

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H00860

研究課題名(和文) 機能性ナノ・マンガン造影剤開発による「マンガン染色-MRI病理解析法」の創成

研究課題名(英文) Manganese Staining-MRI Pathological Analysis

研究代表者

青木 伊知男 (Aoki, Ichio)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・機能分子計測グループ・上席研究員

研究者番号：10319519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 26,600,000円

研究成果の概要(和文)：分担者・宮島らが合成した超小粒径反応性MnOナノ粒子は、pH応答性を併せ持つ新たなMRI造影剤となった。ナノゲルによるMn錯体結合造影剤として、ゼラチンを基材に放射線架橋により極めて小粒径のナノ造影剤を開発し、良好な陽性造影効果および脳内に侵入しない安全性などが確認され論文発表を行った(Acta Biomater. 2021)。これは今後の臨床応用の可能性がある。超高解像MRI撮像法と病理組織との間の評価手法の開発として、マルチパラメトリックMRI法でマウス脳腫瘍モデルの撮像を進め、その病理像とMRIとの光学顕微鏡との比較解析を進めた。本研究により重要な技術基盤が形成された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIは磁気とFMラジオ波を使った診断装置で、検査に痛みや放射線被ばくが無いため、多くの病気の診断に用いられている。もしもMRIを使って細胞レベルの観察ができれば、病気の発症前や重症化する前に発見することができる。この研究では、マンガン造影剤の開発を通じて、MRIと使って病理解析を行うための技術開発を行った。実現には課題は多いが、本研究によって、MRIを使って病理診断を行う未来の医療の礎となる技術が開発され、多数の論文が報告された。

研究成果の概要(英文)：The ultra-small reactive MnO nanoparticles synthesized by Miyajima (Riken) have become a new MRI contrast agent with pH responsiveness. We also developed a nanogel-based contrast agent with extremely small particle size by radiation cross-linking using gelatin material (Acta Biomater. 2021). This has potential for clinical application in the future. To develop a method for evaluating the relationship between ultra-high-resolution MRI imaging and pathology, we have been tested a mouse glioma models using multiparametric MRI. An important technological resources were established through this grant and research.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：MRI マンガン 造影剤 病理診断 定量 ナノ粒子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、飛躍的な進歩を遂げた生体イメージングは、より微細な形態画像、神経活動や代謝などの機能画像、そして薬剤動態や薬効を検出する分子イメージングへと展開、前臨床での生物医学研究と臨床医学とを繋ぐ役割を増している。MRI は臨床に広く普及した重要な診断法であり、また前臨床では高磁場 MRI 装置は 50 μm を超える空間分解能を達成し、光学顕微鏡の空間分解能に近付きつつある。MRI の開発要素としては装置・撮像・解析技術に加えて、高分子技術や薬剤送達 (DDS) 技術を活用した造影剤開発が、腫瘍や神経科学分野に応用され活発に成果が報告されている。例えば、ナノ粒子によるキャリア (担体) は、高密度の造影剤を内包することで感度を向上させ、さらに蛍光や他の手法との複合化、薬剤内包により治療と診断を組み合わせたセラノスティクス等、多様な高機能化を可能とした。この研究領域の競争は国際的に激化の一途を辿り、米国 NIH を始め、Harvard 大医学部・Johns Hopkins 大、欧州では独 Max Planck (Tubingen)、仏 NeuroSpin 研究所など欧米のみならず、シンガポール SBIC、韓国サムソン医療センターなどアジア圏においても、研究環境と人材を整備し、多くの基礎および前臨床研究が発表されている。

MRI に関する社会的変化として臨床用ガドリニウム (Gd) MRI 造影剤の大半が近く特許切れを迎えるという側面がある。Gd 造影剤特許の多くを独 Bayer 社が保有しているが、今後、マクロ環型の造影剤が特許期限を向かえる事から、新たな次世代造影剤開発への扉が開かれる可能性がある。次世代型の MRI 造影剤とは金属錯体を土台としつつも、機能性を持つ分子構造を組合せ、生体環境に対する応答性や標的性、集積性など高い機能を持つものになると考えられる。そのため、低分子からナノ粒子に至る基盤技術を結集し、独創的な候補化合物を持続的に生み出す基盤が必要である。

2. 研究の目的

我々はマンガン (Mn) MRI 造影剤が細胞周期や生存性を反映する事を発見し、また Ca^{2+} チャネルを通過する特性を生かし、神経科学と腫瘍学の両面に貢献する多くの研究成果を示してきた。本研究の目的は Mn 造影剤の機能性を解明し適用疾患を拡大すると共に、ナノ技術に立脚する次世代 MRI 造影剤を開発し、疾患転帰の予測指標としての有用性を示す。まず、Mn 造影剤の適用を腫瘍から炎症性疾患に拡大、マイクロ MRI と顕微鏡とによる病巣内微小解析によりその集積因子を明らかにする。また、臨床応用を視野に生体適合性を持つ複数の反応性 Mn ナノデバイスを開発する。既に組織 pH に応答して Mn 造影剤を放出するナノミセル等の合成に成功しており、病巣環境に応答して造影剤を放出し、悪性度や薬効を予測する技術を開発、病態モデル動物において有用性を実証する。さらに神経変性疾患に広く生じる重金属や特定ペプチドの排出能低下に注目し、Mn 造影剤の動態が疾患転帰を予測する評価指標となり得ると考え、その方法論を開発する。

3. 研究の方法

次の5項目について代表者と各研究者が連携して取り組む。(1) Mn の機能性集積性因子の解明と神経変性疾患ドレナージ能低下評価への適用、(2) 低 pH 崩壊 MnCaP ナノミセル造影剤の開発と病態モデルへの適用、(3) 徐放型 Mn ナノゼラチンと Mn ナノゲル造影剤の開発と病態モデル適用、(4) 超小粒径反応性 MnO ナノ粒子の開発と病態モデルへの適用、および(5) 定量マイクロ MEMRI 法による排出能マップと疾患転帰の予測指標の開発。各研究項目の実施手法については、研究成果の項に併記する。

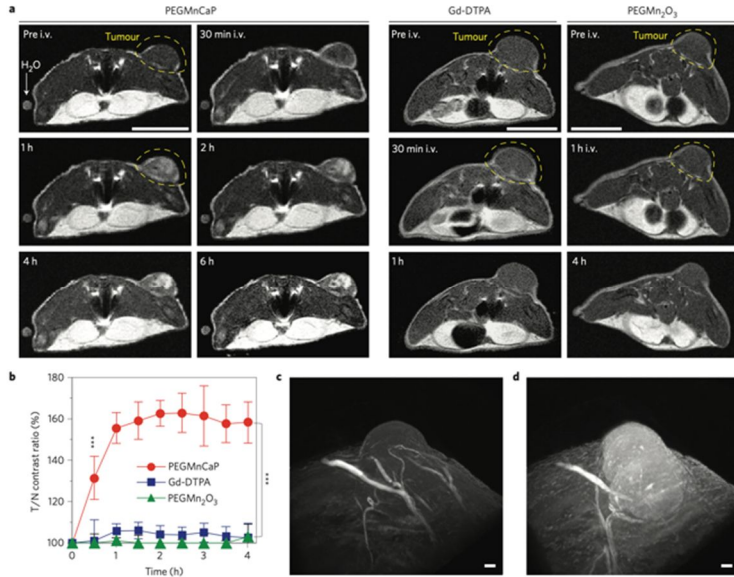
4. 研究成果

研究成果としては、別途報告したように多数の論文・特許・学会発表などの成果が出ている。本稿では、その中から代表的な成果を要約する。

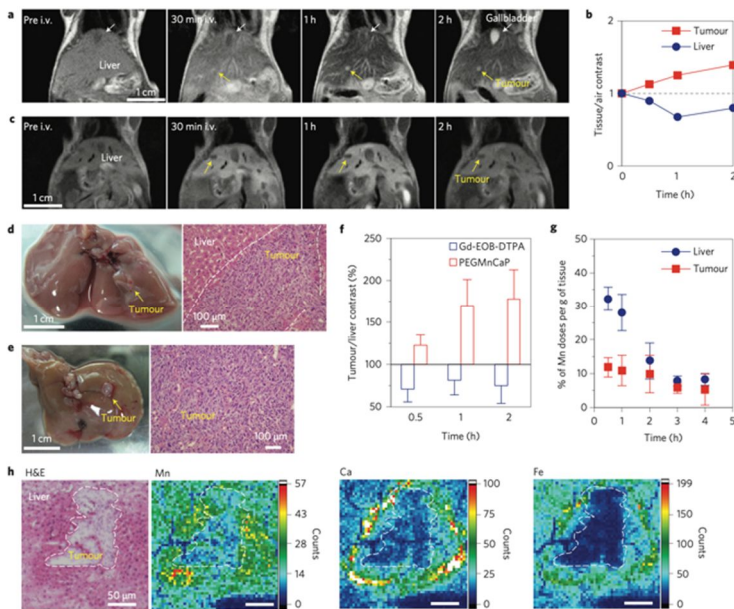
(1) Mn の機能性集積性因子の解明と神経変性疾患ドレナージ能低下評価への適用
Mn 造影剤の組織集積メカニズムに関しては、多くの議論があるが、イオン化状態での血中および組織中の半減期は極めて短く (1-3 分程度) 多くはすぐに組織中のタンパクや細胞膜などと結合する。また、 Mn^{2+} は Ca^{2+} チャネルから細胞内に入り、細胞内で一定時間保持されると考えられる。脳では、神経細胞の脱分極に応答して細胞内に入ることが知られており、その後、astroglia・microglia などに回収され、脳脊髄液を介して数週間かけて脳外に排出される。神経変性疾患では、この代謝速度が変化することが実験的に示唆されており、今後、さらなる解明が望まれる。

(2) 低 pH 崩壊 MnCaP ナノミセル造影剤の開発と病態モデルへの適用

リン酸カルシウムは、骨や歯の表面などに見られる生体材料であり、pH 低下に対して応答して崩壊する。リン酸カルシウム・ミセルを土台に、PEG 付加により血中滞留性を延長させ、さらに Mn 造影剤を担持したリン酸カルシウムマンガンミセル (MnCaP ミセル造影剤) を開発し、その有用性を証明すると共に適用拡大を行った (Nat Nanotechnol. 2016 Aug; 11(8):724-30.)。大腸がん (Colon-26) 皮下移植モデルに対して、臨床で使用される Gd 錯体造影剤では、ごく一部の領域が投与直後に一過的に信号が上昇するのに対して、pH 崩壊型の MnCaP ミセル造影剤では、腫瘍内の一部に極めて高い信号上昇を示した (150-160% の信号上昇)。この上昇は、ピモニダゾール染色の陽性領域と一致し、また乳酸濃度が高い領域とも一致した (MRSI による評価)。MnCaP ミセル造影剤の開発には、東京工業大学・西山伸宏教授らの支援を受けた。



さらに肝臓に転移した 1 mm 程度の微小腫瘍を、MnCaP ミセル投与後、明瞭な信号上昇として検出できた。正常の肝組織では、Mn の濃度上昇による T2 短縮効果により陰性化したため、肝腫瘍ではより高いコントラストが得られた。また、元素分析の結果、腫瘍に隣接した領域に Mn 元素および Ca 元素が観察され、これは腫瘍周辺で生じる pH 低下に反応して、Mn および Ca イオンが放出されたことが示唆された。



(3) 徐放型 Mn ナノゼラチンと Mn ナノゲル造影剤の開発と病態モデル適用

ナノゼラチンをプラットフォームとする Mn 造影剤を開発するために、まずナノゼラチンと Gd 錯体を用いた要素技術開発を行った。腫瘍内へのナノゼラチンの深達性を高め、また脳内などへの侵入を回避するため、放射線架橋技術を使って、粒子径 2 nm 前後の合成に成功した。

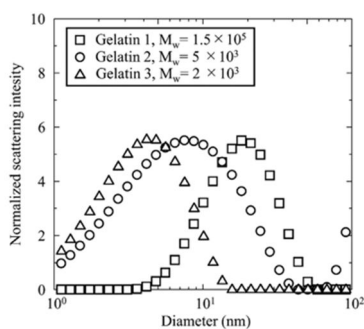
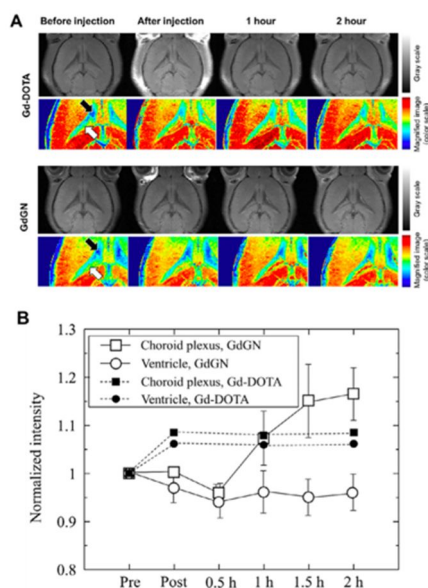
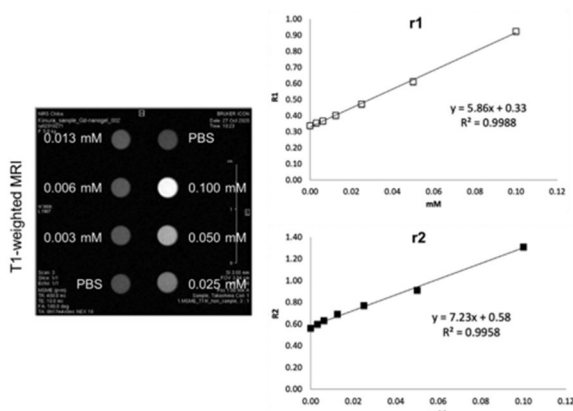


Fig. 2. Dynamic light scattering measurement of three types of gelatin with molecular weight of 1.5×10^5 (\square), 5.0×10^3 (\circ), and 2.0×10^3 (Δ) in water following γ -ray irradiation of 5 kGy at 25°C under aerated conditions.

本合成には、量研機構・田口光正上席研究員・木村敦上席研究員らの支援を受けた。その結果、Gd 錯体と同程度の緩和能を持ち、さらに脳内には侵入しない新規のナノゼラチン造影剤の開発に成功した (Acta Biomater. 2021 Apr 15;125:290-299)。現時点での開発では、Gd を使用しているため、毒性の点から細胞内で使用することができない。今後、このプラットフォームを改良し、Mn 造影剤を使用した細胞標識技術などに応用したい。



(4) 超小粒径反応性 MnO ナノ粒子の開発と病態モデルへの適用

理化学研究所・宮島らにより、超小粒径反応性 MnO ナノ粒子が開発された。この粒子も pH 反応性を持ち、陰性から陽性に転ずることが示されている。リガンド技術に改良を加えつつ、超小粒径粒子を安定かつ大量に調製できるよう改良を進めている。

(5) 定量マイクロ MEMRI 法による排出能マップと疾患転帰の予測指標の開発

定量的かつ多変数でマウスの脳領域を撮像する技術が開発され、定量精度の検証と向上を行った。送信高周波コイルをボリュームコイルから行い、受信側を多チャンネル化することで均一性が向上し、十分な定量精度が確保された。造影剤の排出の経時変化について、一定のデータが取得された。今後、このデータセットの解析を進めて、疾患の進行や転帰との関係性について、研究を進めたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okubo Kyohei, Takeda Ryuta, Murayama Shuhei, Umezawa Masakazu, Kamimura Masao, Osada Kensuke, Aoki Ichio, Soga Kohei	4. 巻 22
2. 論文標題 Size-controlled bimodal in vivo nanoprobes as near-infrared phosphors and positive contrast agents for magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 160 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2021.1887712	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Atsushi, Jo Jun-ichiro, Yoshida Fumiya, Hong Zhang, Tabata Yasuhiko, Sumiyoshi Akira, Taguchi Mitsumasa, Aoki Ichio	4. 巻 125
2. 論文標題 Ultra-small size gelatin nanogel as a blood brain barrier impermeable contrast agent for magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 290 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2021.02.016	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Setiawan Herlan, Yuba Eiji, Harada Atsushi, Aoki Ichio, Kono Kenji	4. 巻 2
2. 論文標題 Fabrication of gold nanohybrids modified with antibody and functional dendrimers for targeted photothermal theranostics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nano Select	6. 最初と最後の頁 779 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nano.202000218	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Arakawa Hiroshi, Yamada Hiroyuki, Arai Kazutaka, Kawanishi Takumi, Nitta Nobuhiro, Shibata Sayaka, Matsumoto Eiko, Yano Kentaro, Kato Yukio, Kumamoto Takuya, Aoki Ichio, Ogihara Takuo	4. 巻 586
2. 論文標題 Possible utility of peptide-transporter-targeting [19F]dipeptides for visualization of the biodistribution of cancers by nuclear magnetic resonance imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 119575 ~ 119575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119575	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi Yawara, Murayama Shuhei, Kanamoto Hirohito, Abe Koki, Miyagi Masayuki, Takahashi Kazuhisa, Ohtori Seiji, Aoki Ichio	4. 巻 2
2. 論文標題 Minimally invasive manganese enhanced magnetic resonance imaging for the sciatic nerve tract tracing used intra articularlly administrated dextran?manganese encapsulated nanogels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOR SPINE	6. 最初と最後の頁 e1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jsp2.1059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanimoto Yuji, Yamasaki Tomoteru, Nagoshi Narihito, Nishiyama Yuichiro, Nori Satoshi, Nishimura Soraya, Iida Tsuyoshi, Ozaki Masahiro, Tsuji Osahiko, Ji Bin, Aoki Ichio, Jinzaki Masahiro, Matsumoto Morio, Fujibayashi Yasuhisa, Zhang Ming Rong, Nakamura Masaya, Okano Hideyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 In vivo monitoring of remnant undifferentiated neural cells following human induced pluripotent stem cell derived neural stem/progenitor cells transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STEM CELLS Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 465 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.19-0150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Mizuki, Yamasaki Toshihide, Ueno Megumi, Shibata Sayaka, Ozawa Yoshikazu, Kamada Tadashi, Nakanishi Ikuo, Yamada Ken-ichi, Aoki Ichio, Matsumoto Ken-ichiro	4. 巻 143
2. 論文標題 Radiation-induced redox alteration in the mouse brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 412 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Hideki, Sato Tomomi, Ito Takumi, Yamamoto Junichi, Sakamoto Satoshi, Nitta Nobuhiro, Asatsuma-Okumura Tomoko, Shimizu Nobuyuki, Mizushima Ryota, Aoki Ichio, Imai Takeshi, Yamaguchi Yuki, Berk Arnold J., Handa Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Cereblon Control of Zebrafish Brain Size by Regulation of Neural Stem Cell Proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 95 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mimura Koki, Oga Tomofumi, Sasaki Tetsuya, Nakagaki Keiko, Sato Chika, Sumida Kayo, Hoshino Kohei, Saito Koichi, Miyawaki Izuru, Suhara Tetsuya, Aoki Ichio, Minamimoto Takafumi, Ichinohe Noritaka	4. 巻 195
2. 論文標題 Abnormal axon guidance signals and reduced interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 243 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2019.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 青木 伊知男	4. 巻 88
2. 論文標題 バイオメディカル・イメージング - 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 応用物理	6. 最初と最後の頁 204 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11470/oubutsu.88.3_204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 青木 伊知男	4. 巻 88
2. 論文標題 バイオメディカル・イメージング - 磁気共鳴画像法 (MRI)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 応用物理	6. 最初と最後の頁 124 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11470/oubutsu.88.2_124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Chika, Sawada Kazuhiko, Wright David, Higashi Tatsuya, Aoki Ichio	4. 巻 12
2. 論文標題 Isotropic 25-Micron 3D Neuroimaging Using ex vivo Microstructural Manganese-Enhanced MRI (MEMRI)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 110 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2018.00110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nitta Nobuhiro, Takakusagi Yoichi, Kokuryo Daisuke, Shibata Sayaka, Tomita Akihiro, Higashi Tatsuya, Aoki Ichio, Harada Masafumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Intratumoral evaluation of 3D microvasculature and nanoparticle distribution using a gadolinium-dendron modified nano-liposomal contrast agent with magnetic resonance micro-imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 1315 ~ 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nano.2018.03.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ogi Hiroshi, Nitta Nobuhiro, Tando So, Fujimori Akira, Aoki Ichio, Fushiki Shinji, Itoh Kyoko	4. 巻 371
2. 論文標題 Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Revealed Nerve Fiber Alterations in Aspm Mutated Microcephaly Model Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 325 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Katsutoshi, Nitta Nobuhiro, Aoki Ichio, Imai Takashi, Shimokawa Takashi	4. 巻 23;8(1):1458
2. 論文標題 Repeated photon and C-ion irradiations in vivo have different impact on alteration of tumor characteristics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19422-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luo Yuanjun, Fujita Hirofumi, Nedelescu Hermina, Biswas Mohammad Shahangir, Sato Chika, Ying Sarah, Takahashi Mayu, Akita Keiichi, Higashi Tatsuya, Aoki Ichio, Sugihara Izumi	4. 巻 222
2. 論文標題 Lobular homology in cerebellar hemispheres of humans, non-human primates and rodents: a structural, axonal tracing and molecular expression analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 2449 ~ 2472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-017-1436-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokuryo Daisuke, Aoki Ichio, Yuba Eiji, Kono Kenji, Aoshima Sadahito, Kershaw Jeff, Saga Tsuneo	4. 巻 185
2. 論文標題 Evaluation of a combination tumor treatment using thermo-triggered liposomal drug delivery and carbon ion irradiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Transl Res	6. 最初と最後の頁 24 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2017.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Kouichi, Wang Zuojun, Kokuryo Daisuke, Aoki Ichio, Yokoyama Masayuki	4. 巻 253
2. 論文標題 A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood?brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2017.03.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Overview for Manganese-enhanced MRI (MEMRI) and its Nanoparticle Applications
3. 学会等名 Member Initiated Symposium, 2020 ISMRM & SMRT Virtual Conference & Exhibition, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 生命科学を革新するナノおよび量子技術による磁気共鳴イメージング
3. 学会等名 第18回ナノテクノロジー総合シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 ナノ粒子を使ったMRI造影剤とがん治療との融合
3. 学会等名 第25回癌治療増感研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Takado, Yuhei Takuwa, Hiroyuki Takahashi, Manami Shimojo, Masafumi Urushihata, Takuya Nitta, Nobuhiro Shibata, Sayaka Near, Jamie Ono, Maiko Maeda, Jun Sahara, Naruhiko Tomita, Yutaka Aoki, Ichio Suhara, Tetsuya Higuchi, Makoto
2. 発表標題 Long-term sensory stimulation causes slow GABA rise after fast glutamate rise: E/I balance monitored by 1H-MRS in awake mice brain
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 27th Annual Meeting & Exhibition, 11-16 May 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Responsive and theranostic contrast agents for MRI, Invited session 1- Integrative studies of image and information processes for the bio/nano engineering and medicine
3. 学会等名 IEEE NANOMED 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Responsive and Theranostic Contrast Agents for MRI
3. 学会等名 4th international symposium on Molecular Imaging and Nanomedicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 高磁場MRイメージングによる痛みと機能評価
3. 学会等名 第10回日本線維筋痛症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Nano- and Functional-MRI Contrast Agents for Neuroscience
3. 学会等名 International Symposium on Global Neuroscience Cooperation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 量子制御MRイメージングの構築を目指して
3. 学会等名 第2回生物学・光源・物性研究者による量子生物学勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 Radiomicsを包括する概念としてのImageomics（イメージオミクス）：MRIを中心に
3. 学会等名 JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学分野 俯瞰ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Functional and Theranostic MRI Contrast Agents for Tumor Characterization
3. 学会等名 第76回日本癌学会 シンポジウム「バイオマテリアルによるがん研究の展開」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 磁気共鳴マイクロイメージングとナノ粒子機能性造影剤の進歩
3. 学会等名 第26回日本バイオイメージング学会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichio Aoki
2. 発表標題 Sensing and Theranostic Contrast Agents for MRI
3. 学会等名 GI-CoRE GSQ, GSB, & IGM JOINT SYMPOSIUM: Quantum, Informatics, Biology, & Medicine (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木伊知男
2. 発表標題 ナノDDSのMRIへの応用 ~ 最近の進歩と取り組み
3. 学会等名 第33回日本DDS学会、シンポジウム「診断・イメージングのためのDDS」(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 原田 慶恵、永井 健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 236
3. 書名 イメージングの選び方・使い方100+	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 常磁性、超常磁性または強磁性遷移金属元素を含む造影剤を内包したポリイオンコンプレックスミセル	発明者 片岡一則、安楽泰孝、青木伊知男	権利者 川崎市産業振興財団・量子科学技術研究開発機
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-38225	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 画像撮像装置、画像撮像方法、画像撮像プログラム、及び記憶媒体	発明者 八幡憲明、青木伊知男、横田秀夫	権利者 量子科学技術研究開発機構・理化学研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-236516	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 MRI造影剤、及びMRI造影剤の製造方法	発明者 田口光正、青木伊知男他	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-116241	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ナノ粒子、これを含む磁気共鳴イメージング用造影剤及びリガンド化合物	発明者 宮島大吾、青木伊知男他	権利者 理化学研究所・量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-126755	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	Cabral Horacio (Cabral Horacio) (10533911)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授 (12601)	
研究分担者	田畑 泰彦 (Tabata Yasuhiko) (50211371)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮島 大吾 (Miyajima Daigo) (60707826)	国立研究開発法人理化学研究所・創発物性科学研究センター・ユニットリーダー (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関