

図1 開発した小型ピクセル検出器。左図：28×28ピクセルNaIシンチレータ、右図：2インチフラットパネル8×8チャンネルPSPMT。

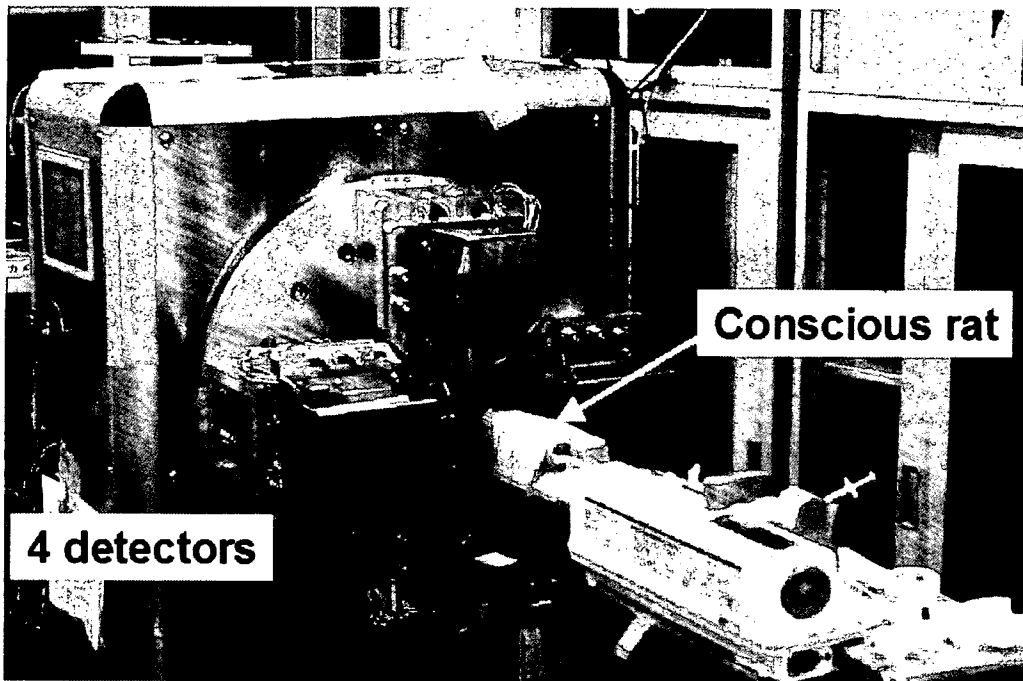


図2 小型高解像度検出器4台搭載小動物専用SPECT装置。生きた状態でのラット心筋血流量定量測定。

(2) in vivo 血流量定量計測

本装置を用いて、覚醒下での健常ラットの心筋血流量および血管反応性を評価した(図2)。ラットを固定するための専用のホルダーを作成し、ラットは1週間、毎日1時間程度軽く固定し、馴化させた。200g程度の8匹のラットを用いてTl-201を36分間隔で2回投与し、4匹は安静時と安静時、残りの4匹は安静時と血管拡張時の心筋血流量を測定した。血管拡張時には血管拡張薬アデノシンA_{2A}アゴニストCGS21680を2回目のTl-201投与の6分前に投与した。リストモードスキャンからのデータを、ピンホール用3D-OSEM法で画像再構成して得られた一連の時系列画像データに対して2コンパートメントモデルによる動態解析によって血流量を定量した。コンパートメントモデル解析に使用する入力関数は、別実験で10匹のラットの頻回採血から作成した標準入力関数を用いた。

(3) 局所拡大高解像度撮像法の開発

ピンホールコリメータは対象物がコリメータに近いほど感度および解像度を高くできるのが特長であるが、極端に近づけると、トランケーション（データの欠損）が生じ、再構成画像のカウン트는過大評価され、定量評価の妨げとなる。通常は、被写体が視野から外れないように、被写体からコリメータをある程度離して撮像する。但し、これは解像度と感度を妥協することになる。我々は、Defriseらが2次元X線CTを対象として提案した理論を基に、ピンホールSPECTでトランケーションを許す3次元画像再構成法TC-3DOSEM (Truncation Compensated 3DOSEM)を開発した。本画像再構成理論では、図3に示すように収集データに被写体外のゼロ（既知）領域が含まれること、画像再構成マトリクスは被写体が完全に含まれるように十分に大きく設定することの2つの条件の下、OSEMなどの逐次近似画像再構成法によって視野内は正確な値に収束する。本手法により、トランケーションがあっても定量性が確保される。その結果、ピンホールコリメータを従来よりも近づけることができるため、解像度を向上させることができる(図4)。

本研究では、まず、Defriseらと同様に、2次元X線CTを想定したコンピュータシミュレーションを行い、同様の結果が得られることを確認した。次に、3次元ピンホールSPECTへこの理論を応用し、コンピュータシミュレーションによって、従来法とTC-3DOSEM法を比較し、TC-3DOSEM法の効果を確認した。図3に示された幾何学において、視野内の心臓のカウン트가視野外に分布する放射能の影響がどの程度かTC-3DOSEM法と従来法で比較した。最後に、実際のラット心筋撮像データを用いて、撮像視野の大きさを変えることでトランケーション量を変えた投影データに対して、従来法および本手法を適用し、本手法の効果を確認した。

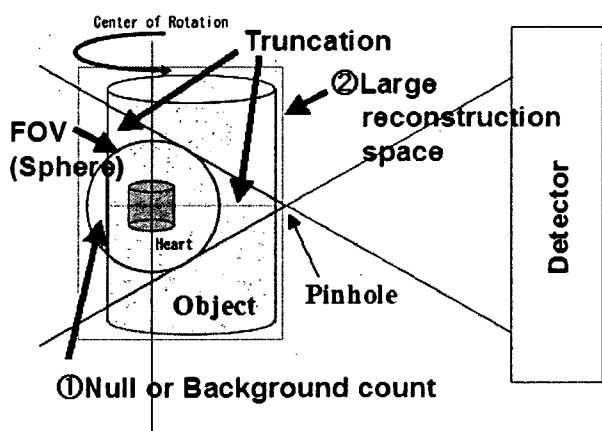


図3 3次元ピンホールSPECTにおけるトランケーションを許す撮像法を適用するための条件を示す概念図。

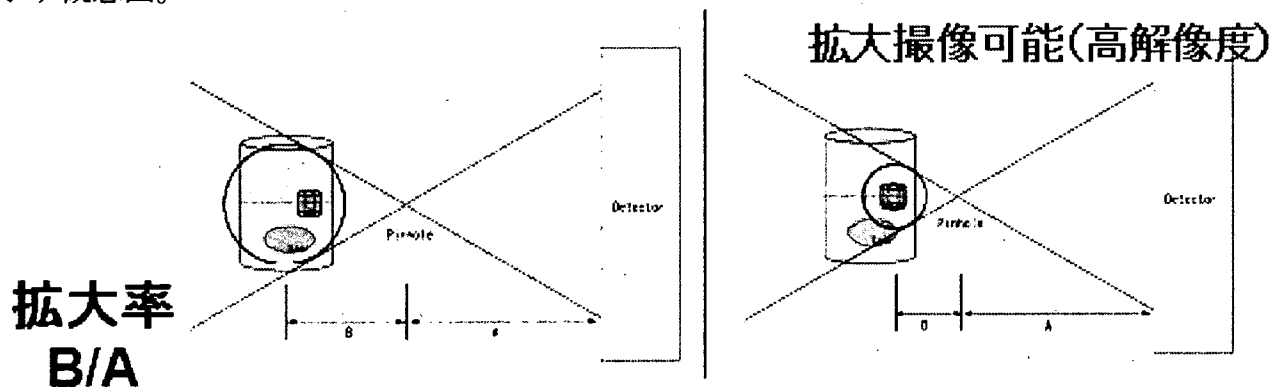


図4 トランケーションを許す撮像法適用による拡大撮像の効果を示す概念図。左図：従来法、右図：提案手法。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては実験に供する動物の数を最小限にとどめると共に、外科的手術や細胞採取など際して実験動物に苦痛を与えないなど、国立循環器病センター動物実験指針を遵守し研究を行っている。

C. 研究結果

(1) 開発した小動物専用SPECT装置の物理性能を評価した結果は以下のとおりである。

(a) エネルギー分解能：14.8%という十分な分解能が得られた。

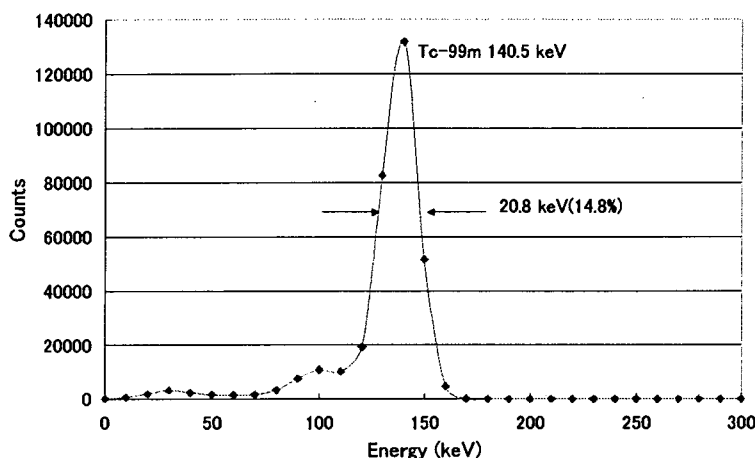


図5 Tc-99m線源から得られたエネルギープロファイル。エネルギーピーク140.5 keVに対する半値幅は14.8%であった。

(b) 計数率の線形性：50 kcpsまで良好な線形性が確認できた。

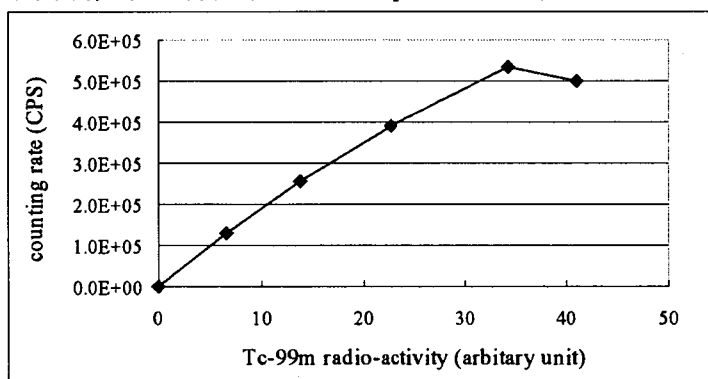


図6 Tc-99m線源を用いて測定された放射能濃度と検出効率の関係

(c) 再構成画像における均一性：ほぼ均一な画像が得られた。

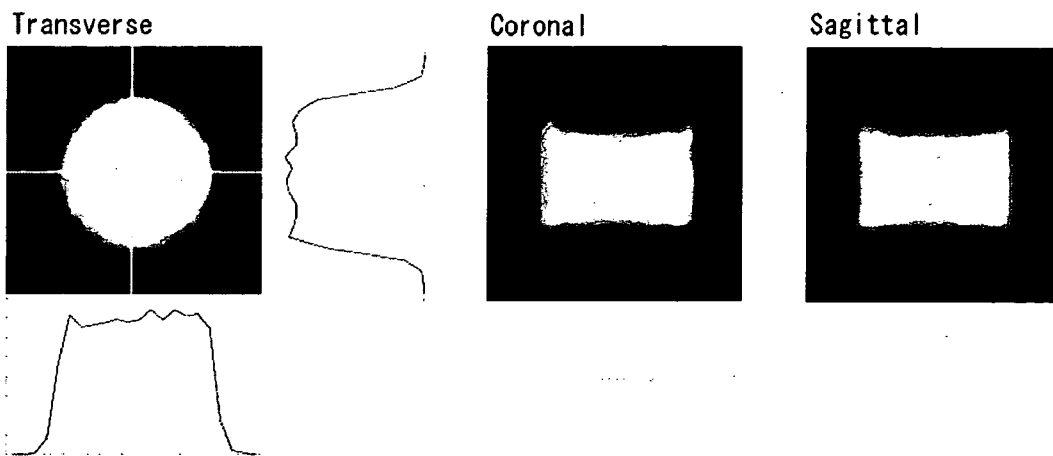


図7 Tc-99m溶液が一様に満たされた円柱ファントムのSPECT 3次元画像

(d) 空間解像度：1.3mm径の線線源が十分に分離可能であった。

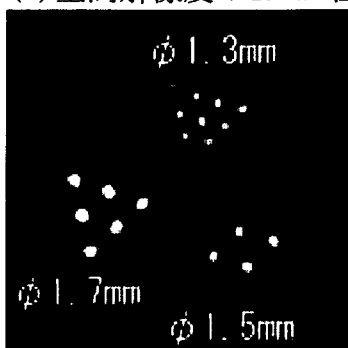


図8 Tl-201溶液が満たされたマルチラインソースファントムのSPECT再構成画像

(2) in vivo 血流量定量計測

開発したマイクロSPECT装置によって、覚醒下ラットの心筋におけるTl-201の集積の時間変化を示す一連のSPECT画像を得ることができた(図9)。図10の左図は、これらの画像から得られた心筋領域の放射能濃度時間変化曲線を示す。2回目投与後は曲線の立ち上がりおよび洗い出しが共に早くなっており、血流上昇を示唆している。放射能濃度時間変化曲線をコンパートメントモデルによって動態解析して得られた心筋血流量は、図10の右図に示されるように安静時と安静時の検査で変化はなく、一方、安静時と負荷時の検査では血管拡張薬の量に依存して、血流上昇が認められた。したがって、本マイクロSPECTシステムで得られたデータを動態解析することで、小動物の心筋血流量および血管反応性を1回の検査で定量的に評価できることが確認された。

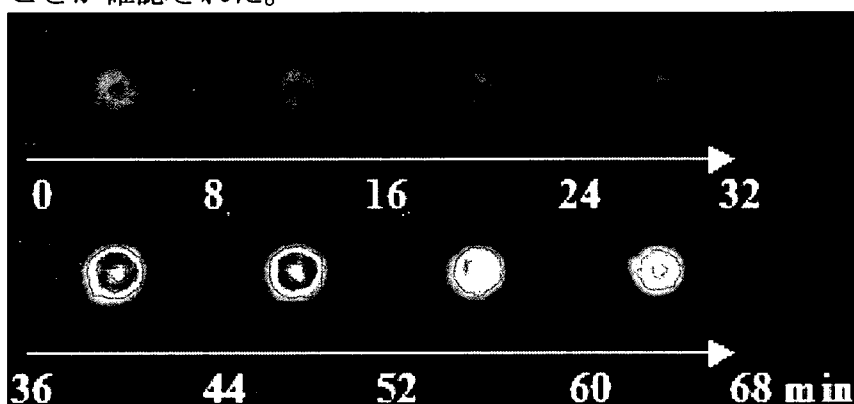


図9 覚醒下ラットのTl-201による心筋SPECT時系列画像。36分間隔でTl-201を2回投与、2回目投与前に血管拡張剤による負荷を与えた。

Time activity curve

Myocardial blood flow

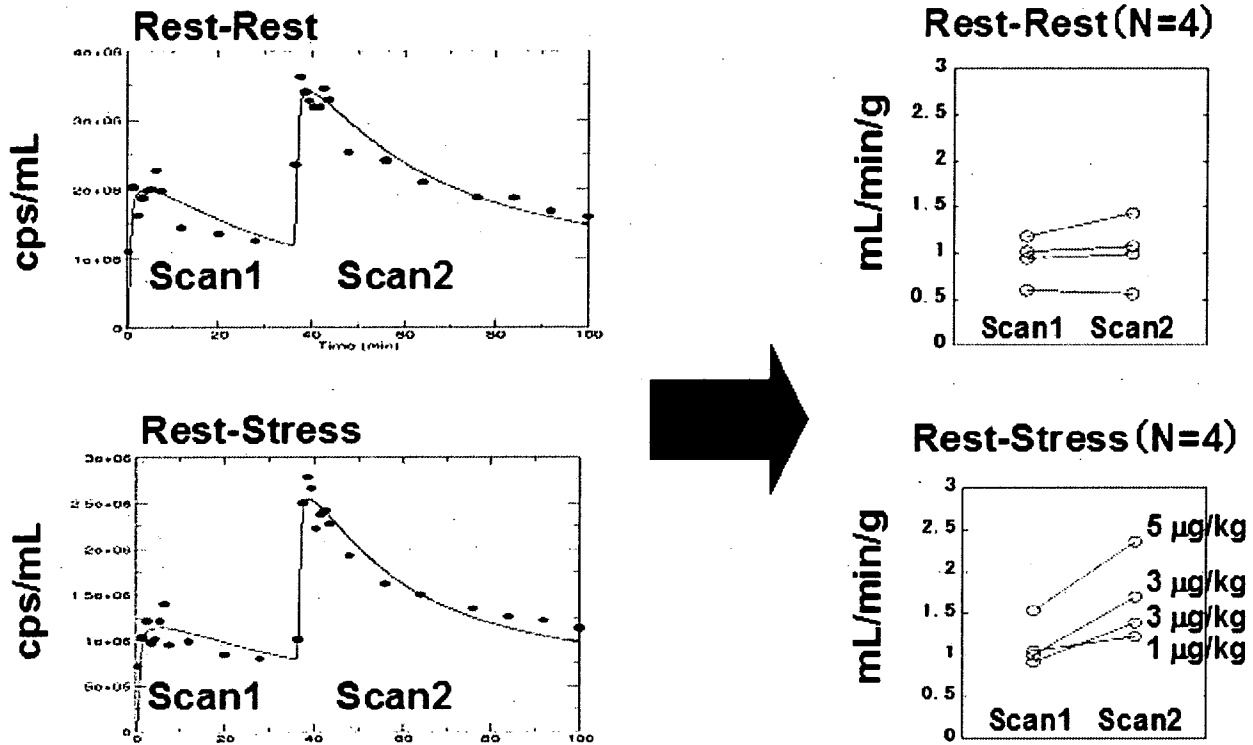


図 10 開発した小動物専用マイクロSPECT装置で得られたダイナミックSPECT画像から得られた覚醒下ラットの心筋血流量定量評価。左図：安静時と安静時(上図)、および安静時と負荷時(下図)の放射能濃度時間変化曲線、右図：安静時と安静時(上図)、および安静時と負荷時(下図)のコンパートメントモデル解析によって得られた血流量。

(3) 局所拡大高解像度撮像法の開発

Defriseらと同様に、2次元X線CTを想定したコンピュータシミュレーションを行った結果、従来法では再構成画像上のカウントは大きく過大評価されるのに対して、本手法では視野内ではほぼ正確に再構成され、Defriseらが得た結果と同様の結果が得られた(図11)。

3次元ピンホールSPECTに応用したTC-3DOSEM法とコンピュータシミュレーションを行い、従来法と比較した結果、従来法では約20%過大評価したのに対して、TC-3DOSEM法では、ほぼ原画像と同じカウントの再構成画像が得られた(図12)。

ラット心筋撮像して得られたトランケーションを有する投影データを用いたTC-3DOSEM法と従来法の比較では、従来法で過大評価するのに対して、TC-3DOSEM法によって、トランケーションの影響なく画像再構成できている。また、従来法ではトランケーション量に応じて過大評価を大きくなるのに対して、TC-3DOSEM法ではトランケーション量に依存せず、カウントは一定であった。

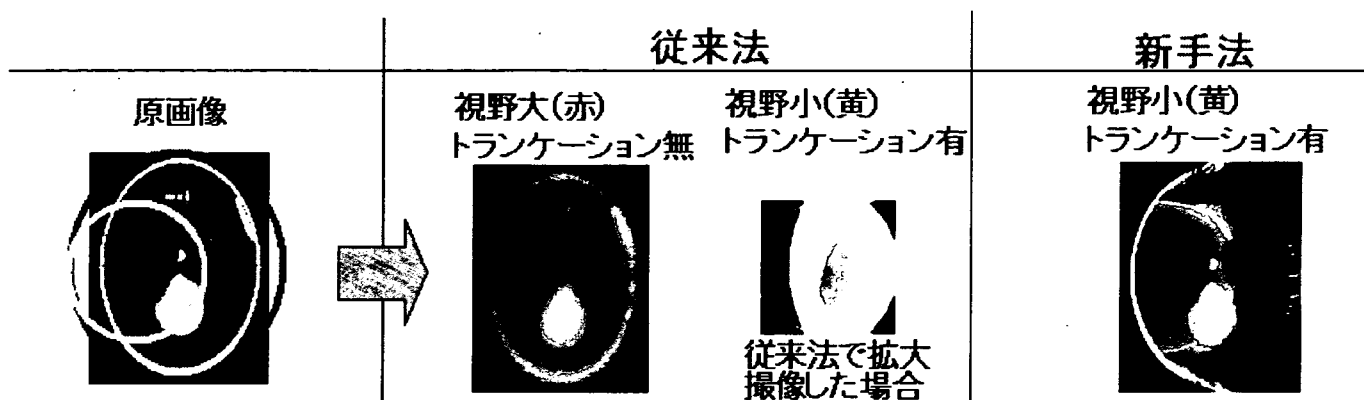


図 1 1 トランケーションを許す画像再構成法による 2 次元 X 線 CT を想定したシミュレーション結果。

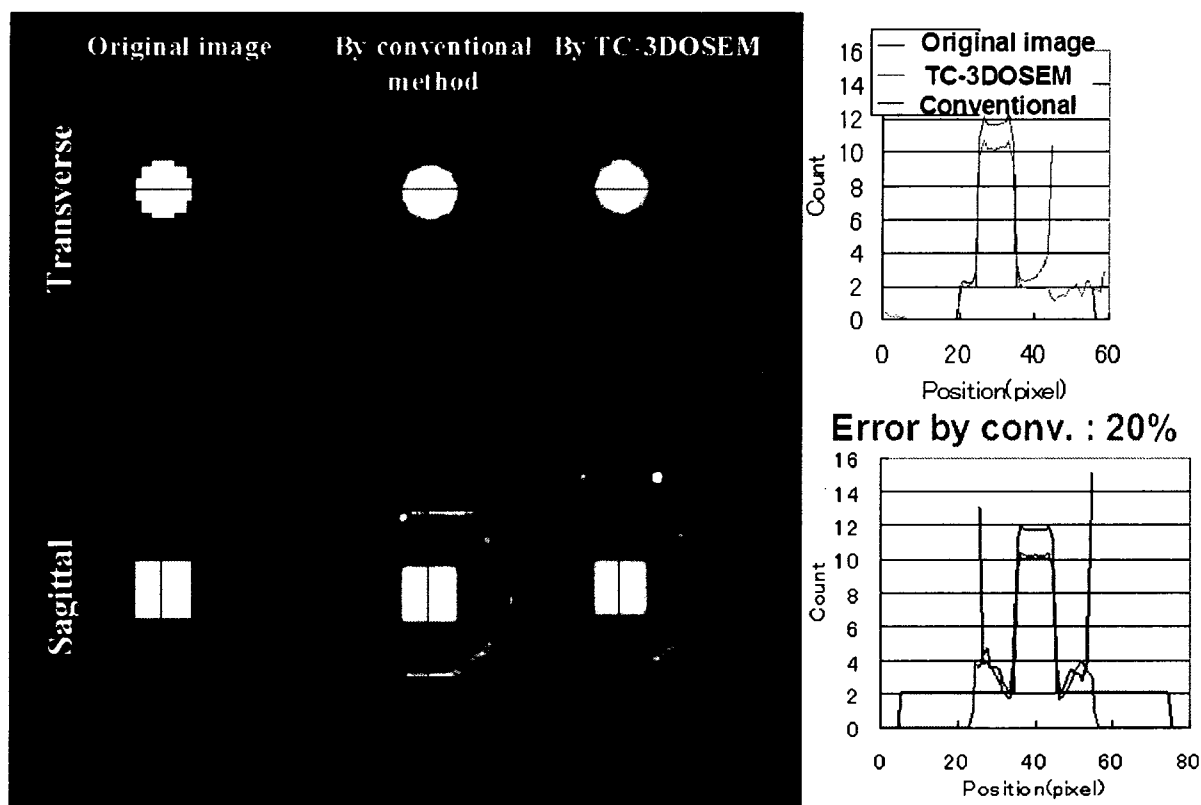
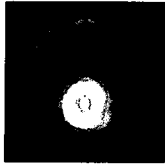

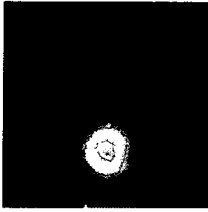
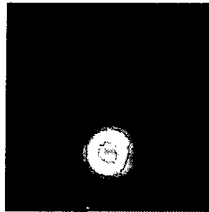


図 1 2 ピンホールSPECTでのTC-3DOSEM法と従来法とのシミュレーションによる比較。従来法では20%過大評価するが、TC-3DOSEM法による再構成画像では、ほぼ正確なカウントが得られている。

FOV size	Φ29.8 mm	Φ21.2 mm
Truncation	22.7%	48.5%
Conventional method	1.42 	1.52 
TC-3DOSEM	1.28 	1.27 


1.6

 0

図 1 3 TC-3DOSEM法と従来法によるラット心筋撮像におけるトランケーションの影響の比較。各再構成画像の左上に示された値は、心筋上のカウントである。TC-3DOSEM法によって、トランケーションの影響なく画像再構成できている。従来法では、トランケーション量に応じて過大評価を大きくなるのに対して、TC-3DOSEM法ではトランケーション量に依存せず、カウントは一定である。

D. 考察

前年度は、脳梗塞モデルマウスを用いて骨髄単核球細胞移植による脳循環動態改善効果を検討した。小動物用高解像度ピンホールSPECTを用いてマウス脳血流定量計測の可能性を評価すると共に、実際にマウス脳梗塞モデルに骨髄単核球細胞移植群、非移植群において脳血流を定量的に評価し群間比較を行い、移植群で血流改善効果を示唆する結果を得ることができた。しかしながら、治療効果の評価実験は同一マウスで治療前後を評価できるのが理想的であるが、構築した小動物用ピンホールSPECT装置はそのまま単純にin vivo撮像に応用できるものではなかったため、評価実験は摘出脳を用いて行われた。その装置では、臨床用の大視野検出器にピンホールコリメータを組み合わせた拡大撮像原理によって高解像度撮像を実現したが、大視野検出器を固定して被写体をステージ上で回転する方式を採用している。この方式では、生きた状態の小動物を立てて固定することになるが、生理的に自然とはいえない、また、固定も難しい。検出器を小動物の周りを回転させる方式を採用しなかったのは、高解像度撮像において、重い大視野検出器を回転させた場合、回転中心のずれが生じ、アーチファクトや解像度劣化を引き起こすためである。本年度は、治療効果の評価を、同一マウスを用いて、治療前後で評価実験を行うことができるin vivo撮像可能な小動物用SPECT装置の構築を目指した。小動物を横たえて、その周りを検出器が回転できるように、小型高解像度検出器を開発し、これを搭載した小動物専用SPECT装置を開発した。

開発した装置の物理性能評価では、エネルギー分解能、検出効率の線形性、画像の均一性、空間解像度を評価したが高解像度かつ定量的な評価が可能な性能を有していることが確認できた。実際に、生きた状態での血流量の定量評価として、ラット心筋ではあるが定量的に評価できることが確認できた。in vivoでのマウス脳血流定量が可能であることを確認するのが今後の課題となる。また、ピンホールSPECTでトランケーションを許す画像再構成法を開発したが、これは局所を高解像度で撮像する場合に有効であり、マウスの局所脳血流分布を観察する上で十分有効な手法と考えられる。今後、本手法をマウス局所脳血流定量評価に応用したい。

E. 結論

in vivo 撮像可能な小動物専用ピンホールSPECT装置を開発し、本装置が高解像度かつ定量評価可能なシステムであることを物理評価および小動物実験で確認できた。また、局所高解像度撮像法を開発し、更なる高解像度化の可能性が示唆された。本年度の研究によって、マウス脳血流量定量測定をin vivoで行うべく小動物撮像環境が整備された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

“Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: Assessment of defect detectability with channelized Hotelling observer. ”

Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M, Iida H.

Nucl Med Commun. 2007; 28:937-942.

“Accelerated 3D-OSEM image reconstruction using a Beowulf PC cluster for pinhole SPECT. ”

Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Iida H.

Ann Nucl Med. 2007; 21:537-543.

“3D-OSEM reconstruction from truncated data in pinhole SPECT. ”

Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo H, Iida H.

IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 2007;4205-4207.

『癌診断におけるPET/SPECT技術—過去・現在・未来.』

渡部 浩司

実験医学増刊号 (分子レベルから迫る癌診断研究)25(17):188-193, 2007

『小動物イメージング最近の動向』

渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉.

臨床放射線 52 (9):1108-1113, 2007

“Absolute quantitation of myocardial blood flow with ^{201}Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. ”

Iida H., Eberl S, Kim K-M, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H.

Eur J Nucl Med Mol Imaging., 2008

『マイクロSPECTを用いた小動物イメージングの定量的機能評』

Quantitative Functional Imaging of Small Animals Using MicroSPECT.

Medical Imaging Technology. 26(1):14-20, 2008

『SPECTの定量化と標準化』

Quantitative and Standardized SPECT Imaging.

渡部 浩司.

Medical Imaging Technology. 26(1):9-13, 2008

“Fully 3D SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction.”
Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Sohlberg A, Watabe H, Iida H.
Med submitted, 2007.

『SPECTイメージング』

銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博.

遺伝子医学MOOK9号「分子イメージング技術」 2008

2. 学会発表

Society of Nuclear Medicine 2007

“Optimal Collimator Design for Cardiac SPECT when Resolution Recovery is Applied in Statistical Reconstruction.”

Sohlberg A, Watabe H, Iida H.

Washington DC., 2007

Brain'07 & BrainPET'07

“Absolute quantitation of regional cerebral blood flow in mouse using 123I-iodoamphetamine and pinhole SPECT.”

Zeniya T, Watabe H, Ose T, Hayashi T, Teramoto N, Myojin K, Taguchi A, Sato H, Yamamoto A, Sohlberg A, Inomata T, Iida H.

Osaka., 2007 20-24 May

ジョイントセミナー

『ピンホールSPECTを用いた小動物イメージング』

銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 合瀬恭幸, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 林 拓也, 工藤 博幸, 増野 博幸, 山本 誠一, 中澤 真弓, 山道 芳彦, 飯田 秀博.

国立循環器病センター研究所新館講堂, 2007 10 July

QSPECT&DTARG法研究会

『脳SPECT核医学における定量評価と標準化の意義』

飯田 秀博

神戸ポートピアホテル, 2007 9月22日

第19回日本脳循環代謝学会総会

『QSPECT-DTARG プロジェクト-SPECT核医学における定量評価と標準化の試み』

飯田 秀博

ホテルメトロポリタン盛岡NEW WING, 2007 25-26 Oct

第19回日本脳循環代謝学会総会

『SPECTを用いた脳血流・血管反応性の定量評価と標準化』 (抄録)

飯田 秀博

岩手県盛岡市, 2007 25-26 Oct

IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference “3D-OSEM reconstruction from truncated data in pinhole SPECT. ”

Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo H, Iida H.
Hawaii., 2007 28 Oct - 03 Nov

第47回日本核医学会学術総会

『ピンホールSPECTにおけるトランケーションデータからの3D-OSEM画像』
銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, Sohlberg Antti, 工藤 博幸, 飯田 秀博.
仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

第47回日本核医学会学術総会

『ピンホールSPECTと123I-IMPを用いたマウス局所脳血流定量測定』
銭谷 勉, 渡部 浩司, 林 拓也, 合瀬 恭幸, 明神 和紀, 田口 明彦, 寺本 昇, 猪股 亨,
山道 芳弘, 飯田 秀博.
仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

第47回日本核医学会学術総会

『定量SPECT画像再構成・画像解析プログラムの開発状況』
渡部 浩司.
仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

第47回日本核医学会学術総会

『小動物用核医学機器の最近の進歩』
渡部 浩司
仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

第47回日本核医学会学術総会

『SPECTの定量化と標準化への道筋』
飯田 秀博, 尾川 浩一.
シンポジウムⅧ, 仙台国際センター,
2007 4-6 Nov

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願番号 : 2007-184143

発明の名称 : 覚醒下画像診断のための小動物用保定装置

発明者 : 飯田秀博、寺本昇、合瀬恭幸、大田洋一郎

出願日 : 平成19年4月24日

出願人 : 国立循環器病センター総長 (90%) (株)モレキュラーイメージングラボ
(10%) 共同出願

実施の有無 : 無

発明の内容の概略 : 本発明は、覚醒下でラットを用いたPET、SPECT、MRIなどの画像データ収集を行なうための保定具の開発である。

分担研究報告書

ハニカムフィルム開発

分担研究者

国立循環器病センター研究所 先進治療機器開発室 室長
西川 雄大

国立循環器病センター研究所 心臓生理部 部長
盛 英三

研究要旨

ポリε-カプロラクトンと両親媒性ポリマーのブレンド溶液を用い、多孔性薄膜を作製した。この多孔性薄膜を一軸延伸し、ライン状パターンを付与した細胞培養基材を作製した。パターン化培養基材を用い、ヒト骨髄間葉系幹細胞（hMSC）の培養を行った。間葉系幹細胞はパターンに沿って配向し、かつ高密度な細胞組織シートを得ることに成功した。さらに、分化誘導培地中で hMSC を培養することで、hMSC に心筋細胞に特有の筋原繊維状の構造が形成される場合、MAP-2、Nestin などの神経細胞に特異的なマーカーを発現する場面があることを見出した。hMSC の分化誘導において、細胞の形態制御のみならず培地などの環境因子の制御も必要であることが示唆された。

A. 研究目的

中枢神経障害に対する細胞移植治療の新たな試みとして、新生血管網を中心とした血管再構築に基づく神経（幹）細胞の生理的な生着および成熟が着目されている。本研究ではティッシュエンジニアリング的手法に基づき神経幹細胞と血管内皮前駆細胞の共培養細胞シートを作製し、これを障害部位に移殖することで血管再構築と神経組織の再生を同時に図ることを目標とする。今年度は、多孔性高分子フィルムの微細表面形状と細胞との相互作用に基づき、間葉系幹細胞の分化誘導について検討を行った。

B. 研究方法

多孔性高分子薄膜は高分子（ポリε-カプロラクトンと両親媒性ポリアクリルアミド）の希薄溶液を水面上に展開し、これに高湿度空気を吹き付けることにより作製した。得られた多孔性フィルムを水面上で一軸に延伸し、ライン状パターン化処理をフィルムに施した。このフィルムをテフロンフレームに移し培養基材とした。次に、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞（Cambrex 社より購入）を延伸多孔性薄膜の表面に播種し、成長培地（MSCGM）および分化誘導培地（DMEM/F12 をベースに各種成長因子および添加剤を加えたもの）を用いて培養実験を行った。

C. 研究結果

成長培地 (MSCGM) を用いて延伸多孔性フィルム上でヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) を培養した。その結果、hMSCはパターン化多孔性フィルムに接着、ラインパターンに沿って伸展し、高密度の配向化細胞シートを形成した。延伸フィルム上で1週間培養したhMSCについて心筋細胞特異的マーカーであるナトリウム利尿ペプチド (ANP) の発現を免疫染色法で調べたところ、ANPの発現は認められなかった。そこで、hMSCの分化誘導を促進させる目的でDMEM/F12培地をベースにEGF、FGF、アスコルビン酸を添加した分化誘導培地-1を調整し、延伸フィルム上でのhMSCの培養実験を行った。この培養条件でも、ANPの発現は認められなかった。その一方で、 α -アクチニンの発現を認めると共に、 α -アクチニンからなる筋原繊維状の構造が形成されていることを見出した (図1)。次に、このDMEM/F12分化誘導培地-1に対しデキサメタゾン添加した培地 (分化誘導培地-2) を用い、hMSCの分化誘導実験をポリスチレンディッシュ、コラーゲンコーティングディッシュ (I型およびIV型) 上で行った。コラーゲンコーティングディッシュ上のhMSCは顕著な増殖を示すと共に、筋原繊維状構造の発現は見られず、ミオシン重鎖の発現した細胞とそうでない細胞の二種類が観察された。これに対し、ポリスチレンディッシュ上では増殖が抑制され、筋原繊維状の構造体 (α -アクチニンの免疫染色で確認) およびミオシン重鎖を発現した細胞のみが観察された (図2)。一方、間葉系幹細胞の神経細胞への分化誘導についても検討を行った。まず、延伸ハニカムフィルムを0.02%コラーゲン水溶液中に浸漬することによりフィルム構造表面にコラーゲンを固定化し、ハニカムフィルムへの接着性を向上させた。この延伸多孔性フィルム上でhMSCを一週間、成長培地 (MSCGM) 中で培養した。hMSCは延伸ハニカムフィルム上に接着、伸展、増殖した。一週間後、培地をMSCGMからDMEM/F12にN2を添加した分化誘導培地に交換し、さらに7日間、培養を行った。分化誘導培地中で培養後、神経細胞に特異的なMAP-2およびNestinの発現を免疫染色法により観察した。その結果、ハニカムフィルム上で培養した間葉系幹細胞はMAP-2およびNestinをともに強く発現していることが明らかとなった。コントロールとしてコラーゲンコーティングディッシュ上でhMSCを培養した場合、Nestinの発現は認められたが、MAP-2の発現は殆ど認められなかった。この結果より、細胞培養基材表面の構造の違いが細胞の分化誘導に影響を及ぼすことが明らかとなった。

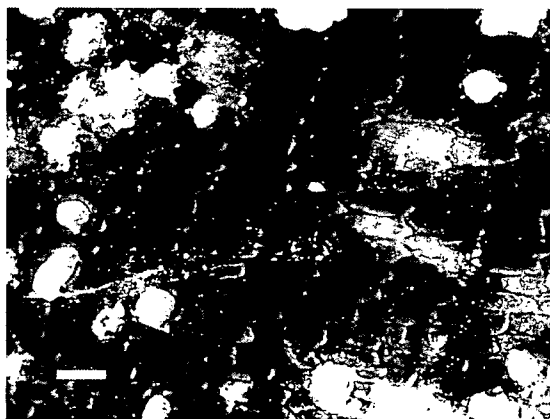


図1 延伸ハニカムフィルム上で培養した間葉系幹細胞における筋原繊維状構造の形成 (DMEM/F12にEGF、FGF、ITS、アスコルビン酸を添加して調整した分化誘導培地中で7日間培養)。スケールは20 μ m。

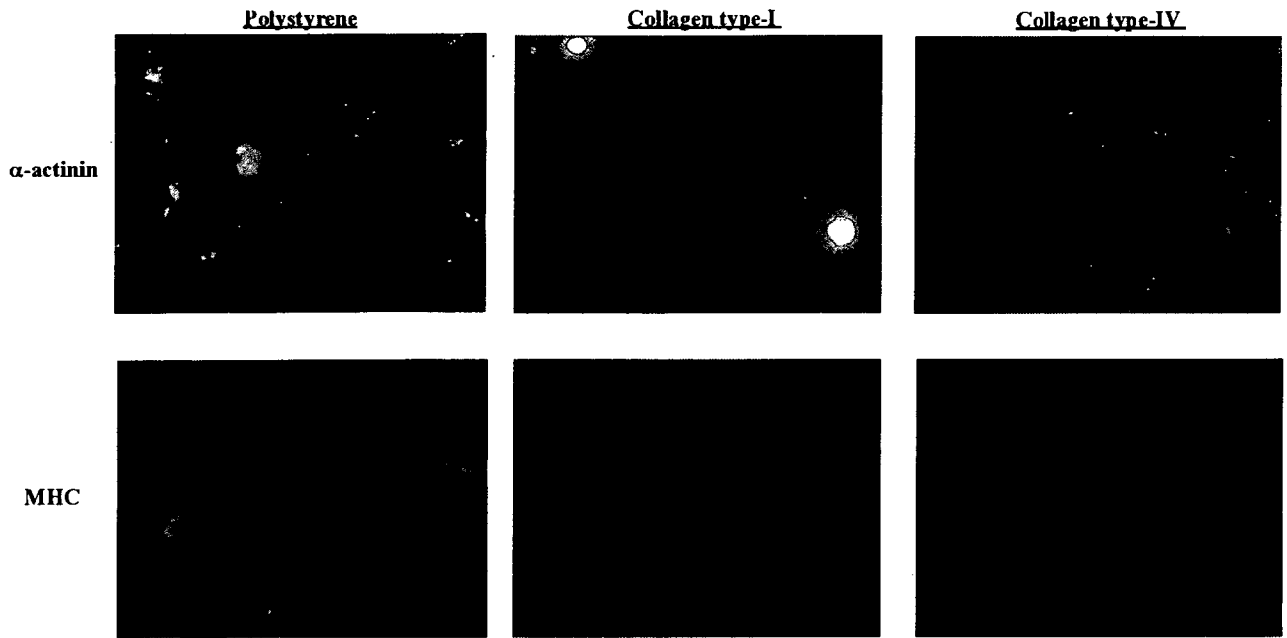


図 2 各種基板上で培養した間葉系幹細胞における心筋細胞マーカー (α -アクチニンおよびミオシン重鎖) の発現。

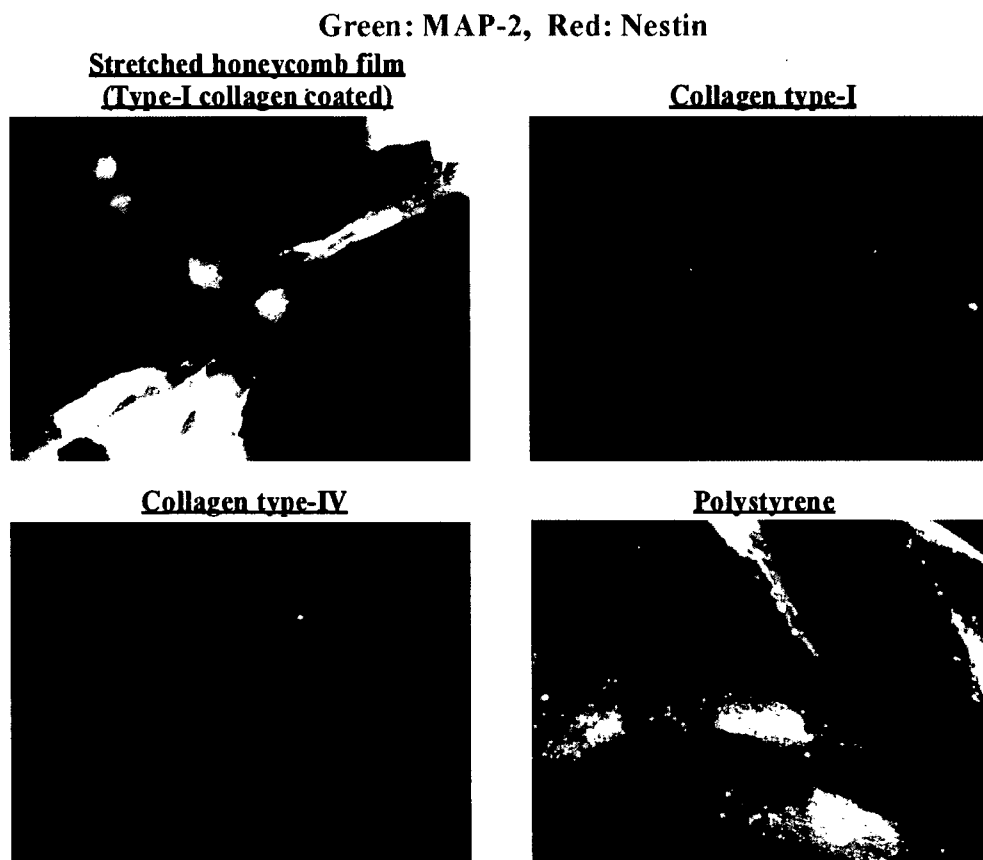


図 3 各種基板上で培養した間葉系幹細胞における神経細胞マーカー (MAP-2 および Nestin) の発現。

D. 考察

本研究では、延伸多孔性フィルムのパターンにより hMSC の形態および配向性を制御することができた。しかし、成長培地中では心筋細胞特異的マーカー (ANP) を発現することは無かった。コラーゲンコーティングディッシュおよびポリスチレンディッシュを培養基材に用いた分化誘導培地中での hMSC の培養実験より、hMSC の分化誘導において細胞増殖の制御が鍵となることを示唆し、多孔性フィルムを用いた hMSC の分化誘導に可能性を与える。

E. 結論

延伸多孔性フィルムを培養基材として用いることで、ヒト骨髄間葉系幹細胞 (hMSC) の高密度配向化細胞シートを作製することが可能であることを見出した。hMSC の分化誘導については、細胞培養を行う基材表面のマイクロパターン構造以外に、種々の分化誘導剤を含む培地を用いる必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

西川 雄大

1. 論文発表

“Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of Their Nano Aggregates.”

Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J, Mori H, Nishikawa T.
Polymer Journal, 2007;39:1065-1070.

2. 学会発表

「血管内皮細胞を標的とする両親媒性ナノ会合体の創製」

第 56 回高分子学会年次大会

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一
京都, 2007. 5. 29

「ナノ粒子の取込みによる血管内皮細胞における一酸化窒素産生誘導」

第 56 回高分子討論会

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一
名古屋工業大学, 2007. 9. 21

「ナノ粒子を用いた血管内皮細胞における一酸化窒素産生誘導」

第 29 回バイオマテリアル学会大会

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一

豊中, 2007.11.27

「細胞足場材料の創製」

臨床医工学・情報科学技術者再教育ユニット・バイオマテリアル学コース/先端バイオマテリアル

西川雄大

大阪大学臨床医工学研究教育センター、吹田, 2007.2.16

盛 英三

1. 論文発表

“Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of their Nano Aggregates.”

Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J-i, Mori H, Nishikawa T.

Journal. 2007;39:1065-1070.

“Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo.”

Fukuyama N, Jujo S, Ito I, Shizuma T, Myojin K, Ishiwata K, Nagano M, Nakazawa H, Mori H.

Nutrition. 2007;23:81-86.

“Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model.”

Fukuyama N, Tanaka E, Tabata Y, Fujikura H, Hagihara M, Sakamoto H, Ando K, Nakazawa H, Mori H.

Basic Res Cardiol. 2007;102:209-216.

“Crystal structures of catrocollastatin/VAP2B reveal a dynamic, modular architecture of ADAM/adamalysin/reprolysin family proteins.”

Igarashi T, Araki S, Mori H, Takeda S.

FEBS Lett. 2007;581:2416-2422.

“Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases.”

Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M.

J Appl Physiol. 2007;102:622-627.

“Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation.”

Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293:H2516-2522.

“Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases.”

Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M.

Auton Neurosci. 2007;137:44-50.

“Cardiac epinephrine synthesis and ischemia-induced myocardial epinephrine release.”

Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Kitagawa H, Ishino K, Sano S, Mori H.

Cardiovasc Res. 2007;74:438-444.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:953-957.

“Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats.”

Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N.

Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:195-201.

“Intense clean characteristic flash x-ray irradiation from an evaporating

molybdenum diode.”

Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H.

Opt. Eng. 2007;46:1-7.

“Novel monochromatic x-ray generators and their applications to high-speed radiography (6279).”

Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Ichimaru T, Takahashi K, Sato S, Takayama K.

SPIE. 2007;627906:1-12.

“High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision CCD camera (MLX) (Proc).”

Sato E, Sagae M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE. 2007;6279(627941):1-6.

“K-edge magnification digital angiography using a 100- μ m-focus tungsten tube.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Onagawa J.

Opt. Eng. 2007;46(026503):1-6.

“Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo.”

Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Neishi Y, Kume T, Shinozaki Y, Mori H, Ogasawara Y, Kajiya F, Yoshida K.

J Pharmacol Sci. 2007;104:341-348.

“Crystal structure of RVV-X: An example of evolutionary gain of specificity by ADAM proteinases.”

Takeda S, Igarashi T, Mori H.

FEBS Lett. 2007;581:5859-5864.

“Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.

J Am Coll Cardiol. 2007;50:1272-1278.

“Role of Cu,Zn-SOD in the Synthesis of Endogenous Vasodilator Hydrogen Peroxide during Reactive Hyperemia in Mouse Mesenteric Microcirculation in Vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007.

“Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings.”

Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M.

Acta Physiol (Oxf). 2007;191:275-284.

2. 学会発表

第71回日本循環器学会総会・学術集会

“Cariporide reduces myocardial norepinephrine efflux and myoglobin release evoked by ischemia and reperfusion.”

Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H.
兵庫・神戸, 2007.3.

13th World Congress on Heart Disease

“Structural biological approach to approach cardiovascular disease (Invited Lecture).”

Mori H.

Vancouver, Canada, 2007.7.

World Congress of the ISHR

“Two cell therapies to treat myocardial infarction in rats.”

Mori H, Nagaya N, Miyahara Y, Fujii T.

Bologna, Italy, 2007.6.

American Heart Association

“Clinical trial of autologous bone marrow esenchymal stem cell transplantation for severe chronic heart failure.”

Nagaya N, Ohgushi H, Shimizu W, Yamagishi M, Noguchi T, Noda T, Doi K, Ishida Y, Ohnishi S, Kitakaze M, Nakatani T, Mori H, Kamakura S, Kangawa K, Miyatake K, Tomoike H, Kitamura S.

Orland, Florida, 2007.11.

第 84 回日本生理学会大会

“The modification of the measuring system in small animal isolated papillary muscle (II).”

Nishiura N, Mori H.

大阪, 2007.3.

第 71 回日本循環器学会総会・学術集会

“Role of endogenous hydrogen peroxide in tachypacing-induced metabolic coronary vasodilatation in canine coronary microcirculation in vivo.”

Yada T, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. 兵庫・神戸, 2007.3.

American Heart Association

“Protective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion/Reperfuion in native coronary collateral circulation in dogs in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.

Orland, Florida, 2007.11.

American Heart Association

“Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemial in mouse mesenteric microcirculation in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M,

Ogasawara Y, Kajiya F.
Orland, Florida, 2007.11.

第 71 回日本循環器学会総会・学術集会

“Role of Cu,Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.
兵庫・神戸, 2007.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

西川 雄大

1. 特許取得

特願 2007-123841

発明の名称：血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性化剤、
及び一酸化窒素欠乏に起因する疾病の予防または治療薬

発明者： 西川雄大、盛 英三、門川淳一

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

盛 英三

1. 特許取得

特願 2007-123841

発明の名称：血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性化剤、
及び一酸化窒素欠乏に起因する疾病の予防または治療剤

出願日：2007.5.8

ナノ DDS を用いた循環器疾患治療法に関する特許

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。