

特異性を利用して、PTD-ODD 融合タンパク質を用いた微小がんのイメージングプローブ構築を目的とした研究を行ってきた。過去2年間の研究期間で、PTD-ODD 融合タンパク質の各機能ドメインの最適化を行った結果、BBB を超えて脳内にも融合タンパク質を効率よくデリバリーできる PTD の構築と、有酸素細胞内でより速やかに分解され、低酸素細胞内での局在をより特異的にする

ODD の構築ができたことを報告してきた。そこで、融合タンパク質に、直接近赤外蛍光色素をつけたプローブを作成し、プローブ自体の体内動態を観察した。更に、プレターゲティング法を用いて、腫瘍特異的に局在したプローブに結合するリガンドを作成し、より特異的な腫瘍イメージングを得ることを目的として、以下の研究を行った。

抗がん剤としてのPTD-ODD融合タンパク質の開発

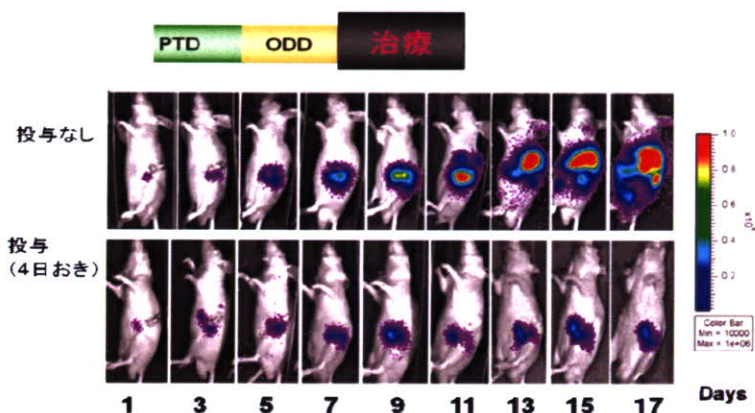


図1 抗がん作用を有する PTD-ODD 融合タンパク質

PTD 膜透過ドメインは、細胞膜を自由に通過して、細胞内に融合タンパク質を導入する機能が確認されている。加えて、生体内では、自己デリバリー機能として、全身の細胞へのデリバリーを可能にしている。ODD は転写因子 HIF-1 のアルファ因子にある ODD ドメインの一部で、融合タンパク質を有酸素状態の細胞内で速やかに分解するのに寄与している。機能ドメインに抗がん作用を有するタンパク質を融合することで、腫瘍内低酸素領域特異的な PTD-ODD 融合タンパク質を構築することができる。この融合タンパク質をヒトすい臓がん細胞を同所移植したヌードマウスに投与することで、すい臓がんの局所浸潤や腹膜転移を抑えることができた。

B. 研究方法

近赤外蛍光色素をつけた PTD-ODD 融合タンパク質による光プローブの構築：

1) キャリアと蛍光色素

PTD-ODD 融合タンパク質に近赤外の蛍光色素を付けることにより、生体イメージ

ング装置で評価できる光プローブができる。機能ドメインに近赤外蛍光色素を結合したキャリアタンパク質を融合させる事で、HIF-1 活性を有する低酸素がん細胞を可視化するためのプローブを構築した。モデルタンパク質として最初に構築した PTD-ODD-EGFP-Cy5.5 は、融合タンパク質

としての精製が容易で、Cy5.5も調整が簡単であったが、担がんマウスに投与すると、内臓の非特異的イメージが強く、EGFP-Cy5.5の組み合わせは、不適當であることが分かった。また、融合タンパク質と蛍光色素の結合比は、1：1で十分であり、色素により融合タンパク質の生体内での挙動も大きく変わることが分かった。

2) 蛍光色素の結合様式

蛍光色素は化合物であるため、融合タンパク質に結合させるためには、特定の位置につけることが望ましいが、通常の結合方法では、アミノ基、カルボニル基、システ

イン残基、リジン残基を対象にして蛍光色素を結合させることになるため、アミノ酸レベルまでしか限定する事ができない。したがって、実際には、融合タンパク質のどの位置に蛍光色素が結合したかを特定する事や、結合する色素の数も確定することができない。そこで、キャリアタンパクとして酵素を用い、蛍光色素を結合したリガンドを反応させることで、キャリアタンパク質と色素を1：1で共有結合させた。この方法を用いることにより、蛍光色素を結合させる場所を特定する事ができ、しかも1箇所限定する事ができた(図2)。

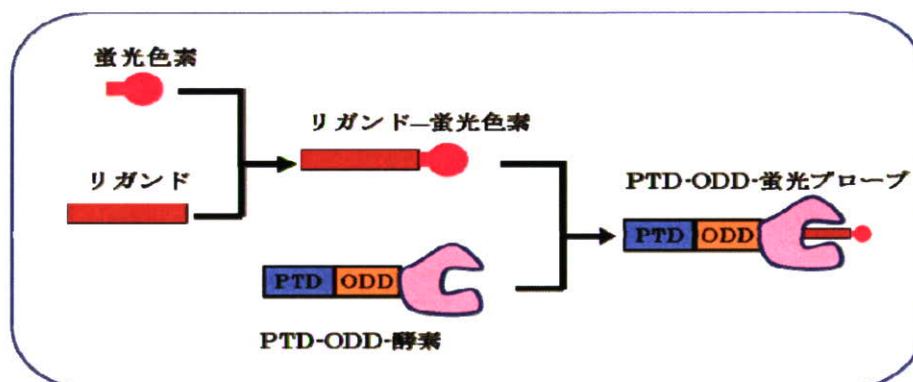


図2 PTD-ODD 蛍光プローブの構築

融合タンパク質の特定の位置に蛍光色素を連結するために、キャリア部分にリガンドとの結合部位が1箇所ある酵素を融合した。この結果、融合タンパク質と蛍光色素の結合を1：1に調整する事ができるようになった。

3) 融合タンパク質プローブのイメージング原理

このようにして設計された融合タンパク質プローブは、構造としては均一なものであり、原理的には同一の制御を受けると考えられる。細胞内に入ることにより、細胞内の酸素濃度 (HIF-1 活性) に応じて、安定化または分解されるという制御を受けるよ

うに設計されている。つまり、低酸素状態にある細胞では、プローブは安定して一定時間継続して存在し続けるため、蛍光色素も細胞内に留まるが、有酸素状態の細胞内では融合タンパク質は、分解され、結合していた蛍光色素は、速やかに細胞外に放出される。蛍光色素が細胞内に留まる時間の差によって、有酸素細胞と低酸素細胞のコ

ントラストがつき、腫瘍内の低酸素領域を 可視化する事が可能になる (図3)。

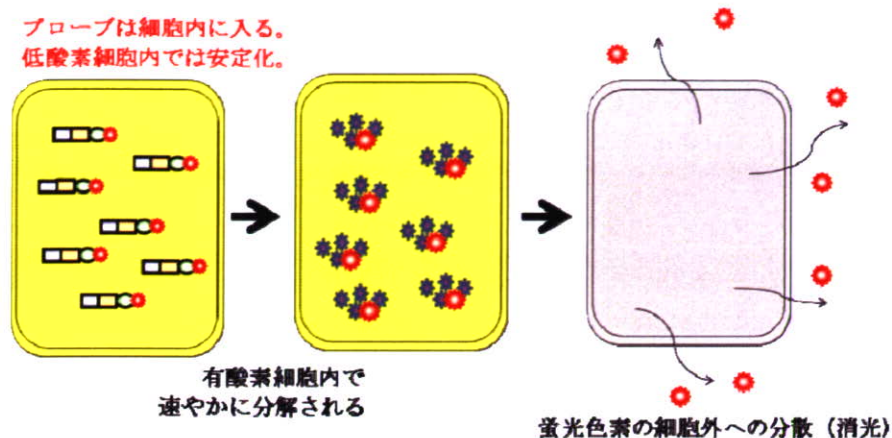


図3 イメージングの原理

PTD-ODD 融合タンパク質は、細胞内に入り、低酸素状態の細胞内では安定化する。一方で、有酸素状態の細胞内では、速やかに分解され、遊離した蛍光色素が細胞外に出て、有酸素状態の細胞は光らなくなる。

4) PTD-ODD 融合タンパク質-色素-リガンドによる腫瘍特異的イメージング

このような融合タンパク質蛍光プローブを、実際に肩にヒトがん細胞を移植した担がんマウスに投与すると、投与直後は全身にプローブがデリバリーされ、全身で蛍光が観察される。しかし、正常組織細胞では、プローブは速やかに分解し、クリアランスされて、図3に示したような原理で排泄されると考えられ、数時間のうちに蛍光は消

タンパク質は安定化し、蛍光色素も留まるため、腫瘍部での蛍光はより長い時間腫瘍局所に留まる。その結果、腫瘍特異的イメージが観察されるようになる (図4)。色素リガンドを融合タンパク質に結合させたメリットは、2つある。前述したように、安定して、均一なプローブが得られるようになったことに加えて、クリアランス臓器での非特異的なイメージングを低減させることができた。

クリアランスの速さ、T/N比の向上

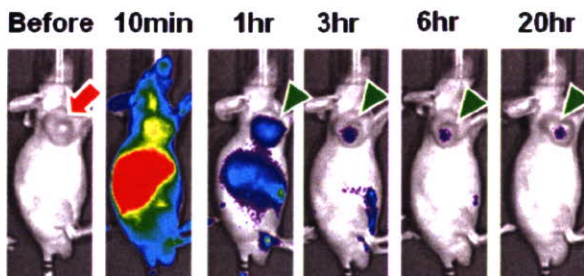


図4 PTD-ODD 融合タンパク質による腫瘍イメージング

PTD-ODD 融合タンパク質-色素リガンドプローブを尾静脈から投与すると、投与直後は全身で蛍光が観察されるが、数時間以内に正常組織からの蛍光は消失し、腫瘍に特異的な蛍光イメージが得られる。

5) プレターゲティングによる腫瘍特異的イメージング

これまで述べてきた結果から、PTD-ODD 融合タンパク質と色素ーリガンドを用いたプローブにより、腫瘍の特異的イメージングが、かなり最終目的に近づいてきた。少なくとも光イメージングの段階では、微小な腫瘍（数ミリ）のものも可視化できるところまで来ている。次の段階は、本研究事業の目的である「がんの超早期診断・治療のための高感度分子イメージングプローブ」として PET/SPECT プローブとしての可能性を検証することである。これまでの近赤外蛍光色素の代わりに、放射線同位元素を結合させることで、PET/SPECT プローブと

して開発する予定である。融合タンパク質のままでも、十分短時間で腫瘍のイメージングが可能であるが、融合タンパク質のまま、PET/SPECT プローブにすることは、合成上困難で、調整後の評価方法も難しい。そこで、さらにT/N比を上げ、高感度に、かつ短時間でイメージングを得ることを期待して、プレターゲティング法を計画した（図5）。すなわち、リガンド特異的結合部位を持った融合タンパク質を先に投与しておく。一定時間後に、融合タンパク質が腫瘍局所に留まっている時間帯に、放射線同位元素を結合したリガンドを投与し、腫瘍部にある融合タンパク質と結合させる。

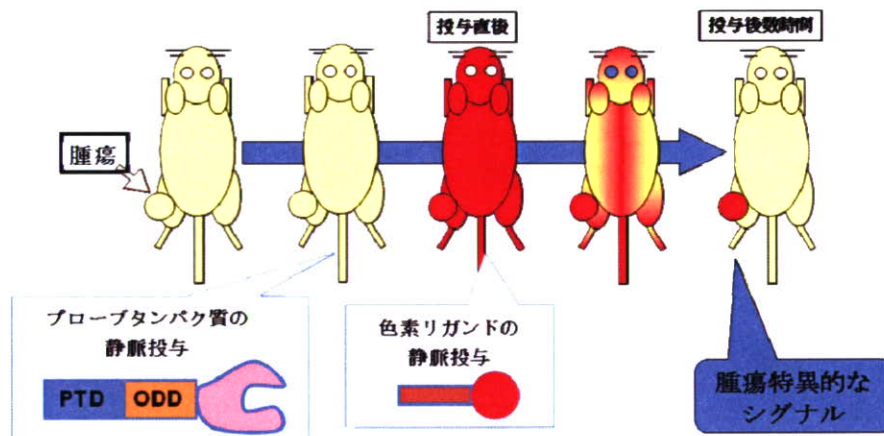


図5 プレターゲティング

T/N比をより向上させ、クリアランスをより速やかにするために、まず PTD-ODD 融合タンパク質を投与し、腫瘍内低酸素領域に安定した頃に蛍光色素を結合したリガンドを投与し、イメージングを経時的に観察する。

プレターゲティングを有効に利用するためには、プローブである PTD-ODD 融合タンパク質の投与量や、色素ーリガンドを投与するタイミング等の検討が必要になる。試行として、PTD-ODD 融合タンパク質の投与後1時間後に、色素ーリガンドを投与し

たところ、これまでのクリアランスよりも、より速やかに色素が体外に抜け、T/N比の向上がみられた。今後、最適化を行うことにより、より速やかな腫瘍特異的イメージングが可能になると思われる（図6）。

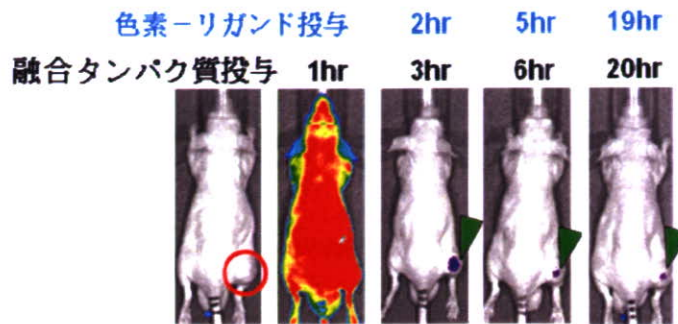


図6 プレターゲティングによる腫瘍特異的イメージング

PTD-ODD 融合タンパク質投与後1時間後に、色素ーリガンドを投与して経時的にイメージングを撮った。PTD-ODD 融合タンパク質が正常組織で分解され、腫瘍内低酸素領域でのみ安定化しているタイミングで投与することで、より高いT/N比を得ることができる。

D. 考察

以上の結果から、本分担研究の目的である「病態生理学的アプローチによる高感度分子プローブの開発」の構築は、ほぼ達成できたと考えられる。現在マウスでの結果ではあるが、PET/SPECT への応用が十分期待できるプローブを開発することができたといえる段階に来ている。プローブが、設計通り、腫瘍内低酸素領域に局在しているか否かの解析は、今後、腫瘍切片を用いて、免疫染色法等で検証していく必要があるが、もし (HIF-1 活性を有する)腫瘍内低酸素がん細胞での局在を確認することができれば、腫瘍の悪性度をイメージングすることができる世界初のプローブとなり、臨床的な意味も大きい。すなわち、固形がんを治療する場合に必要な、がんの悪性度の情報を治療前に得ることができ、治療方針をたてて治療に望むことができる。

今後、近赤外の蛍光色素を放射線同位元素に置き換えることで、PET/SPECT プロー

ブとして開発する予定である。臨床応用を目指すためには、PTD-ODD 融合タンパク質としての安全性・免疫原性も検証していく必要があり、実用化のための課題を、今後の研究で解決していく必要がある。

E. 結語

初年度に、新規 PTD の構築と ODD の最適化を行い、2年目には、PTD-ODD 融合タンパク質の各ドメインの最適化を行った。各年度でほぼ計画通りに研究を推進することができ、最終年度で腫瘍特異的イメージングが得られる近赤外光イメージングプローブを開発することができた。PET/SPECT プローブの構築にも着手することができ、最終的な目的を、おおむね達成することができた。それらの研究成果を基に、今後、臨床に応用できるプローブ開発につなげるための研究に取り組んでいきたい。

G. 研究発表

論文発表

1. Kimura M, Takabuchi S, Tanaka T, Murata M, Nishi K, Oda S, Oda T, Kanai M, Fukuda K, Kizaka-Kondoh S. Adachi T, Takabayashi A, Semenza GL, and Kiichi Hirota K., n-propyl gallate activates hypoxia-inducible factor 1 by modulating intracellular oxygen-sensing systems. *Biochemical J.* in press.
2. Tanisaka H, Kizaka-Kondoh S, Makino A, Tanaka S, Hiraoka M, and Kimura S., Near-Infrared Fluorescent Labeled Peptosome for Application to Cancer Imaging. *Bioconjug Chem.* 19(1):109-117 (2008).
3. Tanabe K, Hirata N, Harada H, Hiraoka M, and Nishimoto S., Emission under hypoxia: one-electron reduction and fluorescence characteristics of an indolequinone-coumarin conjugate. *Chembiochem*, 9(3): 426-432(2008).
4. Harada H, Kizaka-Kondoh S, Li G, Itasaka S., Shibuya K., Inoue M. and Hiraoka M., Significance of HIF-1-active cells in angiogenesis and radioresistance. *Oncogene*, 26(54):7508-16 (2007).
5. Harada H, Kizaka-Kondoh S, Itasaka S., Shibuya K., Morinibu A., Shinomiya, K, and Hiraoka M., The combination of hypoxia-response enhancers and an oxygen-dependent proteolytic motif enables real-time imaging of absolute HIF-1 activity in tumor xenografts, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 360(4):791-796 (2007).
6. Liu J., Harada H., Ogura M., Shibata T., and Hiraoka M., Adenovirus-mediated hypoxia-targeting cytosine deaminase gene therapy enhances radiotherapy in tumour xenografts. *Br J Cancer*, 96(12): 1871-1878, 2007.
7. Zeng L., Kizaka-Kondoh S., Itasaka S., Xie X., Inoue M., Tanimoto K. Shibuya K. and Hiraoka M. HIF-1 influences sensitivity to Paclitaxel of human lung cancer cell lines under normoxic conditions. *Cancer Science*, 98(9):1394-1401 (2007).
8. Hiraga, T, Kizaka-Kondoh S., Hirota, K., Hiraoka M., and Yoneda T., Hypoxia and Hypoxia-inducible factor-1 expression enhance osteolytic bone metastases of breast cancer. *Cancer Res.*, 67(9): 4157-4163 (2007).
9. 近藤科江、田中正太郎、富本秀和 生体内バリアを回避する低酸素応答性人口たんぱく質の開発。血管医学、印刷中
10. 近藤科江、平岡真寛 小動物を用いた光イメージング研究の現状。「ナノメダイシンの基礎と最先端 (仮題)」宇理須恒雄 編集。オーム社、印刷中
11. 神崎達也、牧野 顕、木村俊作、近藤科江、平岡真寛、小関英一。新しいナ

ノキャリア“ペプトソーム”次世代 DDS への期待。化学と生物、45(11): 779-784 (2007)

12. 近藤科江、田中正太郎、平岡真寛 環境標的としてのがんの微小環境。Medical Bio、4(7): 24-29(2007)
13. 近藤科江 概論 日進月歩のイメージング技術のがん診断への応用。実験医学、25(17): 2770-2777 (2007)
14. 近藤科江、田中正太郎、平岡真寛 イメージングによる診断の現状と診断法開発研究 腫瘍の悪性度を可視化する低酸素イメージング。 実験医学、25(17): 2805-2812 (2007)
15. 近藤科江、田中正太郎 環境標的としての低酸素細胞の光イメージング。実験医学、9月号 25(14): 2144-2150 (2007)
16. 木村俊作、近藤科江、平岡真寛 分子イメージングへ応用するナノキャリアの開発。 化学、62: 34-37 (2007)
17. 近藤科江、平岡真寛 HIF-1 を利用した腫瘍内低酸素がん細胞のイメージング。放射線生物研究、42(2): 162-173 (2007)
18. 近藤科江、平岡真寛 低酸素イメージング、発光イメージング。病理と臨床、25(6): 539-545 (2007)
19. 近藤科江、平岡真寛 HIF-1 を利用した低酸素がん細胞のイメージング・ターゲティング。第 23 回日本疾患モデル学会シンポジウム 講演記録、23: 43-50 (2007)
20. 板坂聡、原田浩、近藤科江、平岡真寛 新しい分子イメージングの活用 1.新しい治療法評価への分子イメージングの応用 2.放射線治療の分子イメージング。遺伝子医学 MOOK、9: 279-283(2007)

シンポジウム・学会発表

1. 近藤科江、平岡真寛。光イメージングを用いた生体応答の可視化と治療薬・診断薬の開発」第 24 回日本毒性病理学会総会「画像イメージングと毒性病理学の接点」2008 年 2 月 6 日 名古屋
 2. 近藤科江、田中正太郎、曾麗華、原田浩、板坂聡、澁谷景子、平岡真寛 腫瘍内低酸素がん細胞のイメージング・ターゲティング 日本癌学会シンポジウム「がんの光イメージング」2007 年 10 月 5 日 横浜
 3. Kizaka-Kondoh S. and Hiraoka M. A new strategy to target HIF-1. 13th International congress of Radiation Research (ICRR) , 9 July, 2007, San Francisco, CA, USA
- H. 知的財産権の出願・登録状況
オーストラリア 2002304163
Polypeptide unstablizing protein in cells under aerobic conditions and DNA encoding the same.
発明者：平岡真寛・近藤科江・原田浩
登録日：2007 年 8 月 30 日
出願人：平岡真寛・近藤科江・ポーラ化成工業株式会社

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

PETイメージングに関する研究

分担研究者 福山 秀直 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター 教授

研究要旨：同一領域の関心領域設定のために必要な解剖学的標準化を、ラット脳の¹⁸F-FDG PET画像を用いて試みた。同一個体の脳のPET、MRI画像をはじめに重ね合わせた後、MRIの標準化に使われたパラメーターをPETデータに利用することで、既報告より細かな標準化が可能となった。これにより同一領域での統計比較が可能となり、開発プローブの評価法の改善つながるものとする。

A. 研究目的

これまでに腫瘍に対するプローブとして、HIF-1発現領域を標的とするPCOSや膜たんぱく質分子を標的とするアビジン化抗インテグリン抗体が作製されている。通常、開発されたPET用プローブの評価は、得られた小動物画像上に直接関心領域を設定して行われる。問題点として、異なる各画像に同じ領域の関心領域を設定することが非常に困難で、検出誤差の原因となる点が挙げられる。近年、この問題を解決する方法として、個々の画像を解剖学的に標準化し、同一の標準画像上で評価する方法が小動物でも報告されている。

今回、まず、ラットの¹⁸F-FDG PET脳画像を用いて、評価に利用される小動物の解剖学的標準化の可能性について検討した。

B. 研究方法

SDラット6匹を用いて実験を行った。覚醒中のラットへ尾静脈から¹⁸F-FDGを投与した。投与40分後から1.5%イソフルラン麻酔を導入し、45分から90分までの45分間の集積データを2DOSEMで再構成した。標準化を行うソフトとしてStatistical parametric mappingを用いた。まず各ラットの¹⁸F-FDG PET画像をそれぞれのラットの頭部T2 MRIへ重ね合わせた。各ラットのT2 MRIをPaxios spaceに

標準化されたラット脳テンプレートにnon rigidにて標準化し、得られたパラメーターを用いて¹⁸F-FDG PET画像の標準化を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は事前に所属施設の動物実験委員会の承認を受け、当該施設の動物実験指針を遵守して行った。

C. 研究結果

SPM上でnon rigid 変形を用いた¹⁸F-FDG PET画像とT2 MRI重ね合わせでは細部においても重ね合わせができており、ラット脳で解剖学的標準化が可能であることが確認できた。

D. 考察

近年、さまざまなプローブ開発がおこなわれているが、小動物を用いた基礎データの評価法は関心領域を設定した統計解析が一般的である。しかし、得られたPET画像に直接関心領域を設定する方法では、同一の領域に関心領域を設定することが困難である。解剖学的標準化を行うことは、同一の関心領域を設定し、統計上の誤差を少なくするために重要である。画像の標準化の試みとして、

Casteelらがaffine変換を用いてPET画像を直接ラット脳MRIテンプレートに重ね合わせにいく方法を報告しているが、この方法では、異なる個体の異なったモダリティの脳画像を直接合わせに行くためにずれが生じてしまうという問題点があった。今回とった方法では、同一の脳のPET、MRIの各画像をはじめに重ね合わせた後、MRIの標準化に用いたパラメーターをPETデータに利用することで、より細かな標準化が可能となった。正確に標準化することで、より統計誤差が少なくなると考えられる。

E. 結論

小動物から得た各PET画像の標準化を行った。新規に開発した分子プローブの評価に応用することで、検出誤差の改善に有用と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

・“The lack of expression of the peripheral benzodiazepine receptor characterises microglial response in anaplastic astrocytomas.”
J Neurooncol. 2007; 85(1): 95-103.

2. 学会発表

・「非侵襲的脳機能画像法による脳機能診断」
(第104回日本内科学会総会、2007年4月、
大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働化学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

分担研究報告書

PETイメージングに関する研究

（頭頸部癌診療におけるPET-MRI融合画像に関する研究）

分担研究者 中本裕士 京都大学医学研究科放射線医学講座 助教

研究要旨： 頭頸部腫瘍の画像診断にて、PET-MRIの融合画像を用いた読影が、従来のMRI単独の読影と比較して診断精度が高まるかどうかを検討した。術前の病期診断に関しては、原発巣の描出、リンパ節転移の診断において診断能に差異はなかったが、再発診断では融合画像を用いることで病変の検出能が向上した。原発不明癌は2例と症例数は少ないが、融合画像でのみ原発巣の同定ができた症例が1例あった。PETとMRIの融合は、初発の術前病期診断では有用性に乏しいが、再発診断において有用である可能性がある。

A. 研究目的

フッ素-18標識フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたポジトロン断層撮像法(PET)検査は、糖代謝の亢進を画像化することで腫瘍病巣の検出に有用であることが認識されている。頭頸部癌の術前病期診断あるいは術後の再発診断は、CTやMRなどの形態画像診断を施行することが一般的であったが、近年PET検査を併用する機会が増えてきている。最近ではPETとCT画像を一度の検査で得られるPET/CT装置が普及し、臨床応用が進んでいるが、一方でPET/MR装置の開発も進んでいる。CTとPETの融合により診断精度の向上が期待できることについては、すでにPET/CT装置を用いた報告により明らかにされつつあるが、PETとMR画像を融合することによる臨床的有用性はまだ報告が限られている。当研究の目的は、頭頸部癌患者において、MRとPET画像との融合に臨床的に意義があるかどうかを検討することである。

B. 研究方法

頭頸部癌の悪性腫瘍が証明あるいは疑われ、MRIとFDG-PETが施行された患者65人(男性48人、女性14人)を抽出した。検査目的は、術前の病期診断(48人)、再発診断(15人)、原発不明癌の原発巣検索(2人)である。両検査は21日以内に施行されている。

FDG-PET検査について

最低4時間の絶食の後、約370 MBq (10 mCi) のFDGを投与した。投与50分後より上咽頭レベルから大腿部レベルまでをGE社製Advanceを用いて撮像、エミッションスキャンは1ベッド3分、トランスミッションスキャンは1ベッド1分で行い、OSEM法にて画像の再構成を行った。

MRI検査について

シーメンス社製 Symphony 1.5T MR装置を用いて施行した。撮像プロトコールとして fast spin echo法の T2強調画像の横断像と冠状断像、spin echo法の T1強調画像の横断像、さらに拡散強調画像(b=1000)の横断像

を撮像した。造影剤および脂肪抑制法は用いていない。

まず最低2名の専門医の合議に基づいてMRのT1強調画像およびT2強調画像を読影した。次にTeraRecon社製AquariusNetStationでMRのT2強調画像とPET画像を融合し(図1)、同様に2名の専門医の合議に基づいて読影を行った。

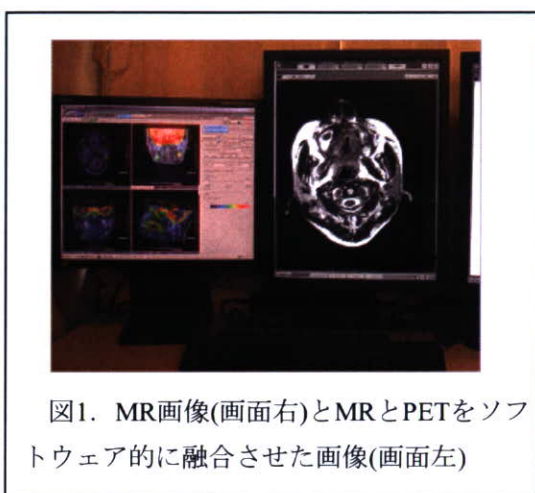


図1. MR画像(画面右)とMRとPETをソフトウェア的に融合させた画像(画面左)

術前診断では原発巣の描出およびリンパ節転移の評価、術後再発診断では再発巣の検索、原発巣検索では原発巣の同定について両診断法による差異について、術後の病理組織学的診断あるいは最低半年以上の経過観察によって得られた最終診断に基づき評価した。

(倫理面への配慮)

すべての検査前には検査説明を行っているが、両検査とも保険診療を認められている非侵襲的な有害事象に乏しい検査であるため、日常臨床に基づき個々の検査に対する文書による同意書は得ていない。

C. 研究結果

術前診断について

術前病期診断として検査を施行した48人のうち、45人は悪性疾患と組織学的に診断された(2人の悪性リンパ腫を含む)。原発巣の同定はMR単独では98%、MR+PET融合画像で100%、両者に有意差はなかった。リンパ節転移については両診断法ともに感度85%、特異度92%でやはり差は見られなかった。

再発診断について

15人の再発疑い患者について、10人の18病変が病理学的に再発と確認され、3人は再発は無かったが異時性の重複癌を合併、2人は最終的に再発無しと診断された。MR単独では感度67%であったが、融合画像診断では92%で、8病変は融合画像によってのみ再発病変を指摘できた。一例を図2に示す。

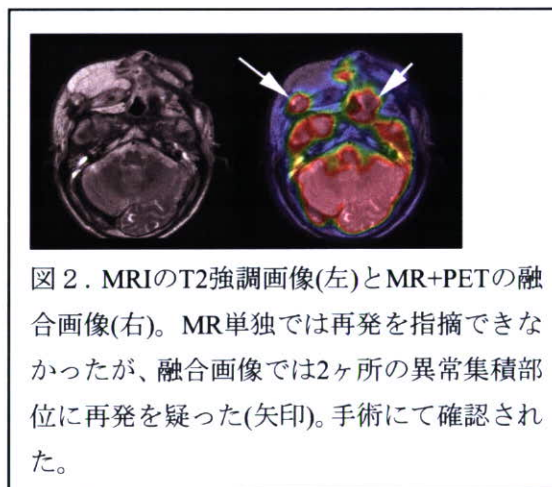


図2. MRIのT2強調画像(左)とMR+PETの融合画像(右)。MR単独では再発を指摘できなかったが、融合画像では2ヶ所の異常集積部位に再発を疑った(矢印)。手術にて確認された。

原発巣検索について

頸部リンパ節転移で発見された2人の患者のうち、1人はいずれの診断でも明らかな原発巣をみとめなかったが、1人は融合画像でのみ扁桃原発の中咽頭癌が同定できた(図3)。

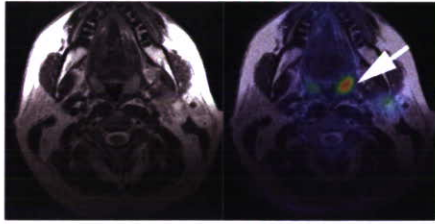


図3. MRIのT2強調画像(左)とMR+PETの融合画像(右)。MR単独では異常をみとめないが、融合させることで左扁桃部の腫瘍が疑われる。手術にて確認された。

D. 考察

術前の病期診断では、融合させる臨床的有用性はほとんどみられなかった。これは、もともと頭頸部の構造が解剖学的に左右対称であり、原発巣やリンパ節転移などの形態異常があれば、比較的容易に同定できるためではないかと考えられた。1例は融合画像でのみ原発巣が同定されたが、歯肉部の原発巣は臨床上視診的に同定できており、MRのみで不明瞭であったとしても問題を引き起こすものではなかった。逆にリンパ節転移の1例で、MRでは異常として指摘できたにもかかわらず、FDGの集積が乏しかったために陰性と判断し、組織学的に転移と診断された病変もあった。集積程度のみでは良悪性の鑑別はできず、所見が乖離した場合の考え方については、今後症例を増やして検討していかなければならない。

術後の再発診断では、MR単独に比べて融合画像を用いた方が病変検出の感度が上昇していた。これは術前病期診断と異なり、もともと術後のために左右非対称であることが多く、また何らかの形態異常をみても再発なのか術後の癒痕なのか判断に苦慮する場合があるからと思われた。

原発巣検索では2例と症例が少なく結論づけることは難しいが、1例では融合画像のみで口蓋扁桃の原発巣を指摘することができた。形態上は左右差が無かったが、集積程度に差を認めたため診断できた症例であった。

今回の研究では、MR画像にPET画像の付与が価値をもたらすかどうかには絞っているため、MRIの読影としてはT1強調画像とT2強調画像のみを用いており、造影剤を使って得られた画像や脂肪抑制法を用いた画像、拡散強調画像などは解析の対象としていない。特に拡散強調画像は、病変の検出に有用とする報告がみられ、再発診断を含めてPETと融合しなくても、MRI単独で十分診断が可能となる可能性がある。今後の研究課題と考えられる。

E. 結論

MR画像にPET画像を融合させることは、術前病期診断では臨床的有用性は少ないが、再発診断において病変の検出能の向上に寄与する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

2. 学会発表

- ・ “Clinical value of image fusion of MR with PET images in patients with head and neck cancer.”
(54th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Jun., 2007, Washington DC)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

PET イメージングに関する研究・近接撮像型フレキシブル分子イメージング装置の開発

分担研究者 村山 秀雄 放射線医学総合研究所 研究員

研究要旨

高解像度を保ちつつ高感度を達成する PET 用検出器として、3次元放射線位置（DOI）検出器が必要とされており、我々は独創的な DOI 方式を世界に先駆けて開発した。次の課題として全身用 PET 装置のために 2 x 2 受光素子を用い、ライトガイドが不要な低価格の 2 層 DOI 検出器の可能性を研究した。ライトガイドの代わりに薄い反射材を結晶と受光素子の間に挿入する方法を提案し、その効果を実証した。

A. 研究目的

高感度かつ高解像度を達成するための PET 装置用検出器を研究開発すると共に、分子イメージング画像の定量性を向上する測定法を研究開発する。

B. 研究方法

受光素子として 2-channel 位置弁別型光電子増倍管（PS-PMT）を 2 つ使用した。初期の実験として、表面状態が機械研磨である大きさ 2.45 mm×5.10 mm×15.00 mm の LYSO 結晶を用いた。反射材は反射率 98% で厚さ 0.067 mm の Multilayer polymer mirrors、比較のため用いたライトガイドとして、厚さ 3 mm のアクリルを用いた。深さ方向 2 層分の結晶配列をライトガイドを通して PMT に光学結合し、Cs 線源からの 662 keV の γ 線を一様照射して、PMT 信号の位置演によって得られる 2 次元（2D）ポジションヒストグラムが最適になるよう検出器パラメータを変えていき、その出力応答の評価を行った。

C. 研究結果

結果はすべてエネルギースペクトル上に window を設けた。第 1 段階として、2 層結晶配列の結晶素子間における光学グリースの使用の有無が位置弁別に及ぼす効果を検証した。 γ 線は上方から照射したため、上層の結晶応答が濃く表れている。結晶配列は深さ方向に積層した 2 結晶を識別するため一方の層の中央に反射材が挿入したが、すべて空気層で接している場合は反射材で遮られている上層と空気層で結晶どうしが接する下層の違いが結晶応答の距離として表れている。しかし、結晶-反射材間を含めすべてを光学グリース結合にすると、反射材の効果がなくなることを実証した。

実際の検出器では結晶の固定のためにすべて空気層で結合させることはできないが、この結果を参考に、部分的に空気層を残した最適化も考慮すべきかもしれない。第 2 段階では、ライトガイドにスリットを入れてそこに反射材を挿入し、ライトガイド内でも光を操作することを試みた。スリット無しでは離れてしまう中央 2 結晶の応答を近づけることができた。第 3 段階では、ライトガイドのサイズ全体に結晶を置いた場合の実験を行った。この場合は、反射材を上下層ずらして挿入し位置弁別の性能を評価した。

D. 考察

ライトガイドを用いた光分配制御法は、ガンマカメラの研究によりほぼ確立された技術であるが、薄い反射材を結晶と受光素子の間に挿入することにより、ライトガイドと同様の光分配制御が可能であることを実証した。この光分配の技術を新しく開発すれば、ライトガイドによる光の損失を改善できるため、位置、エネルギー、時間特性の向上が図れる見通しを得た。

E. 結論

全身用 PET 装置へ応用できるような低価格な検出器の実現を目標に、位置弁別型受光素子を用いない DOI 検出器の基礎実験において、反射材による光分配方式の実現可能性が実証された。結晶識別能を上げるよう 2D ポジションヒストグラム内で結晶応答を均一にするためには、結晶配列内の反射材構造とライトガイドのさらなる工夫が求められるが、応答の変化を確認しながら、各条件を検討していくことが今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida, E., Yamaya, T., Watanabe, M., Kitamura, K., Kobayashi, A., Hasegawa, T., Obi, T., Haneishi, H., Fukushi, M., Murayama, H.: Design and initial evaluation of a 4-layer DOI-PET system: the jPET-D4. *Jpn. J. Med. Phys.*, 26(3), pp.131- 140, 2006.
2. Lam, CF., Hagiwara, N., Obi, T., Yamaguchi, M., Yamaya, T., Murayama, H. : An inter-crystal scatter correction method for DOI-PET image reconstruction. *Jpn. J. Med. Phys.*, 26(3), pp.118-130, 2006.
3. Hasegawa, T., Yoshida, E., Kobayashi, A., Shibuya, K., Nishikido, F., Kobayashi, T., Suga, M., Kitamura, K., Maruyama, K., Murayama, H. : Evaluation of static physics performance of the jPET-D4 with Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 52, (1), pp. 213-230, 2007.
4. Yoshida, E., Kitamura, K., Kimura, Y., Nishikido, F., Shibuya, K., Yamaya, T., Murayama, H.: Inter-crystal identification for a depth-sensitive detector using support vector machine for small animal PET. *Nucl. Instrum. & Methods A*, 571, pp.243-246, 2007.
5. Kitamura, K., Ichikawa, A., Mizuta, T., Yamaya, T., Yoshida, E., Murayama, H.: Detector normalization and scatter correction for the jPET-D4: A 4-layer depth-of-interaction PET scanner. *Nucl. Instrum. & Methods A*, 571, pp.231-234, 2007.
6. Shibuya, K., Yoshida, E., Nishikido, F., Suzuki, T., Tuda, T., Inadama, N., Yamaya, T., Murayama, H. : Annihilation photon acollinearity in PET : volunteer and phantom FDG studies. *Phys. Med. Biol.*, 52, (1), pp.5249-5261, 2007.
7. Shibuya, K., Koshimizu, M., Asai, K., Muroya, Y., Katsumura, Y., Inadama, N., Yoshida, E., Nishikido, F., Yamaya, T., Murayama, H. : Application of accelerators for the research and development of scintillators. *Rev. Sci. Instr.*, 78, pp.083303 1-7, 2007.
8. Nishikido, F., Tsuda, T., Yoshida, E., Inadama, N., Shibuya, K., Yamaya, T., Kitamura, K., Murayama, H.: Spatial resolution evaluation with a pair of two four-layer DOI detectors for small animal PET scanner: jPET-RD. *Nucl. Instrum. & Methods A*, 584, pp.212-218, 2008. doi: 10.1016/j.nima.2007.10.001.
9. Inadama, N., Murayama, H., Ono, Y., Tsuda, T., Hamamoto, M., Yamaya, T., Yoshida, E., Shibuya, K., Nishikido, F., Takahashi, K., Kawai, H. : Performance evaluation for 120 four-layer DOI block detectors of the jPET-D4. *Radiol. Phys. Technol.*, 1, pp.75-82, 2007. doi: 10.1007/s12194-007-0014-x.
10. Yamaya, T., Inaniwa, T., Minohara, S., Yoshida, E., Inadama, N., Nishikido, F., Shibuya, K., Lam, CF., Murayama, H. : A proposal of an open PET geometry. *Phys. Med. Biol.*, 2007 (in press).
11. Haneishi, H., Sato, M., Inadama, N., Murayama, H. : Simplified simulation of four-layer depth of interaction detector for PET. *Radiol. Phys. Technol.*, 1, pp.106-114, 2007. doi: 10.1007/s12194-007-0017-7.

2. 学会発表

1. 高橋慧, 村山秀雄, 稲玉直子, 山谷泰賀, 吉田英治, 錦戸文彦, 澁谷憲悟, 小田一郎, 北村圭司, 大村篤史, 河合秀幸 : DOI-PET/蛍光イメージング検出器の開発 : 蛍光検出能力の評価. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 70- 71, 2007.
2. 大村篤史, 村山秀雄, 稲玉直子, 山谷泰賀, 吉田英治, 錦戸文彦, 澁谷憲悟, 高橋慧, 菊池順 : 小動物用 PET 装置 jPET-RD 用検出器に向けての結晶間接着剤比較. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 72- 73, 2007.
3. 錦戸文彦, 吉田英治, 稲玉直子, 澁谷憲悟, 山谷泰賀, 村山秀雄, 小田一郎 : APD を用いた 4 層 DOI-PET 検出器のシミュレーションを用いた検討. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 74- 75, 2007.
4. 吉田英治, 大村知秀, 小林彩子, 錦戸文彦, 山谷泰賀, 北村圭司, 村山秀雄 : 頭部用試作機 jPET-D4 における計数率特性の改善. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 76- 77, 2007.
5. ラム・チフグ, 山谷泰賀, 小尾高史, 吉田英治, 稲玉直子, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, 村山秀雄 : Fast 3-D PET image reconstruction with on-the-fly system matrix calculation by utilizing shift and symmetry property. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 78- 79, 2007.
6. 山谷泰賀, 吉田英治, 村山秀雄 : 検出器エラーを補正する核医学画像再構成手法の提案. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 80- 81, 2007.
7. 山谷泰賀, 吉田英治, 稲玉直子, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, ラム・チフグ, 長谷川智之, 西村義一, 西村まゆみ, 島田義也, 村山秀雄 : 頭部用試作機 jPET-D4 による小動物 PET イメージングの可能性. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 82- 83, 2007.

8. 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 : 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. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 84- 85, 2007.
 9. 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 : 近接撮影型 DOI-PET 装置に適した 3 次元観測モデルの提案. 医学物理, 27 卷 Sup. 2, pp. 86- 87, 2007.
 10. Yamaya, T., Yoshida, E., Lam, C.F., Konami, A., Obi, T., Murayama, H. : Implementation of 3D image reconstruction with a pre-computed system matrix for the jPET-D4. Proc. 9th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. med., July 8-13, 2007, Lindau, Germany, 2007.
 11. Lam, C.F., Yamaya, T., Obi, T., Takahashi, H., Suga, M., Yoshida, E., Inadama, N., Shibuya, K., Nishikido, F., Murayama, H. : 3D PET image reconstructin with on-the-fly system matrix generation accelerated by utilizing shift and symmetry properties. Proc. 9th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. med., July 8-13, 2007, Lindau, Germany, 2007.
 12. Kobayashi, T., Yamaya, T., Takahashi, H., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M. : Improvement of PET image quality using DOI and TOF information. Proc. 9th Intern. Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconst. in Radiol. and Nucl. med., July 8-13, 2007, Lindau, Germany, 2007.
 13. Shimazoe, K., Takahashi, H., Shi, B., Furumiya, T., Jyunichi, O., Kumazawa, Y., Murayama, H. : Novel Front-End Pulse Processing Scheme for PET System Based on Pulse Width Modulation and Pulse Train Method. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., NM2-7, 2007.
 14. Yoshida, E., K. Kitamura, K., Shibuya, K., F. Nishikido, F., Hasegawa, T., Yamaya, T., Murayama, H. : A DOI-Dependent Extended Energy Window Method to Control Balance of Scatter and True Events. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M03-8, 2007.
 15. Inadama, N., Murayama, H., Yamaya, T., Nishikido, F., Shibuya, K., Yoshida, E., Lam, C.F., Takahashi, K., Ohmura, A. : DOI Encoding on the PET Detector Using 2 X 2 PMT Array. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M13-157, 2007.
 16. Lam, C.F., Yamaya, T., Obi, T., Yoshida, E., Inadama, N., Shibuya, K., Nishikido, F., Murayama, H. : Parallel Implementation of 3-D Dynamic Iterative Reconstruction with Intra-node Image Update for the jPET-D4. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M13-221, 2007.
 17. Takahashi, K., Inadama, N., Murayama, H., Yamaya, T., Yoshida, E., Nishikido, F., Shibuya, K., Oda, I., Kawai, H. : Preliminary Study of a DOI-PET Detector with Optical Imaging Capability. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M18-22, 2007.
 18. Takahashi, H., Yamaya, T., Kobayashi, T., Kitamura, K., Hasegawa, T., Murayama, H., Suga, M. : System Modeling of Small Bore DOI-PET Scanners for Fast and Accurate 3D Image Reconstruction. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M18-242, 2007.
 19. Shibuya, K., Nishikido, F., Inadama, N., Yoshida, E., Lam, C.F., Tsuda, T., Yamaya, T., Murayama, H. : Timing Resolution Improved by DOI Information in a Four-Layer LYSO PET Detector. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M19-7, 2007.
 20. Nishikido, F., Inadama, N., Takahashi, K., Shibuya, K., Yoshida, E., Yamaya, T., Lam, C.F., Oda, I., Murayama, H. : Four-Layer DOI Detector with a Multi Pixel APD by Light Sharing Method for Small Animal PET. 2007 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf. Record., M19-11, 2007.
 21. Yamaya, T., Inaniwa, T., Minohara, S., Yoshida, E., Inadama, N., Nishikido, F., Shibuya, K., Lam, C.F., Murayama, H. : A Proposal of Open PET Geometies. 2007 IEEE Nuc. Sci. & Med. Imag. Conf. Record., M19-19, 2007.
- H. 知的財産の出願・登録状況
1. 特許出願
 1. Shibuya, K., Tsuda, T., Nishikido, F., Inadama, N., Yoshida, E., Yamaya, T., Murayama, H. : Positron emission tomography scanner and radiation detector, January 31, 2007. 出願番号 PCT/JP2006/326357. (米国特許庁)
 2. 長谷川智之, 村山秀雄, 山谷泰賀 : 被験体の 3 次元的位置及び向き測定装置, 平成 19 年 3 月 6 日出願、出願番号 特願 2007-55044 号

3. 佐藤泰, 村山秀雄, 山田崇裕 : 放射能絶対測定方法、放射線検出器集合体の検出効率決定方法、及び、放射線測定装置の校正方法, 平成 19 年 3 月 29 日出願、出願番号 特願 2007-87317 号
4. 山谷泰賀, 村山秀雄, 吉田英治 : 断層撮影装置の画像再構成方法、故障診断方法、断層撮影装置、及び、システムマトリクス of 管理プログラム, 平成 19 年 3 月 29 日出願、出願番号 特願 2007-87480 号
5. 山谷泰賀, 村山秀雄, 吉田英治 : 断層撮影装置の画像再構成方法、故障診断方法、断層撮影装置、及び、システムマトリクス of 管理プログラム, 平成 19 年 3 月 30 日国際出願、国際出願番号 PCT/JP2007/057229
6. 山谷泰賀, 村山秀雄, 簗原伸一 : PET 装置、及び、その画像再構成方法, 平成 19 年 4 月 17 日国際出願、国際出願番号 PCT/JP2007/058361
7. 吉田英治, 澁谷憲悟, 山谷泰賀, 村山秀雄 : 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, 平成 19 年 4 月 23 日出願、出願番号 特願 2007-112925 号
8. 稲玉直子, 村山秀雄, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, 大井淳一, 津田倫明 : 放射線位置検出器, 平成 19 年 8 月 28 日出願、出願番号 特願 2007-221441 号

2. 特許登録

1. 山本誠一, 村山秀雄 : 強磁場内作動型放射線位置検出器, 平成 19 年 5 月 11 日登録、特許第 3950964 号

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤科江 平岡真寛	小動物を用いた 光イメージング 研究の現状	宇理須恒雄	ナノメディシ ンの基礎と最 先端 (仮題)	オーム社	日本	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanaoka H, Mukai T, Habashita S, Asano D, Ogawa K, Kuroda Y, Akizawa H, Iida Y, Endo K, Saga T, Saji H.	Chemical design of a radiolabeled gelatinase inhibitor peptide for the imaging of gelatinase activity in tumors.	Nucl Med Biol	34(5)	503-10	2007
Zhao S, Kuge Y, Kohanawa M, Takahashi T, Zhao Y, Yi M, Kanegae K, Seki K, Tamaki N.	Usefulness of ¹¹ C-Methionine for Differentiating Tumors from Granulomas in Experimental Rat Models: A Comparison with ¹⁸ F-FDG and ¹⁸ F-FLT.	J Nucl Med	49(1)	135-141	2008
Zhao S, Kuge Y, Kohanawa M, Takahashi T, Kawashima H, Temma T, Takei T, Zhao Y, Seki K, Tamaki N.	Extensive ¹⁸ F-FDG Uptake and Its Modification with Corticosteroid in a Granuloma Rat Model: An Experimental Study for Differentiating Granuloma from Tumors.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	34(12)	2096-105	2007
Kanegae K, Nakano I, Kimura K, Kaji H, Kuge Y, Shiga T, Zhao S, Okamoto S, Tamaki N.	Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and lung cancer in pneumoconiosis.	Ann Nucl Med	21(6)	331-337	2007
Seki K, Nishijima K, Kuge Y, Tamaki N, Wiebe LI, Ohkura K.	A novel and efficient synthesis of [2- ¹¹ C]5-fluorouracil for prognosis of cancer chemotherapy.	J Pharm Pharmaceut Sci	10(2)	181-185	2007

Kimura M, Takabuchi S, Tanaka T, Murata M, Nishi K, Oda S, Oda T, Kanai M, Fukuda K, Kizaka-Kondoh S, Adachi T, Takabayashi A, Semenza GL, Hirota K.	n-propyl gallate activates hypoxia- inducible factor 1 by modulating intracellular oxygen- sensing systems.	Biochemical J				in press
Tanisaka H, Kizaka-Kondoh S, Makino A, Tanaka S, Hiraoka M, Kimura, S.	Near-Infrared Fluorescent Labeled Peptosome for Application to Cancer Imaging.	Bioconjug Chem	19(1)	109-117		2008
Tanabe K, Hirata N, Harada H, Hiraoka M, Nishimoto S.	Emission under hypoxia: one-electron reduction and fluorescence characteristics of an indolequinone- coumarin conjugate.	Chembiochem	9(3)	426-432		2008
Harada H, Kizaka-Kondoh S, Li G, Itasaka S, Shibuya K, Inoue M, Hiraoka M.	Significance of HIF- 1-active cells in angiogenesis and radioresistance.	Oncogene	26(54)	7508-7516		2007
Harada H, Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, Shibuya K, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M.	The combination of hypoxia-response enhancers and an oxygen-dependent proteolytic motif enables real-time imaging of absolute HIF-1 activity in tumor xenografts	Biochem Biophys Res Commun	360(4)	791-796		2007
Liu J, Harada H, Ogura M, Shibata T, Hiraoka M.	Adenovirus-mediated hypoxia-targeting cytosine deaminase gene therapy enhances radiotherapy in tumour xenografts.	Br J Cancer	96(12)	1871-1878		2007
Zeng L, Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, Xie X, Inoue M, Tanimoto K, Shibuya K, Hiraoka M.	Hypoxia inducible factor-1 influences sensitivity to paclitaxel of human lung cancer cell lines under normoxic conditions.	Cancer Sci,	98(9)	1394-1401		2007
Hiraga, T, Kizaka-Kondoh S, Hirota K, Hiraoka M, Yoneda T.	Hypoxia and hypoxia- inducible factor-1 expression enhance osteolytic bone metastases of breast cancer.	Cancer Res	67(9)	4157-4163		2007

Takaya S, Hashikawa K, Turkheimer FE, Mottram N, Deprez M, Ishizu K, Kawashima H, Akiyama H, Fukuyama H, Banati RB, Roncaroli F.	The lack of expression of the peripheral benzodiazepine receptor characterises microglial response in anaplastic astrocytomas.	J Neurooncol	85(1)	95-103	2007
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	放射線治療を指向し たPET/SPECTプロー ブの開発～低酸素イメ ージングを中心に～	癌の臨床	54(2)	105-108	2008
近藤科江、 田中正太郎、 富本秀和	生体内バリアを回避 する低酸素応答性人 口たんぱく質の開発	血管医学			印刷中
神崎達也、牧野 顕、木村俊作、 近藤科江、平岡 真寛、小関英一	新しいナノキャリア" ペプトソーム" 次世 代DDSへの期待	化学と生物	45(11)	779-784	2007
近藤科江、 田中正太郎、 平岡真寛	「環境標的」として のがんの微小環境	Medical Bio	4(7)	24-29	2007
近藤科江	日進月歩で進むイメ ージング技術の癌診 断への応用	実験医学	25(17)	2770-2777	2007
近藤科江、 田中正太郎、 平岡真寛	腫瘍の悪性度を可視 化する低酸素イメ ージング	実験医学	25(17)	2805-2812	2007
近藤科江、 田中正太郎	環境標的としての低 酸素細胞の光イメ ージング	実験医学	25(14)	2144-2150	2007
木村俊作、 近藤科江、 平岡真寛	分子イメージングへ 応用するナノキャリ アの開発	化学	62(7)	34-37	2007
近藤科江、 平岡真寛	HIF-1を利用した腫瘍 内低酸素がん細胞の イメージング	放射線生物研 究	42(2)	162-173	2007
近藤科江、 平岡真寛	低酸素イメージング ・発光イメージング	病理と臨床	25(6)	539-545	2007
近藤科江、 平岡真寛	HIF-1を利用した低酸 素がん細胞のイメ ージング・ターゲティ ング	日本疾患モデ ル学会記録	23	43-50	2007