

201313014A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐竹 光夫

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

佐竹 光夫	-----	1
-------	-------	---

II. 分担研究報告

01. 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

佐竹 光夫	-----	25
-------	-------	----

02. 代謝画像によるがん機能診断および高磁場 MRI によるがん診断に関する研究

藤井 博史	-----	27
-------	-------	----

03. CT 検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

柿沼 龍太郎	-----	35
--------	-------	----

04. がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

村松 幸男	-----	38
-------	-------	----

05. 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、前立腺がんの clinical staging の確立と治療法
選択・効果判定・予後に関する研究

黒木 嘉典	-----	40
-------	-------	----

06. 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

九嶋 亮治	-----	42
-------	-------	----

07. 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

上田 真信	-----	43
-------	-------	----

08. コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

仁木 登	-----	45
------	-------	----

09. 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

佐藤 均	-----	49
------	-------	----

10. 18F-fluorothymidine (FLT)-PET の臨床的有用性に関する研究	
寺内 隆司	51
11. 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究	
角川 康夫	53
12. 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究	
出雲 雄大	56
13. 肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究	
大松 広伸	57
14. 癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究	
小田 竜也	59
15. 膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究	
町田 幹	62
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	65
IV. 研究成果の刊行物・別刷	70

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

研究代表者 佐竹 光夫 独立行政法人国立がん研究センター東病院 放射線診断科長

研究要旨

本研究は、がん死亡数を減少させることを目的に、がん検診精度と効率の向上を目指すこと、および近年著しい進歩をとげたコンピュータ技術の医療分野への導入により、新しい診断機器とこれらを用いた新しいがん診断法の開発を行うことである。これに加えて病理画像および臨床画像情報のレファレンスデータベース化では、より精度が高く効率の良いがん画像診断を行うことを目指す。

研究分担者

- | | |
|------------|----------------------------------|
| 01. 佐竹 光夫 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 放射線診断科 科長 |
| 02. 藤井 博史 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 機能診断開発分野 分野長 |
| 03. 柿沼 龍太郎 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 04. 村松 幸男 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長 |
| 05. 黒木 嘉典 | 栃木県立がんセンター 副部長 |
| 06. 九嶋 亮治 | 国立がん研究センター中央病院 医長 |
| 07. 上田 真信 | 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長 |
| 08. 仁木 登 | 徳島大学大学院 教授 |
| 09. 佐藤 均 | 東京医療保健大学医療保健学部 教授 |
| 10. 寺内 隆司 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 11. 角川 康夫 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 12. 出雲 雄大 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 医員 |
| 13. 大松 広伸 | 国立がん研究センター東病院 副科長 |
| 14. 小田 竜也 | 筑波大学 教授 |
| 15. 町田 幹 | 日本医科大学付属病院 助教 |

A. 研究目的

01) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

新しいCT;320列ADCT(Area detector row CT)と、Dual Energy CT(DECT)を用いて新しい診断法の開発を行った。

ADCTは160mm幅を1回転最速0.35秒で撮影でき、冠動脈、脳血管領域で解剖学的のみならず、機能的評価も可能な新しい診断として用いられている。体幹臓器は呼吸により移動するので、通常CT撮

影は呼吸停止下に行われるのが一般的ではあるが、ADCTでは超高速であることを利用して、腫瘍の呼吸性移動について観察が可能である。一方、移動解析のためのDynamic volume scanは撮影時間が長くなれば被ばく線量が増加するので、臨床上有効性のある腫瘍の呼吸性移動の解析可能な最小の被ばく線量を同定することを目的とした。

DECTは、二つの管球を用いて高エネルギーと低エネルギーの同時スキャンにより時間的・空間的に等価な2種類の異なる画像データを取得でき、造影剤成分の選択的抽出などが可能となる。本研

究では喉頭癌と下咽頭癌の軟骨浸潤診断評価にDECTを臨床応用し、有用性を検討した。

02)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

核医学検査およびMRI/MRS検査に関してがんの特徴的性状を画像化する技術に関しての基礎的検討を中心に実施した。核医学検査に関しては、本年も分子プローブの開発研究を進めた。特に、腫瘍内低酸素領域を可視化するための^{99m}Tc標識プローブの開発を進めた。これまでに膵癌および肺癌に対して¹¹¹In標識体が良好な親和性を示すことが確認できたRGD (Arg-Gly-Asp配列)プローブに関してはMRI造影剤としての応用を検討した。

MRI検査に関しては、3.0T人体用MRIを用いた研究では、多数匹同時撮像技術の最適化に関する研究を前年度に引き続き進めた。SPIO-MRIに関する研究では、肝組織のラジオ波焼灼域のT₂*強調画像における信号回復遅延の原因の解明を進めた。*in vivo*可視化により、肝臓癌に対する放射線治療法の最適化技術の確立を目指した。MRSに関しては、マウス移植腫瘍の抗癌剤投与に伴う代謝物の濃度変化に関する検討を進めた。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

1.肺内リンパ節候補の診断基準案の検討

肺がんCT検診により発見された肺結節の中で、充実型結節を10個以上有し、5年以上経過観察して不変である結節を肺内リンパ節候補と仮定して診断基準(案)を検討する。

2.CT検診で発見される肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究

肺野限局性すりガラス様陰影(ground-glass opacity: GGO)を前向きに経過観察し、陰影の変化の有無、変化の種類、変化の起こる頻度、変化例の中で切除例の病理所見を検討し、GGOの経過観察のためのガイドラインを作成することを目的とする。

04)がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

診断精度の高い機器を用いたがん検診コホートの7年間に亘る検診結果(がん発見率、がん罹患率、初回検診発見がんのがん死亡率、再度検診発見がんのがん死亡率)について検討する。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳が

ん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

乳癌の術前化学療法早期効果判定において、従来よりFDG-PETの有用性が報告されている。ただし、FDG-PETを乳癌の術前化学療法の効果推定に日常臨床で使用するには種々の制約があり困難な場合が多い。一方で商用機MRIによるMRSの有用性も報告されつつある。当研究の先行研究においてもMRSの有用性は明らかであった。ところが、MRSは計測時間が10分以上かかることや精確な計測技術的に難しく、普及しにくいのも事実である。今回我々は日常臨床で撮像されているDW-MRIを利用した拡散の解析により乳癌の術前化学療法早期効果予測が可能であるか検討した。

06)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

病理スライドガラス上の画像データを高精度かつ高速にスキャンしデータベース化する次世代バーチャルスライド装置を開発・応用し、病理診断の診断能を向上させる。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がんの“均てん化”事業の一つとして、国立がんセンター、その他の病院との連携を一層深め、①「消化管医用画像データベース」の症例数の増加と内容の充実をはかった。特に今年度はわが国で開発された消化管診断学における二重造影法が果たした役割を示すために、「二重造影法の意義」、「画像による形態学」、「比較診断学」のテーマにて、104画像をまとめ発信した。これまでの累計は816症例の12,246画像となった。このデータベースは、多言語(日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語)にてインターネット上で発信した。また、②「血液腫瘍画像データベース」の構築を進め、今年度は20症例、174画像を日本語と英語で発信し、累計は225症例、1,755画像となった。一方、精神腫瘍学の視点から患者や家族のQOLの向上を目指し、③「癒し憩い画像データベース」を充実させた。今年度は静止画19,300個、動画936本を登録発信し、累計は静止画206,949枚、動画7,932本となった。1日に平均、約1.1万件のアクセスがあった。またこれまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、患者や家族用として275本を追加更新した。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベ

ース構築に関する研究

我国において肺がん死は大きな社会問題となっている。治療成績向上のためには、早期発見・早期治療が早急に確立されることが求められる。肺がん死を減少させるために、肺がんの高度な画像診断・治療支援システムを開発して実用化する。これは大規模データに裏付けられた定量的な根拠に基づく肺がんの高性能診断アルゴリズムや高性能治療前計画アルゴリズムを確立して新しい診断・治療支援システムを開発し、臨床展開して実用化をすることを目指すものである。

09)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

遠隔画像診断技術を用いた遠隔画像読影システムは、高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みが求められている。本研究は、医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことを目的とする。

医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことは、セキュアなシステムの実用化において重要な課題である。今年度は地域医療連携などで発生する膨大な容量の医療情報データを匿名化して重要な個人情報のみを保存する新しい秘密分散法を提案し、本システムの検証を行う。これにより現状システムを大幅に更新することなく、膨大な医療情報を扱った高速な読影機能と高度な情報処理能力を備えた、セキュアな遠隔画像読影システムの実用化が期待できる。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

核酸代謝物質である18F-fluorothymidine (FLT)は、腫瘍イメージングとして様々な腫瘍への有用性が報告されているが、いまだ系統的な研究は少ない。本研究ではFLT-PETの臨床的有用性を検討する一環として、まず胃癌の腹膜播種症例に対するFLT-PETの描出能を前向きに検討する。

11)新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

本邦の市町村で行われる対策型大腸癌検診の1次検診受診率は18.0%と低いが、この検査で陽性となった場合の2次検診として行われる精密検診受診率もまた63.6%と低く同様に大きな問題点である。2次検診の受診率が芳しくない理由の一つ

に、大腸内視鏡検査の負担の大きさや不安・怖いといったネガティブなイメージの先行などが考えられる。そこで大腸カプセル内視鏡で同様のネガティブなイメージがあるか否かをアンケート調査した。

12)呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析を行い、その後気管支鏡や胸腔鏡などで得られた病理学的結果と比較検討することにより呼気ガス分析の肺がんにおける診断的有用性の検討ならびに確立をめざすことを目的とする。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

2011年に、米国NLSTによる、肺がんCT検診の第III相比較試験のpositiveな結果が報告され、今後CT検診は普及していくものと思われるが、一方社会的に放射線被曝に対する関心の高まりもあるため、画質や診断精度を向上させることと、被曝量を低減させるという相反する命題を解決する必要がある。超低線量下のCT画像を用いた、早期肺がん病変の存在診断、および、発見された小型結節の時間軸をふまえた鑑別診断手法、CAD技術等を開発することを最終的な目的とする。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

膵癌等の難治性固形癌において、がん細胞、腫瘍関連線維芽細胞(Cancer Associated Fibroblast: CAF)両者共にその元となる幹細胞が活動のKeyであり、その癌幹細胞／癌間質幹細胞を標的とするがん診断法、治療法の開発を目的にした。今回、骨髄由来 及び 脂肪細胞由来の間葉系幹細胞(BM-MSC, Ad-MSC)という、マウスへの移植がんモデルで、臨床癌に類似した線維組織の増生像を再現する“癌間質の幹細胞候補”を手に入れた。癌幹細胞／癌間質幹細胞を標的する上で不可欠なそれぞれのマーカー(signature)を同定する重要なきっかけを得る事が出来た。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

膵癌は難治性の癌として知られており、早期発見することが重要である。しかしながら、早期も困難であるほか、CTやMRI、超音波検査などで膵癌が疑われても、膵癌では耐糖能異常をきたす特殊性があり、高血糖状態の膵癌患者ではFDG-PET

で疑陽性が生じうるので、FDG-PET検査に至る症例が少ない。そこで、高血糖状態における膵癌検出能の検討を行った。

B. 研究方法

01) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

ADCTでは、対象は肺腫瘍が疑われた患者15例。年齢は37~77歳(中央値:67歳, M:F=11:4)。15例のうち10例は胸壁と、4例は大動脈、1例は心膜と接する腫瘍であった。撮影は、Aquilion ONE(東芝メディカルシステム株式会社)を使用。管電圧は120kVに固定し、管電流は機器に付属している自動露出機能を使用した。0.35秒/1回転で管球を回転させ深呼吸下でDynamic volume scanを行った。撮影時間の振り分けは、5秒:3例, 4秒:6例, 3秒:6例であった。腫瘍と接する臓器の最大接触面でのMPR画像を動画化し、腫瘍の呼吸性移動を視覚的に評価した。線量の比較対象として64列MDCTによる胸部撮影20例の線量平均値を用いた。

DECTでは、対象は128列2管球CT装置にてDEモード(100/140kV)で撮影された治療前の喉頭癌および下咽頭癌72例。手術が施行された30例の病理診断をreference standardとした。3名の放射線診断医により、120kVに相当するweighted-average (WA) images単独とWA imagesとiodine overlay (IO) imagesとの組み合わせ(WA plus IO images)を用いてランダム順に読影し、軟骨浸潤の有無を5段階スケールにて判定した。感度、特異度、正診率をMcNemarテスト、診断一致率をκ係数にて統計学的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施している。患者に対しては説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払っている。

患者データの利用に関しては直接個人を識別できる情報を用いず、解析を行う時は患者の個人情報保護を遵守した状態で研究を行っている。

02) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

1. ^{99m}Tc標識SPECT用低酸素イメージングプローブの開発

既存のニトロイミダゾール化合物とは異なる機序で腫瘍内低酸素領域に留まる^{99m}Tc標識SPECT用低酸素イメージングプローブの開発を進めた。低酸素細胞内の過還元状態で、4-nitrobenzyl基が還元・脱離して、水溶性で負電荷をもつ^{99m}Tc標識化合物として細胞内に留まることを想定して、^{99m}Tc結合リガンドとしてN3SあるいはN2S2を基本骨格とし、それらに4-nitrobenzyl基を導入した候補化合物を複数合成した。そして、それらの低酸素イメージングプローブとしての有用性を検証した。

2. RGD修飾リポソームを利用したMR造影剤の開発

DSPC、コレステロールを主成分とするリポソームを作成し、造影効果のあるフェロキサミンBを内包した。得られたリポソーム表面にc(RGDfK)を結合させ、RGD修飾リポソームを作成した。本リポソームの $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する結合親和性をヒト膵がん細胞(PANC-1)と¹²⁵I-エキスタチンを用いて評価した。

3. 3.0 Tesla人体用MRI装置を用いた小動物MRI撮像技術の開発

3.0 Tesla人体用MRI装置と独自に開発した16チャンネルマルチアレイコイルを用いて、1回のMRIセッションでN1-S1肝癌ラットを4匹同時に撮影した。Periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER)法や前年度に開発した信号強度補正法を利用して、T₂強調画像およびapparent diffusion coefficient (ADC) mapを得た。

4. 肝癌に対するラジオ波焼灼治療の最適化技術の開発

Wister ratにsuper paramagnetic iron oxide (SPIO)を静脈内投与して生体内で肝クッパー細胞をラベルした後、肝臓の一部に対してラジオ波焼灼術を実施した。3.0-9.4 Tesla高磁場装置を用いT₂*強調画像を得て、治療後7日まで、肝の信号回復を追跡した。また摘出肝の鉄沈着とMRI信号の相関を調査した。また放射線照射をラジオ波焼灼術に換えて、同様の検討を行った。

5. 9.4T 高磁場MRIを使った担がん動物モデルのMRS法の開発

9.4 Tesla 超高磁場装置を用い、Sarcoma180 (S180)皮下腫瘍マウスを用い¹H MR spectroscopy (MRS)計測を実施した。Point-resolved spectroscopy (PRESS)にプレパルスとして反転回復パルスを加えたパルスシーケンスを開発し、S180腫瘍内代謝物信号のT₁計測を実施した。また、S180担がんマウスに対し5 fluorouracil (5FU)を腹腔内

投与し腫瘍代謝物の濃度変化について検討した。腫瘍の過塩素酸抽出物をNMR定量した。

(倫理面への配慮)

動物を対象とした実験的研究は、国立がん研究センター動物実験倫理委員会の承認を受けて実施した。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

当センターも含めて8施設による多施設共同研究として実施した。2009年より症例登録を開始し、2013年12月末まで経過観察した。登録時は、年齢、性別、GGOの存在する肺葉と区域、性状、形状、大きさなどを経過表に記録した。その後の経過観察のデータ(高分解能CT上の所見、すなわち、すりガラス様陰影の大きさ、充実成分の有無、充実成分の出現の有無、あるいは、充実成分の増大の有無など)を経過表に記録した。経過観察された症例の高分解能CTは匿名化され事務局に郵送された。

(倫理面への配慮)

個人情報漏洩がないように留意して実施した。

04)がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

対象:2004.2.2-2005.1.31までの期間の総合コース受診者3750名(男性:2053名 平均年齢61.3歳、女性:1697名 平均年齢57.9歳)であり、検診条件として40歳以上で直近1年にがんと診断されて、治療中や経過観察されている方は除外した。検診方法は食道・胃は内視鏡検査、大腸は内視鏡・注腸・大腸CT検査、肺はCT・喀痰細胞診検査、乳房はマンモグラフィ・超音波検査、肝は超音波・ウィルスマーカー検査、胆・腎・脾は超音波検査、膵は超音波・CA19-9検査、前立腺はPSA検査、卵巣はMRI・CA125検査、子宮はMRI・頸部細胞診検査、全身はPET-CT・CEA・血液検査である。検診データは2011.1.31まで収集し、医療機関調査やフォローアップ調査は2012.1.31まで行った。

検討事項:7年間に亘る検診コホートにおいて初回がん発見率、再度検診を含めたがん発見率、他院発見がんを含めたがん罹患率について検討した。また検診受診者の死因の検討を行い、さらに検診発見がんのがん死亡率を初回発見がんと再度検診発見がんや他院発見がんと比較検討した。

(倫理面への配慮)

データの解析に関しては検診受診者の個人情報を消去して用いる。使用するデータに関しては国

立がん研究センターの倫理審査委員会の規定に基づいて行われる。X線を用いる検査のデータ取得に関しては通常のX線被曝内での通常検査を行い、研究のために新たな被曝を追加しない。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

対象は病理組織学的に乳癌と診断され、手術前に術前化学療法(NAC)が施行された症例で、術前化学療法前と2コース後に適切なDW-MRIとMRSが施行された症例である。これらの症例に対して、治療前後での従来からの解析法である腫瘍全体のADCの変化率、新規解析法であるHistogram解析でのArea Under the Curve(AUC)の変化率、また、MRSによるコリンの変化率をNACのresponder群とnon responder群間で比較検討した。

(倫理面への配慮)

各種画像データは日常診療行為の範囲内で得られたものを使用し、包括的同意書を含めた患者からの同意を文書で得た。

06)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

国立がん研究センター中央病院に保存された病理スライドグラスと他院借用標本を次世代バーチャルスライド装置でデータベース化する。また、がん対策情報センター病理診断コンサルテーション推進室に蓄積された標本のうち教育的症例や稀少がん症例もバーチャルスライド化する。これらの症例の一部を利用して病理診断トレーニングソフトを開発する。

(倫理面への配慮)

当院の包括同意を受けた過去の症例を用いている。コンサルテーション症例についてはコンサルテーション依頼主とコンサルタントの承認を再度得ている。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

国立がんセンター、各大学病院、各地方がんセンター、その他の病院との共同や連携のもと、消化管腫瘍、血液腫瘍の各種がんの典型例、がんと間違われやすい例、貴重な例などの画像を登録し、データベース化した。また症例と画像を把握しやすいように、常に検索方法の充実と表示法の改良などバージョンアップをおこなった。

(倫理面への配慮)

倫理面として、画像の表示については、個人の同定ができない画像のみ登録し、またID、撮影年月日などが表示されないように画像処理を行った。なお、患者や一般市民から提供された「癒し憩い画像データベース」登録については、倫理性に合致する内容のみ選択して登録した。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

本研究は、肺がんの診断・治療を高度に支援するコンピュータ支援画像診断・治療システムを開発する。この内容は(A)肺がんCT検診支援システムの実用化、(B)肺がん鑑別診断支援システムの研究開発、(C)肺がん治療前計画支援システムの研究開発である。このために(1)肺がんの大規模3次元CT画像データベースの構築、(2)マルチスライスCT画像による肺がんの病態・その経時変化と診断・治療・病情報の解析・体系化、(3)根拠に基づく定量的かつ論理的な肺がんの高精度コンピュータ支援診断・治療技術の創出、(4)臨床システムの構築、(5)臨床評価・Prospective Study、(6)製品化を実施する。これらによって肺がんの高度な診断・治療技術を臨床現場に提供・普及させて肺がん死の減少とともに治療後のQOLを維持させる。

(倫理面への配慮)

画像データは、個人情報保護法に関わるために関連医療施設の倫理委員会の承認を得て行い、共同研究者である医師にお願いしてインフォームドコンセントを行って頂き、受診者の同意を得たものを使用し、個人の特定が可能な情報をすべて削除する匿名化処理を施したデータのみを対象とする。この画像データの取り扱いには十分注意を払い、外部ネットワークから完全に遮断した研究室内LAN内に研究用装置を設置して運用し、研究室外部への流出を防止する。システムの、運用上のセキュリティ管理は、秘密保持契約を結んだ研究者のみにデータベースへのアクセスを限定して、構築・運用に関する計画、連絡体制を明確にし、対応手順をマニュアル化して利用者教育を定期的実施して緊急時に迅速対応できる連絡体制を確立している。

09)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

秘密分散技術とトークナイゼーションを組み込んだ新しい情報の移送&保存方式でiPad,iPhoneを使ったシミュレーションモデルを用いて高いセキュ

リティで効率の良い遠隔画像診断法を検証する。実装する秘密分散技術は電子割符ソフトウェア、トークナイゼーションは日本セーフネット(株)のトークンサーバを使用する。またマイナンバー対応の電子認証カードとトークン(引換券)を組み合わせ「不正アクセス」&「なりすまし」を同時に防止可能な認証システムを検証する。

膨大な容量の医療情報を個人情報のみトークン(引換券)に置き換えて匿名化し、個人情報は秘密分散技術を使って分散保存してセキュリティを高める。

前記をシミュレーションモデルで検証する(倫理面への配慮)

医療情報のサンプルには、サイバーネット社がホームページで公開している【Realia】DICOMサンプルサイトのCT画像を用いる。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

研究方法は大きく2つのパートに分かれている。1つめのパート(Aパート)はすでにCTなどの画像検査にて粗大な胃癌腹膜播種病変が確認されている症例に対してFLT-PETを施行し、FLT-PETにおける胃癌腹膜播種病変の検出感度を測定する。副次的に胃癌原発巣や転移巣の検出感度も測定する。また、同時にFLT投与による有害反応の発生割合も検討する。

Aパートにより胃癌腹膜播種病変に対する十分な検出感度が確認された場合に、次のパート(Bパート)に移行する。Bパートでは審査腹腔鏡または手術所見にて腹膜転移巣が確認された症例に対してFLT-PETを施行し、FLT-PETの胃腹膜転移巣の検出感度を測定する。Aパート同様に副次的にFLT投与による有害反応の発生割合やFLT-PETによる胃癌原発巣およびリンパ節転移巣などの検出感度を測定する。なお、PET検査ではすべてPET/CTを用いることとする。

目標症例数はAパート20症例、Bパート20症例である。Aパートでの検査感度の80%信頼区間の下限が30%を下回らなければ、Bパートに移行せず、試験を中止する。

(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。本研究で得られた画像データについては、個人情報保護法に則り、被験者に不利益を与えることの無いよう慎重に取り扱うこと、結果公開の際には特定の個人

が特定されないよう十分な配慮を行うことを遵守する。

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について同意をとる。

本研究で得られたPET/CT検査に関するデータは、本研究以外の目的で学会発表等において二次利用される可能性がある。その際には、個人情報保護法に則り、被験者に不利益を与えることの無いよう慎重に取り扱うこと、結果公開の際には特定の個人が特定されないよう十分な配慮を行うことを遵守する。データの二次利用については、同意文書内で個別同意を確認し、同意が得られた症例に限り行うものとする。

11)新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

対象症例は治験で行われた大腸カプセル内視鏡を受けた66例である。質問事項は3項目(①痛み、②恐怖心、③恥ずかしさ)でそれぞれ5段階評価で答えていただき、5点ないし4点を陽性とした。(倫理面への配慮)

(1) 患者の保護

本試験に関する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施した。

(2) 患者への説明と同意

本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、登録前に患者本人から下記の内容について十分に説明し同意を得る。この説明と同意に際しては説明書および同意書(参考資料)を使用し、患者本人の署名と同意日を得る。その際、説明した医師の署名を加える。

本試験の目的および方法

本試験は臨床試験であり一般診療との違いがある本試験のデザインおよび根拠

予期される偶発症、後遺症とその対処法について費用負担と補償;治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、健康障害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準じること。

被験者が試験への参加に同意しない場合でも、不利益を受けないこと

被験者が試験への参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること

被験者のプライバシー保護と人権保護に関する必要な事項

質問の自由

患者の試験参加の利益・不利益

(3) 同意の取得

・本試験への登録に先立ち、本試験への内容などを説明後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認したうえで、患者本人が試験への参加に同意した場合、同意書に患者自身の署名を得ること。
・同意書(2枚綴り)の原本はカルテ内に保存するが、コピー1部を患者本人に渡す。データセンターへの送付は不要。

(4) プライバシーの保護

・登録は患者イニシャル(姓・名)、生年月日(西暦)、カルテ番号を用いて行われる。
・データセンターにおける患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報で参加施設とデータセンターがやりとりすることはない。
・患者個人情報(名前、住所、生年月日、電話番号)は、鍵のかかるキャビネットなどにより厳重に保管される。

(5) プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の人権と安全を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

(6) 各施設のIRB(Institution Review Board)

・本試験の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくはIRB(機関審査委員会:Institution Review Board)で承認されなければならない。

・試験中に本研究実施計画書および患者への説明文書の改訂(試験に参加する患者の安全性に関連するプロトコールの変更)がなされた場合は各施設の倫理審査委員会もしくはIRBで承認されなければならない。

・IRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

・研究事務局から各施設のIRBの承認を確認後、当該施設からの症例登録を受け付ける。

12)呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析装置(BioScout: B&S Analytik, Dortmund, Germany)に接続したマウスピースを介して自然に呼吸することで得られる呼気ガス10mlを分析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、その実施計画書および患者への説明同意文書が国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認を受けている。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

(1)当院において、実際にCT検診を企画立案し実施する。CT検診が開始された1993年当時には、シングルヘリカルCT、10mm collimation、実効スライス厚13mm程度の、低分解能CTであったが、最先端の装置を用い、1mmスライス厚の高空間分解能と、逐次近似再構成法によるノイズ低減を図り、超低線量(1mSv以下)での検診実施を可能とし、昨年秋より開始した。

(2)「東京から肺がんをなくす会」は、当初は胸部X線写真と喀痰細胞診による検診であったが、1993年から低線量CT検診を世界で初めて導入し、現在まで検診を実施してきた。20年間にわたるCT検診の結果を集計し、その成績を分析する。

(倫理面への配慮)すべての検診は、文書によるインフォームド・コンセントを取得して行っている。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

1. 癌から採取したCAFはすでに不活性であり、がん細胞と混合してもcross talkしない。今回、過去のCAF研究と異なり、活性を保っていると思われる骨髓由来及び脂肪細胞由来の間葉系幹細胞(BM-MSC, Ad-MSC)をがん細胞と混合培養し、癌間質幹細胞として働かかを検証した。

2. 癌幹細胞の候補マーカーとしてCD44v9陽性細胞を選択し、肺がん患者におけるCD44v9の陽性率が予後と相関するか否かを検証する。

(倫理面への配慮)

動物実験においては、文部科学省研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省告示第七十一号)にのっとり、筑波大学動物実験取扱規程に従い施行した。

平行して行っているヒト患者から採取した腫瘍組織をマウスに移植するtumorgraftを作製する研究、においては、患者個人の同意を得る。個人情報管理者の元で匿名化を行った。また、筑波大学倫理審査委員会に申請し承認を得た。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

日本医科大学健診医療センターにおけるFDG-PET検査を行った膵癌患者について、2年間で追

跡できた40症例を対照群として膵炎8例と血糖値とSUVmaxと膵臓癌診断能の関連を検討した。さらに、血糖値(126mg/dl)で2群にわけ、高血糖群と正常血糖群における血糖値や腫瘍径、腫瘍のSUVmaxの比較など、検討を行った。

(倫理面への配慮)

医の倫理に関するヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、日本医科大学付属病院の指針に基づき、被検者の人権・尊厳と安全性の確保、並びに個人情報保護に関し、十分に配慮し行った。

C. 研究結果

01)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

320列ADCTでは撮影時間ごとの線量平均値(CTDI vol.)は、5秒: 197.1 mGy、4秒: 154.7 mGy、3秒: 132.2mGyであった。64列MDCTによる20例の線量平均値は、38.6 mGyであった。各撮影時間毎の視覚的評価において、3秒間の撮影でも腫瘍の呼吸性移動が評価可能であった。

DECTでは、全ての喉頭軟骨(n=108)に対するWA plus+IO imagesの感度、特異度、正診率は、86% (12/14), 96% (90/94), 94% (102/108)であった。WA plus IO imagesは、WA images単独に比べ特異度と正診率が有意に高く(特異度;96% vs. 86%, 正診率:94% vs. 86%, P<.005)、特に甲状軟骨(n=30)に対して顕著であった(特異度:96% vs. 70%, 正診率:93% vs. 73%, P=.03)。感度には有意差は認められなかった。WA plus IO imagesでは、甲状軟骨と輪状軟骨において診断一致率の改善が認められた(甲状軟骨:kappa 0.68-0.72 vs. 0.29-0.56, 輪状軟骨:0.64-0.79 vs. 0.20-0.64)。

02)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

1. ^{99m}Tc標識SPECT用低酸素イメージングプローブの開発

12種の^{99m}Tc標識候補化合物を合成した。いずれも高い放射化学純度を得た。このうちの10種は血清とのインキュベーションで少なくとも1時間は安定であった。細胞取込実験において、低酸素条件下の細胞へのプローブの取込は正常状態の細胞より有意に高いことが明らかとなった。これらのプローブを担がん動物に投与し、投与3時間後で、腫

瘍集積率が投与量の約1-2%/g、腫瘍/血液比2-3、腫瘍/筋肉比15-20程度の良好な成績を示すプローブを得ることが出来た(特許出願中)。これらの^{99m}Tc標識プローブを用いた*in vivo* SPECTによって、腫瘍が明瞭に描画された。腫瘍を摘出してオートラジオグラフィと低酸素マーカーであるピモニダゾール免疫染色を行った結果、両者の分布はよく一致していた。

2. RGD修飾リポソームを利用したMR造影剤の開発

作成したリポソームの粒子径は約100nmであり、封入された鉄含有量はリン脂質1μmol当たり約15μgであった。RGDペプチド修飾の有無による粒子径及び鉄封入量の違いは認められなかった。また、結合親和性を評価した結果、RGD修飾リポソームは¹²⁵I-エキスタチンのPANC-1への結合を容量依存的に阻害した。一方、未修飾リポソームは¹²⁵I-エキスタチンの結合を阻害しなかった。

3. 3.0 Tesla人体用MRI装置を用いた小動物MRI撮像技術の開発

1回のMRIセッションは麻酔導入から撮影終了まで39-50分(1匹当たり10-13分)を要し、1匹ずつ撮影する従来法と比べ4分の1未満の時間で検査を完了した。PROPELLER法により多数動物の、同調しない呼吸運動や血管拍動によるアーチファクトを軽減した画像が得られた。MRI上で計測した肝癌体積は0.04-1.81 cm³と摘出標本上の体積と高く相関した。また、肝癌のADC値は $1.57 \pm 0.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ と従来の報告と同等であった。

4. 肝癌に対するラジオ波焼灼治療の最適化技術の開発

ラジオ波焼灼した肝領域は、焼灼していない肝領域と比較して、これまで検討してきた放射線照射領域と同様にT₂*強調画像において信号回復が遅延した。また、摘出した肝組織を用いた検討で、焼灼域の肝組織にはSPIO由来の鉄沈着が確認された。このため、ラジオ波焼灼域のT₂*強調画像における信号回復遅延は、SPIO由来の鉄が放射線照射肝葉に沈着したためと考えられた。

5. 9.4T 高磁場MRIを使った担がん動物モデルのMRS法の開発

得られたMRSにおいて、0.9-2.8 ppmに共鳴する5本の広幅ピークは、T₁がコリン、タウリン、グリシンといった低分子量代謝物ピークの平均T₁(1597-2650 ms)に比して短く、0.9 ppmでは $921 \pm 152 \text{ ms}$ 、1.3 ppmでは $1064 \pm 354 \text{ ms}$ であった。これらのピークは腫瘍内脂肪によるものと考えられた。S180腫瘍の代謝物は、5FU投与後にタウリンとグリシ

ンが低下傾向にあった。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

症例登録は820例、GGO結節数は1200例である。平成25年度としては、画像中央診断委員会では、54例のすりガラス様陰影の経過観察CTを時系列に表示し変化の有無を中央診断した。また、すりガラス様陰影を経過観察した後に増大したため手術された症例39例の病理標本を病理中央診断委員会にて中央診断した。2013年12月末までに、それぞれの経過表を事務局に集め、現在、集計中である。

04)がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

・7年間での検診発見がんは初回検診で5.3% (199 / 3750)、確定診断が一年を越した場合を含めれば 6.4% (241 / 3750)、更に再度検診発見がんを含めた場合は9.5%(355 / 3750)、他施設発見がん59例を含めたがん罹患率は11.0% (414 / 3750)であった。

・初回検診と再度検診を合計した検診発見がん355名の内訳は胃がん 68名、前立腺がん 64名、大腸がん 64名、肺がん 53名、乳がん 35名、甲状腺がん 21名、食道がん 11名、腎がん 9名、膵がん 8名、子宮がん 5名、その他 17名であった。

・他施設発見がん59名の内訳は胃がん 11名、乳がん 7名、前立腺がん5名、膀胱がん 5名、悪性リンパ腫 4名、食道がん 3名、膵管がん 3名、肝臓がん 3名、大腸がん 2名、肺がん 2名、甲状腺がん 2名、子宮がん 2名、その他 10名であった。

・7年間での罹患率の高いがん腫は前立腺がん 3.36%、乳がん 2.47%、胃がん 1.84%、大腸がん 1.76%、肺がん 1.47%であった。

・7年間での検診受診者の死亡は59名であり、その内訳はがん死 25名、がん以外の病死 15名(心不全 7名、呼吸不全 5名、脳血管障害 2名、腎不全 1名)、不明 19名であった。

・7年間での初回検診発見がんのがん死は9名(肺がん4名、胃がん2名、食道がん1名、膵管がん1名、その他1名)で、がん死亡率は3.7% (9 / 241)であった。再度検診発見がんのがん死は2名(卵巣がん1名、胆嚢がん1名)で、そのがん死亡率は1.7% (2 / 116)であった。他院発見がんのがん死は14名(膵管がん3名、悪性リンパ腫3名、肝臓がん3名、肺がん1名、胃がん1名、食道がん 1名、前立腺がん 1名、その他 1名)で、そのがん死亡率は 23.7

% (14 / 59)であった。

・初回検診発見がんのがん死亡率は3.7%であったが、前立腺がん、乳がん、大腸がん、甲状腺がん、子宮がん、腎がんでのがん死は認められなかった。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

対象は21例で、術後病理にて判定されたresponder群は7例、non responder群は14例であった。両群間でADCの変化率に有意差は無かったが(p=0.37)、Histogram解析ではp=0.0002、MRSではp=0.0008と有意差を認めた。

06)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

当院のスライドグラスと他院借用標本を10万枚以上取り込みデータベース(DB)化した。これにより、既往標本や他院標本を参照することが日常的に可能になった。DB化したVSを一般的なパソコンのViewerで観察することを可能にしたので、DB画像を教育研修に用いることが可能となった。「肺腺癌新分類の病理診断:トレーニングソフト」と「胃癌HER2検査:診断トレーニングソフト生検編」を開発し、国立がん研究センターがん対策情報センターがん診療画像リファレンスデータベースのホームページ上での公開を開始した。また、病理コンサルテーションの一部もVSと静止画を用いて公開した。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

1. 消化管医用画像データベース

今年度は研究の最終年度にあたり、我が国で開発された消化管の二重造影法が診断学に果たした意義とその歴史を明らかにする目的で、「二重造影法の意義」、「画像による形態学」、「比較診断学」のテーマにて、104画像を登録した。国立がんセンター並びにその他の病院との連携と協力により、種々の消化管腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、及び腫瘍と間違われやすい疾患や病変を集めたこれまでの発信は816症例、12,246画像となった。これらは、日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語で発信した。

2. 血液腫瘍画像データベース

血液腫瘍の典型例、非典型例、稀な例を含め、今年度は20症例、174画像を登録発信し、これまで総計225症例、1,755画像となり、日本語と英語で

発信した。

3. 癒し憩い画像データベース

今年度は、静止画19,300枚、動画936本を登録し、累計の静止画206,949枚、動画7,932本を発信公開した。1日に平均約1.1万画像へのアクセスがあった。また、これまで医療従事者、がん患者、教育現場、マスメディアから賛同頂き、これらの画像は、市民公開講座やがん患者勉強会等で使用された。一方、これまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、275本追加更新し、フォトフレーム上での公開を行う態勢を整えた。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

(1)肺がんの大規模3次元CT画像データベースの構築

医療施設ネットワークを介して医用画像データベースから画像データを転送して研究開発用データベースを構築する技術は、これまでに開発している。これは、個人情報保護のための匿名化を行うもので、8つの医療施設で運用している。現在、胸部低線量CT画像、拡大CT画像、経過画像及び診断結果と併せてデータ検索可能である。

(2)マルチスライスCT画像による肺がんの病態・その経時変化と診断・治療・病理情報の解析・体系化

高分解能3次元CT画像を用いた骨、気管・葉気管支・区域気管支、肺動静脈、肺葉・肺区域、心臓、縦隔、横隔膜などの胸部臓器抽出法の開発を進め、高精度臓器セグメンテーションをする手法を開発した。今年度は、高分解能3次元CT画像から胸腹部の異常部位を検出するための高精度臓器セグメンテーション法として、健常者の肺構造と比べて変動のある臓器構造の解析法を開発した。正常例40症例、異常例40症例に適用した抽出精度は、それぞれ91.2%、89.7%の性能を示し、肺構造の微妙な変化の解析法として期待できる結果を得た。椎体骨折や脊椎側弯症の症例を含め自動で骨粗鬆症を検出する手法を開発した。これは脊椎から椎体モデルを用いて椎体を抽出し、椎体の高さや海綿骨の骨密度を用いて骨折や骨密度の減少を評価するものである。椎体骨折や脊椎側弯症を含む526症例とDXAの診断結果がついた正常8症例に適用した結果、感度99.24%、特異度98.39%と高い性能が得られた。全身DXAの骨密度との比較を行った結果から相関係数の二乗値が0.8288と高い相関が得られ、骨粗鬆症を提示する手法として期待できる結果を得た。

これらの解析機能は臨床システムのプロトタイプ
の機能として実装を行っている。

(3) 根拠に基づく定量的かつ論理的な肺がんの高
精度コンピュータ支援診断・治療技術の創出

(3-1) 経時3次元CT画像データベースの解析か
ら得た定量的な臓器正常構造・肺がんの病態を体
系的に記述する機能

肺の区域解剖に基づいた病変の発生位置、内
部構造、辺縁性状、周囲既存構造の形態特徴、
経時変化特徴によって病変を体系的に分類し、臨
床・病理診断結果や再発・死因の予後データとの
関連について統計的に調査する手法の開発を進
めた。肺がん症例を対象に肺結節の濃度情報に注
目し、肺結節内のCT値ヒストグラムを用いて5つ
のタイプ(α , β , γ , δ , ϵ)に定量的に分類する肺結節
モデルを開発した。今年度は、臨床病期IA非小細
胞肺がん450症例を用いて提案の分類法の有効
性を次の観点から検証した。肺がん予後との
関連: 予後との関連を臨床情報(年齢, 性別,
喫煙歴), 画像情報(肺がんの体積, 5タイプ
分類, 棘形成(スピキュラ), 胸膜接触, 血管・気
管支関与の有無), 病理情報(病理病期分類, リ
ンパ管侵襲や血管浸潤の有無, 組織型)を共変
量とした多変量Cox比例ハザードモデルを用い
て分析した。5タイプ分類, 病期分類, リンパ管
侵襲が有意でかつ独立した予後因子として認
められ, 無再発生存曲線はタイプ別に明らかな
差異を示す結果を得た。

(3-2) 経時3次元CT画像を用いた肺がんの兆候
を示す異常部位を検出する機能の開発限局
陰影を呈する肺がん、線維化構造の異常を表す
非限局陰影、肺気腫疑いの強いCT値の低い領域
を呈する領域(Low Attenuation Volume :LAV)
や胸水・胸膜病変などの兆候を示す異常部位を
経時高分解能3次元CT画像から検出する手法
を開発した。

(4) 臨床システムの構築

国立がん研究センターの協力を得て並行して
開発を進め、CADeプロトタイプシステムとして
実装している。これらの機能は現在、国立がん
研究センターで臨床評価を実施して専門医の
評価によって改良を重ね、現在安定したシス
テムとして稼働している。

(5) 臨床評価・Prospective Study

肺がんCADeプロトタイプシステムを開発し、
限局性陰影・非限局性陰影・胸水などの多様
な早期肺がんの検出を可能にしている。低線
量CT画像テストデータに適用した性能検証結
果、

限局性陰影に関して検出精度99.3%(5mm以
上の陰影)、拾いすぎ個数は1症例当たり5.61個
という高い検出能を達成し、競合品に対して優
れた性能を示している。このシステムを国立がん
研究センター・東京予防医学協会において2,0
00症例の前向き研究(Prospective study)を実
施して改良している。

09)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診 断を行うための技術開発に関する研究

今年度の研究結果詳細を以下に記す。

1) ①院内PACSにデータ管理システムFORZ(エク
セルクリエイツ(株)開発)とTV会議機能を備えた
遠隔画像読影システムにViewSend RAD(View
Send ICT(株)開発提供)からなる実験シミュレ
ーションモデルを佐藤研究室に構築した。

②実験シミュレーションモデルとSecure Cube / Se
cret Share(NRIセキュアテクノロジーズ(株)開
発提供)間のデータ転送速度は2-3MB/sを確認。

③本校とインターネット経由で秘密分散型クラウド
コンピューティングシステムSecure Cube / Secret
Share と接続した検証実験ではデータ転送速度は
0.8MB/秒を検証した。維持費(価格)は約700万円
(1TB/年)。

2) 臨床実験の実施を目標に、JIPDEC-eRAP、日
本ユニシス(株)と厚労省他の外部資金獲得を構
想中。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有 用性に関する研究

平成24年度に前述の研究計画が国立がん研究
センター倫理審査委員会で承認され、まずAパー
トの研究を実施し、平成25年12月18日に目標の20
症例に達した。1症例が不適格症例で、19例が適
格症例であった。不適格症例は胃癌と考えられて
いた腫瘍が病理検索の結果悪性リンパ腫と判明し
たものである。適格症例中検査陽性割合:14/19、
検査感度点推定値:74%(80%信頼区間:59-84
%)の結果を得た。

11)新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の 有用性に関する研究

①痛み:1:全くなかった(n=58, 88%)、2:ほとんどな
かった(n=7, 11%)、3:同程度(n=0, 0%)、4:多少あ
った(n=1, 1%)、5:かなりあった(n=0, 0%)、よって4
あるいは5と回答した率は1%(n=1)であった。

②恐怖心:1:全くなかった(n=33, 50%)、2:ほとんど
なかった(n=22, 33%)、3:同程度(n=4, 6%)、4:多

少あった(n=7, 11%)、5:かなりあった(n=0, 0%)、よって4あるいは5と回答した率は11%(n=7)であった。
③恥ずかしさ1:全くなかった(n=51, 77%)、2:ほとんどなかった(n=12, 18%)、3:同程度(n=0, 0%)、4:多少あった(n=2, 3%)、5:かなりあった(n=1, 2%)、よって4あるいは5と回答した率は5%(n=3)であった。

12)呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

本研究は平成24年11月19日に国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を受けたため、12月より順次研究を開始している。現在国立がん研究センター中央病院で臨床的に肺がんが疑われ、気管支鏡検査もしくは胸腔鏡を施行する症例において症例集積を行った。約500例の登録をおこなった。順次解析中である。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

(1)2013年9月から2014年3月まで、50被験者のCT検診を実施し、肺がん2名(IIA期 中分化腺癌、IB期 高分化腺癌)と、咽頭がん1名を発見した。
(2) CT導入前ののべ26,338例中、発見肺癌数は43例(対10万人比163)、18例(41%)がIA期までであったのに対し、CT導入後は、のべ27,173例中、108人(110病変)の肺癌を発見し(対10万人比397)、83病変(75%)がIA期までであった。CT導入前後での5年生存率は、全生存ではそれぞれ49%/73%(logrankp=0.0017)であった。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

1. 臨床肺がんの特徴である“がん細胞胞巣を線維組織が取り囲む”という組織像の再現を癌—間質cross talkの再現と定義した。癌から採取したCAFはこの像を再現出来なかったが、今回、BM-MS C, Ad-MS Cはがん細胞と共培養する事によって極めて臨床癌に類似した組織像を再現した。
2. ヒト肺癌組織においてCD44等の幹細胞マーカーが高率に発現し、がんの悪性化に関与していることを明らかにした。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

$SUV_{glu} = SUV_{max} \times \text{血糖値} / 100$ と補正し、危険率1%未満で膵癌と炎症を診断出来た。また、SUV値cut off value 3.00で膵癌の診断の正診率の有意な向上が得られた。高血糖群と正常血糖群では、

SUV_{max}、SUV_{glu}共に2群に差はなかった。腫瘍径は、径が大きくなる程SUV_{max}、SUV_{glu}が増大し、正常血糖群よりも高血糖群において有意差があった。1年間で検討出来た27症例のFDG-PETが行われた膵癌患者のうち、正常血糖群では2/17で、高血糖群では3/10で集積が見られなかった。

D. 考察

01)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

320列ADCTで取得できる移動解析能の優れた画像是動画と同等の画像が供給され、呼吸性に移動する領域では腫瘍と膜を含む周囲臓器との癒着以上の浸潤を抽出できる可能性が示唆された。移動解析能と被ばくはトレードオフの関係にあり、解析可能で最小の被ばくの撮影条件を同定できたことで、今後、移動解析を目的としたADCTの撮影方法の指診になると考えられる。また、放射線治療を目的としたADCTの治療計画にも参考になる情報を提供できる。
喉頭軟骨浸潤を伴う喉頭癌や下咽頭癌は、一般的に放射線治療の感受性が低く、局所再発や放射線治療後軟骨壊死の危険性が高いことから、原則として喉頭の機能温存を目指した治療法の適応から外れる。機能温存療法が試みられているが、明らかな軟骨浸潤を伴う進行例では依然として喉頭全摘術が行われている。画像診断で軟骨浸潤を過大評価し、不必要な喉頭全摘術が行われなためにも、DECTを用いた喉頭軟骨浸潤の診断能の向上は、臨床的意義が大きい。

02)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

1. ^{99m}Tc標識SPECT用低酸素イメージングプローブの開発

本研究で新規に開発した^{99m}Tc標識プローブは、現在臨床研究が進んでいるPET低酸素イメージング剤と同等もしくはそれ以上の成績を示し、新しい低酸素SPECTプローブとして期待される。ただし、SPECT検査は汎用性は高いものの、PET検査と比較して感度が劣り、画質の低下を招きやすい。今後は*in vivo*イメージングで実地診療に耐えうる画質のシンチグラムを得るため、さらなる改良を加える必要がある。

2. RGD修飾リボソームを利用したMR造影剤の開発

MR増感効果のあるフェリオキサミンBを内包した

RGD修飾リポソームの作成に成功した。また、RGD修飾リポソームでのみ¹²⁵I-エキスタチンのPANC-1への結合を阻害したことから、RGDペプチドを修飾することにより、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対する結合親和性を付与することができた。今後、MR造影剤としての実用性について、検討を進めて行く予定である。

3. 3.0 Tesla人体用MRI装置を用いた小動物MRI撮像技術の開発

PROPELLER法により、多数匹の肝癌ラットに対するT₂強調画像やADC mapを、アーチファクトを低減しながら得ることができた。さらに、腫瘍体積やADC値といった腫瘍に対する治療効果判定に有用なイメージングマーカーの計測も可能となった。本法により、肝がんに対する前臨床画像診断研究が効率よく実施できると考えられた。

4. 肝癌に対するラジオ波焼灼治療の最適化技術の開発

肝信号回復は焼灼域の描出に対する新しい診断マーカーとなり得る。非腫瘍部の肝組織に存在するクッパー細胞をSPIOを使ってラベルした後に、肝癌に対してラジオ波焼灼を行うことで、焼灼マージンの正確な描出が可能となり、肝癌の再発リスク判定に役立つ可能性がある。

5. 9.4T 高磁場MRIを使った担がん動物モデルのMRS法の開発

マウス実験腫瘍のMRS計測において、T₁の短い脂肪ピークとT₁が長い低分子量代謝物ピークが混在するため、T₁値の違いを利用した反転回復法を、MRS計測と組み合わせることにより、両者を分離して計測できた。

タウリンは、腫瘍細胞の浸透圧調整に関与し、グリシンはヌクレオチド産生能を反映するとされる。生体内において、T₁の長い低分子量代謝物であるタウリンやグリシンを選択的に観測できれば、5FU等の抗癌剤治療に対するレスポンスマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

CT画像上でのすりガラス様陰影は、内部に血管や気管支壁の辺縁が認める濃度領域と定義されているが、実際の診断は読影者の主観的な判断に左右されることが避けられない。すりガラス成分や充実成分の測定も、その再現性に問題があることが少なくない。

04)がん検診における各種検査法別によるがん発

見能に関する研究

2人に1人ががんに罹患するとされているが、高精度のがん検診コホートによる7年間の結果から、検診がん発見率やがん罹患率について報告した。今回の検討により、60歳前後の世代の7年間でのがん発見率は9.5%であり、がん罹患率は11.0%であった。がん罹患率の高いがん腫は前立腺がん 3.36%、乳がん 2.27%、胃がん 1.84%、大腸がん 1.76%、肺がん 1.47%であった。一方、がん検診とがん死亡の関連において再度検診発見がんのがん死亡率 1.7% (2/116)は初回検診発見がんのがん死亡率 3.7% (9/241)や他院発見がんのがん死亡率 23.7% (14/59)よりも明らかに低頻度であり、がん死を減らすには診断精度の高い機器を用いた再度検診受診が極めて重要であった。また他施設発見がんの死亡率が高い理由として初回検診からがんと診断されるまでの間隔が長かったことや、初回検診でがんの存在を疑う所見がなかったためその後の検診行われなかったためと推察された。一方、前立腺がんや乳がんは罹患率が高いにも関わらず、がん死が認められなかったのはがん検診による早期発見や治療法の進歩によるものと推察された。今回の検討によりがん死亡を減らすには初回検診のみならず再度検診が極めて重要であることが明らかとなった。今後は診断精度の高い機器を用いた任意型がん検診においても、再度検診の受診率を向上させる意義は極めて高い。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

本研究の結果からDW-MRIのデータをHistogram解析することでMRSと同様にresponder群とnon responder群をと層別化することが可能と推察される。ADC値をそのまま利用するのではなく、Histogram化し腫瘍部分を抽出・定量化することにより、精密な解析が可能であったと推察される。AUCを計算する範囲を閾値として設定することで、客観性を担保した上で腫瘍部分を抽出することができる。従来のADCの解析では悪性度の低い部分も含めて解析していたが、Histogram解析では精確に悪性度の高い部分を解析することが可能であり、その結果MRSと同程度の精度層別化が可能であったと推察される。

06)病学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

日常病理診断を前向きにVSで診断するには至

っていないが、近い将来、ガラスフリーによる病理診断時代到来を見据えた土壌ができたと考えている。診断トレーニングソフトはインターネット上で容易にアクセスでき、がん病理診断の標準化・均てん化に寄与する研究であると思われる。コンサルテーション例の公開はバーチャルスライドにコンサルタントの意見を添付したものであり、全国のがん病理診断能の底上げにつながると考えている。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がん対策基本法に基づき、“がんの均てん化”は国および都道府県のがん診療連携拠点病院が行うべき事業として認定されている。これまで、がんに対する文字情報の構築は進んでいるが、がんの画像情報や画像データベースの構築は不十分である。そこで九州がんセンターでは国立がんセンター、九州大学などと共同して、症例を集め「消化管腫瘍画像データベース」を構築し、これまで816症例、12,246画像(X線-3,517、内視鏡-2,976、超音波-184、CT-317、MRI-78、切除標本-1,990、病理組織像-2271、その他画像-913)をインターネット上で多言語にて発信してきた。また「血液腫瘍画像データベース」についても症例を増やし、これまで累計が225症例、1,755画像となり、日本語と英語で発信した。一方、患者やその家族や医療関係者のQOLの向上と精神腫瘍学への貢献のため、「癒し憩い画像データベース」を構築し充実をはかった。これまで静止画206,949枚、動画7,932本をインターネット上で公開した。またコラージュ画像、短文を入れた平均7分のテーマ作品275個を制作し、フォトフレームにての提供を開始した。その効用について、民間テレビの特集「末期がんのケア」で報道され注目を浴びた。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

本研究は、肺がん死を減少させるために、肺がんの高度な画像診断・治療支援システムを開発して実用化を行う。これは低線量CT画像の肺がん検出支援システム(CADe)、拡大CT画像の肺がん診断支援システム(CADx)と高性能治療前計画アルゴリズムを開発し、臨床展開して実用化を目指すものである。本年度は肺がんCADeプロトタイプシステムを完成し、限局性陰影・非限局性陰影・胸水などの多様な早期肺がんの検出を可能にした。低線量CT画像テストデータ80症例に適用した性能検証結果、限局性陰影に関して検出

精度99.3%(5mm以上の陰影)、拾いすぎ個数は1症例当たり5.61個という高い検出能を達成した。このシステムを国立がん研究センター・東京予防医学協会で行った前向き研究(Prospective study)を実施して改良している。本研究で開発した肺がんCADeシステムは、国立がん研究センター等の複数施設で薬事申請を目指した本格的な臨床評価の段階にきている。

09)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

病院間医療連携、地域医療連携で発生する膨大な容量の医療情報データで重要な個人情報をトークンに置き換えて匿名化し、重要な個人情報は新しい秘密分散法を使って保存するシステムを提案し、本システムを検証した。この結果から膨大な医療情報をトークンと秘密分散技術を使って高いセキュリティを保ちながら、高速読影機能&情報処理能力を備えたセキュアな遠隔画像読影システムの実用化が期待できる。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

CTなどの画像検査で確認された粗大な胃癌腹膜播種病変に対するFLT-PETの検出感度は74%(80%信頼区間:59-84%)となり、検査感度の80%信頼区間の下限が30%を下回らないというAパートの目標を達成したので、今後Bパートに移行する予定である。

11)新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

大腸カプセル内視鏡の受容性は十分にあると考えられた。2次検診(精密検診)でどうしても大腸内視鏡検査を受けたくないような症例については代替検査として大腸カプセル内視鏡を推奨することは可能と言えるであろう。この大腸カプセルにより本邦の2次検診未受診者の数を減少させることが出来るであろう。

12)呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析では被検者者普通に呼吸をするだけで呼気中の揮発性物質が得られており、非侵襲的検査である。現在解析中であるため解析結果後になるが、当院での多数の呼吸器病患者の臨床情報との解析を行うことで、呼気ガス分析は呼吸器病における新たな診断法になりうると考えられる。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

超低線量での肺がんCT検診を実施できた。医療による放射線被曝に対する懸念が問題提起されている昨今、今後、検診のみならず、一般臨床まで普及されるべき技術と思われる。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

1. マウスへの移植がんモデルで、臨床癌に類似した線維組織の増生像を人工的に再現出来た事は世界で初めてに近い画期的な成果と言える。この事は、BM-MSC、Ad-MSCという癌細胞とクロストークする能力を保った“癌間質の幹細胞候補”を手に入れた事を強く示唆する。
2. CD44v9等の膵癌幹細胞マーカーを標的とする新しい分子標的診断法に繋がる可能性が示唆できた。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

SUVmaxの血糖値による補正により、膵癌と膵炎の鑑別能が上昇することが分かり、高血糖患者での膵癌の発見率の向上に貢献すると考えられた。腫瘍径の検討では、サイズが大きい時は高血糖患者の法がSUVmaxが増大し、診断能には問題ないと考えられる一方で、腫瘍径が小さい時には診断困難になると考えられた。さらに、血糖値にかかわらず、FDGの取り込みのない膵癌も存在しており、症例数が少ないので解析困難であるが、血糖の影響よりも組織学的影響が大きいと考えられた。

E. 結論

01)診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

320列ADCTは、腫瘍の呼吸性移動を評価することが可能であり、局所浸潤の評価に利用出来る可能性が示唆された。

DECTは喉頭癌と下咽頭癌の軟骨浸潤診断に有用である可能性が示唆された。

02)代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

核医学検査およびMRI/MRS検査によりがんの特徴的性状の画像化に関する基礎的検討を行い、多くの成果を得た。臨床応用が期待できる成果に

ついては、早期の臨床試験の開始を目指して、研究を継続する予定である。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

肺野限局性すりガラス様陰影を前向きに経過観察した症例を集積し、現在、経過表の集計が進行中である。肺野限局性すりガラス様陰影をより定量的に解析できるソフトウェアの解析が望まれる。

04)がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

診断精度の高い機器を用いた7年間に亘るがん検診コホートの結果、検診がん発見率は9.5%、がん罹患率は11.0%であった。検診発見がんの死亡率は再度検診群が最も低く1.7%で、初回検診群の3.7%や他院発見がん群の23.7%よりも明らかに低値であり、検診発見がんの死亡率低下には再度検診の受診率を向上させることが極めて重要であると結論された。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

今回の研究でMRIによる乳癌の術前化学療法早期効果判定にDW-MRIのHistogram解析が有用である可能性が示唆された。今後はADCの閾値や計測するb factorなどの最適化をはかるとともに、多施設での前向き研究を施行することが重要であろう。

06)病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

次世代バーチャルスライド装置を用いた病理スライドグラスのデータベース化は日常病理診断業務に有用である、バーチャルスライド化された病理画像やそれを用いた診断トレーニングソフトのインターネット上の公開は一般病理医の診断の向上と均てん化に貢献できる。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がんの画像診断における“均てん化”を促進するため、消化管と血液腫瘍の画像データベースの構築、内容の充実化、検索機能の強化を行った。多言語でインターネット上に公開しているため、国内外の医療関係者とくに医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓

発用などに活用できる体制が一層、充実した。一方、精神腫瘍学の一翼を担うために患者や家族のQOLの改善を目指して、「癒し憩い画像データベース」を構築し、インターネット上で公開した。1日に約1.1万件のアクセスがあった。また、これまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、275本追加更新し、フォトフレーム上での公開を試行し好評を得たので、今後も、他施設への展開を図り続ける。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

本研究は、肺がんの診断・治療を高度に支援するコンピュータ支援画像診断・治療システムを開発する。この内容は(A)肺がんCT検診支援システムの実用化、(B)肺がん鑑別診断支援システムの研究開発、(C)肺がん治療前計画支援システムの研究開発である。本年度は(1)肺がんの大規模3次元CT画像データベースの構築、(2)マルチスライスCT画像による肺がんの病態・その経時変化と診断・治療・病事情報の解析・体系化、(3)根拠に基づく定量的かつ論理的な肺がんの高精度コンピュータ支援診断・治療技術の創出、(4)臨床システムの構築、(5)臨床評価・Prospective Studyを進め、薬事申請を念頭にしたシステム実用化に向けた成果を得た。

09)高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

本研究結果は、医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術とトークン技術を遠隔画像読影システムに応用して高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みの実現が可能であることを示した。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

途中経過ではあるが、胃癌腹膜播種症例に対するFLT-PETの有用性が期待される。

11)新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

大腸カプセル内視鏡の受容性は十分にある。

12)呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析は非侵襲的検査であり、様々な呼吸器病の臨床情報と呼気ガス結果をあわせること

でその有用性が検討される。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

低線量肺がんCT検診は、より早期に肺癌を発見可能となり、発見肺癌の生存率も良好であったが、必ずしもIA期で発見されるとは限らなかった。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

マウスへの移植がんモデルで、臨床癌に類似した線維組織の増生像を再現出来た。がん細胞、CAF両者共にその元となる幹細胞が活動のKeyであり、その癌幹細胞/癌間質幹細胞の候補細胞を絞り込んだモデルの構築に成功した。今後、このモデルを使って膵癌に特徴的な癌細胞—間質細胞 cross talkの分子メカニズムを解明していく。その過程で、癌幹細胞、BM-MSK, Ad-MSK及びCAFに特徴的な分子マーカー(signature)を同定する事によって、癌幹細胞/癌間質幹細胞を標的とするがん診断法、治療法の開発につなげる。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

膵癌では耐糖能異常をきたす特殊性があるため、CTやMRI、超音波検査などで膵癌が疑われても、FDG-PET検査にいたる症例が少ないと思われる。ただし、高血糖群でもTS1の症例があり、健診FDG-PET検査でも病変検出として一定の役割を担うと考えられるが、症例数を増やし、さらに検討を進めていきたい。CA19-9は糖鎖であるフコースの修飾により合成される。このフコースを表面に結合したリポソームに抗癌剤を搭載し、CA19-9産生細胞に薬剤を送達する、動物実験が報告されており、これをPET検査に応用できないか、検討中である。

F. 健康危険情報

すべての研究において健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ahmed S, Maklad, M.Matsuhiro, H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, M.Satake, N.Moriyama, T.Utsunomiya, M.Shimada.: Blood vessel-based liver segmentation using the portal phase of an abdominal CT dataset. *Medical Physics* 40(11): 113501-1-17, 2013.
2. M.Ikeda, T.Okusaka, J.Furuse, S.Mitsunaga, H.Ueno, H.Yamaura, Y.Inaba, Y.Takeuchi, M.Satake, Y.Arai. A multi-institutional phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 72: 463-470, 2013.
3. M.Ikeda, S.Mitsunaga, S.Shimizu, I.Ohno, H.Takahashi, H.Okuyama, A.Kuwahara, S.Kondo, C.Morizane, H.Ueno, M.Satake, Y.Arai, T.Okusaka. Efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-013-0853-7: 1-7, 2013.
4. H.Kunoo, H.Onaya, S.Fujii, H.Ojiri, K.Otanie, M.Satake. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer:CT, MR imaging and dual-energy CT. *European Journal of Radiology* 83: e23-e35, 2014.
5. Y Akashi, T Oda, Y Ohara, R Miyamoto, T Kurokawa, S Hashimoto, T Enomoto, K Yamada, M Satake and N Ohkohchi. Anticancer effects of gemcitabine are enhanced by co-administered iRGD peptide in murine pancreatic cancer models that overexpressed neuropilin-1. *BRITISH JOURNAL OF CANCER* doi: 10.1038/bjc.2014.49: 1-7, 2014.
6. Furuta T, Yamaguchi M, Nakagami R, Akahane M, Minami M, Ohtomo K, Moriyama N, Fujii H: Delayed hepatic signal recovery on ferucarbotran-enhanced magnetic resonance images: an experimental study in rat livers with gadolinium chloride-induced Kupffer cell damage. *MAGMA*, 26(3): 313-24, 2013.
7. Mitsuda M, Yamaguchi M, Nakagami R, Furuta T, Sekine N, Niitsu M, Moriyama N, Fujii H: Intensity Correction Method Customized for Multi-animal Abdominal MR Imaging with 3T Clinical Scanner and Multi-Array Coil. *Magn Reson Med Sci*, 12(2): 95-103, 2013.
8. Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, Kawai K, Ohe K, Fujii H, Itami J, Arai Y: Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl Med Biol*, 40(5): 625-629, 2013.
9. Yamaguchi M, Mitsuda M, Ezawa K, Nakagami R, Furuta T, Sekine N, Niitsu M, Fujii H: Artifact-reduced simultaneous MRI of multiple rats with liver cancer using PROPELLER. *J Magn Reson Imaging*, 38(1): 225-230, 2013.
10. Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuta K, Yanaka A, Fujii H, Yoshimoto M: SPECT/CT of lung nodules using ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) in a mouse lung carcinogenesis model. *Ann Nucl Med*, 27(7): 640-647, 2013.
11. 梅田泉, 藤井博史: 臨床応用を目指した分子イメージング研究の現状と今後の展望. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 116(8): 933-940, 2013.
12. Takeda A, Sanuki N, Fujii H, Yokosuka N, Nishimura S, Aoki Y, Oku Y, Ozawa Y, Kunieda E: Maximum Standardized Uptake Value on FDG-PET Is a Strong Predictor of Overall and Disease-Free Survival for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients after Stereotactic Body Radiotherapy. *J Thorac Oncol*, 9(1): 65-73, 2014.
13. Kakinuma R, et al. Management of subsolid nodules. *Chest* 144(5): 1741-1742, 2013
14. 黒木嘉典、乳腺:2つのb値の使用、高原太郎(監)、高橋光幸他(編)、MRI 応用自在 MRI、MEDICALVIEW、2013、436-437
15. 黒木嘉典、乳腺の拡散強調画像-Multiple b factor DWI、青木茂樹他(編)、これでわかる拡散 MRI(第3版)、2013、317-318
16. T.Ishihara, T.Kobayashi, N.Ikeno, T.Hayashi, M.Sakakibara, N.Niki, M.Satake, N.Moriyama: Evaluation of a near-infrared-type contrast medium extravasation detection system using a swine model, *J Comput Assist*