
超高磁場 1 テスラ MRI を機軸とした 生体機能・動態イメージングの学際的研究拠点

平成 21 年度～平成 25 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

研究成果報告書

平成 26 年 5 月

学校法人名	岩手医科大学
大学名	岩手医科大学
研究組織名	医学部・医学研究科 および医歯薬総合研究所
研究代表者	小川 彰 (岩手医科大学 学長)

目次

I.	はしがき	2
II.	研究成果の概要	4
1.	プロジェクトの概要	4
2.	研究プロジェクトに参加する主な研究者	5
3.	研究の概要	8
4.	キーワード	20
5.	研究発表の状況	20
1)	雑誌論文	20
2)	図書	43
3)	学会発表	43
4)	研究成果の公開状況(上記以外)	75
6.	その他の研究成果等	84
7.	選定時及び中間評価時に付された留意事項とそれへの対応	85
III.	各研究テーマの成果	86
1.	研究テーマ①	86
	研究チーム	86
	研究成果の要約	86
	個別の研究成果	88
2.	研究テーマ②	98
	研究チーム	98
	研究成果の要約	98
	個別の研究成果	100
3.	研究テーマ③	106
	研究チーム	106
	研究成果の要約	107
	個別の研究成果	108
4.	研究テーマ④	124
	研究チーム	124
	研究成果の要約	124
	個別の研究成果	126
IV.	論文別刷	
	別添(PDF形式)	

はしがき

7T 機能動態イメージングプロジェクト (Core of Multidisciplinary Research for Medical Imaging: cMRI)は、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業である「超高磁場 7 Tesla MRI を機軸とした生体機能・動態イメージングの学際的研究拠点プロジェクト」を推進するため、平成 21 年度に組織されました。

急激な高齢化や社会情勢の変化に伴い、脳卒中・認知症などの脳神経疾患、うつ病などの精神疾患が大きな社会問題となっており、その包括的な病態解明と、早期発見・予防・治療成績向上のためのバイオマーカーの確立が急務となっています。そこで本プロジェクトでは、3 Tesla MRI の先駆的研究施設である優位性を活かし、国内で 2 台目となる最新鋭の次世代型超高磁場 7 Tesla MRI 装置を他に先駆けて導入し、本装置による高精細生体機能・動態イメージングを機軸に、分子・細胞・組織レベルの各種生体イメージングを融合し、ヒト・動物を対象とする、脳血管・血管壁、脳循環代謝、高次脳・精神機能、神経損傷・機能回復に関する学際的な総合研究拠点を構築しました。本学の医科系総合大学としての特色である医歯薬連携の精神の元、3 学部、23 講座/部門、約 55 名の研究者が研究テーマごとに有機的な学際的研究チームを組織し、国内外の多くの研究者との共同研究をふくめ精力的に研究を進めてきました。若手研究者の育成にも力を入れ、月例推進委員会における講座を超えた情報提供や意見交換、Young Investigators' Seminar・Neuroscience Meeting・各種講演会などの教育プログラムの定期開催、ポスト・ドクターの積極的参画推進、大学院生・研修医に対する指導体制の充実などを通し、若手研究者の成長促進を図ることができました。

本プロジェクトでは、「血管・血管壁への多角的動態画像アプローチによる微小脳血管障害の機構解明と脳卒中予防への展開研究」、「超高磁場 MRI を用いた次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発と脳疾患に対する高精度バイオマーカーの確立」、「高精細 MRI 機能イメージングと神経鎖イメージングを用いた高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析」、「超高磁場 MRI と各種生体イメージングによる神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復に関する研究」の 4 テーマの元、チームリーダーを中心とした問題指向型のダイナミックな研究チームを構成し、多数のプロジェクトを相互に連携させながら推進しました。本研究体制によって、基礎研究、臨床研究単独では困難であった脳神経・精神疾患の病態と治療に関する領域横断型研究を系統的に推進することができ、神経科学、細胞生物学、神経・精神医学に関する先駆的論文・ソフトウェア・

知的財産・技術移転・医療機器などを多数創出することができました。

一方で、平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災は本プロジェクトに大きな影を落としました。壊滅的な被害を被った沿岸地域に比べ、本学の位置する内陸地域では直接の物的・人的被害は軽微だったものの、実際には多くの貴重な試料やデータが失われました。また、長期間に渡る停電・燃料枯渇・電力制限などによって、稼働開始直前だった超高磁場 7 Tesla MRI 装置をはじめとした本プロジェクトの研究環境の多くが数か月にわたって停滞しました。しかしながら、本プロジェクトでは、被災地だからこそ質の高い研究成果を世界に向かって発信することで復興の旗印とすべく、震災直後から早期の研究体制の立て直しと研究再開を図り、一部の研究を除きほぼ当初の目的を達成することができたと考えています。

本プロジェクトの 5 年間を通し、生体機能・動態イメージングの確固たる学際的研究拠点としての基盤を本学に根付かせることができました。今後は本研究拠点をさらに発展させ、単なる高精度イメージング法の確立と病態解明から一步踏み込んだ、積極的な早期治療介入と効能評価に寄与する次世代画像バイオマーカーを創成し利活用する、「異分野融合による脳と心の健康のための介入的ニューロイメージング研究拠点」へと進化させていく所存です。

最後になりますが、本プロジェクトをご支援頂きました学内外の多くの皆様に深甚なる感謝の意を表させていただきます。

研究成果の概要

1 プロジェクトの概要

学校法人名 岩手医科大学

大学名 岩手医科大学

研究組織名 医学部・医学研究科および医歯薬総合研究所

プロジェクト所在地 岩手県 盛岡市、矢巾町

研究プロジェクト名 超高磁場 7 テスラ MRI を機軸とした生体機能・動態イメージングの学際的研究拠点

研究観点 研究拠点を形成する研究

研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
小川 彰		学長

プロジェクト参加研究者数 55 名

該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

2 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
小川 彰	学長	穿通動脈の高精細イメージング	微小脳血管障害の病態解明
寺山 靖夫	医学部・教授	頭蓋内・頸部血管のプラークイメージング	高リスク粥腫の検出と治療効果判定
佐々木 真理	医学部・教授	頭蓋内・頸部血管病変の画像統計解析	脳血管病変自動モニタリング法の確立
人見 次郎	医学部・教授	脳血管形成とエイジングの責任分子同定	脳血管アンチエイジング療法の確立
佐藤 成大	医学部・教授	脳血管内皮障害のイメージング	毒素による微小血管障害機構の解明
佐藤 英一	共通教育センター・教授	単色 X 線による高精細脳血管イメージング	微小脳血管病変診断法の確立
小笠原 邦昭	医学部・教授	超高磁場 MRI による脳循環代謝イメージング	脳循環代謝検査の精度向上
工藤 與亮	医学部・非常勤講師	位相情報による MRI 脳血流解析法の開発	次世代無侵襲脳血流定量法の確立
吉田 研二	医学部・講師	脳循環代謝と脳血管変化の比較解析	脳血管反応性の制御機構の解明
遠山 稿二郎	医学部・教授	顕微 MRI と光・電子線による神経鎖イメージング	大脳皮質の機能解明のための動物モデルの確立
花木 賢一	医学部・准教授	動物モデルにおける分子イメージング法の開発	高感度生体内分子イメージング技術の提供
吉岡 芳親	医学部・客員教授	MRS 温度計測による脳機能イメージング	温度変化による脳機能イメージング法の確立
藤原 俊朗	医学部・助教	拡散テンソルによる白質線維機能イメージング	神経線維活動の可視化手法の確立
大塚 耕太郎	医学部・講師	MRI による脳幹モノアミン系の機能解析	精神疾患におけるモノアミン機能異常の解明
山内 広平	医学部・教授	閉塞性肺疾患におけるオピオイド受容体機能	呼吸制御系の脳局在と調節機構の解明
佐藤 洋一	医学部・教授	細胞死による神経損傷のセロミクス解析	神経損傷のメカニズム解明
齋野 朝幸	医学部・准教授	脳血管構成細胞の機能のセロミクス・画像解析	脳血流動態のバイオアッセイと MRI 解析との照合
及川 浩樹	医学部・講師	神経細胞死制御機構のセロミクス解析	損傷神経組織の Type II 細胞死抑制法の開発
別府 高明	医学部・教授	超高磁場 MRI による脳腫瘍の画像解析	脳腫瘍の悪性度と機能局在推定法の確立
和田 司	医学部・講師	MRI 機能画像によるリハビリテーション効果解析	高次脳機能回復の評価法の確立
西郡 秀夫	薬学部・教授	MRI による胎生期・小児期の神経損傷の機構解明	受精鶏卵による胎児微小脳障害モデルの確立
亀井 淳	医学部・講師	MRI による胎生期・小児期の神経損傷の機構解明	MRS・CSI による小児脳障害の病態解明

(共同研究機関等) Ostergaard, Leif	Aarhus 大学神経科学センター・教授	MRI 灌流画像解析アルゴリズムの最適化	MRI脳血流検査の精度向上
Haacke, Mark E	Wayne 州立大学 MRI センター・教授	MRI 磁化率強調画像による酸素代謝計測	無侵襲酸素代謝計測法の確立
杉田 陽一	産業総合研究所・研究グループ長	連合野修飾線維特性の生理学的解明	神経鎖イメージングと生理機能特性の統合

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 21 年 6 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
薬学部・教授	同左	西郡 秀夫	受精鶏卵による胎児微細脳障害モデルの確立

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
脳動脈瘤壁構造の解析	医学部・准教授	太田原 康成	くも膜下出血予測バイオマーカーの確立

(変更の時期:平成 22 年 1 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・助教	同左	吉田 研二	くも膜下出血予測バイオマーカーの確立

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
MRIによる脳病変内温度と血流の比較解析	医学部・助教	樫村 博史	温度・血流計測による脳病変の性状解明

(変更の時期:平成 22 年 7 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・講師	同左	和田 司	温度・血流計測による脳病変の性状解明

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 23 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・講師	同左	亀井 淳	MRS・CSI による小児脳障害の病態解明

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
超高磁場 MRI による神経変性疾患の画像解析	医学部・准教授	高橋 智	不溶性異常物質の可視化による早期診断法の確立

(変更の時期:平成 24 年 6 月 25 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・講師	同左	大塚 千久美	不溶性物質の可視化による早期診断法の確立

3 研究の概要

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

急激な高齢化や社会情勢の変化に伴い、脳卒中、認知症などの脳神経疾患、うつ病などの精神疾患が大きな社会問題となっており、その包括的な病態解明と、早期発見・予防・治療成績向上のためのバイオマーカーの確立が急務となっている。そこで我々は、3テスラ (3T) 磁気共鳴画像(MRI)の先駆的研究施設であるメリットを活かし、世界に十数台しかない最新鋭超高磁場 7 テスラ (7T) MRI 装置を他に先駆けて導入する。本装置による高精細生体機能・動態イメージングを機軸に、分子・細胞・組織レベルの各種生体イメージングを融合し、ヒト・動物を対象とする、1) 脳血管・血管壁、2) 脳循環代謝、3) 高次脳・精神機能、4) 神経損傷・機能回復に関する学際的な総合研究拠点を構築する。本研究によって、基礎研究、臨床研究単独では困難であった脳神経・精神疾患の病態と治療に関する領域横断型研究を系統的に推進することができ、神経科学、細胞生物学、神経・精神医学に関する多くの先駆的知見を創出し、科学・医学の発展に寄与することを目指す。

(2) 研究組織

研究代表者の研究統括の下、医学部・医歯薬総合研究所の基礎医学・臨床医学の研究者を中心に、学内の他学部研究者、国内外の学外研究者を加えた講座・学部横断的な研究グループ「7T 機能動態イメージングプロジェクト推進委員会」(Core of Multidisciplinary Research for Medical Imaging: cMRI)を組織し(総勢 55 名)、以下の 4 テーマごとにチームリーダーを配置し、学際的研究チームを編成した。

1. 血管・血管壁への多角的動態画像アプローチによる微小脳血管障害の機構解明と脳卒中予防への展開研究 (チームリーダー:人見;メンバー:寺山、佐々木、佐藤(成)、佐藤(英)、他)
2. 超高磁場 MRI を用いた次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発と脳疾患に対する高精度バイオマーカーの確立 (チームリーダー:小笠原;メンバー:工藤、吉田、大田原、Ostergaard, Haacke, 他)
3. 高精細 MRI 機能イメージングと神経鎖イメージングを用いた高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析 (チームリーダー:遠山;メンバー:花木、吉岡、藤原、大塚、山内、杉田、他)
4. 超高磁場 MRI と各種生体イメージングによる神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復に関する研究 (チームリーダー:佐藤(洋);メンバー:斎野、及川、高橋、別府、

和田、西郡、亀井、他)

推進委員会を毎月開催して研究代表者の指導下にチーム間・研究者間で研究計画・進捗状況に関する情報交換・意見交換を行うとともに、研究進捗状況に合わせ本学歯学部・薬学部の多分野の研究者を共同研究者に随時加え、学際的研究の円滑な推進に努めた。研究支援体制としては、業績に応じた研究費の傾斜配分、外部委員会(先端医療研究センター運営委員会、超高磁場 MRI 利用委員会)の設置などの全学的支援体制を整備した。

若手研究者養成のため、ポストドクター(基礎系2名、臨床系2名)を採用し、多数の大学院生・研修医(基礎系5名、臨床系12名)の研究指導を行うとともに、プロジェクト推進委員会に委員またはオブザーバとして参画させた。また、学内外の若手研究者向けセミナー・講演会などを多数開催した。

共同研究機関・企業との連携に関しては、共同研究者との密な情報交換のみならず、研究員を積極的に受け入れ(基礎系1名、臨床系3名)、共同研究の推進を図った。

(3) 研究施設・設備等

以下のような研究施設・設備を利用または新規導入し、研究を推進した。

1. 超高磁場 MRI 研究施設(面積:506 m²、使用者数:1,662 人)
2. 超高磁場先端 MRI 研究センター(面積:837 m²、使用者数:1,421 人)
3. 研究用超高磁場 7 テスラ MRII装置(利用時間数:24 時間/日(被検体数 10 件/週))
4. IN Cell Analyzer 2000(利用時間数:8 時間/週)
5. 体幹部用 MRI アレイコイルシステム(利用時間数:24 時間/日(被検体数 5 件/週))
6. サイドカー付き輸液ポンプ(利用時間数:0.4 時間/週)
7. MRI 室用モニタシステム(利用時間数:2.8 時間/週)
8. fMRI 用音/画像刺激呈示装置(利用時間数:24 時間/日(被検体数 2 件/週))
9. 全身麻酔装置(利用時間数:0.4 時間/週)
10. 7T MRI 小動物用コイル(利用時間数:24 時間/日(被検体数 2 件/週))

(4) 研究成果の概要

7T 機能動態イメージングプロジェクト推進委員会が主体となって、4 つの主要研究テーマについて領域横断的研究を推し進め、以下のような研究成果を挙げた。

1. 微小脳血管障害の機構解明

- 1) **脳血管系形成過程の解明**では、ゼブラフィッシュ胚血管発生モデルを用いたライブイメージング解析によって、脳血管系の脈管形成が体幹の血管系の構築とは独立して起こることを明らかにした*¹ (達成度 100%)。また、脳血管系構築の初期段階で動脈・静脈のマーカー遺伝子が発現しており*²、血管芽細胞集団の動・静脈の運命決定がなされていることを明らかにするとともに、血流が血管相互連絡、動静脈分化、最終的血管系構造決定に深く関与することを明らかにした*³ (達成度 90%)。さらに、ライブイメージングで得られた大量データ上の動・静脈内皮を分子マーカーを根拠に着色した脳血管発生カラーアニメーションコンテンツを作成し、ホームページに公開した*⁴ (達成度 90%)。
- 2) **脳血管収縮機構の解明**では、種々の炎症性物質や薬剤の脳血管平滑筋に対する影響を検討し、各種薬剤による応答性の差異を見出すとともに、アルドステロン拮抗薬による収縮メカニズムを明らかにし、ステロイド類似構造に対する膜受容体の存在を示唆する結果を得た*⁵ (達成度 100%)。また、くも膜下出血時のスフィンゴシルホスホオリコリン(SPC)などの放出が血管攣縮に関与することを明らかにするとともに、血管攣縮治療薬の効果、金属アーチファクトの影響について検討した*⁶ (達成度 100%)。
- 3) **超微細脳血管撮影システムの開発**では、7T MRI による超高解像度 MR 血管造影(MRA)撮像法・磁化移動パルスの最適化によるコントラスト向上技術・信号不均一除去アルゴリズム・画像フォーマット復元ソフトウェア(NifTI-DOCOM converter)・自動パイプライン処理機能を新たに開発し*⁷、生体における 100 μ m 以下の微細血管の可視化に成功した。本手法を脳腫瘍、脳血管障害、中枢神経ループス、突発性難聴患者に応用し、従来描出が不可能であった微細血管(前脈絡動脈穿通枝、長島皮質動脈、視床下部動脈、内耳動脈など)の描出に成功すると共に、各種病変との関連を明らかにした*⁸ (達成度 90%)。

MRI 陰性血管内造影剤として希土類酸化物ナノ粒子懸濁液(15nm Gd₂O₃)を開発し、ファントム・ヌードマウスを用いた実験で低濃度(<10 μ g/mL)でも明瞭な陰性造影効果を認めること、7T で特に顕著なことを明らかにした。さらにウサギを用いた静注実験で 7T にて良好な微細血管コントラストが得られることを見出した(達成度 80%)。

次世代 X 線 CT システムの開発に関しては、ZnO, LSO, YAP(Ce)単結晶シンチレータとマルチピクセルフォトンカウンタ(MPPC)を用いた3種類の高感度 X 線フォトン検出器を独自に開発し、独自の高速ラインセンサを組み合わせたフォトンカウンティング X 線 CT システムを構築した*⁹。また、CdTe およびシリコン PIN ダイオードを用いたエネルギー弁別 k エッジ X 線 CT システムを新たに開発し、I・Gd 造影剤の k エッジイメージングを実現した*¹⁰。さらに、平面検出器による移動エネルギーサブトラクション法を用いて、I・Gd の拡大エンボス撮影システムを開発し、微小血管の 3 次元画像の取得に成功した*¹¹ (達成度 100%)。

- 4) **脳動脈硬化性変化のスクリーニング法の開発**では、動脈硬化症患者・健常者の末梢血液細胞から DNA チップを用いて各群に特徴的な発現様式を示す遺伝子群を見出し、特に発現差の大きい 21 遺伝子の mRNA 量をリアルタイム PCR 法により測定し、患者群と健常群を区分できる 8 遺伝子を見出した。これらの遺伝子発現量に基づく判別アルゴリズムを考案し、患者群を 95%の確度で区別できた*¹²(達成度 100%)。さらに、上記の研究で見出した 2 種類の血中蛋白バイオマーカー(S100A12, C3a-desArg)を同時測定することによって、頸部頸動脈狭窄症患者と健常者を感度・特異度 100%で識別可能なこと、不安定群の予測が可能なこと、従来の TNF α などのマーカーに比し有意に高精度であることを示した。また、上記マーカーのモノクローナル抗体 ELISA キットの開発に成功し、現在製品化の準備を進めている*¹³ (達成度 90%)
- 5) **動脈硬化性病変の非侵襲的高精度イメージング法の開発**では、self-navigated radial scan MRI を用いた頸動脈プラークの高コントラスト撮像法を新たに開発し、頸動脈狭窄患者の画像所見を手術病理標本と対比し、プラーク主成分を高精度に予測できること、従来の撮像法に比しコントラストが良好であることを明らかにした*¹⁴(達成度 100%)。本手法は現在国内外に広く普及しつつある。また、プラーク成分自動解析ソフトウェアを開発し、プラーク内部性状を正確に定量評価可能なこと、薬剤による効果のモニタリングが可能なことを明らかにした*¹⁵。本ソフトウェアは既に製品搭載された(達成度 100%)。また、3D-vessel wall MRI を用いた頭蓋内血管のプラーク撮像法を独自に開発し、アテローム血栓性脳梗塞患者において責任動脈に不安定プラークが高頻度存在することを明らかにした*¹⁶ (達成度 100%)。

2. 次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発

- 1) **MR 血管造影(MRA)による脳循環予備能低下のスクリーニング法の開発**では、single-slab MRA による簡易脳循環予備能判定法を考案し、脳血流 SPECT 脳循環予備能を gold standard として頸動脈内膜剥離術(CEA)における脳合併症の予知精度を検討し、スクリーニング法として十分な精度を有することを証明した*¹⁷(達成度 100%)。また、独自に開発した選択的 MRA 法による Willis 動脈輪を介した側副血行路の無侵襲判定法を確立した*¹⁸。本手法は既に製品搭載された(達成度 100%)。
- 2) **MR 分光法(MRS)を用いた脳温度計測による脳貧困灌流のスクリーニング法の開発**では、独自の single voxel MRS による脳温計測法を確立し、PET の脳酸素摂取率(OEF)を gold standard として CEA における脳合併症の予知精度を検討し、スクリーニング法として十分な精度を有することを明らかにした*¹⁹(達成度 100%)。次いで、mutlivoxel MRS による脳温計測法を確立し、血行力学的脳虚血患者において PET の OEF や脳血液量(CBV)と高い相関を示すことを明らかにし*²⁰、脳貧困灌流のスクリーニング法として十分な精度を有することを証明した(達成度 90%)。
- 3) **単光子断層法(SPECT)を用いた脳貧困灌流の定量法の開発**では、¹²³I-iomazenil÷脳

血流 SPECT 画像を独自に開発し、血行力学的脳虚血患者を対象に PET 脳循環代謝画像および脳血流 SPECT 脳循環予備能と比較し、これらと同等の精度で貧困灌流を検出可能なことを明らかにした*²¹(達成度 100%)。また、¹²³I-Iomazenil 後期÷早期 SPECT 画像を独自に開発し、血行力学的脳虚血患者を対象に PET 脳循環代謝画像と比較し、一度の検査で貧困灌流を高精度に評価可能であることを明らかにすると共に、CEA の脳合併症を高精度に予知可能であることを明らかにした*²²(達成度 100%)。

脳血流 SPECT では、貧困灌流が CEA 術中微小塞栓の危険因子で、術中血圧管理で予防可能であることを明らかにした。さらに、小脳への遠隔効果を利用した小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比を独自に発案し、血行力学的脳虚血患者、CEA 術前患者を対象に、PET 脳循環代謝画像および脳血流 SPECT 脳循環予備能と比較し、発症 3 か月以内であれば貧困灌流や脳虚血イベントを高い精度で予測可能ことを明らかにした²³(達成度 100%)。

4) **MR 磁化率画像による酸素飽和度・酸素摂取率(OEF)の無侵襲計測法の確立**では、高磁場 MRI 磁化率強調画像の位相画像を用いて静脈の酸素飽和度を非侵襲的に可視化する手法を開発し、動静脈奇形患者の治療前後で酸素飽和度の変化の検出に成功した*²⁴。また、位相画像から OEF 変化率を算出するアルゴリズムを独自に開発し、安静時・薬剤負荷での OEF 変化の検出に成功した*²⁵(達成度 100%)。さらに、定量的磁化率マッピング(QSM)の解析技術 2 種(MEDI 法、L1-norm regularization 法)を共同研究者と新たに共同開発するとともに、QSM から OEF 画像を算出するアルゴリズムおよびソフトウェアを独自に開発し、血行力学的脳虚血患者において PET の OEF 画像と高い相関を有する OEF マップを無侵襲に算出可能であることを明らかにした*²⁶(達成度 100%)。

5) **MR/CT 灌流画像を用いた高精度脳循環代謝計測法の確立**では、独自に開発したデジタルファントムや患者データを用いて、急性期脳梗塞における灌流異常の解析結果がソフトウェア・指標・アルゴリズムによって大きく異なることを明らかにするとともに、低血流の検出感度はほぼ同等であることを検証した*²⁷(達成度 100%)。独自に開発した解析ソフトウェア(Perfusion Mismatch Analyzer: PMA)を改良し、自動至適閾値決定手法を考案して、最終梗塞範囲の演繹的高精度予測法の確立に成功した*²⁸(達成度 100%)。また、次世代型 Bayes 推定解析アルゴリズムを新たに開発し、従来のアルゴリズムに比し平均通過時間などの指標の大幅な精度向上を達成するとともに、製品化に繋げることができた*²⁹(達成度 100%)。さらに海外研究者と共に、本手法の技術面・臨床応用面に関する詳細な指針を策定し、広く公開した*³⁰(達成度 100%)。

3. 高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析

1) **コモンマーモセットの超高磁場 MRI 活用法の確立**では、独自の補助人工哺育法を確

立し、飼育・繁殖技術を整備するとともに、等温遺伝子増幅法(LAMP法)に基づき、糞便より4微生物(緑膿菌、黄色ブドウ球菌、マウス肝炎ウイルス、マウスノロウイルス)を同時に検出する技術を新たに開発し、実験動物の微生物モニタリング体制を確立した*³¹(達成度 100%)。さらに、神経疾患自然発症犬や健常コモンマーモセットの鎮静下MRI検査法の安定したプロトコルを確立し、高磁場MRI高精細画像を取得することに成功した*³²。上記の画像と電子顕微鏡画像を組み合わせたコモンマーモセット脳の統合画像データベースを作成中であり、本年末までにホームページに公開する予定である(達成度 90%)。

- 2) 越シナプスウイルストレーサを用いた神経鎖イメージングでは、ラットを対象にブタコロナウイルス(HEV)を用いて大脳皮質・深部灰白質ユニットの機能構造解析に必要なウイルス量の特定、伝搬パターンについて基礎的データを得ると共に、電子顕微鏡解析によって越シナプスウイルストレーサの概念実証に成功した*³³(達成度 100%)。また、イメージング手法として、反射電子像(BSE)による広範囲電顕手法(multi-scale electron microscopy, MS-EM)、極小径金コロイド粒子併用急速凍結・凍結超薄切・免疫電顕法、2軸電子線トモグラフィ法を新たに確立した(達成度 100%)*³⁴。また、神経向性ウイルスであるポリオウイルスの受容体(PVR)の tyramide signal amplification (TSA) 法による超高感度蛍光標識法を確立し、標準的蛍光顕微鏡で観察することに成功した。しかしながら、コモンマーモセットへのウイルストレーサ感染が成立しないことが確認され、霊長類への応用は困難であることが判明した(達成度 50%)。
- 3) 神経細胞・グリア細胞相互作用の解明に関しては、Purkinje 細胞特異的関連酵素の遺伝子を deleteするとグリア細胞の動態に病的変化が起こること*³⁵、軸索再生能とミクログリアの集積に関連が認められること*³⁶、conditional 遺伝子導入技術でPDFR 標識された生後誕生オリゴデンドロサイトが有髄神経の新たな髄鞘化に関与すること*³⁷を初めて明らかにした(達成度 100%)。さらに、MS-EM 法にて、Raniver 絞輪部軸索は25%程度しかグリア細胞で被われていないこと、グリア細胞に軸索膜が取り込まれ絞輪部軸索膜のリモデリングが生じていることを初めて見出した*³⁸(達成度 90%)。
- 4) 脳血行再建術後の認知機能変化メカニズムの解明に関しては、頸動脈内膜剥離術(CEA)術前後の神経心理学検査の判定基準を新たに確立した後*³⁹、CEA 術前患者を対象に神経心理学検査、脳血流 SPECT, iomazenil SPECT, MRS, 拡散テンソル画像(DTI)を施行し、術後認知機能改善例では、術前は脳循環低下に比し iomazenil 結合能低下が軽度であること、術後に iomazenil 結合能・MRS 脳代謝物・DTI 白質拡散異方性が改善することを初めて明らかにした*⁴⁰(達成度 100%)。一方、術後認知機能悪化例では、術後に DTI 白質拡散異方性が低下しており、白質神経障害が主因となっていることが明らかとなった*⁴¹(達成度 100%)。また、本技術を心臓大血管手術患者に応用し、循環停止術後の認知機能障害が同様のメカニズムで起こりうることを明らかにしつつある(達成度 80%)。

- 5) 神経線維の機能変化の MRI 解析に関しては、独自に開発した高解像度 MRI 容積拡散テンソル画像を用いて、拡散マッピングの精度を検証するとともに、高血圧性脳出血の予後予測、三叉神経痛患者における三叉神経の機能異常の検出、軽度認知障害(MCI)における微細神経線維(海馬傍回帯状束)の早期変化の検出に初めて成功した*⁴² (達成度 90%)。また、制限拡散の定量化を目的とした拡散尖度画像(DKI)解析ソフトウェアを独自に開発し、パーキンソン病・多系統萎縮症などの失調性神経変性の早期鑑別診断が可能なことを明らかにした*⁴³ (達成度 90%)。
- 6) 神経変性疾患・精神疾患におけるモノアミン系神経伝達物質の MRI 解析では、独自に開発した超高磁場 MRI 神経メラニン画像を用いて、黒質緻密部・青斑核・中脳腹側被蓋野の詳細な画像解剖を初めて明らかにした*⁴⁴(達成度 100%)。神経メラニンカラーマップの読影実験によってうつ病・統合失調症の視覚的識別が可能であることを明らかにした*⁴⁵(達成度 100%)。また、新たに開発した 3D 神経メラニン画像を用いて黒質緻密部変性の半定量解析法を確立し、パーキンソン病の高精度早期診断が可能であることを明らかにするとともに、MCI における青斑核の変性の検出に成功した*⁴⁶(達成度 100%)。
- 7) 画像統計解析による認知症の早期診断では、voxel-based morphometry (VBM)の精度向上技術を複数確立し、アルツハイマー病(AD)、うつ病における微細構造変化の検出に応用した*⁴⁷(達成度 100%)。また、脳脊髄液を用いた VBM 手法を独自に提唱し、特発性正常圧水頭症(iNPH)の軽微な形態異常の定量評価法を確立し、解析用テンプレートをホームページで公開した*⁴⁸(達成度 100%)。さらに tensor-based morphometry (TBM)による高精度経時的変化検出法、交絡因子調整機能を有する自動解析法を新たに開発し、SPM 用汎用 Toolbox としてホームページで公開した*⁴⁹(達成度 90%)。
- 8) 機能的 MRI による高次脳機能の解明では、7T MRI による高解像度 3D fMRI 撮像法を開発し、全脳解析による賦活部位ピンポイント特定技術の最適化を行った*⁵⁰(達成度 80%)。本手法などを用いて、精神鎮静時における視覚・聴覚情報処理過程の抑制、嗅覚刺激による一次嗅覚野の賦活、口蓋味覚刺激による一次味覚野の賦活、人工甘味料における味覚刺激時による賦活などの検出を試みた*⁵¹ (達成度 70%)。また、呼吸苦中枢の特定と閉塞性肺疾患における変化を明らかにし、種々の肺疾患におけるバイオマーカーの検討を行った*⁵²(達成度 80%)。

4. 神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究

- 1) 細胞死による神経損傷機構の解明では、プロテアーゼが神経系細胞に及ぼす効果を検討し、神経細胞、衛星細胞、涙腺腺房細胞において PLC・イノシトール三リン酸受容体を介さない細胞内カルシウム濃度上昇が生じることを明らかにした*⁵³。また、この際のカルシウム流入機構と ATP 受容体による修飾機構について明らかにした*⁵⁴ (達成度

100%)。さらに、神経系細胞アポトーシスにおけるアラキドン酸カスケードの役割について検討し、アラキドン酸がリアノジン受容体を刺激することを確認するとともに、リアノジン受容体複合体の微細機構について明らかにした*⁵⁵ (達成度 100%)。一方で、継続的有害痛覚刺激が後根感覚神経節(DRG)に及ぼす影響を検討し、脱分極後に細胞内カルシウム濃度の上昇・下降速度の遅延が生じることや、細胞周期のG1/S期にカルシウム同調が見られることを明らかにした*⁵⁶ (達成度 100%)。

2) 胎生期内分泌環境異常による微細神経損傷機構の解明では、受精鶏卵-鶏胚-ヒヨコ系モデルを用いて薬剤性甲状腺機能低下における行動・MRI・病理変化を多角的に検討し、孵化遅延と刷り込み能低下、脳容積増加と拡散係数上昇、グリア増加と髄鞘化遅延が生じていることを初めて明らかにした*⁵⁷ (達成度 100%)。また、同様の実験系を用い、副腎皮質ホルモン受容体拮抗薬やバルプロ酸でも孵化遅延、刷り込み能低下が生じることを見出した*⁵⁸ (達成度 90%)。

3) 神経損傷における脳機能回復に関する検討では、一酸化炭素中毒患者に MRI 拡散テンソル画像(DTI)を撮像し、遅発性中枢神経障害では大脳白質の拡散異方性が低下すること、半卵円中心の障害が最も強く、臨床症状や脳脊髄液中 myelin basic protein (MBP)と相関することを初めて明らかにした*⁵⁹(達成度 100%)。本症に対し MRS を撮像し、Cho/Cr 比の上昇が白質障害の重症度を推測可能であることを明らかにした*⁶⁰ (達成度 100%)。

短時間で簡便に計測・解析が可能な化学シフトイメージング(CSI)全自動計測ソフトウェアを企業と共同開発し、小児脳疾患や肝性脳症への臨床応用を行った*⁶¹、新生児ビリルビン脳症における基底核グルタミン酸異常の無侵襲診断法を初めて確立するとともに、超低出生体重児の経時的 MRS データベースを初めて作成し、NAA/Cr の上昇不良が発達障害を予測可能なこと、低体温療法における基底核神経細胞損傷を予測可能なことを明らかにした*⁶²(達成度 90%)。

多発性硬化症患者に高磁場 MRI 磁化率強調画像(SWI)を撮像し、脱髄病変の活動性を無侵襲に評価可能なこと、腫瘍形成性病変を診断可能なことを明らかにした*⁶³ また、プリオン病の早期診断に拡散強調画像や MRS が有効であることを明らかにした*⁶³ (達成度 100%)。

4) 脳腫瘍における悪性度評価と術後機能温存に関する検討では、独自に開発した vascular-pixel elimination (VPE)法を併用した CT 灌流画像を用いて非造影脳腫瘍の悪性度を高精度に予測可能であることを明らかにした*⁶⁴ (達成度 100%)。造影効果を伴う脳腫瘍では異なる解析ソフトウェア間で腫瘍血液量(TBV)が大きくばらつき、汎用的な悪性度評価指標として問題を有していることを明らかにした*⁶⁵ (達成度 90%)。また、新しく開発された低酸素細胞トレーサである ¹⁸F-FRP170 による PET を悪性神経膠腫症例に対し撮像した。トレーサの集積度と針型酸素電極による腫瘍内酸素分圧が負の相関を示し、高集積部では病理学的に細胞密度が高く低酸素細胞マーカー

(HIF-1 α)が強く発現しており、本手法が低酸素イメージング法として極めて有効であることを初めて証明した*⁶⁶ (達成度 100%)。また、脳腫瘍などの頭蓋内病変を対象に高解像度 MR 画像による詳細な術前評価を行い、手術所見・病理所見・手術成績と比較することで、病変性状の事前把握、組織形や悪性度の予測、手術合併症の予防、治療成績向上などに寄与することを明らかにした*⁶⁷ (達成度 80%)。

<優れた成果があがった点>

1. **微小脳血管障害の機構解明**では、①ゼブラフィッシュモデルを用いて脳血管系形成過程の独立性や運命決定因子を世界で初めて明らかにするとともに、ライブイメージングによる脳血管発生カラー動画コンテンツを広く公開することができた*¹⁻³。②7T MRI による超高解像度血管イメージング手法を確立し、臨床的に重要な種々の微小脳血管の描出に初めて成功し、臨床応用を可能とした*^{7,8}。③3種類の高感度 X 線 CT システムの開発*⁹⁻¹¹ に成功し、3D 微細血管撮影を可能とすると共に、検出器の製品化に繋げることができた。④脳動脈硬化の危険因子となる血液細胞発現遺伝子のプロファイリング技術を確立し、特異性の高い分子マーカー 2 種を特定すると共に、ELISA キットの開発に繋げることができた*¹²⁻¹³。⑤MRI による頸部動脈プラーク性状高精度判定法および定量評価ソフトウェアを開発して臨床応用とその普及を実現すると共に、高解像度 3 次元血管壁イメージング法を開発して頭蓋内動脈プラーク性状判定法を確立した*¹⁴⁻¹⁶。
2. **次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発**では、①MRA や MRS を用いた簡易脳循環代謝計測法を確立するとともに*¹⁷⁻²⁰、②Iomazenil/脳血流 SPECT や小脳/大脳 SPECT による低侵襲高精度脳循環計測法を開発した*²¹⁻²³。また、③高磁場磁化率 MRI を用いた脳酸素代謝の無侵襲定量法を複数開発した*²⁴⁻²⁶。これらによって、従来の侵襲的な PET や薬剤負荷 SPECT を代替する次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の新しい体系を提唱することができた。④MR/CT 灌流画像のデジタルファントムを用いた精度検証法を確立するとともに、高精度ソフトウェアや次世代アルゴリズムを複数開発・公開し、国際レベルでの MR/CT 灌流画像の標準化と精度向上を実現することができた*²⁷⁻³⁰。
3. **高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析**では、①コモンマーモセットの飼育・MRI 実験環境を整備し、高解像度 in-vivo MRI 画像の取得に成功した*³¹⁻³²、②複数の次世代型電顕技術を開発し、従来観察が不可能であった超微細構造の 3 次元広域検索が可能となった*³⁴⁻³⁸。③MRI 機能イメージングや神経受容体 SPECT を用いて、慢性脳虚血による認知機能変化のメカニズムを明らかにした*³⁹⁻⁴¹。④独自の超高解像度拡散テンソル・拡散尖度解析法、神経伝達物質イメージング法、高精度画像統計解析法を開発・公開し、種々の認知症、神経変性疾患、精神疾患の早期診断法・鑑別法

を確立した*⁴²⁻⁴⁹。

4. 神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究では、①種々の生理活性物質や有害痛覚刺激が神経系細胞に及ぼす影響およびカルシウムの果たす役割を明らかにした*⁵³⁻⁵⁶。②、受精鶏卵モデルを用いて胎生期内分泌環境異常による微細神経損傷機構解明の実験系を確立した*^{57,58}。③種々の高精度 MR 機能イメージング法を用いて、一酸化炭素・ビリルビン・脱髄などによる神経損傷・機能回復の無侵襲診断法・モニタリング法を確立した*⁵⁹⁻⁶³。④独自の MR/CT 灌流画像による脳腫瘍悪性度の高精度予測法を確立し、PET による脳腫瘍低酸素イメージング法を新たに提唱した*⁶⁴⁻⁶⁶。
5. プロジェクト全体では、学際的研究拠点体制が有効に機能し、脳神経・精神疾患の病態と治療に関する領域横断型研究を系統的に推進することができ、脳神経・精神医学、神経科学、細胞生物学領域の多くの先駆的知見を見出すことができた。さらに、学術的成果に留まらず、独自の技術、ソフトウェア、コンテンツ、知財、製品などの多角的な成果を多数創出することができた。

<問題点>

1. 7T MRI 装置・設備の設置・調整に長期間を要し、稼働開始が平成 22 年 12 月までずれ込んだ。さらに平成 23 年 3 月の東日本大震災および同年 4 月の最大余震などで稼働停止および再調整を余儀なくされた。また、東北電力管内電力使用制限令によって稼働日・稼働時間が数か月にわたり長期間制限された。そのため、7T MRI による撮像が十分に行えず、動物実験や臨床研究が当初の予定より大幅に遅れる結果となった。しかしながら、3T による予備実験や 7T に最適化した撮像法・処理法・解析法の開発が予めほぼ終了していたため、その後は順調な撮像を行うことができた。現在精力的に多くの研究が進められており、年内にさらなる成果を出すことが可能と思われる。
2. 大学キャンパス移転に伴う基礎医学研究室の移設が平成 23 年 1~3 月に実施され、さらに東日本大震災や電力使用制限令が追い打ちをかけ、長期にわたって基礎実験の実施に支障をきたした。また、大震災によって多くの実験データや資料が消失・損壊し、研究の推進を妨げる要因となった。実験環境の回復後は精力的に実験や解析を進め、プロジェクト終了時にはほぼ遅れを取り戻すことができたと考えている。
3. 一部の研究課題において、研究成果は上がったものの、上記 1,2 の理由などで、現時点で論文発表に至っていないものがある。現在、プロジェクト推進委員会主導で講座横断的な研究加速支援体制を取り、急ピッチで論文執筆・投稿作業を進めている。本プロジェクト終了後も、さらに数十編の論文発表をめざす予定である。
4. 我々が齧歯類で確立した超シナプストレーサはコモンマーモセットでは感染が成立せず、代替ウイルスも存在しないため、霊長類の神経鎖イメージングを実現することがで

きなかった。現在 7T 超高解像度 DTI による connectome 解析による代替実施を検討しており、霊長類の神経鎖イメージングを実現する予定である。

<評価体制>

1. 7T 機能動態イメージングプロジェクト推進委員会(cMRI)を組織し、月例会議において、各研究者の研究進捗状況・論文執筆状況を逐次報告して相互評価するとともに、建設的助言や共同研究の提案を相互に積極的に行った。また、各年度終了時に各研究者が研究報告書を作成して自己評価を行うとともに、業績(国際誌論文数)に応じて研究費の傾斜配分を行った。
2. 先端医療研究センター運営委員会、超高磁場 MRI 利用委員会を別途組織し、定例会議において、本プロジェクトの運営体制・研究進捗状況・業績・設備/機器稼働状況に関する外部評価を行い、プロジェクト推進委員会にフィードバックと指導を行った。

<研究期間終了後の展望>

本プロジェクト終了後も、1)当該研究施設・装置・設備、2)新たに見出してきた多くの医学的新知見、3)独自に開発した種々の撮像法・解析法、4)積極的に培ってきた有機的な講座・学部横断的な研究体制 を活用した学際的研究拠点活動を継続していく予定である。特に、単なる高精度イメージング法の確立と病態解明から一步踏み込み、積極的な早期治療介入と効能評価に寄与する次世代画像バイオマーカーを創成し利活用する、「異分野融合による脳と心の健康のための介入的ニューロイメージング研究拠点」として発展していきたいと考えている。

本プロジェクトで臨床的意義を確立することができた、高精細脳構造イメージング・高精細脳血管/血管壁イメージング・無侵襲脳循環代謝イメージング・神経線維/神経伝達物質イメージング・腫瘍悪性度イメージングに関する種々の先駆的解析技術を、現在本学で独自に開発中の汎用画像解析・診断支援プラットフォーム(MICCS, Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System)上に統合し、融合解析・利活用環境を整備する。本システムによる複合的イメージング指標を用いて、脳卒中・認知症・神経難病・精神疾患のメカニズム解明・超早期診断/治療介入・モニタリングに関する戦略的研究を開始する。さらに、機能的 MRI を応用したニューロフィードバックによる介入的 MRI 研究体制を構築し、生体イメージングの新たな可能性を切り開く研究拠点として発展していきたいと考えている。

<研究成果の副次的効果>

本研究プロジェクトの研究成果について、産学連携による製品化、技術移転、特許申請など多数の副次的効果が以下の通り生じている。

【製品化】

1. 国内外の企業 2 社(GE Healthcare, 日立メディコ)と種々の新規 MRI 撮像法・解析法 (hybrid radial plaque imaging, 3D vessel wall imaging, selective MRA, volume DWI/DTI, multishot-EPI SWI, 3D-GRE fMRI, 3D-neuromelanin imaging)、解析法 (plaque viewer, clinical MRS/CSI, temperature MRS)の共同開発を行い、すでに製品搭載、または製品搭載される予定となった*^{14-19,42-46,50,61}。
2. MRI 拡散イメージングの次世代解析法である拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)の高精度解析ソフトウェアを国内の研究施設(日立製作所中央研究所)と共同開発し、MRI 装置(日立メディコ)に製品搭載される予定となった*⁴³。
3. 定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)の解析アルゴリズム(L1-norm regularization)を国内の研究施設(日立製作所中央研究所)と共同開発し、MRI 装置(日立メディコ)に製品搭載される予定となった*²⁶。
4. 海外のソフトウェア会社(Olea Medical)と共同で、灌流画像の次世代解析アルゴリズム (Bayesian estimation)を開発し、同社の製品(Olea Sphere)に搭載された*²⁹。
5. MRI 汎用歪み補正用ファントムおよび専用ソフトウェアを国内企業(ライトム)と共同開発中であり、商品化を予定している*⁴⁷。
6. 動脈硬化バイオマーカー(S100A12, C3a-desArg)の ELISA キットは国内企業(TFB)で製品化予定である*¹³。
7. 日立製作所と共同開発した、透過電子顕微鏡の 2 軸トモグラフィ-3 次元データ処理ソフト、およびの 2 軸用回転試料台は同社で製品化された。また、走査電子顕微鏡の BSE 取得システムの共同開発を行っており、製品化予定である*³⁴。
8. LSO-MPCC 検出器、YAP(Ce)-MPCC 検出器、シリコンダイオード検出器は製品化が進んでおり、トーレック株式会社から発売予定である*^{9,10}。

【技術移転】

1. 独自に開発した灌流画像解析ソフトウェア(Perfusion Mismatch Analyzer: PMA)の解析エンジン(auto-AIF, multideconvolution)を国内外の企業 3 社にライセンスアウトした*²⁸。

【特許申請】

1. 「磁気共鳴イメージング装置」特開 2010-246596、公開日:平成 22 年 11 月 4 日、出願人:株式会社日立メディコ、学校法人岩手医科大学、発明者:佐々木真理、瀧澤将宏、森分周子*¹⁴
2. 「脳血流の撮像における MRI 装置の作動方法」特願 2012-132134、出願日:平成 24 年 6 月 11 日、出願人:学校法人岩手医科大学、発明者:佐々木真理、工藤與亮*²⁸
3. 「X線直接変換イメージングシステム」特願 2013-170500、出願日:平成 23 年 8 月 20

日、出願人:学校法人岩手医科大学、発明者:佐藤英一*¹⁰

4. 「齧歯類コロナウィルスの検出方法」 特願 2011-184596、出願日:平成 23 年 8 月 26
 日、出願人:学校法人岩手医科大学、発明者:花木賢一*³³

4 キーワード

- | | | |
|---------------------|------------------------|--------------------------|
| (1) <u>超高磁場 MRI</u> | (2) <u>脳血管発生機構</u> | (3) <u>脳動脈硬化診断法</u> |
| (4) <u>脳循環代謝診断法</u> | (5) <u>神経鎖イメージング*</u> | (6) <u>神経伝達物質イメージング*</u> |
| (7) <u>神経損傷機構</u> | (8) <u>神経機能イメージング*</u> | |

5 研究発表の状況（研究論文等公表状況。印刷中も含む。）

<雑誌論文>

微小脳血管障害の機構解明

1. Sato H, Kawagishi K: Labyrinthine artery detection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *8 Otolaryngol Head Neck Surg. 150(3):455-9, 2014 (査読有)
2. Kami S, Sato E, Kogita H, Numahata W, Hamaya T, Nihei S, Arakawa Y, Oda Y, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Zero-dark-counting X-ray photon detection using a YAP(Ce)-MPPC detector and its application to computed tomography using gadolinium contrast media. *9 Rad Phys Chem 100:1-7, 2014 (査読有)
3. Yamaguchi S, Sato E, Oda Y, Nakamura R, Oikawa H, Yabuushi T, Ariga H, Ehara S: Zero-dark-counting high-speed X-ray photon detection using a cerium-doped yttrium aluminum perovskite crystal and a small photomultiplier tube and its application to gadolinium imaging. *9 Jpn J Appl Phys 53:040304-1-4, 2014 (査読有)
4. Sato E, Oda Y, Sagae M, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S: Pulsed X-ray detection using a direct-conversion ceramic-substrate silicon diode. *10 Ann Rep Iwate Med Univ Center Lib Arts Sci 48:1-7, 2013 (査読有)
5. Tamagawa Y, Saino T, Matsuura M, Satoh Y: Mechanism of spironolactone-induced Ca²⁺ increase in rat testicular arteriole smooth muscle cells revealed by real-time laser confocal scanning microscopy. *5 Arch Histol Cytol (in press), 2013 (査読有)
6. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Natori T, Kudo K, Hitomi J, Itagaki H, Takaahshi T, Terayama Y: Predicting carotid plaque characteristics using quantitative color-coded T1-weighted magnetic resonance plaque imaging: correlation with carotid

- endarterectomy specimens. *15 AJNR (Epub), 2013 (査読有)
7. Kodama H, Sato E, Sagae M, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Investigation of X-ray photon counting using a silicon-PIN diode and its application to energy-dispersive computed tomography. *9 SPIE 8853:885304-1-5, 2013 (査読有)
 8. Watanabe M, Sato E, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Characteristics of a ceramic-substrate X-ray diode and its application to computed tomography. *10 SPIE 8853:885305-1-5, 2013 (査読有)
 9. Sato E, Oda Y, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Dark-count-less X-ray photon counting using an LSO-MPPC detector and its application to computed tomography. *9 SPIE 8853:885302-1-5, 2013 (査読有)
 10. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, Narumi S, Kabasawa H, Kudo K, Ito K, Terayama Y: Evaluating Middle Cerebral Artery Atherosclerotic Lesions in Acute Ischemic Stroke Using Magnetic Resonance T1-Weighted 3-Dimensional Vessel Wall Imaging. *16 J Stroke Cerebrovasc Dis. 23(4):706-11, 2014 (査読有)
 11. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K: Adrenomedullin concentration in the cerebrospinal fluid is related to appetite loss and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *6 Neurol Res 35(7):713-8, 2013 (査読有)
 12. Matsushita R, Sato E, Yanbe Y, Chiba H, Maeda T, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Low-dose-rate computed tomography system utilizing 25 mm/s-scan silicon X-ray diode and its application to iodine K-edge imaging using filtered bremsstrahlung photons. *10 Jpn J Appl Phys 52:032202-1-5, 2013 (査読有)
 13. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y: Prediction of carotid plaque characteristics using non-gated MR imaging: correlation with endarterectomy specimens. *14 AJNR 34(1):191-197, 2013 (査読有)
 14. Kodama H, Watanabe M, Sato E, Oda Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: X-ray photon counting using 100 MHz ready-made silicon P-intrinsic-N X-ray diode and its application to energy-dispersive computed tomography. *9 Jpn J Appl Phys 52:072202-1-6, 2013 (査読有)
 15. Yanbe Y, Sato E, Chiba H, Maeda T, Matsushita R, Oda Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: High-sensitivity high-speed X-ray fluorescence scanning cadmium telluride detector for deep-portion cancer diagnosis utilizing tungsten-K α -excited gadolinium mapping. *10 Jpn J Appl Phys 52:092201-1-4, 2013 (査読有)
 16. Sato E, Oda Y, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M,

- Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Investigation of dark-count-less Lu₂(SiO₄)O-multipixel-photon detector and its application to photon counting X-ray computed tomography using iodine media. *9 Jpn J Appl Phys 52:092401-1-6, 2013 (査読有)
17. Oda Y, Sato E, Sagae M, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: X-ray detection using a ceramic-substrate silicon X-ray diode and its application to computed tomography using gadolinium media. *10 Med Imag Inform Sci 30(3):70-75, 2013 (査読有)
18. Kimura E, Deguchi T, Kamei Y, Shoji W, Yuba S, Hitomi J: Application of Infrared Laser to the Zebrafish Vascular System : Gene Induction, Tracing, and Ablation of Single Endothelial Cells. *3 Arterioscler Thromb Vasc Biol 33(6):1264-70, 2013 (査読有)
19. Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, Ogasawara K, Tominaga T, Suzuki M: A Prospective, Multi-Center, Randomized Study of the Efficacy of Eicosapentaenoic Acid for Cerebral Vasospasm: the EVAS Study. *6 World Neurosurg 81(2):309-315, 2014 (査読有)
20. Maeda T, Sato E, Matsushita R, Yanbe Y, Chiba H, Oda Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: 100 μ A-100 kV photon-counting X-ray computed tomography system using an LSO-MPPC detector and a high-speed comparator and its application to gadolinium imaging. *9 J Med Imag Radiat Sci 43(3):149-154, 2012 (査読有)
21. Sato E, Sugimura S, Endo H, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: 15 Mcps photon-counting X-ray computed tomography system using a ZnO-MPPC detector and its application to gadolinium imaging. *9 Appl Rad Isot 70(1):336-340, 2012 (査読有)
22. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Demonstration of enhanced iodine K-edge imaging using an energy-dispersive X-ray computed tomography system with a 25 mm/s-scan linear cadmium telluride detector and a single comparator. *10 Appl Rad Isot 70(5):831-836, 2012 (査読有)
23. Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, Mori K, Narumi S, Katsura N, Ohura K, Kudo K, Terayama Y: Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque imaging. *15 Neuroradiology 54(9):939-945, 2012 (査読有)
24. Sato Y, Sato E, Ehara S, Oda Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Investigation of a high-count-rate energy-dispersive X-ray CT system using a CdTe detector and a high-speed comparator and its application to iodine K-edge imaging. *10 Med Imag Inform Sci 29:56-61, 2012 (査読有)
25. Sato Y, Sato E, Ehara S, Oda Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe

- M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: 250 kcps photon-counting X-ray CT system using a YAP(Ce) detector and a high-speed inverse comparator and its application to iodine imaging. *9 Med Imag Inform Sci 29:51-55, 2012 (査読有)
26. Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Narumi S, Ohba H, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y: Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study.*14 Neuroradiology 54(11):1187-1194, 2012 (査読有)
27. Chiba H, Sato Y, Sato E, Maeda T, Matsushita R, Yanbe Y, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Investigation of energy-dispersive X-ray computed tomography system with CdTe scan detector and comparing-differentiator and its application to gadolinium K-edge imaging.*10 Jpn J Appl Phys 51:102402-1-5, 2012 (査読有)
28. Sugimura S, Endo H, Kashiwaba Y, Sato E: Optical Properties of three sectors in a zinc-oxide single crystal grown under hydrothermal process.*9 Nucl Instr Meth A 654:314-317, 2011 (査読有)
29. Sato E, Sugimura S, Endo H, Sato K, Onagawa J: Pulsed X-ray measurement using an LSO-silicon-PIN detector and a 50 kHz pulsed X-ray generator. *10 Ann Rep Iwate Med Univ Center Lib Arts Sci 46:7-13, 2011 (査読有)
30. Endo H, Chiba T, Meguro K, Takahashi K, Fujisawa M, Sugimura S, Narita S, Kashiwaba Y, Sato E: Fabrication and characterization of a ZnO X-ray sensor using a high-resistivity ZnO single crystal grown by the hydrothermal method.*11 Nucl Instr Meth A 665:15-18, 2011 (査読有)
31. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sugimura S, Endo H, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: 6 Mcps-range photon-counting X-ray computed tomography system using a 25 mm/s-scan linear LSO-MPPC detector and its application to gadolinium imaging. *9 Rad Phys Chem 80:1327-1332, 2011 (査読有)
32. Enomoto T, Sato E, Abderyim P, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Conventional X-ray fluorescence camera with a cadmium-telluride detector and its application to cancer diagnosis.*10 Nucl Instr Meth A 635:108-115, 2011 (査読有)
33. Hagiwara O, Watanabe M, Sato E, Matsukiyo H, Osawa A, Nagao J: Demonstration of 10 keV-width K-edge Imaging Using an Energy-Discrimination X-ray Computed Tomography System Utilizing a Silicon-PIN Detector.*10 Med Imag Inform Sci 28:24-29, 2011 (査読有)
34. Matsukiyo H, Sato E, Hagiwara O, Abudurexiti A, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Application of an oscillation-type linear cadmium telluride detector to enhanced gadolinium K-edge computed tomography.*10 Nucl Instr Meth A

- 632:142-146, 2011 (査読有)
35. Osawa A, Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Abderyim P, Hagiwara O, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Monochromatic flash embossed radiography using clean K photons from a spherical-plasma target.*11 Nucl Instr Meth A 635:131-136, 2011 (査読有)
 36. Sato E, Sato Y, Ehara S, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: First demonstration of iodine mapping in nonliving phantoms using an X-ray fluorescence computed tomography system with a cadmium telluride detector and a tungsten-target tube.*10 Nucl Instr Meth A 638:187-191, 2011 (査読有)
 37. Watanabe M, Sato E, Abderyim P, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: First demonstration of 10 keV-width energy-discrimination K-edge radiography using a cadmium-telluride X-ray camera with a tungsten-target tube.*10 Nucl Instr Meth A 637:171-177, 2011 (査読有)
 38. Hagiwara O, Watanabe M, Sato E, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Energy-discrimination X-ray computed tomography system utilizing a silicon-PIN detector and its application to 2.0-keV-width K-edge imaging.*10 Nucl Instr Meth A 638:165-170, 2011 (査読有)
 39. Hagiwara O, Watanabe M, Sato E, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Nagao J, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Iodine X-ray fluorescence computed tomography system utilizing a cadmium telluride detector in conjunction with a cerium-target tube.*10 Nucl Instr Meth A 640:170-175, 2011 (査読有)
 40. Oda Y, Sato E, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sugimura S, Endo H, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Mcps-range photon-counting X-ray computed tomography system utilizing an oscillating linear-YAP(Ce) photon detector.*9 Nucl Instr Meth A 643:69-74, 2011 (査読有)
 41. Abudurexiti A, Kameda M, Sato E, Abderyim P, Enomoto T, Watanabe M, Hitomi K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Demonstration of iodine K-edge imaging using an energy-discrimination X-ray computed tomography system with a cadmium telluride detector.*10 Radiol Phys Technol 3:127-135, 2010 (査読有)
 42. Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial. *4 Stroke 41(12):2828-2833, 2010 (査読有)
 43. Isogai S, Horiguchi M, Hitomi J: The para-aortic ridge plays a key role in the formation of the renal, adrenal and gonadal vascular systems.*1 Journal of Anatomy 216(6):651-734, 2010 (査読有)

44. Kashimura H, Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, Yoshida K, Ogawa A: Easy dissection of the interhemispheric fissure for treatment of the anterior communicating artery aneurysm by the pterional approach.*4 World Neurosurg 73(6):688-90, 2010 (査読有)
45. Kashimura H, Ogasawara K, Kubo Y, Yoshida K, Sugawara A, Ogawa A: A newly designed hydroxyapatite ceramic burr-hole button.*4 Vasc Health Risk Manag 24(6):105-8, 2010 (査読有)
46. Katsura N, Sasaki M, Ishibashi Y, Yonezawa H, Kudo M, Kudo K, Takahashi J, Takahashi S, Terayama Y: Detection of atherosclerotic plaques in middle cerebral and basilar arteries in large infarctions of perforating artery territories using high-resolution magnetic resonance plaque imaging at 3T: comparison with magnetic resonance angiography.*16 J Iwate Med Assoc 62(5):353-362, 2010 (査読有)
47. Kubo Y, Ogasawara K, Kashimura H, Otawara Y, Kakino S, Koji T, Ogawa A: De novo intracranial pial arteriovenous fistula after craniotomy.*4 Neurosurg Q 20(4):277-279, 2010 (査読有)
48. Kubo Y, Ogasawara K, Kashimura H, Otawara Y, Kakino S, Sugawara A, Ogawa A: Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients.*4 World Neurosurg 73(4):350-3, 2010 (査読有)
49. Matsukiyo H, Watanabe M, Sato E, Osawa A, Enomoto T, Nagao J, Abderyim P, Aizawa K, Hitomi K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ogawa A, Takahashi K, Sato S, Onagawa J: Energy-discriminating Gadolinium K-edge X-ray computed tomography system.*10 Jpn J Appl Phys 49(2):027001-1-6, 2010 (査読有)
50. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamagaguchi T, Sasaki M, Hirano T: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II).*4 Stroke 41(3):461-465, 2010 (査読有)
51. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Ono A, Terayama Y: Altered carotid plaque signal among different repetition times on T1-weighted magnetic resonance plaque imaging using self-navigated radial scan technique.*14 Neuroradiology 52(4):285-290, 2010 (査読有)
52. Osawa A, Watanabe M, Sato E, Matsukiyo H, Enomoto T, Nagao J, Abderyim P, Aizawa K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ogawa A, Takahashi K, Sato S, Onagawa J: Magnification embossed radiography utilizing image-shifting subtraction program.*11 Jpn J Appl Phys 49(3):037001-1-7, 2010 (査読有)
53. Otawara Y, Ogasawara K, Kashimura H, Kubo Y, Ogawa A, Watanabe K: Mechanical characteristics and surface elemental composition of a Yasargil titanium aneurysm clip after long-term implantation.*4 J Neurosurg 112(6):1260-2, 2010 (査読有)
54. Sato E, Abderyim P, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Hitomi K, Takahashi K,

- Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Energy-discrimination X-ray computed tomography system utilizing a cadmium telluride detector.*11 Nucl Instr Meth Phys Res A 619:262-265, 2010 (査読有)
55. Sato E, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Abderyim P, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Embossed radiography utilizing an image-shifting subtraction program.*11 Nucl Instr Meth Phys Res A 619:133-139, 2010 (査読有)
56. Yan J, Sasaki W, Hitomi J: Anatomical study of the lateral collateral ligament and its circumference structures in the human knee joint. *Surg Radiol Anat* 32(2):99-106, 2010 (査読有)
57. Tamagawa Y, Saino T, Matsuura M, Satoh Y: The effects of diuretics on intracellular Ca²⁺ dynamics of arteriole smooth muscles as revealed by laser confocal microscopy.*5 Acta Histochem Cytochem 42(4):121-128, 2009 (査読有)
58. Yoshino N, Fujihashi K, Hagiwara Y, Kanno H, Takahashi K, Kobayashi R, Inaba N, Noda M, and Sato S: Co-administration of cholera toxin and apple polyphenol extract as a novel and safe mucosal adjuvant strategy. *Vaccine* 27:4808, 2009 (査読有)
59. Sahbandar IN, Takahashi K, Djoerban Z, Firmansyah I, Naganawa S, Motomura K, Sato H, Kitamura K, Pohan HT, Sato S: Current HIV Type 1 Molecular Epidemiology Profile and Identification of Unique Recombinant Forms in Jakarta, Indonesia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25(7):637-646, 2009 (査読有)
60. Isogai S, Hitomi J, Yaniv K, Weinstein BM: Zebrafish as a new animal model to study lymphangiogenesis.*1 Anat Sci Int 84(3):102-111, 2009 (査読有)
61. Hirai T, Sasaki M, Maeda M, Ida M, Katsuragawa S, Ikeda R, Hirano T: Diffusion-weighted imaging of ischemic stroke: effect of display method on observers' diagnostic performance.*42 Acad Radiol 16(3):305-309, 2009 (査読有)
62. Kurokawa T, Yumiya Y, Fujisawa H, Shirao S, Kashiwagi S, Sato M, Kishi H, Miwa S, Mogami K, Kato S, Akimura T, Soma M, Ogasawara K, Ogawa A, Kobayashi S, Suzuki M: Elevated concentrations of sphingosylphosphorylcholine in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage: a possible role as a spasmogen.*6 J Clin Neurosci 16(8):1064-1068, 2009 (査読有)
63. Matsukiyo H, Watanabe M, Sato E, Osawa A, Enomoto T, Nagao J, Abderyim P, Aizawa K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: X-ray fluorescence camera for imaging of iodine media in vivo.*10 Radiol Phys Technol 2(1):46-53, 2009 (査読有)
64. Nakai K, Oyanagi M, Hitomi J, Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Nakai K, Suwabe A, Habano W, Baba T, Yoshida H, Ogawa A: Screening the single nucleotide polymorphisms in patients with internal carotid artery stenosis by oligonucleotide-based custom DNA array.*12 Bioinform Biol Insights 1:63-69, 2009 (査読有)
65. Oikawa H, Hayashi K, Maesawa C, Masuda T, Sobue K: Expression profiles of nestin in

- vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro. *3 Exp Cell Res 316(6):940-950, 2010 (査読有)
66. Osawa A, Watanabe M, Sato E, Matsukiyo H, Enomoto T, Nagao J, Abderyim P, Aizawa K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ogawa A, Sato S, Onagawa J: Embossed radiography utilizing energy subtraction. *11 Radiol Phys Technol 2(1):77-86, 2009 (査読有)
67. Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Kashimura H, Ogawa A, Watanabe K: Mechanical and surface properties of Yasargil Phynox aneurysm clips after long-term implantation in a patient with cerebral aneurysm. *4 Neurosurg Rev 32(2):193-197, 2009 (査読有)
68. Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Kashimura H, Ogawa A, Yamadate K: Comparison of postoperative cognitive function in patients undergoing surgery for ruptured and unruptured intracranial aneurysm. *4 Surg Neurol 72(6):592-595, 2009 (査読有)
69. Sato E, Abudurexiti A, Abderyim P, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Third-generation energy-discrimination x-ray computed tomography system with a cadmium telluride detector. *11 Ann Rep Iwate Med Univ Center Lib Arts Sci. 44:1-6, 2009 (査読有)
70. Sato E, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Imamiya M, Kemuyama N, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Single-energy embossed radiography utilizing a flat panel detector. *11 Ann Rep Iwate Med Univ Center Lib Arts Sci 44:7-13, 2009 (査読有)
71. Sato E, Purkhet A, Matsukiyo, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Nomiya S, Hitomi K, Tanaka E, Kawai T, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Energy discriminating x-ray camera utilizing a cadmium telluride detector. *10 Opt Eng 48(7):076502-1-7, 2009 (査読有)
72. Yan J, Ogino K, Hitomi J: The terminal insertional segments and communications of the vertebral nerve in the human cervical region. Surg Radiol Anat 31(3):165-171, 2009 (査読有)

次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発

1. Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M: Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *7 Med Phys 41(2):022302, 2014 (査読有)
2. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K: Female sex is a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. *6 J Neurosurg (in press) 2014 (査読有)
3. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K: Appetite loss may be induced by lower serum ghrelin and higher serum leptin concentrations in subarachnoid hemorrhage patients. *6 Nutr Neurosci (Epub) 2013 (査読有)
4. Nomura J, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Matsumoto Y, Takahashi Y, Ogasawara Y, Saura H, Yoshida K, Sato Y, Kubo Y, Ogawa A: Combination of Blood Flow Asymmetry in the

- Cerebral and Cerebellar Hemispheres on Brain Perfusion SPECT Predicts 5-year Outcome in Patients with Symptomatic Unilateral Major Cerebral Artery Occlusion.*23 *Neurol Res*36(3):262-69, 2014 (査読有)
5. Oikawa K, Ogasawara K, Saito H, Yoshida K, Saura H, Sato Y, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Wada T, Kubo Y, Ogawa A: Combined Measurement of Cerebral and Cerebellar Blood Flow on Preoperative Brain Perfusion SPECT Imaging Predicts Development of New Cerebral Ischemic Events after Endarterectomy for Symptomatic Unilateral Carotid Stenosis.*23 *Clin Nucl Med* 38(12):957-61, 2013 (査読有)
 6. Ito K, Sasaki M, Kobayashi M, Ogasawara K, Nishihara T, Takahashi T, Natori T, Uwano I, Yamashita F, Kudo K: Non-invasive evaluation of collateral blood flow through circle of Willis in cervical carotid stenosis using selective magnetic resonance angiography.*18 *J Stroke Cerebrovasc Dis* S1052-3057(13)00347-9, 2013 (査読有)
 7. Kudo K, Liu T, Murakami T, Goodwin J, Uwano I, Yamashita F, Wang Y, Sasaki M, Ogasawara K: Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: Comparison with positron emission tomography.*26 *Radiology* (in press) (査読有)
 8. Kudo K, Boutlier T, Pautot F, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, Shintaku K, Uwano I, Sasaki M: Bayesian Analysis of Perfusion-weighted Imaging to Predict Infarct Volume: Comparison with Singular Value Decomposition.*27,29 *Magn Reson Med Sci* 13(1):45-50, 2014 (査読有)
 9. Sasaki M, Kudo K, Boutlier T, Pautot F, Christensen S, Uwano I, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Yamashita F: Assessment of the accuracy of a bayesian estimation algorithm for perfusion ct by using a digital phantom.*27,29 *Neuroradiology* 55(10):1197-203, 2013 (査読有)
 10. Matsumoto Y, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Takahashi Y, Ogasawara Y, Kobayashi M, Yoshida K, Beppu T, Kubo Y, Fujiwara S, Tsushima E, Ogawa A: Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging.*23 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(10):1573-81, 2013 (査読有)
 11. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Ostergaard L, Shirato H, Ogasawara K, Wintermark M, Warach S; For the Stroke Imaging Repository (STIR) Investigators: Accuracy and Reliability Assessment of CT and MR Perfusion Analysis Software Using a Digital Phantom.*27 *Radiology* 276(1):201-211, 2013 (査読有)
 12. Boutlier T, Kudo K, Pautot F, Sasaki M: Bayesian hemodynamic parameter estimation by bolus tracking perfusion weighted imaging.*29 *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31(7):1381-1395, 2012 (査読有)
 13. Ogasawara Y, Ogasawara K, Suzuki T, Yamashita T, Kuroda H, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Preoperative 123I-Iomazenil SPECT Imaging

- Predicts Cerebral Hyperperfusion Following Endarterectomy for Unilateral Cervical Internal Carotid Artery Stenosis.*22 Am J Nucl Med Mol Image 2(1):77-87, 2012 (査読有)
14. Saura H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Yamashita T, Kobayashi M, Terasaki K, Ogawa A: Effect of combination therapy with angiotensin-receptor blocker, losartan, plus hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery stenotic disease: a SPECT study.*21 Cerebrovasc Dis 33(3):354-361, 2012 (査読有)
 15. Suzuki T, Ogasawara K, Kuroda H, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Fujiwara S, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Comparison of Early and Late Images on 123I-Iomazenil SPECT with Cerebral Blood Flow and Oxygen Extraction Fraction Images on PET in the Cerebral Cortex of Patients with Chronic Unilateral Major Cerebral Artery Occlusive Disease.*22 Nucl Med Commun 33(2):171-178, 2012 (査読有)
 16. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Kudo K, Sasaki M, Wintermark M: The alphabet soup of perfusion CT and MR imaging: terminology revisited and clarified in five questions.*30 Neuroradiology 54(9):907-918, 2012 (査読有)
 17. Sasaki M, Kudo K, Christensen S, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ogawa A: Penumbra Imaging by Using Perfusion Computed Tomography and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: Current Concepts.*30. J Stroke Cerebrovasc Dis 12:334-335, 2012 (査読有)
 18. Kobayashi M, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Yamashita T, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: Ischemic events due to intraoperative microemboli developing in the cerebral hemisphere contralateral to carotid endarterectomy in a patient with preoperative cerebral hemodynamic impairment.*23 Neurol Med Chir (Tokyo) 52(3):161-164, 2012 (査読有)
 19. Kuroda H, Ogasawara K, Suzuki T, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Ogawa A: Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases.*21 Com. Clin Nucl Med 37(3):235-240, 2012 (査読有)
 20. Uwano I, Kudo K, Sasaki M, Christensen S, Ostergaard L, Ogasawara K, Ogawa A: CT and MR perfusion can discriminate severe cerebral hypoperfusion from perfusion absence: Evaluation of different commercial software packages by using digital phantoms.*27 Neuroradiology 54(5):467-474, 2012 (査読有)
 21. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Kuroda H, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Postoperative resolution of 123I-Iomazenil uptake and metabolic rate of oxygen in the cerebral cortex accompanied by postoperative improvement of cognition in a patient undergoing extracranial intracranial bypass surgery for internal carotid artery occlusion: a case report.*21

- Clin Nucl Med 36(5):361-2, 2011 (査読有)
22. Chida K, Ogasawara K, Kuroda H, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Central benzodiazepine receptor binding potential and CBF images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex with unilateral major cerebral artery occlusive disease.*21 J Nucl Med 52(4):511-8, 2011 (査読有)
 23. Fujima N, Kudo K, Terae S, Ishizaka K, Yazu R, Zaitso Y, Tha KK, Yoshida K, Tsukahara A, Haacke EM, Sasaki M, Shirato H: Non-invasive measurement of oxygen saturation in the spinal vein using SWI: quantitative evaluation under conditions of physiological and caffeine load.*24 Neuroimage 54:344-349, 2011 (査読有)
 24. Kobayashi M, Ogasawara K, Yoshida K, Sasaki M, Kuroda H, Suzuki T, Kubo Y, Fujiwara S, Ogawa A: Intentional hypertension during dissection of carotid arteries in endarterectomy prevents postoperative development of new cerebral ischemic lesions due to intraoperative microemboli.*23 Neurosurgery 69(2):301-307, 2011 (査読有)
 25. Kudo K, Sasaki M, Ostergaard L, Christensen S, Uwano I, Suzuki M, Ogasawara K, Shirato H, Ogawa A: Susceptibility of Tmax to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms.*27 JCBFM 31:908-912, 2011 (査読有)
 26. Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusion diseases.*23 Neurol Med Chir (Tokyo) 51(7):479-483, 2011 (査読有)
 27. Sasaki M, Kudo K, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, Shintaku K: Prediction of infarct volume and neurologic outcome by using automated multiparametric perfusion-weighted magnetic resonance imaging in a primate model of permanent middle cerebral artery occlusion.*28 JCBFM 31:448-456, 2011 (査読有)
 28. Shimoda Y, Kudo K, Kuroda S, Zaitso Y, Fujima N, Terae S, Sasaki M, Houkin K: Susceptibility-weighted imaging and magnetic resonance angiography during migraine attack: a case report.*25 Magn Reson Med Sci 1:49-52, 2011 (査読有)
 29. Sato Y, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy.*21 J Nucl Med 52(9):1400-1407, 2011 (査読有)
 30. Zaitso Y, Kudo K, Terae S, Yazu R, Ishizaka K, Fujima N, Tha KK, Haacke EM, Sasaki M, Shirato H: Mapping of cerebral oxygen extraction fraction changes using

- susceptibility-weighted phase imaging.*25 Radiology 261(3):930-936, 2011 (査読有)
31. Aso K, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K: Arterial bypass surgery using a spontaneously formed 'bonnet' superficial temporal artery in a patient with symptomatic common carotid artery occlusion: case report.*23 Neurosurgery 67(3 Suppl Op):onsE316-7, 2010 (査読有)
 32. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in 123I-Iomazenil uptake in the cerebral cortex: a SPECT study.*23 Cerebrovasc Diseases 29(4):343-351, 2010 (査読有)
 33. Fujima N, Kudo K, Terae S, Hida K, Ishizaka K, Zaitu Y, Asano T, Yoshida D, Tha KK, Sasaki M, Shirato H: Spinal arteriovenous malformation: evaluation of change in venous oxygenation with susceptibility-weighted MR imaging after treatment.*24 Radiology 254:891-899, 2010 (査読有)
 34. Ishizaka K, Kudo K, Fujima N, Zaitu Y, Yazu R, Tha KK, Terae S, Sasaki M, Shirato H: Detection of normal spinal veins by using susceptibility-weighted imaging.*24 J Magn Reson Imaging 31:32-38, 2010 (査読有)
 35. Kobayashi M, Ogasawara K, Aso K, Chida K, Kuroda H, Yoshida K, Ogawa A: I-123 Iomazenil SPECT imaging in a patient with hemispheric brain damage due to cerebral ischemia during carotid endarterectomy.*21 Clin Nucl Med 35(1):51-52, 2010 (査読有)
 36. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K: Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients.*27 Radiology 254(2):200-209, 2010 (査読有)
 37. Kuroda H, Ogasawara K, Aso K, Beppu T, Kobayashi M, Chida K, Ogawa A: Spontaneous recovery of reduced cortical central benzodiazepine receptor binding potential on I-123 Iomazenil SPECT in a patient with status epilepticus.*21 Clin Nucl Med 35(2):126-127, 2010 (査読有)
 38. Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Brain temperature measured by using proton MR spectroscopy predicts cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy.*19 Radiology 256(3):924-931, 2010 (査読有)
 39. Yoshida K, Ogasawara K, Kobayashi M, Tsuboi J, Okabayashi H, Ogawa A: Scar formation in the carotid sheath identified during carotid endarterectomy in patients with previous cardiac surgery: significance of history of intraoperative Swan-Ganz catheter insertion.*23 J Neurosurg 113(4):885-889, 2010 (査読有)
 40. Zaitu Y, Terae S, Kudo K, Tha KK, Hayakawa M, Fujima N, Yoshida D, Tsukahara A, Shirato H: Susceptibility-weighted imaging of cerebral fat embolism.*24 J Comput Assist Tomogr

- 34(1):107-112, 2010 (査読有)
41. Ishigaki D, Ogasawara K, Yoshioka Y, Chida K, Sasaki M, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Brain temperature measured using proton MR spectroscopy detects cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: comparison with positron emission tomography.*19 Stroke 40(9):3012-3016, 2009 (査読有)
 42. Kakino S, Ogasawara K, Kubo Y, Kashimura H, Konno H, Sugawara A, Kobayashi M, Sasaki M, Ogawa A: Clinical and angiographic long-term outcomes of vertebral artery-subclavian artery transposition to treat symptomatic stenosis of vertebral artery origin.*23 J Neurosurg 110(5):943-947, 2009 (査読有)
 43. Kawabori M, Kuroda S, Kudo K, Terae S, Kaneda M, Nakayama N, Iwasaki Y: Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging detects impaired cerebral hemodynamics in the superior sagittal sinus thrombosis--case report.*24 Neurol Med Chir (Tokyo) 49:248-251, 2009 (査読有)
 44. Kobayashi M, Ogasawara K, Suga Y, Chida K, Yoshida K, Otawara Y, Tsushima E, Ogawa A: Early post-ischemic hyperemia on transcranial cerebral oxygen saturation monitoring in carotid endarterectomy is associated with severity of cerebral ischemic insult during carotid artery clamping.*23 Neurol Res 32(2):193-196, 2009 (査読有)
 45. Kobayashi M, Ogasawara K, Yoshida K, Otawara Y, Ogawa A: Application of fenestrated aneurysm clip for incomplete clamping of the common carotid artery during carotid endarterectomy: technical note.*23 Neurol Med Chir (Tokyo) 49(5):225-227, 2009 (査読有)
 46. Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K, Terae S, Ehara S, Shirato H: Difference in the tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms.*27 Radiology 251(1):241-249, 2009 (査読有)
 47. Kuroda H, Ogasawara K, Hirooka R, Kobayashi M, Fujiwara S, Chida K, Ishigaki D, Otawara Y, Ogawa A: Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography.*17 Neurosurgery 64(6):1065-1072, 2009 (査読有)
 48. Sasaki M, Kudo K, Ogasawara K, Fujiwara S: Tracer delay-insensitive algorithm can improve reliability of CT perfusion imaging for cerebrovascular steno-occlusive disease: comparison with quantitative single-photon emission CT.*27 AJNR 30(1):188-193, 2009 (査読有)
 49. Suzuki T, Ogasawara K, Hirooka R, Sasaki M, Kobayashi M, Ishigaki D, Fujiwara S, Yoshida K, Otawara Y, Ogawa A: Preoperative single-slab 3D time-of-flight magnetic resonance angiography predicts development of new cerebral ischemic events after carotid endarterectomy.*17 J Neurosurg 111(1):141-146, 2009 (査読有)

高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析

1. Koizumi R, Sasaki N, Niisato M, Nakamura Y, Yamauchi K, Sawai T: Rapamycin ameliorates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- β concentration in the lung. *52 Allergology Int (in press), 2014 (査読有)
2. Takahashi J, Shibata T, Sasaki M, Kudo M, Yanezawa H, Obara S, Kudo K, Ito K, Yamashita F, Terayama Y: Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *46 Geriatr Gerontol Int (Epub) 2014
3. Hanaki K, Ike F, Kajita A, Yasuno W, Yanagiba M, Goto M, Sakai K, Ami Y, Kyuwa S: Detection of murine norovirus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *31 J Virol Methods. S0166-0934(14)00131-1, 2014 (査読有)
4. Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, SaItto K: Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.*48 J Neuroimaging (Epub), 2013 (査読有)
5. Sato Y, Ito K, Ogasawara K, Sasaki M, Kudo K, Murakami T, Nanba T, Nishimoto H, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Mase T, Ogawa A: Postoperative Increase in Cerebral White Matter Fractional Anisotropy on Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging is Associated With Cognitive Improvement After Uncomplicated Carotid Endarterectomy. *40 Neurosurgery 73(4):598-599, 2013 (査読有)
6. Takahashi Y, Ogasawara K, Matsumoto Y, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Murakami T, Nanba T, Ogawa A: Changes in Cognitive Function after Carotid Endarterectomy in Older Patients: Comparison with Younger Patients.*39 Neurol Med Chir (Tokyo) 53(6):353-359, 2013 (査読有)
7. Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Ogawa A: Postoperative Changes in Cerebral Metabolites Associated with Cognitive Improvement and Impairment after Carotid Endarterectomy: A 3-tesla Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study.*40,41 AJNR Am J Neuroradiol 34(5):976-982, 2013 (査読有)
8. Yamamoto D, Kazui H, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshiyama K, Yoshida T, Kishima H, Yamashita F, Yoshimine T, Takeda M: Association between Milder Brain Deformation before a Shunt Operation and Improvement in Cognition and Gait in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.*48 Dement Geriatr Cogn Disord 35(3-4):197-207, 2013 (査読有)
9. Young K, Psachoulia K, Tripathi R, Dunn S-J, Cossell L, Attwell D, Tohyama K, Richardson W: Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS:evidence for myelin remodelling.*37

- Neuron 77(5):873-885, 2013 (査読有)
10. Hanaki K, Ike F, Hatakeyama R, Hirano N: Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification for the detection of rodent coronaviruses.*31 J Virol Methods 187(2):222-227, 2013 (査読有)
 11. Sawai T, Kamataki A, Uzuki M, Ishida K, Hanasaka T, Ochi K, Hashimoto T, Kubo T, Morikawa A, Takahiro O, Tohyama K: Serial block-face scanning electron microscopy combined with double-axis electron beam tomography provides new insight into cellular relationships.*34 J Electron Microsc 62(2):317-320, 2013 (査読有)
 12. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T: Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating mediated mechanism for transsynaptic communication.*33 J Comp Neurol 521(1):203-212, 2013 (査読有)
 13. Di Dio C, Di Cesare G, Higuchi S, Roberts N, Vogt S, Rizzolatti G: The neural correlates of velocity processing during the observation of a biological effector in the parietal and premotor cortex.*51 NeuroImage 64:425-436, 2013 (査読有)
 14. Wada T, Kazui H, Yamamoto D, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshida T, Yoshiyama K, Yamashita F, Kishima H, Yoshimine T, Takeda M: Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.*48 Psychogeriatrics 13(1):41-48, 2013 (査読有)
 15. Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Koide M, Kato K, Takahashi J, Takahashi S, Kudo K, Yamashita F, Terayama Y: Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging.*46 Neurosci Lett 541:93-98, 2013 (査読有)
 16. Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects.*47 Neuroradiology 55(7):869-875, 2013 (査読有)
 17. Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom.*47 Med Phys 40(6):062303, 2013 (査読有)
 18. Ogisu K, Kudo K, Sasaki M, Sakushima K, Yabe I, Sasaki H, Terae S, Nakanishi M, Shirato H: 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of parkinson's disease.*46 Neuroradiology 55(6):719-724, 2013 (査読有)
 19. Yamashita M, Mouri T, Niisato M, Kowada K, Nitanai H, Kobayashi H, Sugai T, Sawai T,

- Takahashi T, Yamauchi K: Heterogeneous characteristics of lymphatic microvasculatures associated with pulmonary sarcoid granulomas. *52 Annals of the American Thoracic Society 10(2):90-7, 2013 (査読有)
20. Nakajima Y, Nakamura Y, Tomoyasu M, Deguchi H, Tanita T, Yamauchi K: The role of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in regulating angiotensin-like protein 1 expression in lung microvascular endothelial cells. *52 Allergology Int 62(3):309-22, 2013 (査読有)
21. Suzuki N, Sasaki N, Niisato M, Utsumi Y, Nakajima Y, Yamashita M, Nakamura Y, Kobayashi H, Sawai T, Yamauchi K: Effects of imatinib mesylate on pulmonary allergic vasculitis in murine model. *52 International Journal of Rheumatic Diseases 16(4):455-62, 2013 (査読有)
22. Zhu P, Hata R, Ogasawara M, Cao F, Kameda K, Yamauchi K, Schinkel AH, Maeyama K, Sakanaka M. : Targeted disruption of organic cation transporter 3 (Oct3) ameliorates ischemic brain damage through modulating histamine and regulatory T cells*52. J Cereb Blood Flow Metab 32(10):1897-908, 2012 (査読有)
23. Kuzu Y, Inoue T, Kanbara Y, Nishimoto H, Fujiwara S, Ogasawara K, Ogawa A: Prediction of motor function outcome after intracerebral hemorrhage using fractional anisotropy calculated from diffusion tensor imaging. *42 Cerebrovasc Dis 33(6):566-573, 2012 (査読有)
24. Yoshida Ko, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Otawara Y, Ogawa A: Improvement and Impairment in Cognitive Function after Carotid Endarterectomy: Comparison of Objective and Subjective Assessments. *39 Neurol Med Chir (Tokyo) 52(3):154-160, 2012 (査読有)
25. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, Kudo K, Suzuki T, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Postoperative Cerebral White Matter Damage Associated with Cerebral Hyperperfusion and Cognitive Impairment after Carotid Endarterectomy: A Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *41 Cerebrovasc Dis 34(5-6):358-367, 2012 (査読有)
26. Yamashita T, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: Combination of preoperative cerebral blood flow and 123I-iomazenil SPECT imaging predicts postoperative cognitive improvement in patients undergoing uncomplicated endarterectomy for unilateral carotid stenosis. *40 Clin Nucl Med 37(2):128-133, 2012 (査読有)
27. Fukuoka H, Sasaki J, Kamishina H, Sato R, Yasuda J, Katayama M, Tohyama K, Ohshida M, Goryo M: Gliomatosis Cerebelli in a Saint Bernard Dog. *32 J Comp Pathol 147(1):37-41, 2012 (査読有)
28. Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S, Terayama Y: Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: An open-label trial. Phytomedicine 19(6):524-528, 2012 (査読有)
29. Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita

- E, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K: Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method.*47 Korean J Radiol 13(4):391-402, 2012 (査読有)
30. Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T: Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression.*47 Int J Geriatr Psychiatry 27(3):271-279, 2012 (査読有)
31. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease.*47 AJNR 33(6):1109-1114, 2012 (査読有)
32. Nagafusa Y, Okamoto N, Sakamoto K, Yamashita F, Kawaguchi A, Higuchi T, Matsuda H: Assessment of cerebral blood flow findings using 99mTc-ECD single-photon emission computed tomography in patients diagnosed with major depressive disorder.*47 J Affect Disord 140(3):296-299, 2012 (査読有)
33. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T: Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype.*49 Am J Geriatr Psychiatry 20(7):574-583, 2012 (査読有)
34. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T: Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline.*49 Neurobiol Aging 33(11):2633-2640, 2012 (査読有)
35. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada T: Combination of Antioxidant Supplements Improved Cognitive Function in the Elderly.*49 J Alzheimers Dis 32(4):895-903, 2012 (査読有)
36. Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita E, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K: Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry.*47 Magn Reson Med Sci 11(1):27-34, 2012 (査読有)
37. Zou K, Liu S, Liu J, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Komano H: Differential Appearance of Serum A β 43 and A β 42 in the Patients with Alzheimer's Disease . Translational Medicine 1:103, 2011 (査読有)
38. Fujiwara S, Sasaki M, Wada T, Kudo K, Hirooka R, Ishigaki D, Nishikawa Y, Ono A, Yamaguchi M, Ogasawara K: High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression.*42 J Neuroimaging 21(2):102-108, 2011 (査読有)

39. Hanaki K, Sekiguchi J, Shimada K, Sato A, Watari H, Kojima T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T: Loop-mediated isothermal amplification assays for identification of antiseptic- and methicillin-resistant Staphylococcus aureus.*31 J Microbiol Methods 84(2):251-4, 2011 (査読有)
40. Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Fujiwara S, Yamaguchi M, Saito A, Ogasawara K, Ogawa A: Diffusion anisotropy color-coded map of cerebral white matter: quantitative comparison between orthogonal anisotropic diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging.*42 J Neuroimaging 23(2):197-201, 2013, (査読有)
41. Nagashima H, Nakamura Y, Kanno H, Sawai T, Inoue H, Yamauchi K: Effect of genetic variation of IL-13 on airway remodeling in bronchial asthma.*52 Allergol Int 60:291-298, 2011 (査読有)
42. Sekimura K, Ito H, Nakamura Y, Kobayashi H, Oikawa H, Ehara S, Yamauchi K: Analysis of small-sized airway wall thickness in smokers and patients with bronchial asthma by multislice helical CT.*52 Jap J Clin Physiol 40(6):243-249, 2010 (査読有)
43. Kondo Y, Tachikawa E, Ohtake S, Kudo K, Mizuma K, Kashimoto T, Irie Y, Taira E : Inflammatory cytokines decrease the expression of nicotinic acetylcholine receptor during the cell maturation. Mol Cell Biochem 333(1-2):57-64, 2010 (査読有)
44. Nakamura Y, Nagashima H, Akiyama M, Sato A, Miyamoto T, Sasaki N, Nitani H, Kowata K, Nakadate T, Kobayashi H, Uesugi N, Sugai T, Kakiuchi T, Inoue H, Yamauchi K: Novel ribbon-type nuclear factor of activated T cells decoy oligodeoxynucleotides preclude airways hyperreactivity and Th2 cytokine expression in experimental asthma.*52 Int Arch Allergy Immunol 155(2):129-140, 2011 (査読有)
45. Goto M, Shimada K, Sato A, Takahashi E, Fukasawa T, Takahashi T, Ohka S, Taniguchi T, Honda E, Nomoto A, Ogura A, Kirikae T, Hanaki K: Rapid detection of Pseudomonas aeruginosa in mouse feces by colorimetric loop-mediated isothermal amplification.*31 J Microbiol Methods 81(3):247-252, 2010 (査読有)
46. Kamishina H, Ogawa H, Katayama M, Yasuda J, Sato R , Tohyama K: Spontaneous regression of a cervical intraspinal cyst in a dog.*32 J Vet Sci 72(3):349, 2010 (査読有)
47. Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M: Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function.*49 J Biol Chem 28:38382, 2010 (査読有)
48. Nishikawa Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y, Ogawa A, Ogasawara K: Direct relief of levodopa-induced dyskinesia by stimulation in the area above the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson's disease.*46 Neurol Med Chir (Tokyo) 50(3):257-259, 2010 (査読有)
49. Sasaki M, Shibata E, Ohtsuka K, Endoh J, Kudo K, Narumi S, Sakai A: Visual discrimination

- among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging.*45
Neuroradiology 52(2):83-89, 2010 (査読有)
50. Shokouhi BN, Wong BZ, Siddiqui S, Lieberman AR, Campbell G, Tohyama K, Anderson PN: Microglial responses around intrinsic CNS neurons are correlated with axonal regeneration.*36
BMC Neurosci 11:13, 2010 (査読有)
51. Tha KK, Terae S, Yabe I, Miyamoto T, Soma H, Zaitzu Y, Fujima N, Kudo K, Sasaki H, Shirato H: Microstructural white matter abnormalities of multiple system atrophy: in vivo topographic illustration by using diffusion-tensor MR imaging.*43 Radiology 255:563-569, 2010 (査読有)
52. Watanabe S, Endo S, Oshima E, Hoshi T, Higashi H, Yamada K, Tohyama K, Yamashita T, Hirabayashi Y: Glycosphingolipid synthesis in cerebellar Purkinje neurons: roles in myelin formation and axonal homeostasis.*35 Glia 58(10):1197, 2010 (査読有)
53. Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, Terayama Y, Asada T: Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry.*48 Neuroradiology 52(5):381-386, 2010 (査読有)
54. Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Suwabe A, Kanno H, Sawai T, Inoue H: Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice.*52 Exp Lung Res. 36(4):227-36, 2010 (査読有)
55. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li Y, Mapelli D, Ravdin L, Romero-Gomez Stracciari A, Weissenborn K: Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. Liver International 29(5):629-635, 2009 (査読有)
56. Berding G, Banari R, Buchert R, Chierichem F, Grover V, Kato A, Keiding S, Taylor-Robinson S: Radiotracer imaging studies in hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver International 29(5):621-628, 2009 (査読有)
57. Inoue H, Yamauchi K, Kobayashi H, Shikanai T, Nakamura Y, Satoh J, Kohno N, Mishima M, Sasaki H, Hildebrandt J: A new breathholding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity.*52 Chest 136(2):545-553, 2009 (査読有)
58. Kawai H, Tanji T, Shiraishi H, Yamada M, Iijima R, Inoue T, Kezuka Y, Ohashi K, Yoshida Y, Tohyama K, Gengyo-Ando K, Mitani S, Arai H, Ohashi-Kobayashi A, Maeda M: Normal formation of a subset of intestinal granules in Caenorhabditis elegans requires ATP-binding cassette transporters HAF-4 & HAF-9, highly homologous to human lysosomal peptide transporter TAP-like. Mol Biol Cell 20(12):2979, 2009 (査読有)
59. Kizawa T, Nakamura Y, Takahashi S, Sakurai S, Yamauchi K, Inoue H: Pathogenic role of angiotensin II and oxidized LDL in obstructive sleep apnoea.*52 Eur Respir J 34(6):1390-1398, 2009 (査読有)
60. Satoh T, Harada N, Hosoya T, Tohyama K, Yamamoto M, Itoh K: Keap1/Nrf2 system regulates

- neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 380(2):298, 2009 (査読有)
61. Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K: Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part II: non-pathological conditions.*48 *Br J Radiol* 82:610-614, 2009 (査読有)
62. Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K: Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part I: pathological conditions.*48 *Br J Radiol* 82:426-434, 2009 (査読有)

神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究

1. Saura H, Beppu T, Matsuura H, Asahi S, Uesugi N, Sasaki M, Ogasawara K: Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum: a case report. *67 *J Neurosurg* (in press), 2014 (査読有)
2. Saito H, Ogasawara K, Beppu T, Matsuura H, Terasaki K: Biological Characteristics of a Cerebellar Mass Regrowing after Removal in a Patient with Lhermitte-Duclos Disease: Emission Tomography Studies. *67 *Case Rep Neurol* 68(1):96-100, 2014 (査読有)
3. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T: Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *67 *J Neurooncol* 116(2):299-306, 2014 (査読有)
4. Kamei A, Akasaka M, Soga N, Suzuki Y, Uchide M, Chida S: Aicardi-Goutières syndrome with systemic lupus erythematosus and hypothyroidism. *61 *Brain Dev.* 35(1):87-90, 2013 (査読有)
5. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with 18F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma.*66 *Mol Imaging Biol* 16(1):127-35, 2014 (査読有)
6. Oikawa M, Saino T, Kimura K, Kamada Y, Tamagawa Y, Kurosaka D, Satoh Y: Effects of protease-activated receptors (PARs) on intracellular calcium dynamics of acinar cells in rat lacrimal glands.*54 *Histochem Cell Biol* 140(4):463-76, 2013 (査読有)
7. Habu G, Nishigori H, Sasaki M, Tohyama K, Kudo K, Matsumura Y, Sugiyama T, Kagami K, Tezuka Y, Sanbe A, Nishigori H: Altered magnetic resonance images of brain and social behaviors of hatchling, and expression of thyroid hormone receptor β mRNA in cerebellum of embryos after Methimazole administration.*57 *Psychopharmacology* 231(1):221-30, 2014 (査読有)
8. Nishigori H, Kagami K, Takahashi A, Tezuka Y, Sanbe A, Nishigori H: Impaired social behavior

- in chicks exposed to sodium valproate during the last week of embryogenesis.*57
Psychopharmacology 227(3):393-402,2013 (査読有)
9. Beppu T: The role of MR imaging in assessing brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature.*59,60 AJNR Am J Neuroradiol 35(4):625-31, 2014 (査読有)
 10. Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, Koeda A, Narumi S, Mori K, Ogasawara K, Sasaki M: Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning.*59 J Neurol 259(8):1698-1705, 2012 (査読有)
 11. Kamada Y, Saino T, Oikawa M, Kurosaka D, Satoh Y: P2Y purinoceptors induce changes in intracellular calcium in acinar cells of rat lacrimal glands.*54 Histochem Cell Biol. 137(1):97-106, 2012 (査読有)
 12. Miura H, Saino T, Sato M, Satoh Y: The role of protease activated receptors in the intracellular calcium dynamics of neurons and satellite cells in the rat superior cervical ganglia.*53 Bioimages 19:17-27, 2012 (査読有)
 13. Fujiwara S, Beppu T, Nishimoto H, Sanjo K, Koeda A, Mori K, Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K: Detecting damaged regions of cerebral white matter in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using voxel-based analysis with diffusion tensor imaging.*59 Neuroradiology 54(7):681-689, 2012 (査読有)
 14. Kamei A, Sasaki M, Akasaka M, Soga N, Kudo K, Chida S. Proton magnetic resonance spectroscopic images in preterm infants with bilirubin encephalopathy.*62 J Pediatrics 160(2):342-344, 2012 (査読有)
 15. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H: Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study.*63 BMJ Open 2(1):e000649, 2012 (査読有)
 16. Sato Y, Wada T, Nishikawa Y, Yoshida K, Kurose A, Ogawa A, Ogasawara K: Growth Hormone Producing Pituitary Adenoma Regrowing as Pituitary Adenoma with Neuronal Choristoma 14 Years after Tumor Removal.*67 World Neurosurg 80(3-4):e11-13, 2012 (査読有)
 17. Kashimura H, Mase T, Ogasawara K, Kurose K: Unusual growth pattern of a meningioma.*67 Surg Neurol Int 3(1):1-3, 2012 (査読有)
 18. Matsuura H, Omama S, Yoshida Y, Fujiwara S, Honda T, Akasaka M, Kamei A, Ogasawara K: Use of magnetic resonance imaging to identify the edge of a dural tear in an infant with growing skull fracture: A case report.*67 Childs Nerv Syst 28(11):1951-1954, 2012 (査読有)
 19. Hirano Y, Sugawara A, Mizuno J, Takeda M, Watanabe K, Ogasawara K: Spontaneous C1

- anterior arch fracture as a postoperative complication of foramen magnum decompression for Chiari malformation type 1.*67 Surg Neurol Int 2:138, 2011 (査読有)
20. Chida K, Yukawa H, Mase T, Endo H, Ogasawara K: Spontaneous slow drainage of epidural hematoma into the subgaleal space through a skull fracture in an infant.*67 Neurol Med Chir (Tokyo) 51(12):854-856, 2011 (査読有)
21. Ueno E, Hisajima T, Nakano M, Goris RC, Funakoshi K: Increased migration of IgA lymphocytes to VIP nerve fibers after DSS-induced colitis. Histol Histopathol 26(10):1317-1326, 2011 (査読有)
22. Yan J, Akutsu H, Satoh Y: The morphological and functional observation of the gap junction proteins in the oviduct epithelia in young and adult hamsters. Okajimas Folia Anat Jpn 88(2):57-64, 2011 (査読有)
23. Kobayashi M, Nakano M, Atobe Y, Kadota T, Funakoshi K: Islet-1 expression in thoracic spinal motor neurons in prenatal mouse. Int J Dev Neurosci 29(7):749-756, 2011 (査読有)
24. Beppu T, Nishimoto H, Fujiwara S, Kudo K, Sanjo K, Narumi S, Oikawa H, Onodera M, Ogasawara K, Sasaki M: 1H-magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning.*60 J Neurol Neurosurg Psychiatry 82:869-875, 2011 (査読有)
25. Beppu T, Sasaki M, Kudo K, Kurose A, Takeda M, Kashimura H, Ogawa A, Ogasawara K: Prediction of malignancy grading using computed tomography perfusion imaging in nonenhancing supratentorial gliomas.*64 Journal of Neuro-Oncology 103(3):619-627, 2011 (査読有)
26. Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R: Temporal evolution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease monitored by 3-Tesla MR spectroscopy.*63 J Neurol 258(7):1368-1370, 2011 (査読有)
27. Haba G, Nishigori H, Tezuka Y, Keisuke K, Sugiyama T, Nishigori H: Effect of antithyroid drug on chick embryos during the last week of development: delayed hatching and decreased cerebellar acetylcholinesterase activity.*54 J Obstet Gynaecol Res 37(11):1549-56, 2011 (査読有)
28. Suzuki M, Kudo K, Sasaki M, Takahashi S, Takahashi J, Fujima N, Uwano I, Yonezawa H, Kudo M, Fukaura H, Ishizuka N, Terayama Y: Detection of active plaques in multiple sclerosis using susceptibility weighted imaging: comparison with gadolinium-enhanced MR imaging.*63 Magnetic Resonance in Medical Science 10(3):185-92, 2011 (査読有)
29. Beppu T, Nishimoto H, Ishigaki D, Fujiwara S, Yoshida Y, Oikawa H, Kamada K, Sasaki M, Ogasawara K: Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging.*59 Neuroradiology 52(8):735-743, 2010 (査読有)

30. Kagami K, Nishigori H, Nishigori H: Effects of prenatal exposure to antithyroid drugs on imprinting behavior in chicks.*54 *Physiol Behav* 101(2):297-301, 2010 (査読有)
31. Sato A, Sakurada K, Kumabe T, Sasajima T, Beppu T, Asano K, Ohkuma H, Ogawa A, Mizoi K, Tominaga T, Kitanaka C, Kayama T: Association of stem cell marker CD133 expression with dissemination of glioblastomas.*67 *Neurosurg Rev* 33:175-184, 2010 (査読有)
32. Yamate S, Nishigori H, Kishimoto S, Tezuka Y, Fukushima A, Sugiyama T, Nishigori H: Effects of glucocorticoid on brain acetylcholinesterase of developing chick embryos.*58 *J Obstet Gynaecol Res* 36(1):11-18, 2010 (査読有)
33. Beppu T, Hirooka R, Fujiwara S, Kashimura H, Nishimoto H, Ogasawara K, Ogawa A: Choice of posterior subtemporal transtentorial approach for tumor resection in deep anteromedial superior cerebellum - Case report.*67 *Neurol Med Chir* 49:42-46, 2009 (査読有)
34. Kuroda H, Kashimura H, Ogasawara K, Sugawara A, Sasoh M, Arai H, Ogawa A: Malignant intracranial meningioma with spinal metastasis--case report.*67 *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49(6):258-261, 2009 (査読有)
35. Masu K, Beppu T, Fujiwara S, Kizawa H, Kashimura H, Kurose A, Ogasawara K, Sasaki M: Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging of tumefactive demyelinating plaque.*63 *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49(9):430-439, 2009 (査読有)
36. Russa AD, Maesawa C, Satoh Y: Spontaneous [Ca²⁺]_i oscillations in G1/S phase-synchronized cells.*56 *J Electron Microsc (Tokyo)* 58(5):321-329, 2009 (査読有)
37. Saino T, Watson EL: Inhibition of serine/threonine phosphatase enhances arachidonic acid-induced [Ca²⁺]_i via protein kinase A.*55 *Am J Physiol Cell Physiol* 296(1):C88-C96, 2009 (査読有)
38. Wakabayashi T, Kimura Y, Ohba Y, Adachi R, Satoh Y, Shingai R: In vivo calcium imaging of OFF-responding ASK chemosensory neurons in C. elegans*53. *Biochimica et Biophysica Acta* 1790(8):765-769, 2009 (査読有)
39. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, Satoh Y, Komano H, Michikawa M: Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme.*53 *J Biol Chem* 284(46):31914-20, 2009 (査読有)

<図書>

微小脳血管障害の機構解明

1. 佐々木真理: 画像診断(CT scan, 3D-CTA)*7,8. 脳神経外科エキスパート-脳動脈瘤- 宝金清博 ed, 中外医学社, 東京, p280, 2009
2. 佐々木真理: 脳の正常 MRI 解剖、脳梗塞*7,8,27-30. 脳脊髄の MRI 細矢貴亮、宮坂和男、佐々木真理、百島祐貴 ed, MEDSI, 東京, p798, 2009

次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発

1. 佐々木真理: 脳血管再開通療法に必要な画像診断.*27-30 脳梗塞血栓回収デバイス実践ガイド 坂井信幸 ed, 診断と治療社, 東京, p284, 2010

高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析

1. Sasaki M, Yamashita F, Kudo K: Neuromelanin imaging in Parkinson disease.*44,46 Neuroimaging of Movement Disorders Nahab FB, Hattori N ed, Springer, New York, p290, 2013
2. Shibata E, Sasaki M: Imaging of neuromelanin.*42 Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN ed, Springer, Wien, p876, 2009
3. 佐々木真理: 前頭葉・頭頂葉の CT・MRI.*42 ビジュアル脳神経外科1:前頭葉・頭頂葉 片山容一 ed, メディカルビュー, 東京, p210, 2010

神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究

1. 佐藤洋一、齋野朝幸、阿久津仁美: カルシウムイメージング技術の基礎.*53-56 組織細胞化学 2011. 組織細胞化学 2011 日本組織細胞化学会編 ed, 学際企画, 東京, p250, 2011
2. 別府高明、石垣大哉、藤原俊朗: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)による悪性脳腫瘍と炎症性疾患の術前鑑別診断は困難か?.*67 脳神経検査のグノーティ・セアウトン Part 1 MRI 編 小川彰 ed, シナジー, 東京, p211, 2010

<学会発表>

微小脳血管障害の機構解明

1. Sato E, Oda Y, Kodama H, Hagiwara O, Watanabe M: Investigation of dark-count-less LSO-MPPC detector and Its application to photon counting X-ray computed tomography. *9 13th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 12, Shigapore. 2013
2. Sato E, Sagae M, Kodama H, Hagiwara O, Watanabe M: Investigation of X-ray photon-counting using a ceramic-substrate silicon diode and its application to computed tomography. *9 13th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 12, Shigapore, 2013
3. Sato Y, Sato E, Oda Y, Ehara S: Investigation of a high-count-rate energy-dispersive X-ray computed tomography system using a cadmium telluride detector. *9 13th Asia-Oceania

- Congress of Medical Physics 12, Shigapore, 2013
4. Yamaguchi S, Sato E, Oda Y, Nakamura R, Oikawa H, Yabuuchi T, Ariga H, Ehara S: Dark-less high-speed X-ray energy dispersing using a compact YAP(Ce)-photomultiplier detector its application to gadolinium imaging. *9 13th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 12, Shigapore, 2013
 5. Sato E, Kodama H, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Kusachi S, Sato S, Ogawa A: Irradiation of intense hard quasi-X-ray lasers utilizing amplification by spontaneous emission. *9 Int Congr on Lasers Applications and Technologies 6, Moscow, 2013
 6. Satoh Y: Functional heterogeneity of blood vessels with special reference to Ca²⁺ dynamics of smooth muscle. *5 International Symposium Anatomical Science for Advance in Health and Clinical Therapy 8, Sendai, 2013
 7. Wada T, Murakami T, Namba T, Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K: Identification of the anterior choroidal arteries in patients with sella and parasella tumors using time-of-flight magnetic resonance angiography with 7 Tesla MR imager. *8 ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition 4, Salt Lake, USA, 2013
 8. Koji T, Kubo Y, Murakami T, Namba T, Sasaki M, Ogawa A, Ogasawara K: Preoperative evaluation of the origins of the perforating arteries using 7T MRI in patients with unruptured aneurysms. *8 ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition 4, Salt Lake, USA, 2013
 9. Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Metoki T, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Yokosawa S, Sasaki M: Intensity Inhomogeneity Correction in Human Brain Imaging at 7 Tesla using SPM8. *7 ISMRM 21st Annual Meeting 4, Salt Lake, USA, 2013
 10. Ohba H, Field T.S, Pearce L.A, Bazan C, Potter G, Hart R.G, Benavente O.R, The SPS3 Investigators: Enlarged Perivascular Spaces The Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke (SPS3) study. *8 European Stroke Conference 5, London, 2013
 11. Tamagawa Y, Saino T, Matsuura M, Satoh Y: The mechanism study of spironolactone-induced Ca²⁺ increase in rat testicular arteriole smooth muscle cells. *5 52nd American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, San Francisco, 2012
 12. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, Narumi S, Kabasawa H, Kudo K, Ito K, Terayama Y: Detecting intracranial atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke patients using three- dimensional magnetic resonance vessel wall imaging. *16 Asia Pacific Stroke Conference 9, Tokyo, 2012
 13. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, Narumi S, Kabasawa H, Kudo K, Ito K, Terayama Y: Detecting intracranial atherosclerotic lesions in acute stroke patients by using magnetic resonance three-dimensional vessel wall imaging. *16 European Stroke Conference 5, Lisbon, 2012
 14. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Yamaguchi M, Kudo

- K, Itagaki H, Takahashi T, Terayama Y.: Predicting Carotid Plaque Characteristics using Quantitative Color-Coded Non-Gated Magnetic Resonance Plaque Imaging: Correlation with Carotid Endarterectomy Specimens.*15 European Stroke Conference 5, Lisbon, 2012
15. Ohba H, LA Pearce, GM Potter, OR Benavente: Enlarged Perivascular Spaces The Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke (SPS3) study.*8 International Stroke Conference 2, New Orleans, 2012
16. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Enomoto T, Sugimura S, Endo H, S. Saito, Ogawa A, Onagawa J: Mcps-range photon-counting X-ray computed tomography system.*9 Optics+Photonics 8, San Diego, 2011
17. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Enomoto T, Sugimura S, Endo H, S. Saito, Ogawa A, Onagawa J: Cancer diagnosis using a conventional x-ray fluorescence camera.*10 Optics+Photonics 8, San Diego, 2011
18. Sasaki M: Clinical neuroimaging by using an Echelon 1.5 Tesla MRI scanner.*14,18, European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology 2011 7, Leipzig, 2011
19. Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, Mori K, Narumi S, Katsura N, Ohura K, Kudo K, Terayama Y.: Quantitative assessment of changes in components within carotid plaques during cilostazol administration by using non-gated magnetic resonance plaque imaging.*15 European Stroke Conference 5, Hamburg, 2011
20. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Mori K, Ohura K, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y.: Prediction of carotid plaque characteristics by using non-gated magnetic resonance plaque imaging: correlation with the scatological findings of carotid endarterectomy specimens.*14 European Stroke Conference 5, Hamburg, 2011
21. Sasaki M: Recent advances in acute stroke imaging.*8,27–30 1st Symposium of Neurosurgical Emergency Medicine 1, Nagoya, 2011
22. Sasaki M: Recent advances in acute stroke imaging.*4,14-16 1st Symposium of Neurosurgical Emergency Medicine 1, Nagoya, 2011
23. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sugimura S, Endo H, Saito S, Ogawa A: Mcps-range photon-counting X-ray computed tomography system utilizing an LSO-MPPC sensor.*9 Int Workshop Advanced Nanovision Science 1, Hamamatsu, 2011
24. Sato E, Sagae M, Abudurexiti A: Embossed radiography utilizing a subtraction program in conjunction with a 0.5-mm-focus tube.*11 10th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 10, Taipei, 2010
25. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A: Energy-discrimination x-ray computed tomography system utilizing a cadmium telluride detector.*10 10th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 10, Taipei, 2010

26. Abudurexiti A, Oda Y, Sato E, Kameda M: Photon-counting x-ray computed tomography system utilizing an oscillating linear-YAP(Ce) photon sensor.*9 10th Asia-Oceania Congress of Medical Physics 10, Taipei, 2010
27. Sasaki M: Stroke Imaging Standardization.*4,14-16 9th Symposium Neuroradiologicum 10, Bologna, 2010
28. Sato H, Mizukawa A, Kuwashima S, Nakasato T: Visualization of the Labyrinthine Artery and its Branches by Using Gd-3T-MRI.*5 13th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 9, Seoul, 2010
29. Satoh Y, Saino T, Akutsu-Yamauchi H, Hamano Y: New era of morphology - Developed by the fluorescent markers and the confocal microscopy.*10 XXI International Symposium on Morphological Sciences 9, Taormina, Italy, 2010
30. Sugimura S, Endo H, Kashiwaba Y, Sato E: Optical properties of ZnO single crystals grown using hydrothermal process and ZnO/MPPC high-speed radiation sensors.*9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
31. Watanabe M, Sato E, Abderyem P, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Nagao J, Sato S, Ogawa A: Molecular-level X-ray imaging utilizing a cadmium telluride detector.*10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
32. Sato Y, Ehara S, Sato E, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A: Conventional X-ray fluorescence computed tomography system utilizing a cadmium-telluride detector.*10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
33. Sato E, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sugimura S, Endo H, Sato S, Ogawa A: High-speed photon counting using a ZnO-MPPC module and its application to an X-ray computed tomography system.*9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
34. Sato E, Germer R, Enomoto T, Watanabe M, Sato K, Sato S, Ogawa A, Takayama K: Irradiation of harmonic X-rays from linear ferrum-plasma target.*9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
35. Sato E, Oda Y, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sugimura S, Endo H, Sato S, Ogawa A: 10-Mcps photon-counting X-ray computed tomography system utilizing a LSO-MPPC sensor.*9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
36. Sato E, Abderyim P, Enomoto T, Watanabe M, Sato K, Sato S, Ogawa A : Energy-discrimination X-ray camera utilizing a cerium X-ray generator.*10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
37. Endo H, Chiba T, Meguro K, Takahashi K, Fujisawa M, Sugimura S, Narita S, Sato E,

- Kashiwaba Y: ZnO sensors and their applications. *9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
38. Enomoto T, Sato E, Abderyim P, Abudurexiti A, Hagiwara O, Matsukiyo H, Osawa A, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A: X-ray fluorescence camera utilizing a cerium X-ray generator. *10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
39. Hagiwara O, Sato E, Oda Y, Sagae M, Abudurexiti A, Abderyim P, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato K, Sato S, Ogawa A: High-energy-resolution X-ray computed tomography system utilizing a silicon-PIN detector. *10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
40. Matsukiyo H, Sato E, Hagiwara O, Sagae M, Abudurexiti A, Abderyim P, Osawa A, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato K, Sato S, Ogawa A: Gadolinium K-edge computed tomography system utilizing an oscillating linear cadmium-telluride detector. *10 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
41. Oda Y, Sato E, Abudurexiti A, Hagiwara O, Osawa A, Matsumoto H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sugimura S, Endo H, Sato S, Ogawa A: High-speed photon-counting X-ray computed tomography system utilizing an oscillating linear-YAP(Ce) photon sensor. *9 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
42. Osawa A, Sato E, Abudurexiti A, Abderyim P, Hagiwara O, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A: High-speed embossed radiography utilizing a pulsed X-ray generator and a computed radiography system. *11 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
43. Osawa A, Sato E, Abudurexiti A, Abderyim P, Hagiwara O, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Nagao J, Sato S, Ogawa A: High-spatial-resolution embossed radiography. *11 29th Int Congress High-Speed Imaging and Photonics 9, Morioka, 2010
44. Isogai S, Shimoda H, Deguchi T, Hitomi J, Weinstein B.M: Seeking the origin of lymph vascular system using fishes*1-3. International Symposium on Morphological Sciences 9, Taormina-Messina, Italy, 2010
45. Deguchi T, Kawasaki T, Isogai S, Hitomi J, Yuba S: The lymphatic development is visible in a pFLT4-EGFP transgenic medaka. *1-3 43rd Annual meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists jointly sponsored by the As 6, Kyoto, 2010
46. Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Mori K, Kudo K, Terayama Y: Prediction of carotid plaque characteristics using non-gated magnetic resonance plaque imaging with Self-Navigated radial-scan technique: Correlation with histology of endarterectomy specimens. *14 European Stroke Conference 5, Barcelona, 2010
47. Sato E, Ablajan A, Enomoto T, Watanabe M, Hitomi K, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Third-generation x-ray computed tomography system utilizing a cadmium telluride

- detector. *10 Medical Imaging 2010 2, San Diego, 2010
48. Sato E, Purkhet A, Osawa A, Matsukiyo H, Enomoto T, Watanabe M, Takahashi K, Sato S, Ogawa A, Onagawa J: Embossed radiography utilizing a subtraction program.*11 Medical Imaging 2010 2, San Diego, 2010
 49. Isogai S, Deguchi T, Yaniv K, Hitomi J, Weinstein BM: Fish as an animal model to study lymphangiogenesis.*1-3 The 4th Asia- Oceania Zebrafish meeting 8, Phoenix Island, Jeju, Korea, 2009
 50. 佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、萩原令彦、渡邊学: LSO-MPPC 検出器を用いた高速X線フォトンカウンティングとCTへの応用. *9 日本生体医工学会東北支部大会 11, 山形, 2013
 51. 佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、萩原令彦、渡邊学: 100 MHz シリコン PIN ダイオードを用いた高速X線フォトンカウンティングとエネルギー弁別 CT への応用. *9 日本生体医工学会東北支部大会 11, 山形, 2013
 52. 寒河江康朗、佐藤英一、小田泰行、児玉肇、萩原令彦、渡邊学: 直接変換シリコンX線ダイオードを用いた高感度X線 CT. *9 日本生体医工学会東北支部大会 11, 山形, 2013
 53. 萩原令彦、佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、渡邊学: High-speed X-ray photon counting using a 100MHz silicon-PIN X-ray diode and its application to CT for iodine imaging. *9 高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム 2013 10, 室蘭, 2013
 54. 渡邊学、佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、萩原令彦: X-ray photon counting using a ceramic-substrate silicon X-ray diode and its application to CT. *9 高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム 2013 10, 室蘭, 2013
 55. 佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、萩原令彦、渡邊学: Dark-count less X-ray photon counting using an LSO-MPPC detector and its application to computed tomography. *9 高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム 2013 10, 室蘭, 2013
 56. 佐藤英一、小田泰行、寒河江康朗、児玉肇、萩原令彦、渡邊学: Recent plasma flash X-ray imaging. *9 高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム 2013 10, 室蘭, 2013
 57. 小田泰行、佐藤英一、佐藤公悦、江原茂: YAP(Ce)-MPPC 検出器を用いたダークカウントレスフォトンカウンティングX線 CT システム.*9 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013
 58. 佐藤裕一、佐藤英一、小田泰行、佐藤公悦、江原茂: 80 kcps CdTe 検出器とコンパレーターを使ったエネルギー弁別 X線 CT システム. *10 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013
 59. 寒河江康朗、佐藤英一、小田泰行、佐藤公悦、江原茂: 小型漏洩線量計の試作. *10 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013
 60. Sato E, Oda Y, Sagae M, Sato K, Ehara S: An LSO-MPPC spectrometer and a high-speed energy-dispersive X-ray CT system. *10 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013

61. Sato E, Oda Y, Sagae M, Sato, K, Ehara S: High-sensitive CT system using a direct-conversion Si-PIN X-ray diode and its application to gadolinium K-edge imaging. *10 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013
62. Sato E, Oda Y, Sagae M, Sato K, Ehara S: Energy-dispersive CT system with a Si-PIN X-ray diode and its application to gadolinium K-edge imaging. *10 第 105 回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2013
63. 松浦秀樹、小笠原邦昭、小川彰、工藤與亮、佐々木真理: 超高磁場 MRI アーチファクトの問題点 -脳神経領域生体埋入材料が MRI 画像に与える影響-. *6 第 22 回脳神経外科手術と機器学会 4, 松本, 2013
64. 川岸和朗, 佐藤宏昭, 工藤與亮, 佐々木真理: 突発性難聴における 7T-MRI を用いた内耳動脈の評価. *8 岩手耳のセミナー 3, 盛岡, 2013
65. 松浦秀樹、小笠原邦昭、小川彰: 臨床における MRI アーチファクトの問題点 -脳神経領域生体埋入材料が MRI 画像に与える影響-. *6 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 11, 仙台, 2012
66. 松浦秀樹、藤原俊朗、村上寿孝、別府高明、佐々木真理、小笠原邦昭: 脳神経外科領域生体埋入材料のアーチファクトの評価 -3.0 テスラ MRI と 7.0 テスラ MRI の比較-. *6 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 10, 大阪, 2012
67. 磯貝純夫, 齋藤絵里奈, 木村英二, 人見次郎: 頭部静脈系を構成する血管内皮細胞の由来とそれを解剖学的構造へ導くメカニズム. *1-4 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会シンポジウム 9, 郡山, 2012
68. 小田泰行, 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: 振動式 YAP-MPPC リニアセンサーを使ったフォトンカウンティング X 線 CT システム. *9 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
69. 佐藤裕一, 佐藤英一, 江原茂, 萩原令彦: タングステン X 線管と CdTe 検出器を使った汎用蛍光 X 線 CT システム. 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
70. 佐藤英一, 小田泰行, 寒河江康朗: CdTe 検出器とコンパレーターを使った汎用エネルギー弁別 X 線 CT システム. *10 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
71. 遠藤治之, 千葉鉄也, 目黒和幸, 高橋強, 藤澤充, 佐藤英一, 柏葉安兵衛: UV-A・B 弁別検出用 ZnO-UV センサ. *10 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
72. 佐藤英一, 萩原令彦: Si-PIN 検出器を使った 2.0 keV 幅エネルギー弁別 X 線 CT システム *10 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
73. 杉村茂昭, 佐藤英一, 小田泰行, 遠藤治之, アブラジャン・アブドラシティー: ZnO(Ga) と MPPC を使った 16 Mcps フォトンカウンティング X 線 CT システム. *9 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
74. 佐藤英一, アブラジャン・アブドラシティー, 大沢晃弘: 高速・単色エンボス X 線撮影システムの開発. *11 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
75. 寒河江康朗, 佐藤英一, 小田泰行, 杉村茂昭, 遠藤治之: 高感度 X・γ 線検出用 IC とモジュ

- ールの開発.*9 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
76. 小松真, 佐藤英一: 水中火花放電による噴流の安定駆動. *9 日本生体医工学会東北支部大会 10, 盛岡, 2011
77. 佐々木真理: MR プラークイメージングの現状と課題. *14,15 第4回 Brain Attack & Hypertension 研究会 8, 大津, 2011
78. 佐々木真理: 頸動脈プラークイメージング update. *14,15 第30回 Mt Fuji Workshop on CVD 8, 札幌, 2011
79. 佐々木真理: 頸動脈プラークイメージングの標準化と新技術の動向. *14,15 第36回日本脳卒中学会 7, 京都, 2011
80. 佐々木真理: 脳卒中の画像診断—新技術と標準化の動向を中心に—. *14-16,27-30 第13回弘前脳卒中治療カンファレンス 6, 弘前, 2011
81. 佐藤英一, 萩原令彦, 佐藤裕一, 江原茂, 佐藤公悦: タングステン X 線管を使った汎用蛍光 X 線 CT システム. *10 第101回日本医学物理学会学術大会 5, 横浜 (Web 開催), 2011
82. 佐藤英一, 萩原令彦, 佐藤公悦, 江原茂: 汎用蛍光 X 線カメラの開発と癌部位の観察. *10 第101回日本医学物理学会学術大会 5, 横浜 (Web 開催), 2011
83. 小田泰行, 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: 振動式 YAP-MPPC リニアセンサーを使ったフォトンカウンティング X 線 CT システム. *9 第101回日本医学物理学会学術大会 5, 横浜 (Web 開催), 2011
84. 佐藤英一, 佐藤公悦: 弱電離線状鉄プラズマターゲットからの第二高調波の発生と確認. *9 第101回日本医学物理学会学術大会 5, 横浜 (Web 開催), 2011
85. 佐々木真理: 頸部頸動脈・脳主幹動脈の狭窄性病変における画像診断. *14-16 第31回日本脳神経外科コンgres 5, 横浜, 2011
86. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最前線—灌流イメージングとプラークイメージングを中心に—. *14-16,27-30 第18回静岡脳血管障害研究会 5, 静岡, 2011
87. 佐々木真理: MR プラークイメージングの現状と将来. *14,15 第31回日本脳神経外科コンgres 4, 横浜, 2011
88. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最前線. *14,15,27-30 第17回北海道大学脳神経外科血管班・治療研究会 4, 札幌, 2011
89. 佐々木真理: 頸部頸動脈 MR プラークイメージングの現状と課題. *14,15 第36回西関東 neuro IVR セミナー 4, さいたま, 2011
90. 佐々木真理: MR プラークイメージングの光と影: 神話の崩壊と再構築の必要性. *14,15 第3回千葉プラークイメージング研究会 2, 千葉, 2011 佐々木真理: 急性期脳血管障害の画像診断. *4 第266回荒木千里記念脳外科症例検討研究会 12, 大阪, 2010
91. 佐々木真理: MRI による脳血管障害の画像診断: 現状と展望. *4,8,9 第33回東北脳血管障害研究会 12, 仙台, 2010
92. 佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断 update: beyond 3 hours をめざして. *4 神経内科医によ

- る血管内治療を考える会 11, 東京, 2010
93. 佐藤英一, 小田泰行, 佐藤公悦: LSO-MPPC 検出器を使ったフォトンカウンティングX線 CT システム. *6 日本生体医工学会東北支部大会 11, 仙台, 2010
 94. 佐藤英一, 小田泰行, 大沢晃弘: 拡大エンボスX線撮影. *6. 日本生体医工学会東北支部大会 11, 仙台, 2010
 95. 佐藤英一, 萩原令彦, 佐藤公悦: 汎用蛍光X線カメラの開発と癌部位の観察. *6 日本生体医工学会東北支部大会 11, 仙台, 2010
 96. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *4,8,9 第11回高知県脳卒中研究会 11, 高知, 2010
 97. 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *4,8,9 第3回文京脳卒中マネジメントフォーラム 10, 東京, 2010
 98. 佐々木真理: 脳梗塞急性期における最新MRI診断と標準化. *4,8,9 第8回栃木脳卒中研究会 9, 宇都宮, 2010
 99. 佐々木真理: 高磁場 MRI による脳神経・脳血管イメージング. *4,8,9 第20回脳血管シンポジウム 7, 大阪, 2010
 100. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の現状と将来: 新技術と標準化の動向を中心に. *4,8,9 第61回秋田県南医学会 6, 大仙, 2010
 101. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最近の話題. *4,8,9 済生会熊本病院学術講演会 6, 熊本, 2010
 102. 佐々木真理: 無症候性脳病変の MRI 診断基準. *4 第19回日本脳ドック学会総会 6, 山形, 2010
 103. 佐々木真理: 頸動脈 MRI の課題: 標準化と最適化に向けて. *8,9 第17回 Tokyo Heart Imaging Club 5, 東京, 2010
 104. 佐々木真理: 頸動脈プラークイメージングの現状と将来. *8,9 第30回脳神経外科コンGRESS 5, 横浜, 2010
 105. 佐々木真理: J-ACT II における初期虚血変化: ASPECTS を用いた拡散強調画像とCTとの比較. *4 第4回脳梗塞 t-PA 研究会 4, 盛岡, 2010
 106. 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: rt-PA 静注療法における役割を中心に. *4 脳梗塞 rt-PA 適正使用講習会 4, 盛岡, 2010
 107. 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: LSO-MPPC 検出器を使ったフォトンカウンティング X 線 CT. *9 第99回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2010
 108. 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: 拡大エンボス X 線撮影. *6 第99回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2010
 109. 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: ファンビームを使ったエネルギー弁別 X 線 CT システム. *6 第99回日本医学物理学会学術大会 4, 横浜, 2010
 110. 佐藤英一, 佐藤公悦, 江原茂: LSO-MPPC 検出器を使ったフォトンカウンティング X 線 CT. *9

- 第 99 回日本医学物理学学会学術大会 4, 横浜, 2010
111. 磯貝純夫, 木村英二, 人見次郎: ライブイメージングによる脳血管系形成過程の解明. *1-4 第 115 回日本解剖学会総会シンポジウム 3, 盛岡, 2010
112. 佐藤英一, 佐藤公悦: 拡大エンボス X 線撮影. *11 第 57 回応用物理学関係連合講演会 3, 東海大学(湘南キャンパス), 2010
113. 佐藤英一, 杉村茂昭, 遠藤治之, 佐藤公悦: LSO-MPPC センサーを使ったフォトンカウンティング X 線 CT システム. *6 第 57 回応用物理学関係連合講演会 3, 東海大学(湘南キャンパス), 2010
114. 佐藤英一, 佐藤公悦: ファンビームを使ったエネルギー弁別 X 線 CT システム. *10 第 57 回応用物理学関係連合講演会 3, 東海大学(湘南キャンパス), 2010
115. 佐々木真理: DIAS-J の画像診断プロトコルと画像判定基準. *4 DIAS-J 全体研究会 2, 東京, 2010
116. 佐々木真理: 頸動脈プラークイメージングの現状と展望. *8,9 第 33 回福山レントゲンアーベント 2, 福山, 2010
117. 佐々木真理: 無症候性脳血管病変の画像診断: 新手法と標準化の動向を中心に. *4,8,9 第 15 回つくば MR 懇話会 1, つくば, 2010
118. 佐々木真理: 脳血管障害の画像検査のポイント: 国内外のガイドラインを踏まえて. *4 第 20 回愛知県放射線技師フォーラム 11, 名古屋, 2009
119. 磯貝純夫, 木村英二, 人見次郎: 脳血管系を形成するメカニズムと内皮細胞の由来. *1-4 第 17 回日本血管生物医学会 10, 東京, 2009
120. 佐々木真理: 頸部頸動脈 MR プラークイメージングの現状と将来. *8-9 第 37 回日本磁気共鳴医学会 10, 横浜, 2009
121. 佐々木真理: MR プラークイメージング: CEA/CAS の術前検査としての意義と課題. *8-9 第 25 回 Brain Function Imaging Conference 9, 東京, 2009
122. 佐々木真理: 脳虚血の画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *4,14-16 第 3 回北海道脳血管障害神経内科医会 8, 札幌, 2009
123. 磯貝純夫, Yaniv K, 人見次郎, Weinstein BM: リンパ管発生研究のための小型モデル動物、ゼブラフィッシュとメダカ. *1-4 第 33 回日本リンパ学会総会シンポジウム 7, 大阪, 2009
124. 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: 新技術と標準化の動向を中心に. *4,14-16 第一回道東放射線技師懇話会 6, 釧路, 2009
125. 佐々木真理: 脳血管障害の画像診断の現状: 標準化の必要性. *4,14-16 第 52 回日本糖尿病学会 5, 大阪, 2009
126. 水川敦裕, 佐藤宏昭, 中里龍彦: 造影 3T-MRI における内耳動脈描出の検討. *5 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 5, 仙台, 2010
127. 寒河江康朗, 佐藤英一, プルカット・アブドレイン, 佐藤公悦, 市丸俊夫, 江原茂, 小川彰: シンチレーターを用いたフォトンカウンティング X 線 CT の開発. *6 第 97 回医学物理学学会学術

大会 4, 横浜, 2009

128. 佐藤英一, 寒河江康朗, プルカット・アブドレイン, 佐藤公悦, 市丸俊夫, 江原茂, 小川彰: エンボス撮影用ソフトの開発. *6 第 97 回医学物理学学会学術大会 4, 横浜, 2009
129. 佐藤英一, 尾鍋秀明, 人見啓太郎, プルカット・アブドレイン, 佐藤公悦, 佐藤祐一, 江原茂, 小川彰: エネルギー弁別ヨウ素 K エッジX線 CT. *6 第 97 回医学物理学学会学術大会 4, 横浜, 2009
130. 佐藤英一, 尾鍋秀明, 人見啓太郎, プルカット・アブドレイン, 佐藤公悦, 佐藤祐一, 江原茂, 小川彰: エネルギー弁別ガドリニウム K エッジX線 CT システム. *6 第 97 回医学物理学学会学術大会 4, 横浜, 2009

次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発

1. Goodwin J: Current concepts and applications of Ultrahigh field MRI. *24–26 Manchester University Seminar 3, Manchester, 2013
2. Goodwin J, Kudo K, Shinohe Y, Uwano I, Yamashita F, Matsumura Y, Metoki T, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M: Susceptibility Weighted Imaging Based Approach to Δ OEF Quantification Using Propofol and Midazolam as Potential OEF Modulators. *25 ISMRM 21st Annual Meeting 4, Salt Lake, USA, 2013
3. Oda S, Kikuchi K, Kudo K, Hiratsuka Y, Miki H, Mochizuki T, Watanabe H, Kumon Y: Cerebral Hemodynamics Evaluation by ACZ Challenge DSC-MRI with VOF Rescaling Scheme. *28 ISMRM 21st Annual Meeting 4, Salt Lake, USA, 2013
4. Kudo K: Clinical Applications: Neuro Vascular, Tumor & Trauma. *26 ISMRM workshop (UHF) 3, Noordwijk aan Zee, The Netherlands, 2013
5. Kudo K: Mapping of Oxygen Extraction Fraction (OEF) with Susceptibility Imaging. *26 CMC International Radiology Symposium 2012 11, Souel, Korea, 2012
6. Kudo K, Sasaki M, Yamashita F, Uwano I, Matsuda T, Kabasawa H, Nishimoto H, Takahashi J, Beppu T, Ogasawara K, Terayama Y, Ogawa A: 7T MRI is Now Ready for Clinical Neuroimaging: Current Concepts and Applications of Ultrahigh Field MRI. *26 RSNA scientific assembly and annual meeting 11, Chicago, USA, 2012
7. Nagao M, Kashiwaya G, Kudo K, Kato K, Nakasato T, Kashiwa K, Kobayashi S, Sasaki M: Evaluating the arteriovenous malformation in the left preauricular area using 7.0 tesla magnetic resonance angiography. *8 ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 6, Malmo, Sweden, 2012
8. Pautot F, Kudo K, Boutelier T, Sasaki M: Acquisition Duration Explain Erroneous Mean Transit Time in Acute Stroke CT Perfusion Imaging. *29 International Stroke Conference 2, New Orleans, 2012
9. Ogisu K, Kudo K, Sasaki M, Sakushima K, Terae S, Nakanishi M, Fujiwara S, Shirato H: 3D

- Neuromelanin-Sensitive MRI with Automated Volume Measurement of Substantial Nigra Pars Compacta for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *46 ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) 5, Melbourne, Australia, 2012
10. Nishihara T, Itagaki H, Moriwake C, Lampman D, Takahashi T, Hirata Y, Kudo K, Sasaki M: Selective TOF MRA using Beam Saturation pulse. *18 ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) 5, Melbourne, Australia, 2012
 11. Oda S, Kikuchi K, Miki H, Watanabe H, Kudo K, Hiratsuka Y: Acetazolamide Challenge Dynamic Susceptibility Contrast MRI to Assess Cerebral Hemodynamics: Comparison with SPECT. *28 RSNA scientific assembly and annual meeting 11, Chicago, USA, 2012
 12. Dehkharghani S, Hwang SN, Nicholson AD, Noorian A, Kudo K: Comparison of CT Perfusion Deconvolution Algorithms and Arterial Input Function Placement in Estimation of Perfusion Parameters in Middle Cerebral Artery Stroke. *28 RSNA scientific assembly and annual meeting 11, Chicago, USA, 2012
 13. Goodwin J, Kudo K, Shinohe Y, Uwano I, Yamashita F, Matsumura Y, Metoki T, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M: Susceptibility Weighted Phase Imaging in anesthetized and non-anesthetized subjects demonstrates differences in oxygen extraction fraction in the brain.*19 Asia Pacific Stroke Conference 2012 9, Tokyo, 2012
 14. Sasaki M: Recent Progress of Stroke Imaging.*27–30 Asia Pacific Stroke Conference 2012 9, Tokyo, 2012
 15. Sasaki M: Diagnostic imaging required for endovascular recanalization therapy.*27–30 Asia Pacific Stroke Conference 2012 9, Tokyo, 2012
 16. Goodwin J, Kudo K, Shinohe Y, Uwano I, Yamashita F, Matsumura Y, Metoki T, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M: Sequentially acquired susceptibility weighted MRI in anesthetized and non-anesthetized healthy adults demonstrates change in oxygen extraction in the brain during sedation recovery.*25 40th JSMRM 9, Kyoto, 2012
 17. Ogasawara K: Hemodynamic compromise and stroke recurrence in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion.*19–23 Asia Pacific Stroke Conference 2012 9, Tokyo, 2012
 18. Ogasawara K: Japanese CNS presidential lecture.*19–23,39–41 the 6st CNS Annual Meeting 10, Washington,DC, USA, 2011
 19. Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Brain temperature measured by proton magnetic resonance spectroscopy predicts cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy.*19 The 5th Japanese-Korean Joint Stroke Conference 10, Gyeongju, Korea, 2011
 20. Kudo K: 3D-ASL on 3T. International Symposium of High Tesla MR imaging on Neuroradiology 10, Taipei, Taiwan, 2011
 21. Kudo K: Advanced Neuro Imaging on 7T. International Symposium of High Tesla MR imaging

- on Neuroradiology 10, Taipei, Taiwan, 2011
22. Kudo K: Perfusion-diffusion mismatch software: Introduction & application. Taipei International Neuroradiology Forum 6, Taipei, Taiwan, 2011
 23. Kudo K: Accuracy and reliability of CT and MR perfusion analysis: Taipei International Neuroradiology Forum 6, Taipei, Taiwan, 2011
 24. Kudo K: Non-Invasive Measurement of Oxygen Saturation using SWI. Taipei International Neuroradiology Forum 6, Taipei, Taiwan, 2011
 25. Kudo K: The difference of post-processing of CT perfusion on different CT scanner.*27 Taipei International Neuroradiology Forum 6, Taipei, 2011
 26. Sasaki M: Recent advances in acute stroke imaging.*27-30 1st Symposium of Neurosurgical Emergency Medicine 1, Nagoya, 2011
 27. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Uwano I, Sasaki T, Ogasawara K, Ostergaard L: Accuracy and Reliability of Post-processing Software for CT Perfusion: Quantitative Analysis by Digital Phantom.*27 World Stroke Congress 10, Souel, Korea, 2010
 28. Kudo K: Neuro Applications of Echelon 1.5T MRI.*27 MRI Seminar in Singapore 10, Singapore, 2010
 29. Sasaki M: Stroke Imaging Standardization.*27-30 9th Symposium Neuroradiologicum 10, Bologna, 2010
 30. Zaitu Y, Kudo K, Yazu R, Ishizaka K, Fujima N, Terae S, Sasaki M, Shirato H: Improved Quantification of cerebral blood flow change using phase information of SWI, corrected by arterial oxygen saturation.*24 ISMRM 5, Stockholm, Sweden, 2010
 31. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Straka M, Fujiwara S, Ishizaka K, Zaitu Y, Fujima N, Terae S, Ogasawara K, Ostergaard L: Accuracy and Reliability of Post-Processing Software for DSC MR Perfusion: Quantitative Analysis by Digital Phantom Data.*27 ISMRM 5, Stockholm, Sweden, 2010
 32. Sasaki M: Current status and future direction of perfusion MRI.*27-30 Japan Radiology Congress 2010 4, Yokohama, 2010
 33. Ogasawara K: Arterial bypass surgery for chronic ICA or MCA occlusive disease.*21-23 9th International Conference on cerebrovascular Surgery 11, Nagoya, 2009
 34. Chida K, Ogasawara K: Clinical significabce and mechanism of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy.*21-23 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery 11, Nagoya, 2009
 35. Ogasawara K: Carotid endarterectomy: my experience.*21-23 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery 11, Nagoya, 2009
 36. Kudo K: SWI of the Spinal Veins. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) 4, Honolulu, USA, 2009

37. Fujima N, Kudo K, Terae S, Zaitu Y, Tha KK, Ishizaka K, Shirato H: Non-Invasive Measurement of Venous Oxygen Saturation in the Spine by using SWI: Quantitative Evaluation under the Condition of Drug and Physiological Load. RSNA scientific assembly and annual meeting 12, Chicago, USA, 2009
38. 佐々木真理: 多施設試験における DSC-PWI の標準化. *27-30 第 41 回日本磁気共鳴医学会 9, 徳島, 2013
39. 佐々木真理: MR 位相イメージングの新しい展開.24-26 第 41 回日本磁気共鳴医学会 9, 徳島, 2013
40. 小笠原邦昭: 脳虚血脳血管障害に対する Iomazenil SPECT の応用*21-23. 第 47 回山梨核医学診療研究会 7, 山梨, 2013
41. 小笠原邦昭: MRI および SPECT を用いた脳虚血性病変に対する新たな脳循環代謝画像.*17-23 第 29 回富山県脳卒中研究会 5, 富山, 2013
42. 佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断の現状と将来:ペナンプライメージングを中心に.*27-30 Acute Stroke セミナー 3, 岐阜, 2013
43. 工藤與亮: MR 灌流画像の変遷. 第 42 回神経放射線学会 2, 北九州, 2013
44. 工藤與亮, Tian Liu, 上野育子, Jonathan Goodwin, 村上寿孝, 山下典生, Yi Wang, 小笠原邦昭, 佐々木真理: MRI による OEF 画像:主幹動脈病変患者における PET-OEF との比較. 第 19 回東北脳循環カンファランス 9, 仙台, 2012
45. 工藤與亮, Tian Liu, 上野育子, Jonathan Goodwin, 村上寿孝, 山下典生, Yi Wang, 小笠原邦昭, 佐々木真理: 定量的磁化率マップ (QSM) を利用した OEF 画像:主幹動脈病変患者における PET との比較. 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会 9, 京都, 2012
46. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最前線—標準化と新技術の動向を中心に—. *27-30 第 9 回横浜 Brain Attack 研究会 9, 横浜, 2012
47. 佐々木真理: 脳卒中の画像診断 update. *27-30 脳卒中画像診断セミナー 9, 能代, 2012
48. 小笠原邦昭: MRI および SPECT を用いた脳虚血性病変に対する新たな脳循環代謝画像.*17-23 第 5 回徳島脳梗塞急性期治療懇話会 9, 徳島, 2012
49. 工藤與亮: MRI による脳血流・酸素代謝画像. 第 2 回北海道機能画像診断研究会 9, 札幌, 2012
50. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最前線—標準化と新技術の動向を中心に—. *27-30 第 4 回 Neurologist Conference 8, 東京, 2012
51. 斎藤秀夫, 小笠原邦昭, 黒田博紀, 鈴木太郎, 千田光平, 藤原俊朗, 麻生謙太, 小林正和, 吉田研二, 小川彰: ベンゾジアゼピンレセプター結合能=脳血流画像により CEA 術中術後脳合併症の発生を予知できる.*21 第 22 回東北脳 SPECT 研究会 8, 仙台, 2012
52. 工藤與亮: 7T-MRI による脳機能イメージング. 電子情報通信学会・医用画像研究会 7, 山形, 2012
53. 工藤與亮: 超高磁場 7T-MRI の特徴と臨床応用. 第 11 回水無月会学術講演会 7, 東京,

2012

54. 鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: 123I-iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像:トレーサー単回投与の後期/早期画像による可能性.*22 第 31 回岩手県核医学会懇話会 6, 盛岡, 2012
55. 村上寿孝、小笠原邦昭、廣岡龍之進、小林正和、西本英明、藤原俊朗、吉田研二、山下武志、鈴木太郎、小川彰: 術前 single-slab 3D-TOF MRA は頸動脈内膜剝離術後過灌流の出現を予知できる.*17 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 6, 名古屋, 2012
56. 鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、千田光平、麻生謙太、小林正和、藤原俊朗、吉田研二、寺崎一典、小川彰: 123iomazenil SPECT の早期・晩期像を用いた貧困灌流の検出法:PET との比較.*22 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表 5, 盛岡, 2012
57. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、黒田博紀、小林正和、吉田研二、寺崎一典、小川彰: 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil / 脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像.*21 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表 5, 盛岡, 2012
58. 黒田博紀、小笠原邦昭、鈴木太郎、麻生謙太、千田光平、小林正和、吉田研二、佐々木敏秋、寺崎一典、小川彰: 123iomazenil および脳血流 SPECT を用いた貧困灌流の検出精度:アセタゾラミド反応性との比較.*21 第 17&18 回 NMCC 共同利用研究成果発表 5, 盛岡, 2012
59. 村上寿孝、小笠原邦昭、*吉岡芳親、石垣大哉、佐々木真理、工藤與亮、西本英明、小林正和、吉田研二、小川彰: 術前 MRS により検出された脳温の上昇は CEA 後過灌流の予知因子である.*19,20 第 37 回日本脳卒中学会総会(Stroke2012) 4, 福岡, 2012
60. 鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: Iomazenil SPECT を用いた貧困過灌流擬似画像:トレーサー単回投与の後期/早期画像による可能性.*22 第 37 回日本脳卒中学会総会(Stroke2012) 4, 福岡, 2012
61. 工藤與亮: 脳卒中画像診断の breakthrough: 超高磁場 7T MRI による臨床イメージング. 第 37 回日本脳卒中学会(Stroke2012) 4, 福岡, 2012
62. 佐々木真理: CT/MR 灌流画像によるペナンプラ評価. *27-30 第一回脳卒中ペナンプラ研究会 4, 東京, 2012
63. 工藤與亮: 頭部領域での Perfusion CT の解析ソフト検証:メーカーによる解析結果の違い. 第 3 回 Perfusion CT 研究会 4, 東京, 2012
64. 工藤與亮: 主幹動脈狭窄・閉塞における ASL 法の経験. 第 24 回臨床脳機能研究会 3, 東京, 2012
65. 工藤與亮: 最近の頭部 MRI の進歩とその臨床への寄与:最先端の MRI 装置 7T-MRI. 第 31 回日本画像医学会 2, 東京, 2012
66. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄症に対する血行再建術と脳循環代謝.*17-23 第 19 回 21 世紀脳循環代謝カンファレンス 11, 大阪, 2011
67. 千田光平、小笠原邦昭、黒田博紀、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: Iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像:第一報:PET-酸素摂取画像との比較による検

- 証.*21 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 11, 東京, 2011
68. 鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: Iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像: 第三報: トレーサ単回投与の後期/早期画像による可能性. *22 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 11, 東京, 2011
69. 小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: Iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像: 第四報: 頸動脈内膜剥離術後の合併症の出現予知への応用. *21 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 11, 東京, 2011
70. 黒田博紀、小笠原邦昭、鈴木太郎、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川彰: Iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像: 第二報: SPECT-diamox 反応性との精度比較. *21 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 11, 東京, 2011
71. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症における外科治療の脳合併症と発生メカニズム: Update. *17-23 第 11 回ブレインアタックカンファレンス 10, 福岡, 2011
72. 斎藤秀夫、小笠原邦昭、鈴木太郎、黒田博紀、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川彰: 脳主幹動脈瘤狭窄閉塞症例に対し脳血流 SPECT で脳血管反応性を評価するために用いられる acetazolamide 静脈内投与の副作用. *23 (社)日本脳神経外科学会第 70 回学術総会 10, 横浜, 2011
73. 工藤與亮: 頭部領域における高磁場 MRI の活用法と、7T-MRI の初期使用経験. GE 最先端技術セミナー 10, 大阪, 2011
74. 村上寿孝、吉田研二、小林正和、黒田博紀、鈴木太郎、山下武志、幸治孝裕、小笠原邦昭: 頸動脈内膜剥離術の心停止に対する蘇生中の中大脳動脈血流速度および脳表酸素飽和度モニタリング. *23 第 47 回(社)日本脳神経外科学会東北支部会 9, 盛岡, 2011
75. 鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、吉田研二、小林正和、小川彰: Iomazenil SPECT のみを用いた貧困灌流の検出法: PET との比較. *22 第 21 回東北脳 SPECT 研究会 9, 盛岡, 2011
76. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄症に対する血行再建術における脳合併症の発生メカニズム. *17-23 アテローム血栓症(ATIS)セミナー 9, 松本, 2011
77. 工藤與亮: DSC 法による MR 灌流画像はどこまで正確か? . 第 39 回日本磁気共鳴医学会 9, 北九州, 2011
78. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、黒田博紀、小林正和、吉田研二、寺崎一典、小川彰: 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil / 脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像. *21 第 30 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 8, 札幌, 2011
79. 小林正和、小笠原邦昭、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、久保慶高、藤原俊朗、小川彰: 頸動脈内膜剥離術における頸動脈露出操作中の意図的昇圧は微小塞栓による脳虚巣出現を予防する. *23 第 30 回日本脳神経超音波学会総会 7, 長崎, 2011
80. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術中の Artery-to-artery embolism -発生メカニズムと対策. *17-23 STROKE 2011 (第 40 回日本脳卒中の外科学会) 7, 京都, 2011

81. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術前後の脳血流 SPECT の有用性.*21-23 STROKE 2011 (第 40 回日本脳卒中の外科学会) 7, 京都, 2011
82. 小林正和、小笠原邦昭、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、久保慶高、藤原俊朗、小川彰: 頸動脈内膜剥離術における頸動脈露出作業中の意図的昇圧は微小塞栓による脳虚巣出現を予防する.*23 STROKE 2011 (第 36 回日本脳卒中学会総会) 7, 京都, 2011
83. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、Christensen Soren、Ostergaard Leif: CT/MR 灌流画像解析ソフトウェアの精度検証: デジタルファントムによる低灌流状態のシミュレーション.*27 第 36 回日本脳卒中学会総会 7, 京都, 2011
84. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄症に対する血行再建術における脳合併症の発生メカニズム.*21-23 大分脳卒中学術講演会 7, 大分, 2011
85. 小笠原邦昭: 脳循環代謝検査の基礎と臨床応用.*17-23 第 31 回神経放射線ワークショップ 7, 安比, 2011
86. 工藤與亮: CT 灌流画像 -トレーサ遅延効果-. 第 35 回宮崎 CT 研究会 7, 宮崎, 2011
87. 工藤與亮: 中枢神経: 高磁場装置の魅力と使い分け -7T MRI の現状と初期経験-. 日本放射線科専門医会・医会ミッドサマーセミナー 7, 神戸, 2011
88. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症における外科治療の脳合併症と発生メカニズム: Update.*17-23 第 10 回岡山脳卒中研究会 6, 岡山, 2011
89. 小笠原邦昭: 頭部頸動脈血行再建術からみた脳血管障害の発生メカニズム.*17-23 第 9 回 Vascular&Brain Conference-EAST 6, 東京, 2011
90. 小林正和、小笠原邦昭、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、久保慶高、藤原俊朗、小川彰: 頸動脈内膜剥離術における頸動脈露出操作中の意図的昇圧は微小塞栓による脳虚巣出現を予防する.*23 第 10 回日本頸部脳血管治療学会 6, 大阪, 2011
91. 小笠原邦昭: MRI 及び SPECT を用いた新たな脳循環代謝画像.*17-23 第 31 回置賜地区画像診断研究会 6, 米沢, 2011
92. 小笠原邦昭: CEA の脳合併症予防のための術中・術後管理.*17-23 第 10 回日本頸部脳血管治療学会 6, 大阪, 2011
93. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の脳合併症と発症メカニズム.*17-23 脳血管障害フォーラム 3, 大阪, 2011
94. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の脳合併症と発生メカニズム: update.*17-23 第 22 回神奈川 Stroke Forum 3, 横浜, 2011
95. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄症に対する血行再建術における脳合併症の発生メカニズム.*17-23 第 41 回南大阪脳神経外科研究会 2, 大阪, 2011
96. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、黒田博紀、小林正和、吉田研二、寺崎一典、小川彰: 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil / 脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像.*21 第 34 回日本脳神経 CI 学会総会 2, 鳥取, 2011
97. 佐々木真理: 急性期脳虚血の画像診断: mismatch concept の功罪を中心に.*27-30 第 6 回

- 文京ニューロサイエンスフォーラム 2, 東京, 2011
98. 小笠原邦昭: 血行再建を利用した脳動脈瘤の治療. *17-23 脳神経外科 学術講演会 2, 千葉, 2011
 99. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の脳合併症と発生メカニズム. *17-23 第37回佐賀脳神経外科懇話会 1, 佐賀, 2011
 100. 佐々木真理: 急性期脳血管障害の画像診断. *27-30 第266回荒木千里記念脳外科症例検討研究会 12, 大阪, 2010
 101. 佐々木真理: MRIによる脳血管障害の画像診断: 現状と展望. *27-30 第33回東北脳血管障害研究会 12, 仙台, 2010
 102. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *27-30 第11回高知県脳卒中研究会 11, 高知, 2010
 103. 佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断 update: beyond 3 hours をめざして. *27-30 神経内科医による血管内治療を考える会 11, 東京, 2010
 104. 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *27-30 第3回文京脳卒中マネジメントフォーラム 10, 東京, 2010
 105. 小笠原邦昭: MRIによる非侵襲脳循環測定法とその臨床応用. *17-20 (社)日本脳神経外科学会 第69回学術総会 10, 福岡, 2010
 106. 西本英明、鈴木太郎、廣岡龍進、佐々木真理、小林正和、石垣大哉、藤原俊朗、吉田研二、小川彰、小笠原邦昭: 頸動脈内膜剥離術後脳虚血巣・虚血症状の出現を予知できる. *17 (社)日本脳神経外科学会 第69回学術総会 10, 福岡, 2010
 107. 小笠原邦昭: MRIによる非侵襲脳循環測定法とその臨床応用. *17-20 (社)日本脳神経外科学会 第69回学術総会 10, 福岡, 2010
 108. 西本英明、鈴木太郎、廣岡龍進、佐々木真理、小林正和、石垣大哉、藤原俊朗、吉田研二、小川彰、小笠原邦昭: 頸動脈内膜剥離術後脳虚血巣・虚血症状の出現を予知できる. *21-23 (社)日本脳神経外科学会 第69回学術総会 10, 福岡, 2010
 109. 吉田研二、小笠原邦昭、小林正和、麻生謙太、黒田博紀、鈴木太郎、坪井潤一、小川彰: 心臓手術既往症例に対する頸動脈内膜剥離術: Swan-Ganz カテーテル挿入側認識の重要性と新たな CEA ハイリスクの提唱. *23 (社)日本脳神経外科学会 第69回学術総会 10, 福岡, 2010
 110. 西本英明、鈴木太郎、廣岡龍之進、小林正和、石垣大哉、藤原俊朗、吉田研二、小川彰、小笠原邦昭、佐々木真理: 術前 single-slab 3D-TOF は頸動脈内膜剥離術後脳虚血巣・虚血症状の出現を予知できる. *17 第17回東北脳循環カンファレンス 10, 仙台, 2010
 111. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、Christensen Soren、Ostergaard Leif: デジタルファントムを用いたMR灌流強調画像における低血流検出限界の評価. *14 第38回日本磁気共鳴医学会大会 9, つくば, 2010
 112. 佐々木真理: 脳梗塞急性期における最新 MRI 診断と標準化. *27-30 第8回栃木脳卒中研

- 研究会 9, 宇都宮, 2010
113. 黒田博紀、小笠原邦昭、鈴木太郎、麻生謙太、千田光平、小林正和、吉田研二、佐々木敏秋、寺崎一典、小川彰: 123I-Iomazenil および 123I-IMP SPECT による misery perfusion の検出; ダイアモックス反応性との比較. *21 第 20 回東北脳 SPECT 研究会 9, 山形, 2010
 114. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈動脈硬化性病変に対する外科治療: 術中経頭蓋的ドップラー法の有用性. *17-23 第 29 回日本脳神経超音波学会総会 7, 岡山, 2010
 115. 工藤與亮: 中枢神経: CT/MRI のピットフォール 脳血管障害. *27 日本放射線科専門医会・医会ミッドサマーセミナー 7, 神戸, 2010
 116. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈動脈硬化性病変に対する外科治療: 術中経頭蓋的ドップラー法の有用性. *21-23 第 29 回日本脳神経超音波学会総会 7, 岡山, 2010
 117. 工藤與亮: 中枢神経: CT/MRI のピットフォール 脳血管障害. *27-30 日本放射線科専門医会・医会ミッドサマーセミナー 7, 神戸, 2010
 118. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、阿久津仁美、齊藤絵里奈、江原 茂: デジタルファントムによる CT 灌流画像の低血流検出限界の評価. *27 第 122 回日本医学放射線学会北日本地方会 6, 山形, 2010
 119. 西本英明、廣岡龍之進、小林正和、藤原俊朗、菅 康德、千田光平、小川彰、小笠原邦昭: 内頸動脈慢性狭窄閉塞性病変における MRA を用いた簡易的脳血管反応性評価. *17 第 19 回日本脳ドック学会総会 6, 山形, 2010
 120. 佐々木真理: 脳の“動き”を MRI で究める: 緩和現象から循環代謝まで. *27-30 第 10 回 3T MR 研究会 6, 東京, 2010
 121. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、阿久津仁美、齊藤絵里奈、江原 茂: デジタルファントムによる CT 灌流画像の低血流検出限界の評価. *27 第 122 回日本医学放射線学会北日本地方会 6, 山形, 2010
 122. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の最近の話題. *27-30 済生会熊本病院学術講演会 6, 熊本, 2010
 123. 佐々木真理: 脳卒中画像診断の現状と将来: 新技術と標準化の動向を中心に. *27-30 第 61 回秋田県南医学会 6, 大仙, 2010
 124. 石垣大哉、小笠原邦昭: プロトン MRS による脳温度を用いた脳循環代謝の推定. *19 第 2 回 Mab の会 5, 千歳, 2010
 125. 小笠原邦昭: PET による臨床脳循環研究の重要性 -岩手から世界へのエビデンスの発信-. *17-23 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会 5, 盛岡, 2010
 126. 石垣大哉、小笠原邦昭、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、吉田研二、小川彰、吉岡芳親: proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における脳循環代謝の評価: PET との比較. *19 第 16 回 NMCC 共同利用研究成果発表会 5, 盛岡, 2010
 127. 小笠原邦昭: 脳主幹動脈慢性閉塞狭窄病変における血行力学的脳虚血の意義と検出法. *17-23 第 30 回日本脳神経外科コンgres総会 5, 横浜, 2010

128. 小笠原邦昭: 脳虚血脳血管障害に対する脳温測定の臨床応用.*19 CREST「次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発」討論会 5, 盛岡, 2010
129. 工藤與亮: 脳卒中の日常臨床における脳循環代謝画像:有用性と限界「CT 灌流画像」.*27 日本脳卒中学会 4, 盛岡, 2010
130. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術中の artery-to-artery embolism -発生メカニズムと対策 -*17-23 第 9 回日本頸部脳血管治療学会 4, 横浜, 2010
131. 伊苺裕二、江面正幸、小笠原邦昭、岡田芳和、永田 泉、兵頭明夫: 頸動脈狭窄の治療戦略 -誰がどう治療すべきか!?-.*17-23 第 9 回日本頸部脳血管治療学会 4, 横浜, 2010
132. 小笠原邦昭: プレナリーセッション「CEA の現状と展望」.*17-23 第 9 回日本頸部脳血管治療学会 4, 横浜, 2010
133. 石垣大哉、小笠原邦昭、吉岡芳親、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、吉田研二、小川彰: proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における脳循環代謝の評価:PET との比較.*19 第 35 回日本脳卒中学会総会(Stroke2010) 4, 盛岡, 2010
134. 工藤與亮: 脳卒中の日常臨床における脳循環代謝画像:有用性と限界「CT 灌流画像」.*27-30 日本脳卒中学会 4, 盛岡, 2010
135. 工藤與亮: 灌流画像解析と PMA の最新情報. 第 2 回 MRP-CTP 研究会 3, 東京, 2010
136. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の脳合併症と発生メカニズム.*17-23 第 77 回茨城県脳神経外科集談会 3, 水戸, 2010
137. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の合併症とメカニズム.*17-23 第 3 回 Brain Attack Conference 2, 郡山, 2010
138. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症における外科治療の脳合併症と発生メカニズム.*17-23 所沢脳卒中治療セミナー 2, 所沢, 2010
139. 小笠原邦昭: 脳梗塞の臨床像との治療.*17-23 倉敷脳卒中懇話会 2, 倉敷, 2010
140. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術による脳合併症の発生メカニズム.*17-23 第 10 回京滋脳血管障害研究会 2, 京都, 2010
141. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術による脳合併症の多発メカニズム.*17-23 第 5 回 Stroke Management Forum Chiba 1, 千葉, 2010
142. 工藤與亮、Soren Christensen、佐々木真理、笹木工、藤原俊朗、小笠原邦昭、Leif Ostergaard: デジタルファントムを用いた CT 灌流画像解析ソフトの精度検証. 第 39 回日本神経放射線学会 2, 東京, 2010
143. 小笠原邦昭、吉岡芳親、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、吉田研二、小川彰: proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における脳循環代謝の評価:PET との比較.*19,20 第 16 回東北脳循環カンファレンス 11, 仙台, 2009
144. 小笠原邦昭: CEA/CAS における、SPECT・MRI および ECT 等での診断から治療.*17-23 第 10 回上越脳神経 SPECT 研究会 11, 越後, 2009
145. 小笠原邦昭: 脳卒中に対する脳循環代謝画像診断 -PET・SPECT から造影剤を用いない

- MRI 法まで.*17-23 第 64 回山形神経放射線懇話会 11, 山形, 2009
146. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の合併症と発症メカニズム. *17-23 第 5 回 Frontier Cerebrovascular Accident 佐賀・筑後 11, 久留米, 2009
147. 小笠原邦昭: 脳梗塞の臨床像とその治療. *17-23 第 28 回佐賀神経アーベント 11, 佐賀, 2009
148. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術中・術後の合併症 -SPECT による予知.*20-23 第 7 回長崎ニューロイメージングカンファレンス 11, 長崎, 2009
149. 工藤與亮, Soren Christensen, 佐々木真理, 藤原俊朗, Leif Ostergaard: MR 灌流画像解析の標準化に向けたデジタルファントムの作成と応用. 第 37 回日本磁気共鳴医学会 10, 横浜, 2009
150. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈血行再建術による脳合併症の発症メカニズム. *17-23 第 4 回北九州脳神経外科フォーラム 10, 北九州(福岡), 2009
151. 大間々真一、柘 一毅、西本英明、千田光平、小笠原邦昭、小川彰、吉田雄樹、遠藤重厚：123I-iomazenil SPECT 集積低下による乳児急性硬膜下血腫の慢性期脳萎縮の評価.*21 第 37 回日本救急医学会総会・学術集会 10, 盛岡, 2009
152. 佐々木真理: 脳神経領域における動態イメージングの現状と将来.*27-30 モーションイメージング研究会 10, 東京, 2009
153. 小笠原邦昭: 脳梗塞の臨床像とその治療. *17-23 第 480 回北上医師会医学集談会 9, 北上, 2009
154. 小笠原邦昭: 虚血性脳血管障害に対する Iomazenil SPECT の応用.*21,22 第 19 回東北脳 SPECT 研究会 9, 福島, 2009
155. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、小林正和、黒田博紀、吉田研二、小川彰: 脳血流 SPECT を用いた EC-IC bypass 後の脳循環動態評価と臨床像:もやもや病と非もやもや病における比較検討.*23 第 19 回東北脳 SPECT 研究会 9, 福島, 2009
156. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症にたいする血行再建術中・術後の合併症 -SPECT による予知.*21-23 第 7 回脳核医学画像解析研究会 9, 東京, 2009
157. 佐々木真理: 脳虚血の画像診断の現状と展望: 新技術と標準化の動向を中心に. *27-30 第 3 回北海道脳血管障害神経内科医会 8, 札幌, 2009
158. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術中・術後の合併症 -SPECT による予知.*21-23 第 25 回青森県核医学研究会 7, 青森, 2009
159. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する外科治療の合併症とメカニズム. *17-23 第 9 回群馬脳血管障害フォーラム 7, 群馬, 2009
160. 小笠原邦昭: 脳外科医の臨床研究法 -頸動脈内膜剥離術をもとに. *17-23 第 2 回みやぎ脳卒中地域医療座談会 7, 仙台, 2009
161. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術中・術後合併症 -SPECT による予知.*20-23 第 11 回静岡県脳循環代謝核医学研究会 6, 静岡, 2009

162. 小笠原邦昭: 脳梗塞の臨床像とその治療. *17-23 第 285 回八戸脳卒中研究会 6, 八戸, 2009
163. 小笠原邦昭: 頸動脈狭窄症に対する血行再建術後脳合併症の発症メカニズム. *17-23 Fighting Vascular Events In Yamaguchi 2009 6, 山口, 2009
164. 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: 新技術と標準化の動向を中心に. *27-30 第一回道東放射線技師懇話会 6, 釧路, 2009
165. 佐々木真理: 脳血管障害の画像診断の現状: 標準化の必要性. *27-30 第 52 回日本糖尿病学会 5, 大阪, 2009
166. 麻生謙太、小笠原邦昭、小林正和、菅 康德、千田光平、太田原康成、小川彰: 術前 acetazolamide 反応性の程度は頸動脈内膜剥離術中の微小塞栓による脳虚血巣の出現を予知し得る. *23 第 8 回日本頸部脳血管治療学会 5, 小倉, 2009
167. 小笠原邦昭: CEA と再狭窄. *21-23 Neurovascular Forum 2009 4, 東京, 2009
168. 小笠原邦昭: 頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術中。術後の合併症 -SPECT による予知-. *21-23 BRAIN IMAGING 2009 4, 広島, 2009
169. 佐々木真理: 脳 perfusion 検査の現状と展望 - mismatch concept から 4D perfusion まで -. *27-30 第 68 回日本医学放射線学会総会 4, 横浜, 2009

高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析

1. Ito K, Sasaki M, Takahashi J, Yamashita F, Higuchi S, Goodwin J, Uwano I, Harada T: High-resolution diffusion tensor imaging of the parahippocampal cingulum and posterior cingulum bundles in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *42 RSNA 99th Annual Meeting 12, Chicago, 2013
2. Koizumi R, Sasaki N, Niisato M, Nakamura Y, Yamauchi K, Sawai T: Rapamycin ameliorates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- β concentration in the lung. *23 The 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 11, Yokohama 2013
3. Yamashita M, Kowada K, Niisato M, Mouri T, Kobayashi H, Sugai T, Takahashi T, Yamauchi K: High levels of vascular endothelial growth factor-C and D are associated with disease severity of hypersensitivity pneumonitis. *23 European Respiratory Society Annual Congress 9, Barcelona, 2013
4. Yokosawa S, Bito Y, Soutome Y, Ito K, Yamashita E, Kudo K, Sasaki M: Optimization of Scan Parameters for Diffusion Kurtosis Imaging at 1.5 T. *43 ISMRM 21st Annual Meeting 4, Salt Lake, USA, 2013
5. Ito K, Ogasawara K, Kobayashi M, Sasaki M, Kudo K, Yamashita E, Higuchi S, Goodwin J, Uwano I, Yokosawa S: Postoperative Cerebral White Matter Changes in Diffusion Anisotropy Associated with Alterations in Cognitive Function after Carotid Endarterectomy: A Tract-Based Spatial Statistics Study. *40 ISMRM 21st Annual Meeting 4, Salt Lake, USA, 2013

6. Tohyama K, Hanasaka T, Ogasawara K, Matsuura E, Nozaki T, Ishida K: A new approach to understanding the 3D structure of the CNS node of Ranvier.*34,38 XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease 7, Berlin, 2013
7. Higuchi S, Goodwin J, Kudo K, Ito K, Uwano I, Yamashita F, Sasaki M: Comparison of EPI and SWI for functional imaging using 7 Tesla MRI. Ultra High Field MRI: What is in Full Bloom & What is Sprouting?*50 3, ISMRM Ultrahigh Field Workshop, Noordwijk, 2013
8. Higuchi S: High resolution functional MRI.*50 Manchester University Seminar 3, Manchester, 2013
9. Tohyama K: Present and Future of Electron Microscopy For Neuroscience - Multi-scale biological analysis -.*34 Invited Lecture in Center for Brain Repair, Florida State University 11, Tallahassee, Florida, USA , 2012
10. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Post carotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion.*40 Asia Pacific Stroke Conference 2012 9, Tokyo, 2012
11. Nakajima Y, Nakamura Y, Tomoyasu M, Deguchi H, Tanita T, Yamauchi K: The role of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in regulating angiotensin-like protein 1 expression in lung microvascular endothelial cells.*52 European Respiratory Society Annual Congress 9, Vienna, 2012
12. Suzuki N, Sasaki N, Niisato M, Utsumi Y, Nakajima Y, Yamashita M, Nakamura Y, Kobayashi H, Sawai T, Yamauchi K: Roles of Periostin in Vascular Remodeling of Allergic Granulomatous Angiitis in Murine Model.*52 European Respiratory Society Annual Congress 9, Vienna, 2012
13. Yamashita M, Niisato M, Kobayashi H, Shibata Y, Sawai T, Yamauchi K: A longitudinal characterization of lymphangiogenesis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis mouse model.*52 European Respiratory Society Annual Congress 9, Vienna, 2012
14. Yamashita M, Mouri T, Niisato M, Kowada K, Nitani H, Kobayashi H, Sugai T, Sawai T, Takahashi T, Yamauchi K: Characterization Of Lymphangiogenesis In Pulmonary Sarcoidosis.*52 American Thoracic Society: International Conference 5, San Francisco, 2012
15. Tohyama K: A new approach to understanding the 3D structure of the CNS node of Ranvier.*34,38 Gordon Research Conference: Myelin - Biology and Pathology of Myelinating Glia 5, Lucca (Barga), Italy, 2012
16. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Reversible cognitive dysfunction in carotid artery disease.*39–41 International Stroke Conference 2012 2, New Orleans, Louisiana, USA, 2012
17. Yamashita T, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: Combination of preoperative cerebral blood flow and 123I-iomazenil SPECT

- imaging predicts postoperative cognitive improvement in patients undergoing uncomplicated endarterectomy for unilateral carotid.*40 The 5th Japanese-Korean Joint Stroke Conference 10, Gyeongju, Korea, 2011
18. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Post carotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in 123I-iomazenil uptake in the cerebral cortex: a SPECT study.*40 The 5th Japanese-Korean Joint Stroke Conference 10, Gyeongju, Korea, 2011
 19. Akiyama M, Nakamura Y, Yamauchi K, Uwano I, Matsumura Y, Sasaki M: Analysis of activation process of dyspnea sensation in CNS in patients with COPD measured by fMR.*51 European Respiratory Society 9, Amsterdam, 2011
 20. Miyamoto T, Kobayashi H, Sato A, Utsumi Y, Nakamura Y, Yamauchi K: Peripheral airway obstruction is a predictive sign of early asthma.*52 European Respiratory Society 9, Amsterdam, 2011
 21. Sasaki M: Advanced neuroimaging using high field MRI.*7,8 1st Workshop on Advanced Sensing and Imaging 9, Morioka, 2010
 22. Nagashima H, Sasaki N, Yamauchi K, Niisato M, Utsumi Y, Suzuki M, Akiyama M, Nakamura Y, Kobayashi H, Inoue H, Sawai T: Imatinib Mesylate Inhibited Myofibroblasts Proliferation of Allergic Granulomatous Angiitis in Murine Model.*23 ERS Annual Congress 9, Valcelona, Spain, 2010
 23. Nagashima M, Sasaki N, Yamauchi K, Utsumi Y, Suzuki N, Akiyama M, Nakamura Y, Kobayashi H, Inoue H, Sawai T: Imatinib Mesylate Inhibited Myofibroblasts Proliferation of Allergic Granulomatous Angiitis in Murine Model.*52 ERS Annual Congress 9, Valcelona, Spain, 2010
 24. Sasaki N, Yamauchi K, Niisato M, Nagashima H, Utsumi Y, Suzuki N, Nakamura Y, Kobayashi H, Sawai T: Effects of Imatinib Mesylate on Pulmonary Vascular Remodeling of Allergic Vasculitis in Murine Model.*52 ATS International Conference 5, New Orleans, USA, 2010
 25. Sasaki N, Yamauchi K, Niisato M, Nagashima H, Utsumi Y, Suzuki M, Nakamura Y, Kobayashi H, Sawai T: Effects of Imatinib Mesylate on Pulmonary Vascular Remodeling of Allergic Vasculitis in Murine Model.*23 ATS International Conference 5, New Orleans, USA, 2010
 26. Chida K, Ogasawara K, Suga Y, Saito H, Kobayashi M, Otawara Y, Ogawa A: Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy : 123I-iomazenil spect study. *40 XXIV(26)th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & IX(9)th Intern 6, Chicago, 2009
 27. 伊藤賢司、佐々木真理、高橋純子、山下典生、樋口さとみ、Goodwin Jonathan、上野育子、原田太以佑: 軽度認知障害とアルツハイマー病における海馬傍回帯状束の変化:高解像度拡散テンソル画像による検討.*42 第41回日本磁気共鳴医学会大会 9, 徳島, 2013

28. 佐々木真理: 超高磁場 MRI の課題と今後の方向性.*50,51 第 15 回日本ヒト脳機能マッピング学会 7, 東京, 2013
29. 佐々木真理: 7 Tesla MRI による脳神経イメージングの新しい展開.*42-52 第 15 回日本ヒト脳機能マッピング学会 7, 東京, 2013
30. 佐々木真理: iNPH の鑑別診断:画像から.*48 第 3 回東北 iNPH セミナー 5, 仙台, 2013
31. 南波孝昌、西本英明、藤原俊朗、工藤與亮、佐々木真理、小林正和、吉田研二、黒田博紀、小笠原邦昭: CEA 術後過灌流は大脳白質損傷をきたし術後認知機能障害の原因となる: MRI 拡散テンソルによる検討*41. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 3, 東京, 2013
32. Fukami H, Horie S, Higuchi S, Sasaki M, Sahara Y: Functional MRI of odorants induced brain activation with 7 Tesla MRI. 第 91 回日本生理学会大会 3, 鹿児島, 2013
33. 伊藤賢司、小笠原邦昭、小林正和、佐々木真理、工藤與亮、山下典生、樋口さとみ、Goodwin Jonathan、上野育子、横沢俊: TBSS による頸動脈内膜剥離術後の高次脳機能変化に伴う大脳白質拡散異方性変化の検討.*40 第 42 回日本神経放射線学会 2, 小倉, 2013
34. 佐々木真理: 超高磁場 MRI による次世代脳イメージング.*42-52 第 5 回分子標的イメージングセミナー 1, 名古屋, 2013
35. 斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、*吉岡芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川彰: CEA において MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に関与する.*40,41 第 24 回日本脳循環代謝学会総会 11, 広島, 2012
36. 深見秀之、堀江沙和、上野育子、工藤與亮、佐々木真理、久保田将史、櫻庭浩之、佐原資謹: fMRI を用いた嗅覚刺激に伴う脳活動部位の探索.*50,51 第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会 9, 郡山, 2012
37. 横沢俊、尾藤良孝、五月女悦久、山下典生、工藤與亮、佐々木真理: 1.5 T 装置における Diffusion kurtosis imaging の計測パラメータの最適化. 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会 9, 京都, 2012
38. 佐々木真理: 7Tesla MRI で見える世界.*42-52 第 104 回日本医学物理学会 9, つくば, 2012
39. 佐々木真理: MSA 画像診断の課題と今後の可能性.*43 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班平成 24 年度ワークショップ 8, 東京, 2012
40. 山下武志、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川彰(代理発表:斎藤秀夫): 術前の脳血流 SPECT と iomazenil-SPECT は CEA 後の認知機能改善を予知する.*40,41 第 37 回日本脳卒中学会総会(Stroke2012) 4, 福岡, 2012
41. 佐々木真理: 多施設臨床試験における医療画像クラウドサービスの意義.*42-52 第 71 回日本医学放射線学会 4, 横浜, 2012
42. 佐々木真理: iNPH の画像診断の最新情報.*48 iNPH Seminar 2012 7, 名古屋, 2012 佐々木真理: iNPH の画像診断.*48 東北 iNPH セミナー2012 3, 仙台, 2012

43. 西本英明、南波孝昌、藤原俊朗、工藤與亮、佐々木真理、小林正和、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、小川彰、小笠原邦昭: 頸動脈内膜剥離術後過灌流は大脳白質損傷をきたし術後認知機能障害の原因となる: MRI 拡散テンソルによる検討. *41 (社)日本脳神経外科学会第70回学術総会 10, 横浜, 2011
44. 佐々木真理: 小児神経画像診断の新しい展開-高磁場 MRI の可能性を中心に. *42-52 第17回日本小児神経学会東北地方会 10, 盛岡, 2011
45. 佐々木真理: 超高磁場 7 Tesla MRI の現状と将来. *42-52 第39回日本磁気共鳴医学会大会 9, 小倉, 2011
46. 佐々木真理: アルツハイマー病の MRI 診断の最前線. *47,48 第14回日本病院脳神経外科学会 7, 松山, 2011
47. 西本英明、南波孝昌、藤原俊朗、工藤與亮、佐々木真理、小林正和、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、小川彰、小笠原邦昭: 頸動脈内膜剥離術後過灌流は大脳白質損傷をきたし術後認知機能障害の原因となる: MRI 拡散テンソルによる検討. *41 第10回日本頸部脳血管治療学会 6, 大阪, 2011
48. 麻生謙太、小笠原邦昭、千田光平、黒田博紀、小林正和、吉田研二、小川彰: 頸動脈内膜剥離術後の認知機能改善には脳血流及び脳代謝の改善が関与する. *40 第10回日本頸部脳血管治療学会 6, 大阪, 2011
49. 佐々木真理: 脳神経画像診断の新しい展開—高磁場 MRI の可能性を中心に—. *42-52 第67回秋田脳神経画像研究 6, 秋田, 2011
50. 佐々木真理: 脳神経医用画像のクラウド型情報システムの課題と可能性. *42-52 第3回ヘルスケア脳情報クラウド研究会 5, 東京, 2011
51. 佐々木真理: 認知症診断に役立つ画像診断. *47,78 第18回中・四国老年期認知症研究会 4, 岡山, 2011
52. 佐々木真理: 高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52 第27回和歌山 MRI セミナー 3, 和歌山, 2011
53. 佐々木真理: 脳神経画像診断の新しい展開: 標準化の必要性和高磁場 MRI の可能性を中心に. *42-52 第2回信州 MRI を究める学術集会 2, 松本, 2011
54. 佐々木真理: 超高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52 第40回日本神経放射線学会 2, 東京, 2011
55. 小笠原邦昭: 脳卒中における高次脳機能の考え方. *39-41 日医生涯教育講座 1, 八戸, 2011
56. 佐々木真理: 臨床現場における 3.0T MRI の実践: 中枢神経. *42-52 第14回 MR 実践講座 12, 東京, 2010
57. 佐々木真理: 頭部画像診断の最前線 II: MRI 最新技術の正しい理解と活用のために. *42-52 神戸頭部研究会 11, 神戸, 2010
58. 佐々木真理: 脳神経 MRI 検査に必要なコントラストとその成り立ち. *42-52 第18回大分県放

- 射線技術研究会 11, 大分, 2010
59. 佐藤綾子、後藤元樹、島田佳世、高橋智輝、松原和衛、切替照雄、花木賢一: 比色 LAMP 法に基づくマウスの緑膿菌検査技術の確立. *31 日本獣医学会 9, 北海道帯広市, 2010
 60. 佐々木真理: 高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52 第 29 回日本医用画像工学会 7, 伊勢原, 2010
 61. 佐々木真理: 超高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52 第 13 回日本病院脳神経外科学会 7, 釧路, 2010
 62. 佐々木真理: 脳の“動き”を MRI で究める: 緩和現象から循環代謝まで. *42-52 第 10 回 3T MR 研究会 6, 東京, 2010
 63. 佐々木真理: 脳神経画像診断の現状と展望. *42-52 第 124 回岩手医学会総会 6, 久慈, 2010
 64. 佐々木真理: 脳神経 MRI 検査に必要なコントラストとその成り立ち. *42-52 第 66 回日本放射線技術学会総会 4, 横浜, 2010
 65. 佐々木真理: 脳神経 MRI の新しい展開: 新技術と標準化の動向を中心に. *42-52 第 113 回日本小児科学会 4, 盛岡, 2010
 66. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、菅 康成、小林正和、吉田研二、小川彰: 頸動脈内膜剥離術後の認知機能改善は 123I-iomazenil 結合能に比例する. *40 第 35 回日本脳卒中学会総会(Stroke2010) 4, 盛岡, 2010
 67. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、菅 康成、小林正和、吉田研二、小川彰: 頸動脈内膜剥離術後の認知機能改善は 123I-iomazenil 結合能に比例する. *40 第 9 回日本頸部脳血管治療学会 4, 横浜, 2010
 68. 佐々木信人、山内広平、長島広相、古和田浩子、中館俊英、中村豊、内海裕、鈴木奈緒美、秋山貞親、小林仁、澤井高志: アレルギー性血管炎における血管リモデリングに対するイマチニブの効果. *52 日本呼吸器学会 4, 東京, 2010
 69. 佐々木真理: 脳神経画像診断の最前線: 検査技術の進歩と標準化の必要性を中心に. *42-52 第 215 回神戸頭部研究会 11, 神戸, 2009
 70. 佐々木真理: 3T MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52 第 15 回東海脳神経核医学研究会 10, 名古屋, 2009
 71. 藤原俊朗、佐々木真理、大塚耕太郎。柴田理恵、遠藤 仁、松田 豪、工藤與亮、酒井明夫: 位相画像を用いた 3D 神経メラニン画像における黒質信号の鉄濃度補正の検討. *46 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会 10, 横浜, 2009
 72. 千田光平、小笠原邦昭、菅 康成、斎藤秀夫、小林正和、吉田研二、太田原康成、小川彰: 頸動脈内膜剥離術後過灌流による大脳皮質神経細胞腫障害と高次脳機能障害: IMZ-SPECT による検討. *40 (社)日本脳神経外科学会第 68 回学術総会 10, 東京, 2009
 73. 佐々木真理: 3T MRI: 組織コントラストと微小構造の描出. *42-52 第 29 回神経放射線ワークショップ 6, 宮崎, 2009

74. 佐々木真理: MRI 画像診断の進歩.*42-52 第 18 回日本脳ドック学会 6, 東京, 2009
75. 千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、菅 康徳、斎藤秀夫、小林正和、吉田研二、小川彰: 頸動脈内膜剥離術後過還流による大脳皮質神経細胞障害と高次脳機能障害:IMZ-SPECTによる検討.*40 第 15 回 NMCC 共同利用研究成果発表会 5, 盛岡, 2009
76. 佐々木真理: 脳血管障害と認知症の画像診断 update. *42-52 第 50 回日本神経学会総会 5, 仙台, 2009

神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究

1. Saino T, Oikawa M, Kimura K, Kamada Y, Tamagawa Y, Kurosaka D, Satoh Y: Effects of protease-activated receptors (PARs) on intracellular calcium dynamics of acinar cells in rat lacrimal glands.*53 International Symposium Anatomical Science for advance in health and clinical therapy 8, Sendai, 2013
2. Sasaki M: Current concepts in MR imaging of Prion diseases.*63 Asian Pacific Prion Symposium 2013 7, Nagasaki , 2013
3. Sasaki M: Update from Iwate MR950 7T.*42-52,61,63,67 ISMRM2013 GE Healthcare 7T User Meeting 4, Salt Lake City,USA, 2013
4. Saino T, Eileen L. Watson, Satoh Y: Protease-activated receptor 2 affects protein secretion through a multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK II) pathway in rat parotid gland acinar cells.*53 FAOBMB Mini-Symposium – Molecular Bases for Medical and Pharmaceutical Sciences – 4, Morioka, 2013
5. Goodwin J, Koda S, Ohfuci M, Pawlak A, Yasui H, Khramstov V, Hirata H: Four-dimensional spectral spatial pH mapping of mouse tumour using Continuous Wave-Electron Paramagnetic Resonance imaging (CW-EPR) and pH sensitive imidazoline nitroxide (RSG).*67 ISMRM 5, Melbourne, 2012
6. Saino T, Eileen L. Watson, Satoh Y: Protease-activated receptor 2 performs the protein secretion through the phosphorylation of CAMK II in rat parotid gland acinar cells. *53 52nd American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, San Francisco, 2012
7. Oikawa M, Saino T, Kimura K, Kamada Y, Kurosaka D, Satoh Y: Effects of protease-activated receptors (PARs) on intracellular calcium dynamics of acinar cells in rat lacrimal glands. *54 52nd American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, San Francisco, 2012
8. Satoh Y-I, Saino T, Miura H: Effect of PARs on [Ca²⁺]_i dynamics of sympathetic ganglia of rats. *55 52nd American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, San Francisco, 2012
9. Saino T, Eileen L. Watson, Satoh Y: Protease-activated receptor 2 performs the protein secretion through the phosphorylation of CAMK II in rat parotid gland acinar cells. *53 41st International Congress of Histochemistry and Cytochemistry 9, Kyoto, 2012
10. Satoh Y, Saino T, Akutsu-Yamauchi H: New era of dynamic morphology by the realtime

- confocal microscopy: with special reference to Ca²⁺ dynamics in living tissues. *53-55 41st International Congress of Histochemistry and Cytochemistry 9, Kyoto, 2012
11. Satoh Y, Russa D: Microtubule Remodeling Resulting in Inhibition of Store-Operated Calcium Entry during Mitosis. *53-55 3rd International Symposium on Bioimaging 1, Okazaki, 2010
 12. Kamada Y, Saino T, Kurosaka D, Satoh Y: Effect of ATP on intracellular calcium dynamics in rat lacrimal gland. *53-55 The 50th American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, Philadelphia, 2010
 13. Russa D, Kuroda T, Satoh Y: Spontaneous [Ca²⁺]_i oscillations in G1/S phase synchronized cells. *53-55 50th American Society for Cell Biology Annual meeting 12, Philadelphia, USA, 2010
 14. Saino T, Watson EL., Satoh Y: Functional analysis of protease-activated receptor 2 on intracellular calcium ion dynamics in rat parotid gland acinar cells. *53-55 The 50th American Society for Cell Biology Annual Meeting 12, Philadelphia, 2010
 15. Satoh Y, Saino T, Akutsu-Yamauchi H, Hamano Y: New era of morphology - Developed by the fluorescent markers and the confocal microscopy.*53-55 XXI International Symposium on Morphological Sciences 9, Taormina, Italy, 2010
 16. 佐々木真理: Leading Edge of Neuro MR Imaging～DKI・QSM・MRS 温度計測を中心に～.* 42-52,61,63,67 第41回日本磁気共鳴医学会 9, 徳島, 2013
 17. 佐々木真理: 7Tイメージング up-to-date.*42-52,61,63,67 第41回日本磁気共鳴医学会 9, 徳島, 2013
 18. 佐々木真理: 7T MRI の成果と今後の課題.* 42-52,61,63,67 第40回日本マイクロサージャリー学会 9, 盛岡, 2013
 19. 佐々木真理: 超高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開—岩手から世界へ—.* 42-52,61,63,67 第65回圭陵会院長会総会 7, 盛岡, 2013
 20. 佐々木真理: 脳神経画像診断の新しい展開—真の professional を目指して—.* 42-52,61,63,67 第11回広島国際フォーラム 6, 広島, 2013
 21. 佐々木真理: 7テスラ MR イメージングの可能性.* 42-52,61.63.67 Advanced CT・MRI2013 6, 軽井沢, 2013
 22. 佐々木真理: 超高磁場 MRI による脳画像診断の新しい展開-岩手から世界への発信を目指して-.*42-52,61.63.67 平成 25 年度圭陵会埼玉支部総会 5, 浦和, 2013
 23. 佐藤洋一、齋野朝幸、三浦 仁: ラット上頸神経節におけるプロテアーゼ活性化型受容体の刺激による細胞内カルシウム濃度変動の解析.*53-56 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 高松, 2013
 24. 玉川靖則、齋野朝幸、松浦 誠、佐藤洋一: 利尿剤である spironolactone の受容体はどこに存在するか: ラット精巣細動脈における細胞内 Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i)上昇機構での検討.*53 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 高松, 2013

25. 及川 誠、齋野朝幸、木村 桂、黒坂大次郎、佐藤洋一: 涙腺腺房細胞におけるプロテアーゼ活性化型受容体の発現とその機能解析. *53 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 高松, 2013
26. 佐藤洋一、齋野朝幸、三浦仁: ラット上頸神経節におけるプロテアーゼ活性化型受容体の刺激による細胞内カルシウム濃度変動の解析. 56 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 高松, 2013
27. 佐々木真理: 高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52,67 第 150 回磁気共鳴懇話会 11, 京都, 2012
28. 佐々木真理: 高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52,67 第 24 回脳神経外科学臨床講座 11, 京都, 2012
29. 上野育子、工藤與亮、平井俊範、中村英夫、藤間憲幸、山下典生、Goodwin Jonathan、佐々木真理: MR 灌流画像 rCBV による脳腫瘍悪性度の評価: 解析ソフトウェア間比較. *65 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会 9, 京都, 2012
30. 佐藤洋一: 血管平滑筋のカルシウム動態イメージング. *53 第 58 回東北・北海道連合支部学術集会 特別講演 9, 山形, 2012
31. 及川誠、齋野朝幸、黒坂大次郎、佐藤洋一: 涙腺腺房細胞におけるプロテアーゼ活性化型受容体の発現とその機能解析. *53 第 58 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会 9, 山形, 2012
32. 齋野朝幸、玉川靖則、松浦誠、佐藤洋一: 利尿剤である spironolactone の受容体はどこに存在するか: ラット精巣細動脈における細胞内 Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) 上昇機構での検討*53. 第 21 回日本バイオイメージング学会学術集会 9, 京都, 2012
33. 三浦仁、佐藤洋一、齋野朝幸: ラット上頸神経節におけるプロテアーゼ活性化型受容体の刺激による細胞内カルシウム濃度変動の解析. *56 第 21 回日本バイオイメージング学会学術集会 9, 京都, 2012
34. 齋野朝幸、玉川靖則、松浦誠、佐藤洋一: 利尿剤である spironolactone の受容体はどこに存在するか: ラット精巣細動脈における細胞内 Ca²⁺濃度での検討. *53 第 21 回日本バイオイメージング学会学術集会 9, 京都, 2012
35. 佐々木真理: 脳神経外科疾患の MRI 診断—最近の進歩—. *42-52,67 第 15 回日本病院脳神経外科学会 7, 函館, 2012
36. 佐々木真理: 3T 高磁場 MRI による脳神経画像診断の新しい展開. *42-52,67 横浜市立脳血管医療センター第 1 回特別講演会 6, 横浜, 2012
37. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、山下典生、Jonathan Goodwin、平井俊範、藤間憲幸: MR 灌流画像における脳腫瘍 CBV 値の悪性度分別能評価: 解析ソフトウェア間の比較 (第 3 報). *65 第 126 回日本医学放射線学会 北日本地方会 6, 札幌, 2012
38. 齋野朝幸、玉川靖則、佐藤洋一: ラット精巣細動脈におけるスピロラクトン誘発性 Ca²⁺上昇メカニズムの研究. *53 第 37 回 日本微小循環学会総会 3, 盛岡, 2012

39. 齋野朝幸、ワトソンアイリーン、佐藤洋一: ラット耳下腺における細胞内カルシウム動態を指標としたプロテアーゼ活性化型受容体2の機能解析. *53 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 甲府, 2012
40. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、阿久津仁美、齋藤絵里奈、千葉映奈、平井俊範、藤間憲幸: MR 灌流画像における脳腫瘍悪性度別の CBV 評価: 解析ソフトウェア間の比較 (第 2 報). *65 第 125 回日本医学放射線学会北日本地方会 10, 仙台市, 2011
41. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、平井俊範、藤間憲幸、大山バク、菊池俊慧: MR 灌流画像における脳腫瘍 rCBV 値の解析ソフトウェア間比較. *65 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会 9, 北九州市, 2011
42. 鎌田有紀、齋野朝幸、黒坂大次郎、佐藤洋一: ATP 受容体刺激による涙腺腺房細胞の細胞内 Ca²⁺濃度上昇は P2Y 受容体が主である. *53 第 57 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会 9, 盛岡, 2011
43. 玉川靖則、齋野朝幸、松浦誠、佐藤洋一: 利尿剤である spironolactone のラット精巣細動脈における細胞内 Ca²⁺濃度([Ca²⁺]_i)上昇機構の検討. *53 第 57 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会 9, 盛岡, 2011
44. 上野育子、工藤與亮、佐々木真理、阿久津仁美、齋藤絵里奈、千葉映奈、平井俊範、藤間憲幸、江原茂: 脳腫瘍における MR 灌流画像の CBV 評価: 解析ソフトウェア間の比較. *37 第 124 回日本医学放射線学会北日本地方会 6, 盛岡, 2011
45. 佐藤洋一、東尾浩典、齋野朝幸: 細胞外 ATP はマスト細胞で、開口放出を伴わない細胞内カルシウム濃度上昇を引き起こす. *53 第 88 回日本生理学会大会、116 回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会 3, 横浜, 2011
46. 齋野朝幸、Eileen L. Watson、佐藤洋一: ラット耳下腺における細胞内カルシウム動態を指標とした Protease-activated receptor 2 機能の解析. *53 第 88 回日本生理学会大会、116 回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会 3, 横浜, 2011
47. 佐々木真理、工藤與亮、上野育子: CJD 早期診断における拡散強調画像の機種間差異: ADC 値の検討. *63 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班平成 21 年度班会議 1, 東京, 2011
48. 黒田敬、柏克彦、佐藤洋一、小林誠一郎: 高濃度 ATP 環境下での線維芽細胞の細胞特性の変化. *54 第 19 回日本形成外科学会基礎学術集会 9, 横浜, 2010
49. 鎌田有紀、齋野朝幸、黒坂大次郎、佐藤洋一: ATP 受容体刺激による涙腺腺房細胞からの涙液分泌は P2Y 受容体が主である. *54 日本解剖学会第 56 回東北・北海道連合支部学術集会 9, 旭川, 2010
50. 阿久津仁美、佐藤洋一: 尿が誘発する鋤鼻感覚細胞内 Ca²⁺の上昇. *54 日本農芸化学会東北支部シンポジウム 6, 岩手大学, 2010
51. 黒田敬、柏克彦、小林誠一郎、佐藤洋一: 高濃度 ATP 環境下で培養した線維芽細胞の ATP に対する細胞内カルシウム動態の解析. *54 第 115 回日本解剖学会全国学術集会 3, 盛岡,

2010

52. 鎌田有紀、齋野朝幸、佐藤洋一、黒坂大次郎: ラット涙腺腺房細胞に及ぼす ATP の効果.
*54 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 盛岡, 2010
53. 阿久津仁美, 人見次郎, 佐藤洋一: 尿が誘発する鋤鼻感覚細胞内 Ca²⁺上昇パターンの多様性. *54 第 115 回日本解剖学会・全国学術集会 3, 岩手県民会館・岩手県水産会館, 2010
54. 玉川靖則、齋野朝幸、松浦 誠、佐藤洋一: ラット精巣細動脈での各種利尿剤の作用特性の比較.*53 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会 3, 盛岡, 2010
55. Satoh Y: Tissue bioimaging examination of morphological and functional heterogeneity in various organs. *53-56 第 115 回日本解剖学会学術集会 3, 盛岡, 2010
56. 佐々木真理: 拡散強調画像の機種間差異: CJD 早期診断の pitfall の検討.*63 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班平成 21 年度班会議 1, 東京, 2010
57. 齋野朝幸、ワトソンアイリーン、佐藤洋一: 細胞内カルシウム動態を指標としたラット耳下腺における Protease-activated receptor 2 の機能解析. *55 第 82 回日本生化学会大会 10, 神戸, 2009
58. Satoh Y, Kuroda T, Russa AD: Ca²⁺ signaling and cell cycle.*56 第 19 回日本バイオイメージング学会学術集会 9, 岡山, 2009
59. 齋野朝幸、Eileen L. Watson、佐藤洋一: Calmodulin あるいは Calmodulin kinase II の抑制によってラット耳下腺における Protease activated receptor 2 誘発性の Ca²⁺上昇が完全抑制される.*53 第 55 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会 9, 仙台, 2009
60. 佐藤洋一、齋野朝幸、黒田敬: カルシウムイメージング法入門. *54 第 34 回組織細胞化学講習会 7, 徳島, 2009
61. Satoh Y, Russa AD, Saino T: Ca²⁺ signaling and cell cycle: Microtubule remodeling mediates the inhibition of SOCE in mitotic COS-7. *56 第 114 回日本解剖学会学術集会 4, 岡山, 2009

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

【ホームページでの情報公開、およびソフトウェア・研究ツールの公開】

<http://amrc.iwate-med.ac.jp>

【主催セミナー・講演会】

平成 21 年度

1) 第 1 回 7T 機能動態イメージングプロジェクト(cMRI)講演会

日時:平成 21 年 10 月 13 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 9 階第 2 講義室

1. 記憶と情動の結びつけを可能にする神経機構
～膜電位イメージング法による機能構造解析～
梶原 利一(産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 研究員)
2. MR 脳血流画像の臨床応用をめざして: ASL in past, current and future
木村浩彦(福井大学 病態解析医学講座放射線医学領域 教授)

平成 22 年度

1) 第 1 回 7 Tesla MRI 説明会

日時:平成 22 年 7 月 6 日 17:30～

場所:医学部 2 号館 5 階第 2 講義室

1. 7 Tesla MRI の概要
工藤與亮(岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 講師)

2) 第 1 回先端医療研究センターcMRI セミナー

日時:平成 22 年 7 月 27 日 18:00～

場所:岩手医科大学循環器医療センター3 階セミナー室

1. Progranulin Promotes Neuronal Survival and Activates ERK and Akt Signaling
Prof. Junichi Shioi (Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine)

3) 第 2 回先端医療研究センターcMRI セミナー

日時:平成 22 年 8 月 24 日 18:00～

場所:岩手医科大学循環器医療センター3 階セミナー室

1. 動物モデルとイメージングが解き明かす生物時計の新たな役割
早坂直人(近畿大学医学部解剖学講座)

4) 第 2 回 7 Tesla MRI 説明会

日時:平成 22 年 9 月 1 日 17:30～

場所:医学部 2 号館 5 階 1 番講義室

1. 7 Tesla MRI の概要

工藤與亮(岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 講師)

5) 第1回 Young Investigators' Seminar

日時:平成22年9月27日 18:00～

場所:創立60周年記念館8階研修室

1. 学位取得後の臨床医のための臨床研究法
小笠原邦昭(岩手医科大学 脳神経外科学講座 教授)
2. Digital phantom を用いた CT/MR 灌流画像の低血流検出限界の評価
上野育子(岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 ポスト・ドクター)

6) 第2回 Young Investigators' Seminar

日時:平成22年11月22日 18:00～

場所:創立60周年記念館10階会議室

1. ニューマイクロスコープを使ったライブイメージングの可能性
佐藤洋一(岩手医科大学 解剖学講座細胞生物学分野 教授)
2. 脳血管芽細胞の特性解析
齊藤絵里奈(岩手医科大学 解剖学講座細胞生物学分野 ポスト・ドクター)

7) 第3回 Young Investigators' Seminar

日時:平成23年1月31日 18:00～

場所:医学部1号館3階大会議室

1. Voxel-based morphometry 理論と実際
山下典生(独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 放射線診療部)
2. 心電図非同期 MR プラークイメージングによる頸動脈プラーク性状の予測
鳴海新介(岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 助教)

8) 第4回 Young Investigators' Seminar

日時:平成23年3月28日 18:00～

場所:医学部2号館5階第3講義室

1. 臨床研究デザインと医用統計の実践法入門①
遠藤龍人(岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科分野 講師)
2. 慢性主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil/脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像
千田光平(岩手医科大学 脳神経外科学講座 助教)

平成23年度

1) 第1回研究用超高磁場7テスラMRI装置利用説明会

日時:平成23年5月30日 17:30～

場所:医学部1号館3階大会議室、矢巾キャンパス本部棟4階大会議室(TV会議システム中継)

2) 第5回 Young Investigators' Seminar

日時:平成 23 年 5 月 30 日 18:00～

場所:医学部 1 号館 3 階大会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 臨床研究デザインと医用統計の実践法入門②
遠藤龍人(岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科分野 講師)
2. 成体アフリカツメガエルに新たに見出された 2 種類の触刺激受容器官群
中野真人(岩手医科大学 解剖学講座細胞生物学分野 助教)

3) 第 2 回研究用超高磁場 7 テスラ MRI 装置利用説明会

日時:平成 23 年 6 月 15 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

4) 第 6 回 Young Investigators' Seminar

日時:平成 23 年 7 月 25 日 17:30～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 臨床研究デザインと医用統計の実践法入門③
遠藤龍人(岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科分野 講師)

5) 第 1 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 23 年 7 月 25 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 大脳形成とシナプス形成障害における精神・神経疾患発症の分子メカニズム
～細胞骨格からのアプローチ～
祖父江憲治(岩手医科大学 神経科学部門 部門長、副学長)

6) 第 1 回研究用 7 テスラ MRI 安全性講習会

日時:平成 23 年 9 月 6 日 17:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

7) 第 2 回研究用 7 テスラ MRI 安全性講習会

日時:平成 23 年 9 月 21 日 17:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

8) 第 2 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 23 年 9 月 26 日 18:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

1. 佐々木真理(岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授)

9) 第 1 回 7T MRI 説明会

日時:平成 23 年 9 月 27 日 17:30～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

10) 第 2 回 7T MRI 説明会

日時:平成 23 年 10 月 5 日 17:30～

場所:創立 60 周年記念館 9 階講義室

11) 第 3 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 23 年 12 月 5 日 19:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 小笠原邦昭(岩手医科大学 脳神経外科学講座 教授)

12) 第 4 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 24 年 2 月 6 日 19:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

1. 人見次郎(岩手医科大学 解剖学講座 発生学・分子探索学分野 教授)

平成 24 年度

1) 第 5 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 24 年 4 月 16 日 19:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

1. 佐藤洋一(岩手医科大学 解剖学講座細胞生物学分野 教授)

2) 第 1 回 7TMRI 概要説明会・安全性講習会

日時:平成 24 年 5 月 29 日 18:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

3) 第 2 回 7TMRI 概要説明会・安全性講習会

日時:平成 24 年 6 月 4 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

4) 第 6 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 24 年 6 月 25 日 19:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

1. 佐原資謹(岩手医科大学 生理学講座病態生理学分野 教授)
- 5) 第7回岩手ニューロサイエンスミーティング
 日時:平成24年9月10日 19:00～
 場所:矢巾キャンパス本部棟4階大会議室、創立60周年記念館10階会議室(TV会議システム中継)
1. アミロイドβ蛋白変換酵素によるアルツハイマー病治療および間葉系幹細胞の経鼻脳内ホーミングについて
 駒野宏人(岩手医科大学薬学部 神経科学講座 教授)
- 6) 第8回岩手ニューロサイエンスミーティング
 日時:平成24年11月5日 19:00～
 場所:矢巾キャンパス本部棟4階大会議室、創立60周年記念館10階会議室(TV会議システム中継)
1. 脳を測る
 寺山靖夫(岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 教授)
- 7) 第9回岩手ニューロサイエンスミーティング
 日時:平成25年1月21日 19:00～
 場所:矢巾キャンパス本部棟4階大会議室、創立60周年記念館10階会議室(TV会議システム中継)
1. 受精鶏卵-鶏胚-ヒヨコ系」の医薬研究への利用ー鶏胚期の環境とヒヨコの社会(?)行動・刷り込み能ー
 西郡秀夫(岩手医科大学薬学部 薬剤治療学講座 教授)
- 8) 第1回fMRIセミナー
 日時:平成25年1月29日 18:00～
 場所:医学部1号館3階大会議室、矢巾キャンパス本部棟4階大会議室(TV会議システム中継)
1. 様々なfMRI実験デザインの紹介
 樋口さとみ(岩手医科大学 超高磁場MRI診断・病態研究部門 助教)
2. 鎮静下のfMRI実験について
 四戸豊(岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座歯科麻酔学分野 講師)
- 平成25年度
- 1) 第10回岩手ニューロサイエンスミーティング
 日時:平成25年4月15日 19:00～
 場所:矢巾キャンパス本部棟4階大会議室、創立60周年記念館10階会議室(TV会議システム中継)
1. 腎ATP依存性カリウムチャネルの分子制御機構ー可逆的リン酸化による活性調節と膜発現の特性ー

久保川学(岩手医科大学 生理学講座・統合生理学分野 教授)

2) 第1回 7TMRI 概要説明会・安全性講習会

日時:平成 25 年 5 月 20 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

3) 第2回 7TMRI 概要説明会・安全性講習会

日時:平成 25 年 5 月 28 日 17:00～

場所:矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室、創立 60 周年記念館 10 階会議室(TV 会議システム中継)

4) 第2回 fMRI セミナー

日時:平成 25 年 6 月 5 日 18:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

「脳波と fMRI の同時計測による睡眠時脳活動のイメージング」

1. 宮内哲((独)情報通信研究機構 未来 ICT 研究所 CREST-Brain Imaging チーム)
2. 寒重之((独)情報通信研究機構 未来 ICT 研究所 CREST-Brain Imaging チーム)

5) 第11回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 25 年 6 月 17 日 19:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 精神疾患診断と治療標的検索

大塚耕太郎(岩手医科大学 災害・地域精神医学講座 特命教授、精神神経科学講座 講師)

6) 第1回 LCModel 説明会

日時:平成 25 年 6 月 18 日 17:00～

場所:附属病院 MRI 操作室

1. LCModel による MRS 解析法

安田幸二((株)エルエイシステムズ)

7) 第2回 LCModel 説明会

日時:平成 25 年 7 月 17 日 17:00～

場所:附属病院 MRI 操作室

1. LCModel による MRS 解析のためのデータ取得・保存方法について

上野育子(岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 ポスト・ドクター)

8) cMRI 公開シンポジウム

日時:平成 25 年 11 月 7 日 17:00～

場所:創立 60 周年記念館 8 階研修室

テーマ「生体機能・動態イメージングの未来」

1. シンポジウム「MRI を機軸とした脳・脳血管の学際的研究の成果と今後」
 - (1) 頭頸部動脈硬化性病変の非侵襲的高精度イメージング法について
大庭英樹(岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 講師)
 - (2) 超高磁場 MRI を用いた次世代脳循環代謝定量法の確立
工藤與亮(北海道大学 附属病院放射線診断科 准教授)
 - (3) 頸部頸動脈内膜剥離術後の認知機能改善のメカニズム:SPECT および高磁場 MRI による可視化
斎藤秀夫(岩手医科大学 脳神経外科学講座 助教)
 - (4) MRS による早産低出生体重児の脳障害・発達障害の予測
赤坂真奈美(岩手医科大学 小児科学講座 助教)
2. 記念講演「Myelin, movement and motor skills learning」
Professor William D Richardson, PhD, FRS (Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London)

9) 第 12 回岩手ニューロサイエンスミーティング

日時:平成 25 年 11 月 25 日 19:00～

場所:創立 60 周年記念館 10 階会議室、矢巾キャンパス本部棟 4 階大会議室(TV 会議システム中継)

1. 脳超微形態解析のブレークスルー:電顕技術の新世代 - Multi-scale biological analysis -
遠山稿二郎(岩手医科大学 超微形態科学研究部門 教授)

【共催セミナー・講演会】

平成 22 年度

1) 第 34 回岩手脳神経外科談話会 第 2 回 cMRI 講演会

日時:平成 22 年 6 月 4 日 19:00～

場所:盛岡グランドホテル

1. 未破裂脳動脈瘤に対する塞栓術の中期成績
松丸祐司(虎の門病院 脳神経血管内治療科 部長)
2. tPA 静注療法非適応例・無効例に対する Rescue Therapy:その現状と展望
吉村紳一(岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野 臨床教授)

2) 発生学・分子探索学分野 特別セミナー 第 3 回 cMRI 講演会

日時:平成 22 年 6 月 16 日 18:30～

場所:岩手医科大学循環器医療センター3 階 研修室

1. Checkpoint kinases target cyclin D1
人見雅浩 (Dept. Stem Cell Biology & Regenerative Medicine, The Lerner Research

Institute, The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA)

3) Fighting Vascular Events in MORIOKA 第4回 cMRI 講演会

日時:平成22年11月5日 18:45～

場所:ホテルメトロポリタン New Wing

1. 脳梗塞の抗血栓療法、新たなエビデンスと治療戦略
豊田一則(国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長)
2. AVM の病理と外科的治療
菊田健一郎(福井大学 医学部 脳脊髄神経外科 教授)

4) 第9回バイオイメージング技術セミナー 第5回 cMRI 講演会

日時:平成22年12月21日 17:30～

場所:岩手医科大学 60周年記念会 8階 研修室

「ダイレクトアナライシス:次世代組織イメージングへの新展開」ー組織中の物質を直接捉える!ー

1. EPMA によるヒト細胞組織における微量金属元素のイメージング
副島啓義((株)島津製作所分析計測事業部顧問)
2. 質量顕微鏡による組織イメージング
瀬藤光利(浜松医科大学分子解剖学教授)

5) 脳機能イメージングセミナー 第6回 cMRI 講演会

日時:平成23年2月4日 18:00～

場所:岩手医科大学 循環器医療センター9階 第二講義室

「脳活動の基盤として存在するデフォルトモードネットワーク(DMN)の特徴と臨床応用の可能性を探る」

1. fMRI の新しい展開ーDefault Mode Network を中心とした自発性脳活動ネットワーク
宮内哲((独)情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター)
2. 覚醒レベル変動にともなう自発性脳活動の変動
小池耕彦((独)情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター)
3. fMRI 信号に含まれる生理活動関連成分ーfunctional connectivity analysis への影響と新たな生理指標としての可能性
寒重之((独)情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター)

平成23年度

1) 第36回岩手脳神経外科談話会 第7回 cMRI 講演会

日時:平成23年6月17日 19:00～

場所:ホテルメトロポリタン NEWWING

1. 情報誘導によるグリオーマ手術
村垣善浩 (東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科学分野教

授)

2. Neuronal & Glio-neuronal Tumor の病理と臨床

杉山一彦 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科准教授)

2) 第 37 回岩手脳神経外科談話会 第 8 回 cMRI 講演会

日時:平成 23 年 12 月 1 日 19:00～

場所:ホテルメトロポリタン NEWWING

1. 三叉神経痛の手術 ～治癒率向上を目指して～

糟谷英俊 (東京女子医科大学東医療センター脳神経外科)

平成 24 年度

1) 第 38 回岩手脳神経外科談話会 第 9 回 cMRI 講演会

日時:平成 24 年 6 月 8 日 19:00～

場所:ホテルメトロポリタン NEWWING

1. 島弁蓋部神経膠腫摘出術～摘出の意義に関して～

隈部俊宏 (東北大学大学院神経外科学分野 准教授)

2) 岩手脳血管セミナー 第 10 回 cMRI 講演会

日時:平成 24 年 7 月 26 日 18:30～

場所:LIRIO3 階イベントホール

1. CFD 解析の基礎と臨床応用 –もつと脳動脈瘤を理解するために–

石田藤麿 (国立病院機構三重中央医療センター脳神経外科、三重大学 臨床准教授)

3) 第 39 回岩手脳神経外科談話会 第 11 回 cMRI 講演会

日時:平成 24 年 10 月 26 日 19:00～

場所:盛岡グランドホテル

1. 血管内治療時代の未破裂脳動脈瘤の手術 (頭蓋底手術から鍵穴手術まで)

森健太郎 (防衛医科大学校 脳神経外科 教授)

平成 25 年度

1) 第 40 回岩手脳神経外科談話会 第 12 回 cMRI 講演会

日時:平成 25 年 7 月 5 日 19:00～

場所:ホテルメトロポリタン本館

1. 解離性脳動脈瘤の病態、病理と手術戦略

水谷徹 (昭和大学医学部 脳神経外科学講座 主任教授)

2) 第 41 回岩手脳神経外科談話会 第 13 回 cMRI 講演会

日時:平成 25 年 9 月 26 日 19:00～

場所:盛岡グランドホテル

1. 超高倍率顕微鏡バイパス手術の取り組み

松村内久 (富山大学脳神経外科診療准教授)

6 その他の研究成果等

- 1) 7 Tesla MRI の信号不均一補正技術を独自に開発するとともに、データフォーマット復元ソフトウェア(NifTI-DICOM converter)を新たに開発し、ホームページで公開した*⁷。また、オープンソースプラットフォームである Extensible Neuroimaging Archive Toolkit (XNAT)のパイプライン機能を応用し、上記の一連の処理の自動化に成功した*⁷。
- 2) 7Tesla MRIの定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)の解析アルゴリズム 2 種類(MEDI, L1-norm)を国内外の研究施設(Cornell 大学、日立製作所中央研究所)と共同で開発するとともに、QSM-酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)マップの生成に世界で初めて成功した*²⁶。
- 3) 独自の灌流画像解析ソフトウェア(Perfusion Mismatch Analyzer: PMA)の機能強化を行いホームページで公開した*²⁸。ダウンロード件数は国内 700 件、海外 300 件を突破した。
- 4) 独自に開発した造影剤到達遅延効果検証用デジタルファントム、灌流画像精度検証用デジタルファントムを本ホームページにて公開した*²⁷。本ファントムは国際共同研究(Stroke Imaging Repository: STIR)で採用された。
- 5) 灌流画像の解析技術・指標・用語、および灌流画像を用いた研究の今後の方向性に関する国際指針を策定・公開した*³⁰。
- 6) 脳脊髄液オブジェクトを用いた画像統計解析法を新たに開発するとともに、特発性正常圧水頭症診断のための SPM 用 ROI データを考案し、本ホームページにて公開した*⁴⁸。
- 7) 種々の交絡因子を自動調整する画像統計解析法を新たに開発するとともに、SPM の汎用ツールボックスとして実装し(Individual VBM Toolbox with Adjustment of Covariates, iVAC)、本ホームページにて公開した*⁴⁹。
- 8) ゼブラフィッシュの脳血管発生ライブイメージング手法を確立するとともに、脳血管発生カラーアニメーションコンテンツを作成し、ホームページにて公開した*⁴。
- 9) 若手研究者向けのセミナー・講演会を多数開催し、その中で好評であった「臨床研究デザインと医用統計の実践法入門」を Web コンテンツとして本ホームページにて公開した。

7 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当無し

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当無し

<「中間評価時」に付された留意事項>

該当無し

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当無し

各研究テーマの成果

研究テーマ①

血管・血管壁への多角的動態画像アプローチによる微小脳血管障害の機構解明と脳卒中予防への展開研究

【研究チーム】

	所属	職名	氏名	備考
チームリーダー	解剖学発生学	教授	人見 次郎	
学内メンバー	解剖学発生学	ポスドク	齊藤 絵里奈	H22～H24
	解剖学発生学	ポスドク	千葉 映奈	H23
	細菌学	教授	佐藤 成大	
	細菌学	准教授	高橋 清美	H21
	内科学神経内科	教授	寺山 靖夫	
	内科学神経内科	講師	石橋 靖宏	～H23
	内科学神経内科	講師	大庭 英樹	H24～
	脳神経外科学	准教授	太田原 康成	H21
	脳神経外科	講師	吉田 研二	
	耳鼻咽喉科学	教授	佐藤 宏昭	
	耳鼻咽喉科学	助教	水川 敦裕	～H23
	超高磁場 MRI	教授	佐々木 真理	
	物理学	教授	佐藤 英一	
学外メンバー	大阪大学免疫学	教授	吉岡 芳親	
オブザーバ	内科学神経内科	大学院	名取 達徳	H24～H25
	脳神経外科学	大学院	佐藤 由衣子	H25
	超高磁場 MRI	大学院	原田 太以佑	H25
	耳鼻咽喉科学	研修医	川岸 和朗	H24～
	物理学	助教	小田 泰行	

【研究成果の要約】

1) 血管系形成過程の解明

ゼブラフィッシュ胚血管発生モデルを用いたライブイメージング解析によって、脳血管系の脈管形成が体幹の血管系の構築とは独立して起こることを明らかにした*1。また、脳血管

系構築の初期段階で動脈・静脈のマーカー遺伝子が発現しており*2、血管芽細胞集団の動・静脈の運命決定がなされていることを明らかにするとともに、血流が血管相互連絡、動静脈分化、最終的血管系構造決定に深く関与することを明らかにした*3。さらに、ライブイメージングで得られた大量データ上の動・静脈内皮を分子マーカーを根拠に着色した脳血管発生カラーアニメーションコンテンツを作成し、ホームページに公開した*4。

2) 脳血管収縮機構の解明

種々の炎症性物質や薬剤の脳血管平滑筋に対する影響を検討し、各種薬剤による応答性の差異を見出すとともに、アルドステロン拮抗薬による収縮メカニズムを明らかにし、ステロイド類似構造に対する膜受容体の存在を示唆する結果を得た*5。また、くも膜下出血時のスフィンゴシルホスホリルコリン(SPC)などの放出が血管攣縮に関与することを明らかにするとともに、血管攣縮治療薬の効果、金属アーチファクトの影響について検討した*6。

3) 超微細脳血管撮影システムの開発

7T MRIによる超高解像度MR血管造影(MRA)撮像法・磁化移動パルス最適化によるコントラスト向上技術・信号不均一除去アルゴリズム・画像フォーマット復元ソフトウェア(NifTI-DOCOM converter)・自動パイプライン処理機能を新たに開発し*7、生体における100 μ m以下の微細血管の可視化に成功した。本手法を脳腫瘍、脳血管障害、中枢神経ループス、突発性難聴患者に応用し、従来描出が不可能であった微細血管(前脈絡動脈穿通枝、長島皮質動脈、視床下部動脈、内耳動脈など)の描出に成功すると共に、各種病変との関連を明らかにした*8。

MRI陰性血管内造影剤として希土類酸化物ナノ粒子懸濁液(15nm Gd₂O₃)を開発し、ファントム・ヌードマウスを用いた実験で低濃度(<10 μ g/mL)でも明瞭な陰性造影効果を認めること、7Tで特に顕著なことを明らかにした。さらにウサギを用いた静注実験で7Tにて良好な微細血管コントラストが得られることを見出した。

次世代X線CTシステムの開発に関しては、ZnO, LSO, YAP(Ce)単結晶シンチレーターとマルチピクセルフォトンカウンタ(MPPC)を用いた3種類の高感度X線フォトン検出器を独自に開発し、独自の高速ラインセンサを組み合わせたフォトンカウンティングX線CTシステムを構築した*9。また、CdTeおよびシリコンPINダイオードを用いたエネルギー弁別kエッジX線CTシステムを新たに開発し、I・Gd造影剤のkエッジイメージングを実現した*10。さらに、平面検出器による移動エネルギーサブトラクション法を用いて、I・Gdの拡大エンボス撮影システムを開発し、微小血管の3次元画像の取得に成功した*11。

4) 脳動脈硬化性変化のスクリーニング法の開発

動脈硬化症患者・健常者の末梢血液細胞からDNAチップを用いて各群に特徴的な発現様式を示す遺伝子群を見出し、特に発現差の大きい21遺伝子のmRNA量をリアルタイムPCR法により測定し、患者群と健常群を区分できる8遺伝子を見出した。これらの遺伝子発現量に基づく判別アルゴリズムを考案し、患者群を95%の確度で区別できた*12。さらに、上記の研究で見出した2種類の血中蛋白バイオマーカー(S100A12, C3a-desArg)を同

時測定することによって、頸部頸動脈狭窄症患者と健常者を感度・特異度 100%で識別可能なこと、不安定群の予測が可能なこと、従来の TNF α などのマーカーに比し有意に高精度であることを示した。また、上記マーカーのモノクローナル抗体 ELISA キットの開発に成功し、現在製品化の準備を進めている*13。

5) 動脈硬化性病変の非侵襲的高精度イメージング法の開発

self-navigated radial scan MRI を用いた頸動脈プラークの高コントラスト撮像法を新たに開発し、頸動脈狭窄患者の画像所見を手術病理標本と対比し、プラーク主成分を高精度に予測できること、従来の撮像法に比しコントラストが良好であることを明らかにした*14。本手法は現在国内外に広く普及しつつある。また、プラーク成分自動解析ソフトウェアを開発し、プラーク内部性状を正確に定量評価可能なこと、薬剤による効果のモニタリングが可能なことを明らかにした*15。本ソフトウェアは既に製品搭載された。また、3D-vessel wall MRI を用いた頭蓋内血管のプラーク撮像法を独自に開発し、アテローム血栓性脳梗塞患者において責任動脈に不安定プラークが高頻度に存在することを明らかにした*16。

【個別の研究成果】

1) 血管系形成過程の解明

一時的あるいは部分的といえども脳の血液循環の停止は我々の日常生活に重篤な障害をもたらす可能性がある。内頸動脈と椎骨動脈の二系統から成る脳底動脈系は恒常的な動脈血供給を相補的に保ち、脳への血液供給停止によって生ずる障害のリスクを軽減するシステムと考えられる。ヒトのみならず脳血管系の解剖学的基本構造は、ほ乳類・は虫類・両生類・魚類と脊椎動物を通して保持され、極めて恒常的なシステムである。本研究の目的は脊椎動物の脳と脊髄の血管系を構成する動脈と静脈の内皮細胞の由来と内皮細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行くメカニズムを解明することにある。

<本研究に至るまでの成果>

我々は脳・脊髄血管系を構成する個々の動脈と静脈を形成する血管内皮細胞の由来と内皮細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行くメカニズムを形態学・分子遺伝学・血流動態学的に探求するための手段としてゼブラフィッシュに着目した。母体外で受精した透明なゼブラフィッシュ胚は血液循環を全く失ったとしても体表からの受動的な酸素の拡散によって数日を生き延びる。つまり、血液循環を欠く突然変異個体の解析を可能にし、血流が血管系の解剖学的構造の決定過程で果たす役割をより厳密に追究できる。生きているゼブラフィッシュ胚で機能する血管系を三次元的に視覚化し、成魚に至るまで脳と脊髄の血管系の形態形成過程を追った発生解剖アトラスを作成した (<http://eclipse.nichd.nih.gov/nichd/lmg/redirect.html>)。次いで、非侵襲的に内皮細胞の行動を3~5日にわたって *in vivo* でイメージングする目的から、*fli1* に対するプロモーターによって血管内皮細胞あるいはその前駆細胞が蛍光を発現するトランスジェニックフィッシュの系統と、二光子励起蛍光顕微鏡を使用して胚の

深部を少ない光損傷で観察するイメージング法 (http://zfish.nichd.nih.gov/zfatlas/fli-gfp/Fli_Movies.html) を確立した。タイムラプスイメージに基づいた我々の研究は脊髄の血管系(椎骨動脈)の解剖学的基本構造がプログラムされた因子により規定されていることを、一方で血流が血管相互の連絡、動静脈への分化そして最終的な血管系の構造決定に深く関わることを示した (Isogai S, et al. Development, 2003, Shoji W, et al. Development 2003, Torres-Vázquez J, et al. Developmental Cell, 2004)。

<本研究の成果>

19世紀後半からこれまでになされた脊椎動物の脳血管系の発生研究を網羅的に見直し、総論としてまとめた(磯貝純夫、血管医学 11(4) 2010)。脊髄に対するのと同じ手法により、脳血管系のタイムラプスイメージングと細胞学的なマーカーで血管内皮の動・静脈への分化過程を追究した。総説で述べたように、脳血管系は血管新生から生じた原始血管網からのリモデリングを経て形成されるとした説が現在広く受け入れられている。これと異なり Sabin と浦は、脳の原始血管が間充織細胞に由来し、前・中脳からの排出路として前主静脈へ連絡する一本の静脈として後脳領域に出現すると主張した。本研究は後者の説を実証するに留まらず、内頸動脈を主体とする脳血管系を構成する個々の動脈と静脈の内皮細胞の由来と動静脈に分化した血管内皮前駆細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行く全ての形成過程を初めて映像化した。この過程はいずれの個体においても同様のタイムスケジュールに沿って規則正しく進行し、プログラムされた因子により制御されることを強く示唆した。一方で Sabin が指摘したように、血流開始以前に出現した脳血管系を構成する各血管は既に動静脈への分化を終了するが、最終的な動静脈決定への可塑性を残しており血流はその決定と確立されたシステムの維持に深く関わる事を示した。

これらの結果は順次学会にて発表した(日本分子生物学会・日本生化学会合同大会 2007; 日本血栓止血学会学術学会 2007; International Vascular Biology Meeting, Sydney, 2008; Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Japan, 2008; Developmental Vascular Biology Workshop III California USA 2008; 日本血管生物医学会 2009; 日本生理学会・解剖学会 2010; 日本解剖学会総会 2010; 歯科基礎医学会学術総会 2012; 日本微小循環学会総会 2012)。以上、本研究で我々のグループはゼブラフィッシュを用いて脳の血管系を構成する動静脈血管内皮細胞の由来と内皮細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行く過程を明らかにした。

極めて興味深いことに、機能する脳・脊髄血管系が確立されるためには独立して発達する脳と脊髄の血管系が時間的空間的に正しく統合されねばならない。我々は本研究に至るまでの脊髄血管系の成果と本研究での脳血管の成果を統合して、脊椎動物の脳と脊髄の血管系を構成する動脈と静脈の内皮細胞の由来と内皮細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行く全課程を映像化することに世界で初めて成功した。

<優れた成果があがった点>

脳・脊髄血管系の初期発生は、極めて短い時間内に複数の箇所でも血管芽細胞群からの管

腔形成と血管新生が一斉に起こる。さらに、機能する血管系の基本的解剖学的構造が確立するのには数日を要する。必要なイメージングデータの取得には複数年度を費やしたが、全過程のライブイメージングに成功した。

脳・脊髄血管系の発生過程は複雑で長時間にわたるため、取得したデータは膨大な量となった。研究成果の公表に当たり、大量の解析データを分かり易く(専門的な解剖学的知識を必要としない)、短時間(数分内)で示すための手段として、細胞学的な分子マーカーによる判定を根拠として動静脈内皮を色分けしたアニメーションを作成した。ゼブラフィッシュの脳脊髄の血管系を構成する動脈と静脈の内皮細胞の由来と内皮細胞が血管系の解剖学的基本構造を作り上げて行く全課程を6編のアニメーションムービーにまとめた。

<問題点>

血管発生研究に使われているトランスジェニック動物において、GFPを発現する細胞が全て血管内皮細胞とは限らないことに十分留意しなければならない。我々が使用した系では半数以上が血管内皮ではないことが判明し、また内皮細胞であっても発生段階によって発現の強さが変化する。したがって、上記アニメーション作成に当たり、一枚一枚のセル(原画)における前駆細胞と血管内皮、さらに動静脈内皮の判別には詳細な検討を必要とした。脳脊髄血管の6編のアニメーションの作成には血管系の専門的な解剖学的知識を有することが必須であったため、この作業に熟練した数名で行わざるを得ず想定以上の時間と労力を費やした。進行状況の遅れ(約半年)が本研究の成果が論文としての公表に至っていない主たる理由である(付記;アニメーション作成時に東日本大震災に遭遇したことも本研究の進行の遅れに少なからず影響した)。

<研究期間終了後の展望>

脳・脊髄血管系の解剖学的基本構造は脊椎動物を通して保持され、極めて恒常的である。我々はゼブラフィッシュを使用して、脊椎動物の脳幹の血管系を構成する動脈と静脈の内皮細胞の由来と内皮細胞が解剖学的基本構造を作り上げて行く全過程を映像化した。今後、本来の目的である、形態形成過程を規定するメカニズムを分子遺伝学・血流動態学的に解明してゆく。比較発生学を見ると、ヒトの脳は前脳が異様に発達した新しい脳であって、大脳血管系の発生過程を魚類で直接追究することは出来ない。魚類研究から得られたノウハウをニワトリやマウス胚を使った脳・脊髄血管発生研究にフィードバックさせ、ヒトを含む高等脊椎動物の脳・脊髄血管系の発生学的理解に繋げる。

2) 脳血管収縮機構の解明

<本研究の成果>

上記プロジェクトに対して「種々の炎症性物質や薬剤の脳血管平滑筋に対する影響」に関する研究を行った。

上記テーマに対して検討し、各種薬剤による応答性の差異を見出すとともに、アルドステロン拮抗薬の収縮メカニズムを明らかにし、ステロイド類似構造を持つものにも膜受容体が存在

する可能性をあらためて示唆した(Tamagawa et al. Acta Histochem Cytochem 2009; Arch Histol Cytol 2013 (in press)). さらに現在、静脈での各種薬剤に対する血管収縮機構について検討を加えている。

また、くも膜下出血時のスフィンゴシルホスホリルコリン(SPC)などの放出が血管攣縮に関与することを明らかにするとともに、血管攣縮治療薬の効果、金属アーチファクトの影響について検討した(Kubo Y, et al. *neuro Res* 2013; Yoneda H, et al. *World Neurosurg* 2014; Kurokawa T, et al. *J Clin Neurosci* 2009)。

<優れた成果があがった点>

種々の生理活性物質が血管に及ぼす効果を明らかにした。

3) 超微細脳血管撮影システムの開発

<本研究の成果>

上記プロジェクトに対して以下の研究を行った。

(1) 7T MRI による超高解像度 MR 血管造影(MRA)撮像法の確立

磁化移動パルスの最適化によるコントラスト向上技術・信号不均一除去アルゴリズム・画像フォーマット復元ソフトウェア(NifTI-DOCOM converter)・自動パイプライン処理機能を新たに開発し、生体における 100 μ m 以下の微細血管の可視化に成功した(Uwano I, et al. *Med Phys* 2014)。

(2) 超高解像度 MRA の臨床応用

- a) 突発性難聴の想定される病因の一つに内耳循環障害が挙げられているがこれまでに内耳の血行障害を画像的に評価した報告はみられない。これは内耳の end artery である内耳動脈は血管径が 0.2-0.9mm と細く、従来の画像診断では描出されないためである。そこで、健聴者 17 名、突発性難聴 16 名を対象に 7T-MRI による内耳動脈の超高解像度 MRA を撮像した。7T-MRI を用いることで、これまで描出困難であった 50~200 μ m の微細な脳血管の撮像条件を確立することができた。7T-MRA において、対照群、突発性難聴群ともほぼ全例で内耳動脈が描出されており、突発性難聴群で患側と健側の差もみられなかった(Sato H, et al. *Otolaryngol Head neck Surg* 2014)。本検討から、突発性発症と内耳動脈閉塞の関連が低いことが推測された。
- b) 7T MRA によって、従来描出が不可能であった臨床的に重要な微細血管(長島皮質動脈、視床下部動脈)の描出可能であり、MTC 印可によってさらに描出能が向上することを明らかにした。本手法を用いることで、脳動脈瘤・脳腫瘍とこれらの微細動脈との立体的関係を明瞭に描出することが可能となった。
- c) 中枢神経ループス(NPSLE)は病理学的な検討では脳微小血管障害も認められている。7TeslaMRI は従来の機種と違い脳微小血管レベルまで検出可能となった。したがって、本研究において、NPSLE の脳微小血管病変について 7TeslaMRI を用いて検討した。NPSLE 患者 5 例 non-NPSLE 患者 10 例に対して 1.5TeslaMRI および 7 Tesla MRI (T1WI, T2WI,

DWI, MRA)を撮影した。NPSLE5例(急性期3例:既往2例)中4例(急性期3例:既往1例)で1.5 Tesla MRIでは認められなかった微小脳血管病変が検出された。non-NPSLE患者では1例も検出されなかった。検出された微細所見はT1WIにおける皮質下の線状・点状高信号域であり、髄質動静脈の微細血栓である可能性が示唆された。以上の結果から、これまで難しかったNPSLEの診断に7TMRIが有用である可能性が強く示唆された。

- d) 超高磁場MRI装置による3D-TOF法を用いた微小頭蓋内血管の描出とその臨床応用を目的に研究を行った。傍トルコ鞍部腫瘍症例における、前脈絡叢動脈動脈の描出とその臨床的意義について検討した。傍トルコ鞍部腫瘍(鞍結節部髄膜腫5例、下垂体腺腫3例、蝶形骨縁髄膜腫5例、頭蓋咽頭腫2例、計15例)に対し、3D-TOF法を用いた頭蓋内血管の描出を試みた。それぞれ造影、非造影について検討した。15例、30側中、15例、29側で前脈絡叢動脈はその脳槽内走行部の起始部から末梢まで描出された。描出能については、造影、非造影間で差はみられなかった。前脈絡叢動脈が描出された全例で、腫瘍と前脈絡叢動脈との解剖学的位置関係を把握できた。

(3)MRI陰性血管内造影剤の開発

平均粒径が15 nmのGd₂O₃のナノ粒子懸濁液を作成し、アクリルファントムに入れて7 T-MRIによりT2強調撮影を行なった。10 μg/mL(10 ppm)のGd濃度で、水と比較して明らかに信号低下が観測され、検出下限濃度は1 μg/mL程度と推定された。さらに1.5T-MRIと比較して格段の信号低下がみられた。次に、ウサギに懸濁液を静脈注射して7 T-MRIにより撮影した結果、陰性の血管内造影剤として有用であることがわかった。

(4)次世代X線CTシステムの開発

a) 拡大エンボス撮影

フラットパネルディテクター(FPD)と100 μmフォーカスX線管を使った移動エネルギーサブトラクション法を用いて、ヨウ素(I)とガドリニウム(Gd)の拡大エンボス撮影を行った。この撮影法により、生体ファントム、特に犬の心臓やウサギ頭部の微小血管などを疑似三次元画像として描出することに成功した。これらの画像はX線の屈折を利用した位相コントラスト撮影でのものとほぼ同等であった。(A. Osawa, M. Watanabe, E. Sato, et al. Jpn. J. Appl. Phys., 49, 2010, 他)

b) CdTeを用いたエネルギー弁別X線CTの開発

テルル化カドミウム(CdTe)検出器、増幅器、マルチチャンネルアナライザー(MCA)、コンパレータなどを用いて、エネルギー分解能1.2 keVのエネルギー弁別CTシステムを構築した。次いで、光子エネルギーのレベルと幅を設定し、IとGdの造影剤を用いてKエッジイメージングを行なった。(E. Sato, et al.: Appl. Radiat. Isot., 70, 2012, 他多数)

c) シリコンPINダイオードを用いたエネルギー弁別X線CTの開発

特にX線に感度の良いシリコンPINダイオード(Si-PIN-XD)、既成の電荷有感増幅器と整形増幅器、開発した高速コンパレータなどを組み合わせ、エネルギー分解能2 keV程度のエネルギー弁別CTシステムを構築し、IとGdの造影剤を用いたKエッジCT撮影を行

なった。(H. Kodama, et al.: Jpn. J. Appl. Phys., 52, 2013, 他)

d) フォトンカウンティング X 線 CT の開発

ZnO, LSO, YAP(Ce)などの短発光寿命単結晶シンチレーターとマルチピクセルフォトンカウンター (MPPC) からなる高カウントレートの検出器を開発した。次いで、高速の電荷有感知増幅器、コンパレーターなどを開発し、パソコン用カウンターと組み合わせてフォトンカウンティング X 線 CT (PC-CT) システムを構築した。この PC-CT システムでは、フォトンエネルギーの下限をコンパレーター下限電圧で設定し、最大エネルギーは管電圧で決定した。(E. Sato, et al.: Jpn. J. Appl. Phys., 52, 2013, 他多数)

<優れた成果があがった点>

撮像シーケンスと各種パラメータの調整によって、従来の 7T 装置でも得ることができなかった、極めて高品位の MRA を取得することができ、様々な臨床応用が可能となった。中でも内耳動脈、前脈絡動脈、視床下部動脈、長島皮質動脈が描出可能となった臨床的意義は極めて高いと考えられた。

拡大エンボス撮影では位相コントラスト法と同等の疑似三次元画像が得られ、空間分解能は拡大率を増すことにより向上した。またエネルギーサブトラクション係数の増減によりエンボス効果を調整でき、I や Gd の造影剤を使った K エッジ法を使わない場合にも、目標とする部位を描出できた。CdTe を用いたエネルギー弁別 X 線 CT では、CdTe のエネルギー分解能は高いので、I や Gd 造影剤を使った K エッジ撮影にはたいへん有効であった。また高速電荷有感知増幅器の開発により、カウントレートは 200 kcps/mm² 程度まで増加できるだろう。Si-PIN-XD を用いたエネルギー弁別 X 線 CT では、カウントレートは 200 kcps/pixel であったが、Si-PIN-XD の遮断周波数は 100 MHz であるため、高速電荷有感知増幅器の開発により、カウントレートを 1 Mcps 以上まで増加できると思われる。フォトンカウンティング X 線 CT では、ZnO-MPPC 検出器を使った場合には最大で 15 Mcps/pixel 程度のカウントレートが得られた。YAP(Ce)-MPPC や LSO-MPPC 検出器のエネルギー分解能は低いが、エネルギー弁別効果は得られたので、デュアルエネルギーサブトラクション撮影には有用であると思われる。また MPPC の代わりに小型光電子増倍管 (PMT) を使った YAP(Ce)-PMT 検出器では 5 keV 程の分解能が得られるため、半導体 PMT である MPPC の性能が改善されれば、医用エネルギー弁別 X 線 CT システムの検出器として有望であると思われる。

<問題点>

7T 超高解像度 MRA は撮像時間が長いのが欠点であり、今後 pTx, spatially selective excitation, parallel imaging などの技術を併用した撮像時間の短縮が必要である。

陰性造影剤の開発では、超常磁性酸化鉄を上回る性能が得られるか否かが問題となる。

拡大エンボス拡大撮影では X 線管電流値が小さいので、撮影時間が長くなる。CdTe を用いたエネルギー弁別 X 線 CT では CdTe に X 線光子が吸収されて発生するイベントパルスの幅が長いので、カウントレートを増加しにくい。Si-PIN-XD を用いたエネルギー弁別 CT: カウントレートは増加するが、検出効率がフォトンエネルギーの増加に伴って減少する。フォトン

カウンティング X 線 CT では YAP-MPPC 検出器を使った場合、高速エネルギー弁別 CT を実現するためのカウントレートを得ることはできる。よってエネルギー分解能を向上できるか否かが、実用化への鍵になるだろう。

＜研究期間終了後の展望＞

新しい陰性造影剤の開発では、PET の代わりとなる癌診断を目指したい。

エンボス撮影では、エネルギーサブトラクションも含めて、断層像への応用を試みる。CdTe を用いたエネルギー弁別 X 線 CT では、カウントレートを増加し、撮影時間の短縮をはかる。Si-PIN-XD を用いたエネルギー弁別 CT では、軟組織の高速イメージングへ応用したい。フォトンカウンティング X 線 CT では、YAP-MPPC 検出器のエネルギー分解能を向上させ、エネルギー弁別 CT 用検出器として実用化したい。MPPC は磁場に影響されないことから、MRI/CT を構築し、生体の分子イメージングを行いたい。

＜研究成果の副次的効果＞

LSO-MPPC 検出器は高エネルギー γ 線を容易に検出できるので、スペクトロサーベイメーターとしてまもなく実用化されるだろう。また、まもなく PET や SPECT の検出器としても採用される。

YAP(Ce)-MPPC 検出器は X 線スペクトルを比較的高いエネルギー分解能で測定できるので、X 線スペクトロサーベイメーターとして実用化されることになるだろう。また、高カウントレートの医用エネルギー弁別 X 線 CT 用検出器としてもっとも有用であると思われる。特に MPPC を Pre-Geiger モードで動作させることにより、若干感度は低下するものの、ダークカウントが 0.5 cps 以下の値となり、正確にフォトンのカウントできる。よって、平成 25 年 10 月に特許を申請する予定である。

研究中に発見したセラミック基板の Si-XD は X 線フォトンを前面から直接検出し、またセラミックからの散乱線を背面からも低エネルギーフォトンとして検出できるので、シンチレーターを使わない直接変換の CT 用検出器アレイや FPD を容易に構成できる。次いで、X 線に特に高感度の Si-PIN-XD も発見した。この Si-PIN-XD でも X 線を直接変換できるが、X 線スペクトルも測定できることから、エネルギー弁別 X 線 CT 用検出器としても用いることができる。よって、これらの検出器で得られた結果に関する特許をすでに申請した。特に Si-XD は国内初の半導体線量計の検出器としてまもなく実用化される。

4) 脳動脈硬化性変化のスクリーニング法の開発

＜本研究の成果＞

上記プロジェクトに対して以下の研究を行った。

(1) 不安定プラークの血液診断薬の開発①S100A12 蛋白

独自にウシ羊水から単離した新規のカルシウム結合蛋白質 S100A12 が、好中球や単核球で合成分泌され、血管平滑筋細胞上の受容体 RAGE に結合することで NF- κ B を活性化し、細胞の増殖、単核球の遊走を誘導し、炎症作用を促進することが報告され、血管障害への関

与が注目されてきた。そこで頸動脈プラークの組織サンプルを S100A12 抗体で染色したところ S100A12 陽性好中球の顕著な局在が観察された。

そこで、独自に開発した ELISA システムを用い、頸動脈内膜剥離術施行患者 49 例の血液中でも S100A12 が健常人 20 例に比べて増加していることを確認した。さらに、高感度 CRP および TNF α と ROC 解析を用いて比較し、S100A12 蛋白の識別能が最も高いことを明らかにした。

(1) 不安定プラークの血液診断薬の開発②C3a-desArg

プロテインチップ (SELDI-TOF-MS) による患者血清のプロテオーム解析を行い、補体成分 3 断片 (C3a-desArg) を見出した。C3a-desArg によって危険率 0.01 以下で患者群を抽出できるとともに、患者群の中で高危険度群と低危険度群を区別できることを明らかにするとともに、S100A12 と C3a-desArg の両者を測定することで、患者群の抽出と頸動脈プラークの危険度を評価できる可能性を示した。

さらに、測定系をより簡便で定量可能なものにするため ELISA 系の確立を試みた。独自に遺伝子をクローニングして得た C3a-desArg 組換えタンパク質をマウスに免疫し、得られたハイブリドーマを C3a および C3a-desArg の C 末端ペプチドでスクリーニングし、最も高い特異性を示したクローン (2-1D5) を用いて ELISA キットの構築を行っている。本研究で得られた抗体クローンは C3a-des Arg に対する反応性が C3a に比べて 100 倍以上高いことを示しており、血中 C3a-des Arg 濃度を厳密に測定できる可能性が期待できる。

<優れた成果があがった点>

脳動脈硬化の危険因子となる血液細胞発現遺伝子のプロファイリング技術を確立し、特異性の高い分子マーカー 2 種を特定すると共に、ELISA キットの開発に繋げることができた。

5) 動脈硬化性病変の非侵襲的高精度イメージング法の開発

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) 当施設で開発した「心電図非同期 MR プラークイメージング法」によるプラーク性状の評価、他の撮像法との比較、治療効果の評価

a) 心電図非同期 MR プラークイメージングと解析ソフトウェアによる頸動脈プラーク内成分の予測

心電図非同期 MR プラークイメージング法で得られた頸動脈プラーク画像と病理標本との比較をした。プラーク成分解析ソフトウェアにより得られた各成分の面積比率は、病理標本の面積比率とよく相関しており、高い一致率を示した。本手法は、プラーク内性状を客観的かつ高精度に評価できた。(Narumi S, et al. Neuroradiology. 2010, Narumi S, et al. AJNR 2013, Narumi S, et al. AJNR 2013)

b) MR プラークイメージング T1 強調画像の頸動脈プラークの性状判定精度—4 種類の撮像法と病理標本との比較

当施設開発の心電図非同期 SE 法と心電図同期 BB-FSE 法、MPRAGE 法、SI-MRA 法の画像と病理標本との比較を施行した。MR プラークイメージング T1WI の中で、心電図非同期 SE 法は、心電図同期 BB-FSE 法・MPRAGE 法、SI-MRA 法に比較し、病理所見と良く対応する信号変化を示し、高いプラーク性状判定精度を有していると考えられた。(Saito A, et al. *Neuroradiology* 2012)

c) 3D 超音波画像と MR プラークイメージングを用いたシロスタゾール投与における頸動脈プラークの経時的変化の検討

抗血小板薬に投与による頸動脈プラークの形態、性状の評価を行った。3D 超音波と MR プラークイメージングとによってシロスタゾール投与下の頸部頸動脈プラークの経時的変化を検出することができた。(Yamaguchi M, et al. *Neuroradiology* 2012)

(2) 脳梗塞急性期の症例を対象にした、当施設で開発した「MR 3D vessel wall imaging 法」による頭蓋内血管硬化性病変の評価

MR 3D vessel wall imaging を用いた中大脳動脈領域の急性期脳梗塞における頭蓋内動脈硬化性病変の検出。中大脳動脈領域の急性期非心原性脳梗塞患者を対象に、独自に開発した 3 次元 T1 強調 VWI (3D-T1W VWI) を用いて責任血管壁の性状を直接評価し、MRA における狭窄所見と比較して脳梗塞の責任血管病変をより鋭敏に検出可能か前向きに検討した。結果:3D-VWI において、責任血管における血管壁の信号強度は対側に比し上昇傾向にあった。急性期の非心原性脳梗塞患者において、MRA にて明らかな狭窄を認めない例でも、3D-VWI にて動脈硬化性変化を示唆する頭蓋内血管壁の肥厚を高頻度に認めた。(Natori T, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013)

(3) 当施設で開発した「超高磁場 7 テスラ MRI を用いた超高解像度 MR 血管画像法」による急性期脳梗塞: 穿通枝動脈梗塞の閉塞穿通枝動脈と梗塞巣の関連

平成 24 年度より、急性期脳梗塞: 穿通枝動脈梗塞の症例を対象とした超高磁場 7 テスラ MRI 撮像を開始し発表した。脳梗塞症例において、病側、健側ともに穿通枝動脈: レンズ核線条体動脈 (LSA) が鮮明に描出され、病側では、責任血管である中大脳動脈から LSA 近位部に狭窄は認められず、LSA の閉塞部より末梢領域に梗塞巣が描出された。

< 優れた成果があがった点 >

(1) 心電図非同期 MR プラークイメージング法

本手法は、プラーク内性状を客観的かつ高精度に評価でき、CEA や CAS における合併症の予測や内科学的治療のモニタリングなどに利用することが可能と考えられる。数ある MR プラークイメージングの撮像法の中で、本法は病理所見をもっとも鋭敏に反映しており、優れた撮像法であることが示された。抗血小板薬投与後のプラーク性状の変化をとらえることが可能であったことより、本法は頸動脈プラークの治療評価に有用であることが示された。

(2) MR 3D vessel wall imaging 法

3D-VWI の壁肥厚は直接所見であり、MRA の間接所見に比し鋭敏と考えられ、特に positive re-modeling が生じている際に有効と考えられた。本手法は T1 コントラストの良好な撮

像法を用いており、本所見がプラーク内出血や脂質などの不安定成分を反映していると考えられた。

(3) 超高磁場 7 テスラ MRI を用いた超高解像度 MR 血管画像法

7T MRI による超高解像度撮影画像により、微小な責任血管と梗塞巣の鮮明な画像が得られるようになった。今後、穿通枝梗塞の発症のメカニズムが解明され、治療戦略の決定、予後予測に寄与できると考えられた。

<問題点>

脳梗塞急性期症例を対象とした研究((3))において、症例のリクルートに難航、解析に十分なデータを集めることができなかった。

<研究期間終了後の展望>

(1) 心電図非同期 MR プラークイメージング法

精度のさらなる向上には、T1W 3D-FSE と本解析法の併用が有望と考えられ、SE 法などと同様のコントラストが保てるかどうかを今後検証する。

(2) MR 3D vessel wall imaging 法

症例を蓄積するとともに、本手法を応用し、超高磁場 MRI を用いて責任血管の画像所見の分析を行う。

(1) 超高磁場 7 テスラ MRI を用いた超高解像度 MR 血管画像法

上記(2)を同一症例に施行し、症例を蓄積するとともに、穿通枝閉塞血管の分類および病巣の大きさ、臨床重症度を評価し、臨床的有用性を検討する。

研究テーマ②

超高磁場 MRI を用いた次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の開発と脳疾患に対する高精度バイオマーカーの確立

【研究チーム】

	所属	職名	氏名	備考
チームリーダー	脳神経外科学	教授	小笠原 邦昭	
学内メンバー	脳神経外科学	助教	樫村 博史	～H22
	脳神経外科学	講師	和田 司	H22～
	脳神経外科学	助教	西本 英明	H23
	心臓血管外科学	助教	坪井 潤一	H24～
	超高磁場 MRI	教授	佐々木 真理	
	超高磁場 MRI	講師	工藤 與亮	～H24
	超高磁場 MRI	ポスドク	上野 育子	H22～
	超高磁場 MRI	助教	Goodwin, Jonathan	H24～
学外メンバー	Aarhus 大神経科学セ	教授	Ostergaard, Leif	
	Wayne 州立大 MRI セ	教授	Haacke, E Mark	
	北海道大学放射線科	准教授	工藤 與亮	H25
オブザーバ	脳神経外科学	大学院	村上 寿孝	H23～H24
	脳神経外科学	大学院	南波 孝昌	H24～H25

【研究成果の要約】

- 1) MR 血管造影(MRA)による脳循環予備能低下のスクリーニング法の開発
single-slab MRA による簡易脳循環予備能判定法を考案し、脳血流 SPECT 脳循環予備能を gold standard として頸動脈内膜剥離術(CEA)における脳合併症の予知精度を検討し、スクリーニング法として十分な精度を有することを証明した*17。また、独自に開発した選択的 MRA 法による Willis 動脈輪を介した側副血行路の無侵襲判定法を確立した*18。本手法は既に製品搭載された。
- 2) MR 分光法(MRS)を用いた脳温度計測による脳貧困灌流のスクリーニング法の開発
独自の single voxel MRS による脳温計測法を確立し、PET の脳酸素摂取率(OEF)を gold standard として CEA における脳合併症の予知精度を検討し、スクリーニング法として十分な精度を有することを明らかにした*19。次いで、multivoxel MRS による脳温計測法を確立し、血行力学的脳虚血患者において PET の OEF や脳血液量(CBV)と高い相関を示すことを明らかにし*20、脳貧困灌流のスクリーニング法として十分な精度を有することを証

明した。

3) 単光子断層法(SPECT)を用いた脳貧困灌流の定量法の開発

123I-iomazenil ÷ 脳血流 SPECT 画像を独自に開発し、血行力学的脳虚血患者を対象に PET 脳循環代謝画像および脳血流 SPECT 脳循環予備能と比較し、これらと同等の精度で貧困灌流を検出可能なことを明らかにした*21。また、123I-iomazenil 後期 ÷ 早期 SPECT 画像を独自に開発し、血行力学的脳虚血患者を対象に PET 脳循環代謝画像と比較し、一度の検査で貧困灌流を高精度に評価可能であることを明らかにすると共に、CEA の脳合併症を高精度に予知可能であることを明らかにした*22。

脳血流 SPECT では、貧困灌流が CEA 術中微小塞栓の危険因子で、術中血圧管理で予防可能であることを明らかにした。さらに、小脳への遠隔効果を利用した小脳半球健側病側比 ÷ 大脳半球病側健側比を独自に発案し、血行力学的脳虚血患者、CEA 術前患者を対象に、PET 脳循環代謝画像および脳血流 SPECT 脳循環予備能と比較し、発症 3 か月以内であれば貧困灌流や脳虚血イベントを高い精度で予測可能であることを明らかにした*23。

4) MR 磁化率画像による酸素飽和度・酸素摂取率(OEF)の無侵襲計測法の確立

高磁場 MRI 磁化率強調画像の位相画像を用いて静脈の酸素飽和度を非侵襲的に可視化する手法を開発し、動静脈奇形患者の治療前後で酸素飽和度の変化の検出に成功した*24。また、位相画像から OEF 変化率を算出するアルゴリズムを独自に開発し、安静時・薬剤負荷での OEF 変化の検出に成功した*25。さらに、定量的磁化率マッピング(QSM)の解析技術 2 種(MEDI 法、L1-norm regularization 法)を共同研究者と新たに共同開発するとともに、QSM から OEF 画像を算出するアルゴリズムおよびソフトウェアを独自に開発し、血行力学的脳虚血患者において PET の OEF 画像と高い相関を有する OEF マップを無侵襲に算出可能であることを明らかにした*26。

5) MR/CT 灌流画像を用いた高精度脳循環代謝計測法の確立

独自に開発したデジタルファントムや患者データを用いて、急性期脳梗塞における灌流異常の解析結果がソフトウェア・指標・アルゴリズムによって大きく異なることを明らかにするとともに、低血流の検出感度はほぼ同等であることを検証した*27。独自に開発した解析ソフトウェア(Perfusion Mismatch Analyzer: PMA)を改良し、自動至適閾値決定手法を考案して、最終梗塞範囲の演繹的高精度予測法の確立に成功した*28。また、次世代型 Bayes 推定解析アルゴリズムを新たに開発し、従来のアルゴリズムに比し平均通過時間などの指標の大幅な精度向上を達成するとともに、製品化に繋げることができた*29。さらに海外研究者と共に、本手法の技術面・臨床応用面に関する詳細な指針を策定し、広く公開した*30。

【個別の研究成果】

1) MR 血管造影(MRA)による脳循環予備能低下のスクリーニング法の開発

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) single-slab MRA による簡易脳循環予備能判定法の確立

MRA において広く用いられる multislab 撮像は、流速や流入効果などの機能情報が不正確となる。そこで、高磁場 MRI では single-slab 撮像で十分な画質が得られることに着目し、頸部頸動脈狭窄患者を対象に single-slab MRA を撮像して患側中大脳動脈末梢の描出能を半定量評価し、脳血流 SPECT 脳循環予備能を gold standard として頸動脈内膜剥離術(CEA)における脳合併症の予知精度を検討し、スクリーニング法として十分な精度を有することを証明した。

(2) 選択的 MRA による頸部頸動脈狭窄症における側副血行路の非侵襲的評価

従来の MRA では側副血行路を評価することは困難である。そこで選択的 MRA を開発し、頸部頸動脈(ICA)狭窄症におけるウィリス輪を介した側副血行路の可視化について検討した。頸動脈から流入する信号を抑制する Beam 型の選択励起の有無を併用した 3D TOF を使用して選択・非選択 MRA を撮像した。MRA から MIP 画像を作成し、DSA 画像を比較した。非選択 MRA に比し、選択的 MRA では同側 ICA の流入信号を抑制できた。また、前・後交通動脈からの側副血行路も可視化できた。選択的 MRA は、特定の動脈からの流入信号を抑制でき、ICA 狭窄症患者のウィリス輪を介した側副血行路の存在の可視化できることが明らかになった。本研究成果は、国際誌に採択されている(Ito K, et al. J Stroke Cerebrovasc 2013)。本手法は既に製品搭載された。

<優れた成果があがった点>

選択的 MR 血管撮像により頸部頸動脈狭窄症におけるウィリス輪を介した側副血行路を非侵襲的に可視化した報告は、これまでになく新たな技術である。本技術は国産 MRI 装置に製品搭載され、広く用いられつつある。

2) MR 分光法(MRS)を用いた脳温度計測による脳貧困灌流のスクリーニング法の開発

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) 頸部頸動脈血行再建術を予定している頸部内頸動脈狭窄症症例に対し、超高磁場 MRI

の magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いた large single-voxel による脳温度測定を両側大脳半球皮質で行った。術後に脳血流 single-photon emission computed tomography (SPECT)により術後合併症の1つである過灌流の有無を診断し、MRS を用いた脳温度測定術後過灌流出現の予知精度を検討した。84例で結果が得られ、脳温度の手術側一対側差が大きいことは術後過灌流出現の有意な予知因子であり、その術後過灌流出現の

予知精度は感度100%、特異度87%であった。MRS を用いた脳温度測定は術後過灌流出現を高い精度で予知できると結論した (Murakami T, et al. Radiology 2010)。

- (2) 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による血行力学的脳虚血症例を対象として、超高磁場 MRI の MRS を用いた small multi-voxel による脳温度測定を両側大脳半球白質で行い、2次元脳温度マッピングを作成し、positron emission tomography (PET) による脳循環代謝画像と比較した。35症例、175 voxel で結果が得られた。各 voxel および各症例の small multi-voxel 平均における脳温度の手術側-対側差は脳血液量手術側対側比、脳酸素摂取率手術側対側比と有意な正の相関を示していた。超高磁場 MRI の MRS を用いた small multi-voxel による脳温度測定により各脳循環代謝量を推測できると結論した (Nanba T, et al. AJNR in revision)。

<優れた成果があがった点>

超高磁場 MRI による MRS を用いて測定した脳温度が血行力学的脳虚血の脳循環代謝状態を知りえるという結果は、新たな発見であり、また、これを手術合併症の予知に応用できるという知見も臨床的に重要である。

3) 単光子断層法(SPECT)を用いた脳貧困灌流の定量法の開発

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による血行力学的脳虚血症例を対象として、iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像を作成し、PET による脳循環代謝画像と比較した。34症例で結果が得られた。Iomazenil SPECT の後期画像は、PET による脳酸素代謝量画像と有意な相関があった。iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像は大脳半球皮質において PET による脳酸素摂取率画像と有意な相関があった。iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像の脳酸素摂取率異常上昇(貧困灌流)の予知精度は感度100%、特異度89%であった。iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像は高い精度で貧困灌流を検出できると結論した (Chida K, et al. J Nucl Med 2011)。
- (2) 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による血行力学的脳虚血症例を対象として、iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像およびアセタゾラマイドに対する脳血管反応性 SPECT 画像を作成し、PET による脳酸素摂取率画像と比較した。84症例で結果が得られた。脳酸素摂取率異常上昇(貧困灌流)の検出精度は iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像とアセタゾラマイドに対する脳血管反応性 SPECT 画像とで有意差はなかった。また、その両者の組み合わせで貧困灌流の検出精度は上昇した。iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像は従来のアセタゾラマイドに対する脳血管反応性 SPECT 画像と同等の精度で貧困灌流を検出でき、アセタゾラマイドの副作用を考慮すると iomazenil 後期 ÷ 脳血流 SPECT 画像の方が臨床的に優れていると結論した (Kuroda H, et al. Clin Nucl Med 2012)。
- (3) 頸部頸動脈血行再建術を予定している頸部内頸動脈狭窄症症例に対し、iomazenil 後期

÷脳血流 SPECT 画像を撮像作成した。術後に脳血流 SPECT により2大術後合併症である過灌流と脳虚血の有無を診断し、iomazenil 後期÷脳血流 SPECT 画像の術後合併症出現の予知精度を検討した。112例で結果が得られ、iomazenil 後期÷脳血流 SPECT 画像の手術側対側比が大きいことは2大術後合併症出現の有意な予知因子であった。さらに、その予知精度は、従来法であるアセタゾラマイドに対する脳血管反応性に比して、術後過灌流に関しては同等であり、術後脳虚血に関しては有意に高かった。iomazenil 後期÷脳血流 SPECT 画像は術後合併症出現を従来法より高い精度で予知できると結論した(Sato Y, et al. J Nucl Med 2012)。

- (4) 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による血行力学的脳虚血症例を対象として、iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像を作成し、PET による脳循環代謝画像と比較した。68症例で結果が得られた。Iomazenil SPECT の後期画像は、PET による脳酸素代謝量画像と有意な相関があることを確認したのみならず、Iomazenil SPECT の早期画像は、PET による脳血流画像と有意な相関があった。さらに、iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像は大脳半球皮質において PET による脳酸素摂取率画像と有意な相関があった。iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像の脳酸素摂取率異常上昇(貧困灌流)の予知精度は感度100%、特異度93%であった。「iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像は高い精度で貧困灌流を検出できる。本法は iomazenil の一回投与で施行でき、医療経済的にもすぐれている。」と結論した(Suzuki T, et al. Nucl Med Commun 2012)。
- (5) 頸部頸動脈血行再建術を予定している頸部内頸動脈狭窄症症例に対し、iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像を作成した。術後に脳血流 SPECT により術後合併症の1つである過灌流の有無を診断し、iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像の術後過灌流出現の予知精度を検討した。80例で結果が得られ、iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像の手術側対側比が大きいことは術後過灌流出現の有意な予知因子であり、その術後過灌流出現の予知精度は感度88%、特異度89%であった。iomazenil 後期÷iomazenil 早期 SPECT 画像は術後過灌流出現を高い精度で予知できると結論した(Ogasawara Y, et al. Am J Nucl Med Mol Imaging 2012)。
- (6) 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による血行力学的脳虚血症例を対象として、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比と、PET による脳循環代謝画像と比較した。63症例で結果が得られた。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比は、PET による酸素代謝量の脳半球病側健側比と有意な相関があった。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比は大脳半球皮質においてPETによる脳酸素摂取率病側健側比と有意な相関があった。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比の脳酸素摂取率異常上昇(貧困灌流)の予知精度は感度100%、特異度58%であり、発症から3カ月以内であれば、特異度は83%と上昇した。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比は、発症3カ月以内であれば高い精度で貧困灌流を検出できると結論した(Matsumoto Y, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013)。

- (7) 頸部頸動脈血行再建術を予定している頸部内頸動脈狭窄症症例に対し、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比を算出した。術後に合併症の1つである脳虚血イベントの有無を診断し、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比の術後脳虚血イベント出現の予知精度を検討した。101例で結果が得られ、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比が大きいことは術後脳虚血イベント出現の有意な予知因子であり、その術後脳虚血イベント出現の予知精度は感度75%、特異度84%であった。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比は術後脳虚血イベント出現を高い精度で予知できると結論した(Oikawa K, et al. Clin Nucl Med 2013)
- (8) 症候性内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞症例 70 例に対し、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比を算出した。薬物療法のみで5年追跡し、小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比の将来の再発作予知精度を検討した。多変量解析の結果、脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比が大きいことは脳虚血再発作出現の有意な予知因子であり、その予知精度は感度65%、特異度88%であった。脳血流 SPECT の小脳半球健側病側比÷大脳半球病側健側比は症候性内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞症例の脳虚血再発作出現を高い精度で予知できると結論した(Nomura J, et al. Neurol Res 2014)

<優れた成果があがった点>

Iomazenil/脳血流 SPECT や小脳/大脳 SPECT による低侵襲高精度脳循環計測法を開発し、その臨床的意義を明らかにした。

<研究期間終了後の展望>

今後行う研究として、慢性脳虚血における低酸素イメージング法による貧困灌流の検出法と頸動脈内膜剥離術の予後予測法の確立を予定している。

4) MR 磁化率画像による酸素飽和度・酸素摂取率(OEF)の無侵襲計測法の確立

MRI の位相画像は血管内の脱酸素化ヘモグロビン量を反映しており、血流量や酸素代謝と密接な関連がある。本研究の目的は超高磁場 MRI 装置による位相画像を用いて、非侵襲的な脳脊髄血流解析法を開発することである。

<本研究の成果>

- (1) 高磁場 MRI 磁化率強調画像の位相画像を用いて静脈の酸素飽和度を非侵襲的に可視化する手法を開発し、動静脈奇形患者の治療前後で酸素飽和度の変化の検出に成功した(Fujian N, et al. Radiology 2010, Ishizuka K, et al. J Magn Reson imaging 2010)。
- (2) 位相画像から OEF 変化率を算出するアルゴリズムを独自に開発し、安静時・薬剤負荷での OEF 変化の検出に成功した(Zaitu Y, et al. Radiology 2011; Shimoda Y, et al. Magn Reson Med Sci 2011)。
- (3) 定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)の解析技術 2 種(MEDI

法、L1-norm regularization 法)を共同研究者と新たに共同開発するとともに、QSM から OEF 画像を算出するアルゴリズムおよびソフトウェアを独自に開発した。血行力学的脳虚血患者を対象に、3T-MRI 装置および超高磁場 7T-MRI 装置で撮像された位相画像から QSM を作り、OEF 画像を作成し、PET での OEF 画像と比較した。QSM-OEF と PET-OEF には高い相関を認め、QSM によって高精度 OEF マップを無侵襲に算出可能であることを明らかにした(Kudo K, et al. Radiology (in press))。

- (4) 2 種類の鎮静薬(propofol, midazolam)の投与前後で 7T MRI を撮像し、相対的 OEF 画像を算出し、経時的変化を比較した。Midazolam では OEF の持続的低下を認めたが、propofol では一過性低下を認めるのみであり、既知の薬理学効果と一致した。本手法で鎮静効果を無侵襲にモニタリングすることができた。
- (5) 超高磁場 MRI にて発生する輝度不均一 (B1 不均一、コイル感度ムラ) について、後処理による不均一補正手法が提案されているが、7T MRI での補正効果については十分に検証されていなかった。そこで、補正手法の一つである SPM8 を用いて補正効果を検証した。健常ボランティア 10 例を対象とし、7T MRI 装置で数種類のシーケンスにて撮像した後、SPM8 を用いて各画像の不均一補正を行い、SPM8 を使用した簡便な方法で輝度不均一補正が可能であることを検証した(Uwano I, et al. Medical Physics 2014)。本作業は自動処理化し、本学 7T MRI 装置で撮像した全画像に適用している。
- (6) MRI 検査時には、一過性のめまいや金属味覚感、閃光等の不快な症状を感じる場合があり、7T MRI ではその症状がより強く現れることが報告されているが、日本人を対象とした検討は行われていない。そこで、当施設の被験者を対象とした自覚症状に関するアンケート調査を行った(Uwano I, et al. MRMS, in press)。寝台移動時におけるめまいは、他の症状と比べて多く認められたが、その頻度は従来報告よりも低かった。他の自覚症状は、低頻度かつ軽度であり、特に金属味覚感、吐き気、閃光はほとんど認められず、従来報告と比べても低頻度であることから、ほとんど問題とならないと考えられた。これらの症状は、磁場の時間変化率に起因すると考えられるが、本装置は、従来報告の装置よりも寝台移動が低速であることから、めまい等の発生を低減したものと考えられた。

<優れた成果があがった点>

高磁場磁化率 MRI を用いた脳酸素代謝の無侵襲定量法を複数開発した。これらによって、従来の侵襲的な PET や薬剤負荷 SPECT を代替する次世代非侵襲的脳循環代謝計測法の新しい体系を提唱することができた。

7T MRI における輝度不均一の補正法を確立し、その script ファイルを Web 上にて一般公開した (<http://amrc.iwate-med.ac.jp/>)。

<研究期間終了後の展望>

今後、1)7T 装置と 3T MRI 装置との精度比較、2)解析アルゴリズムの改良、3)本手法による血行力学的脳虚血における術後合併症の予測、3)本手法による急性期脳梗塞における虚血ペナンプラの予測、4)本手法と ASL を組み合わせた脳酸素消費量の評価法の開発に関する

研究を予定している。

5) MR/CT 灌流画像を用いた高精度脳循環代謝計測法の確立

独自に開発した MR/CT 灌流画像精度検証用デジタルファントムや患者データを用いて、国内外で使用されている商用ソフトウェア・アカデミックソフトウェアの相互精度検証を行った。急性期脳梗塞における灌流異常の解析結果や虚血ペナンプラの判定結果がソフトウェア・指標・アルゴリズムによって大きく異なることを明らかにするとともに、独自に開発した解析ソフトウェア(Perfusion Mismatch Analyzer: PMA)が最も高い精度を有することを証明した(Kudo K, et al. Radiology 2013; Kudo K, et al. Radiology 2010; Kudo K, et al. JCBFM 2011; Kudo K, et al. Radiology 2009; Sasaki M, et al. AJNR 2009)。また、超低血流の検出感度は、ソフトウェア・アルゴリズムに関わらずほぼ同等であることを検証した(Uwano I, et al. Neuroradiology 2013)。

独自の解析ソフトウェア PMA を改良し、自動至適閾値決定手法を考案・実装して、中大脳動脈永久閉塞動物モデルに適用し、最終梗塞範囲の演繹的高精度予測法の確立に成功した(Sasaki M, et al. JCBFM 2011)。

また、次世代型 Bayes 推定解析アルゴリズムを新たに共同開発し、従来の flow-insensitive SVD アルゴリズムに比し平均通過時間(mean transit time, MTT)や脳血流量(cerebral blood flow, CBF)などの指標の大幅な精度向上を達成するとともに、造影剤到達遅延(delay of the tracer arrival)の定量値を算出することに初めて成功した(Boutelier T, et al. IEEE Trans Med Imaging 2012; Sasaki M, et al. Neuroradiology 2013)。本アルゴリズムを搭載した解析ソフトウェアの製品化に繋げることができた。

さらに海外研究者と共に、本手法の技術面・臨床応用面に関する詳細な指針を策定し、広く公開した(Sasaki M, et al. JSCVD 2012; Leiva-Salinas C, et al. Neuroradiology 2012)。

<優れた成果があがった点>

MR/CT 灌流画像のデジタルファントムを用いた精度検証法を確立するとともに、高精度ソフトウェアや次世代アルゴリズムを複数開発・公開し、国際レベルでの MR/CT 灌流画像の標準化と精度向上を実現することができた。

研究テーマ③

高精細 MRI 機能イメージングと神経鎖イメージングを用いた高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態解析

【研究チーム】

	所属	職名	氏名	備考
チームリーダー	超微形態科学	教授	遠山 稿二郎	
学内メンバー	内科学呼吸器内科	教授	山内 広平	
	内科学神経内科	准教授	高橋 智	～H24
	内科学神経内科	講師	大塚 千久美	H24～
	内科学神経内科	助教	高橋 純子	H24～
	脳神経外科	助教	藤原 俊朗	～H22
	産婦人科学	講師	西郡 秀和	～H22
	産婦人科学	講師	三浦 史晴	H23～
	小児科学	講師	亀井 淳	H23～
	小児科学	助教	赤坂 真奈美	H23～
	神経精神科学	講師	大塚 耕太郎	
	神経精神科学	助教	福本 健太郎	H24～
	生理学病態生理	助教	深見 秀之	
	動物実験医学	准教授	花木 賢一	
	超高磁場 MRI	教授	佐々木 真理	
	超高磁場 MRI	助教	山下 典生	H23～
	超高磁場 MRI	ポスドク	伊藤 賢司	H24～
	薬剤治療学	教授	西郡 秀夫	～H24
	薬剤治療学	教授	三部 篤	H25
学外メンバー	産業総合研究所	研究グループ長	杉田 陽一	
オブザーバ	脳神経外科学	大学院	村上 寿孝	H23～H24
	脳神経外科学	大学院	南波 孝昌	H24～H25
	超高磁場 MRI	研究員	横沢 俊	H24
	超高磁場 MRI	技術員	齊藤 紘一	H24～

【研究成果の要約】

1) コモンマーモセットの超高磁場 MRI 活用法の確立

独自の補助人工哺育法を確立し、飼育・繁殖技術を整備するとともに、等温遺伝子増幅法(LAMP 法)に基づき、糞便より 4 微生物(緑膿菌、黄色ブドウ球菌、マウス肝炎ウイルス、マウスノロウイルス)を同時に検出する技術を新たに開発し、実験動物の微生物モニタリング体制を確立した*31。さらに、神経疾患自然発症犬や健常コモンマーモセットの鎮静下 MRI 検査法の安定したプロトコルを確立し、高磁場 MRI 高精細画像を取得することに成功した*32。上記の画像と電子顕微鏡画像を組み合わせたコモンマーモセット脳の統合画像データベースを作成中であり、本プロジェクト終了時までにはホームページに公開する準備を進めている。

2) 越シナプスウイルストレサを用いた神経鎖イメージング

ラットを対象にブタコロナウイルス(HEV)を用いて大脳皮質・深部灰白質ユニットの機能構造解析に必要なウイルス量の特定、伝搬パターンについて基礎的データを得ると共に、電子顕微鏡解析によって越シナプスウイルストレサの概念実証に成功した*33。また、イメージング手法として、反射電子像(BSE)による広範囲電顕手法(multi-scale electron microscopy, MS-EM)、極小径金コロイド粒子併用急速凍結・凍結超薄切・免疫電顕法、2軸電子線トモグラフィ法を新たに確立した*34。また、神経向性ウイルスであるポリオウイルスの受容体(PVR)の tyramide signal amplification (TSA) 法による超高感度蛍光標識法を確立し、標準的蛍光顕微鏡で観察することに成功した。しかしながら、コモンマーモセットへのウイルストレサ感染が成立しないことが確認され、霊長類への応用は困難であることが判明した。

3) 神経細胞・グリア細胞相互作用の解明

Purkinje 細胞特異的関連酵素の遺伝子を delete するとグリア細胞の動態に病的変化が起こること*35、軸索再生能とミクログリアの集積に関連が認められること*36、conditional 遺伝子導入技術で PDFR 標識された生後誕生オリゴデンドロサイトが有髄神経の新たな髄鞘化に関与すること*37 を初めて明らかにした。さらに、MS-EM 法にて、Ranvier 絞輪部軸索は 25%程度しかグリア細胞で被われていないこと、グリア細胞に軸索膜が取り込まれ絞輪部軸索膜のリモデリングが生じていることを初めて見出した*38。

4) 脳血行再建術後の認知機能変化メカニズムの解明

頸動脈内膜剥離術(CEA)術前後の神経心理学検査の判定基準を新たに確立した後*39、CEA 術前患者を対象に神経心理学検査、脳血流 SPECT, iomazenil SPECT, MRS, 拡散テンソル画像(DTI)を施行し、術後認知機能改善例では、術前は脳循環低下に比し iomazenil 結合能低下が軽度であること、術後に iomazenil 結合能・MRS 脳代謝物・DTI 白質拡散異方性が改善することを初めて明らかにした*40。一方、術後認知機能悪化例では、術後に DTI 白質拡散異方性が低下しており、白質神経障害が主因となっているこ

とが明らかとなった*41。また、本技術を心臓大血管手術患者に応用し、循環停止術後の認知機能障害が同様のメカニズムで起こりうることを明らかにしつつある。

5) 神経線維の機能変化の MRI 解析

独自に開発した高解像度 MRI 容積拡散テンソル画像を用いて、拡散マッピングの精度を検証するとともに、高血圧性脳出血の予後予測、三叉神経痛患者における三叉神経の機能異常の検出、軽度認知障害(MCI)における微細神経線維(海馬傍回帯状束)の早期変化の検出に初めて成功した*42。また、制限拡散の定量化を目的とした拡散尖度画像(DKI)解析ソフトウェアを独自に開発し、パーキンソン病・多系統萎縮症などの失調性神経変性の早期鑑別診断が可能であることを明らかにした*43。

6) 神経変性疾患・精神疾患におけるモノアミン系神経伝達物質の MRI 解析

独自に開発した超高磁場 MRI 神経メラニン画像を用いて、黒質緻密部・青斑核・中脳腹側被蓋野の詳細な画像解剖を初めて明らかにした*44。神経メラニンカラーマップの読影実験によってうつ病・統合失調症の視覚的識別が可能であることを明らかにした*45。また、新たに開発した 3D 神経メラニン画像を用いて黒質緻密部変性の半定量解析法を確立し、パーキンソン病の高精度早期診断が可能であることを明らかにするとともに、MCI における青斑核の変性の可視化に成功した*46。

7) 画像統計解析による認知症の早期診断

voxel-based morphometry (VBM)の精度向上技術を複数確立し、アルツハイマー病(AD)、うつ病における微細構造変化の検出に応用した*47。また、脳脊髄液を用いた VBM 手法を独自に提唱し、特発性正常圧水頭症(iNPH)の軽微な形態異常の定量評価法を確立し、解析用テンプレートをホームページで公開した*48。さらに tensor-based morphometry (TBM)による高精度経時的変化検出法、交絡因子調整機能を有する自動解析法を新たに開発し、SPM 用汎用 Toolbox としてホームページで公開した*49。

8) 機能的 MRI による高次脳機能の解明

7T MRI による高解像度 3D fMRI 撮像法を開発し、全脳解析による賦活部位ピンポイント特定技術の最適化を行った*50。本手法などを用いて、精神鎮静時における視覚・聴覚情報処理過程の抑制、嗅覚刺激による一次嗅覚野の賦活、口蓋味覚刺激による一次味覚野の賦活、人工甘味料における味覚刺激時による賦活などの検出を試みた*51。また、呼吸苦中枢の特定と閉塞性肺疾患における変化を明らかにし、種々の肺疾患におけるバイオマーカーの検討を行った*52。

【個別の研究成果】

1) コモンマーモセットの超高磁場 MRI 活用法の確立

本研究では、高次脳機能の解明と神経精神疾患の病態モデルとして期待される実験動物、コモンマーモセットの実験環境整備として(1)コモンマーモセットの繁殖技術の確立と(2)新しい実

験動物の微生物モニタリング技術の確立を行った。

(1) コモンマーモセットの繁殖技術の確立

コモンマーモセット(英名:Common marmoset;学名:Callithrix jacchus)は、齧歯類に比べてはるかに高次脳機能研究へ適した小型実験動物で、年に2回、通常1~4子を出産する霊長類としては非常に繁殖能力の高い動物である。しかし、マーモセットは雌雄ペアのみでは3子以上の哺育ができずに未熟子は死亡する。3子以上の出産時にすべての子を育成することは、希少なバイオリソースを維持しながら本プロジェクトを遂行することに有益である。そこで人工哺育法が必要になるが、国内のブリーダーが行っている完全人工哺育法は飼育者の労務負担が大きい。そこで、欧米のブリーダーが実施しており学術文献にも紹介されている補助人工哺育法を基に独自の哺育法確立を試みた。

補助人工哺育は午前9時から午後5時に行った。子は毎日ランダムに親から離し、哺育器(0~10日齢:26~30℃;11~40日齢:24~28℃)内の親代わりの綿タオルロール上に置いた。日齢に応じて授乳量を増やし、授乳回数は減らした(0日齢では2または3回、1~6日齢では4回、7~27日齢では3回、28~59日齢では2回)。一日の最後の授乳後、子は親に養育を引き継ぐために家族の居るケージへ戻した。哺育管理を補助するため、ネットワークカメラを飼育ケージの天面に設置し、マーモセットの出産前後の行動を画像記録し、遠隔からの観察も行った。ネットワークカメラはマーモセットの異常行動に対して、迅速かつ適切な処置を行うために有用であった。

(2) コモンマーモセットの超高磁場 MRI による高解像度画像の取得

コモンマーモセットはMRIによる高次脳機能研究に適しているとされているが、実際のMRI検査は容易ではない。そこで、コモンマーモセットの鎮静下MRI検査のための固定台を整備すると主に、鎮静法・撮像法についての最適化を行い、安定したプロトコルが確立し、脳の高精細な超高磁場MRI画像(3D-T2WI, 3D-FLAIR, 3D-TOD MRA, T2*WI[magnitude/phase])を取得することができた。取得データは、MS-EMと共に画像データベースとして統合し、広く公開する準備を進めている。

(3) 新しい実験動物の微生物モニタリング技術の確立

MRIを用いた動物実験は非侵襲的実験であり、長期経過観察を必要とする実験においては実験動物の感染微生物の管理は重要である。しかし、一度動物実験施設外に搬出した動物を施設へ再搬入することは微生物管理上認められていない。本研究では動物実験施設外に搬出した動物を施設へ再搬入可能とする要件としての微生物検査、感染症の個体別診断技術の確立について検討を行った。

多くの感染微生物は糞口感染することに注目し、糞便からの微生物ゲノム検出を簡易な定温インキュベータで実施でき、反応は90分以内で完了、遺伝子増幅の有無は反応液の目視確認のみで行うことができる等温遺伝子増幅法:loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法に基づいて開発を行った。そして、以下の4微生物の検査を簡便に実施すること

を可能にした。

- ① 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は糞口、飲水を介して伝播する日和見感染起因微生物であり、免疫不全動物では重篤な感染症となり得る。LAMP プライマーは既報の緑膿菌特異 PCR 法で標的遺伝子の一つとされている outer membrane lipoprotein (oprL) 遺伝子に対して設計した。そして、LAMP 法の特異性は既報の PCR 法と同等、検出感度は既報の PCR 法に比べて10倍優れている、糞便からのゲノム DNA 抽出から遺伝子増幅判定まで約2時間で完了できることを明らかにした。本研究の付随する研究成果として、LAMP 法は基本的に鋳型遺伝子の変性が不要な反応溶液組成となっているが、緑膿菌のゲノム DNA を予め加熱変性することで LAMP 法の検出感度が10~100倍向上すること(ゲノム DNA の変性の重要性)も明らかにした (Goto M, et al. J Microbiol Methods 2010)。
- ② 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は院内感染病原微生物としてメチシリン耐性菌 (MRSA) が問題となっており、さらに消毒薬耐性菌までも出現している。そして、医療に従事する実験者がそれら耐性菌を動物実験施設へ持ち込むことも考えられる。そこで、メチシリン耐性 (*mecA* 遺伝子)、消毒薬耐性 (*qacA/B* 遺伝子)、黄色ブドウ球菌 (*femB* 遺伝子) を同時に鑑別する LAMP 法の開発を行った。そして、これら3つの LAMP 法により4動物飼育施設で飼養されたマウスの黄色ブドウ球菌の汚染状況を糞便抽出 DNA により調査した結果、48例中13例(27%)が陽性であることを明らかにした。しかし、薬剤耐性株、消毒薬耐性株は検出されなかった (Hanaki K, et al. J Microbiol Methods 2011)。
- ③ マウス肝炎ウイルス (MHV) はコロナウイルス属の RNA ウイルスで、世界中のマウスコロニーで蔓延しており、主には免疫系に関する動物実験データに悪影響を及ぼす。遺伝子変異株が多数存在しており、6箇所のプライマー領域を必要とする RT-LAMP 法の確立は2箇所のプライマー領域を必要とする RT-PCR 法の確立に比べてはるかに困難である。そこで、8株のマウス肝炎ウイルスの全長ゲノムを解析して LAMP プライマー配列を検討したところ、遺伝子データベース GenBank に登録されているすべてのマウス肝炎ウイルスゲノムを検出できる一組のプライマーセットの設計に成功した。本法の検出感度は RT-PCR 法の3.2倍であり、臨床サンプルを用いた評価ではより高感度な nested RT-PCR 法の86%の検出精度であった (Hanaki K, et al. J Virol Methods 2013)。
- ④ マウスノロウイルス (MNV) はカリシウイルス科ノロウイルス属の RNA ウイルスで、世界中のマウスコロニーで最も蔓延しているウイルスである。遺伝子配列の異なる多くの分離株が遺伝子データベース GenBank に登録されている。そこで、プライマーは GenBank に登録された全長あるいはほぼ全長の71株の MNV 間で比較的保存されている領域でプライマーを設計した。このプライマーセットを用いた RT-LAMP 法は62°C 90分間の反応で、既存の代表的 RT-PCR 法の18倍の検出感度を示した。独立した4マウス飼育施設から収集したマウス糞便115例より RNA を抽出して RT-LAMP 法と RT-PCR 法により MNV の検出を行ったところ、RT-LAMP 法では56例、RT-PCR 法では50例が陽性であった。また、RT-LAMP 法の特異性は RT-PCR 法と100%一致した。

<優れた成果があがった点>

1. コモンマーモセットの補助人工哺育法を国内で初めて確立した。
2. LAMP 法に基づき、糞便より4微生物を同時に検出する極めて実用的な技術を確認した。

<問題点>

1. コモンマーモセットの出産後の人工哺育技術は確立できたが、4ペアの中で年2回出産を行うのは1ペアのみであった。ペア同士が十分に馴化した後に繁殖しないペアの組み替えを試みると、闘争を引き起こしたことから、ペアリング初期に繁殖行動の有無を確認する必要がある。
2. 高感度免疫組織化学技術の有用性は培養細胞における評価で確認できた。しかし、実際の組織では評価中である。もし、組織で非特異反応が強くなる場合には反応系の見直しが必要になる。

<研究期間終了後の展望>

今後の研究方針について、

1. 本学におけるコモンマーモセットを用いた動物実験研究支援
2. モニタリング対象微生物である肺パストツレラ、ヘリコバクター属菌の迅速検査法の研究を計画している。

2) 越シナプスウイルスストレサを用いた神経鎖イメージング

ラットを対象にブタコロナウイルス(HEV)を用いて大脳皮質・深部灰白質ユニットの機能構造解析に必要なウイルス量の特定、伝搬パターンについて基礎的データを得ると共に、電子顕微鏡解析によって越シナプスウイルスストレサの概念実証に成功した(Li YC, et al. J Comp Neurol 2013)。

イメージング手法として、反射電子像(BSE)による広範囲電顕手法(multi-scale electron microscopy, MS-EM)、極小径金コロイド粒子併用急速凍結・凍結超薄切・免疫電顕法、2軸電子線トモグラフィー法を新たに確立した(Sawai T, et al. J Electron Microsc 2013)。

神経向性ウイルスであるポリオウイルスの受容体(PVR)の tyramide signal amplification (TSA) 法による超高感度蛍光標識法の確立を試みた。運動神経向性ウイルスであるポリオウイルス(PV)の初期複製メカニズムは未解明のままである。PVの感染にはポリオウイルスレセプター(PVR)が重要な感染ルートであり、PVRとGFPとを共発現させた培養細胞により解析が行われている。しかし、GFPと共発現されたPVRの細胞内動態が本来のそれと同一であることを確認されているわけではない。一方、蛍光抗体法によるPVRの可視化は超高感度CCDカメラを用いても不十分である。そこで、本研究では超高感度蛍光標識法として知られる tyramide signal amplification (TSA) 法のPVR染色への応用を行った。そのために、独自にペルオキシダーゼ標識抗PVRマウス抗体の調製と精製、蛍光(Fluorescein, DyLight488)標識チラミド、ジゴキシングニン標識チラミドの合成を行った。そして、これらの組合せにより3通りのPVR超高感度蛍光標識法を確立し、HeLa細胞のPVRを標準的蛍光顕微鏡で観察することに成功した。

<問題点>

私達が齧歯類で確立した超シナプストレーサ(ブタコロナウイルス:HEV)は、コモンマーモセットでは感染が成立しなかった為、計画していた実験が実施できなかった。現時点では、狂犬病ウイルスなど比較的操作に制限・規制のあるものを除き一般的に活用できるウイルスは無く、これに関する実験は断念せざるを得なかった。神経鎖イメージングについては、超微形態3次元解析による全体像の把握が可能となりつつあるので、本手法により実現可能と考えている。

高感度免疫組織化学技術の有用性は培養細胞における評価で確認できた。しかし、実際の組織では評価中である。もし、組織で非特異反応が強くなる場合には反応系の見直しが必要になる。

3) 神経細胞・グリア細胞相互作用の解明

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) Ranvier 絞輪の3次元構造を明らかにするため、独自に開発した MS-EM を活用し、40 個の絞輪部(ラット視神経)を解析した。これまで一般的にアストロサイトにより囲まれていると考えられて来た絞輪部軸索は、75%以上が細胞基質で被われ、アストロサイトは 25%程度であることが判明した。加えて、アストロサイト、及び他の細胞(NG2 陽性細胞、ミクログリアなど)の割合は極めて多様であった。また、グリア細胞に軸索膜の突起部が取り込まれる現象を発見した。これは、跳躍伝導を支える絞輪部軸索膜のリモデリングにも関わる新知見である(Gordon Research Conference: Myelin - Biology and Pathology of Myelinating Glia, May 2012,; XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, July 3-6, 2013 発表, Glia 61:Supl:S120, 2013)
- (2)これまで不明であった、成体での髄鞘化の有無について、conditional 遺伝子導入(発現)技術を使用し、PDFR を指標として、生後、新たに誕生したオリゴデンドロサイトを標識し解析した。その結果、生後、新たに発生したオリゴデンドロサイトが既に髄鞘を持っている有髄神経の新たな髄鞘化に関わる事実を明らかにした。成体での中枢有髄神経における髄鞘リモデリングの初めての証拠である(Neuron,77:873, 2013)。
- (3)中枢神経における神経細胞膜の glycosphingolipids に着目し、生後、Purkinje 細胞特異的に関連酵素の遺伝子を delete すると、グリア細胞の動態に病的変化が起こり、特に Purkinje 細胞軸索では異常な髄鞘化が見られることを超微形態的に明らかにした。(Glia 58:1197-1207,2010)
- (4)中枢神経細胞の軸索再生能は神経核により異なる。そこで、末梢神経束片をいくつかの中枢神経部位に移植し、再生軸索の末梢端でトレーサ標識し、再生軸索を伸ばした神経細胞体を確定した上で、周囲のミクログリアの動態を解析し、軸索再生能の高い神経核周囲にはミクログリアの集積と関連が認められることを明らかにした。(BMC Neurosci 11:13-28 , 2010)

- (5) イヌにおける自然発症疾患例について超高磁場 MRI 検査法を応用することでこれまで診断が容易では無かった病態の把握が可能であることを報告した(JVM 72:349-52, 2010; J Comp Pathol 147:37-41, 2012)。
- (6) 細胞レベルでの重要な分子・遺伝子に関わる研究も行った(BBRC,380:298, 2009; Mol Biol Cell, 20:2979, 2009)。
- (7) Mlc1 遺伝子をアストロサイト特異的に過剰発現させたマウスでは、MLC (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) の病態と酷似することを電顕的にも明らかにした。今後の病態解明に繋がると考えている。(J Clinical Investigation, submitted, Aug 2013)
- (8) 2 軸電子線トモグラフィーとブロック面連続切片・画像取得法を組み合わせ解析すると、細胞同士の細胞レベルでの関連を把握すると共に、細胞間の特別な関係を明らかにできることを、関節リュウマチの材料を用いて示した。特に重要な所見は、形質細胞と樹状細胞間での細胞融合である(J Electron Microsc, 62:317, 2013)。
- (9) 通常の透過電子顕微鏡では超薄切片を 1-3 ミリ径のグリッドに載せ、観察する。従って、この大きさが観察領域の限界となる。また、連続切片を観察する場合、全ての必要な切片を同一グリッドに載せることはできず、別々のグリッドに載せ観察せざるを得なかった。これにより、画像の方向は一定せず、3 次元構築の際、大きな障害となった。そこで、これらの多くの連続切片、あるいはサイズが 1-3 ミリを越える切片を観察するため、スライドガラス(錫またはオスミウムコート)に載せ、走査電子顕微鏡の反射電子像を活用する方法を工夫し、確立した。現在では、数ミ角の大型の超薄切片の全領域および、200 枚に及ぶ連続超薄切片を同一スライドガラス上で観察できる。また、水溶性樹脂に試料を包埋することで免疫染色した同一切片の電顕観察が可能である。

<優れた成果があがった点>

【成体における髄鞘化の神経科学的な新たな視点の証明】

世界に先駆けて哺乳類の中樞神経で成体(成獣)でも新たに発生したオリゴデンドロサイトによる髄鞘化が行われていることを明らかにした。この事実から、特に複雑な運動技能習得に髄鞘化に関わる可能性が出てきた。運動機能学習に関する新しい視点である。

【超広範囲、超微形態的な三次元解析を行える画期的手法:MS-EM 法基盤の確立】

これまでの電子顕微鏡観察の限界を打ち破ることができる新たな手法(MS-EM)を確立できた。これにより、既に、神経科学上重要な新知見を得ることができた(2)。

反射電子(BSE)を活用した新しい超微形態解析法を確立し、コモンマーモセットの脳に関する電顕データベース構築の基礎的(技術的)課題をほぼクリアできたことは今後の本領域のみならず医学研究に大きく貢献できるものと確信している。本データはバーチャル電顕データベースとして順次 Web 上で公開の予定。

この手法は、動物実験、特に、霊長類の実験動物について、3R の原則に大きく貢献できる可能性が大きい。形態解析の専門家により取得されたコモンマーモセットの脳に関する電顕

組織画像データベースを全ての研究者が Web を通して広く活用できるからである。

<問題点>

私達が齧歯類で確立した超シナプストレーサ(ブタコロナウイルス:HEV)は、コモンマーモセットでは感染が成立しなかった為、計画していた実験が実施できなかった。現時点では、狂犬病ウイルスなど比較的操作性に制限・規制のあるものを除き一般的に活用できるウイルスは無く、これに関する実験は断念せざるを得なかった。計画上において予備実験が不十分であったことを反省している。神経鎖イメージングについては、超微形態 3 次元解析による全体像の把握が可能となりつつあるので、本手法により実現可能と考えている。

<研究期間終了後の展望>

ヒト臨床例のデータを基に、各疾患において最も重要な要検索部位と特定された領域についての三次元データベースおよび同部位を含む超広領域電顕データベースを構築する。また、疾患モデルマーモセットが実現した際、同様にデータベース化できるよう本技術の継承・発展を図りたい。

なお、コモンマーモセット(霊長類)の神経鎖構造の解明について、上記 MS-EM 法を用い、傍正中、前額断のデータに、皮質面接線方向からの超薄切片連続画像を加えることで、より精度の高い超微形態情報を立体的に把握できるものと考えている。

<研究成果の副次的効果>

走査電子顕微鏡の BSE 画像の質は、メーカー間で大きな相違が見られる。日立の走査電子顕微鏡の FE タイプの BSE 取得システム反射電子の情報を最大限に得られるシグナル取得システム(特許)であり、私達の目的に有用であることが分かっている。現在、日立のアプリケーションおよび開発担当者と本手法にさらに最適化する諸条件、方策について交渉中である。

なお、これまでの実績として、透過電子顕微鏡の 2 軸トモグラフィーデータ処理ソフトの開発に際して開発した 3 次元データ処理ソフトについてリアルタイムでの評価・アドバイスをやってきた(現在日立の透過電顕に附属して商品化されている)。2 軸用回転試料台の作製についてもアドバイスした(同様に商品化されている)。

伴侶動物であるイヌでの自然発症例神経疾患の診断においても超高磁場 MRI の有用性が証明された。近年、動物愛護の観点から、イヌなどの比較的高等な脊椎動物においては人為的・実験的に侵襲(苦痛)を加える疾患モデルの作製は困難となっており、自然発症例を活用することで、人臨床前試験および新しい治療・検査法の開発に有用なリソースとして活用可能であることが示された。

4) 脳血行再建術後の認知機能変化メカニズムの解明

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った75歳以下の症例の術前後に神経心理検査(WAIS-R, WMS, Rey test)を施行し、術者および家族の主観的認知機能変化と比

較した。213症例で結果が得られた。主観的認知機能変化によると、術後改善11%、術後不変78%、術後悪化11%であった。術後の神経心理検査スコア変化量は、主観的術後改善、術後不変、術後悪化症例間で有意差があり、術後の神経心理検査スコア変化量の cut-off 値を正常者の同変化量の平均+2SDとした時、89%の感度で主観的術後改善を検出できた。また、術後の神経心理検査スコア変化量の cut-off 値を正常者の同変化量の平均-2SDとした時、88%の感度で主観的術後悪化を検出できた。適切な神経心理検査スコア術前後変化量の cut-off 値を設定すれば、主観的術後改善および悪化を検出できると結論した (Yoshida K, et al. *Neurol Med Cir* 2012)。

- (2) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った75歳より高齢の症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術者および家族の主観的認知機能変化と比較した。37症例で結果が得られた。主観的認知機能変化によると、術後改善11%、術後不変75%、術後悪化14%と75歳以下と同様であった。術後の神経心理検査スコア変化量は、主観的術後改善、術後不変、術後悪化症例間で有意差があり、これも75歳以下と同様であった。しかし、主観的術後改善および悪化を検出するための神経心理検査スコア術前後変化量の cut-off 値は、75歳未満と比較し、主観的術後改善および術後悪化ともより0に近く、その差は狭かった。高齢者の頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術後の主観的認知機能改善および悪化を検出するには、75歳以下症例とは異なる神経心理検査スコア術前後変化量の cut-off 値を設定すべきであると結論した (Takahashi Y, et al. *Neurol Med Cir* 2013)。
- (3) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術後認知機能改善をきたす症例を検出し、同時に行った脳血流 SPECT、iomazenil SPECT の変化と比較した。79症例で結果が得られた。術後認知機能改善症例はすべて術後に脳血流の改善を見たが、脳血流の改善をきたした症例が必ずしも術後認知機能改善を示さなかった。術後 iomazenil 結合能の改善を示した症例はすべて術後認知機能改善を示し、術後 iomazenil 結合能の改善が術後認知機能改善の有意な独立因子であった。手術による脳循環の改善により大脳半球神経受容体の活動が活発になり、術後認知機能改善後に認知機能が改善すると結論した (Chida K, et al. *Cerebrovasc Dis* 2010)。
- (4) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術後認知機能改善をきたす症例を検出し、同時に行った術前脳血流 SPECT、iomazenil SPECT の所見と比較した。140症例で結果が得られた。術後認知機能改善症例は術前所見として有意に脳循環が低下しており、また、iomazenil 結合能は中等度に低下していた。iomazenil 結合能の高度低下例に術後認知機能改善をきたした症例はなかった。さらに、脳循環の低下に比して iomazenil 結合能の低下が軽度な症例に有意に術後認知機能改善を見た。貧困灌流かつ可逆的大脳半球神経受容体低下を持つ症例で術後認知機能が改善すると結論した (Yamashita T, et al. *Clin Nucl Med*

2012)。

- (5) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術後認知機能改善および悪化をきたす症例を検出し、同時に行った MRS の変化と比較した。100症例で結果が得られた。術後認知機能改善を示す症例は術後有意に MRS 上の大脳半球 NAA/creatine 比および choline/creatine 比が低下しており、術後認知機能悪化を示す症例は術後有意に MRS 上の大脳半球 NAA/creatine 比および choline/creatine 比が改善していた。手術による脳代謝の改善あるいは悪化が、術後認知機能改善および悪化に関与していると結論した (Saito H, et al. AJNR 2013)。
- (6) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術後認知機能悪化をきたす症例を検出し、同時に行った脳血流 SPECT および diffusion tensor MR imaging の変化と比較した。70症例で結果が得られた。脳血流 SPECT 上の術後過灌流を示す症例が有意に diffusion tensor MR imaging 上同側大脳半球白質の fractional anisotropy (FA) 値が術後低下していた。また、術後術後認知機能悪化をきたす有意な独立因子は FA 値の低下の程度であった。内膜剥離術後過灌流は大脳白質神経線維の障害をきたし、術後認知機能悪化の原因となると結論した (Nanba T, et al. Cerebrovasc Dis 2012)。
- (7) 頸部内頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術を行った症例の術前後に神経心理検査 (WAIS-R, WMS, Rey test) を施行し、術後認知機能改善をきたす症例を検出し、同時に行った diffusion tensor MR imaging の FA 値の変化と比較した。FA 値の解析には、tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた。80症例で結果が得られた。術後認知機能改善をきたす有意な独立因子は FA 値の改善の程度であった。また、術後認知機能改善症例では、同側大脳半球全体のみならず対側前頭葉白質 FA の有意な術後改善が認められた。術後の大脳白質神経線維の微小解剖構造の改善が術後認知機能改善に関与していると結論した (Sato Y, et al. Neurosurgery 2013)。
- (8) 待機的に心拍動下冠動脈バイパス術患者 (C 群) 24 例をコントロールとして、人工心肺を使用した 44 例の弁置換術患者 (A 群)、低体温循環停止下に胸部大血管手術および弁置換術を施行した 15 例 (B 群) について術前、術後 (退院前) および術後 6 か月後において認知機能検査である Auditory Verbal Learning Test、数唱、Benton Visual Retention Test、Trail Marking Test (TMT)、Pegboard、Mini Mental State Examination を施行した。認知機能に関しては、臨床心理士が検査施行した。また、各々の検査において術後－術前、半年後－術後、半年後－術前のスコアを計算し、 Δ スコアとして比較検討した。(結果) C 群と A 群の認知機能検査では、有意差は認められなかったが、C 群と B 群では、前頭葉機能を表す TMT が、術後－術前の Δ スコアとして C 群: Δ TMT = -9.4 ± 21.3 、B 群: Δ TMT = 40.1 ± 64.7 で有意差が見られ ($p=0.0037$)、前頭葉機能の障害を示唆した。半年後－術前の Δ スコアでは有意差はなく ($p=0.4442$)、半年後において前頭葉機能の改善を示唆した。術後

せん妄は、3例に見られすべてB群であった。術後－術前の Δ スコアとしてせん妄群： Δ TMT=118.0 \pm 105、非せん妄群： Δ TMT=-0.4 \pm 34.4で有意差が見られた(p=0.0428)ばかりでなく、半年後－術前の Δ スコアも、せん妄群： Δ TMT=99.6 \pm 98.2、非せん妄群： Δ TMT=7.5 \pm 68.6と有意差が見られた(p=0.0124)。心臓大血管手術において、人工心肺の使用は認知機能に影響を与えないが、循環停止の施行は、前頭葉機能の一時的低下を引き起こすことが分かった。また、せん妄症例は前頭葉機能の障害が半年後まで影響することが判明した。

<優れた成果があがった点>

超高磁場MRIによるMRSあるいはDTIのFA値が手術による認知機能変化のメカニズムを解明した結果はこれまでに報告されておらず、新たな知見である。

<研究期間終了後の展望>

今後行う研究として、

- (1)慢性脳虚血における低酸素細胞の存在
- (2)脳糖代謝変化からみた頸動脈内膜剥離術後認知機能のメカニズムの解明
- (3)低酸素細胞からみた頸動脈内膜剥離術後認知機能のメカニズムの解明
- (4)MRI, SPECTによる心臓大血管手術患者の術後認知機能変化のメカニズムの解明を予定している。

5) 神経線維の機能変化のMRI解析

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) 高解像度拡散テンソル画像による軽度認知障害における海馬傍回帯状束と後部帯状束の早期変化の検出

高解像度拡散テンソル画像のFA (fractional anisotropy), MD (mean diffusivity), DA (axial diffusivity), DR (radial diffusivity)を用いて、アトラス手法により軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)とアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)患者の海馬傍回帯状束(parahippocampal cingulum, PhC)と後部帯状束(posterior cingulum, PoC)の白質の微細構造を比較した。ADに移行したMCIおよびAD患者において、健常高齢者よりもPhCのFAが有意に低下し、MD、DRは有意に上昇した。PoCでは、ADのみにおいてFAが有意に低下した。ADに移行しなかったMCI患者と健常者には有意差は認められなかった。高解像度拡散テンソル画像により、ADへ移行するMCI患者のPhCにおけるFA, MD, DRの変化を検出できた。

(2) 拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いた運動失調症の早期鑑別診断法の検討

拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)と定量的磁化率画像(quantitative susceptibility mapping, QSM)を用いて運動失調症の発症早期における基底核・脳幹・小脳の微細変化の検出を試み、早期鑑別診断の可能性について検討した。初診未治療患者(PD [Parkinson's disease], MSA [multiple system atrophy], PSP [progressive supranuclear palsy])お

よび高齢健常者を対象に、3Tesla MRIを用いてDKI/DTI・QSM解析用の元画像を撮像した。独自ソフトウェアを用いて、DKI/DTIよりMK (mean kurtosis), FA, MD 画像を、QSMよりMS (mean susceptibility)画像を算出した。FSLを用い、解剖学的標準化を行った後、公開アトラスを使用して基底核・脳幹・小脳の平均MK, FA, MD, MS 値を算出した。早期運動失調症において、DKI/DTI および QSM の自動領域解析によって、MK では灰白質、FA・MD では白質、MS では鉄沈着の軽微な変化を検出することができた。

<優れた成果があがった点>

- (1) 高解像度拡散テンソル画像の各指標により、軽度認知障害からアルツハイマー病への移行予測を明らかにした報告は、これまでになく新たな知見である。
- (2) 拡散尖度画像・定量的磁化率画像の解析ソフトウェアを独自に開発した。
- (3) 拡散尖度画像・定量的磁化率画像による運動失調症の早期変化の検出および鑑別診断法を初めて確立することができた。

<問題点>

- (1) 軽度認知障害の早期変化の検出では、拡散テンソル画像と他の脳画像(MRI の形態画像やアミロイド PET の機能画像など)との比較は行っていない。
- (2) 運動失調症の早期変化の検出では、拡散尖度画像と他の脳画像(ニューロメラニン MRI の形態画像やドパミントランスポータ SPECT の機能画像など)との比較は行っていない。

<研究期間終了後の展望>

- (1) 7テスラ高解像度3次元拡散MRイメージングによるアルツハイマー病の超早期診断法の確立を行う予定である。
- (2) 運動失調症の病態進行予測法の確立や従来のMR所見との比較を行い、7Tesla MRIを用いて3Teslaに対して診断能を向上させることが可能かを検討する予定である。

6) 神経変性疾患・精神疾患におけるモノアミン系神経伝達物質のMRI解析

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) 神経メラニン可視化手法の確立

独自に開発した超高磁場MRI神経メラニン画像(2D-FSE法、3D-GRE法)を用いて、モノアミン系神経核である黒質緻密部・青斑核・中脳腹側被蓋野の可視化を実現し、その詳細な画像解剖を初めて明らかにした(Sasaki M, et al. Neuroimaging of Movement Disorders 2013; Shibata E, et al. Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum 2009)。

- (2) 神経メラニンMRIによる変性疾患の画像解析

近年の神経変性疾患の病態解明に伴い、疾患修飾薬の研究が進んでいるが、治療のターゲットとなる発症早期の診断はしばしば難しく、従来のMRIによる画像診断の精度も不十分であった。特に、パーキンソンニズムを主症状とする、Parkinson's disease (PD), Multiple system atrophy with predominant parkinsonism (MSA-P), および progressive supranuclear

palsy (PSP)の早期鑑別診断は、専門医であっても困難な場合が多いことから、早期 PD、MSA-P、PSP 患者および健常人ボランティアを対象とし、3 Tesla MRI fast spin echo T1 強調画像を用いた黒質および青斑核の神経メラニン画像を撮像し、これらの疾患の早期診断および早期鑑別診断における有用性を検討した。PD では、早期から黒質外側および青斑核の神経メラニン信号強度の低下を認め、神経メラニン画像がPDの早期診断に有用であることを報告した(Ohtsuka C, et al. Neuroscience Letters 2013; Ogisu K, et al. Neuroradiology 2013)。また、PSP では黒質および青斑核ともにメラニン信号強度の低下を認めず、MSA-P では、PD と同様に黒質外側および青斑核の神経メラニン信号強度の低下を認めるものの軽度であることから、鑑別診断にも有用であることが示唆された(Ohtsuka C, et al. Parkinsonism Relat Disord 2014)。

病理学的にはアルツハイマー病(AD)早期に青斑核の変性が認められる。これを画像化するため、AD とその前段階の症例も含まれると思われる軽度認知障害(MCI)並びに正常例に対し、高解像度磁気共鳴画像による青斑核の神経メラニン画像の撮像を行った。青斑核の信号強度の低下がADのどの段階で低下してくるのか、また、MCIの中でも将来アルツハイマー病に進展する症例(convert MCI)と進展しない症例(non-convert MCI)について信号強度に差はあるのか比較検討した。正常例と比較し、AD、MCIで信号強度の低下が認められたが、convert MCIとnon-convert MCIの間には優位の差は認められなかった。が両者に明らかな差は認められなかった。(Takahashi J, et al. Geriatr Gerontol Int 2014)

(3) 神経メラニン MRI による精神疾患の画像解析

統合失調症およびうつ病は早期治療かつ適切な薬剤選択が社会的予後を左右すると考えられているが、これら精神疾患に対する生物学的バイオマーカーは未だ存在しない。臨床においては確定診断および薬物応答性は症状経過で判定するため時間を要する。そのため高感度バイオマーカーの発見は重要課題である。

本研究では、精神疾患・神経変性疾患におけるモノアミン系神経伝達物質のMRI解析を行った。独自に開発した超高磁場MRI神経メラニン画像を用いて、黒質緻密部・中脳腹側被蓋野の詳細な画像解剖を明らかにし、かつ読影実験によって、この撮像手法がうつ病・統合失調症の診断において有用であることを明らかにした(Sasaki M et al. Neuroradiology 2010)。

<優れた成果があがった点>

- (1) 超高磁場MRI神経メラニン画像がうつ病・統合失調症の診断バイオマーカーとして有望であることを示した。
- (2) 神経メラニン画像がPDの早期鑑別診断や認知症の早期診断法として有望であることを示した。

<問題点>

- (2) 中脳腹側被蓋野の定量評価には空間分解能が不十分であり、今後撮像方法の更なる改良が必要である。

(3) 123I-MIBG 心筋シンチグラフィや dopamine transporter SPECT など他の PD の診断に有用とされている画像と神経メラニン画像の比較検討が必要である。

(4) 信号強度の ROI 計測を手行的に行っているが、精度向上のために自動計測法の確立が急務である。

<研究期間終了後の展望>

(1) 計測精度向上のため、高解像度 3D 神経メラニン画像および自動計測法を開発がほぼ完了しており、早期に臨床応用を進めていきたい。

(2) 神経メラニン画像と次世代 MRI 解析法として注目されている拡散尖度イメージング(DKI, diffusion kurtosis imaging)や定量磁化率マッピング(QSM, quantitative susceptibility mapping)を組み合わせた前向き研究を進め、失調症や認知症の早期診断指標の確立をめざしていきたい。

7) 画像統計解析による認知症の早期診断

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) Voxel-based morphometry (VBM)の精度向上技術として、信号ムラ補正、画像歪み補正、画像間位置合わせ、脳実質抽出、脳室領域抽出に関する独自の高精度自動処理法を確立した(Goto M, et al. *Neuroradiology* 2013; Maikusa N, et al. *Med Phys* 2013; Goto M, et al. *Kor J Radiol* 2012)。これらの処理法を早期アルツハイマー病やうつ病における脳微細構造変化の検出に応用し、検出能向上を実現した(Hidata S, et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; Matsuda H, et al. *AJNR* 2012; Nagafusa Y, et al. *J Affect Disord* 2012)。

(2) 脳脊髄液を用いた VBM 手法(CSF-VBM)を独自に提唱し、特発性正常圧水頭症(idiopathic normal-pressure hydrocephalus, iNPH)の軽微な形態異常(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus, DESH)の定量評価法を確立し、iNPH と類似疾患を極めて高い感度・特異度で鑑別可能であることを明らかにした(Yamashita F, et al. *Neuroradiology* 2010; Yamashita F, et al. *J neuroimaging* 2013; Yamamoto D, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; Wada T, et al. *Psychogeriatrics* 2013)。また、iNPH の前駆状態(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)。さらに本手法の解析用 ROI テンプレートをホームページで公開した*48。

(3) Tensor-based morphometry (TBM)による高精度経時的変化検出法を開発し、iNPH 患者における脳脊髄液分布異常の術前後のわずかな変化(DESH の改善)を定量的に高い感度で捉えることに成功した。

(4) 交絡因子調整機能を有する自動解析法(Individual VBM Toolbox with Adjustment of Covariates, iVAC)を新たに開発し、SPM 用の汎用 Toolbox としてホームページで公開した。

<優れた成果があがった点>

超高磁場 MRI で特に顕著となる、画像上の信号むらを自動的に補正できる環境の構築に成功した事によって、解析精度・解析効率が大幅に向上した。

<問題点>

現状の 7T MRI では B1 不均一が顕著なため、画像歪み補正に必須であるファントム画像が解析可能な品質で得られていない。今後ハードウェア性能の向上(多チャンネル RF 照射システムの改良)に加え独自のファントムを設計することでこの問題を克服する予定である。

8) 機能的 MRI による高次脳機能の解明

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) 7T 装置を用いた高品位 fMRI 撮像法の確立

機能的 MRI (fMRI) の撮像には echo planar imaging (EPI) 法が用いられるが、7T では強い磁化率アーチファクトと画像歪みによる画質劣化が生じるため、元画像の最適化を行った。2mm 等方ボクセルによる全脳 EPI 法に加え、3D-spoiledGRE (SPGR)/SWI による 2mm 未満等方ボクセル全脳撮像法を考案し、アーチファクトや画像歪みの抑制に成功した。本手法を用いてヒト・動物(マーモセット及びラット)における脳機能イメージングを行い、脳底部領域を含む賦活部位のピンポイント検出が可能であることを確認した。

(2) 7T fMRI を用いた嗅覚情報処理機構の解明

嗅覚の一次中枢は梨状葉皮質にあることが知られているが、そこでの情報処理機構については不明な点が多い。これは、EPI 法で撮像した時、梨状葉皮質は磁化率アーチファクトにより画像が欠けてしまうことがあげられる。また、嗅覚は他の感覚種と比較して順応しやすい特徴がある。そのため、匂い刺激を長時間与えることができない。そのため、順応が起こりにくい実験プロトコルを考える必要がある。そのため、コンピューター制御されたソレノイドバルブを用いて複数の種類の匂い刺激を与えることのできる MRI 用の嗅覚刺激装置を開発した。嗅覚刺激装置で最高で 4 種類の匂い刺激をランダムに与えることができるため、特定の種類の匂い刺激に順応することなく長時間の撮像が可能になった。

従来 fMRI に用いられる EPI 法に代わる新たな撮像シーケンスとして 3D-SPGR 法での撮像を行った。3D-SPGR 法では脳底部や側頭部など従来の EPI 法で画像の欠落のある部位で欠けの少ない機能画像の撮像が可能になった。バラのにおいである β -フェニルエチルアルコールを刺激として与えたとき、一次嗅覚皮質である梨状皮質に賦活が見られた。

また、EPI 法の撮像パルスシーケンスの最適化を行い、エコータイム(echo time, TE)を短縮させることで梨状皮質近辺に歪みの少ない画像を撮像することが可能になった。信号強度も十分にあり、匂い刺激を与えて時、梨状皮質に賦活が見られた。

(3) 7T fMRI による人工甘味料摂取時の脳活動変化の解明

メタボリック症候群等の生活習慣病の予防や治療のために、カロリーカットの目的で多くの食品や飲料に添加されている低カロリーの人工甘味料は、過剰にかつ習慣的に摂取すると逆

説的に肥満やメタボリック症候群の発症、過剰な摂食行動を取る傾向が指摘されている。また、その理由として低カロリー甘味料の摂取により甘味とそれに見合う摂取カロリー（砂糖のカロリー）のバランスを取れなくなる可能性が報告されている。さらに、低カロリー甘味料の甘味を感じる時の脳活動が砂糖による甘味を感じる時とは異なる可能性も近年報告されている。これらのことから、低カロリー甘味料の過剰摂取や習慣的摂取が脳活動の変化を引き起こす結果、逆説的に肥満やメタボリック症候群の発症に関連する可能性がある。その究明のために砂糖と低カロリー人工甘味料摂取時の脳活動の変化を、ラットを用いて 7TMRI を使用して functional MRI にて比較検討した。また、人工甘味料を習慣的に摂取させたラットの食餌量や体重変化についても検討し対照群と比較した。

(4) ヒトにおける口腔機能障害が高次脳機能に及ぼす影響の解明

近年、ヒトにおける高次脳機能と全身機能との関連について関心が高まる中、口腔領域については感覚情報の入力に脳機能に及ぼす影響について基礎的データの収集が進んでいる。しかし、口腔機能障害に対し機能回復後の脳機能の変化や治療効果の客観的評価を脳機能活動から行った報告は少ない。今回、臨床現場において患者の訴えが多い、義歯装着後の味覚障害に着目した。これまでの味覚に関する検討は舌を対象とした大脳皮質味覚野での検討が進められてきた。一方、義歯によって被覆される口蓋を対象とするものはほとんど認めず、義歯装着と味覚障害の因果関係は不明である。そこで、本研究では義歯装着による味覚障害のメカニズムを高次脳機能で明らかにすることを目的に検討を行った。

その結果、口蓋部の味覚刺激により一次味覚野である島と弁蓋部に賦活を認めた。今までは舌による味覚の障害が味覚障害に直結すると言われていたが、口蓋の味覚低下においても味覚障害が生じる可能性が示唆された。

(5) 超高磁場 MRI 装置を用いた生体検査における歯科用金属の安全基準の確立

近年、MRI 装置の高磁場化が進んでいるが、体内金属装着患者への安全基準は明確にされておらず、歯科領域においては歯科用金属およびインプラント装着患者の MRI 検査に危険が伴う可能性を否定できない。そこで、本研究では MRI を用いた生体検査時の歯科用金属とインプラントの安全性を検討することを目的に、超高磁場 MRI 装置内での歯科用金属の偏向力測定と RF 照射による発熱とアーチファクトの測定を行った。その結果、歯科で用いられているほとんど金属が、American Society for Testing and Materials (ASTM) の安全基準を満たした。ただし、マグネットを使用した装置に関しては安全基準を満たしていなかった。

(6) 精神鎮静法時における脳機能画像変化の検討

プロポフォールによる鎮静中に視覚情報の入力から V1 に、そして、V2 に至る情報処理過程でもなんらかの抑制が生じる可能性を明らかにした。また、プロポフォールによる鎮静中に聴覚情報の入力から A1 に至る経路、そして、A1 領域の情報処理過程の両方に抑制作用を及ぼしている可能性を明らかにした。

(7) fMRI を用いた慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸困難時における脳内腑活化部位の解析

慢性肺閉塞性疾患 (COPD) における呼吸困難感の患者の QOL を障害する主要原因である。

しかしながら、その機序は未だ十分に解明されていないが、呼吸器疾患の病態の理解と治療に重要である。今回我々は体外式の呼吸抵抗装置を用いて、抵抗負荷を与えた際の中樞神経系の賦活化部位の解析を 3Tesla 機能的 MRI (fMRI)を用いて行った。

健常者 6 名と軽症から中等症の COPD 患者 6 名に対し呼吸困難負荷装置を用いて、軽度の呼吸困難感を導入し、その際に生ずる Blood oxygen level dependent (BOLD)反応を 3Tesla fMRI を用いて解析した。実験は 1 分間の安静呼吸と 1 分間の呼吸抵抗負荷を繰り返すブロック型デザインで行った。撮像したデータの解析を SPM8 で行い、結果を得た。

健常者と COPD 患者では COPD 患者の方がより軽度の呼吸抵抗負荷によって呼吸困難感を生じた ($p < 0.05$)。健常者では呼吸困難時に両側の島及び背外側前頭前野に有意の賦活化部位を、COPD 患者では左の背外側前頭前野に有意の脳賦活化部位を確認したが、健常者と比べ BOLD 反応が低く、呼吸困難に対する慣れによるものと推測された。

<優れた成果があがった点>

fMRI 撮像法の主流である EPI 法の欠点を補う新たな撮像法を考案した。本法によって 7T 装置による fMRI 検査の精度向上と応用範囲拡大が可能となった。

<問題点>

現在の 7T fMRI の画質、コントラスト、空間分解能、時間分解能は未だ十分とはいえない。

<研究期間終了後の展望>

Multiband EPI, readout segmentation, spatially selective excitation, temporal parallel imaging などの新技術を用いた更なる画像の最適化を予定している。また、上記画像を用い、脳幹を含めた全脳解析環境の整備を進める予定である。

研究テーマ④

超高磁場 MRI と各種生体イメージングによる神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復に関する研究

【研究チーム】

	所属	職名	氏名	備考
チームリーダー	解剖学細胞生物	教授	佐藤 洋一	
学内メンバー	解剖学細胞生物	准教授	齋野 朝幸	
	解剖学細胞生物	助教	山内 仁美	
	解剖学細胞生物	助教	中野 真人	H23～
	薬理学情報伝達	講師	水間 謙三	～H22
	薬理学情報伝達	助教	近藤 ゆき子	H23～
	病理学病理病態	講師	及川 浩樹	
	内科学消化器肝臓	客員教授	加藤 章信	
	高気圧環境医学	教授	別府 高明	
	補綴・インプラント学	講師	小林 琢也	
	口腔顎顔面再建学	講師	四戸 豊	
	超高磁場 MRI	教授	佐々木 真理	
	超高磁場 MRI	助教	樋口 さとみ	
オブザーバ	解剖学細胞生物	研究員	ガブリエル ジャコブ ムンテ ^ダ	H25
	内科学消化器肝臓	助教	佐原 圭	
	腫瘍生物学	助教	柴崎 晶彦	

【研究成果の要約】

1) 細胞死による神経損傷機構の解明

プロテアーゼが神経系細胞に及ぼす効果を検討し、神経細胞、衛星細胞、涙腺腺房細胞において PLC・イノシトール三リン酸受容体を介さない細胞内カルシウム濃度上昇が生じることを明らかにした*53。また、この際のカルシウム流入機構と ATP 受容体による修飾機構について明らかにした*54。さらに、神経系細胞アポトーシスにおけるアラキドン酸カスケードの役割について検討し、アラキドン酸がリアノジン受容体を刺激することを確認するとともに、リアノジン受容体複合体の微細機構について明らかにした*55。一方で、継続的有害痛覚刺激が後根感覚神経節(DRG)に及ぼす影響を検討し、脱分極後に細胞内カルシウム濃度の上昇・下降速度の遅延が生じることや、細胞周期の G1/S 期にカルシウム同調が見られることを明らかにした*56。

2) 胎生期内分泌環境異常による微細神経損傷機構の解明

受精鶏卵-鶏胚-ヒヨコ系モデルを用いて薬剤性甲状腺機能低下における行動・MRI・病理変化を多角的に検討し、孵化遅延と刷り込み能低下、脳容積増加と拡散係数上昇、グリア増加と髄鞘化遅延が生じていることを初めて明らかにした*57。また、同様の実験系を用い、副腎皮質ホルモン受容体拮抗薬やバルプロ酸でも孵化遅延、刷り込み能低下が生じることを見出した*58。

3) 神経損傷における脳機能回復に関する検討

一酸化炭素中毒患者に MRI 拡散テンソル画像(DTI)を撮像し、遅発性中枢神経障害では大脳白質の拡散異方性が低下すること、半卵円中心の障害が最も強く、臨床症状や脳脊髄液中 myelin basic protein (MBP)と相関することを初めて明らかにした*59。本症に対し MRS を撮像し、Cho/Cr 比の上昇が白質障害の重症度を推測可能であることを明らかにした*60。

短時間で簡便に計測・解析が可能な化学シフトイメージング(CSI)全自動計測ソフトウェアを企業と共同開発し、小児脳疾患や肝性脳症への臨床応用を行った*61、新生児ビリルビン脳症における基底核グルタミン酸異常の無侵襲診断法を初めて確立するとともに、超低出生体重児の経時的 MRS データベースを初めて作成し、NAA/Cr の上昇不良が発達障害を予測可能なこと、低体温療法における基底核神経細胞損傷を予測可能なことを明らかにした*62。

多発性硬化症患者に高磁場 MRI 磁化率強調画像(SWI)を撮像し、脱髄病変の活動性を無侵襲に評価可能なこと、腫瘍形成性病変を診断可能なことを明らかにした*63。また、プリオン病の早期診断に拡散強調画像や MRS が有効であることを明らかにした*63。

4) 脳腫瘍における悪性度評価と術後機能温存に関する検討

独自に開発した vascular-pixel elimination (VPE)法を併用した CT 灌流画像を用いて非造影脳腫瘍の悪性度を高精度に予測可能であることを明らかにした*64。造影効果を伴う脳腫瘍では異なる解析ソフトウェア間で腫瘍血液量(TBV)が大きくばらつき、汎用的な悪性度評価指標として問題を有していることを明らかにした*65。また、新しく開発された低酸素細胞トレーサである ^{18}F -FRP170 による PET を悪性神経膠腫症例に対し撮像した。トレーサの集積度と針型酸素電極による腫瘍内酸素分圧が負の相関を示し、高集積部では病理学的に細胞密度が高く低酸素細胞マーカー(HIF-1 α)が強く発現しており、本手法が低酸素イメージング法として極めて有効であることを初めて証明した*66。また、脳腫瘍などの頭蓋内病変を対象に高解像度 MR 画像による詳細な術前評価を行い、手術所見・病理所見・手術成績と比較することで、病変性状の事前把握、組織形や悪性度の予測、手術合併症の予防、治療成績向上などに寄与することを明らかにした*67)。

【個別の研究成果】

1) 細胞死による神経損傷機構の解明

＜本研究の成果＞

上記テーマに対して以下の研究を行った。

(1) 神経細胞アポトーシスにおけるアラキドン酸カスケードの役割

取り扱いの関係から神経細胞を耳下腺腺房細胞に外挿して検討した。アラキドン酸刺激で $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を認め、アラキドン酸はリアノジン受容体を刺激することを確認した。研究の結果からリアノジン受容体と PKA および A キナーゼ係留タンパク (AKAP) が大きな複合体を形成していることを初めて明らかにした (Saino T et al. *AJP Cell Physiol.* 2009)。

(2) 神経細胞に対するカルシウムシグナル伝達と細胞周期に関する研究

細胞分裂周期の検討では、細胞周期の G1/S 期にカルシウム同調が最高 40 分程度続く事を見いだした。この同調は、細胞が次の分裂サイクルに備えて、DNA 複製を伴う細胞内カルシウムシグナリング由来であると考えられた。これらの一過性のシグナルは、細胞周期において Ca^{2+} の重要性を示唆するものである (Russa et al. *J Electron Microsc (Tokyo)* 2009)。

(3) 神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学

行動選択の神経メカニズムを、一匹毎の線虫の詳細な行動解析と細胞内 Ca^{2+} 濃度変化計測により測定した。観測された外部刺激に対応する変化から、ASK 感覚神経の活動が刺激で誘発された線虫の行動に影響を与える可能性を示唆した (Wakabayashi et al. *BBA* 2009)。

(4) 運動ニューロンの成育時期による変化

脊髄の運動ニューロンの胎児マーカーである Islet-1 の発現を胸髄・腰髄で検討した。胚形成期での Islet-1 発現が胸髄および口側の腰髄の運動ニューロングループで異なることを明らかにした (Kobayashi et al. *Int J Dev Neurosci* 2011)。

(5) 細胞死による神経損傷機構の解明

プロテアーゼが神経細胞に及ぼす効果を検討し、神経細胞と衛星細胞において PLC・イノシトール三リン酸受容体を介さない細胞内カルシウム濃度上昇が生じることを明らかにした (Miura et al. *Bioimages* 2011)。また、この現象が外分泌腺にも外挿できないか検討した。涙腺腺房細胞では、神経細胞と同様に PLC・イノシトール三リン酸受容体を介さない細胞内カルシウム濃度上昇が生じることを明らかにした。さらに細胞外からの Ca^{2+} 流入機構についての検討で、capacitative calcium entry (CCE) と non-capacitative calcium entry (NCCE) が協調している可能性が示唆された (Oikawa et al. *HCB* 2013(in press))。さらに、神経損傷時に細胞外に放出される ATP が細胞に及ぼす影響を涙腺を用いて検討した。涙腺腺房細胞には ATP に対する受容体が P2X と P2Y の 2 種類のタイプ存在し、そのうち P2Y 受容体が細胞内 Ca^{2+} 増加に優位に働いていることを明らかにした (Kamada et al. *HCB* 2012)。

(6) 継続的有害痛覚刺激が後根感覚神経節(DRG)に及ぼす影響

ラット前肢手掌皮下に薄いホルマリン溶液を注射して3週間後に脊髄後根神経節細胞

(DRG)を採取し、細胞内カルシウム濃度変動を見たところ、有害刺激を与えた側の DRG では、脱分極後に細胞内カルシウム濃度の上昇・下降速度の遅延が生じることを明らかにした。この遅延は細胞外カルシウムを除去してもおきたことから、細胞外からの流入が継続したためというよりは、細胞内カルシウムの消去系の機能低下によるものと思われる(未発表)。

<優れた成果があがった点>

種々の生理活性物質や有害痛覚刺激が神経細胞や血管、及び涙腺に及ぼす効果を明らかにした(Miura et al. Bioimages 2011; Tamagawa et al. Acta Histochem Cytochem 2009; Tamagawa et al. Arch Histol Cytol 2013 (in press); Oikawa et al. HCB 2013(in press); Kamada et al. HCB 2012)。その反応機構は従来報告されていたものとは異なることを明らかにした。培養実験では得られない結果であり、多細胞からなり極性を持つ組織の重要性を再認識した。

<問題点>

脳血流動態の生理機能の研究は実行できたが、MRI 解析との照合が不十分であったことが残念である。また、継続的有害痛覚刺激が後根感覚神経節(DRG)に及ぼす影響を検討し、脱分極後に細胞内カルシウム濃度の上昇・下降速度の遅延が生じることを明らかにしたが、2011年3月の東日本大震災によって実験の保存データが消失した事が悔やまれる。

<研究期間終了後の展望>

神経損傷のセロミクス解析と機能温存・機能回復研究では、種々の生理活性物質の神経細胞や脳血管に及ぼす影響をさらに検討していきたい。また、種々の生理活性物質による神経細胞・脳血管の障害機構のさらなる解明をめざしたい。

2) 胎生期内分泌環境異常による微細神経損傷機構の解明

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

受精鶏卵-鶏胚-ヒヨコ系モデルを用いて薬剤性甲状腺機能低下における行動・MRI・病理変化を多角的に検討し、孵化遅延と刷り込み能低下、脳容積増加と MRI 拡散係数上昇、グリア増加と髄鞘化遅延が生じていることを初めて明らかにした(Haba G, et al. Psychopharmacology 2014; Nishigori H, et al. Psychopharmacology 2013)。

また、同様の実験系を用い、副腎皮質ホルモン受容体拮抗薬やバルプロ酸でも孵化遅延、刷り込み能低下が生じることを見出した(Yamate S, et al. J Obstet Gynaecol Res 2010)。

<優れた成果があがった点>

受精鶏卵-鶏胚-ヒヨコ系モデルと高磁場 MRI を用いて、胎内内分泌環境異常が脳発達に及ぼす影響を精査する実験系を確立することができた。

3) 神経損傷における脳機能回復に関する検討

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) 一酸化炭素(CO)による神経損傷・機能回復の無侵襲診断法の確立
- a) 一酸化炭素による生体損傷、すなわち一酸化炭素中毒(以下、CO中毒)は、心筋に対する損傷とならんで中枢神経損傷、特に大脳神経損傷を来とし、意識障害などの急性期症状に加えて、慢性期(4~5 週後)に遅発性中枢神経障害(delayed neuropsychiatry sequellae: DNS)が出現する症例もおり臨床的に問題となっている。CO中毒発症後亜急性期における大脳白質神経線維脱髄の程度を神経放射線学的に描出し早期診断と慢性期症状の予後予測が可能となるかを検討する目的とした。3T-MRI を用い拡散テンソルMRIによる fractional anisotropy (FA)値が大脳白質の脱髄を鋭敏に描出し定量評価できることを明らかにした。(Beppu T, et al. Neuroradiology 2010)
 - b) CO 中毒亜急性期の大脳白質における代謝を定量評価することが、神経症状の定量的指標となり、予後予測を可能とするかを検討した。3T-MRI による magnetic resonance spectroscopy (MRS)による大脳白質の代謝産物である choline と creatin を定量しその比を算出することによって、大脳白質障害の程度を鋭敏に定量評価し、予後予測にもなりうることを明らかにした(Beppu T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011)
 - c) CO 中毒の大脳白質のダメージが慢性期神経症状の原因の一つであることは判っているが、大脳白質の中でどこが最も障害を受けるのかが不明確となっていた。これを明らかにすることは、神経画像でCO中毒患者の脳ダメージを評価する際に重要な知見となる。CO中毒症例 30 例において、3T-MRI を用い全脳的に FA 値を測定しておき、voxel based analysis 法によって大脳白質内で最も障害の強い部位を検討した。結果、大脳白質内で両側半卵円中心部が最も脱髄と思われる脳障害が強く慢性期症状と関係があることが明確となった(Fujiwara S, Beppu T, et al. Neuroradiology 2012)。
 - d) CO中毒症例における両側大脳白質半卵円中心部の亜急性期測定 FA 値と同一症例の脳脊髄液中 myelin basic protein (MBP)濃度の関係を検討し、FA 値がCO中毒後の大脳白質脱髄の定量指標となり、その後の慢性期症状の予後予測となるかを検討した。半卵円中心部FA値とMBP濃度は負の相関があり、FA値がCO中毒後の大脳白質脱髄の定量指標となり、しかも慢性期神経症状の予後予測となることが明確であることを実証した(Beppu T, et al. J Neurol 2012)。
 - e) 上記1)~4)の研究目的、方法、結果、意義がはたして妥当なものであるか否か明確にするためにCO中毒大脳障害に対する神経放射線学的評価に関する過去の学術論文を詳細に検討し、我々の研究結果を照らし合わせレビューした。結果、我々の研究目的、方法、結果、意義が妥当なものであることが判り、学術誌にレビューとして報告した(Beppu T AJNR Am J Neuroradiol 2013 in press)
- (2) MRS による早産・低出生体重児の病態・予後評価指標の確立
- a) 極または超低出生体重児の早産児ビリルビン脳症は、急性期に古典的核黄疸の症状を呈し難く、特に高ビリルビン血症がより高度でない限り、乳児期早期の診断は難しい。正期産ビリルビン脳症は、MRI-T1 強調画像で急性期に淡蒼球の高信号域を認めるが、早産児の

急性期 MRI 検査は施行できないため、正期産児と同様の所見が得られるか報告はない。早産児ビリルビン脳症は新生児集中治療室(NICU)退院後1歳までの慢性期に、MRI-T2 強調画像で淡蒼球の高信号域を確認することで診断される。しかし、その所見は些細で容易に見逃されやすく、1歳以降は等信号となり正確な診断法の開発を必要としている。今回我々は早産児ビリルビン脳症と確定診断されている 3 歳児 2 例に対し、1.5T MRI/MRS/CSI(chemical shift imaging)を行い、通常の MRI T1, T2 強調画像、FLAIR 画像で病変の確認が困難な症例でも、MRS (核磁気共鳴分光法)で淡蒼球のみならず被殻全体のグルタミン酸/グルタミン代謝異常が存在する事をイメージング画像化することが可能であった。

- b) 早産・低出生体重児の予後評価において MRS の有用性は明らかではない。今回我々は脳代謝データを経時的に測定し、その基準値の設定を目的とした。2011 年 5 月～2011 年 10 月に院内出生し、同意が得られた早産・低出生体重児 21 例に修正 39～46 週(A期)、修正 47～60 週(B期)、修正 61～74 週(C期)修正、75～89 週(D期)、および修正 90～104 週(E期)に MRS 検査を行った。このうち、MRI に異常がなくC期の発達検査で DQ が 70 以上の 13 例を正常コントロールとした。装置は日立メディコ社 Echelon Vega 1.5 T を用い、測定は基底核と視床を含む軸位断で、繰り返し時間は 1,500msec、エコー時間は 35msec とし、LC モデル併用自動マルチボクセル MRS 法で行った。撮像時間は 4 分 3 秒である。得られたデータから、左右の前頭葉と基底核+視床の n-acetylaspartate (NAA)/creatine (Cr)、choline (Cho)/Cr、myoinositol (Ins)/Cr を求めた。正常コントロールの在胎期間は 29 ± 2 週、出生体重は $1,108 \pm 389$ g であった。月齢とともに左右の NAA/Cr の平均値は上昇し、Cho/Cr、Ins/Cr の平均値は減少した。
- c) この数値を早産・低出生体重児の基準値とし、MRI で異常のあった 4 例を対象として当院正常コントロールの NAA/Cr と比較検討した。頭部 MRI 異常の内訳は脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia: PVL)が 2 人、上衣下出血(subependymal haemorrhage: SEH)が 2 人であった。対象の在胎期間は 28 ± 1 週、出生体重は 807 ± 255 g であった。C期の DQ は 2 人が 70 未満、2 人は 70 以上であった。過去の報告によると新生児期の NAA/Cr はその後の発達の予測に有用でないとされている。我々の結果も同様で、A期の NAA/Cr には差がなかった。しかし、B期、C期において発達遅滞の 2 例は正常基準値に対し $-2SD$ 未満の値を示し、発達正常の 2 例は正常範囲であった。このことから、修正 3 か月以降の継時的な MRS による NAA/Cr は発達予後予測に役立つ可能性が示唆された。
- (3) 多発性硬化症患者に高磁場 MRI 磁化率強調画像(SWI)を撮像し、破壊された乏突起細胞から放出された鉄を貪食した小膠細胞による位相シフトを用いて脱髄病変の活動性を無侵襲に評価可能なことを明らかにした(Suzuki M, et al. MRMS 2011)。また、髄質静脈が脱髄巣を貫く所見によって腫瘍形成性病変を診断可能なことを明らかにした(Masu K, et al. Neurol Med Chir 2009)。また、プリオン病の早期診断に拡散強調画像や MRS が有効であることを明らかにした(Fujita K, et al. BMJ Open 2012; Fujita K, et al. J Neurol 2011)。

<優れた成果があがった点>

- (1) 遅発性中枢神経障害 (DNS) を呈する症例群は、急性症状のみで神経障害を呈さない症例群に比較して、FA 値は有意に低値であった。大脳白質の半卵円中心部における FA 値と脳脊髄液中 MBP 濃度は負の相関があった。MRS では、DNS 症例は有意に Choline が高値を示したが、NAA に有意差はなく、lactate の出現はなかった。これらの結果は、今まで DNS 発症の予測が不可能であったという問題を解決する突破口となりうると推測された。また、様々は神経症状を呈するCO中毒症例では、症例間で重症度を定量評価し比較することが困難であったが、我々の結果は、MRIによるFA値やMRSによる定量値によって異なる症状を持つ症例間で重症度を比較することができることが示唆された。
- (2) 早産・低出生体重児に発生する脳室周囲白質軟化症(PVL)やビリルビン脳症、知的障害、発達障害における大脳神経細胞の機能異常を明らかにすることは、これまでの MRI 画像解析技術では限界があった。MRS により脳内の生化学的評価が可能であるが、これまで MRS は早産児を研究対象とすることに長時間の鎮静を必要とする点で問題があったが、当院独自の自動化技術を用いた高精度 MRS では、全例に安全かつ短時間でCSIが撮像可能であった

<問題点>

- (1) 我々の行ったMRIによる定量評価は、CO中毒後 2 週目の亜急性期に施行した。これは、急性期では大脳白質の障害が進行性脱髄性変化であるため、急性期ではMRIで描出しうるだけの明かな病理学的変化がすでに起こっているのか否か不明であったことによる。今後、どのように急性期における微細な大脳白質進行性脱髄を神経画像によって描出するかが課題である。
- (2) 今回撮像された対象の症例数が少なく、現時点で不十分なため早産児 MRS の正常コントロールを含めた前方視的検討が必要である。

<研究期間終了後の展望>

- (1) 大脳白質半卵円中心部の神経線維は神経線維のみの一方向性の走行ではなく、神経線維は錯綜しながら走行し、しかも様々な生体内の細胞と絡み合った組織構造となっている。水分子拡散が正規分布するという前提のもとに計算されるFA値では、実際の生体半卵円中心の組織構築とその微細な病理学的変化を完全に測定することが困難と思われる。そこで我々は今後、diffusional kurtosis imaging (DKI)を用いて急性期CO中毒症例の大脳白質障害を定量評価することとしている。DKI は正規分布ではない水分子拡散を統計量的ズレ(逸脱)として画像化しており定量値評価可能である。今後はCO中毒急性期にDKIを用いて微細な大脳白質障害を評価し、より早期にCO中毒症例の予後予測が可能となると考えている。
- (2) ①NICU に入院した早産児における MRS による脳内生化学物質の発達的变化の基準値の作成、②3T MRS による早産児の GABA を含めた MRS 撮像、③早産児中枢神経後遺症(脳室周囲白質軟化症、ビリルビン脳症、知的障害、発達障害、てんかん)を残した児

の 3T および 7T MRS 撮像。④早産児の 3T および 7T MRS による脳内生化学物質の発達的变化の基準値作成を計画している。

<研究成果の副次的効果>

早産児に対する CSI 画像による診断技術の開発は新しい画像診断ツールとして普及が期待される。

4) 脳腫瘍における悪性度評価と術後機能温存に関する検討

<本研究の成果>

上記テーマに対して以下の研究を行った。

- (1) 悪性神経膠腫における腫瘍内血液量測定と病理組織構築の推測法の確立
 - a) CT を用いた灌流画像 (CT perfusion) による悪性神経膠腫内の血液灌流を描出、定量値化し悪性度と比較した。従来のCTPは単純に関心領域内の血液灌流を描出することから、腫瘍周囲の正常血管の血液灌流まで含んでしまうため、正確な腫瘍内灌流を評価できなかった。我々は vascular-pixel elimination (VPE) method を用いてCTPで描出される灌流画像から正常血管灌流を示す pixel を除去することによって、より正確な腫瘍内血液灌流を描出し、定量値(血流量、血液量、灌流通過速度)を計測できることを明らかにした。このVPE法を用いたCTPにより、より正確な術前悪性度診断が可能となった(Beppu T, et al. J Neurooncol 2011)。
 - b) 悪性神経膠腫は腫瘍が産生する新生血管によってかろうじて血流を保っているため、腫瘍内の場所によって高酸素と低酸素環境の両方が存在する。低酸素環境は放射線や化学療法の効果に悪影響を与えていることが判っており、最近では低酸素環境部ではより多くの腫瘍幹細胞が存在するとされている。新しく開発された低酸素細胞トレーサである 18F-FRP170 を用いて positron emission topography (PET) を悪性神経膠腫症例に対し撮像し、腫瘍内の低酸素環境領域を描出した。腫瘍摘出術中に FRP170 PET 画像でトレーサが高集積する部位と非高集積部位における腫瘍内酸素分圧を針型酸素電極で測定したところ、高集積部は非高集積部に比較し有意に酸素分圧が低値であり、集積の定量値である standardized uptake value (SUV) と酸素分圧は有意な負の相関を認めしめた。これらの結果は 18F-FRP170 PET の信頼性を証左する結果となった。次に高集積部と非高集積部の組織を採取し病理学的に検討した。高集積部では高細胞密度で低酸素細胞マーカーである hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α が強く細胞核に検出され、低酸素環境によって HIF-1 α が強く活性化されていることが示唆された。一方、非高集積部の組織は高細胞密度の個所や大きな壊死部の個所などバラエティーに富んでおり、高細胞密度であっても HIF-1 α は細胞質に検出される傾向があった。これらの結果、高集積部は紛れなく低酸素細胞の集積部位であり、非高集積部は比較的高酸素領域であるか、あるいは低酸素領域であっても細胞密度が低くトレーサが集積できない箇所であることが示唆された(Beppu T, et al. Mol Imag & Biol 2013 in press)。

(2) MR 灌流画像における脳腫瘍 rCBV 値と悪性度識別能の解析ソフトウェア間比較

MR 灌流画像による相対脳血液量(rCBV)は脳腫瘍の悪性度と高い相関があることが知られているが、解析ソフトウェア間差異については十分明らかとなっていない。そこで本研究では、MR 灌流画像における脳腫瘍の rCBV 値並びに悪性度識別能の解析ソフトウェア間差異について検証した。神経膠腫 35 例(WHO grade II 9 例、III 8 例、IV 18 例)を対象に 3T MRI 装置にて撮像した。脳腫瘍の rCBV 値は、5 種の解析ソフトウェア・11 種の解析アルゴリズムを使用して算出した。rCBV 値による悪性度識別能は ROC 解析を用いて比較検討した。その結果、MR 灌流画像の脳腫瘍 rCBV 値はソフトウェア・アルゴリズム間差異が大きいが、悪性度識別能については差異が認められなかった。よって、ソフトウェアごとに適切なカットオフ値を決定することにより、どのソフトウェアでも同等の精度で脳腫瘍の悪性度を推定可能と考えられた。本研究の成果は、今年度中に国際誌に投稿予定である。

<優れた成果があがった点>

- (1) 特に悪性神経膠腫内における 18F-FRP170 を用いて撮像された PET 画像が疑いなく低酸素細胞を鋭敏に検出していることを証明したことは意義が高い。また、高集積部位と非高集積部のそれぞれの病理学的組織構築の違いを明らかにしたことは価値がある。
- (2) MR 灌流画像の CBV 値を利用した解析では、ソフトウェアによって値が大きく異なることを利用者に対して注意喚起し、さらにソフトウェアの開発企業・開発者へ問題提起することができた。

<問題点>

- (1) 高集積部では非高集積部に比較して腫瘍幹細胞が多く含有されている可能性が高いが、18F-FRP170 高集積部、非高集積部のそれぞれから採取した腫瘍組織材料を用いて、腫瘍幹細胞の含有量を明らかにし比較してはいない。

<研究期間終了後の展望>

- (1) CD133 や nestin、musashi-1 などの幹細胞マーカーを検出させて、腫瘍幹細胞に関する高集積部と非高集積部の差異について検討する予定である。
- (2) 7T MRI の高分解能位相イメージングデータと微細な血管抽出が可能な画像処理技術を併用した脳腫瘍の低酸素イメージング手法の確立を目指す。

