

機関番号：24303

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20390328

研究課題名（和文） 血管新生標的因子を用いた虚血および腫瘍の分子画像診断法の展開

研究課題名（英文） Molecular targeting imaging of angiogenesis using hepatocyte growth as a probe in ischemia and tumor models.

研究代表者

西村 恒彦 (NISHIMURA TSUNEHICO)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：70237733

研究成果の概要（和文）：【目的】肝細胞増殖因子（HGF）の特異的な受容体である、c-Metは、腫瘍や虚血性疾患の治療薬開発の重要な標的として注目されている。細胞表面のc-Metを画像化することにより、腫瘍では、悪性度診断や治療方針決定に、虚血性疾患では、治療薬の効果的な投与部位の決定に有益な情報となりうると考え、c-Metを標的とする分子イメージング剤の開発を目指した。【方法】プローブの基本構造は、HGFの α 鎖N末端側のヘパリン結合部位を含む配列の73aaのポリペプチド（HGF（11-83））であり、この ^{125}I および ^{123}I 標識体を評価に用いた。【結果/考察】標識プローブは、ヘパリン結合活性およびc-Met結合活性を保持していることが、ヘパリンカラム法およびc-Met発現癌細胞を用いたin vitro評価で確認された。c-Met発現癌細胞移植ゼノグラフトモデルにて標識プローブの腫瘍への高い集積が観察された。また、心筋虚血モデルでは、c-Metの発現が亢進しているとされる梗塞境界領域への集積が観察された。本プローブは、腫瘍および虚血性疾患のc-Metの発現を非侵襲的にイメージングできることから、臨床診断や治療的モニタリングに有用であり、c-Metを標的とする薬剤や治療法の開発促進に貢献できると思われる。

研究成果の概要（英文）：[Purpose]c-Met, the specific receptor for hepatocyte growth factor (HGF), has been attracting interest as an important target for the development of treatments for tumors and ischemic diseases. Since imaging c-Met at the cell surface may provide useful information for diagnosing the degree of malignancy and deciding on treatment policy in tumors, and in deciding on sites for effective administration of therapeutic agents in ischemic diseases, our aim in this study was to develop a molecular imaging agent that targeted c-Met.

The basic structure of the probe consists of the 73-amino-acid polypeptide (HGF[11-83]) sequence of the α -chain N-terminal of HGF, which contains the heparin binding site, and we used ^{125}I -labeled and ^{123}I -labeled polypeptides to evaluate the probe.

Retention of heparin-binding activity and c-Met-binding activity by the labeled probes was confirmed in vitro by using the heparin-column method and c-Met-expressing cancer cells. High accumulation of the labeled probes was observed in the xenograft model implanted with c-Met-expressing cancer cells, and accumulation was observed in the infarct boundary region, where c-Met expression is said to be increased, in the myocardial ischemia model.

Because this probe enables non-invasive imaging of c-Met expression in tumors and ischemic diseases, it seems that it will be useful for clinical diagnosis and monitoring treatment, and that it will be able to contribute to promoting the development of drugs and methods of treatment that target c-Met.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000

2010 年度	2, 800, 000	840, 000	3, 640, 000
年度			
年度			
総 計	14, 200, 000	4, 260, 000	18, 460, 000

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：分子イメージング、肝細胞増殖因子 (HGF)、血管新生、虚血、腫瘍

1. 研究開始当初の背景

現段階における虚血性心疾患や末梢血管疾患など虚血性疾患の治療戦略は薬物療法、カテーテルを用いた血管形成術やバイパス手術などほぼ確立されている。しかし糖尿病の併発により、これらの治療法の適応とならない重症虚血を有する、不応性虚血性疾患群の増加が問題となっている。

このような現状を受けて再生医療が近年注目され、世界的規模で血管新生、組織再生療法に関する研究が進められている。とりわけ幹細胞や血管新生関連因子 (VEGF、HGF など) を用いた血管新生療法が既に行われている。たとえば本邦でも血管新生関連因子である肝細胞増殖因子 (HGF) プラスミド筋注による閉塞性動脈硬化症における血管新生療法の臨床治験が行われ有用性が確立されつつある。

しかし、血管新生療法において従来から用いられている X 線や MRI 造影剤による血管造影などの画像診断では、微小血管の描出は乏しく、その効果判定は困難とされている。また放射性同位元素を用いた血流機能検査では、血管新生療法前後における下肢や心筋血流の変化はとらえられるが、どの時期にどの部位に血管新生療法を行い、かつ治療効果はどの程度あるのか判定するためには「血管新生標的分子画像」の創成が必要である。

一方、癌の画像診断に関して最近、FDG-PET を用いた早期検出や全身転移の検索が臨床的に普及しつつある。特に、FDG-PET で検出される致命的な癌転移について化学療法や放射線治療とともに、最近、腫瘍休眠療法が注目を浴びている。本治療法は、血管新生阻害剤を用いて癌細胞を休眠状態にするものであり、VEGF を標的にしたヒト化モノクローナル抗体製剤の Bevacizumab が欧米で承認され、本邦でも臨床治験中である。癌の画像診断においては、CT/MRI、FDG-PET などの最新画像診断装置を用いても腫瘍の悪性化の原因である血管新生を確認する方法はなく、血管新生阻害剤による治療効果判定の可能な血管新生標的分子画像の開発が望まれている。

2. 研究の目的

海外および本邦において重症下肢動脈閉塞性疾患や重症冠動脈疾患に対する血管成長因子 (VEGF) や幹細胞を用いた治療法は既に臨床応用が行われている。また HGF プラスミドを用いた治療法は、我が国を発信源とするものであり、VEGF のような浮腫形成などの副作用がなく、強力な血管新生効果を有し、大きな期待がよせられている。しかし、これらの治療効果の判定において現状ではエコー、CT/MRI、血流 SPECT にとどまることが多く、画像診断としての客観性や定量性に乏しい。

また、腫瘍においても FDG-PET の導入により早期検出や転移巣の検出は容易になったが、血管新生を画像化する技術は殆ど開発されていない。血管新生に関する標識トレーサとして、アンギオスタチンやインテグリンなどを用いた手法が開発されつつある。本研究で開発した HGF レセプター・イメージングが、インテグリンなど他のトレーサと異なるところは、本法は「Molecular Targeting Imaging」として近い将来盛んになると考えられる分子画像診断および分子標的治療法併用の潮流の先駆けをなすものである。

従来の CT/MR や SPECT/PET を用いた形態や機能代謝検出法は治療前後における変化を画像として捉えられるが、微小血管新生は捉えられない。また血管新生療法をどの時期に、どの部位に、どの程度、どの期間行っているのか判定することは不可能である。本研究における血管新生トレーサは HGF の部分ポリペプチドであってヘパリン結合領域を含むポリペプチドから成り、¹²⁵I で標識に成功している。本手法は、HGF の受容体である C-Met の発現部位を直接画像化する点において特色があり、微小血管を画像として評価できることになる。たとえば下肢閉塞性動脈疾患で HGF プラスミドによる遺伝子治療は既に臨床治験中であり、この HGF レセプター・イメージングを用いて本治療法の適応決定や治療効果の判定が行える。

3. 研究の方法

(1) ¹²⁵I-HGF (11-83) の合成

HGF の N 末端側のヘパリン結合部位を含む配列、11 番目から、放射性同位体を標識可能な

アミノ酸である 83 番目のヒスチジンまでの 73 アミノ酸よりなるポリペプチド HGF (11-83) を合成した。¹²⁵I 標識 HGF (11-83) は、18.5MBq/mL、¹²³I 標識 HGF (11-83) は、74MBq/mL に調製し実験に使用した。HGF(11-83)および ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) について、ヘパリンカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによるヘパリン結合活性の測定を行った。

(2) ①マウス腫瘍モデルオートラジオグラフィ

c-Met 発現、McA-RH7777 細胞の懸濁液 200 μ l (2.0×10^6 cells) を 6 週齢 BALB/c nu/nu (日本エスエルシー株式会社) の右後肢皮下に注入した。移植 9 日後 (腫瘍体積 478 mm^3) に ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) 370kBq/100 μ l を尾静脈より投与した。投与後 15 分後にイソフルラン吸入麻酔下で腹大静脈より全採血を行い安楽死した後、腫瘍と近傍筋肉を一緒に摘出し、OCT コンパウンド (サクラ精機) で包埋後、ドライアイス・ヘキサソールにて凍結し、クリオスタット (ライカ) にて、凍結組織切片を作製した。

凍結切片をイメージングプレート (富士フイルム株式会社) に 7 日間、密着させた後、バイオ・イメージングアナライザー-BAS-1800 (富士フイルム株式会社) にて ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) の集積像を得た。

さらに、連続する凍結組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色および免疫組織染色を行った。

②免疫組織化学染色

凍結組織切片を 4%パラホルムアルデヒド緩衝液で固定した後、一次抗体に抗 c-Met 抗体 (SP-260; ウサギポリクローナル抗体 Santa Cruz Biochemistry)、二次抗体にシンプルステイン MAX-PO (R) (ニチレイ) を用いて免疫組織化学染色を行った。

③¹²³I 標識 HGF (11-83) シンチグラフィ

McA-RH7777 細胞懸濁液 200 μ l (2.0×10^6 cells) を 6 週齢 F344/N rnu ラット (日本エスエルシー株式会社) の右大腿皮下に注入した。腫瘍容積を確認し実験に使用した。

移植 11 日後にイソフルラン吸入麻酔下で、¹²³I 標識 HGF (11-83) 37MBq を静脈より投与し、ガンマカメラ (PRISM2000 島津製作所) にて、投与後 5~65 分 (60 分間撮像)、135~155 分 (20 分間撮像)、18~19 時間 (60 分間撮像) の 3 ポイントで Planar 撮像を収集した。

全身 SPECT は、投与 70 分後に撮像した。腫瘍筋肉比は、ROI を腫瘍 (右) と反対側の筋肉 (左) に設け測定した。腫瘍の放射能分布率は、投与後 5~10 分の全身カウントを 100% ID とし、各時点での ROI のカウントから放射能分布率 (%ID) を算出した。18~19 時間の Planar 撮像終了後に組織 (筋肉及び腫瘍) を取り出して放射エネルギーを測定した。

(3) CD(SD)IGS ラット (10 週齢) にペントバルビタール Na を 35mg/k g で腹腔内に投与し、麻酔下で気管を切開し、人工呼吸器を装着させた。左胸部を開胸し、この状態を冠動脈結紮術前状態として、心電図を記録した。冠動脈とその周辺数mmの組織を含めて縫合糸で結紮した。心電図にて、STの上昇により虚血状態を確認し記録した。心電図測定後、閉胸し、気管および皮膚を縫合した。

心筋虚血モデル作製 3 日後にイソフルラン吸入麻酔下で血流イメージング剤 ^{99m}Tc-MIBI (製品名 カーディオライト注射液 富士フイルム RI ファーマ株式会社) を大腿静脈より 60MBq 投与した。^{99m}Tc-MIBI 投与 15 分後に ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) を大腿静脈より 740kBq 投与し、15 分後に腹大動脈より全採血を行い安楽死した後、心臓を摘出した。心臓を OCT コンパウンドで包埋後、ドライアイス・ヘキサソールにて凍結後、クリオスタットにて、凍結組織切片を作製した。実験当日に、イメージングプレートに 30 分間密着させた後、バイオ・イメージングアナライザー-BAS-1800 にて ^{99m}Tc-MIBI の集積像を得た。その後、7 日間放置して ^{99m}Tc が減衰するのを待った後、再度イメージングプレートに 30 分間密着させ、¹²⁵I 標識 HGF (11-83) の集積像を得た。

さらに、連続する凍結組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

①ラット心筋虚血モデルの虚血心筋内分布：組織分割法

Wistar ラット (8 週齢) にて、ペントバルビタール麻酔下で心筋虚血モデルを作製した。作製 3 日後に、イソフルラン吸入麻酔下で超音波診断装置 (AplioXG : 東芝メディカルシステムズ) にて、左心室前壁の壁運動の低下を確認後、^{99m}Tc-MIBI (90MBq) を左大腿静脈より投与した。投与 15 分後に ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) (740kBq) を右大腿静脈より投与した。その 15 分後に腹大動脈より全採血を行い安楽死した後、心臓を摘出し、ブロック状に 22 分割 (心基部 8 分割、中央部 8 分割、心先部 4 分割、右室 2 分割) した。分割した心筋の重量を測定後、実験当日に、心筋の ^{99m}Tc-MIBI の放射能をガンマカウンターで測定した (エネルギーウインドウ 115~171 keV)。その後 ^{99m}Tc の減衰を 7 日間以上待ち、同様に心筋の ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) の放射能をガンマカウンターで測定した (エネルギーウインドウ 自動)。それぞれの部位の ^{99m}Tc-MIBI と ¹²⁵I 標識 HGF (11-83) の放射能カウントと重量から、組織放射能濃度 (%ID/g) を算出した。

②ラット心筋虚血モデルの SPECT imaging

心筋虚血モデル作製 3 日後の Wistar ラット (8 週齢) に、イソフルラン吸入麻酔下で超音波診断装置にて、壁運動の低下を確認後、^{99m}Tc-MIBI を左大腿静脈より投与した

(90MBq)。投与15分後に¹²³I標識HGF(11-83)を右大腿静脈より投与した(78MBq)。投与15分後から、ガンマカメラにてPinhole-SPECT撮像を行った(撮像条件Pinholeコリメーター、マトリックスサイズ256×256、Mag1.0、エネルギーウインドウ^{99m}Tc:140keV 10%、¹²³I:159keV 10%、3°ごとに60sec像)。撮像終了後に心臓を摘出し、ex vivo Pinhole-SPECT撮像を行った(撮像条件は同じ)。これらの動物実験は、実験動物委員会の承認が得られてから実施した。

4. 研究成果

(1) 放射性標識HGF(11-83)プローブのc-Metに特異的な結合

in vitro および in vivo の評価に使用したHGF(11-83)の¹²⁵Iおよび¹²³I標識体は、HPLCでの分析で、放射化学的純度が90%以上であった。

(2) ①in vivo 腫瘍オートラジオグラフィ

McA-RH7777細胞を皮下移植したマウスの腫瘍モデルにて、腫瘍のc-Met発現を免疫組織化学染色法にて明らかにした(Fig. 3-a, b)。さらに、¹²⁵I標識HGF(11-83)のオートラジオグラフィにより、McA-RH7777腫瘍への集積が、近傍筋肉部位より高いことが確認された。腫瘍への集積は近傍筋肉比で4.6~8.6倍であった。

免疫組織化学染色及びオートラジオグラフィにより、腫瘍部位でc-Metの特異的な染色像と一致する¹²⁵I標識HGF(11-83)の集積が確認された。

以上の結果により、in vivo モデルにおいても¹²⁵I標識HGF(11-83)の集積が、c-Met特異的な集積であることが確認された。

②in vivo 腫瘍シンチグラフィ

McA-RH7777細胞を皮下移植したラットにて、腫瘍への¹²³I標識HGF(11-83)の集積がPlanar像及びSPECT像で観察された。Planar像から解析で求めた筋肉対腫瘍比は、投与後1時間から19時間まで、大きな変化はなく1.4~1.8倍であった。

また、投与後70分でのSPECT解析による筋肉対腫瘍比は、3.5倍と他の組織の影響が少ない分Planar画像よりも高い値となった。

さらに、19時間後の摘出組織を測定すると筋肉対腫瘍比は、6.5倍と腫瘍への集積が明らかになった。

腫瘍以外での高集積臓器は、肝臓、腸管、腎臓、膀胱、甲状腺であり、投与後から19時間後までほぼ変わらないことから、排泄経路としては、肝臓と腎臓であると思われた。

(3) ①放射性標識HGF(11-83)の心筋虚血モデルの心臓内分布

心筋虚血モデルにおける^{99m}Tc-MIBIと¹²⁵I標識HGF(11-83)の2核種オートラジオグラフィおよびヘマトキシリン・エオジン染色の結果

から、^{99m}Tc-MIBIの集積が低下している境界付近で正常心筋比1.4~2.3倍の¹²⁵I標識HGF(11-83)の集積が観察され、¹²⁵I標識HGF(11-83)の集積部位は、c-Metが過剰に発現しているとされる梗塞境界であることが確認された。また、心筋の血流が正常に保たれている部位や血流がない梗塞の中心部では、¹²⁵I標識HGF(11-83)の集積は低いことが明らかになった。

さらに、心筋をブロック状に22分割し、^{99m}Tc-MIBIと¹²⁵I標識HGF(11-83)の組織分布濃度の関係を検討した結果からも、^{99m}Tc-MIBIの集積と¹²⁵I標識HGF(11-83)の組織放射能濃度の関係は、^{99m}Tc-MIBIの組織放射能濃度が低下するにつれて¹²⁵I標識HGF(11-83)の組織放射能濃度は増加し、^{99m}Tc-MIBIの組織放射能濃度が正常部の80~90%まで低下した部位では、¹²⁵I標識HGF(11-83)の組織放射能濃度が正常心筋部比で1.4~1.8倍に増加した。一方、^{99m}Tc-MIBIの組織放射能濃度がほとんどない、すなわち血流がほとんどない部位(^{99m}Tc-MIBI<0.5%ID/g)では、¹²⁵I標識HGF(11-83)の組織放射能濃度も低下した。c-Metが過剰に発現しているとされる血流低下領域で¹²⁵I標識HGF(11-83)が集積することが確認された。

②心筋虚血モデルのSPECT imaging

超音波診断装置にて、左心室前壁の動きが低下していることが確認されたラット心筋虚血モデルに、^{99m}Tc-MIBIと¹²³I標識HGF(11-83)を投与し、Pinhole-SPECTにて、^{99m}Tc-MIBIによる心筋血流画像および¹²³I標識HGF(11-83)による画像を同時に撮像し、心臓内の分布を確認した。

¹²³I標識HGF(11-83)のin vivo および ex vivo のPinhole-SPECT像から、^{99m}Tc-MIBIの集積が低下している部位の境界周辺に集積が高いことが確認された。

Pinhole-SPECT像からもc-Metが発現しているとされる血流低下領域で¹²³I標識HGF(11-83)が高集積することが明らかにされた。

我々は、HGFのα鎖N末端のポリペプチドを基本骨格とする新しいc-Metの分子イメージングプローブHGF(11-83)を開発した。

癌において、c-Metはさまざまな経路を活性化することにより、細胞の遊走、浸潤、増殖、生存や形態形成に重要な働きをしているため、c-Metをターゲットとした治療薬が開発されている。臨床試験が進んでいるものとしては、c-Metへの特異性が高く副作用が少ないとされるARQ197やc-MetとVEGFの受容体(VEGFR2/KDR)のチロシンキナーゼを阻害するXL880等の薬剤がある。

将来的には、標識HGF(11-83)により、c-Metの発現の有無を分子イメージングにより明らかにすることで、c-Metをターゲットとし

た治療薬の選択や治療後のモニタリングに有用であると考えられる。

一方、虚血性心疾患 (ischemic heart disease) や末梢血管疾患 (peripheral arterial disease) などの虚血性疾患の治療は、治療戦略はほぼ確立されているが、既存の治療法を施行しても、再手術が必要になる症例や当初より適応にならない症例、治療を施行しても改善の得られない症例など不応性虚血性疾患群が問題になっている。

このような現状を受けて、近年、再生医療が注目され、世界的規模で基礎研究と応用研究が、試みられている。その中でも、c-Met を分子標的とした治療薬として、HGF 遺伝子を組み込んだプラスミドが開発され、末梢血管疾患および虚血性心疾患で臨床試験が行われている (末梢血管疾患は日本で申請中)。HGF プラスミドの虚血性疾患の臨床試験では、X 線や MRI による血管造影等の血流情報により虚血部位を判断し、その周辺筋肉に治療薬を投与しているが、標識 HGF (11-83) を用いれば、c-Met 発現部位を直接画像化できるため、最も治療効果が期待できる部位に治療薬を投与することが可能となると考えられる。

また、HGF プラスミド治療を行う患者においては、腫瘍があった場合、治療により産生される HGF により腫瘍を増悪させる心配がある。そのため、現在は、治療前に念入りに腫瘍を画像診断や腫瘍マーカーにより調査している。

標識 HGF (11-83) により、虚血性疾患の c-Met の発現の部位をイメージングすることと同時に、患者の全身イメージングを撮像することで、c-Met を発現している腫瘍の存在を明らかにすることも可能である。それは、HGF プラスミド治療前に腫瘍のある患者を選別できるため、安全性の面からも非常に有用である。

標識 HGF (11-83) は、薬物動態的な側面からも、血中濃度の低下が比較的早く、標的部位へ長時間保持されることから、心臓や腫瘍の画像も投与後早い時間から収集が可能であり、迅速な診断に適していると考えられる。さらに、HGF (11-83) は、先に報告のある全長 HGF を標識したプローブや抗 c-Met 抗体の欠点を克服した。すなわち、HGF の α 鎖 N 末端部である HGF (11-83) の配列は、HGF の細胞増殖活性を持たないことが知られており、癌の増殖や浸潤、転移等に作用しないため安全性が高いと考えられる。

今回、腫瘍モデルでは、ラット胆管癌由来の細胞株を移植していることや、心筋虚血モデルとしてラットを使用しているため、ヒト HGF 由来のポリペプチドである HGF (11-83) とラット c-Met との親和性については、ヒトの c-Met よりも落ちることが懸念されたが、HGF (11-83) プローブ及び c-Met のヒト、ラッ

トでの相同性は、HGF (11-83) で、90% (66/73)、c-Met で、94.0% と高いことからある程度の親和性が保持されていると考えられる。そのため、ラットの腫瘍モデルおよび虚血性心疾患モデルでも影響なくイメージングが撮像できたと考えられる。

標識 HGF (11-83) は、腫瘍および虚血性疾患の重要なターゲット分子である c-Met の発現を非侵襲的に画像化でき、腫瘍については、悪性度の臨床診断や分子治療薬の選択および治療のモニタリングで、虚血性疾患に関しては、c-Met を標的とする薬剤の治療部位の決定に有用であることを示した。

標識 HGF (11-83) による c-Met の分子イメージングが、虚血性疾患およびがんの治療薬や治療法の開発促進に貢献できるものと期待する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

① T. Nishimura, K. Nakajima, H. Kusuoka, A. Yamashina, S. Nishimura. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:319-328, 2008

② S. Matsuo, K. Nakajima, M. Horie, I. Nakae, T. Nishimura. J-ACCESS Investigators. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in Japanese population. *Circ J* 72:611-617, 2008

③ T. Yamagami, R. Yoshimatsu, T. Matsumoto, T. Nishimura. Prophylactic implantation of inferior vena cava filter during endovascular therapies for deep venous thrombosis of the lower extremity: is it necessary? *Acta Radiol* 49:391-397, 2008

④ K. Nakajima, T. Nishimura. Prognostic table for predicting major cardiac events based on J-ACCESS investigation. *Ann Nucl Med* 22:891-897, 2008

⑤ N. Hasebe, M. Moroi, M. Nishimura, K. Hara, H. Hase, A. Hashimoto, S. Kumita, K. Haze, M. Momose, Y. Nagai, T. Sugimoto, E. Kusano, T. Akiba, T. Nakata, T. Nishimura, N. Tamaki, K. Kikuchi. Prognostic study of cardiac events in Japanese high risk hemodialysis patients using I-BMIPP-SPECT: B-SAFE study design. *Ther Apher Dial* 12:526-530, 2008

⑥ T. Nakata, A. Hashimoto, T. Wakabayashi, H. Kusuoka, T. Nishimura. Prediction of new-onset refractory congestive heart failure using stress/rest gated perfusion SPECT imaging in patients with known or suspected coronary artery disease:

Sub-analysis of the J-ACCESS. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging 2:1393-1400, 2009

⑦ K. Nakajima, Y. Yamasaki, H. Kusuoka, T. Izumi, A. Kashiwagi, R. Kawamori, K. Shimamoto, N. Yamada, T. Nishimura. Cardiovascular events in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes: a 1-year interim report of a J-ACCESS 2 investigation using myocardial perfusion imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:2049-2057, 2009

⑧ T. Hatta, S. Nishimura, T. Nishimura. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1835-1841, 2009

⑨ M. Momose, K. Nakajima, T. Nishimura. Prognostic significance of stress myocardial gated SPECT among Japanese patients referred for coronary angiography: A study of data from the J-ACCESS database. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1329-1337, 2009

⑩ T. Yamagami, T. Matsumoto, R. Yoshimatsu, T. Nishimura. Dysfunction of a port-catheter system percutaneously implanted for hepatic arterial infusion chemotherapy due to a fibrin sheath. Clin J Gastroenterol 2:47-50, 2009

⑪ C. Okuyama, T. Kubota, S. Matsushima, Y. Ushijima, T. Nishimura. Intense FDG accumulation in idiopathic tumoral calcinosis. Clin Nucl Med 34:230-232, 2009

⑫ T. Yamagami, K. Kanda, C. Okuyama, T. Nishimura. Tc-99mMIBI scintigraphy in evaluating the effect of hepatocyte growth factor gene therapy for peripheral arteriosclerosis obliterans. Ann Nucl Med 23:205-208, 2009

⑬ K. Nishida, C. Okuyama, T. Kubota, S. Matsushima, M. Oda, K. Akazawa, T. Nishimura. Intramural metastasis of esophageal carcinoma to the reconstructed gastric tube detected by FDG PET/CT. Clin Nucl Med 34:523-525, 2009

⑭ C. Okuyama, T. Kubota, Y. Ushijima, S. Matsushima, T. Nishimura. FDG avid patchy bone marrow misinterpreted as melanoma metastases to bone in a case of aplastic anemia. Clin Nucl Med 34:927-930, 2009

⑮ T. Yamagami, O. Tanaka, R. Yoshimatsu, H. Miura, T. Nishimura. Venous thromboembolism after removal of retrievable inferior vena cava filters.

Cardiovasc Intervent Radiol 33:74-79, 2010

⑯ T. Yamagami, R. Yoshimatsu, T. Tanaka, K. Tsuji, H. Miura, O. Tanaka, T. Nishimura. Implantation of port-catheter system for hepatic arterial infusion chemotherapy with catheter tip fixation in a patient with celiac arterial obstruction. J Vasc Interv Radiol 21:409-411, 2010

⑰ J. Tazoe, C. Okuyama, T. Iehara, H. Hosoi, T. Nishimura. Unusual fatty metamorphosis observed in diffuse liver metastases of stage 4S neuroblastoma. Pediatr Radiol 40:777-780, 2010

⑱ Y. Usui, T. Chikamori, K. Nakajima, S. Hida, A. Yamashina, T. Nishimura; J-ACCESS Investigators. Prognostic value of post-ischemic stunning as assessed by gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a subanalysis of the J-ACCESS study. Circ J 74:1591-1599, 2010

⑲ T. Yamagami, R. Yoshimatsu, O. Tanaka, H. Miura, T. Nishimura. Endovascular thrombolysis using alteplase for non-chronic deep venous thrombosis. Cardiovasc Intervent Radiol 33:1223-1229, 2010

⑳ Y. Yamasaki, K. Nakajima, H. Kusuoka, T. Izumi, A. Kashiwagi, R. Kawamori, K. Shimamoto, N. Yamada, T. Nishimura. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type-2 diabetes: The J-ACCESS 2 investigation. Diabetic Care 33:2320-2326, 2010

〔図書〕 (計 1 件)

① 西村恒彦: 癌治療における放射線診療の役割 癌治療における放射線診療の展開—放射線治療・IVR・RI 内用療法— (西村恒彦、山崎秀哉、山上卓士、奥山智緒 編) pp.1-5、金芳堂 (京都)、2008 年 9 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村恒彦 (TSUNEHICO NISHIMURA)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 70237733

(2) 研究分担者

山上卓士 (YAMAGAMI TAKUJI)
京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号: 10257537
奥山智緒 (OKUYAMA CHIO)
京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号: 40347464