

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249003

研究課題名（和文） OMRIを用いた酸化ストレス疾患モデルにおけるレドックス動態の画像解析研究

研究課題名（英文） Imaging study of redox status in vivo in oxidative stress-associated disease model animals using OMRI.

研究代表者

内海 英雄 (UTSUMI HIDEO)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任教授

研究者番号：20101694

研究成果の概要（和文）：オーバーハウザーMRI(OMRI)は現在臨床で汎用されている磁気共鳴画像化装置(MRI)に動的核スピン偏極を組み合わせた新たな画像化法で、MRIと同等の優れた画像分解能を有し、電子スピン共鳴画像化法(ESRI)に比べ生きた動物において高分解能の生体レドックス画像を得ることができる。本研究ではOMRIを用いて、造影剤の体内動態や種々の酸化ストレス疾患モデル(抗がん剤誘発腎障害、ドパミン神経障害、潰瘍性大腸炎、精神疾患)のレドックス動態を可視化し、酸化ストレスと病態形成との関連を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Novel imaging technique Overhauser-MRI (OMRI) enables visualization of tissue redox status in animals based on dynamic nuclear polarization (DNP) with higher spatial resolution compared with electron spin resonance imaging (ESRI). In this study, we applied OMRI to various oxidative disease models such as dopaminergic neurotoxicity, indomethacin-induced gastric damage and schizophrenic disorder. As a noninvasive technique, combining OMRI imaging with redox probes to monitor tissue redox status may be useful in acquiring valuable information regarding organ function for preclinical and clinical studies of oxidative diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	19,400,000	5,820,000	25,220,000
2011年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2012年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
総計	37,700,000	11,310,000	49,010,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：薬学・生物物理・生体分子・可視化

## 1. 研究開始当初の背景

酸化ストレス疾患の成因・増悪因子に生体レドックス変動が大きく関わっていることが近年の研究で明らかになりつつある。例えば脳梗塞をはじめとする脳神経疾患、がん、心不全などでは活性酸素の生成などのレドックス変動が病態発現や増悪因子として密接に関係することが細胞生物学や動物モデル実験、疫学研究により指摘されている。しかし生体内で惹起されている活性酸素・活性窒素などのフリーラジカルが誘発するレドックス代謝変動について直接証拠を示す方

法がないためその実体は未だ不明な点が多い。従って、酸化ストレス疾患（レドックス疾患）の予防・治療・医薬品の開発にはレドックス制御異常を生物個体そのもので低・非侵襲に解析することが極めて重要である。そこで我々は本課題において生体レドックス分子イメージング法の開発と応用を行った。

## 2. 研究の目的

OMRIは現在臨床で活用されている核磁気共鳴画像化装置(MRI)に動的核スピン偏極(DNP)を組み合わせた新たな画像化法で、

MRI と同等の優れた画像分解能を有する。OMRI を用いることで生きた動物において高分解能の生体レドックス画像を得ることができる。またレドックス応答プローブ（ニトロキシルラジカル）を目的に応じて選択することで、例えば膜内外のレドックス状態を分けて解析することも可能である。

本研究では、下記の通り、OMRI を用いて造影剤（ニトロキシルラジカル）の体内動態や様々な酸化ストレス疾患のレドックス動態を解析することを目的とした。

① ホールボディーイメージングによる造影剤体内動態の可視化：造影剤の体内動態はレドックス動態解析など造影剤を用いた種々の画像解析に重要な知見を与える。そこで、様々な臓器におけるニトロキシルプローブのファーマコキネティクス（PK）の同時可視化を目的とした。

② 多くの疾患原因・進展には、フリーラジカルが関与する。反応性に富むフリーラジカル測定には、無侵襲的な評価が必要不可欠であることから、OMRI を用い、疾患モデル動物でレドックス変動の視覚化を試みた。本研究では、ドパミン神経障害（メタンフェタミン、6-hydroxydopamine (6-OHDA))、胃潰瘍および潰瘍性大腸炎モデル動物を作成し、そのレドックス変動を検討した。

③ 精神疾患モデルにおけるレドックス解析：銅キレート剤 cuprizone 投与マウスは連日投与により統合失調症に類似した表現形を示すため、統合失調症モデルの一つとされている。そこで本研究では、本モデルマウスを用いて、脳内酸化ストレス動態の変化とその抗精神病薬の影響を調べた。

### 3. 研究の方法

① ホールボディーイメージング：マウスをイソフルランで麻酔後、ホールボディー用検出器内に設置し Carboxy-PROXYL を尾静脈内投与した後、OMRI を用いて経時的に撮像した。OMRI 撮像後、MRI にて組織像を得た。

② メタンフェタミン投与モデル：Wistar ラット（雄性、5 週齢）にメタンフェタミン（1 or 5 mg/kg）を腹腔内投与し、神経活動に基づくエネルギー消費の評価、ミトコンドリア機能の評価、OMRI 計測を行った。また、メタンフェタミン（5 mg/kg/day）を 14 日間腹腔内投与した後、脳を摘出し、線条体および皮質部位における脂質過酸化物を評価した。

③ 6-OHDA 投与モデル：SD ラット（雄性、8 週齢）の右脳線条体 4 箇所をそれぞれ 7  $\mu$ g 局所投与することで作成し、手術から 6 週間後各実験に供した。行動学的評価は、メタンフェタミンを腹腔内投与後（3 mg/kg）、誘発される旋回行動を観察することで行った。摘出した脳を 10% 過塩素酸を用いてホモジナイズし、サンプル中のドパミン

及びドパミン代謝物濃度を HPLC-ECD を用いて測定した。

④ 関節炎ラットにおけるインドメタシン惹起胃潰瘍モデルの作成：DA ラット（雄性、5 週齢）の足蹠にアジュバントを皮下投与し、関節炎（AA）を惹起した。アジュバント投与後 14 日目に、インドメタシン（IND；20 mg/kg）を経口投与し胃潰瘍を作成した。IND 経口投与 4 時間後、ニトロキシルラジカル 2 mM を経口投与し、OMRI 測定を行った。ニトロキシルラジカルには、TEMPOL、あるいは新たに合成した TEMPOL の 4 位置換体（化合物 1）、TEMPOL の 2,6 位置換体（化合物 2）を用い、得られた OMRI 画像から画像輝度減衰速度を算出した。また、IND 経口投与の 5 分前にニトロキシルラジカルを経口投与し、4 時間後の胃潰瘍面積、胃粘膜中脂質過酸化物量、PGE2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  および CINC/gro を測定した。

⑤ 潰瘍性大腸炎モデル動物：潰瘍性大腸炎の動物モデルとして汎用されているデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）惹起大腸炎マウスを用いた。DSS 惹起大腸炎は ICR マウス（雄性、5-6 週齢）に 5% DSS を 7 日間自由飲水させることで作成した。24 時間絶食した DSS 大腸炎マウスに、Carboxy-PROXYL（2.0 mM, 500  $\mu$ l）を注腸し、2.5 分毎に ESR パルス照射有り及び照射無しの画像を交互に取得した。また、NO 阻害剤実験について、iNOS 阻害剤アミノグアニジンおよび非特異的 NOS 阻害剤 L-NAME は DSS 飲水開始時より 1 日 2 回経口投与し、NO 捕捉剤 carboxy-PTIO は 4 日目より 1 日 2 回直腸内投与した。

### 4. 研究成果

① Carboxy-PROXYL を投与したマウスをホールボディー用検出器にて OMRI イメージングした結果、ニトロキシルプローブのマウス脳～下腹部における全体分布像を得ることができた。同一マウスを MRI にて撮像し、OMRI 画像と MRI 画像にて位置を重畳することで、各臓器におけるニトロキシルプローブの代謝情報を非侵襲的に得た。

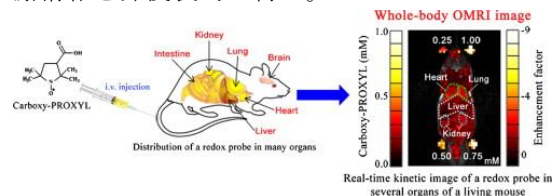


図 1 OMRI によるニトロキシルプローブの全身画像

② メタンフェタミン投与ラットにおける酸化ストレス機構の解析  
メタンフェタミン投与により、用量依存的な自発運動量の亢進、および線条体における細胞外ドパミン濃度が増加した。神経活動亢進

時における脳内 ATP 濃度は、メタンフェタミン投与 30 分後に有意に低下した。また、代謝物である ADP および AMP 濃度は増加した。神経活動に基づくエネルギー消費を代償するために、ATP 合成系が亢進しているか否かについて検討した。解糖系の最終代謝物である乳酸は、メタンフェタミン投与 15 分後から有意に上昇した。生体内酸素の 90% は、ATP 合成時にミトコンドリアの電子伝達系で消費される。そこで、脳内酸素分圧をミトコンドリア機能の指標として評価した。その結果、メタンフェタミン投与後の線条体および皮質内において、酸素分圧が低下することが明らかとなった。次に、脳内のミトコンドリア機能を可視化するために、OMRI を用いた画像解析を行った。その結果、メタンフェタミン投与ラットの脳部位では、methoxycarbonyl-PROXYL の反応速度定数が増加していること、またドパミン合成酵素阻害剤の処置により正常レベルになることが明らかとなった。メタンフェタミンを連続的に投与し、酸化ストレスおよび電子伝達系酵素活性への影響を検討したところ、メタンフェタミンの 2 週間連続投与により線条体、皮質において脂質過酸化物が増加した。また、電子伝達系酵素活性は、線条体において complex II、IV が、皮質部位においては complex IV 活性が有意に低下していた。以上の結果は、「神経活動の亢進→エネルギー消費→代償的 ATP 合成によるミトコンドリア電子伝達系亢進」という一連の反応を繰り返すことで、電子伝達系酵素活性の低下や酸化ストレスの亢進が誘発されることを示唆している。

### ③ 6-OHDA 投与ラットにおけるミトコンドリア機能解析

6-OHDA は、再取り込み輸送体によって神経細胞に取り込まれドパミン神経を変性させる。本実験においても、ドパミンおよび DOPAC 等の代謝物濃度の有意な低下が認められた。また、ドパミン神経作動薬であるメタンフェタミン投与により、旋回行動が観察された。6-OHDA 投与モデルにおけるミトコンドリア機能を、OMRI を用いて評価したところ、対照側と比較し 6-OHDA 投与側では methoxycarbonyl-PROXYL の反応速度定数が低下していることが明らかとなった。

### ④ インドメタシン惹起胃潰瘍モデルでの酸化ストレス疾患の解析

ニトロキシラジカル投与時の胃腔内 OMRI 画像から減衰速度を算出した。その結果、AA+IND 群でのみ、いずれのニトロキシラジカルでも減衰速度が亢進した。さらにこれらニトロキシラジカルはいずれも胃潰瘍を有意に抑制した。一方で、ニトロキシラジカル投与後の病態関連物質の変動を解析した。その結果、いずれのニトロキシラジ

カルも PGE<sub>2</sub> および TNF- $\alpha$  産生に対しては影響を与えなかった。しかし、TEMPO は過酸化脂質量と IL-1 $\beta$  に、化合物 1 は過酸化脂質量、IL-1 $\beta$  および CINC/gro に対し抑制効果を示した。化合物 3 は、いずれにも影響しなかった。以上の結果より、OMRI 測定を行うことで、AA+IND 群でのみ画像輝度の減衰速度が亢進し、また胃潰瘍抑制効果を示したことから、関節炎ラットのインドメタシン惹起胃潰瘍モデルの生体内でレドックス変動が生じており、疾患に密接に関与していることが示唆された。

### ⑤ 潰瘍性大腸炎モデル動物における活性酸素と NO の関連性の解析

DSS により大腸粘膜内 NO 産生増加が誘発される 4 日目より NO 捕捉剤 carboxy-PTIO を 1 日 2 回皮下投与したところ、7 日目における大腸炎の症状が顕著に軽減された。そこで、OMRI で画像解析したところ、carboxy-PTIO 処置により DSS 誘発活性酸素産生を抑制することがわかった。また、*in vivo* ESR 計測でも同様に、carboxy-PTIO 処置により DSS 誘発活性酸素産生を抑制した。さらに、DSS により誘発された体重減少や大腸長短縮は iNOS 阻害剤 AG や NO 捕捉剤 carboxy-PTIO により有意に抑制され、非特異的 NOS 阻害剤 L-NAME により増悪傾向を示した。大腸粘膜 NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> は DSS 7 日目の結腸下部と直腸で顕著に増加し、結腸上部では変化しなかった。DSS による MPO 活性や接着分子 ICAM-1、P-セレクチンの発現増加は、AG や carboxy-PTIO により大腸全部位で有意に抑制されたのに対し、L-NAME によりさらに有意に増大した。DSS による大腸組織 TNF- $\alpha$  増加は、AG や carboxy-PTIO により抑制されたが、L-NAME では変動しなかった。以上より、DSS 飲水により iNOS 発現増強を介して過剰に産生した NO が TNF- $\alpha$  や接着分子の発現増強、活性酸素の亢進を引き起こし、大腸炎を増悪させることが明らかとなった。

⑥ OMRI を用いた解析により、Cuprizone 投与 1 週間後から脳内酸化ストレス動態の変化を有意に認めており、特定の抗精神病薬（論文投稿前のため未公開）を同時投与することにより、その影響を抑制することを明らかにした。本結果は、統合失調症の症状形成に酸化ストレスが寄与しており、酸化ストレスの制御が治療的に働くことを示唆しており、今後、さらに解析を深めることで統合失調症の病態治療機序の解明が望まれる。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 48 件）  
すべて査読有り。

1. Benial AM, Dhas MK, Ichikawa K, Yamada

- KI, Hyodo F, Jawahar A, Utsumi H. Permeability Studies of Redox-Sensitive Nitroxyl Spin Probes Through Lipid Membranes Using an L-Band ESR Spectrometer. *Appl Magn Reson*; 44(4): 439-47, 2013. doi:10.1007/s00723-012-0383-0
2. Kato TA, Kanba S. Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Front Hum Neurosci*; 7, 13, 2013. doi: 10.3389/fnhum.2013.00013.
  3. Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H, Kanba S. Neurotransmitters, Psychotropic Drugs and Microglia: Clinical Implications for Psychiatry. *Curr Med Chem*; 20 (3):331-44, 2013. <http://www.eurekaselect.com/106225/article>
  4. Doura T, Hata R, Nonaka H, Ichikawa K, Sando S. Design of a <sup>13</sup>C Magnetic Resonance Probe Using a Deuterated Methoxy Group as a Long-Lived Hyperpolarization Unit. *Angewandte Chemie* 51(40):10114-7, 2012. doi: 10.1002/anie.201202885.
  5. Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S. Minocycline modulates human social decision-making: possible impact of microglia on personality-oriented social behaviors. *PLoS One*; 7(7):e40461, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0040461.
  6. Watabe M\*, Kato TA \*, Monji A, Horikawa H, Kanba S. [\* These authors equally contributed to this work.]; Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? *Psychopharmacology*; 220(3):551-7, 2012. doi: 10.1007/s00213-011-2509-8.
  7. Kosem N, Ichikawa K, Utsumi H, Moongkarndi P. In vivo toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *J Nat Med*; 67(2):255-63, 2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.026.
  8. Kosem N, Naganuma T, Ichikawa K, Phumala Morales N, Yasukawa K, Hyodo F, Yamada K, Utsumi H. Whole-body kinetic image of a redox probe in mice using Overhauser-enhanced MRI. *Free Radic Biol Med*; 53(2):328-36, 2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.026.
  9. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*; 30(1):97-106, 2012. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e1df4.
  10. Shinohara K, Hirooka Y, Ogawa K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Combination therapy of olmesartan and azelnidipine inhibits sympathetic activity associated with reducing oxidative stress in the brain of hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*; 34(6):456-62, 2012. doi: 10.3109/10641963.2012.666603.
  11. Yasukawa K, Tokuda H, Tun X, Utsumi H, Yamada K. The detrimental effect of nitric oxide on tissue is associated with inflammatory events in the vascular endothelium and neutrophils in mice with dextran sodium sulfate-induced colitis. *Free Radic Res*; 46:1427-36, 2012. doi: 10.3109/10715762.2012.732698.
  12. Deguchi H, Yasukawa K, Yamasaki T, Mito F, Kinoshita Y, Naganuma T, Sato S, Yamato M, Ichikawa K, Sakai K, Utsumi H, Yamada K. Nitroxides prevent exacerbation of indomethacin-induced gastric damage in adjuvant arthritis rats. *Free Radic Biol Med*. 51(9):1799-805, 2011. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.010.
  13. Yamato M, Shiba T, Naganuma T, Ichikawa K, Utsumi H, Yamada K. Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging characterization of mitochondria functional changes in the 6-hydroxydopamine rat model. *Neurochem Int*; 59(6):804-11, 2011. doi: 10.1016/j.neuint.2011.08.010.
  14. Shiba T, Yamato M, Kudo W, Watanabe T, Utsumi H, Yamada K. In vivo imaging of mitochondrial function in methamphetamine-treated rats. *Neuroimage*; 57(3):866-72, 2011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.041.
  15. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem*; (7):565-74, 2011. <http://www.eurekaselect.com/88180/article>
  16. Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S. Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res*; 129(2-3):172-82, 2011. doi: 10.1016/j.schres.2011.03.019.
  17. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 300:R818-R826, 2011. doi: 10.1152/ajpregu.00426.2010.
  18. Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S.

- Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *The Lancet*; 378:1070, 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61475-X.
19. Mito F, Yamasaki T, Ito Y, Yamato M, Mino H, Sadasue H, Shirahama C, Sakai K, Utsumi H, Yamada K. Monitoring the aggregation processes of amyloid- $\beta$  using a spin-labeled, fluorescent nitroxyl radical. *Chem Commun (Camb)*; 7:47(17):5070-2, 2011. doi: 10.1039/c0cc05764a.
  20. Yamasaki T, Mito F, Ito Y, Pandian S, Kinoshita Y, Nakano K, Murugesan R, Sakai K, Utsumi H, Yamada K, Structure-Reactivity Relationship of Piperidine Nitroxide: Electrochemical, ESR and Computational Studies. *J Org Chem*; 76:435-40, 2011. doi: 10.1021/jo101961m.
  21. Miura D, Fujimura Y, Yamato M, Hyodo F, Utsumi H, Tachibana H, Wariishi H. Ultrahighly sensitive in situ metabolomic imaging for visualizing spatiotemporal metabolic behaviors. *Anal Chem*; 82(23):9789-96, 2010. doi: 10.1021/ac101998z.
  22. Kinoshita Y, Yamada K, Yamasaki T, Mito F, Yamato M, Kosem N, Deguchi H, Shirahama C, Ito Y, Kitagawa K, Okukado N, Sakai K, Utsumi H. In vivo evaluation of noble nitroxyl radicals with reduction stability. *Free Radic Biol Med*; 49(11):1703-9, 2010. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.027.
  23. Benial AM, Utsumi H, Ichikawa K, Murugesan R, Yamada K, Kinoshita Y, Naganuma T, Kato M. Dynamic nuclear polarization studies of redox-sensitive nitroxyl spin probes in liposomal solution. *J Magn Reson.*; 204(1):131-8, 2010. doi: 10.1016/j.jmr.2010.02.016
  24. Kato TA, Tateno M, Nakano W, Balhara YP, Teo AR, Fujisawa D, Sasaki R, Ishida T, Kanba S. Impact of biopsychosocial factors on psychiatric training in Japan and overseas: Are psychiatrists oriented to mind, brain, or sociocultural issues? *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 64(5):520-30, 2010. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02133.x.
  25. Kato TA, Suzuki Y, Sato R, Fujisawa D, Uehara K, Hashimoto N, Sawayama Y, Hayashi J, Kanba S, Otsuka K. Development of two-hour suicide intervention program among medical residents: First pilot trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 64(5):531-40, 2010. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02114.x.
  26. Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Ohkuri T, Gotoh L, Yonaha M, Ueda T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of SSRIs on IFN- $\gamma$  induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 34:1306-16, 2010. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.015.
  27. Yamato M, Kudo W, Shiba T, Yamada K, Watanabe T, Utsumi H. Determination of reactive oxygen species associated with the degeneration of dopaminergic neurons during dopamine metabolism. *Free Radic Res.*; 44(3):249-57, 2010. doi: 10.3109/10715760903456084.
  28. Kawai S, Matsumoto K, Utsumi H. An EPR method for estimating activity of antioxidants in mouse skin using an anthralin-derived radical model. *Free Radic Res.*; 44(3):267-74, 2010. doi: 10.3109/10715760903456100.
- [学会発表] (計 49 件)
1. 兵藤文紀 磁気共鳴イメージング法を用いたレドックス疾患の抗酸化物質の評価. 第 51 回電子スピンサイエンス学会年会、2012.11.3. 札幌市 (招待講演)
  2. Kato TA, Seki Y, Monji A, Mizoguchi Y, Horikawa H, Sato-Kasai M, Hayakawa H, Yamauchi Y, Yoshiga D, Kanba S. Minocycline and aripiprazole inhibit oligodendrocyte damage from interferon- $\gamma$ -stimulated microglia in a co-culture model. The 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2012.10.16, New Orleans, USA
  3. Ichikawa K. Imaging in vivo oxidative diseases using OMRI. Asia-Pacific EPR/ESR Symposium. 2012.10.13, Beijing, China. (Invited Lecture)
  4. Utsumi H. Challenge for biomedical innovation by Redox Navigation at Kyushu University. The 10<sup>th</sup> International Symposium for Future Drug Discovery & Medical care. Hokkaido University. 2012.10.3, Sapporo (Invited Lecture)
  5. Ichikawa K. Development of Overhauser enhanced MRI for imaging in vivo Physiological function. The 10<sup>th</sup> International Symposium for Future Drug Discovery & Medical care. Hokkaido University. 2012.10.2-3, Sapporo (Invited Lecture)
  6. Ichikawa K. Imaging in vivo oxidative diseases using OMRI. Conference of Zavoisky Award in Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. 2012.9.26, Kazan, Russia. (Invited Lecture)
  7. 市川和洋 磁気共鳴法による生理機能イメージング法の開発. 蛋白研セミナー「磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開」2012.7.31, 大阪大学蛋白質研究所、吹田市 (招待講演)
  8. Ichikawa K. Redox Molecular Imaging of Mouse Inflammation Model. The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Electron Spin Science, 2012.7.23, Matsushima
  9. 内海英雄 Overhauser-MRI を用いた生体レドックス・薬物動態のイメージング、

- よこはま NMR 構造生物学研究会 第 45 回ワークショップ「イメージングと創薬」2012.7.11, 横浜市 (招待講演)
10. 兵藤文紀 酸化ストレス疾患解明のための生体レドックスイメージング法の開発. 第 51 回 日本生体医工学大会. 2012.5.11. 福岡市 (招待講演)
  11. 内海英雄 生体レドックスの分子イメージングと病態解析. 日本薬学会第 132 年会, 2012.3.30. 札幌市
  12. Utsumi H. Novel Imaging OMRI for in vivo Redox. Oxidative stress in congenital and acquired hemolytic anemia. 2012.3.23, Thailand. (Invited Lecture)
  13. 兵藤文紀. 磁気共鳴法を用いた生体機能可視化法の開発. 第10回稲盛フロンティア研究講演会.2012.1.17, 福岡市 (招待講演)
  14. Ichikawa K. High field OMRI scanner for imaging in vivo functional information. 5<sup>th</sup> SFRR-Asia / 8<sup>th</sup> ASMRM / 11<sup>th</sup> J-mit. 2011.9.1, Kagoshima (招待講演)
  15. Hyodo F. Molecular Imaging of Oxidative Stress using Nitroxyl Radical Compounds. 日独国交 150 周年シンポジウム.2011.6.30. Germany (招待講演)
  16. Hyodo F. Innovation Center for Medical Redox Navigation and redox imaging. Seminar of department of pharmacy. マーチンルーサー大学薬学部特別シンポジウム. 2011.6.29, Germany (招待講演)
  17. Kato TA, Monji A, Kanba S: Cytokines. Free Radicals and Schizophrenia-Microglia Hypothesis of Schizophrenia-. World Psychiatric Association (WPA) International Congress 2010, 2010.9.4, Beijing, China
  18. Kato T, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Yonaha M, Hashioka S, Han YH, Utsumi H, Kanba S. Antioxidative effect of aripiprazole, a novel unique antipsychotic, via inhibiting superoxide generation from PMA-stimulated microglia. CINP 2010, 2010.6.7, Hong Kong
  19. Yasukawa K. Nitroxyl probes to monitor in vivo redox status in disease state by OMRI. EPR 2010 13<sup>th</sup> JSPS Core-to-Core Symposium. 2010.5.2-6, San Juan, Puerto Rico, USA

[図書] (計 1 件)

1. Matsumoto K, Hyodo F, Anzai K, Utsumi H, Mitchell J.B., Krishna M.C., Methods Mol Biol, Brain redox imaging. 2011, 397-419

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 磁場印加装置

発明者: 内海英雄、市川和洋、兵藤文紀、長沼辰弥、梶原秀則、飯倉淳、他 2 名  
権利者: 九州大学、日本レドックス㈱、富士

電機㈱、日立金属㈱

種類: 特許

番号: 特願 2012-148866

出願年月日: 2012 年 7 月 2 日

国内外の別: 国内

名称: 生体内因性分子の検出方法

発明者: 内海英雄、兵藤文紀、市川和洋

権利者: 九州大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2010/069386

出願年月日: 2010 年 10 月 29 日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: 生体内因性分子の検出方法

発明者: 内海英雄、市川和洋、兵藤文紀

権利者: 九州大学

種類: 特許

番号: 第 5150822 号

取得年月日: 2012 年 12 月 14 日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

内海 英雄 (UTSUMI HIDEO)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任教授

研究者番号: 20101694

### (2)研究分担者

市川 和洋 (ICHIKAWA KAZUHIRO)

九州大学・先端融合医療創成センター・教授

研究者番号: 10271115

山田 健一 (YAMADA KEN-ICHI)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号: 60346806

兵藤 文紀 (HYODO FUMINORI)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授

研究者番号: 10380693

### (3)連携研究者

廣岡 良隆 (HIROOKA YOSHITAKA)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 90284497

安川 圭司 (YASUKAWA KEIJI)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号: 80372738

大和 真由実 (YAMATO MAYUMI)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授

研究者番号: 30380695

加藤 隆弘 (KATO TAKAHIRO)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任准教授

研究者番号: 70546465

Nuttavut Kosem (Kosem Nuttavut)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任助教

研究者番号: 60532851