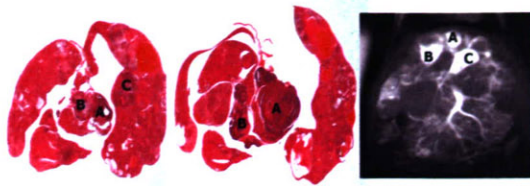


連続切片の一部(H&E)



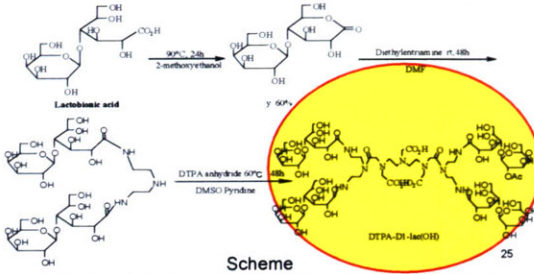
#7 ルーベ像 造影MR像 23

中間まとめ (肝細胞癌&MRA)

- Dendrimer DTPA-D1Glu(OH) (DEN(OH))は (特殊な高速撮像法を使用しなくとも)通常の spin-echo法で十分な肝細胞癌に対する造影能を示した。
- Dendrimer DTPA-D1Glu(OH) (DEN(OH))は 造影後少なくとも2時間後まで、肉眼的に肝細胞癌の同定が容易であり、30分後までGd-DTPA に対し約5倍の造影能を維持した。

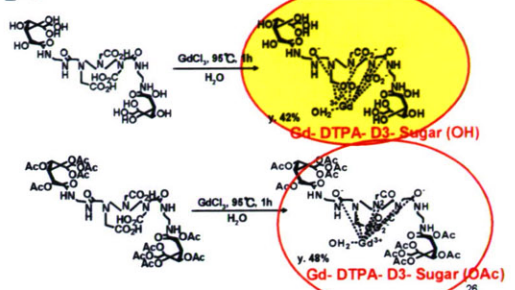
24

更なる糖の化学的Modification 糖の種類の修飾 DTPA-D1-Sugar(OH) = Lac(OH)



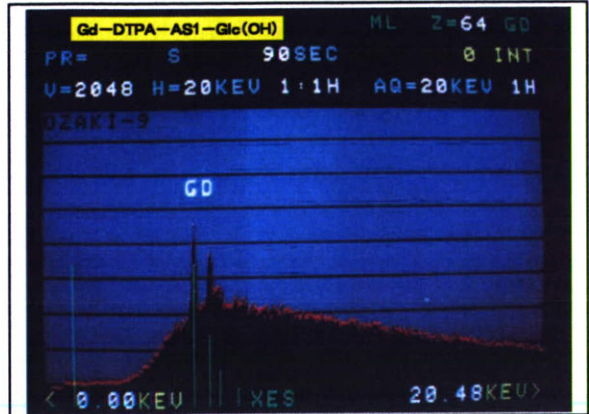
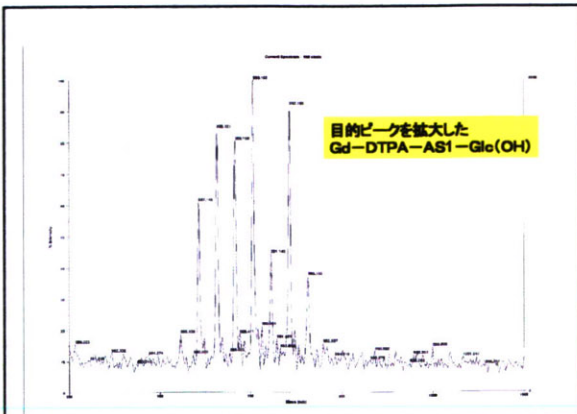
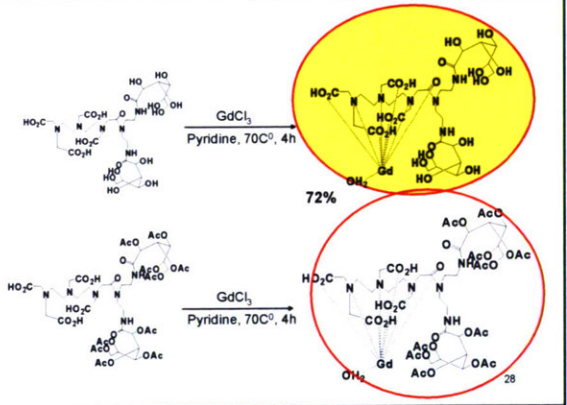
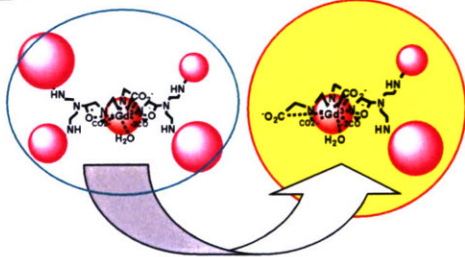
対称型 (2糖)

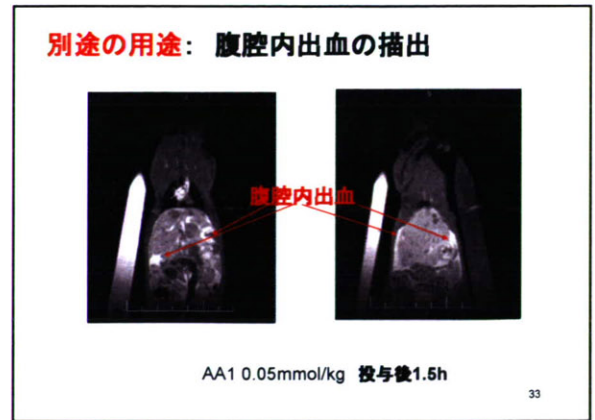
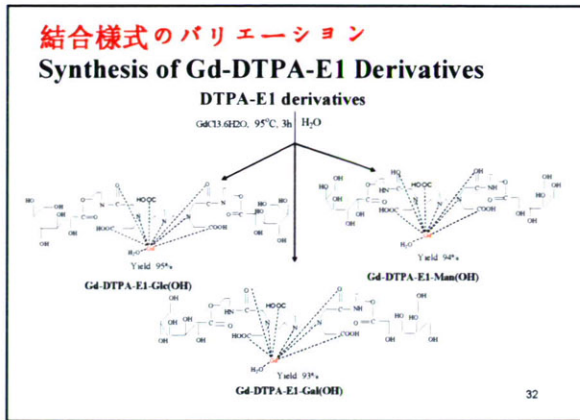
Synthesis of Gd complex Symmetric Di-sugar (OH) & (OAc)



非対称型 (2糖)

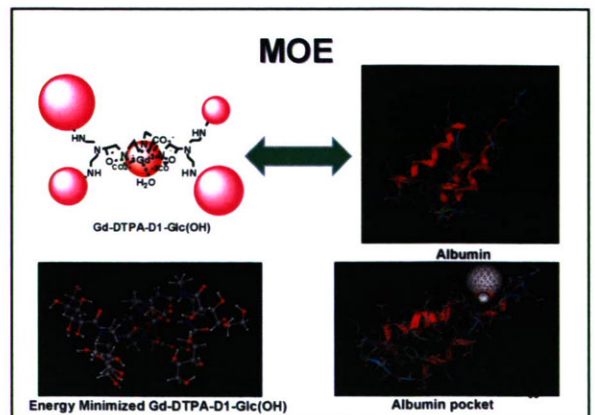
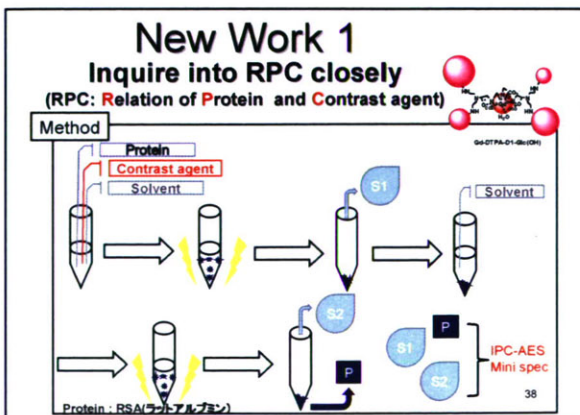
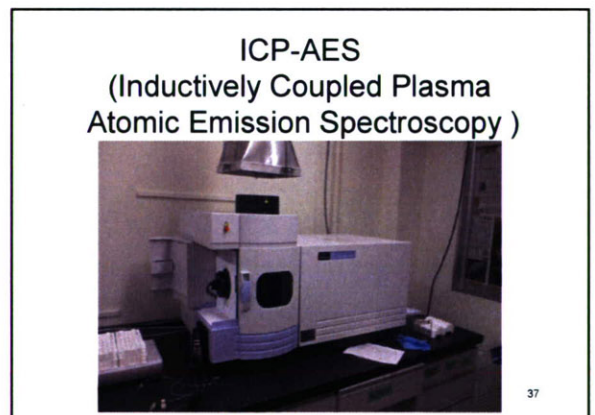
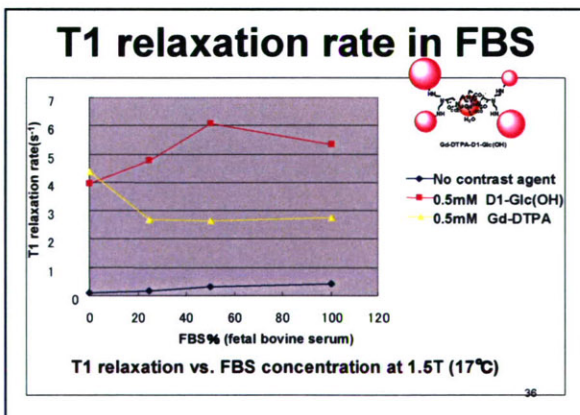
非対称性Gd-DTPA-糖分子 Molecular Design

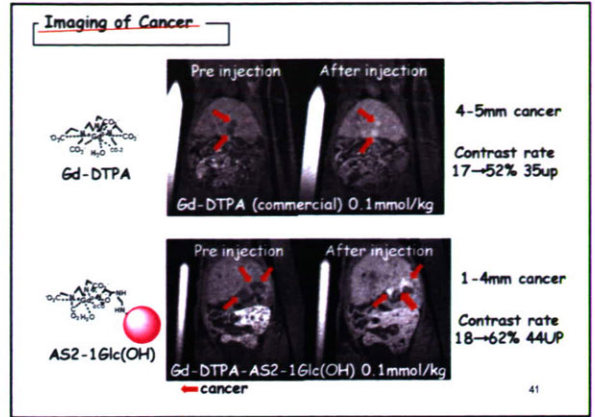
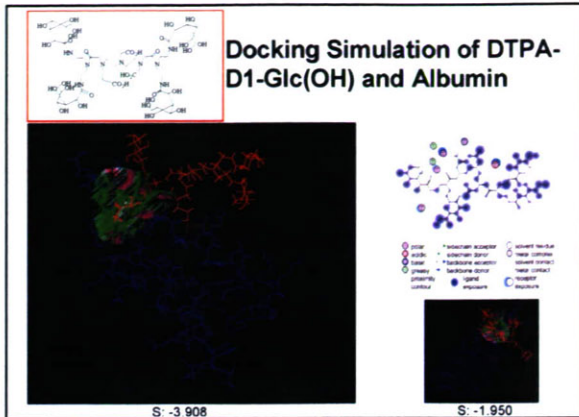




- ### 様々なGd錯体の調製と評価
- 対称型
 - 非対称型
 - 糖の種類
 - その他、様々な合成部品の修飾
(特許出願関係の為に省略)
 - In vitro 評価
 - In vivo 評価
- 34

- ### メカニズム&構造-活性相関&分子設計と構造最適化
- 新規造影剤における様々なModification
 - In vitro 評価
 - 分子設計ソフト(MOE)
 - 緩和率測定
 - Gdの定量
- 35





富血性腫瘍(肝臓がん)組織の造影

- MRA (血管造影; Magnetic Resonance Angiography)
- 血液の集中する臓器や組織のMRI (富血性肝細胞がんの描出)
- 安全性評価(急性毒性、慢性毒性、等)

新しい造影剤を用いた時のin-vivo MRIの結果(従来法との比較)

造影剤: Gd-DTPA 造影剤: DEN-OH

pre 3min 30min 3min 30min

Summary 他の造影剤(Gadomer, MS325, etc.)

*** DEN-OH型の造影剤の優れた点**

- 1) 合成ルートの確立・簡単な合成ルート・非放射性
- 2) 様々な糖質のパリエーション
- 3) 大きな錯体生成定数・高い安全性
- 4) 血管貯留性
- 5) 血管造影・がん組織造影
- 6) 高感度・普及型MR装置
- 7) がんの早期発見
- 8) 医療技術のイノベーションに貢献

腫瘍(がん)のMRI造影
病気の早期発見・早期治療、
QOLの改善

MR I 撮影

造影剤を改良長時間化

山下静大教授ら
動物実験で成功

血管、がん鮮明に

山下静大教授は、世界初、動物実験で成功した。造影剤を改良長時間化し、血管、がんを鮮明に描き出すことに成功した。従来の造影剤は、注射後、体内から速やかに排出されるため、長時間にわたって造影剤が体内に残存し、血管やがんを鮮明に描き出すことができなかった。しかし、山下教授らは、造影剤の分子構造を改良し、体内に長時間滞留させることに成功した。このため、血管やがんをより鮮明に描き出すことができ、がんの早期発見や治療に大きく貢献する可能性がある。山下教授らの研究成果は、国際的な学術誌に掲載された。

御静聴有難う御座いました。

中日新聞2005.9.1(第1面)

73

データ集3 研究会

回数	開催日時	発表者	参加人数
1	2007年7月25日(水) 13:30-18:20	藤田保健衛生大学 作佐部 太也 浜松医科大学 竹原 康雄 浜松工業技術支援センター 掛澤 俊英 静岡大学 山下研究室学生 静岡大学 山下 光司	20名
2	2007年9月18日(火) 13:30-15:50	静岡大学 山下 光司、小川 圭介 浜松医科大学 竹原 康雄 浜松医科大学 藤江 三千男	16名
3	2007年11月19日(月) 13:00-16:30	浜松医科大学 間賀田 泰寛 静岡大学 Valluru Krishna Reddy 静岡大学 杉山 雅紀 浜松医科大学 藤江 三千男	14名
4	2007年12月10日(月) 13:00-16:00	研究討論会	14名
5	2008年1月17日(木) 13:00-16:00	浜松医科大学 竹原 康雄 静岡大学 小川 圭介、青木 峻	15名

開催場所

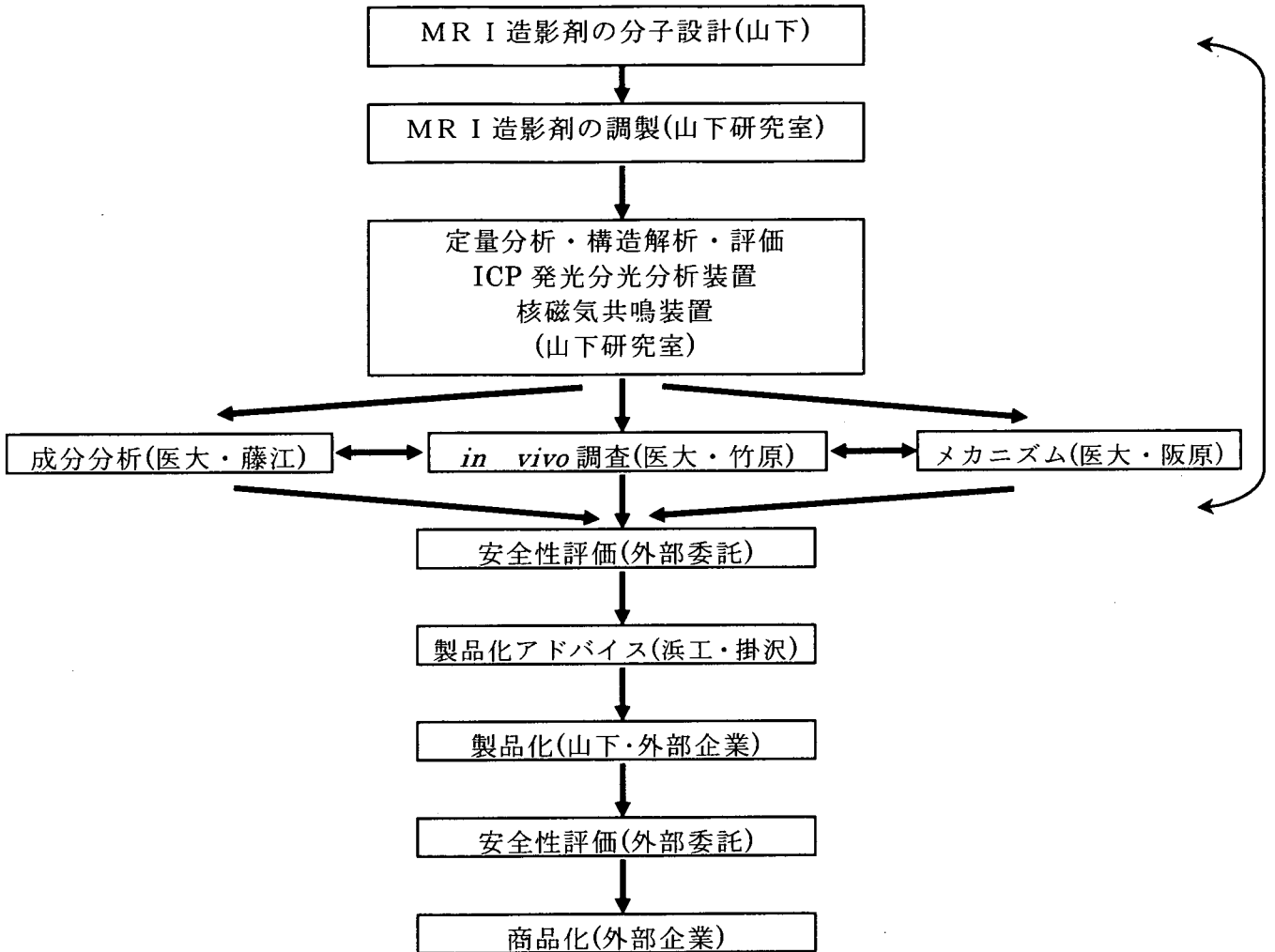
- 1-4回目 静岡大学イノベーション共同研究センター カンファレンスルーム
5回目 静岡大学工学部 総合棟 205号室

3-1 第1回研究会

議題：メンバーの研究内容紹介とスケジュールの確認

(1) 第1部 メンバーの研究内容紹介とスケジュールの確認

プロジェクトメンバーの顔合わせと本研究の進め方、分担を確認した。



(2) 第2部 研究会

- ・ 医療画像技術の現状と今後の指針
・ ・ 藤田保健衛生大学 作佐部 太也
- ・ 新規なMR I 造影剤の *in vivo* 評価結果
・ ・ 浜松医科大学 竹原 康雄
- ・ 浜松工業技術支援センターの業務と医療関連分野の研究紹介
・ ・ 浜松工業技術支援センター 掛澤 俊英
- ・ MRI 造影剤関連研究内容の発表
・ ・ 静岡大学 於 剛、小川 圭介、尾崎 伸久、青木 峻
- ・ その他研究室グループの研究内容発表
・ ・ 静岡大学 リン糖、親水、医用材料グループ

3-2 第2回研究会

議題： 進捗会議とモンス大学での共同研究報告

(1) 第1部 プロジェクト進捗会議
各メンバーの進捗状況を確認した。

(2) 第2部 研究会

・モンス大学研究成果発表

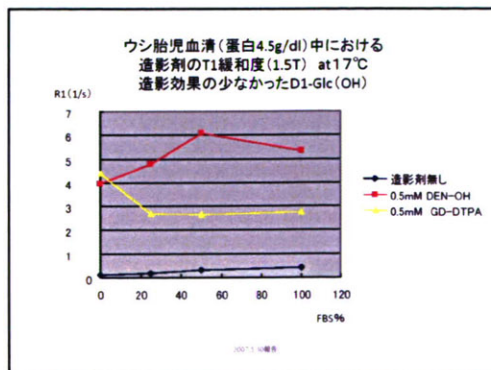
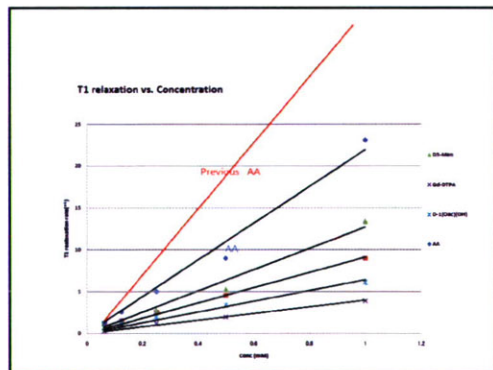
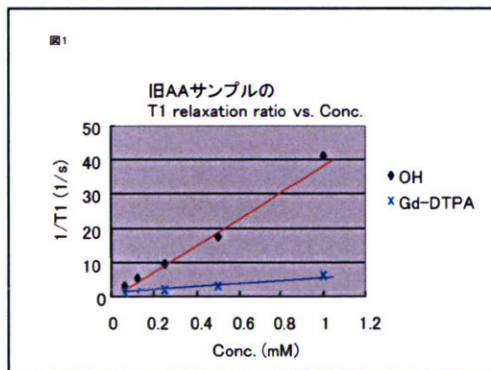
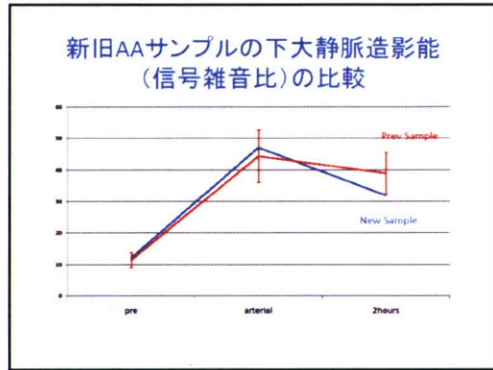
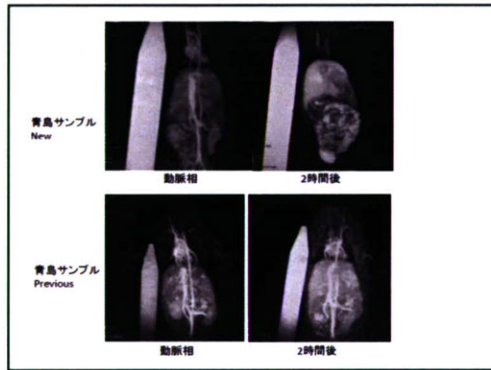
・ 静岡大学 山下 光司、小川 圭介

・青島サンプル、青木サンプルの新旧バージョンの違い

・ 浜松医科大学 竹原 康雄

・血漿タンパク電気泳動

・ 浜松医科大学 藤江 三千男



今後の計画

- 新しい青島サンプルにて蛋白溶液でT1緩和度を計測

3-3 第3回研究会

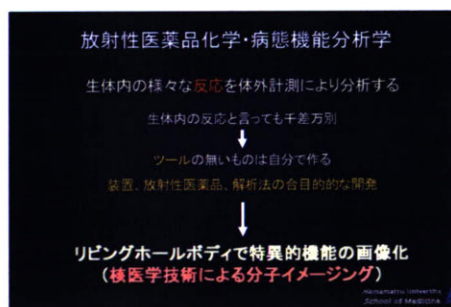
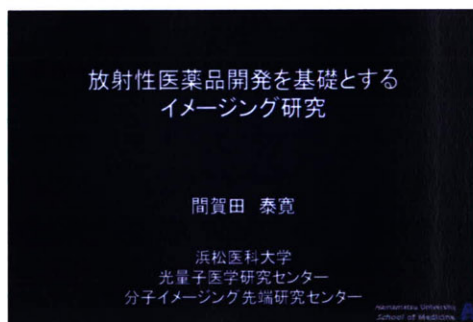
議題： 間賀田教授の講演、研究報告、進捗会議

(1) 第1部 研究会

- ・ 放射性医薬品開発を基礎とするイメージング研究(※)
 - ・ ・ 浜松医科大学 間賀田 泰寛
- ・ *Enantioselective Synthesis of 1,2-Oxazine Derivatives to Provide Drug Scaffolds*
 - ・ ・ 静岡大学 Valluru Krishna Reddy
- ・ 誘導結合プラズマ発光分光分析装置 (ICP)
 - ・ ・ 静岡大学 杉山 雅紀
- ・ ICP 測定による Gd-DPTA-Glc(OH) のラット 血清アルブミン及び白血病細胞等の結合性の検討
 - ・ ・ 浜松医科大学 藤江 三千男

(2) 第2部 プロジェクト進捗会議

各メンバーの進捗状況を確認した。



PET用放射性医薬品に使用される主な放射性核種

小分子サイクロロンによる製造核種			
放射性核種	半減期(分)	主なエネルギー(MeV)	核反応
¹⁸ O	2.04	1.732	¹⁸ Ni(p,n) ¹⁸ O
			¹⁸ Ni(p,p) ¹⁸ O
¹³ N	9.97	1.198	¹³ O(p,n) ¹³ N
¹¹ C	20.4	0.96	¹¹ B(p,n) ¹¹ C
¹⁵ F	109.8	0.633	¹⁵ O(p,n) ¹⁵ F
			¹⁵ N(d,α) ¹⁵ F
			¹⁵ N(d,n) ¹⁵ F
ジェネレーターにより得られる核種			
放射性核種	半減期(分)	親核種	生成反応
⁶⁷ Cu	9.7	⁶⁷ Zn	⁶⁷ Zn(p,n) ⁶⁷ Cu
⁶⁸ Ga	68.3	⁶⁸ Ge	⁶⁸ Ge(p,n) ⁶⁸ Ga
⁸⁶ Rb	1.25	⁸⁶ Sr	⁸⁶ Sr(p,n) ⁸⁶ Rb

※ 陽子13個が陽電素、陽子10個が中性素となる陽電核
陽電核は陽子数には変化無いが、陽子数が減少する
陽電素が電子と結合して陽電素(+)13個の陽電核及び10個の陽電素(+)10個の陽電核となる

SPECT用放射性医薬品に使用される主な放射性核種

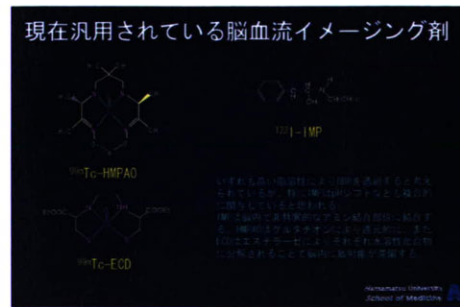
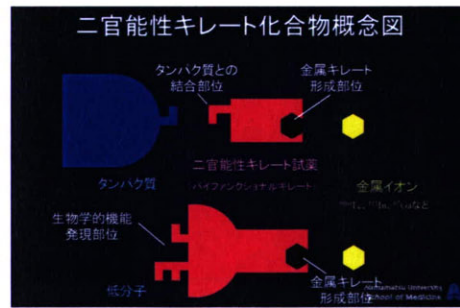
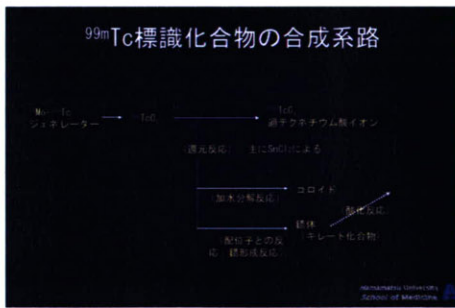
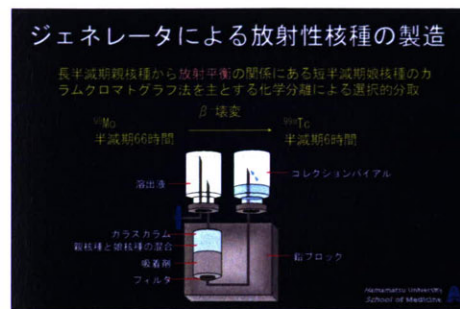
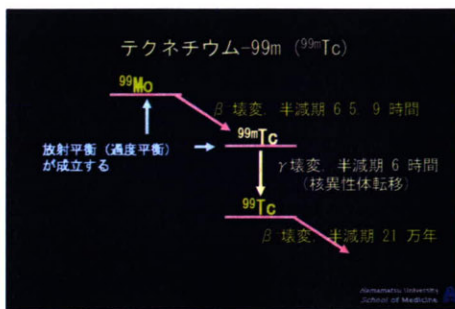
核種	半減期	核変形式	主要エネルギー (keV)	製造法	核反応
^{99m}Tc	6.01時間	IT	141	ジェネレーター ^{99}Mo 原子炉	$^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99m}\text{Tc}$
^{111}In	67.3時間	EC	171, 245	サイクロトロン	$^{111}\text{Cd} \xrightarrow{p, 2n} ^{111}\text{In}$
^{67}Ga	78.3時間	EC	93, 185, 300	サイクロトロン	$^{67}\text{Zn} \xrightarrow{p, n} ^{67}\text{Ga}$
^{201}Tl	72.9時間	EC	135, 167	サイクロトロン	$^{201}\text{Hg} \xrightarrow{p, n} ^{201}\text{Tl}$
^{123}I	13.2時間	EC	159	サイクロトロン	$^{123}\text{Xe} \xrightarrow{p, n} ^{123}\text{I}$
^{133}Xe	5.24日	β^-	81	原子炉	$^{133}\text{Xe} \xrightarrow{\beta^-} ^{133}\text{I}$

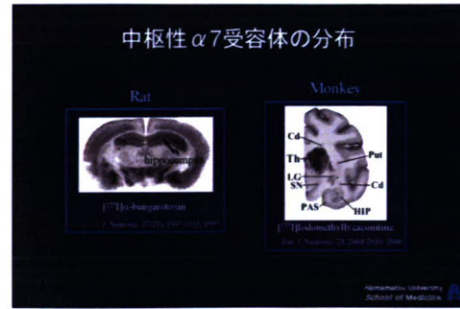
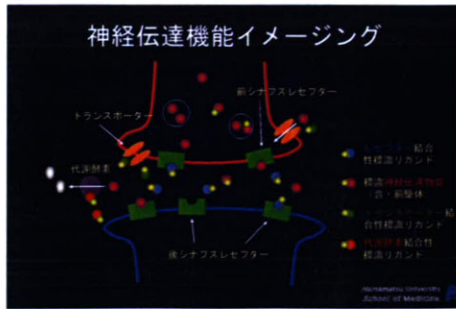
① 中性子1個が陽子に変化して陽子となるが、陽子の数は原子数には変化しないが、陽子数が1増加する。
 ② 陽子数1個が陽子から陽子になるが、陽子の数は原子数には変化しないが、陽子数が1減少する。
 ③ ^{99m}Tc は、核異性体核種、エネルギー準位の異なる核種である。

テクネチウム-99m

^{43}Tc

- ギリシア語の「人工の」の意味
- 1937年イタリアのセグレがモリブデンに中性子を照射することから、新しい元素として確認
- 安定同位体が存在しない





- ### 新規核医学受容体イメージング剤開発への道のり
1. 放射性標識リガンドの設計
 2. 非放射性リガンドの合成、評価
 3. リガンドの放射性標識
 4. 放射性標識リガンドの評価
- Neomathia University School of Medicine

脳内レセプターイメージング剤に必要な資質

- ① 高親和性放射性リガンド、高親和性放射性リガンド
- ② Non-specific binding (NSB) 低減

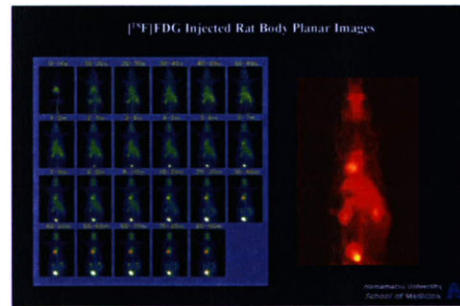
Specific Binding

Non-specific Binding

Total Binding

- ③ 放射阻害が低い
- ④ 標的細胞膜に高親和性放射性リガンドを結合させる
- ⑤ 標的細胞膜に高親和性放射性リガンドを結合させる
- ⑥ 標的細胞膜に高親和性放射性リガンドを結合させる

Neomathia University School of Medicine



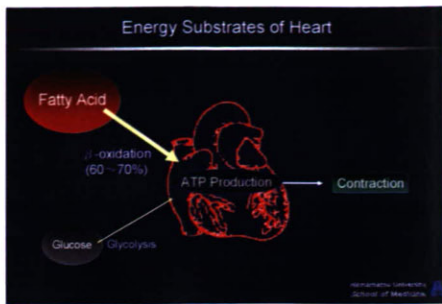
ニコチン受容体イメージング剤開発を例としたイメージング剤開発研究

(中略)

Neomathia University School of Medicine

二官能性キレート試薬を用いる心筋機能診断核医学診断用テクネチウム-99m 標識長鎖脂肪酸誘導体の開発に関する基礎的検討

Neomathia University School of Medicine



Radiolabeled Fatty Acids

- 現在臨床で用いられている放射性脂肪酸誘導体

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ [^{14}C]palmate

$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ [^{14}C]PPA
15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid

$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3(\text{CH}(\text{CH}_3))_2\text{COOH}$ [^{14}C]BMIPP
15-(p-isobutyl)-3,4,5-methylpentadecanoic acid

↓
心筋疾患診断における多種の広汎性、緊急性

↓
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識長鎖脂肪酸誘導体の開発

Drug Design

Bifunctional Chelating Agent

- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ とのキレート形成部位
- 脂肪酸としての挙動

Chelating Site Biological Active Site

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -monoamino monoamidethiols ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA)

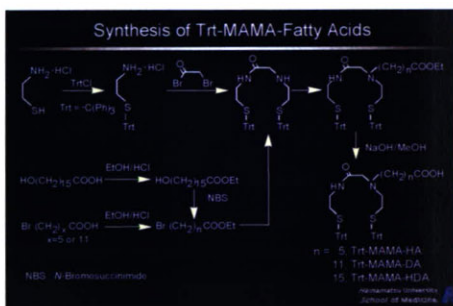
→ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と中性で安定な錯体を形成

Structure of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-Fatty Acids

$n = 5$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-Hexadecanoic Acid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-HA

$n = 11$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-Dodecanoic Acid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-DA

$n = 15$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-Hexadecanoic Acid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-HDA



$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiolabeling

- Ligand Exchange Reaction

1. TFA / TES

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH

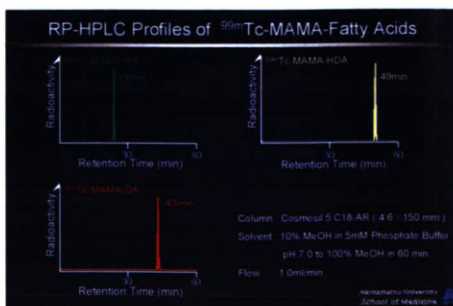
$n = 5$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-HA

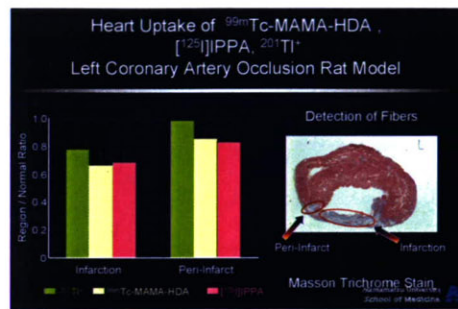
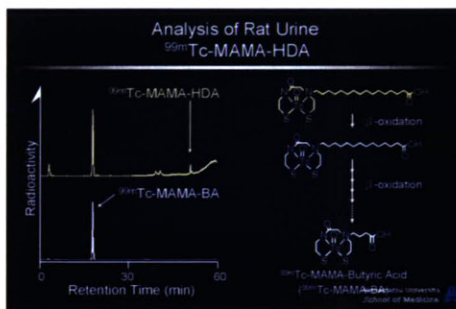
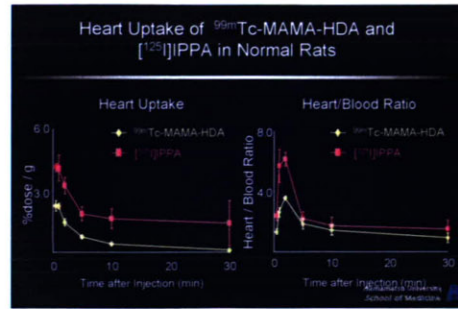
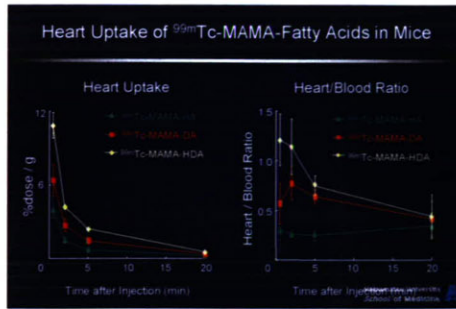
$n = 11$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-DA

$n = 15$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAMA-HDA

TFA: Trifluoroacetic Acid
TES: Triethyl Silane
GH: Glucoheptarate

* 40% EtOH in 0.1M Phosphate Buffer, pH 7





センチネルリンパ節の核医学 画像診断薬の開発研究

(中略)

生体機能インビロイメージングに必要な要件

Development of

- 新規イメージング薬剤
new imaging agents
- ➡ ● 新規イメージング手法
new applications of the imaging technology

GMI社製動物用PET/SPECT/CT 装置FXシステムの性能評価

目的

動物用PET/SPECT/CT装置(FXシステム、米国GMI社製)は小・中動物実験用のイメージング装置であり、一つの筐体にPET、SPECTおよびCTの3モダリティを持つユニークな装置で、三種の画像撮像・融合を可能とする。

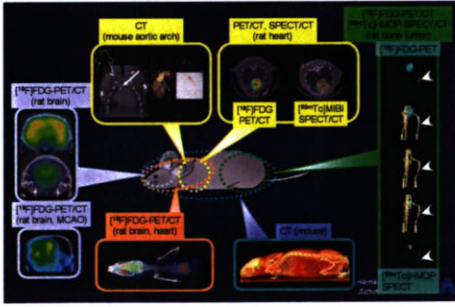
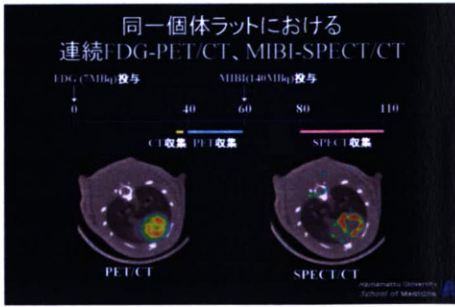
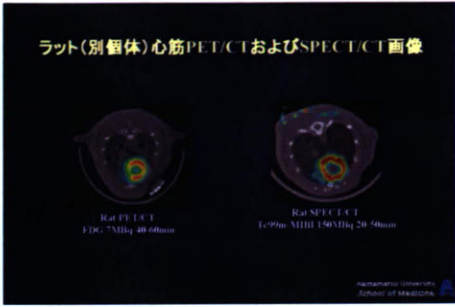
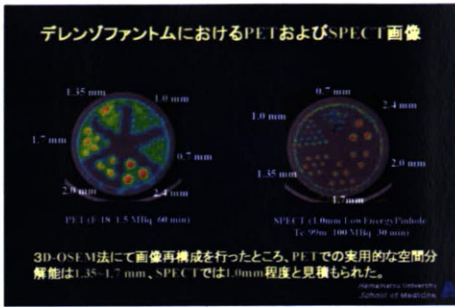
本装置の最適使用法を探る目的で、ファントムスタディを中心にPET・SPECTそれぞれの基本的性能について検討する。



Animal PET-SPECT/CT system

CT	
放射線管電圧	150kV
照射時間	約10分、最大15分
照射野	40cm×40cm、最大40cm×40cm
検出器	Siemens CT 5000 (SPECT/CT専用)
検出器径	40cm
PET	
放射線管電圧	150kV
照射時間	約10分、最大15分
照射野	40cm×40cm、最大40cm×40cm
検出器	Siemens PET 5000 (SPECT/CT専用)
検出器径	40cm
SPECT	
放射線管電圧	150kV
照射時間	約10分、最大15分
照射野	40cm×40cm、最大40cm×40cm
検出器	Siemens SPECT 5000 (SPECT/CT専用)
検出器径	40cm

Hamamatsu University School of Medicine



まとめ

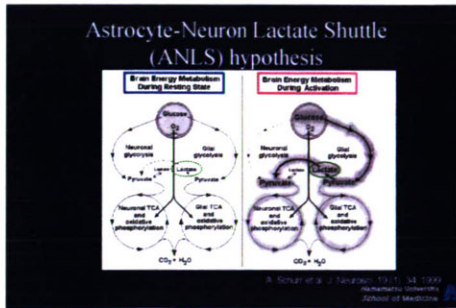
ウサギ程度までの大きさの、小・中動物を用いるPET/SPECT/CTを用いるイメージング研究には安全かつ必要な性能を有する装置であると考えられた。

今後の課題として、吸収補正を行えるようにする必要がある。

Hamamatsu University School of Medicine

[18F]FDG-PEIを用いた 乳酸の脳エネルギー源としての役割 に関する検討

Hamamatsu University School of Medicine



[¹⁸F]FDG uptake study using dynamic imaging system

The dynamic positron autoradiographic study with [¹⁸F]FDG was performed according to the method of Matsuda et al.¹⁷

Two groups of rat brain slices were incubated with [¹⁸F]FDG (1.5 MBq/ml) in oxygenated Krebs-Ringer solution included 10 mM glucose for 150 min. The lactate concentration of the incubation solution was measured at every 20 min.

J. Neurochem. 73:171-184, 1999

Krebs-Ringer solution including [¹⁸F]FDG

brain slice (300µm)

bubble with 95%O₂, 5%CO₂ gas

steel ring

nylon net

imaging plate

polypropylene sheet

Neurochem Neurosurg
School of Medicine

Effect of 4-CIN on [¹⁸F]FDG uptake to rat brain slices (dynamic positron autoradiography, after KCl addition)

Control

4-CIN⁺

ARG photograph ARG photograph

frn
str
pir
hip
trp
tha

4-CIN⁺ inhibit the transport of lactate to the neuron

● 4-CIN自体により[¹⁸F]FDGの取り込み速度が上昇した。神経細胞がエネルギー源として乳酸を利用できなくなったため、この不足分をグルコースを取り込むことで補ったものによると考えられる。

Neurochem Neurosurg
School of Medicine

Quantitative analysis

imaging plate

brain slice (300µm)

Cp*(t)

total radioactivity counts of the 300 µm thick brain slice

Cp*(0)

total radioactivity counts of the 300 µm thick incubation medium

By Patlak graphical method:

$$Cp^*(t) - Cp^*(0) = K \int_0^t Cp^*(0)dt + V_d$$

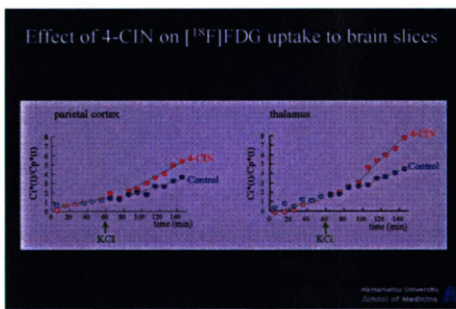
V_d distribution volume

Since the radioactivity in the incubation medium is constant (with decay correction):

$$\frac{Cp^*(0)dt}{Cp^*(0)} = t$$

Therefore, K will be represented as a slope of this graph

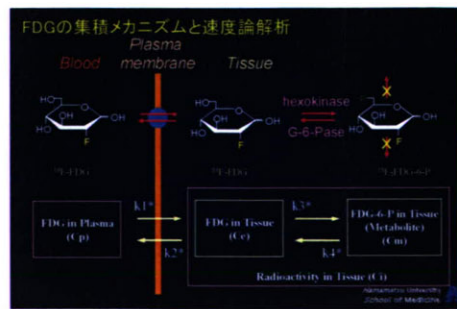
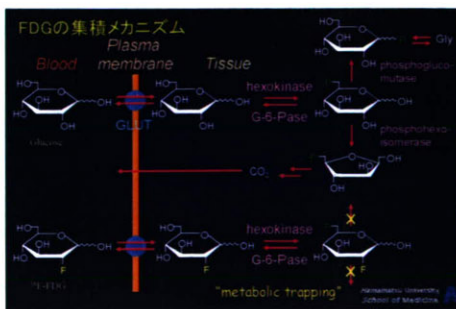
Neurochem Neurosurg
School of Medicine

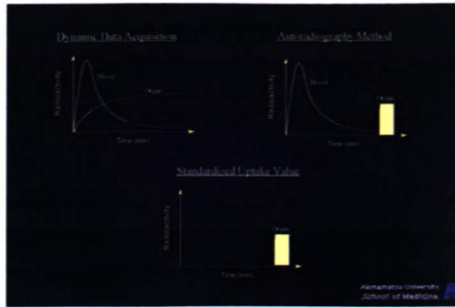


以下、インビボにおける評価

(一部中略)

Neurochem Neurosurg
School of Medicine





FDG定量解析

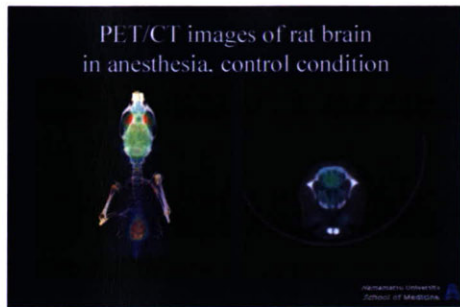
C_p は動脈採血と血漿分離による実測により与えられる
 $C_e = k_1^* C_p - (k_2^* + k_3^*) C_e + k_4^* C_m$
 $C_m = k_3^* C_e - k_4^* C_m$
 $C_t = C_e + C_m$ (C_e と C_m は和として実測される)

→ 解析解は求められないので、近似による

CMRglc = $\frac{BS}{LC} = \frac{k_1^* k_3^*}{k_2^* + k_3^*}$ (BS: 血漿流, LC: 心臓との比例定数)

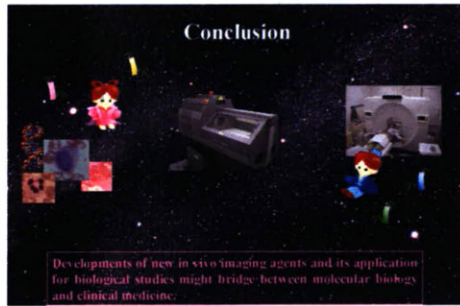
Patlak法

$C(t)$	$k_1^* k_3^* \int_0^t C_p(t') dt'$	$k_2^* k_3^* C(t)$
$C_p(t)$	$k_2^* + k_3^*$	$C_p(t)$



Summary

- 神経細胞活動時には、神経細胞が乳酸を利用していることがインビトロおよびインビボの検討により示唆された。



3-4 第4回研究会

議題： 進捗会議と現時点の研究内容についての討論会

(1) 第1部 プロジェクト進捗会議

各メンバーの進捗状況の確認とH20年度の分担研究者追加、体制について検討を行った。

(2) 第2部 研究会

現在までの研究について、外部の方からのご意見も聞き、検討を行った。

3-5 第5回研究会

議題： 岡崎の実験報告と検討、進捗会議

(1) 第1部 研究会

- ・ 12月24日岡崎の実験報告

・ 浜松医科大学 竹原 康雄

(2) 第2部 プロジェクト進捗会議

各メンバーの進捗状況を確認した。

2007.12.24実験summary

- ・ F344 male rat Sws Diethylnitrosamine (DEN) 100ppm2カ月飲水投与による化学発癌3ヶ月目
 - 2か月目(2007.11.23の撮影)では画像上も高血性腫瘍なし
 - 2か月目から治療薬投与群とcontrol群に分別
- ・ 高血性HCCの誘導を全例に認めた、大きさと個数には大小のばらつきあり
- ・ Controlと治療群に差があるかどうかは画像と組織両面から検討中
- ・ 治療薬の血中濃度の検討中
- ・ 青島サンプルの複製版を19匹に投与
 - 量不足により通常の半分量0.025mmol/kgを投与(molベースでmagnevistの1/4)
 - 0.0125mmol/kgも試行したがmagnevistとほぼ同等の造影能を呈した
 - 1時間半後の血中の停滞を確認
 - 腹腔内出血に関しても診断の可能性を示した
- ・ AA2、AS2、ogawa、等3つのサンプルについても造影MRIを撮影

Magnevist 0.1mmol/kg

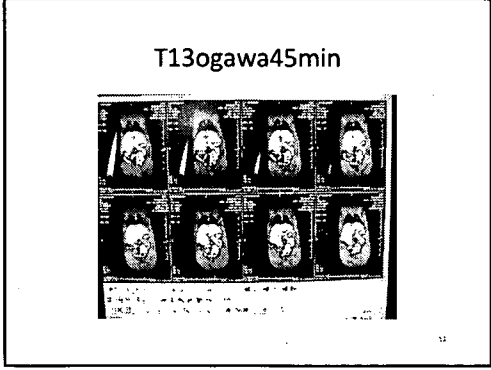
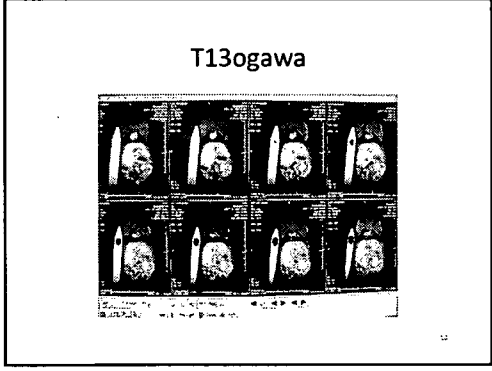
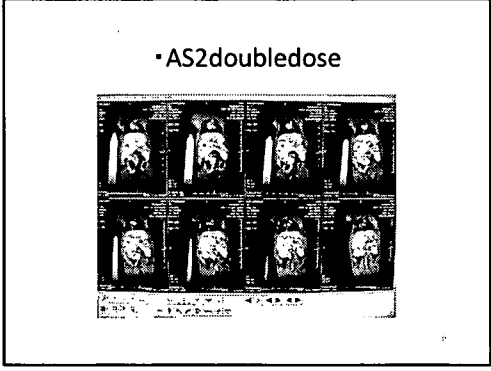
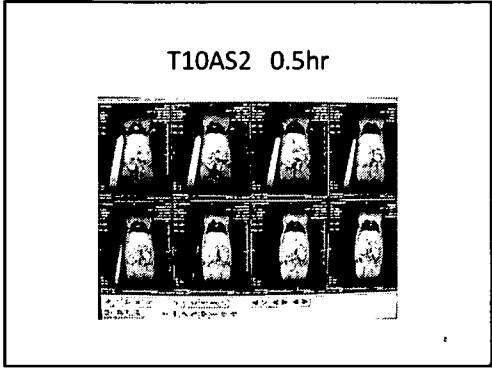
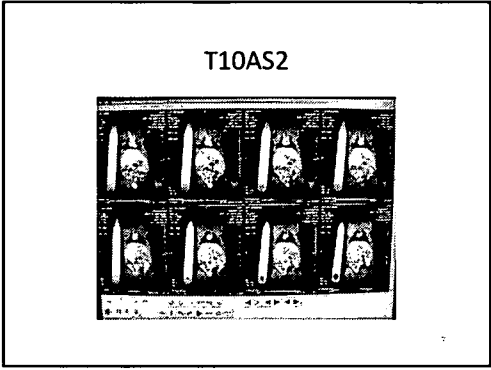
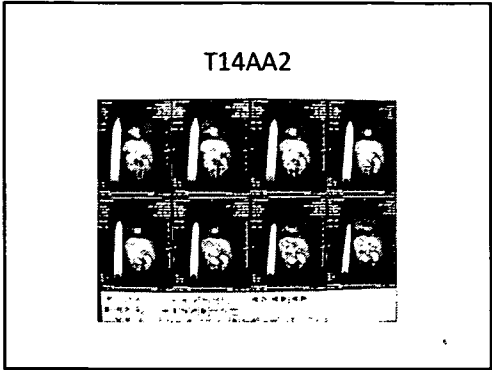
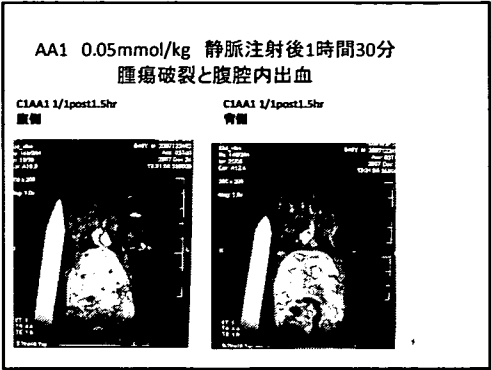
T11MAG1pre T11MAG1post

AA1 0.0125mmol/kg

T11AA11/8pre T11AA11/8post

AA1 0.0125mmol/kg

T11AA11/8pre T11AA11/8post



データ集4 研究者業績

山下光司

(1) 著書

1. Yamashita, Mitsuji, "Preparation, Structure, and Biological Property of Phosphorus Heterocycles with a C-P ring System", in Top Heterocyclic Chemistry Series Vol. 8 (Bioactive Heterocycles II), ed. by Shoji Eguchi, Springer, Germany, 2007, published on line.
2. Yamashita, M. "Product class 7: N,P- and P,P-acetals. " Science of Synthesis, Volume Date 2006, 30, 649-679, Houben-Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2007).
3. Yamashita, M. " Product class 2: O,P- and S,P-acetals. " Science of Synthesis, Volume Date 2006, 30 83-109, Houben-Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2007).
4. M. Yamashita, O/P and S/P Acetals & N/P and P/P Acetals, Science of Synthesis, Houben-Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006

(2) 原著論文

1. Martin, Kral; Akihisa, Ogino; Kazuo, Narushima; Norihiro, Inagaki; Mitsuji, Yamashita; and Masaaki, Nagatsu. **Low-Temperature Nitrogen Introduction onto Polyurethane Surface Using Surface-Wave Excited N₂/H₂ Plasma.** Japanese Journal of Applied Physics Vol.46, No.11, (2007), pp7470-7474.
2. OYu, Gang; Yamashita, Mitsuji; Aoshima, Kengo; Kobayashi, Masatsugu; Kato, Tatsunori; Kamikage, Nao; Takahashi, Masaki; Takayanagi, Hisao; Oshikawa, Tatsuo; Laurent, Sofie; Burtea, Carmen; Vander Elst, L.; Muller, Robert N.; Takehara, Yasuo; Sakahara, Harumi. **Studies on preparation and characterization of novel MRI contrast agents for targeting organs and blood vessels.** Heterocyclic Communications (2007), 13(2-3), 101-108.
3. O Yu, G.; Yamashita, M.; Aoshima, K.; Takahashi, M.; Oshikawa, T.; Takayanagi, H.; Laurent, S.; Burtea, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. **A glycosylated complex of gadolinium, a new potential contrast agent for magnetic resonance angiography?** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(8), 2246-2249.
4. Satoru Ito, Mitsuji Yamashita, Taishi Niimi, Michio Fujie, Valluru Krishna Reddy, Hirono Totsuka, Buchammagari Haritha, Maddali Kasthuraiah Reddy, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Yukiko Iguchi, Gang Yu, and Tatsuo Oshikawa, "Preparation and Characterization of Phospholenes and Phospha Sugars as Novel Anti-cancer Agents", Heterocyclic Commun., (in press).
5. Takahashi, Masaki; Morimoto, Hironao; Miyake, Kentaro; Yamashita, Mitsuji; Kawai, Hideki; Sei, Yoshihisa; Yamaguchi, Kentaro. **Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene dendrimers.** Chemical Communications

- (Cambridge, United Kingdom) (2006), (29), 3084-3086.
6. Takahashi, Masaki; Morimoto, Hironao; Suzuki, Yousuke; Yamashita, Mitsuji; Kawai, Hideki; Sei, Yoshihisa; Yamaguchi, Kentaro. **Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks.** Tetrahedron (2006), 62(13), 3065-3074.
 7. Takahashi, Masaki; Suzuki, Yousuke; Ichihashi, Yasunori; Yamashita, Mitsuji; Kawai, Hideki.
1, 3, 8, 10-Tetrahydro-2, 9-diazadibenzo[cd, lm]perylene. Synthesis of reduced perylene bisimide analogues. Tetrahedron Letters (2006), Volume Date 2007, 48(3), 357-359.
 8. Ogino, Akihisa; Kral, Martin; Narushima, Kazuo; Yamashita, Mitsuji; Nagatsu, Masaaki. **Surface amination of biopolymer using surface-wave excited ammonia plasma.** Japanese Journal of Applied Physics, Part 1: Regular Papers, Brief Communications & Review Papers (2006), 45(10B), 8494-8497.
 9. Reddy, Valluru Krishna; Haritha, Buchammagari; Yamashita, Mitsuji. **Highly diastereoselective epoxidation of α , β -unsaturated carbonyl compounds using sodium peroxide.** Letters in Organic Chemistry (2005), 2(2), 128-131.
 10. ○竹原康雄、村松克晃、阪原晴海、山下光司、定藤規弘、中井敏晴、岡田知久「dendrimer DTPA-D1Glu(OH)を用いた造影MR Angiography (blood pool agentとしての可能性)」日本磁気共鳴医学会雑誌, 24, S249, 2004.
 11. ○村松克晃、竹原康雄、阪原晴海、山下光司、西川 哲、定藤規弘「新しいデンドリマー型造影剤dendrimers DTPA-D1Glu(OH)を用いた富血性肝細胞癌の造影能向上に関する実験的研究」日本医学放射線学会雑誌 (0048-0428) 65巻臨増 Page S353-S354 (2005.02).

(3) 国際会議発表

1. M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah Reddy, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, G. Yu, M. Takahashi, and T. Oshikawa, "Highly stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes and N-glycosides of phospho sugars and their bioassays", 17th International Conference on Phosphorus Chemistry, 43, Apr. 15-19, 2007, Xiamen, China.
2. M. Yamashita, T. Iimi, M. Kasthuraiah, T. Suyama, K. Asai, M. Fujie, S. Nakamura, and T. Oshikawa, "Preparation of 2,3-bromides and 2,3-epoxides of phospholanes as analogues of phospho sugars and their important biological activities", 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry, 40, Jul. 15-20, 2007, Sydney, Australia.
3. M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, and T. Oshikawa, "Highly

- stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes to prepare bioactive phospho sugars and their N-Glycosides” , 14th European Carbohydrate Symposium, 332, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
4. OK. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, M. Yamashita, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, T. Aoki, H. Takayanagi, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, “Studies on novel contrast agents for specific organs, blood vessels, and tumors” , 14th European Carbohydrate Symposium, 159, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
 5. O N. Ozaki, M. Yamashita, G. Yu, S. Ito, M. Fujie, K. Ogawa, T. Aoki, S. Mizuno, M. Sugiyama, K. Aoshima, M. Kobayashi, N. Kamikage, Y. Takehara, H. Sakahara, “Synthesis and evaluation of novel Gd-DTPA-Sugar compounds as MRI contrast agents” , 5th Inter-academia 2007, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
 6. H. Kashihiro, Y. Kosaka, H. Nakagomi, S. Abe, and M. Yamashita, “Preparation and evaluation of super-hydrophilic coating materials bearing phosphate groups” , 5th Inter-academia 2007, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
 7. Y. Otake, M. Yamashita, S. Ito, K. Kiyofuji, H. Mikami, T. Ogawa, M. Tsurumaki, and M. Fukumoto, “Biocompatible medical materials: Preparation of lubricative medical materials modified by PVP (Poly-Vinyl Pyrrolidone)” , 5th Inter-academia 2007, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
 8. O M. Yamashita, M. Fujie, J. Yamashita, K. Ogawa, K. Aoshima, N. Ozaki, T. Aoki, Y. Takehara, H. Sakahara, and S. Nakamura, “Research on Novel Sugar Dendritic MRI Contrast Agents for Cancer and Phospho Sugar Anti-cancer Material” , 4th Tumor Progression & Therapeutic Resistance Conference, Oct. 4-5, in Philadelphia, PA. U.S.A.
 9. OG. Yu, M. Yamashita, N. Kamikage, M. Takahashi, Y. Takehara, H. Sakahara, “A Nobel Series of Complexes as Contrast Agent for MRI” , 23rd International Carbohydrate Symposium, 2006.7 (Whistler, Canada)
 10. M. Yamashita, H. Buchammagari, R. V. Krishna, T. Niimi, H. Totsuka, M. Takahashi, “Novel Synthesis of Phospho Sugar Derivatives and the Related Compounds” , 23rd International Carbohydrate Symposium, 2006.7 (Whistler, Canada, 2006.7)
 11. M. Yamashita, et. al., “Some Recent Approaches towards Innovation of Cancer Therapy - Improvement of QOL of Patients and Novel Materials for Early Stage Findings and Medical Treatments for Tumors by Collaboration of Medical Sciences and Engineering” , Inter-academia 2006 (Iasi, Romania, 2006.9)
 12. M. Yamashita, K. R. Reddy, H. Totsuka, H. Buchammagari, T. Niimi, M. Takahashi, T. Oshikawa, **Highly Stereoselective and Stereospecific**