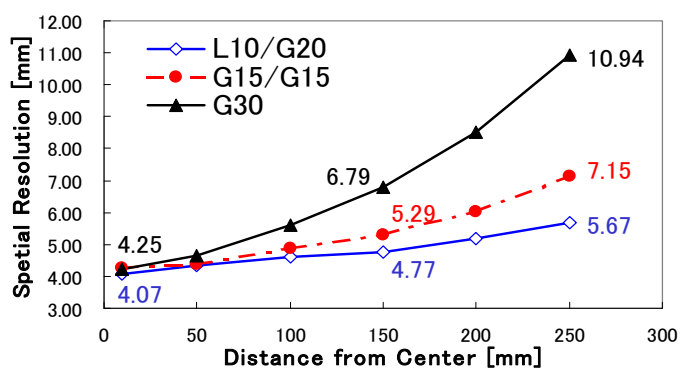


図 2-2-6 3種類の検出器の空間分解能

<空間分解能>

体軸断面方向の空間分解能 3mm(FWHM)以下を達成したことで、小動物 PET 装置向けの空間分解能評価ファントムを用いて初めてその高い空間分解能性能の限界が確認できる画像が得られた。

<計数率特性>

開発した手法のパラメータを最適化することで、NECR を約 2 割向上(@FDG 5mCi)する事に成功した。この約 2 割の NECR 向上は検査時間を約 2 割短縮する事を可能とする。また、低 Activity ほど NECR が改善した事で、より低被ばくでの検査に適した装置となった。

<画質評価>

Total 的な性能評価である画質評価ファントムの画像では、アーチファクト等は確認されず、またφ10mm 球も明瞭に描画されていて、コントラストや均一性などの画質指標も高い数値が得られた。

(b-5) TOF 情報を利用した画像再構成技術の開発

時間応答特性が良く TOF 用として期待される LGSO、LYSO および LuAG(Pr:Lu₃Al₅O₁₂)のシンチレータチップ(3mm×3mm×15mm)を 16x16x2 層にフルブロック化し、64chPS-PMT と組合せ、エネルギー分解能、時間分解能およびポジションマップを比較評価した。LGSO と LuAG のポジションマップ比較では、2 層の弁別は光分配方式を用いており、LGSO は左右に鮮明に分離して弁別できている。LuAG の立上り応答特性は

25nsec と LGSO や LYSO の 40nsec と比べ良いが、発光量が約半分かつ発光波長が短いため反射材でのロスが大きく PMT に入射する光量は約 1/5 となり、ポジションマップは LGSO と比較して明らかに劣っており、2 層の弁別が不十分である。また回路系のジッタの影響が大きく時間分解能も低下することも確認した。性能向上には最適な反射材の選定とデザインが重要である。

DOI 検出器を用いた TOF-PET 装置(以下、DOI-TOF-PET)の原理図を図 2-2-7 に示す。DOI-PET は、DOI 情報を利用した放射線事象毎のタイミング補正が可能であることから、時間分解能はさらに向上する。このため、DOI-TOF-PET は従来の TOF-PET に比べて更なる S/N 比の向上が期待できる。DOI-TOF-PET のシミュレーション評価を行い、画質の改善効果を確認した。

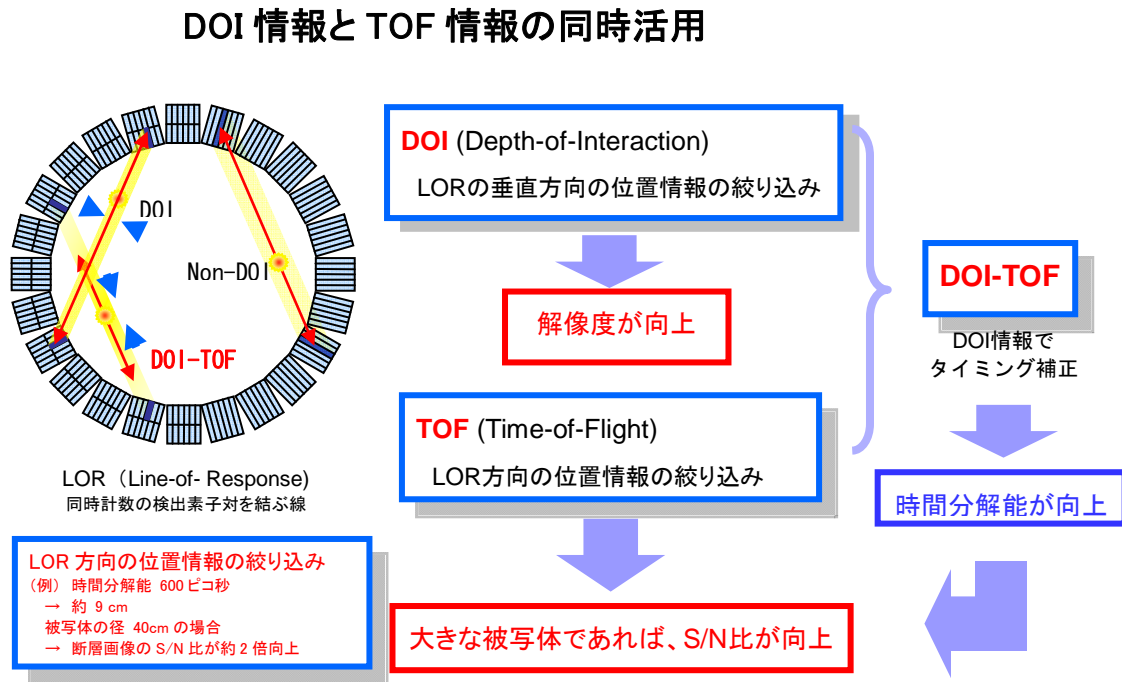


図 2-2-7 DOI 検出器を用いた TOF-PET

平成 20~21 年度に、時間分解能に優れた 4 層の DOI-TOF-PET 検出器を試作した。受光素子に入射する光量を多くするため、マンモ PET 用検出器と比較して、結晶サイズ以外に反射材等も変更している。LGSO シンチレータ素子(2.9mm x 2.9mm)を新規開発した反射材フィルム格子を内包して 16x16x4 層の TOF 用シンチレータブロックを組立て、64chPS-PMT とカップリングして、DOI-TOF 検出器モジュールを試作し、1024 ドット(=16x16x4 層)の分離ポジションマップを得ることができた。エネルギー分解能は 10.8%、時間分解能は 500ps 以下であり、目標性能を満たしていることを確認した。

TOF 用シンチレータ組立治具を開発し、この治具を利用して上記検出器モジュール計 58 個を高精度で量産試作した。ガンマ照射による単体検査を行った結果、各結晶素子を明瞭に弁別できるポジションマップが得られることを確認した。検出器モジュール 1 リング分 48 個を DOI-TOF ガントリへ搭載した。

DOI-TOF-PET 用のデータ収集基板として、16ch_TPE 基板を開発した。専用パルサーによって、本基板に搭載されている TDC (Time to Digital Converter)の時間分解能を測定した結果、100~150ps(FWHM)であった。

DOI-TOF-PET 用検出器 1 ペアによる、時間分解能の評価を行った。タイミング切り出し法として、スレッショルドレベルを 2 つ設定し、2つの交点からパルス開始時間を推定するダブルスレッショルド法と、一般的なリーディングエッジ法について比較した。

リーディングエッジ法は 425ps、ダブルスレッショルド法は 466ps で、リーディングエッジ法の方が良好であった。ダブルスレッショルド法の時間分解能の劣化原因として、TDC 由来による揺らぎが影響しているもの

と考えられる。

また、放射線源を検出器間で 50 mm 毎に動かしながら距離方向の時間分解能測定を行った。測定系を図 2-2-8、結果を図 2-2-9 に示す(測定条件:リーディングエッジ, EW : 511keV±20%, 結晶補正あり)。放射線源の位置を±1 mm 以内の精度で測定できることを確認した。

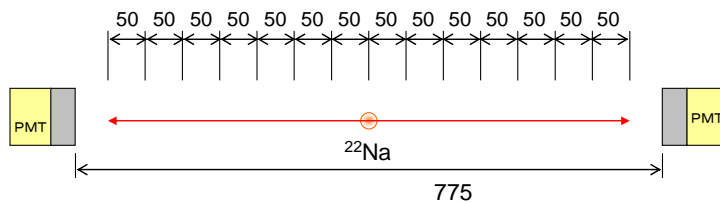


図 2-2-8 TOF 測定系

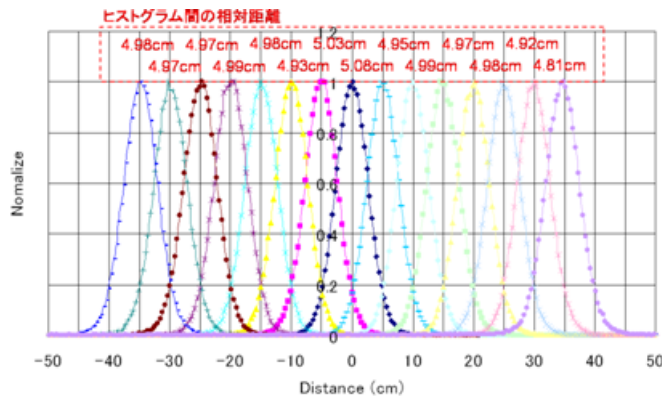


図 2-2-9 タイミングヒストグラム(横軸:距離換算)

一様なバックグラウンド領域(直径 525mm の円筒)に 8 倍の放射能強度を持つ球領域(直径:5~40mm)を配置したファントムについて、シミュレーションによる TOF 再構成画像の評価を行った。DOI や TOF を用いない画像では小さな球でコントラストが低下しているのに対し、DOI および TOF を用いることにより、高コントラストの画像が得られることを確認した。

(b-6) DOI 型マルチスライス PET-CT 装置のトータルシステムの開発

PET-CT システムは、PET 部および CT 部を PET ガントリ移動ベース、CT ガントリ移動ベースに搭載し、レール部で接続される。接続関連部品として、レール部の設計、製作を行った。独立にそれぞれのガントリ移動ベースを移動可能とし、PET 撮像、CT 撮像をできる構成とした。

PET-CT 撮像フローに基づいて、以下の PET-CT 装置用データ収集・制御ソフトウェアの設計、試作を行った。

- ・移動ベース用 PET-CT データ収集ソフトウェア
- ・PET 移動ベース制御ソフトウェア
- ・PET コンソールからの CT 移動ベース制御ソフトウェア

平成 20~21 年度に、固定された寝台、自走機能を持つ PET 装置、および 16 列の CT 装置を組み合わせた PET-CT 装置を試作した。開発した全身用 DOI-PET 装置を移動ベースと呼ばれる移動用の台に載せ、自走可能な装置に組み上げ、総合調整を行った。PET 装置で撮像した画像をもとに、CT 装置の撮像範囲を設定できる構成とし、PET 撮像と CT 撮像が連続してスムーズに行える構成とした。

PET-CT 装置の総合評価として、画像の重ね合わせ(Fusion)を行った。寝台上のクッションに、²²Na 点線

源(φ25mm×3mmのアクリルに封入)を3個置き、PET撮像及びCT撮像を行い、Fusion画像を確認した。サジタル像、 coronal像、アキシャル像の断面像でPET画像とCT画像がよく一致していることが確認できた。MIP像では3個の線源が確認でき、その内縦に並んだ2個についてはサジタル像で位置が合っていることが確認できた。さらにサジタル像の中心にある線源については、coronal像、アキシャル像のそれぞれで良く一致している。

(b-7) PETとCTとの画像融合技術の開発

肺換気流量計と腹壁変位量測定装置を構成要素とする、肺換気流量と腹壁移動量の同時計測システムを開発した。ボランティアの健常者10名に対し、1回あたり120秒の肺換気流量と腹壁移動量の同時計測を複数回を行い、両者の相関係数、位相のズレ、呼吸パターン(振幅・周期)の変化を求めた。相関係数は、0.781-0.991の範囲と高く、同一呼吸位相におけるPET画像とCT画像を抽出するためのsurrogate信号として、腹壁変位量が利用可能であることを示唆した。

腹壁変位量と肺換気流量の相関に関して、相関係数が低い場合には、呼吸周期、位相を誘導する視覚や聴覚情報を被験者へ提示することにより、相関値が改善可能である。

また、時系列CT画像に対して、骨部ボクセルを直交3軸へそれぞれ投影した体積ヒストグラムを生成し、予め生成した参照画像の体積プロファイルとのマッチング処理により画像融合するアルゴリズムを開発した。肺野部の時系列CT画像を用いた原理実証において、±1画素の誤差で求めらることを確認した。肺野内部のズレは、非剛体変形をスプライン変形でモデル化したマッチング処理を、後段処理に印加することで対応する。本開発は、その非剛体マッチング変形処理へ良好な初期条件を与える。

平成20～21年度に、呼吸を模擬した動態ファントムを下表の条件でゲート収集し、ファントムの動きを捉える画像を収集した。このデータを画像融合ソフトの評価に活用した。

画像融合ソフトウェアの計算速度を向上させる目的で、画像の多重解像度処理を行うよう実装を改良した。さらに画像の類似度評価パラメータを調整し、計算過程を並列に処理することで、計算精度を同等に保ったまま、10倍以上の大幅な速度改善を達成した。その精度検証には、胸部4DCT画像8症例を用いた。呼気終末相から吸気終末相にかけて、血管分岐部などの特徴点の移動量を目視で計測し、画像融合ソフトウェアの算出値と比較した。その結果、3次元距離で平均3mm以内の精度で計算可能であることが示された。

画像融合ソフトウェアを基礎技術として、動きのある体内組織の線量分布を詳細に評価できる、4次元線量分布評価システムを開発した。本システムは、従来までの3DCTに基づく静的な線量分布評価から、4DCTに基づく動的な線量分布評価へのパラダイムシフトを可能とする。

(b-1)～(b-6)共通事項

IEEE NSS/MIC Conference、WMIC (World Molecular Imaging Congress)、日本核医学会などの学会に参加して、最新の技術動向の調査を行った。

(3) MRIの高機能化に関する研究開発(課題3)

がん治療支援に必要なMRI技術のロードマップ

悪性腫瘍の診療における画像の役割は、その早期発見と悪性度・進行度を含めた正しい診断および治療選択の支援、さらには治療後の効果判定と広範囲に及ぶ(図2-3-1)。悪性腫瘍の存在を診断する手法としては、その悪性度が高い腫瘍では細胞密度が高いことが多いという病理組織学的な特徴を活用する。細胞密度が高い場合には、細胞膜などの構造によりその周囲に存在する水分子の拡散・移動が制限されるため、拡散現象による信号変化を強調することでFDG-PET検査のように腫瘍の信号を選択的に残す(浮かび上がらせる)ことが可能である。この手法は造影剤を使用することなく、しかも全身に適用可能である。

拡散強調画像検査によりがんを発見した場合には、次に治療方法を選択しなくてはならない。画像からの治療選択支援としては、まず信号強度から悪性度の推定を行うと同時に、拡散強調画像を広領域で撮像することで、転移の有無を検査して病期診断を行うことが挙げられる。治療選択肢としては手術、血管内治療、化学療法、放射線治療などがあるが、手術では腫瘍が切除可能かどうか周囲臓器との位置関係を適切に描出し、浸潤の有無や血管切除・再建の必要性などが判断可能な画像情報を提供しなくてはならない。血管内治療では腫瘍へと至る栄養血管とそこへとカテーテルを進める上で必要なルートを同定する必要がある。また化学療法・放射線治療では腫瘍の血管新生・血流や局所での酸素代謝情報が治療効果予測を行う上で重要であるとともに、その変化により治療効果の判定が可能となりうる。MRI画像によるがん診療では、「広く見つけて詳しく調べる」ことが重要である。

がん治療支援MRI撮像技術

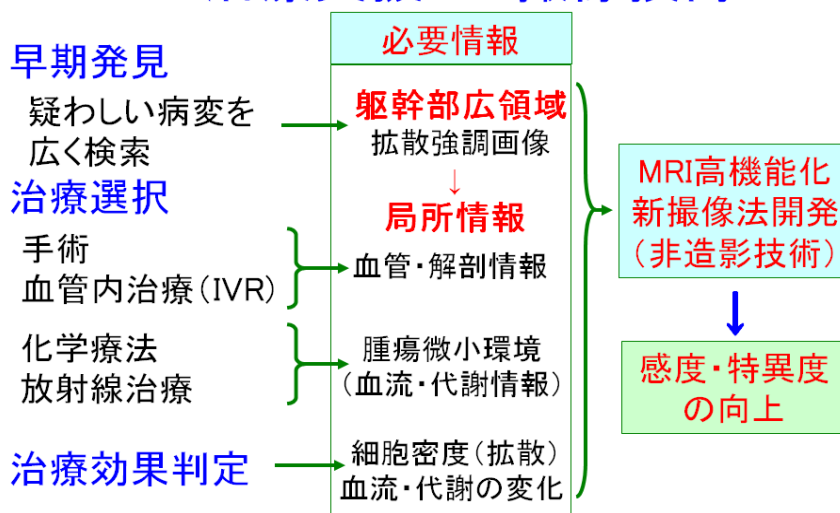


図2-3-1 がん治療支援MRI 撮像技術マップ

これらの手法は非造影で実施可能である。造影剤を使用する場合と比較すると特異性は低いながらも、その分コストは低減でき安全性の問題もないため、開発成果を早期かつ広範囲に普及させる上で有用である。これに対して造影法、中でも悪性腫瘍に特異的な物質を検出する分子プローブ造影剤を使用する手法により存在診断以上の情報が得られる。悪性度や浸潤・転移性をより正確に把握可能としうるのみでなく、個人毎に異なる多様な個々の腫瘍に対してより特異的な治療選択支援とその効果判定にも大きな効果が期待される。その効果は高機能化したMRI装置と分子プローブの特長を強調できる新たな撮像法の開発により一層の感度・特異度向上が期待できる。

(c) MRI(高機能化)の開発

(c-1) 躯幹部拡散強調画像を高速・広領域に撮像する技術の開発

平成18年度に躯幹部広領域用多チャンネルフェーズドアレイコイルシステムを開発して、平成19年5月に京都大学分子イメージング集中研究センターに1.5T-MRI装置を設置した。新開発コイルシステムの性能評価と撮像法の改良をはじめとした撮像高速化技術の研究開発を実施した。

(c-1-1) 受信系多チャンネルフェーズドアレイコイルの開発

1.5T-MRI装置用受信系多チャンネルフェーズドアレイコイル

平成18年度に躯幹部広領域用フェーズドアレイコイルを開発した。その構造は小型コイルが4行4列(計16コイル)に配列された構造となっており、1つの小型高周波コイルで縦50cm、横55cmの領域をカバー可能である。同じサイズの小型コイルを配置するのではなく、中央の2個のコイルを面積の小さい長方形として信号を確保し、周囲の2個コイルを大き目の正方形として感度領域を確保した。躯幹の腹側と背側に各1つ設置してペアで使用する(図2-3-2)。さらに頭尾方向に連結して使用可能となっており、2ペアを使用することで躯幹部全体を対象とした検査が可能となる。これらの多チャンネルの高周波コイルによって検出されたMRI信号は、個々のコイルに対応する多数の専用回路により受信・画像再構成をおこなう。これにより生じる膨大なデータを処理するために、高速のデータ処理システムを開発した(後述)。

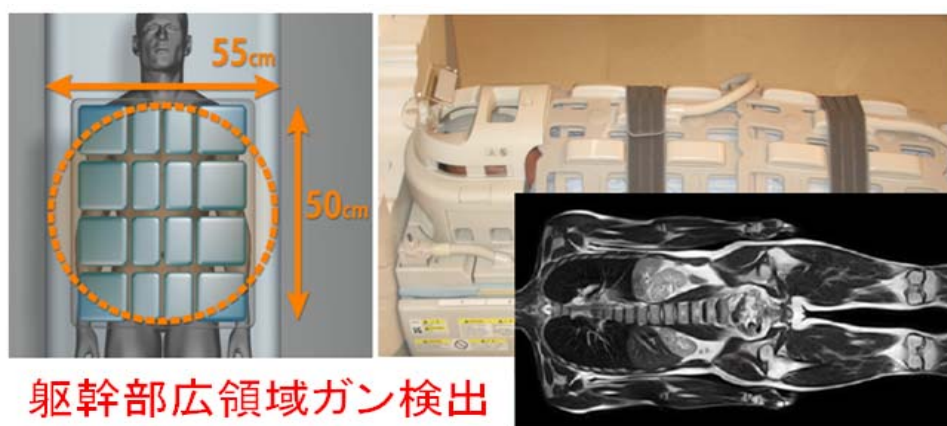


図 2-3-2 新開発フェーズドアレイ・ボディコイル

平成19年度は16チャンネルのフェーズドアレイ・コイルシステムの性能評価を京都大学で行った。拡散強調画像の歪補正技術開発が完了していなかったため、躯幹部拡散強調画像と同様に撮像の高速化の影響評価が容易な冠動脈描出で性能を検証した。これは呼吸・拍動により画質が不良となりやすい躯幹部悪性腫瘍の血管・血流描出のモデルでもある。従来のシステムでは高速化の限度であった1次元パラレルイメージングによる2倍速の撮像を、2次元化により5倍速にまで高速化でき、同一解像度における撮像時間を45%にまで短縮可能であることが判った(図2-3-3)。

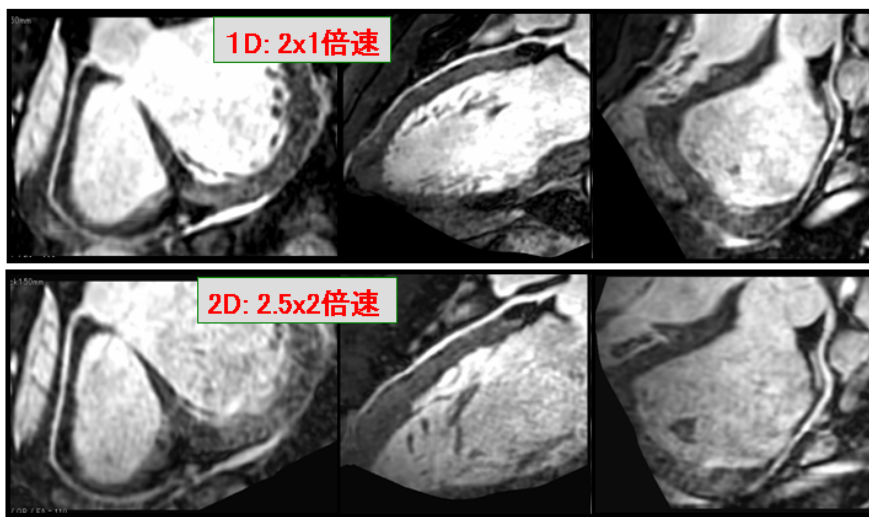


図 2-3-3 アレイコイルによる撮像高速化性能評価

さらに腫瘍微小環境の観察には局所をより高速・高精細に撮像する必要があるため、局所撮像専用の32チャンネルのフェーズドアレイコイルを開発するとともに、このフェーズドアレイコイルの性能を最大限に活用するために32チャンネルに対応したデータ処理システムをあわせて開発した。

32チャンネルのフェーズドアレイコイルは、上下それぞれ16個のコイルを含む2つのユニットからなる。これらのユニットは、平成20年度に京都大学集中研の1.5T MRI装置に組み込み、性能評価を実施した。

3T-MR 装置用受信系多チャンネルフェーズドアレイコイル

1.5T-MR 装置用に開発した多チャンネルフェーズドアレイを基に、平成20年度に1.5T-MRI装置用よりも、よりコイルアレイ数を増加させて高速撮像を可能とする3T-MR装置用多チャンネルフェーズドアレイコイルの開発を達成した。これらを平成21年度京都大学に設置して、性能評価の後、躯幹部拡散強調画像法の研究開発を実施した。

これらの多チャンネルフェーズドアレイコイルにより、躯幹部広領域の撮像をおこなうに際して、部位毎に被験者を磁石架台の外に出しコイルを設定する必要がなくなり、最初の設定時に撮像領域をカバーするようにコイルを設定できるようになり、これにより撮像準備時間の短縮が計れた。

(a) 頭頸部用16チャンネルコイル

基本デザインは、1.5Tの頭頸部用コイルを踏襲している。頭頸部撮影用アタッチメントを付けることで、頭部上部7チャンネル、頭部下部6チャンネル、頸部前1チャンネル、頸部後2チャンネルの合計16チャンネルのアレイコイルとなっている。頸部撮影用アタッチメントを付けた場合は、頭部下部4チャンネル、頸部上1チャンネル、頸部後方2チャンネルの合計7チャンネルとなる。本コイルにより、頭頂部から頸部まで高SNRでムラのない画像化が可能となる。

(b) 頭部用32チャンネルコイル

特に脳表面のSNRを向上させるために設計したコイルで、表面コイル32個からなる頭部用コイルである。頭頂2チャンネル、頭部上部10チャンネル、頭部中部10チャンネル、頭部下部10チャンネルの合計32チャンネルからなる。下に、1.5T頭頸部用コイルと比較したボランティア画像を示す。画像全体さらに脳表面で明らかにSNRが向上していることが分かる(図2-3-4)。

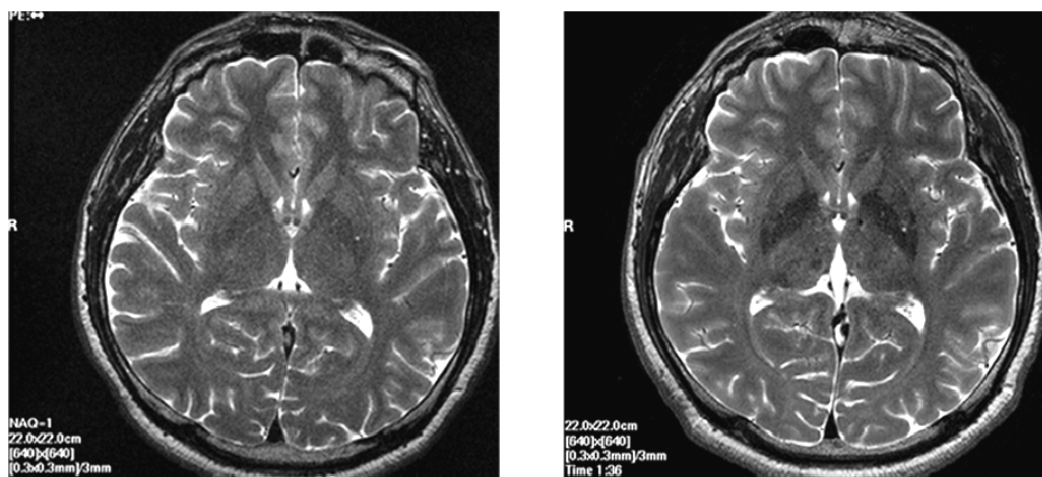


図 2-3-4 頭部画像例: 1.5T(14Ch:左) vs. 3T(32Ch:右)

(c) 躯幹部腹側用 16 チャンネルコイル

基本デザインは 1.5T 躯幹部腹側用コイルと同じである。表面コイルが 4 行×4 列の合計 16 チャンネルとなっている。躯幹部背側用コイルと組み合わせることで、躯幹部全体の撮影が可能である。

(d) 躯幹部背側用 40 チャンネルコイル

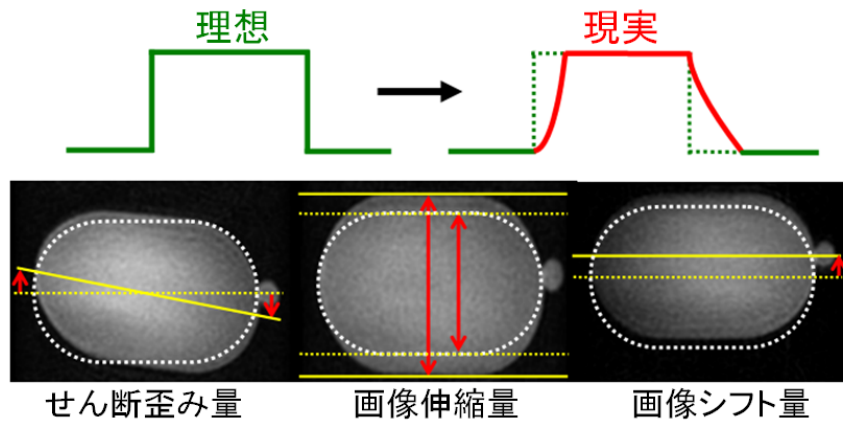
1.5T 躯幹部背側用コイルが横方向 4 チャンネルなのに対し、これを 5 チャンネルとすることでより脊椎領域を含む表面近傍の SNR を向上させることを目標とした。単独で脊椎全体の画像化を可能にするだけでなく、躯幹部腹側用コイルと組み合わせることで、躯幹部全体の撮影が可能である。

さらなる画質改善のために: 多チャンネル送信システムの開発

3T-MRI 装置では、体内における高周波 (RF) の波長が 1.5T に対して半分の約 34cm となり、体の大きさと同じくらいのスケールとなる。また体内の導電率の影響により RF に関する遮蔽効果が顕著になる。これらの影響により、1.5T-MRI 装置では目立たなかった送信高周波磁場の空間的な不均一が問題となってくる。本開発では、これを回避するために 2 チャンネル (制御) の送信システムを開発した。

(c-1-2) 躯幹部拡散強調画像撮像用パルスシーケンスの開発

拡散強調画像では非常に強い傾斜磁場を使用するために、画像が大きく歪んでしまう。その原因は渦電流である (図 2-3-5)。意図したとおりの理想的な傾斜磁場波形を生じさせる電流に抗するように、反対方向に生じるのが渦電流である。傾斜磁場を生じさせる傾斜磁場コイル以外にも、これに直交する方向に生じる渦電流 (交差項) の影響もある。例えば x 方向に強い傾斜磁場を印加した場合に、漏洩傾斜磁場によって超電導磁石内の金属部分に渦電流が流れ、この渦電流によって傾斜磁場に類似した磁場が誘起される。誘起された磁場が x 方向のみであれば単純に印加した x 方向の傾斜磁場強度が減じるのみであるが、実際には y 方向、z 方向の傾斜磁場も微弱ではあるが誘起される。通常の撮像ではこれらの傾斜磁場強度は小さいので問題とはならないが、拡散強調画像の場合には高強度の傾斜磁場を印加するため y 方向、z 方向の交差項も無視できない大きさとなる。これらの交差項の影響によってせん断歪、画像伸縮、画像シフトの画像歪が発生する。

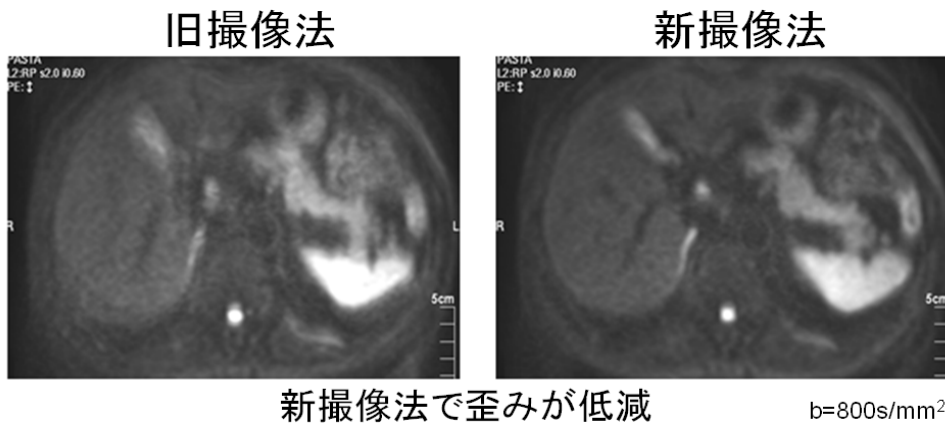


これら歪み量を評価して補正する撮像法を開発
 →ガンの位置を正しく同定できる

図 2-3-5 傾斜磁場:渦電流と画像歪の問題

これを抑制するためにまず交差項を減少させるための渦電流補正を傾斜磁場系にておこない、さらに新たなパルスシーケンスを開発して画像歪の低減を図った。

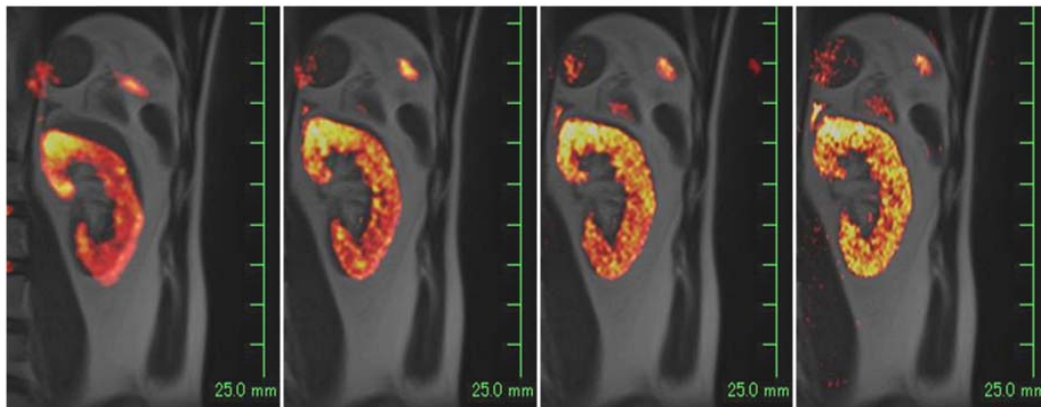
このパルスシーケンス開発により、画像歪を大きく低減でき、その有用性を確認した(図 2-3-6)。



↓
 小さなガンをより明瞭に同定可能

図 2-3-6 新開発撮像法による歪の改善

この新たな撮像法はパラレルイメージングとの併用が可能である。渦電流による画像歪はデータ収集時間の長さに比例して増加する。そこでパラレルイメージングによるデータ収集の高速化により収集時間を 1/2、1/3 と短縮させることで、歪の低減が期待される。新開発したフェーズドアレイコイルを用いて、高速化率と画像歪との関係を腎臓で評価した(図 2-3-7)。グレースケールで表示した解剖画像に拡散強調画像をカラーで重ね合わせたところ、腎臓の形状不一致が撮像の高速化に従い改善していく効果が認められた。新撮像法に加えて、パラレルイメージングの併用により一層の歪低減を可能とした。



高速化率: 1 2 3 4

図 2-3-7 パラレルイメージング: 高速化率と歪低減

これらの新たに開発した撮像技術を躯幹部拡散強調に適用して、画像歪を確認した。水ファントムでは強い拡散強調により信号が殆ど消失してしまうため、粘稠度の高いオイルファントムを作成して計測を行った。その結果、表 2-3-1 に示すように静磁場磁石軸方向25cm(±12.5cm)の領域で、画像歪を5%以下に抑えることができた。これによって2つの中間目標のうちの「画像歪を5%以下に補正する」という目標を達成した。

同時に収集時間短縮による撮像間の時間を最大限に活用して、画像コントラストに影響を与えることなく撮像可能な手法を開発した(図 2-3-8)。

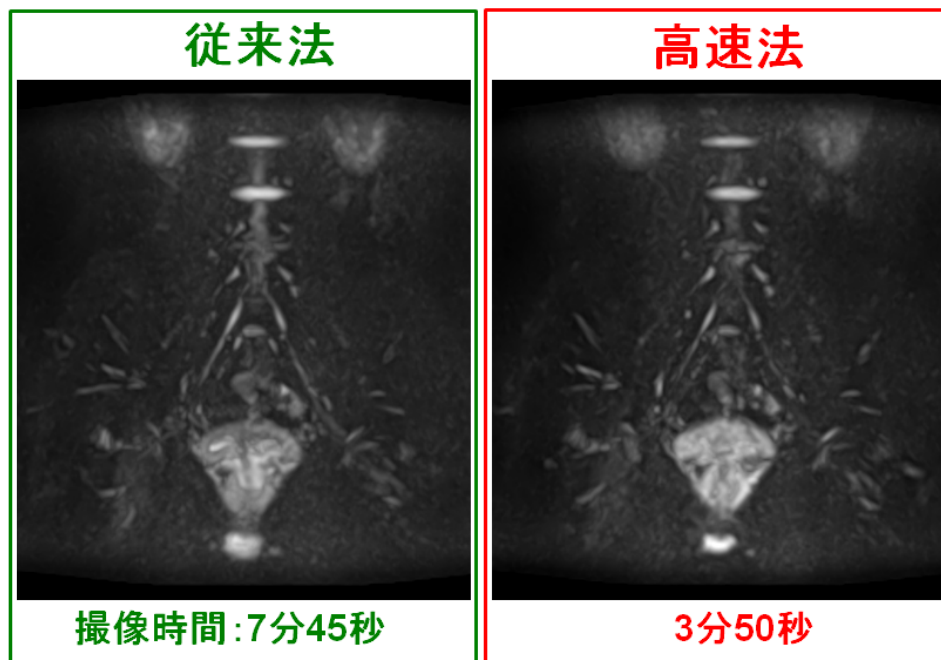
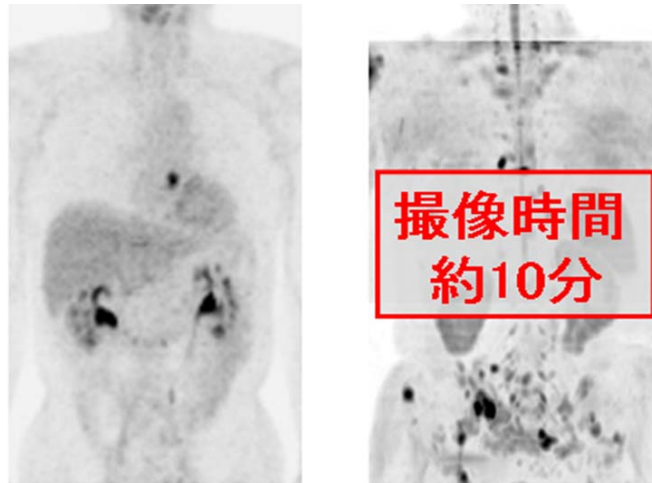


図 2-3-8 拡散強調画像: 撮像法の高速化の一例

これにより、体軸方向 20cm、前後・左右方向 35cm という特定の臓器全体を撮像可能な領域の躯幹部拡散強調画像を約 10 分で撮像することが可能となり、2つの中間目標の残り「局所臓器を 20 分以内の短時間で高速に撮像する」という目標を達成した(図 2-3-9)。



FDG-PET

拡散強調MRI

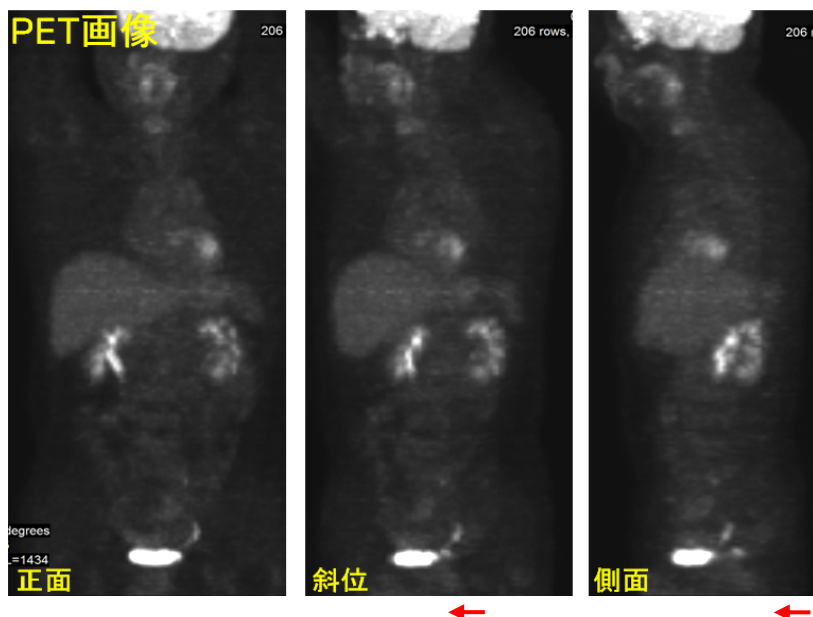
図 2-3-9 躯幹部拡散強調画像(局所撮像時間約 10 分)

さらなる腫瘍検出の感度・特異度向上には、MRI 用分子プローブの活用が有効である。その性能を十分に活用するには MRI 装置の感度・分解能を向上させることは勿論だが、各プローブが形成するコントラストをより強調する撮像パルスシーケンス作成が重要となる。そこで本プロジェクトで開発されたプローブの性能評価に必要な基礎検討を行った。安全性の観点からすぐには人体での評価は行えないため、実際の計測対象候補であるマウスを撮像し画質を検討した。作成したマウス・ラット専用コイルにより腫瘍の構造・造影コントラストの評価が可能であった(課題4、分子イメージング用分子プローブの項を参照)。

(c-1-3) 総合性能評価

1.5T-MR 装置

撮像の高速化と並行して、総合性能評価を進めた。京大病院の担癌患者を対象として、同院倫理委員会承認のプロトコルに基づいて撮像を希望された紹介患者の撮像を行い、撮像法の改善を進めた。躯幹部拡散強調画像(DWIと略称。PET/CTではPET画像に相当)およびT2強調解剖画像(同CT画像に相当)の両方を3テーブルポジションで撮像した。PETでは捉えられなかった肝臓への転位巣もDWIにより同定可能であった(図2-3-10)。



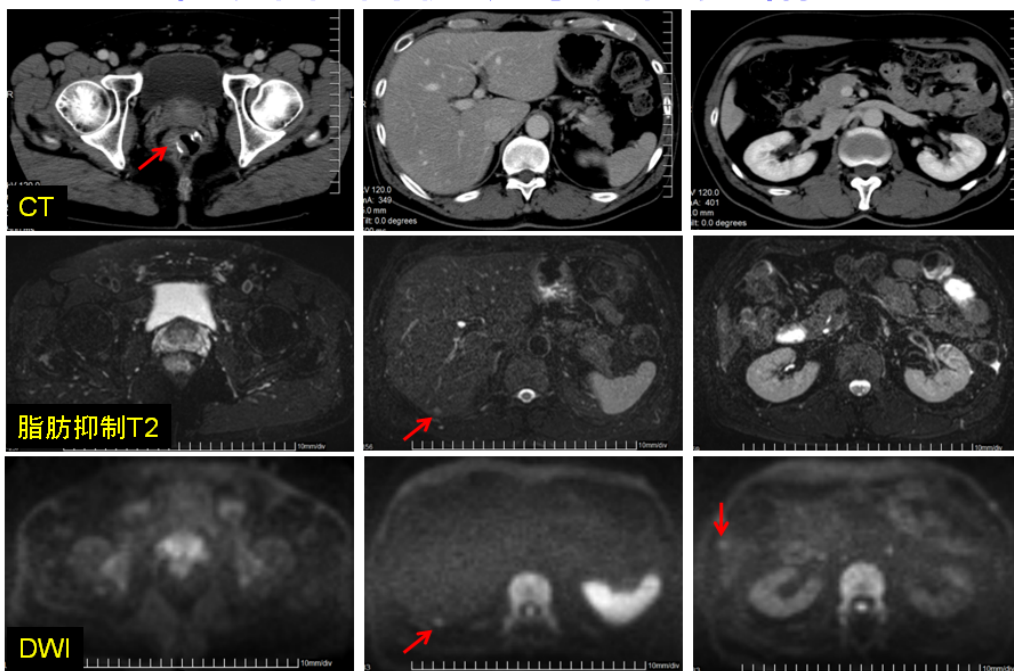


図 2-3-10 大腸癌術後の局所再発と2か所の肝転移巣を有した症例
 (上段)PET の最大値投影(MIP)画像。膀胱の背側に局所再発巣(矢印)が同定されるが、元の断層画像を含めて、肝転移巣は検出困難であった。
 (下段)上列:造影 CT 画像。局所再発巣(矢印)は同定可能であるが、肝転移巣は同定困難。中列:脂肪抑制 T2 強調画像。局所ならび 1 か所の肝転移巣が同定される。下列:拡散強調画像(DWI)。局所再発巣とともに、2 つの肝転移巣が同定可能であった。

平成 20 年度末に京大病院・分子イメージング集中研究センターに 3T-MRI 装置を設置し、臨床評価が可能となった。平成 21 年度はプラットフォームを 3T-MRI 装置に移して、さらなる検討を進めた(図 2-3-11)。

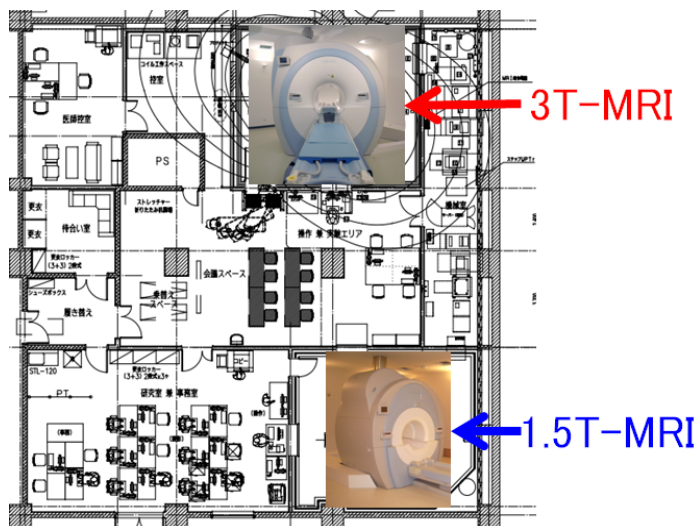


図 2-3-11 H20 年度末に新開発 3T MRI 装置を分子イメージング集中研究センターに設置

躯幹部拡散強調画像撮像時間の短縮(3T-MRI 装置)

1.5T-MRI 装置で開発した技術に加えて、さらに3T-MRI 用として新たに開発したフェーズドアレイコイルシステムを最大限に活用できるように、パラレルイメージング3倍速撮像への最適化を実施した。さらにデータ点数削減時のハーフフーリエ再構成の画質劣化を抑制するように再構成を改良した。これらによりエコー時間(TE)を 54ms にまで短縮可能となり、より信号ノイズ比の高い計測が可能となった。さらに準備時間を短縮するため撮像条件のプリセット化、およびそれぞれの受信ゲイン値の検討を行ってプリセット化し、ゲイン値を決定する

ための撮像を省略した。

必要となる信号強度の検討

躯幹部拡散強調画像では解剖画像と比較して、信号強度が大きく低下する。後者と同程度の信号強度を得るための条件を、腫瘍の拡散定数を $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ として、下式により推定した(図 2-3-12)。

$$(\text{拡散強調画像信号})/(\text{解剖画像信号}) = \exp(-b \text{ 値} \times 1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$$

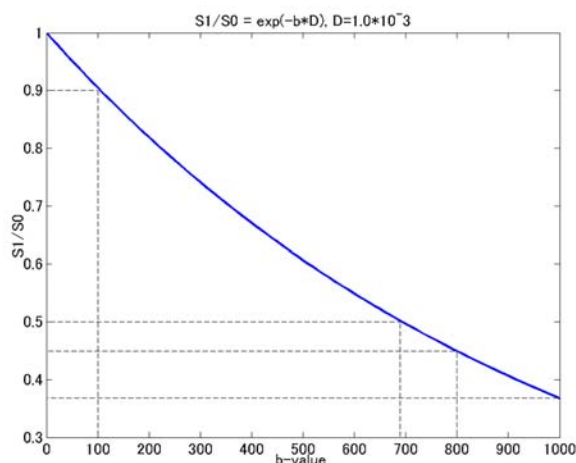


図 2-3-12 腫瘍の拡散強調画像信号:b 値と信号低下の割合

推定では b 値を $1000 \text{s}/\text{mm}^2$ としても、腫瘍の場合には信号低下は約 $1/3$ と推定された。すなわち解剖画像と同程度信号強度を腫瘍から得る上で必要となる加算回数は信号低下の二乗、すなわち 9 回となる。本研究開発で使用しているパルスシーケンスでは、拡散強調を 6 軸で行っているため、最低で 2 回、可能であれば 3 回の繰り返し撮像で必要かつ十分であることが判った。そこで撮像繰り返し回数を 3 回に固定して、合計 18 回の拡散強調画像撮像を行い、それらの平均画像を作成することとした。

新たな撮像法により、1.5T-MR 装置と同様に撮像を希望された紹介患者の撮像を行い、画質の検討と撮像法の改善を進めた。躯幹部拡散強調画像および T2 強調解剖画像の両方を 3 テーブルポジションで撮像した結果、3 被検者の入室から撮像、退出までの平均時間は 29 分 40 秒であった。

各部位毎の撮像時間は、準備時間を含めて平均約 9 分にまで短縮可能となった。

開発開始当初は入退出まで含めて 46 分 10 秒であったが、これらの研究開発により、実用に耐えうる画質とともに、最終目標である躯幹部広領域の拡散強調画像と対応する解剖画像(T2 強調画像)との撮像を 30 分以内という短時間で実現した(図 2-3-13,2-3-14)。

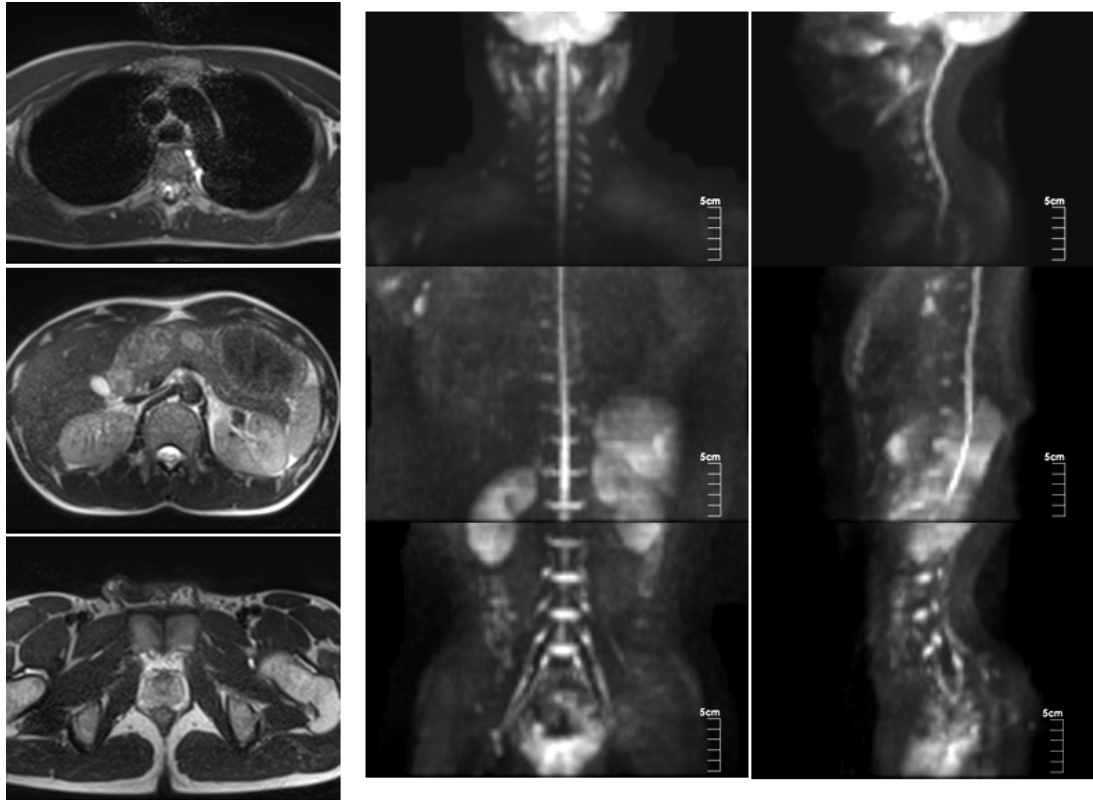


図 2-3-13 軀幹部広領域画像(左:T2 強調画像、中:拡散強調画像 MIP 正面像、右:同側面像)

その結果 30 分以下の短時間で拡散強調画像と解剖画像を対比しながらガンの検索が可能となった。

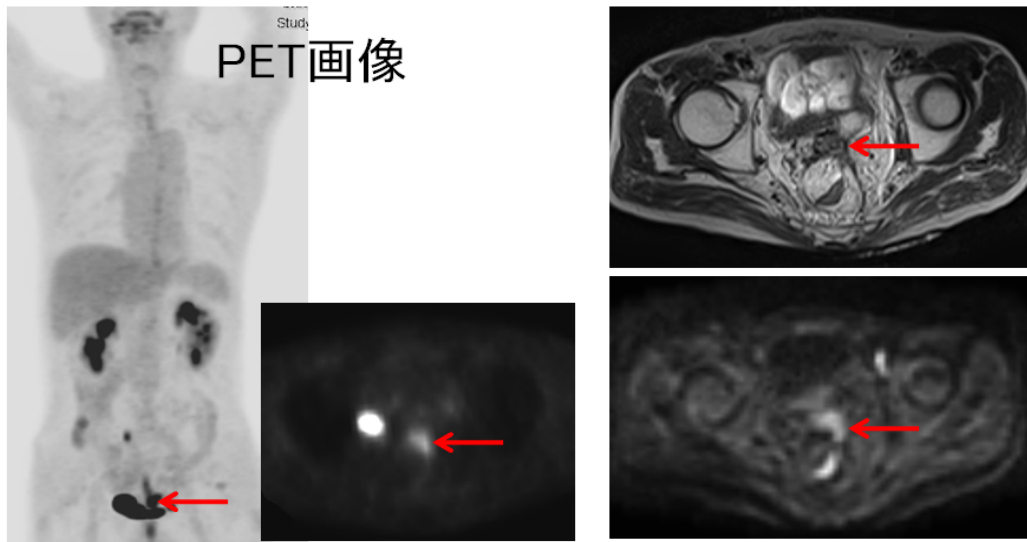


図 2-3-14 直腸癌局所再発症例:FDG-PET と T2 強調画像・拡散強調画像との比較
 左:PET 正面 MIP 画像。膀胱上部に局所再発への集積を認める(矢印)。中央:同軸位断画像
 右上段:T2 強調画像では、骨盤内に筋組織よりも軽度高信号を示す腫瘍性病変を認める(矢印)
 右下段:拡散強調画像では、周囲と比較して明らかな高信号を示す腫瘍性病変を同定可能(矢印)

(c-1-4) 新パルスシーケンス開発環境(NSDE)の開発

MRI 高機能化では、装置開発とともに撮像手法(パルスシーケンスと呼ぶ)の開発が重要である。MRI では装置は同一でありながらも、撮像法を変更することにより様々な画像が得られるためである。従来パルスシーケンスの開発はメーカーを中心として行われてきたが、大学などの研究施設でも開発が可能な新たな開発環境を作成することで、新たな発想の導入と開発の促進を図る。

本プロジェクトでは C++言語をベースとした UML(Universal Markup Language)環境により、ソースコードがより判りやすく平易に使用できるパルスシーケンス開発環境を新規に開発した。広く普及している Windows PC をベースとして、高周波パルスや傾斜磁場、信号サンプリングのタイミングや強度・頻度を研究者が編集でき、その条件を装置側のハードウェア上の制限を自動的にチェックする機能を持つ環境を目指しており、本プロジェクトにおけるキーテクノロジーの一つとして以下のメリットが期待される。

- ・新しい撮像シーケンスの開発・試行環境が容易に実現できる。
- ・撮像パルスシーケンスの改変・最適化を研究の場で即時に行える。
- ・各パラメータの変更による影響を臨床医立会いの場で検証できるため、その意義を容易に確認・発見でき、新たな撮像シーケンス・臨床価値の創造が容易になる。

平成18年度に開発した初版(図 2-3-15)を平成19年7月に京都大学集中研に設置して、新開発環境での拡散強調画像撮像用パルスシーケンスの作成を例として性能評価を開始した。これに並行して性能評価結果を順次盛り込んで第 2 版のためのソフトウェアの設計をおこない、コーディングを外注して開発をおこなった。平成20年度からは、京都大学工学部の研究員による、この開発環境を使用したパルスシーケンス開発を開始した。

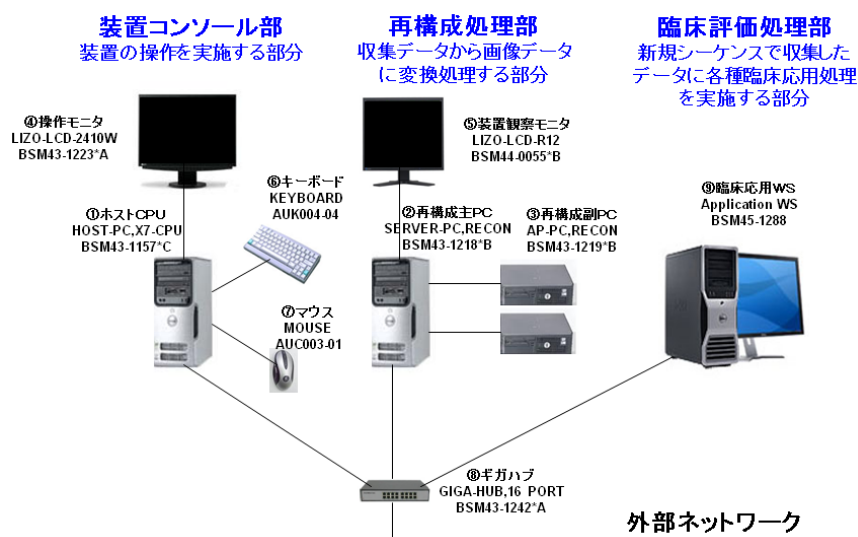


図 2-3-15 パルスシーケンス開発プロトタイプ装置構成図

作成例を拡散強調撮像用のパルスシーケンスをパルスシーケンス開発環境で設計する場合を例にとって説明する(図 2-3-16)。まず EPI パルスシーケンスタイムチャートの雛形を利用して、このタイムチャート上に拡散強調傾斜磁場を指定したタイミングと強度を指定して追加する。これ以外の傾斜磁場、RF パルス、MR 信号収集タイミングなども編集することができる。このようにして編集したタイムチャートデータを基にパルスシーケンス開発環境内のシーケンスジェネレータが実際に傾斜磁場電源、高周波回路などを制御するためのパルスシーケンスのコードを自動作成する。このコードを MRI 装置にて実際に走らせると、例えば図 2-3-16 右下に示すような拡散強調無/有の MR 画像を収集することができる。

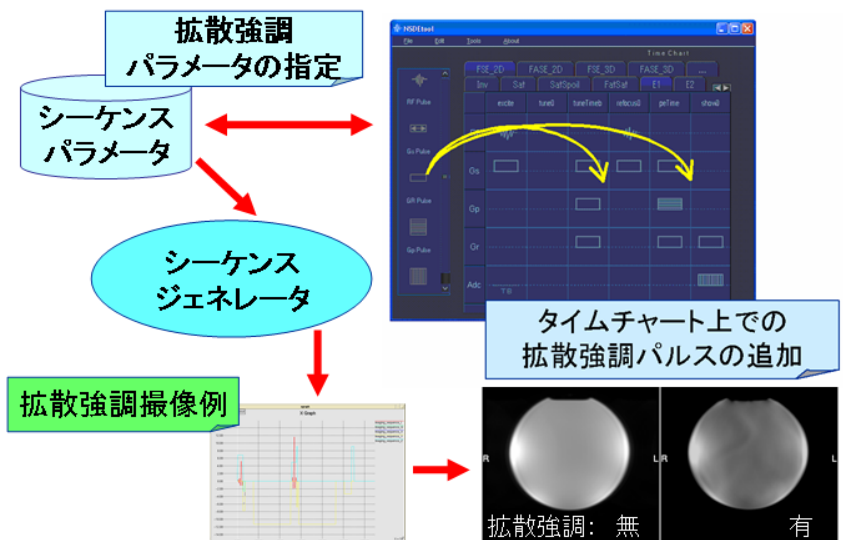


図 2-3-16 新パルスシーケンス開発環境のプロトタイプ

新シーケンス開発環境の開発

パルスシーケンス開発を簡便に行える環境として下記の要件を達成した(図 2-3-17)。

- ・コンパイル不要なベーシックパルスシーケンスの作成
- ・コンパイル併用の高度な制御も可
- ・パルスシーケンス構造の GUI による編集
- ・MRI装置外での確認ツールの整備

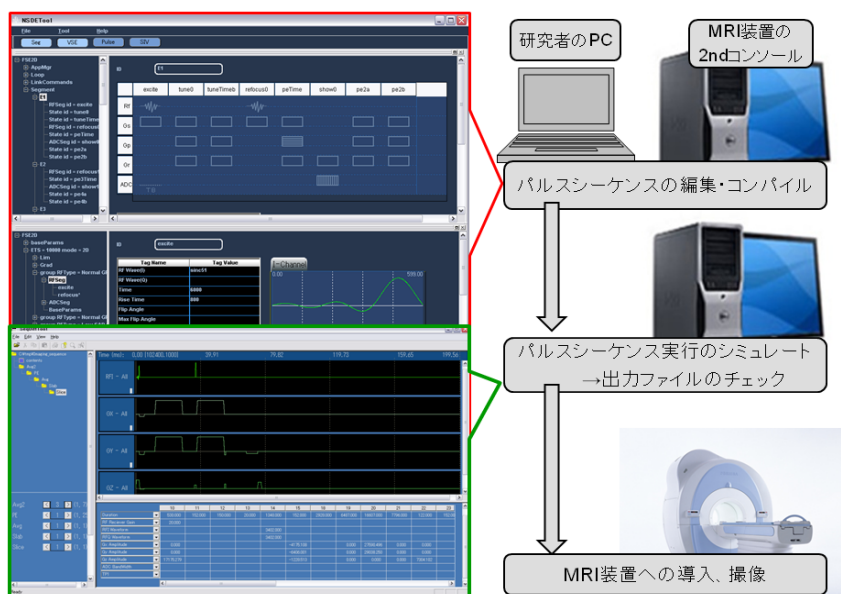


図 2-3-17 新パルスシーケンス開発環境の GUI と実行環境

新たな環境では MR 装置に縛られることなく、研究者のデスクトップでパルスシーケンス開発が可能

工学系研究者によるパルスシーケンス開発の実践例 (京都大学工学研究科、小林研究室・笈田先生)

腫瘍検出に最適化した拡散強調画像パルスシーケンスの開発と FA を強調した DTI 計測の実現するために、撮像パラメータ最適化のための q-空間拡散イメージングが可能なパルスシーケンスを開発した。

より具体的には拡散強調画像の撮像パラメータ(MPG: Motion Probing Gradient の amplitude, duration, separation)のパラメータファイルによる一括入力、および q 値のパラメータファイルによる入力、b 値・q 値からの撮像パラメータの自動生成機能を実装した。実験はキャピラリプレート(キャピラリ径: 6-100 μm)を対象として(図 2-3-18)、新たに開発した拡散強調 SE シーケンスの q 値と b 値を変化させて拡散強調画像を撮像した。

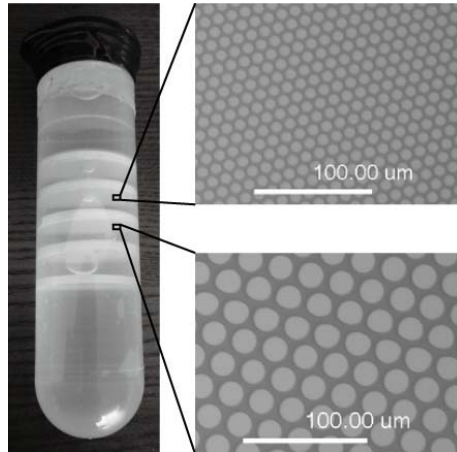


図 2-3-18 計測に使用したファントム

MPG の印加方向は毛細管に対して直交する方向として、拡散を制限する構造物のサイズおよび DWI 撮像パラメータと ADC の関係を計測した。キャピラリ径が $d = 6, 10 \mu\text{m}$ ではどの q 値を用いても高い異方性を示すが、 $d = 20, 50 \mu\text{m}$ では q 値の設定によって異方性が大きく変化している。 $d = 100 \mu\text{m}$ ではどの q 値を用いても低い異方性を示している。さらにどのキャピラリ径においても小さい q 値において異方性が高くなる傾向が認められた。ミクロンレベルでの腫瘍構造を画像により検証できる可能性が確認された。

今後は新パルスシーケンス開発環境をさらに使いやすいながらも高度な制御機構を備えるものとして、さらなる開発を進めていく。拡散強調画像の原理をはじめとして、新たな医学・工学系研究者が MR 撮像技術の研究開発に参加できる基盤技術とすることを目指すことで、諸外国と比較して日本では遅れている産学・医工連携を一層進めるとともに、医療機器分野での国際競争力の向上に資する。

(c-2) 末梢血流・代謝異常部位を高分解能で撮像する技術の開発

拡散強調画像を用いた躯幹部広領域撮像により検出された腫瘍に対して、その栄養血管の選択的描出と周囲臓器との位置関係の同定、ならびに腫瘍の血流・代謝情報を躯幹部において高分解能で撮像することを目的としている。すなわち、拡散強調画像によりがんを広く見つけた後、その局所を詳しく調べることが重要である。血管・血流描出には非造影による手法を用いた。非造影の利点は、単に造影剤による患者身体への負担がないだけでなく、繰り返し撮像できる点である。パラメータを変えながら撮像することによって、血流流入の状況をより詳しく撮像することができるとともに、治療後の評価も必要に応じて頻回に実施可能である。

非造影での血流計測に関しては大きく 2 つの方向があり、ひとつは流入する血流信号を上昇させる、血液高信号 (White Blood) 撮像法であり、もうひとつは血流信号を低下させる、血液低信号 (Black Blood) 撮像法である。いずれの方法でも非造影では信号量は少ないため、有効に収集可能な撮像技術の開発が必要である。同時に高分解能での可視化を実現するには画像歪をいかに抑えるかが課題となる。さらに躯幹部では呼吸と拍動があり、高分解能撮像を実現するにはその動きに対応しなくてはならない(図 2-3-19)。

高コントラスト

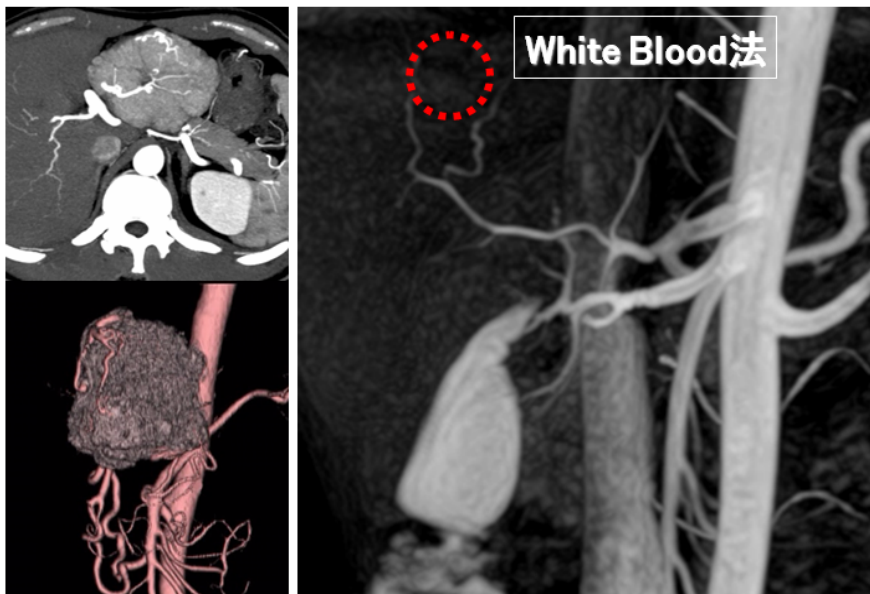
1. 血液高信号描出 (WB: White Blood) 法
2. 血液低信号描出 (BB: Black Blood) 法

高分解能

1. 呼吸
呼吸同期(ナビゲーター、フィードバック)、呼吸停止
2. 拍動
心電図同期、脈波同期
3. 動きの補正
Non-Cartesian撮像

図 2-3-19 血管・血流・代謝撮像の要素技術

高コントラストを実現させる技術として、まず腫瘍の栄養血管描出を非造影で描出する上で必要となる技術を開発した。流入血液をより選択的に高信号で示す White Blood 法のひとつである、Time-SLIP (Time-Spatial Labeling Inversion Pulse)撮像法による研究開発を実施した(図 2-3-20)。



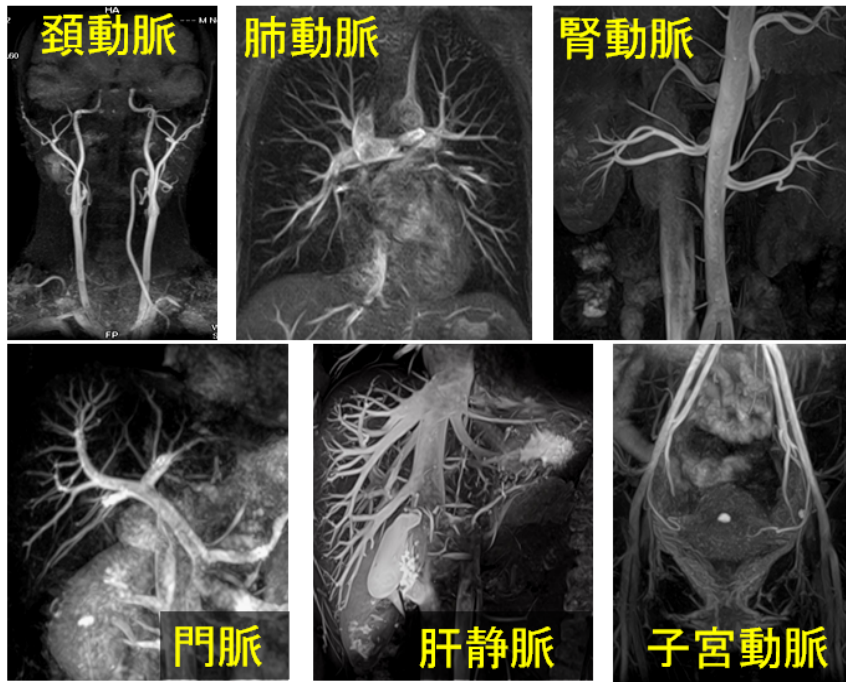
造影CT

非造影肝動脈描出

図 2-3-20 血液高信号(White Blood)法による(腫瘍)血管描出破線赤丸を腫瘍と想定。同部を栄養する血管を描出できる。

末梢血管の非造影描出

Time-SLIP 法とは血管を描出したい部位・臓器に対して選択的 IR (Inversion Recovery) パルスを印加(Tag)することで実質部の信号を抑制するとともに、流入してくる血液の信号を収集して高信号(白く)に描出する方法である。対象を頸部、胸部、腹部、骨盤部の全躯幹領域としたが、特に腹部については上方より流入する血液のみを高信号に描出し、下方から流入する静脈の血流信号を抑制するため2つの IR パルスを使用可能とした Double Tag Time-SLIP 法を開発した。そのタイミングを調整することで血管描出の最適化を行い、いずれの部位においても適切な血管描出を可能とした(図 2-3-21)。

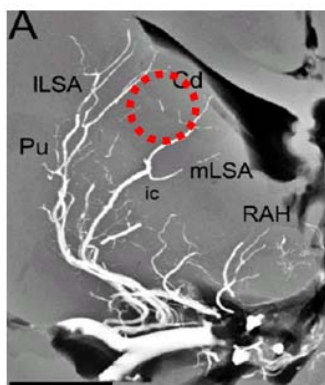


解像度: 約0.8 x 0.8 x 0.8mm

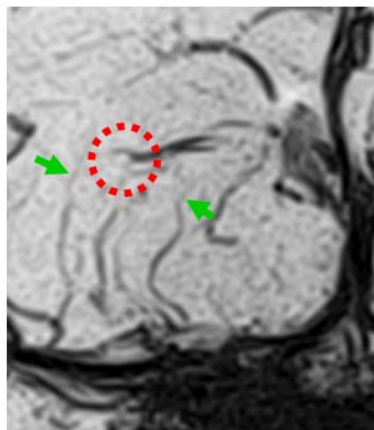
図 2-3-21 躯幹部非造影血管描出

1mm 以下の血管の可視化

移動する血液を弱い拡散強調により信号を低下させる Black Blood 撮像法では WB 法よりも細い血管を描出できる。その一つとして、FSBB(Flow-Sensitive Black Blood)法を開発した。FSBB 法は3次元グラディエント・エコー撮像法に弱い MPG(Motion Probing Gradient, B 値4sec/mm²)を加えた撮像法である。流れによる位相の分散を強調して信号を低下させることができ、細い血管を描出するのに適した撮像法である。最初に本手法を呼吸・心拍動の影響を受けにくい脳に適用して、0.4mm(補間後)の解像度により 1mm 径以下の大脳基底核穿通枝の描出可能とした(図 2-3-22)。



標本: 基底核穿通動脈
血管内に造影剤を充填
BRAIN 129:2189



弱い拡散強調で血流を低下
(b=4s/mm²)

解像度: 0.4 x 0.4 x 0.4 mm

図 2-3-22 血液低信号(Black Blood)法による細血管描出(破線赤丸を腫瘍と想定)

さらにこの撮像手法をマイクロなレベルに適用して腫瘍増大に伴い増生する微小血管や腫瘍血流、腫瘍酸素濃度・代謝情報を得るための検討を進めた。

腫瘍微小環境の可視化: 微細血管・腫瘍血流

WB 法では腫瘍部分に選択的なパルスを適用して、背景信号の抑制とその直ぐ近傍から流入する血液信号の描出を行ったが、腫瘍近傍・内部では血液の流入が遅いためか、十分な描出は得られなかった。しかし BB 法では腫瘍内の個々の血管ではなく、血流の豊富な領域の信号を全体として低下させることで腫瘍血流が描出可能となりうる(図 2-3-23)。

子宮頸がん移植ヌードマウス

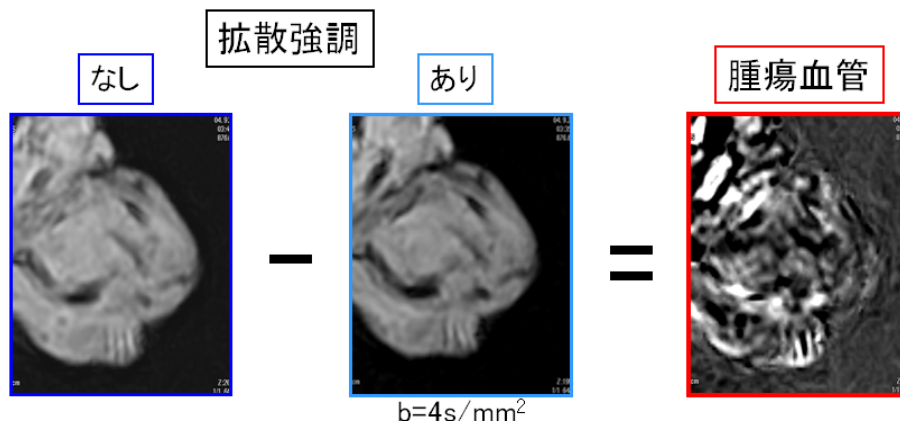


図 2-3-23 マウス移植腫瘍での微小腫瘍血管・腫瘍血流画像

腫瘍微小環境の可視化: 低酸素状態

また腫瘍での酸素濃度は腫瘍血管内の還元型ヘモグロビンによる BOLD(Blood Oxygen-Level Dependent) コントラストからの推定を検討した。グラディエント・エコー法を用いて異なる TE での撮像により得られた局所磁場の不均一を反映する T2*強調画像から T2*減衰を推定することで、腫瘍血管内の還元型ヘモグロビンによる信号低下から間接的に局所酸素濃度を推定可能である(図 2-3-24)。これにより放射線・化学療法で重要である腫瘍の酸素濃度に関する情報が得られる。ただし出血等の他の要因による信号低下に注意する必要がある。

子宮頸がん移植ヌードマウス

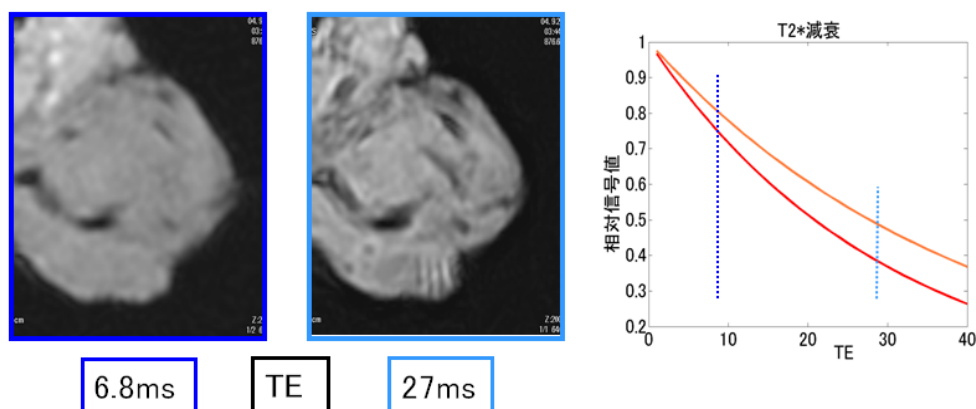


図 2-3-24 マウス移植腫瘍での局所酸素濃度推定
(右図) 橙: 腫瘍の血管近傍部分、赤: 腫瘍中心部

研究開発成果により、ガンの存在や微小環境に関する多様な画像情報が得られるが、それらの画像歪の程度が異なっている。多様な情報を効率的に捉えて容易に認識できるようにするためには、異なるコントラスト画像間の歪み補正と融合技術が必要である。

(c-3) MR 画像間レジストレーション技術の開発

平成 18-19 年度はレジストレーション精度が判明している既存のソフトウェアを利用して MR 画像間の歪み評価と画像融合を実施した。MRI 画像の歪補正には、撮像方法の改良と撮像された画像の歪をソフトウェアにより補正するという 2 つの手法がある。前者による歪みの改善は上述のとおりで良好であった。そこで撮像条件を最適値からずらし、歪を強調した画像に対してソフトウェアによる補正を試行した。アフィン変換に加えて非線形補正により、改善が認められた(図 2-3-25)。

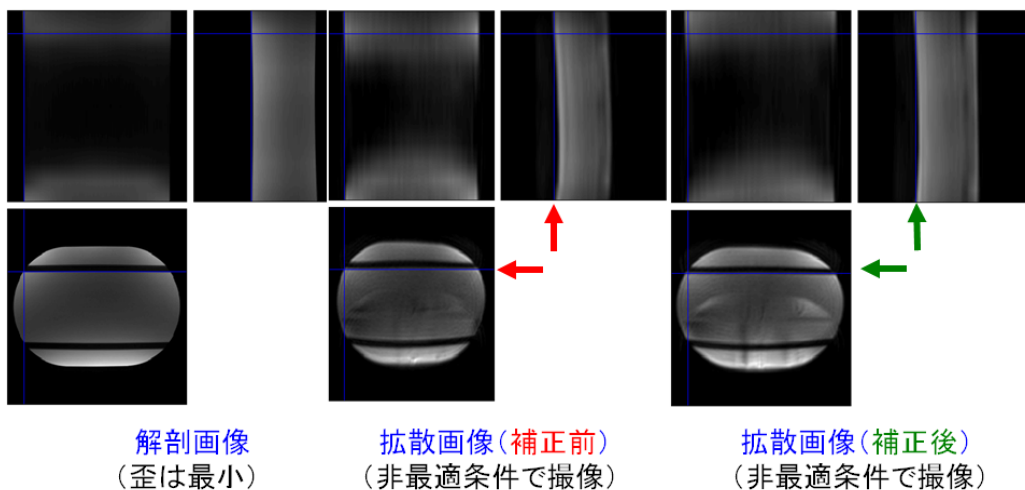


図 2-3-25 拡散強調画像の歪補正例

呼吸のコントロール: 息止め撮像

画像融合技術を躯幹部へ応用して、呼吸に伴う動きのアーチファクトをいかに抑制するかが問題となる。これを回避する手法としては呼吸に対する同期が標準であり、呼吸のモニタリングには圧センサを使用することが多い。さらに呼吸同期以外の手法として呼吸停止下で撮像が行われることもある。そこでまず、呼吸停止下での分解能撮像を検討した。この問題は心臓で最大であるため、冠動脈を対象とした研究開発を進めた結果、解像度は軽度低下するものの、一度の呼吸停止で全心臓の撮像が可能となった(図 2-3-26)。

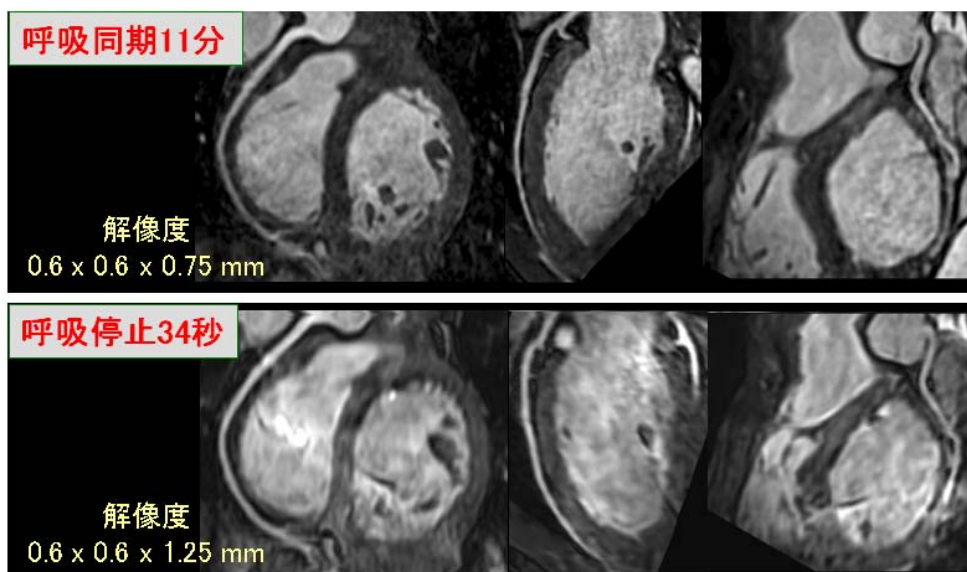
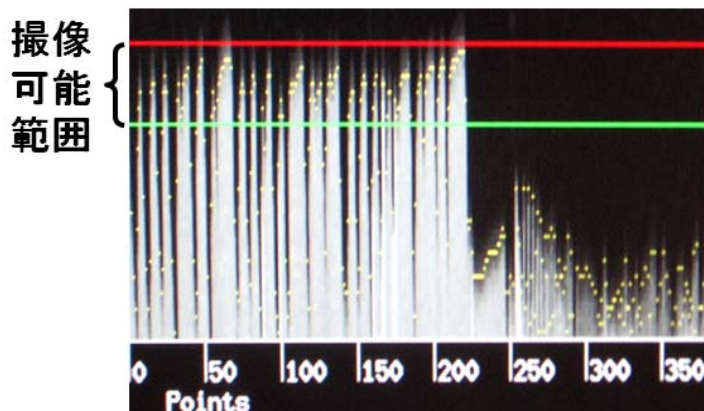


図 2-3-26 呼吸停止撮像法の評価

呼吸のコントロール: 安静時の呼吸状態

ガンの検出を目的とした患者撮像では、呼吸停止時間には通常 15-20 秒と非常に短くなることが多い。更なる高解像度・高コントラストを実現するには高精度の呼吸同期が不可欠となる。しかし安静時でも呼吸状態は大きく変動することもあり、撮像を中止しなくてはならない場合も生じる(図 2-3-27)。



呼吸の深さが安定しない

→撮像時間が延長・画像が劣化する

図 2-3-27 横隔膜上縁位置の経時変化

呼吸のコントロール: 呼吸タイミングの外部制御

呼吸状態、特に呼気深度がばらつく事を抑制するために、呼吸状態をフィードバックすることで制御する方法を検討した。MRI 撮像室の外から長焦点プロジェクターで被験者の頭側にスクリーンを設置して鏡を介して自らの呼吸状態を観察できるようにした。データ収集を行う赤線と緑線の間(目標)に横隔膜上縁の黄色い点が収まるように指示した(図 2-3-28)。フィードバックが無い時に行う「小さな呼吸を持続」という指示の他に、目標内に入った時点で「短時間呼吸停止」を行うように指示をしたところ、目標からそれて撮像を中止せざるを得なくなることにはなかった。さらに短時間呼吸停止を指示した場合には、平均で約 20%の撮像時間短縮が実現できた。

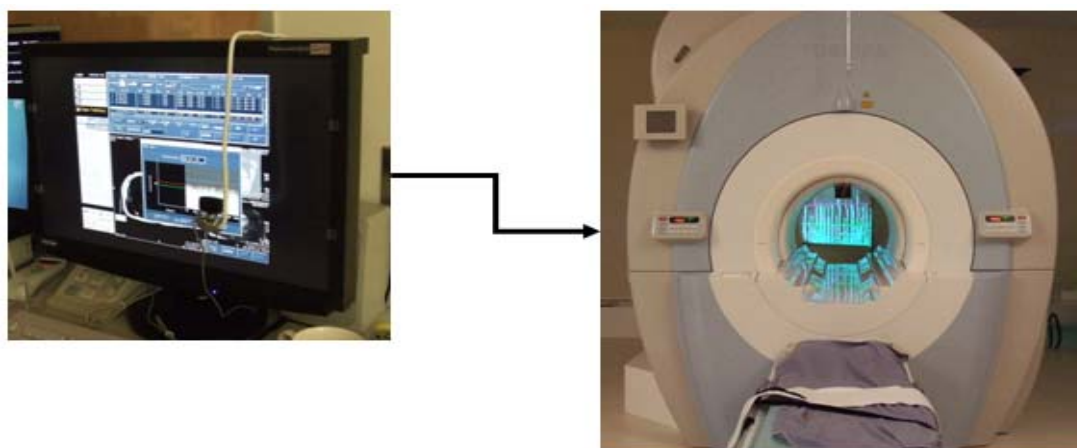


図 2-3-28 呼吸状態フィードバックシステムの作成

以上、包括的に行ってきた研究開発手法を総合的に用いることで、躯幹部広領域を対象としたガンの早期発見と腫瘍微小環境の可視化を可能とする 3T-MRI システムを開発した。

(c-1)～(c-3)共通事項

ISMRM(International Society of Magnetic Resonance in Medicine)、RSNA (Radiological Society of North America)、ECR (European Congress of Radiology)、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会などの学会に参加して、最新の技術動向の調査を行った。

(4)分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)

(e)分子プローブ設計・製剤技術の開発

(e-1)標的認識ユニットの開発

新規ターゲット分子の探索・評価

悪性のがん組織内部の性状は一様ではなく、微小環境の違いによって腫瘍の発現や転移に関与するタンパク質の発現が異なっており、さらなる悪性化の原因や放射線治療等の障害となる領域が存在する。そこで、微小環境因子として低酸素環境に着目し、転移性乳がん細胞である MDA-MB-231 と非転移性乳がん細胞である MCF-7 を通常酸素条件(20% O₂)と低酸素条件(1% O₂)で培養し、その際のタンパク質の発現変化を2次元電気泳動法により解析することで悪性化や治療抵抗性の指標となる新規バイオマーカーのシーズの抽出を試みた。低酸素条件で培養した MDA-MB-231 細胞に選択的なタンパク質の発現変化(ビメンチン、チュブリンの発現増加など)が認められ、低酸素環境における浸潤・転移能増大に関連するバイオマーカーとなりうる可能性が示されたが、変動の認められたタンパク質は細胞骨格タンパク質が多く、正常細胞にも普遍的に存在していることから、イメージングの標的分子としては適当ではないと考えた。

標的認識ユニットの開発

腫瘍イメージングの標的分子として、膜結合型マトリクス分解酵素(membrane type 1 matrix metallo proteinase, MT1-MMP)を抽出した。MT1-MMP は、乳がんを始めとした種々のがんにおいて MMP-2 の活性化を介した悪性度との高い関連性が示されてきており、さらに、膜結合型酵素であるため、その発現ががん細胞の細胞膜上に限局していることから、微小ながん組織を高解像度でイメージングするための標的分子として適していると判断した。

そこで、MT1-MMP の標的分子としての有用性をインビトロ・インビボの両面から評価するため、種々の乳がん細胞(FM3A, MRMT-1, Walker-256)を入手し細胞培養系を確立するとともに、同系動物(マウス、ラット)に移植し、評価に用いるのに十分な大きさのがん組織を有する担がんモデル動物の作製に成功した。そこで、このモデル動物を対象として、腫瘍部位の組織切片を作製し、それをウェスタンブロット法、フローサイトメトリー法、免疫染色法等の種々の分析法を駆使して、MT1-MMP が悪性のがん組織に発現していることを認めた(図 2-4-1)。これらのことから、MT1-MMP の標的分子としての有用性を明らかにした。

さらに、この標的分子 MT1-MMP に対する標的認識ユニットとして、抗 MT1-MMP 抗体を選択し、その RI (^{99m}Tc)標識体を設計した。抗体のエピトープ選択においては、抗体が高分子タンパク質であり一般的に細胞膜透過性が低いことに留意し、標的分子の細胞膜外領域にあり、かつ、生体内での3次元構造・代謝調節機構を踏まえ認識されやすいと考えられるペプチド配列をエピトープとする抗体を選択した。また、^{99m}Tc 標識体は二官能性キレート試薬を利用することにより標的分子への免疫活性を損なわず、高い放射化学的純度で得ることに成功した。そこで次に ^{99m}Tc 標識抗 MT1-MMP 抗体のラット体内放射能分布実験を臓器摘出法により実施したところ、腫瘍への放射能集積は経時的に上昇し、投与 48 時間後において腫瘍血液比は 1.5 となり、イメージングの可能性が示された(図 2-4-2)。また、体内分布から、本標識抗体の生体内安定性が示された。そこで、イメージングの可能性をさらに追究するため、¹³¹I 標識抗 MT1-MMP 抗体を作製し SPECT 撮像を行った(図 2-4-3)。その結果、ヨウ素ブロックを行わなかったため甲状腺に高い放射能集積が見られたものの、移植がん組織の明瞭な画像化に成功した。以上より、MT1-MMP を標的とした抗体はユニット型分子プローブの「標的認識ユニット」として有効に機能し得ることが示された。

そこで次に、抗体の大量調製および供給体制の整備を目的として、ハイブリドーマ法による新たな抗 MT1-MMP 抗体の作製を行った。先の抗体と同様の理由および生体内での基質認識メカニズムに着目して、細胞膜近傍領域のペプチド配列をエピトープとした。得られた抗 MT1-MMP 抗体についてフローサイトメトリー法、ウェスタンブロット法等の種々の分析を実施し、ヒトおよびマウスの MT1-MMP を認識すること(図 2-4-4)、既存抗体と比べ約 10 倍高い親和性を示すことを見出した。以上より、新たに作製した抗 MT1-MMP 抗体はユニット型分子プローブの「標的認識ユニット」として有効であることが示された。

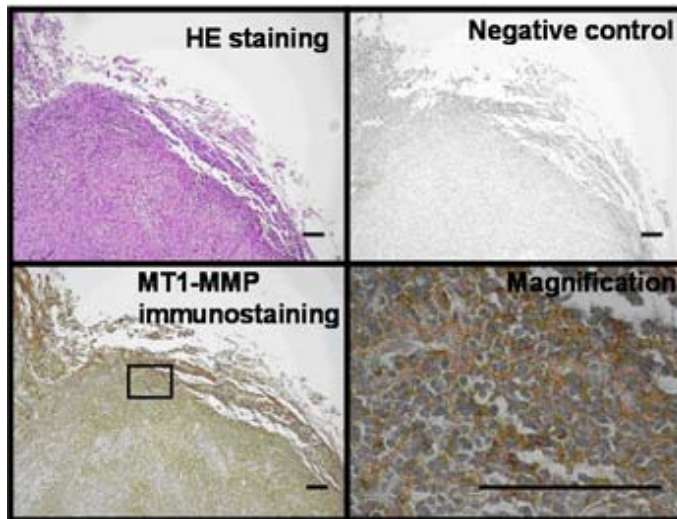


図 2-4-1 腫瘍移植ラットの摘出腫瘍塊における MT1-MMP 免疫染色結果

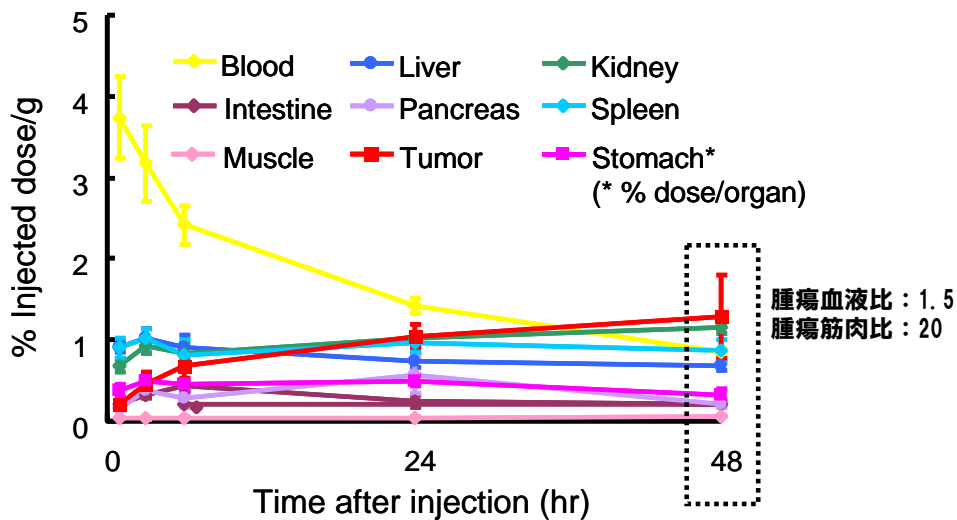


図 2-4-2 ^{99m}Tc 標識抗 MT1-MMP 抗体のラット体内放射能分布実験結果

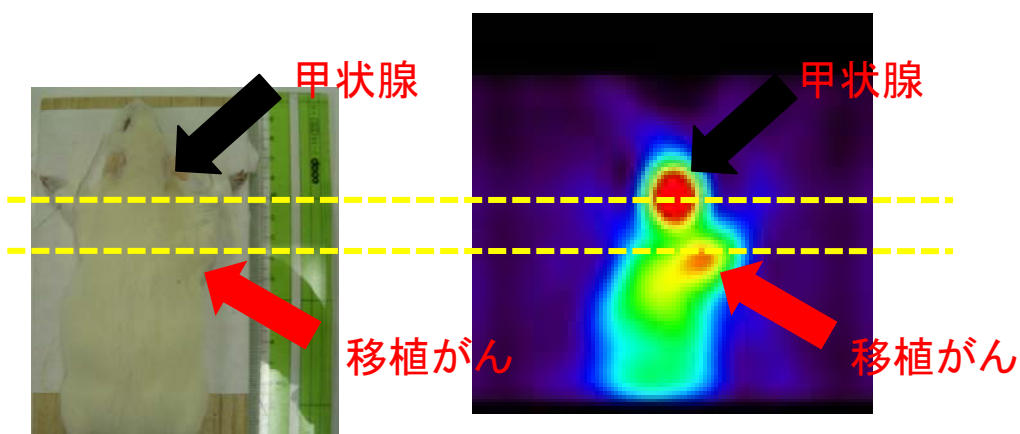


図 2-4-3 ^{131}I 標識抗 MT1-MMP 抗体による SPECT 結果

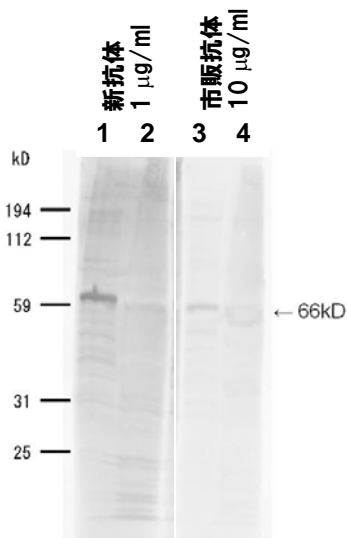


図 2-4-4 精製抗体のウェスタンブロット結果
 レーン 1,3: MDA-MB-231 細胞(ヒト乳がん細胞)溶解液
 レーン 2, 4: FM3A 細胞(マウス乳がん細胞)溶解液

MT1-MMP とは異なる腫瘍イメージング標的として、微小ながんでも内部に既に形成されていることが報告されている低酸素領域を対象とする分子プローブ開発を行った。腫瘍低酸素領域には低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) が存在し、糖代謝・血管新生・浸潤・転移に関与する種々のタンパク質発現を調節していることから、HIF-1 を標的とする分子プローブは、微小がんの高感度検出を可能とするのみならず、腫瘍の性状把握・悪性度診断・予後予測においても有用であると考えた。

HIF-1 は α サブユニットと β サブユニットからなる転写因子で、通常酸素環境下では α サブユニットは分解される一方、低酸素環境下では安定に存在し、転写活性を調節している。 α サブユニットの酸素依存的分解には、サブユニット中の酸素依存的分解配列 (oxygen-dependent degradation domain, ODD) が関与することが報告されている。そこで、ODD を母体として HIF-1 α と同じメカニズムで分解・安定化の制御を受けるプローブを作製すれば HIF-1 存在領域のイメージングが可能になると考え、ODD の中でも酸素依存的分解制御に必須のアミノ酸配列を見出し、それに細胞膜透過配列 (protein transduction domain, PTD) およびストレプトアビジン (streptavidin, SAV) 単量体を融合させた新規タンパク質 PTD-ODD-SAV (POS) を構築した。大腸菌に発現させた後に回収・精製して単離した POS と放射性ヨウ素標識ビオチン誘導体を反応させることで $[^{123}/^{125}]$ IPOS を作製し、その評価を行った。

まず、 $[^{125}]$ IPOS を細胞に処置し、通常酸素環境下 (20% O_2) と低酸素環境下 (0.1% O_2) で 24 時間培養したところ、低酸素群の細胞内放射能は通常酸素群の 2 倍以上高い値を示した (図 2-4-5)。さらに、低酸素環境下で $[^{125}]$ IPOS を細胞にとりこませた後に通常酸素環境下で培養を行ったところ、細胞内放射能は経時的に減少した。細胞外に排出された放射能を分析したところ低分子化合物として存在していたことから、 $[^{125}]$ IPOS が酸素存在下で分解され、クリアランスされる可能性が示された。次に FM3A 乳がん細胞移植マウスに $[^{125}]$ IPOS を投与し、体内分布の経時変化を調べたところ、 $[^{125}]$ IPOS の投与早期からの腫瘍移行性・蓄積性が示された。腫瘍血液比は経時的に増大し、投与 24 時間後では 5.1 とイメージングを行うのに十分な値を示した。そこで $[^{123}]$ IPOS を投与して平面画像を収集したところ、腫瘍が明瞭に描出された (図 2-4-6)。腫瘍内の放射能をサイズ排除 HPLC にて分析したところ、IPOS と同じ分子量の保持時間にピークが検出されたことから、 $[^{125}]$ IPOS が腫瘍低酸素領域で安定に存在することが示唆された。最後に $[^{125}]$ IPOS の腫瘍集積と HIF-1 発現の比較を行った。HIF-1 依存的にルシフェラーゼを発現する HRE-Luc 細胞移植マウスに $[^{125}]$ IPOS を投与し、24 時間後の放射能集積とルシフェラーゼ発光 (=HIF-1 転写活性の指標) を比較したところ、有意な正の相関を認めた (図 2-4-7)。さらにオートラジオグラフィで腫瘍内の詳細な放射能分布を調べたところ、その分布は HIF-1 免疫染色陽性部位と一致した (図 2-4-8) ことから、本融合タンパク質 POS は HIF-1 存在低酸素領域に対する「標的認識ユニット」として有効であることが示された。

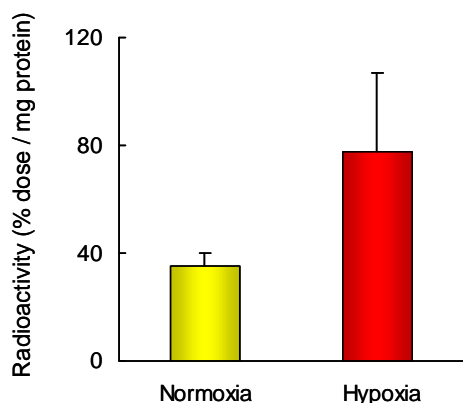


図 2-4-5 $[^{125}\text{I}]\text{IPOS}$ の細胞取込実験結果

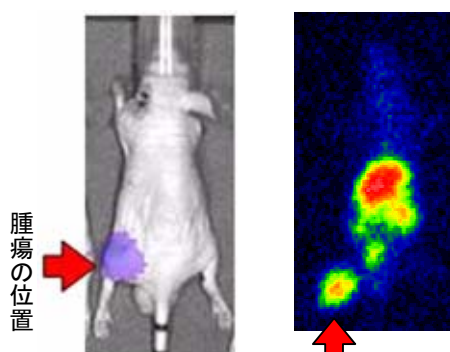


図 2-4-6 $[^{123}\text{I}]\text{IPOS}$ プラナーイメーシング結果

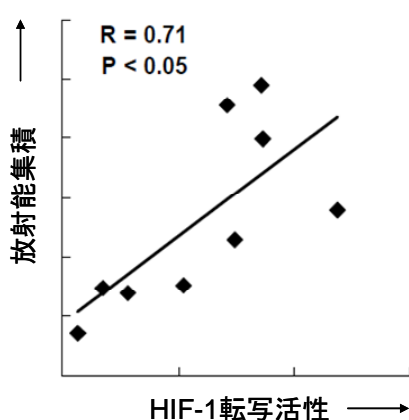


図 2-4-7 $[^{125}\text{I}]\text{IPOS}$ 集積と HIF-1 転写活性の比較

放射能集積部位 HIF-1発現部位

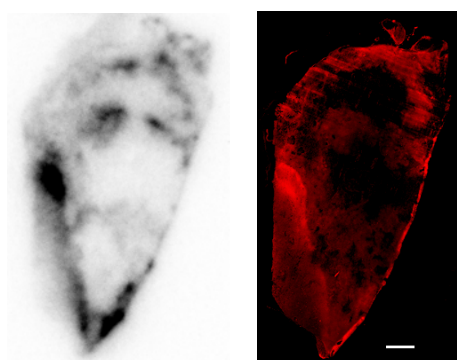


図 2-4-8 $[^{125}\text{I}]\text{IPOS}$ 集積と HIF-1 発現の比較

また、動脈硬化イメージングの標的分子としては、酸化 LDL 受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1、LOX-1) を抽出した。LOX-1 は、炎症細胞の接着促進、マクロファージの泡沫化促進、平滑筋細胞のアポトーシス促進などを引き起こし、動脈硬化プラークの不安定化に多面的に関与することが示されていることに加え、MT1-MMP と同様に細胞膜上に発現するタンパク質であることから、微小病変のイメージングに適した標的分子であると考えられる。

そこで、MT1-MMP の場合と同様に、LOX-1 に対する単クローン抗体を作製し、ヒト類似の動脈硬化病変を有する WHHLMI ウサギ (myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit) を用いて、イメージング標的分子としての有効性をインビボで検討した。その結果、LOX-1 が不安定なアテローム性動脈硬化プラークに多く発現し、安定な新生内膜病変にはほとんど発現していないことを見出した。これにより、LOX-1 は微小な動脈硬化プラークのイメージングの標的分子として有効であることを明らかにした。

(e-2) リンカーユニットの開発

(e-4) ユニット型分子プローブ作製技術の確立、(e-6) 薬効の評価と纏めて後述

(e-3) シグナル放出ユニットの開発

高分子キャリア (dendリマー等) を用いる高密度造影ユニットの設計・作製

MRI 用「シグナル放出ユニット (高感度造影ユニット)」の設計・合成・評価を行った。

MRI は他の検出モダリティと比べ検出感度が低いため、撮像の際には造影剤を大量に投与しなくてはならない。したがって、生体への負荷が大きく、副作用やアレルギー反応防止のために厳密な監視が必要である。

よって、造影剤の感度向上はシグナルユニット開発において第一に取り組むべき課題である。本項においては、MRI 陽性造影剤として広汎に用いられている Gd 錯体の造影能向上について、本プロジェクトで得られた二つの成果について述べる。

市販の陽性造影剤は DOTA や DTPA の類縁体、研究においてもポリマーやタンパクによりこれらを集積させたものがほとんどを占める。これらは、造影能が低く毒性も高いため、さらなる感度の向上が必要とされている。また、より高い解像度を得るためには高磁場中での撮像が必須であり、世界の機器開発のトレンドも磁場の増大に主眼が置かれている。一方、市販品や既報のポリマー集合体を用いた場合、高磁場中では物性が変化するために、陽性造影能は著しく低下する。すなわち、高感度はもちろん、高磁場中でも使用可能な陽性造影剤の開発が切望されている。

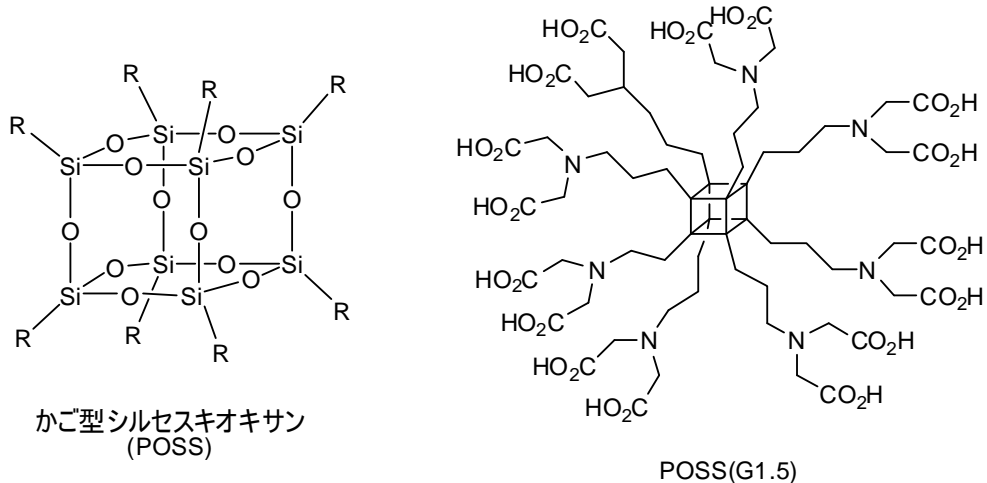


図 2-4-9 POSS デンドリマーの化学構造

MRI に感受性に高いシグナル放出ユニットとして、かご型シルセスキオキサン(POSS)デンドリマー(図 2-4-9)をキレート剤とした Gd 錯体の合成を行った。この錯体は市販品の100倍程度高感度の陽性造影剤であることが明らかとなった。(図 2-4-10)また、肝臓の正常細胞を用いた細胞毒性試験やマウスを用いた毒性評価の結果から DOTA や DTPA よりも毒性が低いという結果が得られた。さらに、7T という高磁場中での使用も可能であった。

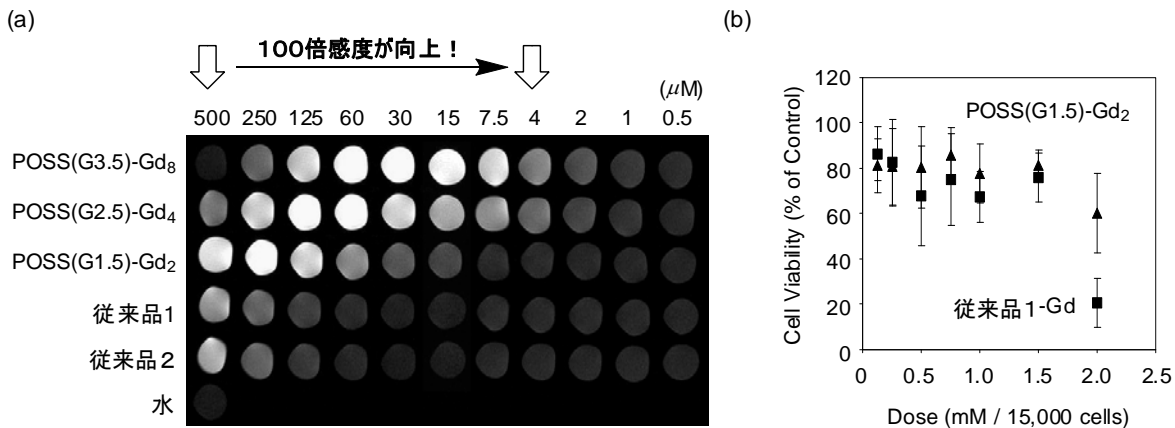


図 2-4-10. (a)新型造影剤と従来品のMRIによる感度の比較
(b)マウス肝正常細胞を用いた毒性試験の結果

また別の高分子ナノキャリアとして、フェリチンを使った新規高感度造影ユニットの設計・合成を検討した。フェリチンは内因性タンパク質であり生体適合性であること、また、その内部に高濃度でイオンを内包できる能力を有していることからナノキャリアとしてポテンシャルを有している。

そこで、球殻状タンパク質であるアポフェリチンの内水層に Gd 錯体を濃縮した新たな MRI シグナルユニットの開発を行った(図 2-4-11)。アポフェリチンの表面は、肝臓や脾臓での非特異的な集積を抑制するため、

デキストランで被覆した。被覆の厚みは、デキストラン被覆アポフェリチン全体の粒径が 30nm になるように設定した。これにより、EPR 効果を利用したがん組織への選択的デリバリーを達成できる。アポフェリチンは内因性タンパク質であり生体為害性がなく、また、その内部に高濃度にてカチオン性 Gd 錯体を内包でき、造影効果を高めるだけでなく、効率良くデリバリーできることから、優れた高分子ナノキャリアとしての利用が期待できる。

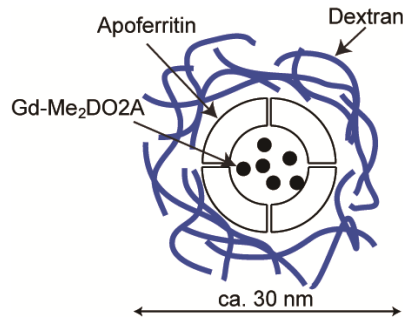


図 2-4-11 アポフェリチン MRI 造影剤。

本研究プロジェクトでは、カチオン性 Gd 錯体である Gd-Me₂DO₂A を新たに開発し、アポフェリチンへの内包を試みた。その結果、アニオン性の Gd-DOTA よりも効率良く内包することに成功し、フェリチン 1 分子に多くの Gd イオンを導入できることを示した。内包操作についても、アポフェリチンに小分子を内包する際に一般的に使われる再構成の方法 (pH 法) を改良し、収率の向上を達成した。

Gd-Me₂DO₂A 内包アポフェリチン MRI 造影剤について、インビトロ評価系にてその有効性評価を行った。ファントム撮像を行い、Gd 濃度ベースのプロトン緩和度 (R_1) を算出したところ、 R_1 は内包した Gd 錯体の分子数に従い変化し、19.6–35.9 となった (図 2-4-12)。 R_1 が、市販造影剤である Gd-DOTA と比べて最大 10 倍程度高感度化した原因には二つ考えられる。つまり、Gd-Me₂DO₂A の水の配位数は 3 個であり、市販造影剤である Gd-DOTA の 1 個と比べて増えていること、さらに、アポフェリチンの内水層に存在しているカルボキシル基残基に Gd 錯体が配位し、Gd 錯体の回転運動が抑制されること (高分子効果)、の両者の効果が考えられる。

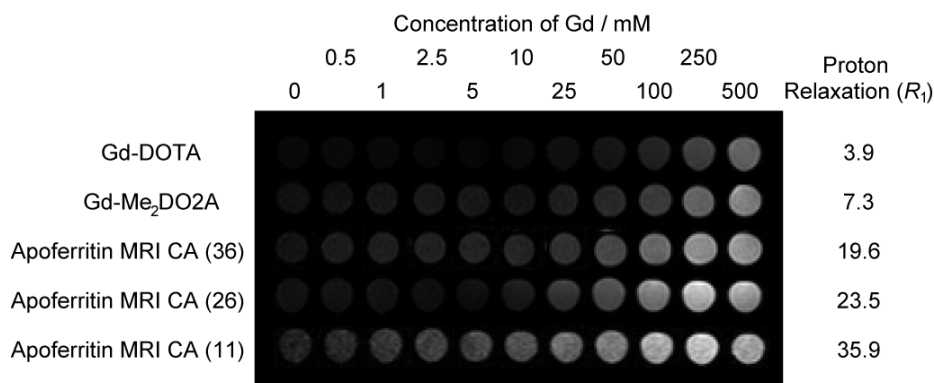


図 2-4-12 アポフェリチン MRI 造影剤の T_1 強調画像 ($T_R = 500$ ms, $T_E = 15$ ms) 括弧内の数字はアポフェリチン当たり内包されている Gd-Me₂DO₂A 錯体数を示している。

担癌マウスを用いた動物イメージング実験にてインビトロ評価系での有効性評価を行った。ヒトの乳癌を右足鼠頸部に移植した担癌マウスに、尾静脈からアポフェリチン MRI 造影剤を投与し、MR 撮像を行った。その結果、アポフェリチン MRI 造影剤は市販造影剤の Gd-DOTA と比べて 1/2~1/6 の Gd 量にて、がん組織を選択的にイメージすることが可能であることを明らかにした (図 2-4-13)。また、近赤外蛍光剤にてラベルしたアポフェリチン MRI 造影剤が、血流によってマウス全体に拡がった後、EPR 効果によってがん組織部位に溜まっていく様子を、近赤外イメージング装置を用いて確認した。すなわち、高感度化した MRI シグナルユニットに、EPR 効果によるがん部位選択的な薬剤送達システムを組み合わせた、新たながん部位イメージング用

の高感度 MRI 造影剤の開発に成功した。

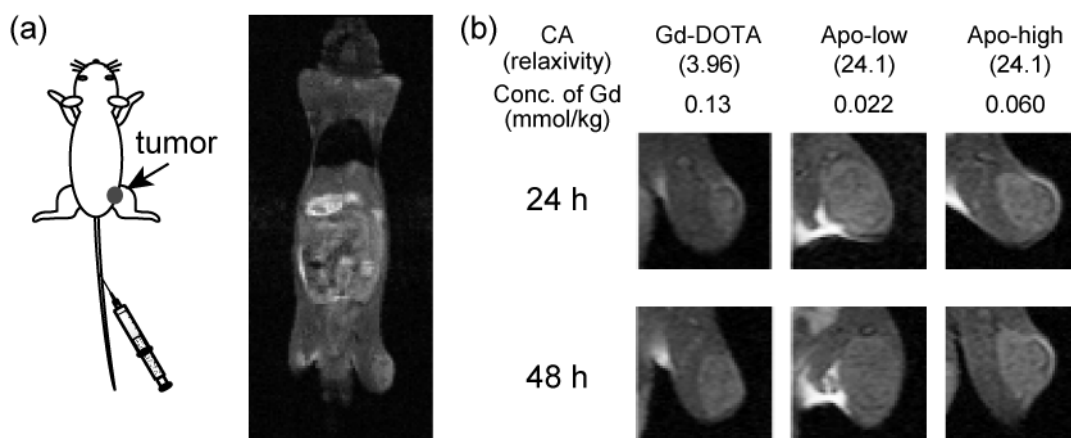


図 2-4-13 担癌マウスの T_1 強調画像 ($T_R = 500$ ms, $T_E = 15$ ms)

(a) 造影剤なしでのイメージ、(b) 各造影剤投与後 24 ならびに 48 時間後のイメージ。

さらに、単回投与による毒性試験を行った。Gd 濃度が最大 1.0 mmol/kg となるアポフェリチン MRI 造影剤をマウスに投与後 2 週間の経過観察中、死亡や顕著な障害を示した個体は認められず、急性毒性は観察されなかった。

ケージド化合物に関する検討

従来の造影剤は物質輸送のみを調べるものであり、最近では生体反応や物質変換、環境変化を追跡することが可能な次世代型の造影剤の開発が注目されている。また、内在性の原子がほとんど存在しない核種を用いた多核 MRI は感度とシグナル処理の容易さから有用性が高い。そこで、ケージド化合物の概念を用い、標的分子の認識や環境変化に伴いシグナルの増減を引き起こす分子の開発を行った。また、シグナル部位として ^{19}F MRI を指向した多置換フッ素化合物を用いた(図 2-4-14)。具体的には、ターゲット認識部位、シグナル制御部位、ならびにシグナル部位を有する修飾 dendrimer を合成した。シグナル制御には常磁性金属錯体による T_2 緩和増強(図 2-4-15(a))、プローブ分子の分子回転抑制に伴う NMR 化学シフトの平均化の解消(図 2-4-15(b) (c))を用いた。成果として、ターゲット認識部位とシグナル制御部位を選択することにより、酵素反応、酸化還元反応、極性環境のそれぞれを ^{19}F MRI により追跡可能なプローブを開発した。

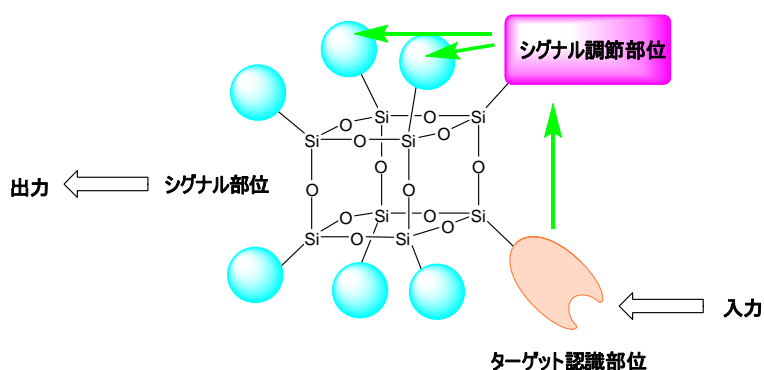


図 2-4-14 ^{19}F MRI 機能性プローブの分子設計概念

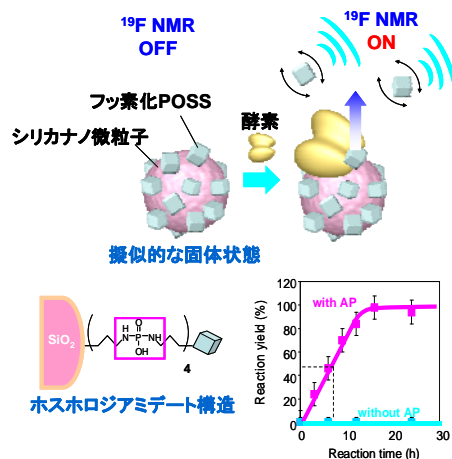


図2-4-15(a) ナノ微粒子型プローブ。酵素活性を定量的に検出可能。重金属を使わないために毒性が低い。

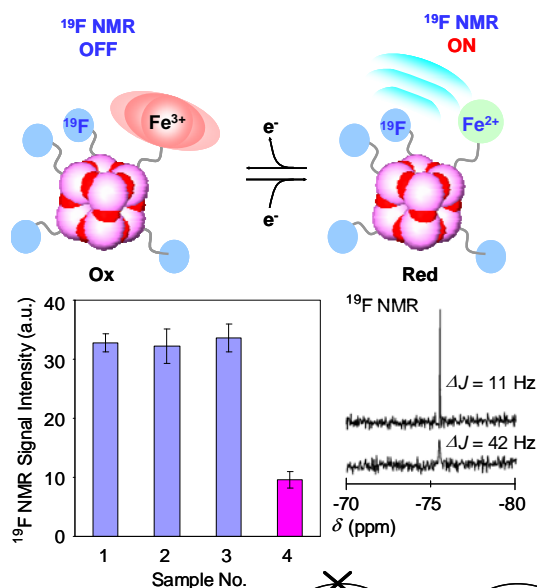


図 2-4-15(b) 酸化還元応答型プローブのシグナル応答。プローブの酸化還元により可逆的に NMR シグナルが変化する。

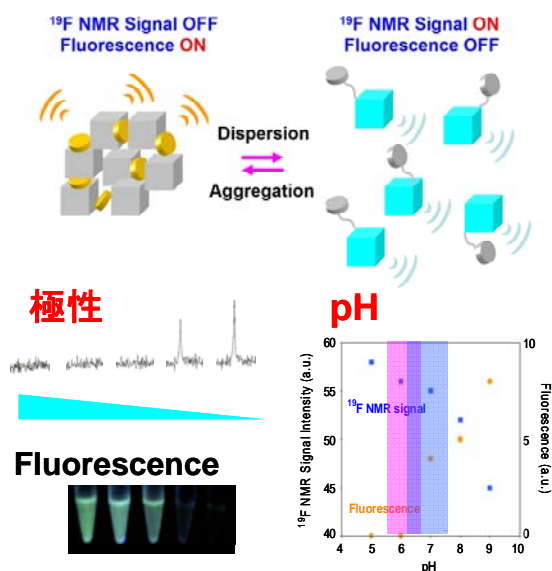


図2-4-15(c) 極性とpHに対するマルチモダルレシオ型センサー。プローブ周囲の微小環境の変化によりNMRシグナルが変化する。蛍光分子と組み合わせることで校正機能を持ち、正確性の高い測定が可能。

PET用シグナルユニットとして、標識試薬の迅速合成法の開発を検討した。プローブの合成においては、しばしば煩雑な手技が要求される。そこで、短半減期の RI を用いるプローブの合成においては、系の簡略化が必須となる。今回、ペプチドやタンパクの標識試薬として有効な *N*-succinimidyl 4- ^{18}F fluorobenzoate (^{18}F SFB) について、中間体の精製や脱水という複雑な実験操作を必要とする従来の合成法を改良し、これらを系に組み込まない迅速な one-pot 合成法の確立を試みた。

^{18}F SFB の合成は標識前駆体の ^{18}F 標識、加水分解、TSTU (*O*-(*N*-succinimidyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate) との縮合という 3 段階の工程を踏むが、一般的に、中間体である ^{18}F fluorobenzoic acid を合成した後、固相抽出による精製とアセトニトリルを用いた共沸・脱水操作が行われている。今年度の検討で、加水分解に tetrapropylammonium hydroxide を用い、さらに脱水操作を排除した方法を採用することにより、放射化学的収率 47%、合成時間 45 分で ^{18}F SFB を one-pot 合成した(図 2-4-16)。この収率はこれまでに報告された SFB 合成法によるものと同様であり、さらに合成時間は従来の4分の

3から3分の1となり、大幅な合成時間の短縮に成功した。

以上の結果から、反応基質を順次添加することで ^{18}F SFB が合成できる可能性が示され、これにより、マイクロリアクターシステムによる ^{18}F SFB の合成と、これを用いた ^{18}F SFB によるアミノ基含有低分子化合物・ペプチド・タンパクへの簡便な ^{18}F 導入への基礎を確立した。

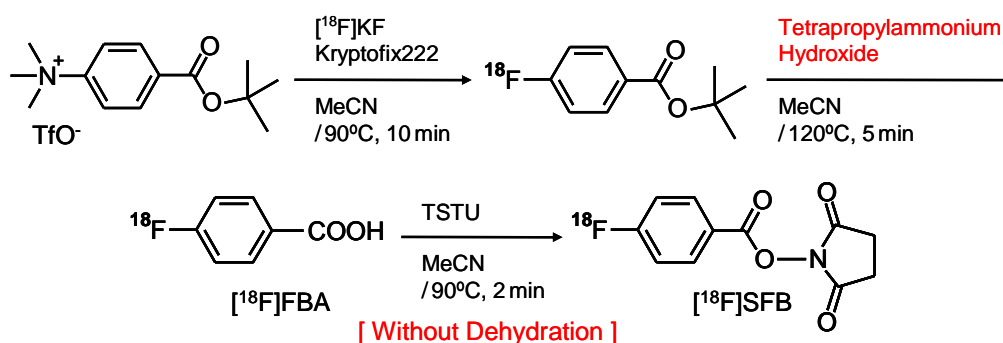


図2-4-16精製・脱水操作をしない ^{18}F SFBのone-pot合成

マイクロリアクターによるプローブの合成技術の確立と小型自動合成装置の開発

PET 用シグナル放出ユニットを合成する場合、標識有機化合物の合成が可能な核種には ^{11}C 、 ^{18}F などが存在する。しかし、これらは短寿命放射性核種であり、さらに前駆体の反応性を考慮すると、短時間で効率よく合成する必要がある。本項目では、マイクロリアクターを ^{11}C を用いた ^{11}C メチル化標識反応に適用し、プローブ合成におけるマイクロリアクターシステムの有効性を基礎的に検討した。

二つの原料注入口と一つの試料採取口を持ったマイクロリアクター(全容量 1・L)を作製し、PET プローブである ^{11}C raclopride を合成した。反応液中の ^{11}C raclopride を HPLC で定量し、従来の batch 反応と比較した結果、20 秒の反応時間では、マイクロリアクターを用いた際の収率は batch 反応の 2.4 倍であった。また、マイクロリアクターを用いた反応では収率のばらつきが小さく、安定していた。

以上の通り、マイクロリアクターを用いることにより ^{11}C raclopride の合成が再現性よく達成され、特に室温・短時間の反応条件では収率の有意な上昇を認めた。したがって、マイクロリアクターを活用した PET 用プローブの簡便、迅速合成の可能性が示された。

さらに、(b-1)で検討した ^{18}F SFB の one-pot 合成をマイクロリアクターシステムに応用するためのマイクロチップの設計と製作を行った。すなわち、4 種類の合成原料と反応停止剤注入口を備えたチップを、サンドブラスト法にて成型した(図 2-4-17)。本チップを用いることで、(b-1)で示した ^{18}F SFB の合成を one-flow にて行えるものと考えた。

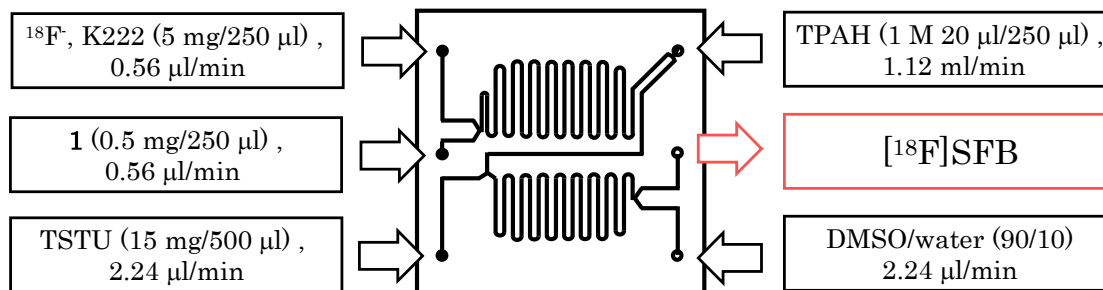


図2-4-17 ^{18}F SFBのone-flow合成用マイクロチップ

3段階反应用マイクロリアクターを用いて ^{18}F SFB の合成を行った結果、反応時間 6.5 min、放射化学的収率 62% (n = 6) にて ^{18}F SFB の合成が達成され、one-pot合成法(反応時間 45 min、収率 47%)と比較して収率・反応時間ともに大きく向上した。さらに、本法により合成された ^{18}F SFB とノルビオチナミンを反応させることで、インビボカップリング法で使用するシグナル放出ユニットである ^{18}F 標識ビオチン誘導体(^{18}F FBB)の合成にも成功した。

以上の結果より、本研究で設計・開発したマイクロリアクターにより、one-pot合成法より高収率・短時間で ^{18}F SFBの合成に成功した。マイクロリアクターを用いて代表的な標識反応を行い、またこれまで報告のないPET化合物の多段階合成も達成したことから、今後は多くのPET用分子プローブの合成にマイクロリアクターを利用できる可能性が示された。

PET 分子プローブの自動合成装置(マイクロリアクター)の開発

(b-2)でマイクロリアクターを用いたPET合成反応の有効性が示されたことから、マイクロ合成技術を基盤としたPET分子プローブ自動合成装置の、プロトタイプの開発を計画した(図2-4-18)。まず、装置を4つのユニット(^{18}F 濃縮ユニット、 ^{18}F SFB合成ユニット、 ^{18}F SFB精製ユニット、タンパク、ペプチド標識ユニット)に分割し、東北大学との共同研究で ^{18}F フッ素イオン濃縮マイクロフローセルを用いた小型自動合成ユニット等基盤技術を確立した。最終的に、全てのユニットを組み合わせたPET分子プローブ自動合成装置トータルシステムを構築し、 ^{18}F SFBの高効率合成を確認した。本プロジェクトの成果として、実用化への基盤となるプロトタイプを開発に成功した(図2-4-19)。

小型自動合成装置(マイクロリアクター)プロトタイプの開発

構成図

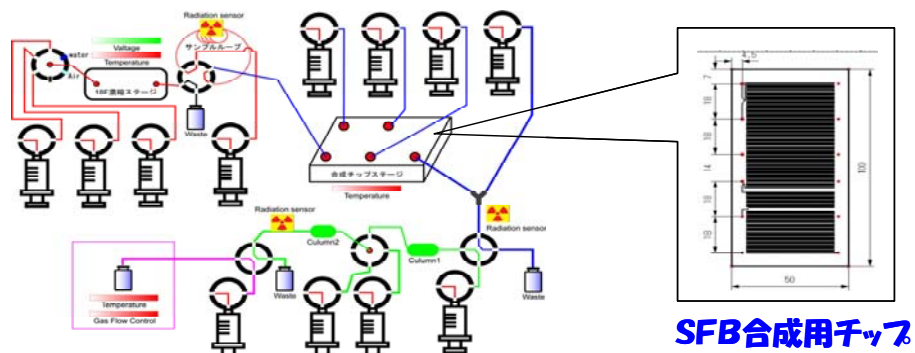


図 2-4-18 自動合成装置プロトタイプ概念図

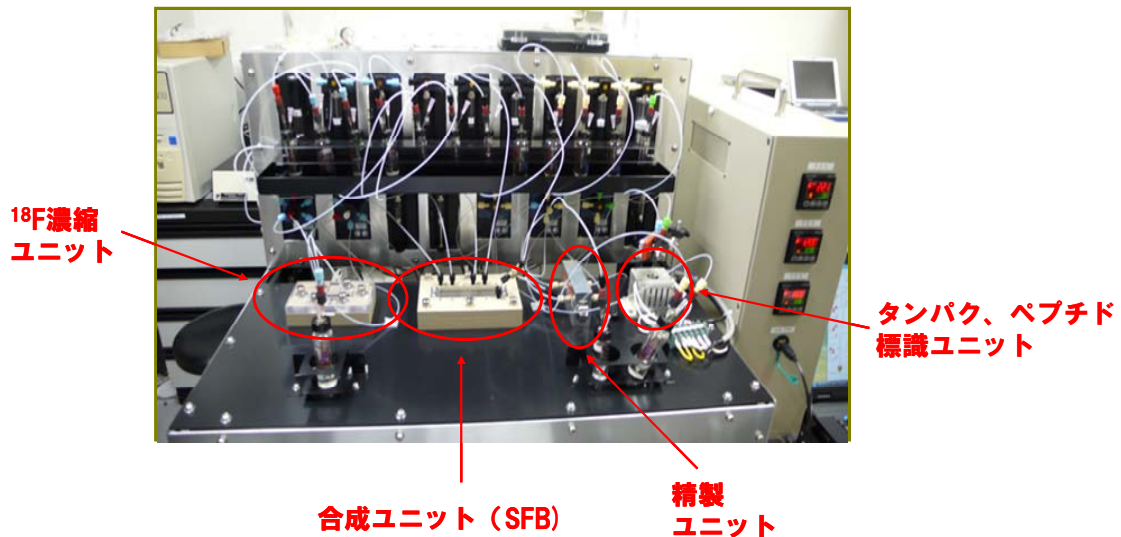


図 2-4-19PET 分子プローブ自動合成装置プロトタイプ

(e-2)リンカーユニットの開発、(e-4)ユニット型分子プローブ作製技術の確立、(e-6)薬効の評価

2分子間相互作用に関する検討

「標的認識ユニット」を、特異的2分子間相互作用に基づいて「シグナル放出ユニット」と結合させるための「リンカーユニット」に関する検討を行った。3残基のアミノ酸配列 HSG をハプテンとする抗体-ハプテンの2分

子間相互作用に関する結合特異性・親和性を ELISA 法により調べたところ、インビボでの使用に足る有効性が示されなかった。一方、ストレプトアビジン-ビオチン、アビジン-ビオチンの系は親和性・特異性に優れ、ユニット型分子プローブによるインビボカップリング法を実現し得る有効なリンカーユニットとなる可能性が示された。中でもストレプトアビジンは、アビジンと異なり、がん細胞が当該認識受容体を発現せず、細胞への内在化を示さない特徴を有していることから、がん組織に発現する MT1-MMP のイメージング実施に際し、非特異的な細胞内放射能集積を増加させず、高感度・高分解能でのイメージングを実現しうる可能性を有していると考えられる。

さらに、ストレプトアビジン-ビオチン系と同様に汎用性と生体適合性の高い別の系の構築を目標とし、小分子-アプタマーの結合を利用した。酸化鉄ナノ微粒子をヘミンにより修飾し、ヘミン認識アプタマーの添加により酸化鉄ナノ微粒子の分散状態を制御した。ヘミン、アプタマー、凝集DNAが揃った時のみ酸化鉄ナノ微粒子は凝集し、高いT2造影効果を示すことを見出した。

インビトロ・インビボ研究による最適化

リンカーユニットとしての基本的な有効性の示されたストレプトアビジン-ビオチンの系について、インビボカップリングへの応用に関する詳細な検討を行った。すなわち、ストレプトアビジンとビオチンを、「標的認識ユニット」、「シグナル放出ユニット」のどちらに結合するのが有効かについて評価した。その結果、「シグナル放出ユニット」が低分子化合物である場合は、ストレプトアビジンを結合することにより体内動態(血中クリアランス)の遅延が観察されたことから、早期・高 S/N でのイメージングを目的とする際には、シグナル放出ユニットにビオチン誘導体を用いることが有効であることが示された。また、「標的認識ユニット」である抗体とストレプトアビジンを結合させることで、がん組織への移行量の軽度な減少が観察されたが、ビオチン化低分子放射性標識化合物との速やかかつ高親和性の結合特性を損なわないことが示された。このことより、ストレプトアビジン-ビオチンをリンカーユニットとするインビボカップリング法を用いることで、「標的認識ユニット」を直接放射性標識した化合物と比べて、投与後3分の1から4分の1という短時間でのイメージングを実現しうる可能性が示された。

ユニット型分子プローブ作製技術の確立

本プロジェクトにおいて基本的な有効性が示された抗 MT1-MMP 抗体(標的認識ユニット)、ストレプトアビジン-ビオチン(リンカーユニット)を用い、MT1-MMP を標的分子とした PET イメージングにおいてもインビボカップリング法が有効に機能するかどうか基礎的に検討を行った。¹⁸F に代表される PET 核種は短半減期であることから、基礎検討を行うにあたり、まず、¹⁸F 同様のハロゲン原子であり低分子化合物への導入機構が類似で半減期が長く取扱いの容易な ¹²⁵I を用いて検討した。すなわち、¹²⁵I 標識ビオチン誘導体を作製し、シグナル放出ユニットとして用い、体内放射能分布実験によりインビボカップリング法の有効性を調べたところ、PET イメージングの指標となる腫瘍血液比は、投与 3 時間後において、直接標識抗 MT1-MMP 抗体の投与 3 時間後の値の 30 倍以上の値を示した(図 2-4-20)。この結果は、MT1-MMP を標的分子とした PET イメージングにおいてもインビボカップリング法が有効である可能性を強く支持するものである。そこで次にインビボイメージング用放射性ヨウ素である ¹²³I を用い、インビボカップリング法によるインビボイメージングについて検討した。すなわち、¹²³I 標識ビオチン誘導体をシグナル放出ユニットとして用い、投与後経時的に SPECT イメージングを行ったところ、投与 3 時間から移植がんの明瞭なイメージングに成功した(図 2-4-21)。さらに、^{[18F]SFB} を用いて作製した^{[18F]FBB} をシグナル放出ユニットとして用いたインビボカップリング法に基づく PET イメージングを行ったところ、投与 3 時間後から移植がんの明瞭なイメージングに成功した(図 2-4-22)。以上の結果から、MT1-MMP を標的分子としたインビボカップリング法は、がんの早期・高 SN 検出を可能とする PET イメージング法として有効であることを示した。

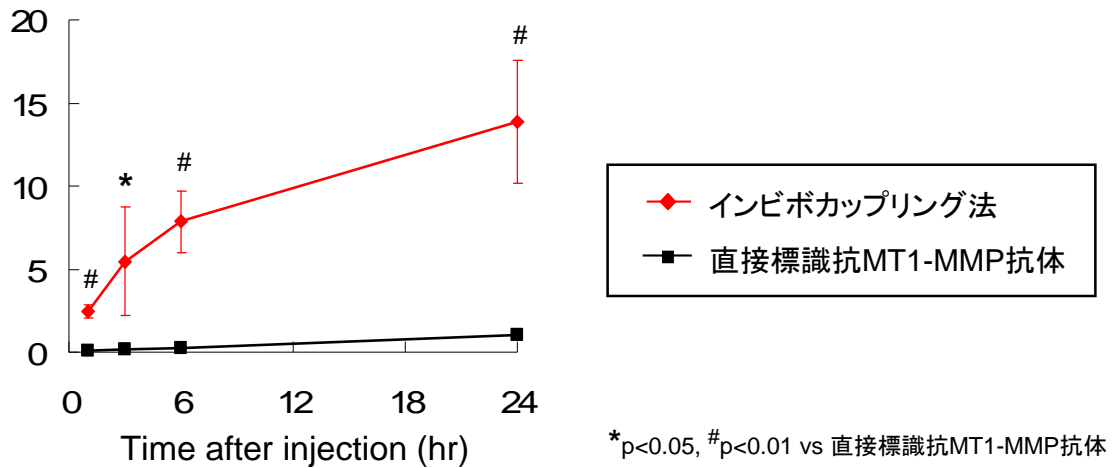


図 2-4-20 インビボカップリング法における腫瘍血液比推移

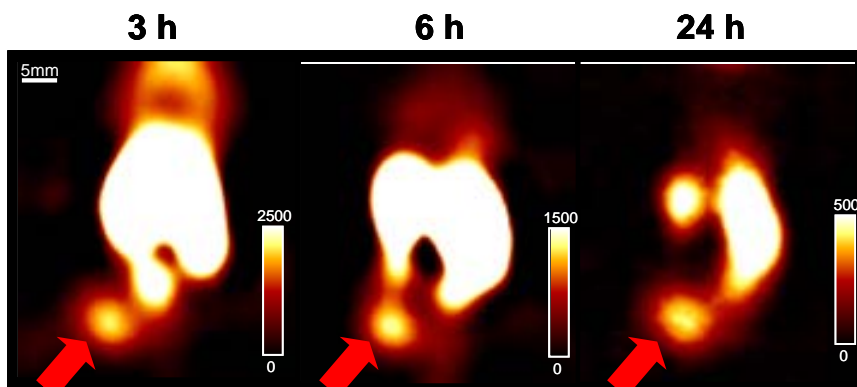


図 2-4-21 インビボカップリング法による SPECT イメージング結果

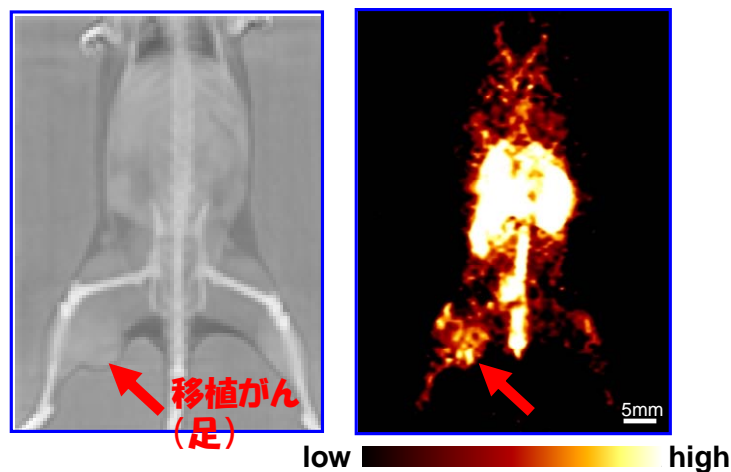


図 2-4-22 インビボカップリング法による PET イメージング結果

次に、標的認識ユニットとしてPOSを、シグナル放出ユニットとして $[^{18}\text{F}]$ FBBを用いるインビボカップリング法により、HIF-1存在低酸素領域のイメージングが可能かどうかについても検討を行った。 $[^{18}\text{F}]$ FBB単独投与では腫瘍への放射能集積は血中放射能よりも低かったが、POSを前投与して24時間後に $[^{18}\text{F}]$ FBBを投与することで、腫瘍への顕著な放射能集積を認めた(投与3時間後で非投与群の30倍以上)。また、その集積はビオチンの前投与により有意に抑制され(図2-4-23)、腫瘍内の放射能をサイズ排除HPLCにて分析したところ、POSと同じ分子量の保持時間にピークが検出されたことから、所期の通り、POSと

[¹⁸F]FBBがインビボでカップリングすることが確認された。PETイメージングでは[¹⁸F]FBB投与3時間後から明瞭に腫瘍を描出することができ(図2-4-24)、その放射能集積はHIF-1転写活性と有意な相関を認め(相関係数0.72)、腫瘍放射能分布はHIF-1免疫染色陽性部位と一致した(図2-4-25)。以上の結果から、インビボカップリング法を用いることでHIF-1存在腫瘍低酸素領域の早期・高感度イメージングが達成できることが示された。

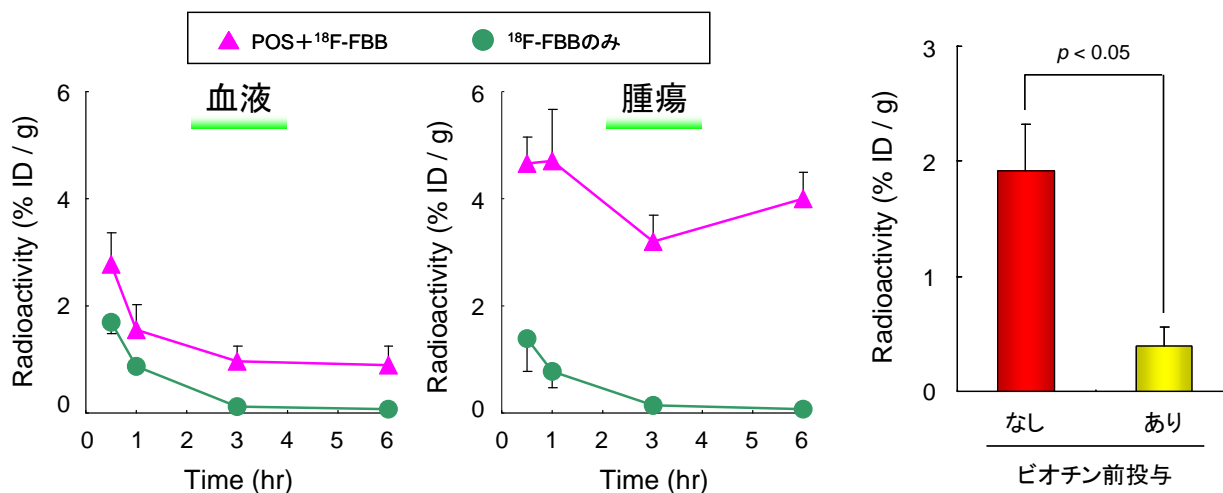


図 2-4-23 [¹⁸F]FBB の腫瘍集積: POS およびビオチン投与の影響

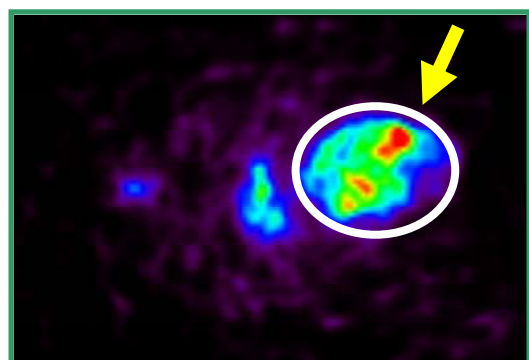


図 2-4-24 POS+¹⁸F]FBB インビボカップリング PET イメージング結果

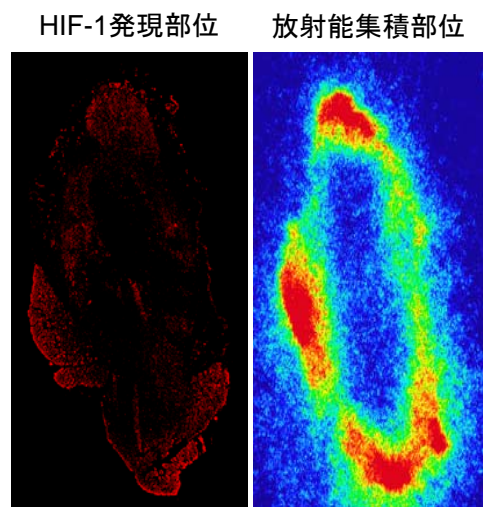


図 2-4-25 インビボカップリング法での ¹⁸F-FBB 集積と HIF-1 発現の比較

(e-5) 薬効評価系の確立

アッセイ系の確立

市販のヒト乳がん細胞の cell lysate (7 種類)を用いて sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)/ウェスタン・ブロッティング法により MT1-MMP の発現量を調査し、MT1-MMP の発現が異なる細胞株を選択した(MDA-MB-231, MDA-MB-468, T-47D および MCF7)。

また、低酸素環境下での HIF-1 発現を定量的に評価するため、HIF-1 依存的にルシフェラーゼを発現するプラスミドを構築した。さらに本プラスミドを細胞にトランスフェクトし、安定発現株 (HRE-Luc 細胞)を作製した。

細胞実験系の確立

アッセイ系の確立で選択した4種類の細胞株の培養を行い、培養した細胞株を用いてMT1-MMPが発現していること、並びに発現量をSDS-PAGE/ウェスタン・ブロッティング法により確認した(図2-4-26)。

また、上記で作製したプラスミドをFM3A乳がん細胞を含む3種類の細胞に一過性にトランスフェクトし、低酸素環境下(0.1% O₂)で培養したところルシフェラーゼ発光が認められたことから、それらの細胞におけるHIF-1発現が確認出来た。また、HRE-Luc細胞を通常酸素環境下(20% O₂)と低酸素環境下で培養したところ、低酸素環境下でルシフェラーゼ発光が顕著に増大したことから、本細胞を用いてHIF-1発現をモニタリングできることが示された。

疾患モデル動物の作製

上記にて培養した細胞株をヌードマウスに移植し、疾患モデル動物を作製した(図2-4-27)。腫瘍塊を摘出し、ホルマリンで固定後、MT1-MMP免疫染色を行った。また腫瘍塊の一部については凍結保存し、SDS-PAGE/ウェスタン・ブロッティング法により生体移植後の腫瘍塊中のMT1-MMP発現を確認した。

FM3A乳がん細胞およびHRE-Luc細胞をマウスに移植して腫瘍を形成させた後、それを摘出し、凍結薄切切片を作製してHIF-1免疫染色を行ったところ、腫瘍内にHIF-1存在部位が認められた。

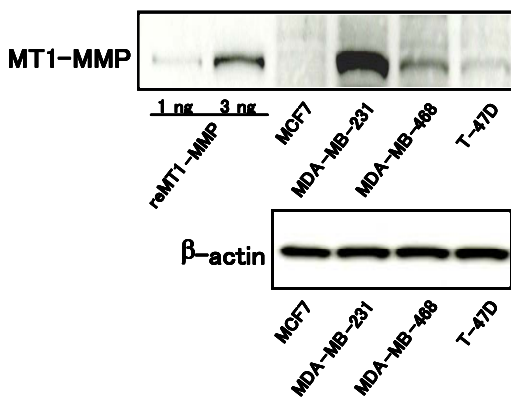


図2-4-26 各種細胞株のMT1-MMP発現量

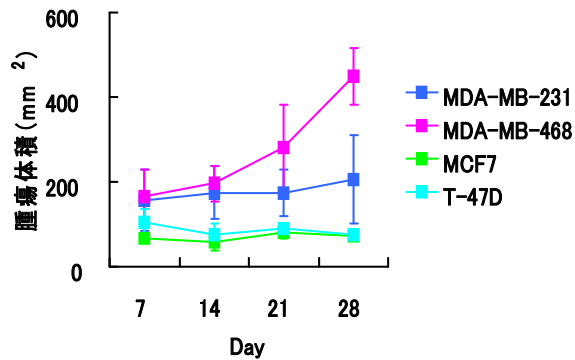


図2-4-27 各種細胞株の移植後の腫瘍成長曲線

動物イメージング

動物用CT装置、PET装置の立ち上げを行った。これら画像装置を用いることで、同一の小動物を利用した同じ体位でのCTとPETの2種類の画像が得られることを確認した。現在、得られたCT画像とPET画像を用いて、異なったモダリティの画像の重ね合わせ方法について検討を行っている。また、体温維持装置や呼吸・心電図モニターを導入することで、安定した全身状態で撮影できるシステムを確立した。

さらにインビボ蛍光・発光イメージング装置(IVIS)の立ち上げも行った。HRE-Luc細胞移植マウスにルシフェリンを投与したところ、腫瘍でのみルシフェラーゼ発光が観察され(図2-4-28)、腫瘍内のHIF-1活性をインビボイメージングにより評価しうる系を確立した。

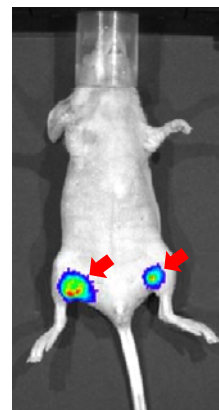


図2-4-28 HRE-Luc細胞移植マウスのルシフェラーゼ発光(矢印)

(e-7) 安全性の評価

イメージングプローブの候補化合物として選択された化合物について、マイクロドーズ臨床試験のガイダンスを基本的な考え方として、正常マウスにおける拡張型単回投与毒性試験を実施した。被験物質には、PET用シグナルユニットとしてFBB、標的認識ユニットとしてストレプトアビジン標識抗MT1-MMP抗体(SA抗体)を選択した。SA抗体の安全性評価については、投与量および群の設定の考え方は、バイオ医薬品のマイクロドーズ臨床試験に関する議論から、まずは臨床用量付近での毒性兆候の出現有無を確認することとし、SA抗体の被験物質質量としての入手可能量から算出し設定した。動物種は、毒性試験で一般に用いられるマウス(Slc:ICR)とし、乳癌を対象とするプローブであることから雌を選択した。1群あたりの動物数は統計学的観点

から6匹以上(FBBでは12匹)とし、被験物質投与群3群および対照群1群を設けた。SA抗体の群別投与量は臨床予定用量の1倍量(2.5mg/kg)を低用量、高用量はSA抗体の最大溶解量である12.8倍量、中用量は6.4倍量とした。シグナルユニットのFBBは、臨床予定用量(62.5mg/m²、体表面積)の1000倍量を高用量、100倍量を中用量、10倍量を低用量と設定した。観察期間は2週間、通常の単回投与毒性試験から観察項目を増やし、日常の毒性兆候の確認に加え、投与2および14日後に各群の半数について、血液検査、血液生化学検査、剖検、病理組織学的検査を実施した。その結果、PET用シグナルユニットのFBBはいずれの群においても毒性兆候を示さなかった(表2-4-1)。標的認識ユニットのSA抗体は、中用量以上で投与直後の死亡を含む一般状態の異常が投与後2時間までにみられたが、その他の毒性所見は認められなかった(表2-4-2)。こうした結果から、FBBの概略の致死量は62.5g/m²体表面積を超えると判断され、安全域は1000を超える可能性が考えられた。また、SA抗体の概略の致死量(x)は2.5<x≤16mg/kgと判断された。SA抗体のより詳細な安全性の評価のためには、用法用量等の検討に加え、毒性機序(薬理活性、MT1-MMPとの抗原抗体反応に起因の可否等)について精査が必要と考えられた。

表2-4-1 PET用シグナルユニットFBBの Maus 拡張型単回投与毒性試験結果

群	評価項目	結果
低用量 (0.625g/m ²)	一般・死亡	異常なし
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし
中用量 (6.25g/m ²)	一般・死亡	異常なし
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし
高用量 (62.5g/m ²)	一般・死亡	異常なし
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし

表2-4-2 ストレプトアビジン標識抗MT1-MMP抗体の Maus 拡張型単回投与毒性試験結果

群	評価項目	結果
低用量 (2.5mg/kg)	一般・死亡	異常なし
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし
中用量 (16mg/kg)	一般・死亡	チアノーゼ(6/6), 自発運動の低下(2/6), 死亡(2/6)
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし*
高用量 (32mg/kg)	一般・死亡	チアノーゼ(6/6), 自発運動の低下(6/6), 死亡(3/6)
	血液・生化学	特記事項なし
	剖検・病理	特記事項なし*

* : 用量依存性を伴わない事象は偶発的な変動とし除いた

IV. 実用化、事業化の見通しについて

1. 実用化、事業化の見通し

(1) 近接撮像型PET装置の開発(課題1)

(2) 高分解能PET-CTシステムの開発(課題2)

(3) MRI(高機能化技術)の開発(課題3)

① 成果の実用化の可能性(産業技術としての見極め、実用化の課題)

本プロジェクトにて開発し、性能評価した多チャンネル RF フェーズドアレイコイル、多チャンネルフェーズドアレイ用送受信系、パルスシーケンス開発環境、及び臨床アプリケーションソフトウェアを MRI 装置のオプションとして追加して商品化する。販売先は国内海外の病院、診療所に販売する。販路は、国内については申請者自身が、海外については申請者の関係会社(海外現地法人)より販売する。

これらの開発のプラットフォームとなっている MRI 装置については、1.5テスラ MRI 装置は、平成19年に薬事認可を、3テスラ MRI 装置については平成22年1月に薬事認証を取得している。

MRI 装置の市場は、国内海外においてほぼ確定しており、国内 400 億円/年、世界で 3000 億円/年であり、市場の中心は 1.5 テスラ MR 装置であるが、近年 MRI 装置に対する臨床側から高分解能でかつ高速な MRI 装置を要求されているため、普及型の永久磁石 MRI 装置の市場が縮小し、高磁場3T MRI 装置が臨床研究用から一般臨床に使用され始めている。3T MRI 装置の市場規模は、順次拡大傾向にあり、2012 年には、MRI 市場全体の 30%を超える予想されている。現在永久磁石 MRI 装置は、国産メーカーが市場の大半を占めているが、3テスラ MRI 装置を上市している国産メーカーは無く、本研究開発により高機能化した3テスラ MRI 装置を、国内のみならず米国、欧州などへ輸出することは、国内産業振興の点で大きな意義がある。

一方 MRI 装置の開発は、静磁場強度、傾斜磁場強度などの大型ユニットの性能を向上する競合がほぼ一段落し、次の多チャンネルフェーズドアレイコイルとそれに関連したパルスシーケンス、画像融合を含む臨床アプリケーションソフトウェアの性能向上による高分解能化、高速化と臨床の場で必要とされる機能の向上の競合となっている。この点で本プロジェクトにて開発した RF コイル及びソフトウェアを早期に実用化するためには臨床の場での性能を評価が必須である。

本プロジェクトでは、開発の過程で京都大学集中研において性能評価をおこなうことができたので、臨床の場に必要機能が盛り込まれたユニットが開発完了後、別途の臨床評価することなく実用化を計ることができる。

また、本プロジェクトにて開発を行った多チャンネル RF フェーズドアレイコイルについては、ヒトボランティアでの有効性評価の段階で、パルスシーケンス開発環境を利用して最適の撮像条件を検討することができたので、臨床への使用が認可された時点で海外他社に先駆けて、最適な撮像条件で MRI 検査を実施し、がんに対する診断能を大きく向上させることができた。

② 事業化までのシナリオ(CD、導入普及、経済効果等)

事業化には、市場が要求する性能と商品価格を同時に満たすことが必須である。性能と臨床的な効果は、本プロジェクトにて実証されるので、開発した RF コイルなどを事業化するためには市場の要求価格にまで製造原価を下げるためのコストダウンと、システム構成を適正に設定する企業活動がプロジェクト後に必要となる。

また、開発したユニット、機能の有効性をアピールして市場への導入普及を促進するために、京都大学の研究員との学会発表、論文投稿が有効と考えている。

これらの活動の後、平成 22 年度より販売を開始して、国内及び海外にて 600-1,200 百万円/年の販売を予定している。また RF コイル(オプション部分)だけでなく、MRI 装置本体の拡販も期待できる。特

に主要な MRI 装置の市場である米国、欧州への拡販・輸出増が期待できる。

③波及効果(成果が社会的波及期待できるか、人材育成等)

現在、国内の大学で、MRI 技術に関連した研究を実施している施設は数えるほどしかなく、技術系の MR 研究者の数は米国に比べて非常に少ない。このことが MR 技術開発の差となって現れている。本プロジェクトにて京都大学集中研にて医学部だけでなく工学部研究者と共同研究を行なうことによって、MR 技術関連の人材育成が計れる波及効果がある。

(4)分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発(課題4)

①成果の実用化の可能性(産業技術としての見極め、実用化の課題)

本課題において得られた研究成果は、標的および撮像装置に応じて最適なユニットを選択する「機能ユニットカップリング型多機能分子プローブ」として、実用化へ向けたさらなる研究開発推進を十分に支持しうるものと考えられる。分子プローブ製剤の事業化にあたっては下記詳述の通り、動物実験試薬供給事業、探索的臨床評価事業、臨床用診断薬事業の3つの選択肢を挙げることができる。それぞれの事業化を実現するには、厳密な可否判断基準に即したプローブの有効性・安全性評価の実施のみならず、当該分子プローブ製剤を事業化する企業の特定が必須条件となる。医薬品などの臨床への応用を想定した場合、事業採算性をさらに高めるために、本課題の継続した研究開発の中で、工業化をより容易にするための分子プローブの低分子化、およびその化合物の詳細な安全性評価を行っていくことが求められる。

②事業化までのシナリオ(CD、導入普及、経済効果等)

事業化には、研究成果の達成レベルと市場の要望に従い、下表に示す3つの選択肢を挙げることができる。またこれら3種類の事業化には、表中の評価基準を達成した場合にのみ実現の可能性が考えられる。

表:分子プローブ製剤の事業化判断に必要な項目の概要

	動物実験等の試薬供給事業	探索的臨床評価(高度医療制度など)事業	臨床用診断薬事業
難易度(相対評価)	低	中	高
開発費(相対評価)	小	中	大
事業化時期	事業化決定後約3,4年	事業化決定後約5年	初回事業化決定後約10年
事業化判断基準	1.バイオマーカーとしての有効性の確認(動物) 2.製造技術の確立 3.市場性(採算性) 4.基本的安全性(試薬)	左記1~4に加え、 5.安全性の確認(GLP準拠) 6.早期探索的臨床試験による確認	左記1~6に加え、 7.安全性の確認(GLP準拠) 8.医薬品としての有効性の確認(臨床的意義) 9.大量製造技術および品質の確立

「動物実験等の試薬供給事業」が実現すれば、動物実験用に用いることのできる分子プローブ製剤として広く世界の研究者に提供することが可能となり、データの更なる蓄積が期待される。こうしたデータの蓄積に伴い、「探索的臨床評価(高度医療制度など)事業」に対する方向性を示すことができるものと考えられる。研究用試薬を取り扱う企業が事業化を検討することが求められる。

「探索的臨床評価(高度医療制度など)事業」は、分子プローブ製剤の臨床的な有用性および安全性について判断が可能になった段階で事業化の可否が判断される。この選択肢における事業化とは、分子プローブ製剤の早期探索的臨床試験を実施し、その有用性を確認した上で医療機関による高度先進医療に应用することである。

「臨床用診断薬事業」は、分子プローブ製剤を医薬品として開発する企業が特定されることが条件となる。企業が当該分子プローブ製剤の開発を決断する場合、探索的臨床評価事業の結果は、判断材料として非常に重要となる。この判断では、当該製剤の品質・有効性・安全性が担保でき、事業採算性も一定水

準に達することが求められる。医薬品企業は、医薬品承認申請を前提とした非臨床試験を実施した後、医薬品医療機器総合機構に対面助言相談を行い、臨床開発計画の全体像および第1相臨床試験実施の可否を判断する。その後、臨床Ⅲ相までの治験データを追加し、非臨床試験データおよび臨床試験データを取り纏めて薬事承認申請を行う。企業としては、最終的に分子プローブ製剤が医薬品として薬事承認を得ることが事業化の前提となる。そのためには少なくとも、現在既に臨床使用されている ^{18}F -FDG との比較において同等以上の有効性が示される必要がある。

医薬品事業における PET 用プローブの市場は、2005 年現在の米国市場で約 2.6 億ドルであり、ここ数年増加傾向にある。我が国では、2005 年、日本メジフィジックス社が初めて市販医薬品として ^{18}F フルオロデオキシグルコース (FDG) を上市しているが薬価が設定されておらず、目下比較可能な市場数値はないが、米国市場を参考に、薬価を約4万円で検査数をピーク時 30 万件と仮定すると、120 億円と概算される。この市場規模は糖代謝を反映した既存製剤である ^{18}F -FDG のみ構成されるため、糖代謝とは異なる情報が得られる新規分子プローブの事業化により、市場規模の拡大が見込まれる。しかしながら正確な市場規模は、研究開発の結果から予測されるターゲット疾患および臨床適用が定められた後に改めて算出されるべきである。

マイクロリアクターを用いた自動合成装置は、バッチ合成を基盤技術とした既存の合成装置と比較し高速反応による合成時間の短縮を図りやすいことから PET 薬剤合成で積極的に開発が進められている。本プロジェクトで完成したプロトタイプ機では、 ^{18}F 濃縮、マイクロリアクター合成、精製、標識の各ユニット技術をシステム化した自動合成装置の実用化の可能性が確認できた。今後、マイクロリアクターの汎用性、送液・制御コントロール系ユニットの小型化等実用化・商品化研究をすすめることにより、臨床診断に有用な自動合成装置が期待される。

③波及効果(成果が社会的波及期待できるか、人材育成等)

事業化に成功した場合、世界で初めての分子プローブ製剤として、関係者に与える影響は計り知れない。例えばがん細胞が転移しやすい場合に発現が増強される MT1-MMP などの分子をターゲットにした分子プローブ製剤が臨床使用されれば、糖代謝を画像化する FDG と異なる腫瘍の性質に関連する分子に関する情報が得られるために、より適切な治療計画(治療法や治療薬の選択など)のための情報を提供することが可能となり、より早期により効果的な治療が実施される可能性が考えられる。また、これはがん転移に関わる治療薬などの研究を促進することにつながり、より効果的で安全性の高い個人医療に寄与する可能性が考えられる。さらに FDG が困難な領域、特に脳腫瘍や膀胱近傍の骨盤腔内組織の悪性腫瘍の診断などにおいて有効性を示す分子プローブ製剤の場合には、侵襲的な病理診断の実施前に非侵襲的な画像診断が浸透することとなり、患者に対する肉体的な苦痛を大きく低減することが可能となる。他、より早期に診断が可能となれば、患者の QOL のみならず、医療経済効果に大きく期待できるものと考えられる。またこうしたことが成功すれば、それは分子プローブ製剤開発事業に向けた研究に大きく刺激を与えることとなり、開発企業や研究開発従事者の増加などの関連事業の発展に大きく寄与できるものと考えられる。

今回開発した自動合成装置プロトタイプの基盤技術をもとに更に実用化、商品化研究をすすめることにより、伸張する新規薬品である癌や免疫疾患をターゲットとした抗体医薬分野において、低コストの新薬開発スピードの向上や新薬のスクリーニング用に効果的なPET薬剤合成で、準備・操作が簡単で、安全性・信頼性・再現性の高い臨床診断に有用な小型自動合成装置の実現に波及できると考える。

V. 研究発表・講演、文献、特許等の状況

平成22年3月末時点での研究発表・論文等による公表および特許出願の状況を以下に示す。

【発表・講演、論文】

学会発表

項番	発表日	学会	発表タイトル	発表者
1	2006年 6月	Society of Nuclear Medicine	^{99m} Tc-ANTI-LOX-1 ANTIBODY FOR EVALUATING THE VULNERABILITY OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS: COMPARATIVE STUDIES WITH ^{99m} Tc- ANNEXIN A5, IN MYOCARDIAL INFARCTION-PRONE WATANEBE HERITABLE HYPERLIPIDEMIC (WHHLMI)	S. Ishino, MS, T. Mukai, PhD, Y. Kuge, PhD, N. Kume, PhD, N. Takai, BS, N. Tamaki, MD, H. William Strauss, MD, M. Shiomi, MD and H. Saji, PhD
2	2006年 8月	World Congress on Medical Physics 2006, Seoul	Resolution performance of simulated small bore DOI-PET scanners using list-mode image	Takahashi, H., Yamaya, T., Kobayashi, T., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M
3	2006年 8月	World Congress on Medical Physics 2006, Seoul	Sensitivity and count rate performance of small bore DOI-PET scanners using the Monte Carlo simulator GATE.	Kobayashi, T., Yamaya, T., Takahashi, H., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M.
4	2006年 8月	The Fifth Annual Meeting of The Society for Molecular Imaging, Hawai	Optical Real-time Imaging of HIF-1 Activity in Tumor Xenograft	原田 浩、近藤 科江、板坂聡、 平岡 真寛
5	2006年 9月	第 65 回日本癌学会総会	放射線照射後の腫瘍内 HIF-1 活性のリアル タイム光イメージング	原田 浩、近藤 科江、板坂聡、 澁谷 景子、平岡 真寛
6	2006年 10月	BRAIN FORAM in NAGASAKI	拡散強調画像の基礎と応用	福山秀直
7	2006年 10月	2006 IEEE Nucl. Sci.Sympo. & Med. Imag. Conf., San Diego	Inter-crystal scatter identification for a depth-sensitized detector using multi-anode outputs	Yoshida, E., Kitamura, K., Kimura, Y., Nishikido, F., Shibuya, K., Yamaya, T., Murayama, H
8	2006年 10月	2006 IEEE Nucl. Sci.Sympo. & Med. Imag. Conf., San Diego	Optimization of crystal arrangement on 8- Layer DOI PET detector	Inadama, N., Murayama, H., Tsuda, T., Nishikido, F., Shibuya, K., Yamaya, T., Yoshida, E., Takahashi, K., Ohmura, A.
9	2006年 11月	第 46 回日本核医学会 総会	MT1-MMP を標的とする動脈硬化イメージ ングに関する基礎的検討: アポトーシスイメ ージングとの比較	高井 希望、久下 裕司、石野 誠悟、天満 敬、玉木 長良、塩 見 雅志、佐治 英郎
10	2006年 11月	第 46 回日本核医学会 総会	PET 用 8 層 DOI 検出器における結晶構造 最適化の試み	稲玉直子、村山秀雄、山谷泰賀、 吉田英治、澁谷憲悟、錦戸文彦、 津田倫明、高橋慧
11	2006年 11月	第 46 回日本核医学会 総会	モンテカルロコード GATE による PET 装置 マルチヒット事象の分析	長谷川智之、菊池敬、徳重尊宣、 神宮寺公二、小林彩子、吉田英 治、山谷泰賀、村山秀雄、小林哲 哉、菅幹生、北村圭司
12	2006年 11月	第 4 回がん&ハイポキシ ン研究会、京都	腫瘍内 HIF-1 活性のリアルタイム光イメージ ング	原田 浩、近藤 科江、板坂聡、 平岡 真寛
13	2007年 1月	医工学フォーラム(京都)	脳機能画像による神経機能の解明	福山 秀直
14	2007年 2月	第 9 回 癌治療増感研究 会シンポジウム(奈良)	Postirradiation Dynamism of Intratumoral HIF-1 Activity: Reoxygenation-dependent Down-regulation and Subsequent PI3K- AKT-mTOR-dependent Up-regulation	原田 浩、板坂 聡、森嶋 章代、 篠宮 和美、平岡 真寛
15	2007年 3月	第 117 回日本神経学会 東海北陸地方会 ランチョンセミナー	脳機能画像の最近の話題	福山 秀直

16	2007年 3月	日本薬学会	がんの悪性度診断を目的とした MT1-MMP イメージング薬剤の開発: ^{99m} Tc 標識抗 MT1-MMP 抗体の合成と担がんラットにおける体内動態評価	上端 純子、天満 敬、久下 裕司、高井 希望、佐野 紘平、佐治英郎
17	2007年 3月	日本薬学会	新規合成法に基づく[¹¹ C]ラクロプライドの迅速合成	中矢 雄太、河嶋 秀和、木村 寛之、戸松 賢治、久下 裕司、中西 博昭、小関 英一、佐治英郎
18	2007年 3月	Symposium of Japan-China Research Program (北京)	Postirradiation Dynamism of Intratumoral HIF-1 Activity: Reoxygenation-dependent Down-regulation and Subsequent PI3K-AKT-mTOR-dependent Up-regulation	原田 浩、板坂 聡、森嶋 章代、篠宮 和美、平岡 真寛
19	2007年 3月	日本化学会 第 87 春季年会	有機イオウ活性種を用いたアルコキシカルベニウムイオンのマイク ロフロー迅速発生法	菅 誠治、上岡耕司、松本浩一、吉田潤一
20	2007年 4月	第 104 回日本内科学会 総会・講演会(大阪)	非侵襲的脳機能画像法による脳機能診断	福山 秀直
21	2007年 4月	17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (Germany)	A novel method for the synthesis of [¹¹ C]raclopride using a microreactor	H. Kimura*, H. Kawashima, Y. Kuge, Y. Nakaya, K. Tomatsu, H. Nakanishi, E. Ozeki and H. Saji
22	2007年 4月	日本医学物理学会大会 (横浜)	PET イメージングにおける DOI 情報と TOF 情報の併用による画質改善	小林哲哉、山谷泰賀、高橋悠、北村圭司、長谷川智之、村山秀雄、菅幹生
23	2007年 4月	日本医学物理学会大会 (横浜)	近接撮影型 DOI-PET 装置に適した3次元観測モデルの提案	高橋悠、山谷泰賀、小林哲哉、北村圭司、長谷川智之、村山秀雄、菅幹生
24	2007年 5月	第 13 回 癌治療増感研究会総会(前橋)	腫瘍形成過程における低酸素のダイナミズム	原田 浩、板坂 聡、近藤科江、森嶋 章代、篠宮 和美、平岡 真寛
25	2007年 5月	脳・心ジョイント MTS (Meet The Specialist) (尼崎)	慢性脳虚血の病態生理	福山 秀直
26	2007年 6月	金属の関与する生態関連反応シンポジウム	^{99m} Tc 標識抗 MT1-MMP 抗体の合成と体内動態評価:がんの悪性度診断を目的とした腫瘍イメージング剤の開発	上端純子、天満敬、久下裕司、高井希望、佐野紘平、佐治英郎
27	2007年 6月	日本分子イメージング学会	不安定性動脈硬化プラークのイメージングを目的とした ^{99m} Tc 標識抗 MT1-MMP 抗体の開発に関する検討	久下裕司、小川侑記、高井希望、石野誠悟、上端純子、天満敬、塩見雅志、佐治英郎
28	2007年 7月	13th. International Congress of Radiation Research, San Francisco	Postirradiation dynamism of intratumoral HIF-1 activity: Balance of the degradation and hyper-translation of HIF-1a protein.	原田 浩、近藤 科江、板坂 聡、澁谷 景子、平岡 真寛
29	2007年 7月	JAMIT annual meeting 2007	C 型マンモ用 PET 装置のリストモード逐次近似画像再構成	山田 賢志、北村 圭司、橋爪 宣弥、山川 善之、熊澤 良彦
30	2007年 7月	第 37 回 放射線による 制癌シンポジウム (筑波)	低酸素応答因子-1(HIF-1)の活性を利用した腫瘍内定酸素領域の光イメージング	原田 浩、近藤 科江、板坂 聡、平岡 真寛
31	2007年 7月	第 37 回 放射線による 制癌シンポジウム (筑波)	肺癌移植腫瘍の化学放射線療法後の HIF-1 発現の変化	曾麗華、板坂 聡、原田 浩、欧廣飛、澁谷景子、近藤科江、平岡 真寛
32	2007年 7月	次世代PET研究会(放射線医学総合研究所主催)	マンモ用 PET 装置の開発	大井淳一
33	2007年 7月	The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium	Development of setup error measurement system utilizing the 4DCT	K Matsugi, Y Narita, A Sawada, M Nakamura, Y Miyabe, Y Matsuo, T Mizowaki, Y Nagata, M Hiraoka

34	2007年 7月	The 9th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. med. Lindau, Germany	Improvement of PET image quality using DOI and TOF information	Kobayashi, T., Yamaya, T., Takahashi, H., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M.
35	2007年 7月	第26回日本医用画像工学会大会	画像再構成法における投影射線とボクセルの交差線分長の高速計算法	高橋悠, 山谷泰賀, 小林哲哉, 北村圭司, 長谷川智之, 村山秀雄, 菅幹生
36	2007年 7月	第26回日本医用画像工学会大会	TOF情報とDOI情報の利用によるPET画像の画質改善	小林哲哉, 山谷泰賀, 高橋悠, 北村圭司, 長谷川智之, 村山秀雄, 菅幹生
37	2007年 9月	第56回高分子討論会(名古屋)	MRI用造影剤を指向した新規シルセスキオキサン-ガドリニウム錯体の機能評価	田中 一生, 中 建介, 中條 善樹
38	2007年 9月	第56回高分子討論会(名古屋)	カチオンプールを開始剤とするビニルエーテルのマイクロフロー精密カチオン重合	永木愛一郎, 河村 浩輔, 菅誠治, 安藤剛, 澤本光男, 吉田潤一
39	2007年 9月	第22回生体機能関連化学シンポジウム(仙台)	MRI用陽性造影剤を指向した新規シルセスキオキサン-ガドリニウム錯体の機能評価	田中 一生, 中 建介, 中條 善樹
40	2007年 9月	5th Japan-US Cancer Therapy Symposium (仙台)	Molecular imaging in radiation therapy: Hypoxia imaging	板坂聡, 平岡真寛
41	2007年 9月	5th Japan-US Cancer Therapy Symposium (仙台)	Postirradiation Dynamics of Intratumoral HIF-1 Activity	原田浩, 板坂聡, 近藤 科江, 澁谷景子, 森嶋章代, 篠宮和美, 平岡 真寛
42	2007年 9月	Joint Molecular Imaging Conference	Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP), a potential target for radioimmuno-detection and therapy of malignant tumors: Evaluation in experimental rat models	Yuji KUGE, Junko KAMIHASHI, Takashi TEMMA, Nozomi TAKAI, Kohei SANO, Hideo SAJI
43	2007年 9月	Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry	In vivo targeting of ^{99m} Tc-labeled anti-Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) antibody to MT1-MMP for radioimmunodetection of malignant breast tumors: Evaluation in experimental rodent models	Kohei Sano, Junko Kamihashi, Takashi Temma, Nozomi Takai, Yuji Kuge, and Hideo Saji
44	2007年 9月	第35回日本磁気共鳴医学会大会	広領域撮像アレイコイルシステム(Atlas SPEEDER)を用いた自然呼吸下 WH MRCA の検討	岡田知久, 久原重英, 佐藤 さおり, 鎌江 稔員, 富樫かおり
45	2007年 9月	第35回日本磁気共鳴医学会大会	広領域撮像アレイコイルシステム(Atlas SPEEDER)を用いた息止め下 WH MRCA の検討	青木郁男, 二宮綾子, 山下裕市, 竹本周平, 山本貴雄, 佐藤さおり, 久原重英, 岡田知久, 富樫かおり
46	2007年 9月	第35回日本磁気共鳴医学会大会	Flow-sensitive Black Blood 撮像法によるレンズ核線状体動脈描出の検討	岡田知久, 池戸雅人, 二宮綾子, 鎌江 稔員, 富樫かおり
47	2007年 9月	第35回日本磁気共鳴医学会大会	Double Tag Time-SLIP 法を用いた腹部非造影 MRA の画質改善	二宮綾子, 青木郁男, 山下裕市, 竹本周平, 山本貴雄, 佐藤さおり, 市之瀬伸保, 喜種慎一, 富樫かおり
48	2007年 9月	第35回日本磁気共鳴医学会大会	Time-SLIP 法を用いた頸部 MRA 描出検討	佐藤さおり, 青木郁男, 山下裕市, 竹本周平, 山本貴雄, 二宮綾子, 市之瀬伸保, 富樫かおり
49	2007年 9月	第7回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都)	N-succinimidyl 4-F-18-fluorobenzoate (F-18-SFB)の迅速合成に関する検討; one-pot synthesis への応用	戸松賢治, 木村寛之, 河嶋秀和, 久下裕司, 佐治英郎
50	2007年 9月	Joint Molecular Imaging Conference 2007, Rhode Island	16 channel waveform sampling ASIC for PET system	K. Shimazoe, H. Takahashi, S. Boxuan, T. Suzuki, K. Fujita, T. Furumiya, J. Ooi, Y. Kumazawa, H. Murayama

51	2007年 9月	第68回応用物理学会学術講演会	低コストPET用I検出器における新しい放射材構造	稲玉直子, 村山秀雄, 山谷泰賀, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, 吉田英治, ラム・チフグ, 高橋慧, 大村篤史
52	2007年 10月	第66回日本癌学会学術総会	超早期がん診断を目指す分子イメージング機器開発	清水 公治
53	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Sophisticated 32 x 32 x 4-Layer DOI Detector for High Resolution PEM Scanner	Hiromichi Tonami, Junichi Ohi, Keishi Kitamura, Masanobu Satoh, Tomoaki Tsuda, and Yoshihiko Kumazawa
54	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Reconstruction of 4-Layer DOI Detector Equipped C-Shaped PEM via List-Mode Iterative Algorithm	Yoshihiro Yamada, Keishi Kitamura, Nobuya Hasizume, Yoshiyuki Yamakawa, Yoshihiko Kumazawa
55	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Development of a high resolution Whole-Body DOI PET System	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
56	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Implementation of Noise Reduction for PET Using Hybrid Nonlinear Wavelet Shrinkage Method	Akihiro Ishikawa, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Kazumi Tanaka, Masaharu Amano, Yoshihiro Inoue
57	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Novel Front-End Pulse Processing Scheme for PET System Based on Pulse Width Modulation and Pulse Train Method	K. Shimazoe, H. Takahashi, S. Boxuan, T. Furumiya, J. Ooi, Y. Kumazawa, H. Murayama
58	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	DOI Encoding on the PET Detector Using 2 X 2 PMT Array	Inadama, N., Murayama, H., Yamaya, T., Nishikido, F., Shibuya, K., Yoshida, E., Lam, C.F., Takahashi, K., Ohmura, A.
59	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	System Modeling of Small Bore DOI-PET Scanners for Fast and Accurate 3D Image Reconstruction	Takahashi, H., Yamaya, T., Kobayashi, T., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M.
60	2007年 11月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2007, Honolulu	Timing Resolution Improved by DOI Information in a Four-Layer LYSO PET Detector	Shibuya, K., Nishikido, F., Inadama, N., Yoshida, E., Lam, C.F., Tsuda, T., Yamaya, T., Murayama, H.
61	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	全身用DOI-PET装置の基礎評価	大谷篤, 井上芳浩, 北村圭司, 田中和巳, 水田哲郎, 大井淳一, 戸波寛道
62	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	EminenceシリーズにおけるEmissionデータのノイズ除去法の開発	石川亮宏, 北村圭司, 水田哲郎, 田中和巳, 天野昌治, 井上芳浩
63	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	マンモ用PETにおけるテンプレート画像を用いた逐次近似画像再構成法の検討	北村圭司, 工藤博幸, 山田賢志, 橋爪宣弥, 山川善之, 熊澤良彦
64	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	がんの悪性度診断のための ^{99m} Tc標識MT1-MMPイメージング薬剤開発:3種の担がんラットでの体内動態評価	上端純子, 天満敬, 久下裕司, 高井希望, 佐野紘平, 佐治英郎
65	2007年 11月	第50回日本放射線影響学会総会(千葉)	腫瘍形成過程における低酸素のダイナミズム	原田 浩, 板坂 聡, 近藤科江, 澁谷景子, 森嶋 章代, 篠宮 和美, 平岡 真寛
66	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	MT1-MMPを標的とした不安定性動脈硬化プラークイメージング剤の開発	小川侑記, 久下裕司, 高井希望, 天満敬, 石野誠悟, 上端純子, 塩見雅志, 佐治英郎
67	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	2x2 PMT 配列によるPET用DOI検出器の試み	稲玉直子, 村山秀雄, 山谷泰賀, 錦戸文彦, 澁谷憲悟, 吉田英治, Chih Fung Lam, 高橋慧
68	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	DOI-TOF-PETの計算機シミュレーションによる画質評価	小林哲哉, 山谷泰賀, 北村圭司, 長谷川智之, 村山秀雄, 菅幹生

69	2007年 11月	第47回日本核医学会総会	4層 DOI 情報による放射線検出器の時間分解能向上と DOI+TOF-PET の提案	澁谷憲悟, 錦戸文彦, 稲玉直子, 吉田英治, Chih Fung Lam, 山谷泰賀, 村山秀雄
70	2007年 12月	第20回日本放射線腫瘍学会学術大会(福岡)	CT 画像からの実時間 3次元脊髓抽出	澤田 晃, 平岡真寛
71	2007年 12月	第20回日本放射線腫瘍学会学術大会(福岡)	四次元線量分布計算のための非剛体レジストレーションによる臓器動態定量化の検討	松木清倫, 成田雄一郎, 澤田晃, 中村光宏, 宮部結城, 山本時裕, 溝脇尚志, 永田靖, 平岡真寛
72	2007年 12月	第20回日本放射線腫瘍学会学術大会(福岡)	非侵襲呼吸同期照射に向けた腹壁運動の信頼性に関する検討	中村 光宏, 成田 雄一郎, 松尾幸憲, 榎林 正流, 溝脇 尚志, 永田 靖, 平岡 真寛
73	2008年 1月	次世代PET研究会 (放射線医学総合研究所主催)	マンモ用 PET 装置の開発	大井淳一
74	2008年 1月	SCMR(Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Los)	Whole-Heart Magnetic Resonance Coronary Angiography (WH MRCA) with Visual Feedback	S. Kuhara, T. Okada, S. Kanao, A. Ninomiya, S. Sato, T. Kamae, K. Togashi
75	2008年 1月	SCMR(Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Los)	Evaluation of Whole-Heart Coronary MRA with Parallel Imaging: Comparison of Acceleration in One-dimension vs. Two-dimensions	T. Okada, S. Kanao, S. Kuhara, T. kamae, K. Togashi;
76	2008年 3月	第88回日本化学会 春季年会(東京)	新規シルセスキオキサン-ガドリニウム錯体のMRI用陽性造影剤としての機能評価	田中 一生, 中 建介, 中條 善樹
77	2008年 3月	第88回日本化学会 春季年会(東京)	酵素活性と物質局在を同時センシング可能な multi-modal 19F MRI プローブ	田中 一生, 中 建介, 中條 善樹
78	2008年 3月	ECR (European Cong. of Radiology), Austria	Assessment of breath-hold coronary MR angiography (CMRA) compared with respiration-gated CMRA	T. Okada, S. Kanao, S. Kuhara, I. Aoki, A. Ninomiya, S. Sato, T. Kamae, K. Togashi
79	2008年 3月	ECR (European Cong. of Radiology), Austria	Non-contrast visualization of uterine artery	T. Koyama, K. Togashi
80	2008年 3月	フィジカルファーマフォーラム 2008	乳がんの悪性度診断を目的とした MT1-MMP 標的放射性薬剤の開発: プレターゲティング法の有効性評価	佐野紘平, 天満敬, 久下裕司, 上端純子, 工藤喬, 佐治英郎
81	2008年 3月	第128日本薬学会年会	プレターゲティング法を用いる、膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ(MT1-MMP)標的がん悪性度診断用放射性薬剤の開発	佐野紘平, 天満敬, 上端純子, 久下裕司, 佐治英郎
82	2008年 3月	第128日本薬学会年会	one-pot synthesis を利用した迅速な N-succinimidyl 4- ^[18F] fluorobenzoate (^[18F] SFB) 合成法の検討	戸松賢治, 木村寛之, 河嶋秀和, 久下裕司, 佐治英郎
83	2008年 3月	第88回日本化学会 春季年会	生体反応追跡のための多核NMRプローブの開発	高橋 祐一, 田中 一生, 中條 善樹
84	2008年 3月	第88回日本化学会 春季年会	生体高分子上でのナノ微粒子の配列と物性評価	北村 成史, 田中 一生, 中條 善樹
85	2008年 3月	ECR 2008	Assessment of breath-hold coronary MR angiography (CMRA) compared with respiration-gated CMRA	T. Okada, S. Kanao, , T. kamae, K. Togashi
86	2008年 4月	放射線技術学会総会	Time-SLIP 併用 true-SSFP による非造影肝動脈 MR Angiography: 健常ボランティアによる初期経験	嶋田, 磯田, 岡田, 前谷, 広川, 有蘭, 鎌江, 富樫
87	2008年 4月	放射線技術学会総会	レンズ核線状体動脈描出における Flow-sensitive Black Blood 撮像法の有用性: TOF 法との比較	鎌江稔員, 岡田知久, 後藤公男, 池戸雅人, 二宮綾子, 富樫かおり
88	2008年 5月	ISMRM 2008	Whole-heart magnetic resonance coronary angiography (WH MRCA) with visual feedback for use in a clinical setting	S. Kuhara, T. Okada, S. Kanao, A. Ninomiya, S. Satou, T. Kamae, K. Goto, and K. Togashi

89	2008年 5月	ISMRM 2008	Visualization of the lenticulostriate artery with flow-sensitive black-blood imaging in comparison with time-of-flight MR angiography	K. Gotoh, T. Okada, Y. Miki ¹ , M. Ikedo, A. Ninomiya, T. Kamae, and K. Togashi
90	2008年 5月	ISMRM 2008	Non-enhanced MR angiography of the uterine vessel: optimization of the sequence parameters	Takashi Koyama, Tomohisa Okada, Koji Fujimoto, Toshifumi Kamae, Ayako Ninomiya, Saori Sato, Nobuyasu Ichinose, Kaori Togashi
91	2008年 5月	ISMRM 2008	Breath-hold whole-heart coronary MR angiography (CMRA) by 2D-parallel acquisition compared with respiration-gated CMRA using a multi-element body coil	T. Okada, S. Kanao, S. Kuhara, I. Aoki, A. Ninomiya, S. Satou, T. Kamae, K. Gotoh, and K. Togashi
92	2008年 5月	第3回日本分子イメージング学会、埼玉	グリオーマの悪性度診断のための放射性分子プローブ開発: Tc-99m 標識抗 MT1-MMP 抗体に関する検討	天満 敬、渡辺裕之、上端純子、久下裕司、佐野紘平、佐治英郎
93	2008年 6月	2008 SNM annual meeting, New Orleans	Synthesis and biological evaluation of a novel ¹⁸ F-labeled biotin derivative for (strept)avidin-based pretargeted diagnosis.	M. Ueda, H. Konishi, T. Kudo, H. Kawashima, Y. Kuge, H. Saji
94	2008年 6月	2008 SNM annual meeting, New Orleans	Pretargeting for tumor hypoxia imaging with an oxygen-degradable fusion protein by the same mechanism of hypoxia-inducible factor-1a	T. Kudo, M. Ueda, H. Konishi, Y. Kuge, S. Kizaka-Kondoh, M. Hiraoka, H. Saji
95	2008年 6月	2008 SNM annual meeting, New Orleans	Pre-targeting method improves MT1-MMP imaging for evaluating tumor malignancy	K. Sano, T. Temma, Y. Kuge, J. Kamihashi, T. Kudo, H. Saji
96	2008年 7月	第54回高分子研究発表会(神戸)	アポフェリチンへの高効率な Gd-DOTA 誘導体の内包化とMRI造影剤特性	牧野 颯、木村俊作
97	2008年 8月	JAMIT Annual Meeting 2008	C型形状マンモ用 PET 装置における要素別感度補正法	橋爪宣弥、北村圭司、山田賢志、山川善之、川島礼子、熊澤良彦
98	2008年 8月	JAMIT Annual Meeting 2008	マンモ用 DOI-PET 装置におけるシングル計数を用いたランダム補正法	山川善之、北村圭司、山田賢志、橋爪宣弥、川島礼子、熊澤良彦
99	2008年 9月	日本磁気共鳴医学会総会	非造影 MRA による外頸動脈系の描出	里上 直衛、小山 貴、岡田 知久、鎌江 稔員、市之瀬 伸保、二宮 綾子、佐藤 さおり、富樫 かおり
100	2008年 9月	日本磁気共鳴医学会総会	T-SLIP 併用 true-SSFP による非造影肝静脈 MR Venography: 健常ボランティアによる初期経験	嶋田功太郎、磯田裕義、岡田知久、前谷洋爾、有蘭茂樹、広川侑奨、鎌江稔員、市之瀬伸保、二宮綾子、佐藤さおり、富樫かおり
101	2008年 9月	World Molecular Imaging Congress 2008	Component-based Normalization for C-shaped Positron Emission Mammography	Nobuya Hashizume, Keishi Kitamura, Yoshihiro Yamada, Yoshiyuki Yamakawa, Ayako Kawashima, Yoshihiko Kumazawa
102	2008年 9月	World Molecular Imaging Congress 2008	Condensation of a Gadolinium Complex in Apoferritin for an Enhanced Contrast Agent in MRI	A. Makino, S. Kimura
103	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	Advantage of the Four-Layer DOI Information in the Time Resolution for a TOF-PET Detector	Tomoaki Tsuda, Keishi Kitamura, Junichi Ohi, Hiromichi Tonami, Masanobu Satoh and Yoshihiko Kumazawa
104	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	MAP-EM Reconstruction using Uniform Background Template for Limited-Angle PEM	北村圭司、工藤博幸(筑波大学)

105	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	Random Correction Using Singles Count Rates for DOI Positron Emission Mammography	山川善之、北村圭司、山田賢志、橋爪宣弥、川島礼子、熊澤良彦
106	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	Development of Radiation Pulse Generator	Masayuki Nakazawa, Tetsuo Furumiya, Masafumi Furuta, Junichi Ohi, Yoshihiko Kumazawa
107	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	A New Clamp Amplifier Suitable for PET Scanner's Front-end Electronics Based on Integrated Circuit	古宮哲夫、大井淳一、熊澤良彦
108	2008年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2008, Dresden	Development of a high spatial resolution Whole-Body DOI PET System consisting of LGSO/GSO crystals	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
109	2008年 10月	Fourth International Workshop on the Molecular Radiology of Breast Cancer (MRBC)	Development of a C-shaped Breast PET Scanner Equipped with Four-Layer DOI Detectors	北村圭司、津田倫明、熊澤良彦、大井淳一、戸波寛道、山田賢志、古宮哲夫、古田雅史、佐藤允信、中澤誠之、橋爪宣弥、山川善之、川島礼子
110	2008年 10月	第48回日本核医学会学術総会、千葉	全身用2層DOI-PET装置の性能向上に関する検討とその評価	大谷篤、井上芳浩、北村圭司、田中和巳、水田哲郎、大井淳一、戸波寛道
111	2008年 10月	第48回日本核医学会学術総会、千葉	マンモ用PET装置の開発:装置システム概要	大井淳一、戸波寛道、古宮哲夫、津田倫明、中澤誠之、佐藤允信、古田雅史、熊澤良彦、北村圭司
112	2008年 10月	第48回日本核医学会学術総会、千葉	マンモ用PET装置の開発:データ補正法と画像再構成	山田賢志、橋爪宣弥、山川善之、北村圭司
113	2008年 10月	第48回日本核医学会学術総会、千葉	酸素依存的分解タンパク質を用いる腫瘍低酸素領域のPET分子イメージングに関する検討	宮野梓、上田真史、小西宏明、工藤喬、河嶋秀和、久下裕司、近藤科江、平岡眞寛、佐治英郎
114	2008年 10月	第48回日本核医学会学術総会、千葉	MT1-MMPを標的とするがん悪性度診断用放射性プローブの開発:プレターゲティング法の有効性評価	佐野紘平、天満敬、久下裕司、上端純子、工藤喬、渡邊裕之、佐治英郎
115	2008年 11月	けいはんな光医療産業バレー拠点創出シンポジウム	PET装置の最新技術	熊澤良彦
116	2008年 11月	第6回がんとハイポキシア研究会、広島	酸素依存的分解タンパク質POSを用いる腫瘍低酸素領域のPETイメージングに関する検討	上田真史、小西宏明、工藤喬、河嶋秀和、宮野梓、田中正太郎、近藤科江、平岡眞寛、佐治英郎
117	2008年 11月	RSNA 2008	Non-contrast-enhanced Hepatic MR Angiography with True Steady-state Free-precession and Time Spatial Labeling Inversion Pulse for Selective Visualization of the Hepatic Vessels	K Shimada, H Isoda, T Okada, Y Maetani, S Arizono, Y Hirokawa, T Kamae and K Togashi
118	2008年 12月	第133回ポータル会	アポフェリチン内部へのGd錯体高集積化によるRI造影剤の高感度化	牧野 顕、木村俊作
119	2009年 1月	次世代PET研究会(放射線医学総合研究所主催)	マンモ用PET装置の開発	大井淳一
120	2009年 2月	IEEE ISSCC	Medical Imaging Sensor Technology Overview	北村圭司
121	2009年 3月	第129回日本薬学会年会	膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ-1(MT1-MMP)を標的とするがん悪性度診断用磁気共鳴造影法の開発:デンドリマーおよびプレターゲティング法を用いた高感度MT1-MMPイメージング	佐野紘平、天満敬、久下裕司、東高志、中井隆介、榎崎美智子、小野正博、佐治英郎

122	2009年 3月	第129回日本薬学会年会	マイクロリアクターを用いた N-succinimidyl 4-[18F] fluorobenzoate ([18F]SFB) の迅速合成法の開発	戸松賢治、木村寛之、河嶋秀和、中西博昭、藤山陽一、齊木秀和、久下裕司、小野正博、佐治英郎
123	2009年 4月	ISMRM 2009	WHOLE-HEART MAGNETIC RESONANCE CORONARY ANGIOGRAPHY (WH MRCA) WITH MULTI-Breath-Hold IMAGING and AUTOMATIC BREATHING LEVEL TRACKING	A. Ninomiya, T. Okada, S. Kuhara, T. Kamae and K Togashi
124	2009年 4月	ISMRM 2009	WHOLE-HEART MAGNETIC RESONANCE CORONARY ANGIOGRAPHY (WH MRCA) WITH AUTOMATIC BREATHING LEVEL TRACKING method and 2D-paRaLLeI Imaging	S. Kuhara, T. Okada, A. Ninomiya, T. Kamae, and K. Togashi
125	2009年 4月	ISMRM 2009	Non-enhanced MR angiography of the external carotid artery and its branches using true steady-state free-precession (SSFP) sequence with time spatial labeling inversion pulse (T-SLIP) technique	N. Satogami, T. Okada, T. Koyama, K. Gotoh, T. Kamae, and K. Togashi
126	2009年 4月	ISMRM 2009	The time-course effect of anticholinergic agents on intestinal motion and uterine peristalsis: Evaluation on cine MRI	S. Daido, A. Nakai, T. Okada, T. Kamae, K. Fujimoto, I. Ito, and K. Togashi
127	2009年 5月	2nd Asian Congress for Radiation Research (ACRR)	Optical Imaging of Intratumoral HIF-1 Activity to Elucidate the Mechanism Underlying HIF-1-mediated Tumor Radioresistance.	Harada H, Hiraoka M
128	2009年 5月	2nd Asian Congress for Radiation Research (ACRR)	Tumor Hypoxia: A Microenvironmental Target in Cancer Therapy.	Harada H, Hiraoka M
129	2009年 5月	第4回日本分子イメージング学会	HIF-1 依存的に変色するがん細胞の樹立と腫瘍内 HIF-1 陽性細胞のイメージング	原田浩、板坂聡、平岡 真寛
130	2009年 5月	第58回高分子年次大会	フルオレセインを主鎖に有する生分解性ポリマーの合成	北村成史、田中一生、中條善樹
131	2009年 5月	第58回高分子学会年次大会	Preparation of Gd-complex-encapsulating apoferritin as a novel high contrast agent for magnetic resonance imaging	A. Makino, S. Kimura
132	2009年 6月	ICNMM2009	Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis in Microflow Systems	Yoshida J.; Nagaki, A.
133	2009年 6月	2009 SNM annual meeting, Toronto	Achievement of MT1-MMP imaging shortly after radioligand administration by pretargeting strategy with SPECT	T.Temma, K. Sano, Y. Kuge, T.Kudo, J. Kamihashi, H. Saji
134	2009年 6月	第13回日本がん分子標的治療学会	HIF-1 標的薬の二面性 ～放射線治療効果の増感と減弱～	原田浩、板坂聡、森嶋章代、篠宮和美、平岡 真寛
135	2009年 6月	第15回国際癌治療増感研究協会総会	放射線照射後に残存したピモニダゾール陽性細胞は腫瘍血管に遊走し、がんの再発源となる	原田浩、板坂聡、平岡 真寛
136	2009年 7月	第39回放射線による制癌シンポジウム	がんの放射線耐性機構の解明と放射線治療への展開 -HIF-1 活性のイメージング研究に基づく提言-	原田浩、板坂聡、森嶋章代、篠宮和美、平岡 真寛
137	2009年 7月	第20回日本高精度放射線外部照射研究会	Deformable Image Registration を用いた四次元線量分布評価システムの開発	松木清倫、澤田晃、成田雄一郎、中村光宏、宮部結城、松尾幸憲、榎林正流、則久佳毅、溝脇尚志、平岡真寛
138	2009年 7月	次世代PET研究会(放射線医学総合研究所主催)	全身用 DOI-PET 装置の開発	大谷篤

139	2009年 7月	18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Edmonton, Canada	Development of One-Flow Synthesis Method for [¹⁸ F]SFB using Microreactor for 3-Step-Reaction	H. KIMURA, K. Tomatsu, H. Kawashima, H. Nakanishi, E. Ozeki, H. Saiki, R. Iwata, Y. Kuge, M. Ono, H. Saji
140	2009年 8月	第28回日本医用画像工学会大会	GPUを用いた3D-DRAMA画像再構成の高速化	赤澤 礼子, 北村 圭司, 篠川 毅, 水田 哲郎, 熊澤 良彦
141	2009年 9月	第58回高分子討論会	フルオレセインを有する生分解性ポリマーの合成	北村成史, 田中一生, 中條善樹
142	2009年 9月	第58回高分子討論会	生分解性リンカーにより表面修飾したシリカナノ微粒子の分子プローブへの応用	北村成史, 田中一生, 中條善樹
143	2009年 9月	2009 World Molecular Imaging Conference	Regulation Systems of ¹⁹ F NMR Signal Intensity Using Cubic Silsesquioxanes for Monitoring Enzymatic Activity	Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo
144	2009年 9月	第58回高分子討論会	ジ(イソ)インドメテンホウ素色素を基盤とした近赤外発光高分子の合成と発光特性	永井篤志, 中條善樹
145	2009年 9月	第58回高分子討論会	Gd 錯体のナノカプセル中への濃縮化による高感度 MRI 造影剤の調製と評価	牧野 颯, 木村俊作
146	2009年 9月	WMIC2009	Preparation of a protein nanocarrier encapsulating a cationic gadolinium complex as a magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent for tumor imaging	A, Makino, S. Kimura
147	2009年 9月	第22回日本放射線腫瘍学会学術大会	HIF-1 によるがんの放射線抵抗性機構の解明	原田浩, 板坂聡, 平岡 真寛
148	2009年 9月	Oxford University Seminar	Optical Imaging of Intratumoral HIF-1 Activity to Elucidate the Mechanism Underlying HIF-1-mediated Tumor Radioresistance.	Harada H, Hiraoka M
149	2009年 9月	日本放射線腫瘍学会第22回学術大会	4DCT を用いた Deformable Image Registration の精度評価	松木清倫, 澤田晃, 成田雄一郎, 中村光宏, 宮部結城, 松尾幸憲, 榎林正流, 則久佳毅, 溝脇尚志, 平岡真寛
150	2009年 9月	日本放射線腫瘍学会第22回学術大会	仰臥位・腹臥位における全乳房照射の治療計画の比較検討	佐藤清香, 榎林正流, 山内智香子, 光森通英, 平岡真寛
151	2009年 9月	2009 World Molecular Imaging Conference, Montreal	Characterization of a cell-penetrating, oxygen-dependent degradable streptavidin as a hypoxia-inducible factor-1-active tumor imaging agent	M. Ueda, T. Kudo, S. K. Kondoh, A. Miyano, M. Ono, T. Mukai, Y. Kuge, M. Hiraoka, H. Saji
152	2009年 9月	日本磁気共鳴医学会総会	乳癌術前化学・内分泌療法中間における効果判定-MRIとUSガイド下生検の比較	武田和奈, 金尾昌太郎, 後藤公男, 岡田知久, 富樫かおり
153	2009年 9月	日本磁気共鳴医学会総会	Non-Contrast-enhanced Hepatic MR Angiography: Do Two-dimensional Parallel Imaging and Short Tau Inversion Recovery Methods Shorten Acquisition Time without Image Quality Deterioration?	嶋田功太郎, 磯田裕義, 岡田知久, 鎌江稔員, 有菌茂樹, 柴田登志也, 富樫かおり
154	2009年 9月	日本磁気共鳴医学会総会	Cardiac Cine 画像からの Coronary 静止期間自動計測の試み	二宮綾子, 久原重英, 山下裕市, 長谷川由香, 竹本周平, Zhang Bei, 佐藤哲大, 湊小太郎, 岡田知久, 金尾昌太郎, 富樫かおり
155	2009年 9月	第41回日本臨床分子形態学会	HIF-1 の活性化を介した癌の巧みな放射線耐性機構 ~in vivo 光イメージングによるアプローチ~	原田浩, 平岡真寛
156	2009年 9月	第98回医学物理学会	マンモ用 DOI-PET 装置における Lu-176 による自己放射能を利用した吸収補正法の検討	山川善之, 北村圭司, 山田賢志, 橋爪宣弥, 川島礼子, 熊澤良彦
157	2009年 9月	10th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. Med., Beijing	GPU Acceleration of List-mode Forward and Back Projections using CUDA	Ayako Akazawa, Keishi Kitamura, Yoshihiro Yamada, Yoshiyuki Yamakawa, Nobuya Hashizume, and Yoshihiko Kumazawa

158	2009年 10月	第68回日本癌学会総会	A Molecular Mechanism Underlying HIF-1-mediated Tumor Radioresistance.	原田浩、平岡真寛
159	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会	マンモ用 PET 装置の開発	大井淳一、戸波寛道、佐藤允信、古田雅史、山川善之、橋爪宣弥、川島礼子、北村圭司
160	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会	全身用2層 DOI-PET/CT 装置における Energy Window 設定の最適化	大谷篤、井上芳浩、田中和巳、水田哲郎、北村圭司、大井淳一、戸波寛道
161	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会	PET ダイナミックスタディにおける定量性安定のための散乱補正の最適化	大谷篤、水田哲郎、田中和巳、北村圭司、天野昌治、高橋宗尊、関川克己
162	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会	Eminence シリーズにおける リングファントムを用いた要素別感度補正法の開発	水田哲郎、北村圭司、石川亮宏、田中和己、大谷篤
163	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会	エンハンスリコンパッケージに実装した画質向上技術とその効果	水田哲郎
164	2009年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2009, Orlando	Basic Evaluation of a C-Shaped Breast PET Scanner	Masafumi Furuta, Keishi Kitamura, Junichi Ohi, Hiromichi Tonami, Yoshihiro Yamada, Tetsuo Furumiya, Masanobu Satoh, Tomoaki Tsuda, Masayuki Nakazawa, Nobuya Hashizume, Yoshiyuki Yamakawa, Ayako Kawashima and Yoshihiko Kumazawa
165	2009年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2009, Orlando	Optimization of Enhanced Energy Window on a Whole-Body DOI PET System	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
166	2009年 10月	IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conf.,2009, Orlando	Scatter-compensated geometrical components for detector normalization in whole-body PET	Tetsuro Mizuta, Keishi Kitamura, Akihiro Ishikawa, Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka
167	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会、旭川	ストレプトアビジン融合酵素依存的分解タンパク質の HIF-1 存在領域イメージング剤としての評価	上田真史、工藤喬、近藤科江、宮野梓、小川京、小野正博、向高弘、久下裕司、平岡真寛、佐治英郎
168	2009年 10月	第49回日本核医学会学術総会、旭川	マイクロリアクターを用いた[18F]SFB の One-flow 合成法の開発	木村寛之、戸松賢治、河嶋秀和、中西博昭、小関英一、齊木秀和、藤山陽一、岩田錬、久下裕司、小野正博、佐治英郎
169	2009年 11月	ISNM2009-2	Tumor Imaging with Using Nanocarrier by NIRF, PET, and MRI	F. Yamamoto, A. Makino, K. Kurihara, R Yamahara, I. Hara, E. Takeuchi, E. Ozeki, S. Kizaka-Kondoh, S. Kimura
170	2009年 11月	第31回日本バイオマテリアル学会大会	ナノキャリアを用いた近赤外蛍光法、PET および MRI によるがんのイメージング	山本文彦、牧野 顕、栗原研輔、山原 亮、原 功、竹内恵理、小関英一、木村俊作
171	2009年 11月	第31回日本バイオマテリアル学会大会	ナノキャリアを用いた近赤外蛍光法、PET および MRI によるがんのイメージング	山本文彦、牧野 顕、栗原研輔、山原 亮、原 功、竹内恵理、小関英一、木村俊作
172	2009年 11月	第28回無機高分子研究討論会	複数の酸化鉄ナノ粒子をコアにもつコアシェル型ナノ粒子による MRI 造影剤の高感度化	北村成史、成田麻子、田中一生、中條善樹
173	2009年 11月	IKOC-11	Establishment of Regulation Systems of 19F NMR Signals Using POSS for Functional MRI Probes	Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo
174	2009年 11月	3rd International Symposium on Nanomedicine	Optical Imaging of Tumor Hypoxia, Cell Cycle, pH, and DNA double strand breaks to Analyze the Molecular Mechanism Underlying Tumor Radioresistance.	Harada H, Hiraoka M

175	2009年 11月	International Symposium/Retreat, Kyoto University Global COE Program, Center for Frontier Medicine	Peri-necrotic tumor cells cause recurrence after radiotherapy through migration to tumor blood vessels	Harada H, Hiraoka M
176	2009年 11月	52回日本放射線影響学 学会	低酸素誘導性因子-1(HIF-1)による癌の放 射線耐性機構の解明とその克服	原田浩、板坂聡、森嶋章代、篠 宮和美、平岡 真寛
177	2009年 11月	第4回低侵襲医療機器 実現化フォーラム・第16 回ナノメディシン研究会	マンモ PETー乳房用近接撮像型部位別 PET装置の開発ー	清水公治
178	2009年 12月	ドイツ連邦環境財団 ワークショップ	Flash Chemistry. The Concept and Some Applications	Yoshida J.
179	2010年 1月	次世代PET研究会 (放射線医学総合研究 所主催)	マンモ用 PET装置の開発	大井淳一
180	2010年 1月	RIKEN Conference on Soft Materials & Interfaces	Application of Nanocarriers for Tumor Imaging	S. Kimura
181	2010年 2月	SCMR	Feasibility study of motion pre-analysis method for whole-heart magnetic resonance coronary angiography (WH MRCA)	S Kuhara, T Okada, S Kanao A Ninomiya, T Kamae and K Togashi
182	2010年 2月	SCMR	Feasibility study of global-to-local tandem method for detecting the coronary stationary period in whole-heart magnetic resonance coronary angiography	A Ninomiya, S Kuhara, T Okada, T Sato, K Minato, S Kanao, and K Togashi
183	2010年 3月	MMM-INTERMAG	Whole-Heart Magnetic Resonance Coronary Angiography with Multiple Breath-Holds and Automatic Breathing-Level Tracking	S Kuhara, A Ninomiya, T Okada, S Kanao, T Kamae and K Togashi
184	2010年 3月	第90回日本化学会 春季年会	ポロジピロメテン(BODIPY)を含む分子 量制御された高分子合成と自己集合制御	永井篤志、中條善樹
185	2010年 3月	第90回日本化学会 春季年会	酵素分解性主鎖型りん酸ケージドフルオレ セインポリマーの合成と分解速度の調節	北村成史、田中一生、中條善樹
186	2010年 3月	第130回日本薬学会年 会、岡山	MT1-MMP 標的核医学分子イメージングを 目的とした抗 MT1-MMP 抗体の作製および 有効性評価	渡邊裕之、天満敬、志水陽一、 近藤直哉、佐野紘平、日向野桂 一、高木陽子、小野正博、佐治 英郎
187	2010年 3月	第130回日本薬学会年 会、岡山	酸素依存的分解タンパク質のプレターゲティ ングによる腫瘍内 HIF-1 存在領域イメージ ングの妥当性評価	上田真史、工藤喬、宮野梓、小 川京、小野正博、近藤科江、向 高弘、久下裕司、平岡真寛、佐 治英郎

論文

項番	発表年	発表媒体	発表タイトル	発表者
1	2006年	FEBS Letters 580, 5718-5722 (2006)	Mechanism of hypoxia-specific cytotoxicity of procaspase-3 fused with a VHL-mediated protein destruction motif of HIF-1alpha containing Pro564	Harada H, Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, and Hiraoka M
2	2006年	未来医学 21, 32-37 (2006)	低酸素を標的とした生体イメージング分子プローブの開発	近藤 科江、原田 浩、平岡 真寛
3	2006年	放射線科学 49, 399-404	HIF-1を利用した腫瘍内低酸素がん細胞のイメージング・ターゲティング-1	近藤 科江、原田 浩、田中 正太郎、平岡 真寛
4	2006年	放射線科学 49, 436-441	HIF-1を利用した腫瘍内低酸素がん細胞のイメージング・ターゲティング-2	近藤 科江、原田 浩、田中 正太郎、平岡 真寛
5	2006年	Radiat Med, 2006. 24(2): p. 85-90.	Early experience with 3-T magnetic resonance tractography in the surgery of cerebral arteriovenous malformations in and around the visual pathway	Kikuta, K., Takagi, Y., Nozaki, K., Hanakawa, T., Okada, T., Miki, Y., Fushimi, Y., Fukuyama, H., and Hashimoto, N
6	2006年	Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(21): p. 8263-8268.	MR imaging of Lilliequist's membrane	Fushimi, Y., Miki, Y., Takahashi, J.A., Kikuta, K., Hashimoto, N., Hanakawa, T., Fukuyama, H., and Togashi, K.
7	2006年	Radiology, 2006. 239(1): p. 232-237.	Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI	Le Bihan, D., Urayama, S., Aso, T., Hanakawa, T., and Fukuyama, H.
8	2006年	Radiology, 2006. 238(2): p. 668-678.	Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience	Fushimi, Y., Miki, Y., Kikuta, K., Okada, T., Kanagaki, M., Yamamoto, A., Nozaki, K., Hashimoto, N., Hanakawa, T., Fukuyama, H., and Togashi, K
9	2006年	Radiology, 2006. 240(3): p. 849-857.	Diffusion-tensor fiber tractography: intraindividual comparison of 3.0-T and 1.5-T MR imaging	Okada, T., Miki, Y., Fushimi, Y., Hanakawa, T., Kanagaki, M., Yamamoto, A., Urayama, S., Fukuyama, H., Hiraoka, M., and Togashi, K.
10	2006年	Neurosurgery, 2006. 59(4 Suppl 2): p. ONS320-ONS327.	Corticospinal tract localization: integration of diffusion-tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation mapping--preliminary results	Okada, T., Mikuni, N., Miki, Y., Kikuta, K., Urayama, S., Hanakawa, T., Fushimi, Y., Yamamoto, A., Kanagaki, M., Fukuyama, H., Hashimoto, N., and Togashi, K.
11	2006年	Neuroimage, 2006. 32(2): p. 913-920.	"Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomoses	Kikuta, K.I., Takagi, Y., Fushimi, Y., Ishizu, K., Okada, T., Hanakawa, T., Miki, Y., Fukuyama, H., Nozaki, K., and Hashimoto, N.
12	2006年	Neuroimage, 2006. 32(2): p. 913-920.	The neural basis of social tactics: An fMRI study	Fukui, H., Murai, T., Shinozaki, J., Aso, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., and Hanakawa, T
13	2006年	Radiology, 2006. 239, 232-7.	Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience	Fushimi, Y., Y. Miki, K. Kikuta, T. Okada, M. Kanagaki, A. Yamamoto, K. Nozaki, N. Hashimoto, T. Hanakawa, H. Fukuyama & K. Togashi
14	2006年	Abdom Imaging, 2006. 31, 620-9.	Metastatic lymph nodes in urogenital cancers: contribution of imaging findings.	Morisawa, N., T. Koyama & K. Togashi
15	2006年	Radiology, 2006.240, 849-57.	Corticospinal tract localization: integration of diffusion-tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation mapping--preliminary results.	Okada, T., N. Mikuni, Y. Miki, K. Kikuta, S. Urayama, T. Hanakawa, Y. Fushimi, A. Yamamoto, M. Kanagaki, H. Fukuyama, N. Hashimoto & K. Togashi
16	2006年	Int J Clin Oncol, 2006.11, 278-85.	Current status of body MR imaging: fast MR imaging and diffusion-weighted imaging.	Koyama, T., K. Tamai & K. Togashi

17	2007年	NMR Biomed,2007. 20, 743-8	Fractional anisotropy and mean diffusivity: comparison between 3.0-T and 1.5-T diffusion tensor imaging with parallel imaging using histogram and region of interest analysis.	Fushimi, Y., Y. Miki, T. Okada, A. Yamamoto, N. Mori, T. Hanakawa, S. Urayama, T. Aso, H. Fukuyama, K. Kikuta & K. Togashi
18	2007年	Biological & Pharmaceutical Bulletin Vol.30 (2007), No.91634	Distribution Profiles of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Rabbit Atherosclerosis: Comparison with Plaque Instability Analysis	Yuji Kuge, Nozomi Takai, Seigo Ishino, Takashi Temma, Masashi Shiomi and Hideo Saji
19	2007年	Atherosclerosis, 195, 48-56	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits.	Ishino S, Mukai T, Kume N, Asano D, Ogawa M, Kuge Y, Minami M, Kita T, Shiomi M, Saji H
20	2007年	Oncogene. 26: 7508-7516. 2007.	Significance of HIF-1-active cells in angiogenesis and radioresistance.	Harada H, Kizaka-Kondoh S, Li G, Itasaka S, Shibuya K, Inoue M and Hiraoka M
21	2007年	Eur Radiol, 2007. 17, 2921-5.	Gray matter-white matter contrast on spin-echo T1-weighted images at 3 T and 1.5 T: a quantitative comparison study.	Fushimi, Y., Y. Miki, S. Urayama, T. Okada, N. Mori, T. Hanakawa, H. Fukuyama & K. Togashi
22	2007年	J Magn Reson Imaging,2007. 25, 1000-6.	MRCP imaging at 3.0 T vs. 1.5 T: preliminary experience in healthy volunteers.	Isoda, H., M. Kataoka, Y. Maetani, A. Kido, S. Umeoka, K. Tamai, T. Koyama, Y. Nakamoto, Y. Miki, T. Saga & K. Togash
23	2007年	J Magn Reson Imaging, 2007. 26, 1572-7.	MR imaging of the female pelvis at 3 Tesla: evaluation of image homogeneity using different dielectric pads.	Kataoka, M., H. Isoda, Y. Maetani, Y. Nakamoto, T. Koyama, S. Umeoka, K. Tamai, A. Kido, N. Morisawa, T. Saga & K. Togashi
24	2007年	J Magn Reson Imaging, 2007.25, 527-34.	MRI of the female pelvis at 3T compared to 1.5T: evaluation on high-resolution T2-weighted and HASTE images.	Kataoka, M., A. Kido, T. Koyama, H. Isoda, S. Umeoka, K. Tamai, Y. Nakamoto, Y. Maetani, N. Morisawa, T. Saga & K. Togashi
25	2007年	J Magn Reson Imaging, 2007.26, 695-700.	Physiological changes of the human uterine myometrium during menstrual cycle: preliminary evaluation using BOLD MR imaging.	Kido, A., T. Koyama, M. Kataoka, A. Yamamoto, T. Saga, R. Turner & K. Togashi
26	2007年	Abdom Imaging,2007	Secondary ovarian tumors: spectrum of CT and MR features with pathologic correlation.	Koyama, T., Y. Mikami, T. Saga, K. Tamai & K. Togashi
27	2007年	AJNR Am J Neuroradiol,2007. 28, 1107-13.	Diffusion tensor fiber tractography for arteriovenous malformations: quantitative analyses to evaluate the corticospinal tract and optic radiation.	Okada, T., Y. Miki, K. Kikuta, N. Mikuni, S. Urayama, Y. Fushimi, A. Yamamoto, N. Mori, H. Fukuyama, N. Hashimoto & K. Togashi
28	2007年	Psychiatry Res, 2007.156, 169-74.	Reproducibility of magnetic resonance spectroscopy in correlation with signal-to-noise ratio	Okada, T., S. Sakamoto, Y. Nakamoto, N. Kohara & M. Senda
29	2007年	J Comput Assist Tomogr, 2007.31, 485-9.	Small cell carcinoma of the uterine corpus: MR imaging and pathological correlation.	Tamai, K., T. Koyama, T. Saga, Y. Mikami, S. Fujii & K. Togashi
30	2007年	J Magn Reson Imaging, 2007.26, 682-7.	Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer.	Tamai, K., T. Koyama, T. Saga, S. Umeoka, Y. Mikami, S. Fujii & K. Togashi
31	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. Conf. Record, M19-151	Sophisticated 32 x 32 x 4-Layer DOI Detector for High Resolution PEM Scanner	Hiromichi Tonami, Junichi Ohi, Keishi Kitamura, Masanobu Satoh, Tomoaki Tsuda, and Yoshihiko Kumazawa
32	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. Conf. Record, M26-212	Reconstruction of 4-Layer DOI Detector Equipped C-Shaped PEM via List-Mode Iterative Algorithm	Yoshihiro Yamada, Keishi Kitamura, Nobuya Hasizume, Yoshiyuki Yamakawa, Yoshihiko Kumazawa

33	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. Conf. Record, M19-27	Development of a high resolution Whole-Body DOI PET System	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
34	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. Conf. Record, M13-209	Implementation of Noise Reduction for PET Using Hybrid Nonlinear Wavelet Shrinkage Method	Akihiro Ishikawa, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Kazumi Tanaka, Masaharu Amano, Yoshihiro Inoue
35	2007年	医学物理, 27巻 Sup. 2, pp. 84-85	PET イメージングにおける DOI 情報と TOF 情報の併用による画質改善	小林哲哉, 山谷泰賀, 高橋悠, 北村圭司, 長谷川智之, 村山秀雄, 菅幹生
36	2007年	医学物理, 27巻 Sup. 2, pp. 86-87	近接撮影型 DOI-PET 装置に適した3次元観測モデルの提案	高橋悠, 山谷泰賀, 小林哲哉, 北村圭司, 長谷川智之, 村山秀雄, 菅幹生
37	2007年	Proc. 9th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. med.	Improvement of PET image quality using DOI and TOF information	Kobayashi, T., Yamaya, T., Takahashi, H., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M.
38	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M13-157	DOI Encoding on the PET Detector Using 2 X 2 PMT Array	Inadama, N., Murayama, H., Yamaya, T., Nishikido, F., Shibuya, K., Yoshida, E., Lam, C.F., Takahashi, K., Ohmura, A.
39	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M18-242	System Modeling of Small Bore DOI-PET Scanners for Fast and Accurate 3D Image Reconstruction	Takahashi, H., Yamaya, T., Kobayashi, T., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M.
40	2007年	2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M19-7	Timing Resolution Improved by DOI Information in a Four-Layer LYSO PET Detector	Shibuya, K., Nishikido, F., Inadama, N., Yoshida, E., Lam, C.F., Tsuda, T., Yamaya, T., Murayama, H.
41	2008年	Mol Imaging Biol.2008	Software-based Fusion of PET and CT Images for Suspected Recurrent Lung Cancer	Nakamoto, Y., M. Senda, T. Okada, S. Sakamoto, T. Saga, T. Higashi & K. Togashi
42	2008年	癌の臨床. 54: 97-103. 2008	腫瘍内 HIF-1 活性の光イメージング -その方法と重要性-	原田浩、平岡真寛
43	2008年	Eur Radiol.2008	The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas.	Tamai, K., T. Koyama, T. Saga, N. Morisawa, K. Fujimoto, Y. Mikami & K. Togashi
44	2008年	Eur J Radiol.2008	Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography with true steady-state free-precession and time spatial labeling inversion pulse: Optimization of the technique and preliminary results.	Shimada, K., H. Isoda, T. Okada, Y. Maetani, S. Arizono, Y. Hirokawa, T. Kamae & K. Togashi
45	2008年	遺伝子医学 MOOK. 9:279-283. 2008.	新しい治療法評価への分子イメージングの応用・放射線治療の分子イメージング.	板坂聡、原田浩、近藤科江、平岡真寛
46	2008年	JSMI Report. 1: 5-8. 2008	分子イメージングによる放射線治療の新展開	原田浩、板坂聡、平岡真寛
47	2008年	ChemBioChem. 9: 426-432. 2008	Fluorescence Imaging of Hypoxia: One-Electron Reduction and Fluorescence Emission Characteristics of Indolequinone-Coumarin Conjugate.	Tanabe K, Hirata N, Harada H, Hiraoka M, and Nishimoto S
48	2008年	Biochem Biophys Res Commun. 373:533-538. 2008.	Diameter of tumor blood vessels is a good parameter to estimate HIF-1-active regions in solid tumors	Harada H, Xie X, Itasaka S, Zeng L, Zhu X, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M, (HH and XX contributed equally to this work.).
49	2008年	Cancer Sci.99:2327-2335. 2008.	TS-1 enhances the effect of radiotherapy by suppressing radiation-induced hypoxia-inducible factor-1 activation and inducing endothelial cell apoptosis.	Zeng L, Ou G, Itasaka S, * Harada H, Xie X, Shibuya K, Kondoh S, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M

50	2008年	Chem. Commun. 2008, 6176-6178	Multi-Modal ¹⁹ F NMR Probe Using Perfluorinated Cubic Silsesquioxane-Coated Silica Nanoparticles for Monitoring Enzymatic Activity	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Naka, K.; Chujo, Y.
51	2008年	Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5463-5465	Assembly System of Direct Modified Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Target-Specific MRI Contrast Agents	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Morita, M.; Inubushi, T.; Chujo, Y.
52	2008年	Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 10029-10033	Ratiometric Multimodal Chemosensors Based on Cubic Silsesquioxanes for Monitoring Solvent Polarity	Tanaka, K.; Inafuku, K.; Chujo, Y.
53	2008年	Nucleic Acids Symp. Ser. 2008, 52, 693-694	Properties of Nanoparticles Assembled on Nucleic Acids	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
54	2008年	J. Org. Chem. 2008, 73, 8605-8607.	Highly Intense Fluorescent Diarylboron Diketonate	Nagai, A.; Kokado, K.; Nagata, Y.; Arita, M.; Chujo, Y.
55	2008年	Macromolecules 2008, 41, 8295-8298.	1,3-Diketone-Based Organoboron Polymers: Emission by Extending Conjugation along a Polymeric Ligand	Nagai, A.; Kokado, K.; Nagata, Y.; Chujo, Y.
56	2008年	J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 15276-15278.	Highly Luminescent BODIPY-Based Organoboron Polymer Exhibiting Supramolecular Self-Assemble Structure	Nagai, A.; Miyake, J.; Kokado, K.; Nagata, Y.; Chujo, Y.
57	2008年	Chem. Eur. J. 2008, 14, 7450	Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis by Using Microreactors	Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T.
58	2008年	Medical Physics	Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe	Nakamura M., Narita Y., Matsuo Y., Narabayashi M., Nakata M., Yano S., Miyabe Y., Matsugi K., Sawada A., Norihisa Y., Mizowaki T., Nagata Y. and Hiraoka M.
59	2008年	日本放射線腫瘍学会誌	非侵襲的呼吸同期照射に向けた腹壁運動と肺腫瘍運動との相関解析	中村光宏, 成田雄一郎, 松尾幸憲, 榎林正流, 中田学, 矢野慎輔, 澤田晃, 溝脇尚志, 永田靖, 平岡眞寛
60	2008年	Meeting Repot of the Poval Committee 2008, 133, 42-49	アポフェリチン内部への Gd 錯体高集積化による MRI 造影剤の高感度化	牧野 颯、木村 俊作
61	2008年	Radiology. 2008 Feb;246(2):489-96	Do anticholinergic agents suppress uterine peristalsis and sporadic myometrial contractions at cine MR imaging?	Nakai A, Togashi K, Kosaka K, Kido A, Kataoka M, Koyama T, Fujii S.
62	2008年	Eur J Radiol. 2008 Feb 2	Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography with true steady-state free-precession and time spatial labeling inversion pulse: Optimization of the technique and preliminary results.	Shimada K, Isoda H, Okada T, Maetani Y, Arizono S, Hirokawa Y, Kamae T, Togashi K.
63	2008年	Mol Imaging Biol. 2008 May-Jun;10(3):147-53	Software-based Fusion of PET and CT Images for Suspected Recurrent Lung Cancer	Nakamoto Y, Senda M, Okada T, Sakamoto S, Saga T, Higashi T, Togashi K.
64	2008年	Abdom Imaging. 2008 Mar 14.	The frequency of the plicae palmatae in the uterine cervix on MR imaging.	Takahata A, Koyama T, Kido A, Kataoka M, Umeoka S, Nishizawa S, Nishimura T, Togashi K.
65	2008年	AJR Am J Roentgenol. 2008 May;190(5):1314-7	CT laparoscopy for detecting small superficial metastatic lesions of the liver surface: initial experience.	Maetani YS, Isoda H, Nomura A, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, Kaori T.
66	2008年	Magn Reson Imaging. 2008 Jul;26(6):835-40	Cerebral infarction associated with moyamoya disease: histogram-based quantitative analysis of diffusion tensor imaging -- a preliminary study.	Mori N, Miki Y, Fushimi Y, Kikuta K, Urayama S, Okada T, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K.
67	2008年	Pediatr Radiol. 2008 Aug;38(8):898-901	A case of Sertoli-Leydig cell tumour of the ovary with a multilocular cystic appearance on CT and MR imaging.	Azuma A, Koyama T, Mikami Y, Tamai K, Fujimoto K, Morisawa N, Nagano F, Yoshioka S, Togashi K.

68	2008 年	Intervirology. 2008;51 Suppl 1:46-51.	Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. Accuracy of multidetector computed tomography by viewing images on digital monitors.	Maetani YS, Ueda M, Haga H, Isoda H, Takada Y, Arizono S, Hirokawa Y, Shimada K, Shibata T, Kaori T.
69	2008 年	Eur J Radiol. 2008 Jul 19	Whole-heart coronary magnetic resonance angiography with parallel imaging: Comparison of acceleration in one-dimension vs. two-dimensions.	Okada T, Kanao S, Ninomiya A, Sato S, Kuhara S, Kamae T, Gotoh K, Togashi K.
70	2008 年	Invest Radiol. 2008 Aug;43(8):574-9.	Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging versus T2*-weighted imaging at 3 Tesla.	Mori N, Miki Y, Kikuta K, Fushimi Y, Okada T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K.
71	2008 年	Clin Imaging. 2008 Sep-Oct;32(5):362-6	Contrast behavior and image quality of magnetic resonance cholangiopancreatography imaging using variable echo times at 3.0 T.	Isoda H, Maetani Y, Kataoka M, Arizono S, Shimada K, Hirokawa Y, Nakamoto Y, Togashi K.
72	2008 年	Mol Imaging Biol. 2008 Sep 4.	Clinical Value of Image Fusion from MR and PET in Patients with Head and Neck Cancer	Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, Koyama T, Togashi K.
73	2008 年	Radiographics. 2008 Nov-Dec;28(7):e32. Epub 2008 Sep 4. Review.	Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs.	Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K.
74	2008 年	J Magn Reson Imaging. 2008 Sep;28(3):685-90	High-spatial-resolution three-dimensional MR cholangiography using a high-sampling-efficiency technique (SPACE) at 3T: comparison with the conventional constant flip angle sequence in healthy volunteers.	Arizono S, Isoda H, Maetani YS, Hirokawa Y, Shimada K, Nakamoto Y, Togashi K.
75	2008 年	AJR Am J Roentgenol. 2008 Oct;191(4):1154-8.	MRI artifact reduction and quality improvement in the upper abdomen with PROPELLER and prospective acquisition correction (PACE) technique.	Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K.
76	2008 年	J Magn Reson Imaging. 2008 Oct;28(4):957-62.	Evaluation of motion correction effect and image quality with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) and parallel imaging acquisition technique in the upper abdomen.	Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K.
77	2008 年	Eur J Radiol. 2008 Sep 30	High spatial resolution 3D MR cholangiography with high sampling efficiency technique (SPACE): Comparison of 3T vs. 1.5T.	Arizono S, Isoda H, Maetani YS, Hirokawa Y, Shimada K, Nakamoto Y, Shibata T, Togashi K.
78	2008 年	Eur J Radiol. 2008 Oct 1	Differentiation of bacterial and non-bacterial community-acquired pneumonia by thin-section computed tomography	Ito I, Ishida T, Togashi K, Niimi A, Koyama H, Ishimori T, Kobayashi H, Mishima M.
79	2008 年	Magn Reson Imaging Clin N Am. 2008 Nov;16(4):673-84	Functional MR imaging of the uterus.	Nakai A, Koyama T, Fujimoto K, Togashi K.
80	2008 年	Clin Nucl Med. 2008 Nov;33(11):766-8.	F-18 fluorodeoxyglucose uptake in a solid pseudopapillary tumor of the pancreas mimicking malignancy.	Shimada K, Nakamoto Y, Isoda H, Maetani Y, Yamashita R, Arizono S, Hirokawa Y, Nitta T, Doi R, Haga H, Togashi K.
81	2008 年	Int J Cardiovasc Imaging. 2008 Dec 16	Facilitated acquisition of whole-heart coronary magnetic resonance angiography with visual feedback of respiration status	Okada T, Kuhara S, Kanao S, Ninomiya A, Sato S, Kamae T, Gotoh K, Togashi K.

82	2008年	Acta Otolaryngol. 2008 Dec 30:1-4	Cortical activation during optokinetic stimulation – an fMRI study	Kikuchi M, Naito Y, Senda M, Okada T, Shinohara S, Fujiwara K, Hori SY, Tona Y, Yamazaki H
83	2008年	Radiographics. 2008 Jan-Feb;28(1):119-34	Evaluation of biliary abnormalities with 64-channel multidetector CT	Hashimoto M, Itoh K, Takeda K, Shibata T, Okada T, Okuno Y, Hino M
84	2008年	癌の臨床. 54: 105-8	放射線治療を指向した PET/SPECT プロローブの開発—低酸素イメージングを中心に—	久下裕司、上田真史、趙松吉、工藤喬、近藤科江、田中正太郎、玉木長良、平岡真寛、佐治英郎
85	2008年	Biol Pharm Bull. 2008 Aug;31(8):1475-82.	Prominent lectin-like oxidized low density lipoprotein (LDL) receptor-1 (LOX-1) expression in atherosclerotic lesions is associated with tissue factor expression and apoptosis in hypercholesterolemic rabbits.	Kuge Y, Kume N, Ishino S, Takai N, Ogawa Y, Mukai T, Minami M, Shiomi M, Saji H.
86	2008年	J Nucl Med. 2008 Oct;49(10):1677-85.	Targeting of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) with 99mTc-labeled anti-LOX-1 antibody: potential agent for imaging of vulnerable plaque.	Ishino S, Mukai T, Kuge Y, Kume N, Ogawa M, Takai N, Kamihashi J, Shiomi M, Minami M, Kita T, Saji H.
87	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M6-189	Advantage of the Four-Layer DOI Information in the Time Resolution for a TOF-PET Detector	Tomoaki Tsuda, Keishi Kitamura, Junichi Ohi, Hiromichi Tonami, Masanobu Satoh and Yoshihiko Kumazawa
88	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M6-341	MAP-EM Reconstruction using Uniform Background Template for Limited-Angle PEM	Keishi Kitamura, Hiroyuki Kudo
89	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M10-340	Random Correction Using Singles Count Rates for DOI Positron Emission Mammography	Yoshiyuki Yakamawa, Keishi Kitamura, Yoshihiro Yamada, Nobuya Hashizume, Ayako Kawashima, Yoshihiko Kumazawa
90	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M10-286	Development of Radiation Pulse Generator	Masayuki Nakazawa, Tetsuo Furumiya, Masafumi Furuta, Junichi Ohi, Yoshihiko Kumazawa
91	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, N30-32	A New Clamp Amplifier Suitable for PET Scanner's Front-end Electronics Based on Integrated Circuit	Tetsuo Furumiya, Junichi Ohi, Yoshihiko Kumazawa
92	2008年	2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M10-82	Development of a high spatial resolution Whole-Body DOI PET System consisting of LGSO/GSO crystals	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
93	2009年	Polym. J. 2009, 41, 287-292.	Improving Proton Relaxivity of Dendritic MRI Contrast Agents by Rigid Silsesquioxane Core	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Naka, K.; Morita, M.; Inubushi, T.; Chujo, M.; Nagao, M.; Chujo, Y.
94	2009年	Photomed. Photobiol. 2008, 30, 23-24.	Synthesis of Multimodal 19F NMR Probes Based on Cubic Silsesquioxanes	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
95	2009年	Macromolecules 2009, 42, 1560-1564	A Facile Synthesis of Chiral Luminescent Organoboron Polymers by Hydroboration Polymerization Utilizing Chiral Borane	Nagai, A.; Miyake, J.; Kokado, K.; Nagata, Y.; Chujo, Y.
96	2009年	Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 75, No. 2, pp. 543-548, 2009	Measurement of Interfractional Variations in Position and Size of Target Volumes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer	Matsugi K., Narita Y., Sawada A., Nakamura M., Miyabe Y., Matsuo M., Narabayashi M., Norihisa Y., Mizowaki T., and Hiraoka M.
97	2009年	Medical Physics, 2009 May;36(5):1610-7.	Impact of motion velocity of four-dimensional target volumes: a phantom study	Nakamura M., Narita Y., Sawada A., Nakata M., Matsuo Y, Mizowaki T. and Hiraoka M.
98	2009年	放射線生物研究. 44: 60-69. 2009.	Hypoxia-inducible Factor-1 (HIF-1)による放射線治療後の腫瘍増殖亢進機構	原田浩、平岡真寛

99	2009 年	Org Biomol Chem. 7:651-654. 2009	Radiolytic activation of cytarabine prodrug possessing 2-oxoalkyl group: one-electron reduction and cytotoxicity characteristics.	Hirata N, Fujisawa Y, Tanabe K, Harada H, Hiraoka M, Nishimoto S.
100	2009 年	J. Biol. Chem. 284:5332-5342. 2009.	The Akt/mTOR pathway assures the synthesis of HIF-1 α protein in a glucose- and reoxygenation-dependent manner in irradiated tumors.	Harada H, Itasaka S, Kizaka-Kondoh S, Shibuya K, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M
101	2009 年	Bioconjugate Chem. 20:511-517. 2009.	Ring-Opening Metathesis Polymerization-Based Synthesis of ICG-Containing Amphiphilic Triblock Copolymers for in Vivo Tumor Imaging.	3. Miki K, Kuramochi Y, Oride K, Inoue S, Harada H, Hiraoka M, Ohe K.
102	2009 年	Br J Cancer. 100:747-757. 2009.	Treatment regimen determines whether a HIF-1 inhibitor enhances or inhibits the effect of radiation therapy	Harada H, Itasaka S, Zhu Y, Zeng L, Xie X, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M
103	2009 年	Interface, 2009, Summer, 40	Organic electrochemistry, microreactors, and their synergy	Yoshida, J.
104	2009 年	J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15982-15983.	Monitoring Biological One-Electron Reduction by 19F-NMR: Hypoxia Selective Activation of 19F-Labeled Indolequinone Derivative	Tanabe, K; Harada, H.; Narazaki, M.; Tanaka, K.; Inafuku, K.; Komatsu, H.; Ito, T.; Yamada, H.; Chujo, Y.; Matsuda, T.; Hiraoka, M.; Nishimoto, S.
105	2009 年	Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3818-3823.	7. Reversible Signal Regulation System of 19F NMR by Redox Reactions Using a Metal Complex as a Switching Module	Tanaka, K.; Kitamura, N.; Takahashi, Y.; Chujo, Y.
106	2009 年	Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3775-3781.	8. Preparation and Fluorescence Properties of Fluorophore-Labeled Avidin-Biotin System Immobilized on Fe3O4 Nanoparticles Through Functional Indolequinone Linker	Hirata, N.; Tanabe, K.; Narita, A.; Tanaka, K.; Naka, K.; Chujo, Y.; Nishimoto, S.
107	2009 年	Macromolecules 2009, 42, 5446-5452	Highly Luminescent Nanoparticles: Self-Assembly of Well-Defined Block Copolymers by p-p Stacked BODIPY Dyes as Only a Driving Force	Nagai, A.; Kokado, K.; Miyake, J.; Chujo, Y.
108	2009 年	J Magn Reson Imaging. 2009 Jan;29(1):65-9.	Visualization of the lenticulostriate artery with flow-sensitive black-blood acquisition in comparison with time-of-flight MR angiography.	Gotoh K, Okada T, Miki Y, Ikedo M, Ninomiya A, Kamae T, Togashi K.
109	2009 年	Cereb Cortex. 2009 Jan;19(1):176-86	Visuokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex	Hagura N, Oouchida Y, Aramaki Y, Okada T, Matsumura M, Sadato N, Naito E.
110	2009 年	Eur J Radiol. 2009 Apr;70(1):111-7.	Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography with true steady-state free-precession and time spatial labeling inversion pulse: optimization of the technique and preliminary results.	Shimada K, Isoda H, Okada T, Maetani Y, Arizono S, Hirokawa Y, Kamae T, Togashi K.
111	2009 年	Eur J Radiol. 2009 Sep;71(3):486-91.	Whole-heart coronary magnetic resonance angiography with parallel imaging: comparison of acceleration in one-dimension vs. two-dimensions.	Okada T, Kanao S, Ninomiya A, Sato S, Kuhara S, Kamae T, Gotoh K, Togashi K.
112	2009 年	Int J Cardiovasc Imaging. 2009 Apr;25(4):397-403.	Facilitated acquisition of whole-heart coronary magnetic resonance angiography with visual feedback of respiration status.	Okada T, Kuhara S, Kanao S, Ninomiya A, Sato S, Kamae T, Gotoh K, Togashi K.
113	2009 年	Jpn J Clin Oncol. 2009 May;39(5):297-302.	Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study.	Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, Fukuda H, Nakajima K, Kitajima K, Murakami K, Fujii H, Satake M, Tateishi U, Kubota K, Senda M.

114	2009 年	Acad Radiol. 2009 Jul;16(7):852-7.	Spin-echo T1-weighted imaging of the brain with interleaved acquisition and presaturation pulse at 3 T: a feasibility study before clinical use.	Kasahara S, Miki Y, Mori N, Urayama S, Kanagaki M, Fushimi Y, Maeda C, Sawamoto N, Fukuyama H, Togashi K.
115	2009 年	J Magn Reson Imaging. 2009 May;29(5):1140-6.	Non-contrast-enhanced MR portography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison of imaging with three-dimensional half-fourier fast spin-echo and true steady-state free-precession sequences.	Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, Togashi K.
116	2009 年	Radiology. 2009 May;251(2):388-97.	Hepatic lesions: improved image quality and detection with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction technique--evaluation of SPIO-enhanced T2-weighted MR images.	Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Okada T, Shibata T, Togashi K.
117	2009 年	AJR Am J Roentgenol. 2009 Jul;193(1):106-12.	Unenhanced MR portography with a half-Fourier fast spin-echo sequence and time-space labeling inversion pulses: preliminary results.	Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Togashi K.
118	2009 年	Eur J Radiol. 2009 Jun 23. [Epub ahead of print]	Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography: Do two-dimensional parallel imaging and short tau inversion recovery methods shorten acquisition time without image quality deterioration?	Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, Togashi K.
119	2009 年	Radiology. 2009 Sep;252(3):905-13.	Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?	Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K.
120	2009 年	Ann Nucl Med. 2009 Sep;23(7):657-69.	Significance of chronic marked hyperglycemia on FDG-PET: is it really problematic for clinical oncologic imaging?	Hara T, Higashi T, Nakamoto Y, Suga T, Saga T, Ishimori T, Ishizu K, Kawashima H, Kawase S, Matsumoto K, Togashi K.
121	2009 年	J Magn Reson Imaging. 2009 Sep;30(3):678-83.	Visualization of external carotid artery and its branches: non-contrast-enhanced MR angiography using balanced steady-state free-precession sequence and a time-spatial labeling inversion pulse.	Satogami N, Okada T, Koyama T, Gotoh K, Kamae T, Togashi K.
122	2009 年	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Oct 17. [Epub ahead of print]	FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma.	Higashi T, Hatano E, Ikai I, Nishii R, Nakamoto Y, Ishizu K, Suga T, Kawashima H, Togashi K, Seo S, Kitamura K, Takada Y, Kamimoto S.
123	2009 年	Eur J Radiol. 2009 Dec 14. [Epub ahead of print]	The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma.	Nakatani K, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Togashi K.
124	2009 年	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 75:463-467. 2009	HIF imaging is useful to determine the timing of combining Bevacizumab with radiation.	Ou G, Itasaka S, Zeng L, Shibuya K, Yi J, Harada H, Hiraoka M.
125	2009 年	Adv Drug Deliv Rev. 61:623-32. 2009.	The HIF-1-active microenvironment: An environmental target for cancer therapy.	Kizaka-Kondoh S, Tanaka S, Harada H, Hiraoka M
126	2009 年	J Am Chem Soc. 131:15982-15983. 2009.	Monitoring of biological one-electron reduction by 19F-NMR using hypoxia selective activation of a 19F-labeled indolequinone derivative.	Tanabe K, Harada H, Narazaki M, Tanaka K, Inafuku K, Komatsu H, Ito T, Yamada H, Chujo Y, Matsuda T, Hiraoka M, Nishimoto S.
127	2009 年	Current Signal Transduction Therapy. in press.	Hypoxia-inducible factor 1 in Tumor Radioresistance.	Harada H, Hiraoka M.

128	2009年	癌の臨床. in press.	がんの放射線抵抗性機構の解明と放射線治療への展開 - HIF-1 活性のイメージング研究に基づく提言 -	原田浩、平岡真寛
129	2009年	10th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. Med., Beijing	GPU Acceleration of List-mode Forward and Back Projections using CUDA	Ayako Akazawa, Keishi Kitamura, Yoshihiro Yamada, Yoshiyuki Yamakawa, Nobuya Hashizume, and Yoshihiko Kumazawa
130	2009年	島津評論 2009 Vol. 66 No. 1・2	全身用2層DOI-PETシステムの開発	大谷篤、井上芳浩、田中和巳、水田哲郎、北村圭司、大井淳一、戸波寛道
131	2009年	2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M05-1	Basic Evaluation of a C-Shaped Breast PET Scanner	Masafumi Furuta, Keishi Kitamura, Junichi Ohi, Hiromichi Tonami, Yoshihiro Yamada, Tetsuo Furumiya, Masanobu Satoh, Tomoaki Tsuda, Masayuki Nakazawa, Nobuya Hashizume, Yoshiyuki Yamakawa, Ayako Kawashima and Yoshihiko Kumazawa
132	2009年	2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M13-96	Optimization of Enhanced Energy Window on a Whole-Body DOI PET System	Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Yoshihiro Inoue, Hiromichi Tonami, Junichi Ohi
133	2009年	2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M05-37	Scatter-compensated geometrical components for detector normalization in whole-body PET	Tetsuro Mizuta, Keishi Kitamura, Akihiro Ishikawa, Atsushi Ohtani, Kazumi Tanaka
134	2009年	J Nucl Med. 50(6):942-9	Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells.	Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Masutani M, Kiyono Y, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.
135	2009年	Biol Pharm Bull. 32(7):1272-7.	Development of a radiolabeled probe for detecting membrane type-1 matrix metalloproteinase on malignant tumors.	Temma T, Sano K, Kuge Y, Kamihashi J, Takai N, Ogawa Y, Saji H.
136	2010年	Photomedicine and Photobiology. in press.	Monitoring of Hypoxia-selective Enzymatic Reduction of Indolequinone derivative by ¹⁹ F-NMR.	Tanabe K, Komatsu H, Harada H, Hiraoka M, Nishimoto S.
137	2010年	Biomaterials. 31:934-942. 2010.	Ring-opening metathesis polymerization-based synthesis of polymeric nanoparticle for enhanced tumor imaging in vivo: Synergistic effect of folate-receptor targeting and PEGylation.	Miki K, Oride K, Inoue S, Kuramochi Y, Nayak RR, Matsuoka H, Harada H, Hiraoka M, Ohe K.
138	2010年	J Control Release. in press.	A novel strategy to tag matrix metalloproteinases-positive cells for in vivo imaging of invasive and metastatic activity of tumor cells.	Zhao T, Harada H, Teramura Y, Tanaka S, Itasaka S, Moriniibu A, Shinomiya K, Zhu Y, Hanaoka H, Iwata H, Saji H, Hiraoka M.
139	2010年	J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem. 2010, 48, 627-634	Thermoresponsive Fluorescent Water-Soluble Copolymers Containing BODIPY Dye: Inhibition of H-Aggregation of the BODIPY Units in Their Copolymers by LCST	Nagai, A.; Kokado, K.; Miyake, J.; Chujo, Y.
140	2010年	Polym. J. 2010. 42, 37-42	Quantum yield and morphology control of BODIPY-based supramolecular self-assembly with a chiral polymer inhibitor	Nagai, A.; Kokado, K.; Miyake, J.; Chujo, Y.
141	2010年	Macromolecules, 43, 193-200	Aromatic Ring-Fused BODIPY-Based Conjugated Polymers Exhibiting Narrow Near-Infrared Emission Bands	Nagai, A.; Chujo, Y.
142	2010年	Eur J Nucl Med Mol Imaging. in press	Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1alpha.	Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.

特許出願（注:PCT=Patent Cooperation Treaty 国際出願）

項番	出願年月	名称	出願者	出願番号
1	2006年9月	核医学診断装置	島津製作所	PCT/JP2008/318536
2	2006年12月	ポジトロンCT装置	島津製作所	PCT/JP2006/325064
3	2006年12月	マンモグラフィ用検出器ユニットおよびこれを備えたマンモグラフィ用核医学診断装置	島津製作所	PCT/JP2006/326131
4	2007年1月	放射線同時計数処理方法および断層撮影装置	島津製作所	特願 2007-004687
5	2007年3月	核医学診断装置およびそれに用いられる診断システム	島津製作所	PCT/JP2007/054283
6	2007年3月	マンモグラフィ装置	島津製作所	PCT/JP2007/055721
7	2007年4月	光子検出器の弁別パラメータ算出方法及びそれを用いた核医学診断装置	島津製作所	PCT/JP2007/059179
8	2007年5月	磁気共鳴撮像装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-121061
9	2007年5月	磁気共鳴映像装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-122737
10	2007年5月	磁気共鳴イメージング装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-145513
11	2007年6月	放射線検出器ユニット	島津製作所	実新 2007-004794
12	2007年6月	アレイコイルおよび磁気共鳴イメージング装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-148392
13	2007年6月	磁気共鳴イメージング装置及び磁気共鳴イメージング装置制御プログラム	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-173204
14	2007年8月	エネルギーと位置情報を利用した放射線検出方法及び装置	島津製作所 放射線医学総合研究所	PCT/JP2007/066940
15	2007年8月	放射線位置検出器	島津製作所 放射線医学総合研究所	特願 2007-221441
16	2007年8月	磁気共鳴装置用パッド	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-213831
17	2007年8月	磁気共鳴画像診断装置およびその制御方法	東芝メディカルシステムズ	特願 2007-226154
18	2007年9月	シルセスキオキサンを含む造影剤	京都大学	特願 2007-228382
19	2007年9月	核医学装置	島津製作所	特願 2007-253755
20	2007年10月	放射線検出器	島津製作所 東京大学	PCT/JP2007/070936
21	2007年11月	放射線検出器	島津製作所	特願 2007-307176
22	2007年12月	核医学診断装置および核医学用データ演算処理方法	島津製作所	特願 2007-338768
23	2008年1月	ポジトロンCT装置	島津製作所	PCT/JP2008/050802
24	2008年1月	RFコイル及びMRI装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-009068
25	2008年1月	磁気共鳴映像装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-018232
26	2008年2月	フォトン計数方法、その装置並びにそれを用いた核医学診断装置	島津製作所	特願 2008-032091
27	2008年3月	2次元位置マップ校正方法および放射線検出装置	島津製作所	PCT/JP2008/055306
28	2008年3月	擬似パルス生成器	島津製作所	PCT/JP2008/055313
29	2008年4月	磁気共鳴撮像装置および磁気共鳴撮像方法	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-117722
30	2008年4月	磁気共鳴映像装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-119264
31	2008年4月	ライトガイドの製造方法、および放射線検出器の製造方法	島津製作所	PCT/JP2008/057292

32	2008年4月	放射線検出器、およびそれを備えた陽電子放出型断層撮影装置	島津製作所	特願 2008-107947
33	2008年5月	放射線断層撮影装置、およびその製造方法	島津製作所	PCT/JP2008/058732
34	2008年5月	2次元位置マップ校正方法および放射線検出装置	島津製作所	PCT/JP2008/059146
35	2008年5月	断層撮影装置	島津製作所	特願 2008-133238
36	2008年5月	撮像装置および光源位置算出方法	島津製作所	特願 2008-136656
37	2008年6月	磁気共鳴イメージング装置及び磁気共鳴イメージング方法	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-167593
38	2008年6月	放射線検出器の製造方法	島津製作所	PCT/JP2008/060371
39	2008年6月	放射線検出器の製造方法	島津製作所	特願 2008-149387
40	2008年6月	リミッタ回路	島津製作所	PCT/JP2008/060566
41	2008年6月	核医学診断装置	島津製作所	特願 2008-156802
42	2008年6月	放射線断層撮影装置	島津製作所	PCT/JP2008/061051
43	2008年7月	DOI型放射線検出器	島津製作所	PCT/JP2008/062804
44	2008年7月	放射線診断撮影装置	島津製作所	特願 2008-198415
45	2008年7月	放射線断層撮影装置の製造方法	島津製作所	PCT/JP2008/063132
46	2008年7月	磁気共鳴診断装置および磁気共鳴診断方法	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-167866
47	2008年9月	フェリチン内部への Gd 錯体の集積化による高感度 MRI 造影剤の開発	京都大学	特願 2008-231504
48	2008年9月	放射線断層撮影装置	島津製作所	PCT/JP2008/066085
49	2008年9月	放射線検出器	島津製作所 東京大学	PCT/JP2008/067665
50	2008年10月	磁気共鳴映像装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-266560
51	2008年10月	画像診断装置、磁気共鳴イメージング装置およびX線CT装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-272448
52	2008年10月	放射線検出器、およびそれを備えた断層撮影装置	島津製作所	PCT/JP2008/068783
53	2008年11月	磁気共鳴イメージング装置および磁気共鳴イメージング装置の制御プログラム	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-287885
54	2008年12月	核医学診断装置、形態断層撮影診断装置、核医学用データ演算処理方法および形態断層画像演算処理方法	島津製作所	特願 2008-329410
55	2008年12月	磁気共鳴イメージング装置および画像診断システム	東芝メディカルシステムズ	特願 2008-333256
56	2009年1月	磁気共鳴装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-000927
57	2009年1月	PET 検出器の光量出力を補正する方法	島津製作所	特願 2009-002360
58	2009年3月	マイクロ合成技術を用いた ¹⁸ F]SFB の合成方法	京都大学 島津製作所	特願 2009-050814
59	2009年3月	PET装置の同時計数のタイミング補正値を求める方法	島津製作所	特願 2009-066411
60	2009年5月	ポジトロンCT装置および再構成方法	島津製作所	特願 2009-115658
61	2009年5月	乳房検診用放射線断層撮影装置	島津製作所	特願 2009-116653
62	2009年6月	PET装置の逐次近似画像再構成法	島津製作所	特願 2009-144824
63	2009年8月	磁気共鳴イメージング装置および高周波コイル	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-181690
64	2009年8月	磁気共鳴イメージング装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-186764

65	2009年8月	放射線断層撮影装置、およびそれに備えられる放射線検出器、ならびに放射線検出器の製造方法	島津製作所	特願 2009-193218
66	2009年9月	核医学用データ処理方法および核医学診断装置	島津製作所	PCT/JP2009/004381
67	2009年9月	造影剤組成物及びその製造法	京都大学	PCT/JP2009/065760
68	2009年9月	乳房陽電子断層撮影機	島津製作所	意匠 2009-022353
69	2009年10月	パルス波高分析器およびこれを備える核医学診断装置	島津製作所 東京大学	PCT/JP2009/005081
70	2009年10月	磁気共鳴イメージング装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-249410
71	2009年10月	磁気共鳴イメージング装置	東芝メディカルシステムズ	特願 2009-249408
72	2009年11月	乳房用放射線装置	島津製作所	特願 2009-255832
73	2010年1月	エミッションコンピュータ断層装置	島津製作所	特願 2010-015269
74	2010年1月	核医学診断装置	島津製作所	特願 2010-016668
75	2010年3月	マイクロ合成技術を用いた ^{18}F SFBの合成方法	京都大学	PCT/JP2010/53252
76	2010年3月	放射線信号処理装置、およびそれを備えた放射線検出器	島津製作所	特願 2010-053196

【その他特記事項】

成果普及の努力(プレス発表等)

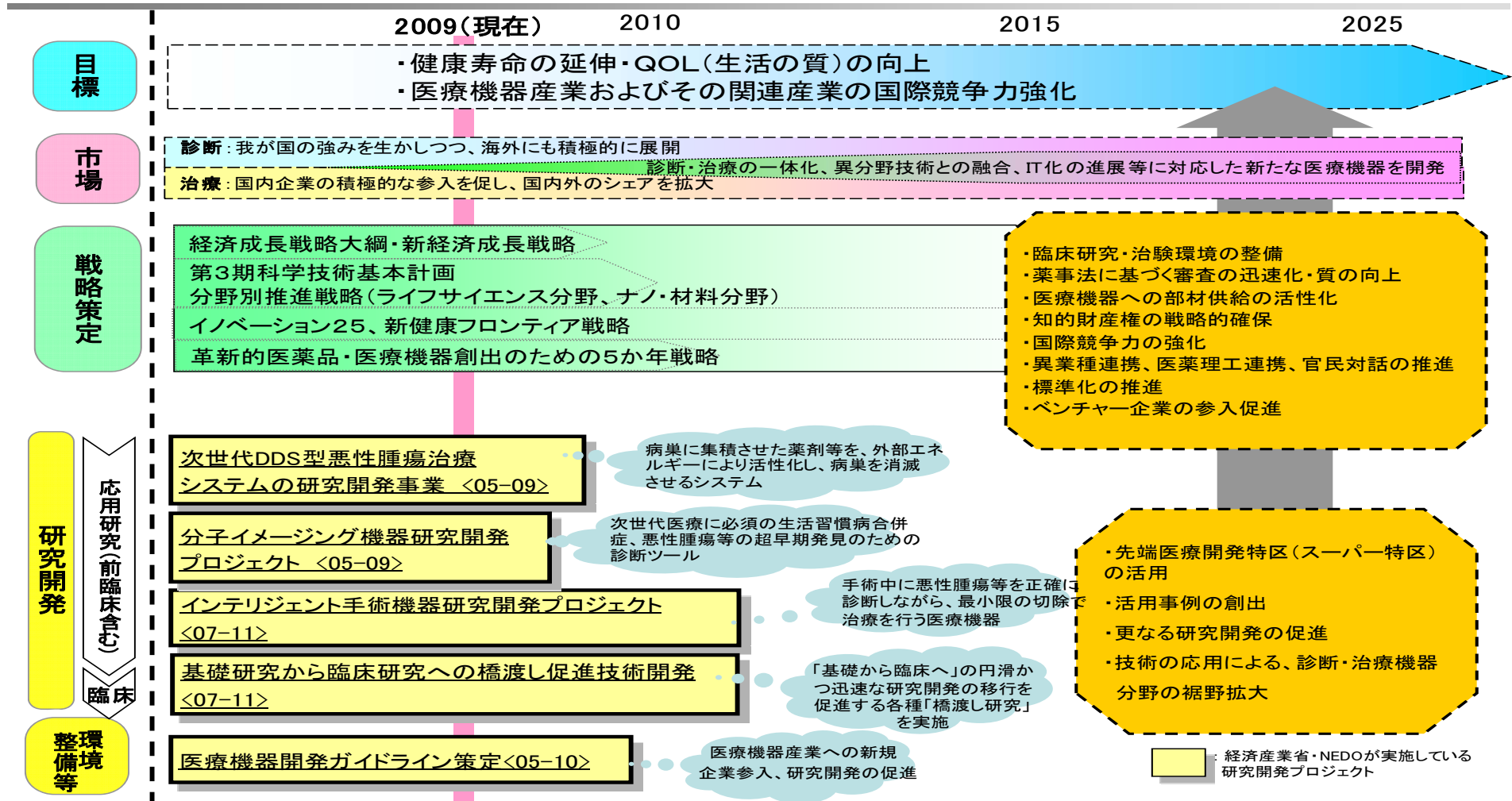
シンポジウム開催

- ①平成 19 年 6 月 16 日、本プロジェクト広報活動を目的とした「分子イメージング研究開発シンポジウム—プローブと機器のイノベーションと融合—」(京大・NEDO 主催)を京都大学医学部・芝欄会館で開催した。参加者:196 名(大学関係 企業関係 その他)
- ②平成 19 年 12 月、「ナノバイオテクノロジーが拓くイノベーションの世界(ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会開催)」(内閣府主催)にポスター掲示をした。
- ③平成 20 年 1 月 31 日、「京都・神戸広域連携事業・臨床診断, 創薬研究支援に貢献する分子イメージング及び関連技術の発展」発表交流会(神戸市、京都市主催)で、京大平岡教授:分子イメージングの現状と展望、京大木村教授:次世代型分子イメージング及び DDS のための新しいナノキャリア、京大佐治教授:臨床診断、創薬研究のための分子プローブ開発、島津製作所清水公治氏:近接撮像型マンモ PET/高分解能 PET-CT の開発、について紹介した。
- ④平成 22 年 1 月 21 日~22 日、「分子イメージング研究シンポジウム 2010」(放医研・理研主催、日経ホール)のポスターセッションで本プロジェクト研究開発成果実績を紹介した。
- ⑤平成 22 年 1 月 23 日、「分子イメージングシンポジウム-基盤技術のイノベーションから臨床応用へ-」(京大・NEDO 主催)を東京・ベルサール八重洲で開催し、特別講演及び本プロジェクト研究開発成果を含めて分子イメージング研究の今後のありかたに関するディスカッションの場を提供した。参加者は 210 名(大学関係 企業関係 その他)。

新聞発表等

- ①平成 20 年 3 月 31 日、「化学工業新聞」に京都大学工学研究科中條善樹教授・田中一生 NEDO 研究員の分子プローブ関連研究が掲載された。(高感度・低毒性の新造影剤、POSS 核のデンドリマー分子)
- ②医療雑誌「新医療」(平成 20 年 1 月号)の「京都大学医学部附属病院の紹介」のなかで、京都大学医学研究科富樫かおり教授と岡田知久 NEDO 研究員のインタビュー記事にて NEDO プロジェクトを紹介した。
- ③医療雑誌「インナービジョン」平成 20 年 2 月号に「心臓撮像法及び心臓画像の紹介」として NEDO プロジェクトの成果を紹介した。
- ④NEDO「情報誌フォーカス・ネド」(No.33 2009)で本プロジェクト「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発」及びマンモPET開発の進捗状況を紹介した。
- ⑤平成 21 年 4 月 10 日、「日本経済新聞」の科学欄「技術ウオッチ」でマンモ PET が紹介された。
- ⑥平成 21 年 10 月 7 日~9 日、「バイオジャパン 2009 展」(バイオジャパン組織委員会主催、横浜パシフィコ)にて、本プロジェクト「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発」及びマンモPET開発状況を NEDO コーナーで展示紹介した。
- ⑦「第 3 期科学技術基本計画期間における主な研究成果集」にマンモ PET の開発が取り上げられた。(経済産業省からの 11 課題の中のひとつ)
- ⑧ その他
MT1-MMP を標的分子とするインビボカップリング法に関する発表が、日本薬学会第 128 年会(平成 20 年 3 月)のハイライト演題に選出された。
シルセスキオキサン-Gd造影剤が第 88 回日本化学会春季年会(平成 20 年 3 月)において記者会見で紹介された。

医療機器分野の導入シナリオ



事前評価関連資料(事前評価書、パブリックコメント募集の結果)

事前評価書

	作成日	平成16年10月25日
1. 事業名称 (コード番号)	分子イメージング機器研究開発事業 (2) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト	
2. 推進部署名	バイオテクノロジー・医療技術開発部	
3. 事業概要	(1)概要:ヒトゲノム解読を受け、がん遺伝子、タンパク質解析、細胞のがん化プロセスについての成果を応用して生体細胞の分子レベルの機能変化を画像化する非侵襲的「分子イメージング」診断機器を開発する。 (2)事業規模:総事業費 5億円(予定) (3)事業期間:平成17年度～21年度(5年間)	
4. 評価の検討状況		
(1)事業の位置付け・必要性		
①本事業の位置付け		
<p>日本社会は高齢化と生活習慣の欧米化でがんが国民の健康寿命の脅威となっており、超早期診断・完治を目指す医療機器開発によって、個人にとっては肉体的・時間的・経済的負担を軽減すること、国民経済にとっては総医療費を圧縮するとともに治療を受けた患者が再び完全社会復帰して社会の活力を維持できるような医療が切実に求められている。</p> <p>これを目指した治療技術としてがんがまだ微小なサイズにとどまっている間に内視鏡・粒子線・DDSなどを組み合わせて根治してしまう方法が検討されている。しかしながら従来の形態中心の内視鏡や画像診断だけでは微小なサイズの腫瘍組織の検出は困難である。また微小な腫瘍組織では良性の組織も多く、その中から治療が必要なもののスクリーニングを支援する診断機器もいまだ未完成である。</p> <p>このため、近年進歩の著しいゲノムやタンパク質などの生体分子研究の成果を応用することで、がん特有の遺伝子やタンパク質の所在を画像化することで微小な腫瘍組織の位置を精密に検出し、また良性/悪性の判定のために組織の代謝等の機能を計測解析できる新しい治療支援機器を開発することが切実に望まれている。</p>		
②国のプログラムとの関係における必要性		
<p>わが国の急速な高齢化と生活習慣の欧米化によって生活習慣病とならんでがんが今後の日本社会の活性や医療経済の健全性に対する重大な脅威となると予想される。このため 2002 年 12 月の「バイオテクノロジー戦略大綱」では 2010 年におけるがん患者の5年生存率の 20 ポイント改善を掲げるなど、がんの征圧が国策の重点施策となっており、国民の健康寿命を延伸するようながん治療機器の開発が国家の喫緊の課題となっている。</p> <p>他方、健康福祉機器・サービス分野は本年 5 月の「新産業創造戦略」において重点7分野の一つにあげられている。中でも医療機器産業は、今後日本だけでなく東アジア諸国でも急速な市場拡大が見込まれること、現在は欧米勢に後れをとっているものの日本の潜在的な技術力は極めて高いことから早急なこ入れが求められている。</p> <p>米国では医療機器産業育成を国家の重要な産業戦略ととらえ、1990年代以来強力な指導で産業界を再編するとともに重点的に国家予算を投入して来た。特に画像診断機器の分野ではこの十年間で急速に日本に追いつき追い越されつつある。国費の投入について付言すれば、たとえば NIH(米国立衛生研究所)の分子イメージングプロジェクトでは邦貨換算で年額約250億円が投入されている。</p> <p>このため経済省医福室では医療機器産業のこ入れの戦略として次の3つの方針をたてている:(1)診断機器などで従来世界市場をリードし今でも強い潜在力を持つ医療機器についてはポテンシャルを引き出す形の開発によって次世代機器で優位を奪還する。(2)治療機器など日本が弱い医療機器につ</p>		

いては他分野の日本優勢のシーズ技術を適用することで次世代での優位を確立する。(3)医療機器に関する薬事審査のガイドラインの不在といった実用化の制度的ボトルネックは経済省と厚生労働省の協力によって解決していく。

本事業ではこれまでわが国が比較的優位を有しながらも最先端機器では欧米勢に逆転を許している画像診断機器において、上記戦略(1)を適用して画像診断に分子イメージングを組み合わせた次世代機器で日本勢のシェア優位を確立することを目指すものである。

(2)研究開発目標の妥当性

①目標

抗体・リガンドの利用等により正常細胞とガン細胞の分子レベルの差違に着目してガン細胞を描出・抽出することでガンの超早期検出・診断を実現する診断機器を開発する。

初年度においてその技術課題と解決の見通しを調査し、その結果に基づいて第2年度以降に開発プロジェクトを採択実施する。

②目標の妥当性

事前調査と開発プロジェクトに分けて実施することについて：

当該手法についてはPET, MRIなど様々なアプローチがあり、どのアプローチが有望であるかを見極めるには今後の技術の発展も計算に入れた緻密な評価を行う必要がある。したがって最も効率よくニーズ目標を達成するためには、事前にニーズの厳密な抽出と各アプローチのメリット・デメリットおよび限界を正確に把握した上で開発プロジェクトを実施しなければならない。

(3)研究開発マネジメント

本事業は厚労科研費との共同事業として実施する。すなわちリガンドの開発等薬学的分野あるいは官・学の分担する研究は厚労科研費事業として、イメージングデバイスの開発等工学的分野あるいは産が分担する研究はNEDO事業として実施することとし、両事業を組み合わせ提案してもらうことを原則として合同審査の上で採択する。

また、初年度にさまざまなアプローチについてアプローチごとの調査事業を実施し、その成果の評価によって第2年度以降の開発プロジェクトを採択する。開発事業が終了し臨床試験・治験等が必要な段階では厚労科研費を充当し、プロジェクト開始から薬事法上の認可までシームレスに国が支援できる体制で実施する。

技術要素が多岐にわたっており多数の企業・研究機関の連携が必要なこと、開発に伴うリスクが高く民間企業のみではリスク負担が困難なことから委託事業が妥当である(米国では同様のプロジェクトに政府・NIHが国家予算を投入する)。

全体を統括するPLを置いて求心的な研究開発マネジメントを行う。

評価については、中間評価を平成19年度、事後評価を平成22年度に行い、外部有識者による評価委員会を設置し、プロジェクトの評価を行う。また、進捗管理についても、開発委員会を設置して研究開発の効率的な進捗を図る。

(4)研究開発成果

非侵襲・低侵襲の診断によって微小がん組織の所在が検出可能になり超早期診断が可能になって、総医療費の抑制と国民の健康寿命延伸に寄与する。

また、今後の細胞内分子の機能や相互作用の計測に寄与し、腫瘍組織の成長・転移等の機序理論の精密化を通して次のがん治療技術や機器の開発への貢献が期待できる。

さらに、本技術はがん診断だけでなく神経系の信号伝達等の計測への応用も期待できる。これにより、脳・神経系の作用の計測、あるいはパーキンソン病や痴呆等の脳・神経系疾患の診断・治療技術の向上に貢献することも期待できる。

(5) 実用化・事業化の見通し

想定市場規模: 300億円(画像診断機器の30%が分子イメージング機器に移行と推定)

事業化までの道程: 厚労科研費との共同事業とし、開発から臨床試験・治験まで国がシームレスに支援することで、事業化まで漕ぎ着けることがより確実になる。

(6) その他特記事項

本事業は、厚生労働省の厚生科研費との共同事業として実施の予定である。このため、申請者には NEDO 側事業と厚労省側事業とを対にして申請させる。また、採択・中間評価は両者の委員会の合同開催によって実施する。予算は傾斜的に配分し、プロジェクト後半では臨床試験や治験の費用を厚労科研費により充当の予定である。

5. 総合評価

マクロな視点で見ると、高齢社会の入り口にかかり、また経済の復活が切実に求められている今の時点にかなった事業である。また、かつて国際的に優位にあった日本の画像診断機器が現在では海外勢にやや押されているが、技術の世代交代にあたる分子イメージングは逆転の大きなチャンスといえる。従って現時点でこの事業をスタートすることが望ましい。

現在の国策の大綱に則った研究開発事業であること、産学各々からトップランナーを集めた全日本チームで研究体制を組む必要があること、などから公的資金を投入する委託事業として実施し、体制全体の足並みがそろるように NEDO がコーディネートしていく必要がある。

研究実施後できるだけ早い時点で薬事認可が下りるように臨床現場とも常に連携して研究を進めること、個々の要素技術だけでも実用化を進めること、研究完成後は早急に治験段階から実績を積んで治療法の国際標準を日本がリードすること、が必要不可欠。また経済省・NEDO サイドは厚生労働省・医薬品医療機器総合機構とも連絡を取り合って援護射撃することが重要である。

「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト基本計画（案）」に対するパブリックコメント募集の結果について

平成18年2月19日
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画（案）に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間

平成18年2月9日～平成18年2月19日

2. パブリックコメント投稿数＜有効のもの＞

計0件