

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H01849

研究課題名(和文) 磁気共鳴法による免疫ダイナミズムの非侵襲的可視化法の開発

研究課題名(英文) Non-invasive visualization of immune dynamizm by magnetic resonance

研究代表者

吉岡 芳親 (Yoshioka, Yoshichika)

大阪大学・生命機能研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：00174897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,100,000円

研究成果の概要(和文)：各種モデル実験動物を対象とした超高磁場MRIを用いて、炎症や薬物によるダイナミックな組織の変化を詳細に可視化し、また、1細胞レベルでの免疫細胞のダイナミックな追跡を実現した。今までは関与が明確に示されていなかった、痛みへの免疫系の関与や免疫細胞動態への影響も可視化した。磁気共鳴法では、単純な構造画像のみでなく、病態生理学的情報、代謝情報など、多様な情報を得ることが可能であり、多面的・統合的な解析を行えるようにした。将来的なヒトへの応用を視野に入れ、健康ボランティアを対象とした、7Tのヒト用超高磁場MRIを用いた検討も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

磁気共鳴法により、いくつかのモデル実験動物を対象として、1細胞レベルでのダイナミックな免疫現象を捉えることに成功した。対象にできる免疫現象はまだ限られるが、我々の手法により、生体内で起こっている真の免疫現象を1細胞レベルで可視化できるようになったと考えられる。ダイナミックな免疫現象の追跡は、現在深刻な状況にある新型コロナウイルスのような免疫系が重要な役割を果たす疾患の対処や克服のための評価技術にもなるものである。磁気共鳴法は、既に臨床診断でも不可欠な手法であり、磁気共鳴法による免疫現象イメージングはヒトへの応用が容易と考えられ、本研究成果は、学術的にも社会的に大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：We had developed the visualizing technique for immune dynamism with ultra high-field MRI. Some model mice were used for the analysis. Labeled immune cells of the mice could be tracked three dimensionally at the single cell level. We also applied our technique for inflammation and chronic pain. Our MRI showed that immune cells involve in the formation of chronic pain. We tried to provide a broad-ranging analysis of the immune dynamism with several information obtained by MRI such as anatomical, functional, metabolic, and physiological changes.

研究分野：生物物理

キーワード：バイオイメージング 超高磁場MRI 磁気共鳴スペクトロスコーピー タイムラプスMRI 磁性粒子 免疫反応イメージング 免疫ダイナミズム 免疫細胞トラッキング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

分子生物学の発展と遺伝子操作を含めた研究により格段に免疫学が進展した。免疫応答は、一般的な防御や炎症のみならず、免疫特異器官と考えられていた中枢神経系でも、脳血管障害・外傷と共に、自己免疫疾患と考えられる多発性硬化症、精神神経疾患や情動においても重要であることが示されてきた。次世代の研究方法として望まれるのが、脳などの生体内部の免疫現象を非侵襲的に、ダイナミックに可視化するイメージング技術である。この技術により、生体内における真の免疫応答を非侵襲的且つ時空間的にイメージングし評価する事ができると考えられる。『免疫学』と非侵襲的な『超高磁場磁気共鳴画像法(MRI)』の融合を通して、生体内における免疫細胞の動態・炎症、免疫系・神経系との相互作用を非侵襲的に可視化する技術の開発と高性能化が望まれる。また、重要でありながら、非侵襲的な手法を用いることが難しく未知な部分が多い中枢神経系の免疫応答の詳細な情報取得も重要な課題である。

## 2. 研究の目的

免疫学は分子生物学の進歩による遺伝子組換え動物や in vitro の研究で格段に進歩した。更に生きたままでの免疫現象を捉えるために 2 光子顕微鏡を用いる事もできるようになった。しかし、2 光子顕微鏡でもミリレベルの深さまでであり、また、表面の外科的処置を伴い、免疫系に少なからず影響を及ぼし、真の免疫現象の経時的追跡は難しい。我々は、非侵襲の、ありのままの姿で、ダイナミックな免疫現象を捉えることに挑戦する。非侵襲でも高精細な情報が取得できると期待できる小動物用 11.7T の超高磁場 MRI を用いることで、実験動物の生体深部において、炎症や障害に伴う変化を詳細に可視化し、また免疫細胞を 1 細胞レベルで可視化し、そしてその技術をより高性能化する。このような免疫 MRI を発展させる事により、今迄は困難であった、生体のありのままの、真の免疫ダイナミズムを可視化する。また、ヒトへの応用を視野に入れ、ヒト用 7T の MRI 装置を用いた情報取得も高度化する。

## 3. 研究の方法

ダイナミックな免疫現象を可視化するため、非破壊・非侵襲で詳細なイメージングやスペクトロスコピーが可能な小動物用 11.7T とヒト用で国内最高磁場である 7T の超高磁場 MRI を用いた。実験動物として、自己免疫疾患モデル動物や炎症・障害を引き起こした動物を対象とした。測定では、装置のハード・ソフト面での高感度化・高性能化も行った。中枢神経性の自己免疫疾患モデル動物として、EAE マウスを主に用い、炎症としては、虚血を主として用いた。新たな免疫系が関わる機構を調べるため、特殊な新規開発造影剤も用いた。ヒトを対象とした実験では、注目している免疫系と中枢神経系のクロストークの要となる脳に注目し、健常ボランティアの脳を対象として情報を取得できるようにした。

## 4. 研究成果

### (1) 中枢神経系での 1 細胞レベルでの非侵襲的可視化技術開発と高性能化

免疫系と中枢神経系との関わりは徐々に明らかになってきており、中枢神経系での免疫細胞の動態把握は、重要な評価技術となる。我々は、ありのままの免疫動態を可視化するため、末梢マクロファージを侵襲が無く、また免疫系への余分な影響を回避できると考えられる in vivo において標識する技術を確認し、その細胞の脳内でのダイナミックな動きを可視化した。これには、実験動物の処置・標識法とともに、ハード面・ソフト面の改良が必須であった。これらを進歩させ、現段階では、マウス全脳を対象として、約 6 分間隔で 3 次元での細胞追跡を可能とした。我々の手法により、脳内微小血管内を血管内皮細胞と相互作用しながらゆっくりと移動する細胞や脳内に入り込む免疫細胞を、1 細胞レベルでかつ非侵襲的に 3 次元で追跡・可視化できるようになった。

### (2) 中枢神経系・免疫系の相互作用と中枢神経系障害時の免疫細胞動態の非侵襲的可視化

中枢神経系・免疫系・内分泌系のクロストークは、精神科・神経内科においても重要であるが、まだまだ情報が乏しく、我々はラットやマウスを用いて免疫系を刺激するいくつかの実験系を構築し、中枢神経系を超高磁場 MRI で経時的に調べた。母胎への少量のリポポリサッカライド投与による免疫系への刺激では、子の生後の一時期に、海馬あたりに異常が見られることが分かった。中枢神経系の障害として、脳虚血や脳出血などの炎症を作り、免疫細胞動態を検討できるようにした。具体的には、局部的に実験動物の脳の一部に虚血領域を作り、(1)で確立した技術を用いて、標識免疫細胞のダイナミックな動きを追跡できるようにした。虚血部位での免疫細胞動態が異なっていることを確認でき、3 次元的な免疫細胞のダイナミックな動きを定量的に解析できた。

### (3) 多発性硬化症など中枢神経系特有の自己免疫性炎症反応の可視化

中枢神経系自己免疫疾患である多発性硬化症のモデルとして良く用いられている EAE マウスでは、脊髄での脱髄や脊髄での T 細胞の関与は、比較的良く研究されてきたが、大脳での変化は

顕著では無く、明瞭に差を示せていなかった。また、T細胞外の免疫細胞の動態の可視化も殆ど行われていなかった。そこで、EAEマウスを対象にして、数種の造影剤を駆使し、構造変化が生じる前にも変化が起こると考えられるBBBの透過性を可視化できるようにし、また、*in vivo*で標識した免疫細胞の動態を、病態の進行に合わせて解析できるようにした。病態の進行・寛解に伴う大脳の変化が確認できていなかったEAEマウスでも、BBBや脳内の免疫細胞動態が明らかに異なっていることが分かった。

#### (4)磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) の活用による代謝や生理学的情報の付加

磁気共鳴法では、画像としてのMRIとともに物質レベルでの情報が得られるMRSも可能である。MRSのスペクトルには、代謝物の濃度とともに、温度、pH、酸素飽和度などいくつかの生理・病態生理の基盤となる情報を所得できる可能性もある。中枢神経系自己免疫疾患のモデルであるEAEマウスを用いた研究では、脊髄での脱髄は認められるものの、大脳での形態学的な変化は認められなかったが、11.7Tでの超高磁場MRSで測定できる脳内物質が、病態の進行・寛解に伴い変動することが分かった。

#### (5)新たな造影剤の活用による新たな免疫情報の取得

バイオイメージングでは、特定の情報取得のために造影剤を用いるが、その場合、如何に末梢マクロファージや肝臓クッパー細胞への貪食を抑えるかが問題となる。逆に、これらの細胞に認識されにくい物質が体内で産生された場合や体外から侵入した場合に、どのように処理されるかも問題である。そこで、マクロファージやクッパー細胞の貪食が殆ど無い造影剤が、生体内でどのように分布するかを調べたところ、いくつかの臓器や組織に特異的に分布することが分かった。腎臓での分布も特異的であり、*in vivo*でのMRIとともに、詳細な情報が得られる*ex vivo* MRIにより、腎系球体に取り込まれていることが分かった。更に、光学顕微鏡や電子顕微鏡を用いた解析も行い、腎系球体のメサンギウム細胞が貪食し、処理していることが初めて分かった。このことは、マクロファージやクッパー細胞は一般的に異物とされる物質を認識し貪食・処理するが、これらの細胞が認識しない外来物質や体内で作られる物質の処理や排除する機構の一部をメサンギウム細胞が担っていることを示している。メサンギウム細胞のこのような機能は、マクロファージなどの貪食細胞に貪食されにくい造影剤を作ることができたことと、超高磁場MRIを用いることで実験動物の全身を詳細に網羅して可視化し検討することができたことにより、初めて明らかとなった。免疫系を担う貪食細胞でも、役割が異なっていることを示しており、マクロファージやクッパー細胞が認識しない物質をどのように処理しているのかは、メサンギウム細胞の役割も含めて重要な研究課題でもある。

#### (6)痛みにおける免疫系の関与の可視化

現在の医療においてガンの克服とともに痛みの克服は、最重要な課題である。ガンとともに痛み・慢性疼痛においても、免疫系が重要な役割を果たしていることが徐々に示唆されてきたが、まだ詳細は明かではない。そこで、痛みに関連した免疫細胞の動態をいくつかの実験系で可視化することを試みた。開発してきた中枢神経系組織での末梢マクロファージの可視化技術を発展させ、慢性疼痛モデルに応用した。詳細な画像化を検討するため、*ex vivo*でのイメージングを先行させ、坐骨神経処置による慢性疼痛モデルを対象として、脊髄とともに脳において免疫細胞1個レベルで追跡し、免疫細胞動態の変化を確認することができた。

#### (7)新たな可視化技術の開発

イメージングでは、診断のみならず、治療薬が如何に希望部位に到達できているかという診断と治療の同時評価(テラノスティクス)も重要である。今までは、RIを用いた方法が主に行われてきたが、我々は、虚血改善薬にMRI用造影剤を結合させることにより、MRIでのテラノスティクスを実現することができた。新たなMRIでの情報取得法として、分子レベルでのプロトンの移動量の変化を可視化する技術を取り入れ、ガン組織や虚血組織に応用し、新たな情報で定量的に評価することができるようにした。ヒトへのMRIの応用を視野に入れ、ヒト用7T超高磁場MRI装置を用いた研究も取り入れて検討を行った。健常ボランティアを対象としたヒト脳での計測を高性能化し、臨床で承認されている最高磁場の3TのMRI装置による測定・定量化が困難であったいくつかの脳内物質も高精度で定量評価できるようにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Fujiwara Shunrou, Mori Yuki, de la Mora Daniela Martinez, Akamatsu Yosuke, Yoshida Kenji, Shibata Yuji, Masuda Tomoyuki, Ogasawara Kuniaki, Yoshioka Yoshichika	4. 巻 10
2. 論文標題 Feasibility of IVIM parameters from diffusion-weighted imaging at 11.7T MRI for detecting ischemic changes in common carotid artery occlusion rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65310-8	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 Takahashi Yusuke, Kioka Hidetaka, Saito Shigeyoshi, Fukuhara Shinichiro, Asano Yoshihiro, Takashima Seiji, Yoshioka Yoshichika, Sakata Yasushi	4. 巻 53
2. 論文標題 Accurate Estimation of the Duration of Testicular Ischemia Using Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1559 ~ 1567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27456	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 Matsuura Hiroshi, Ohnishi Mitsuo, Yoshioka Yoshichika, Togami Yuki, Hosomi Sanae, Umemura Yutaka, Ebihara Takeshi, Shimizu Kentaro, Ogura Hiroshi, Shimazu Takeshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Original experimental rat model of blast-induced mild traumatic brain injury: a pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Injury	6. 最初と最後の頁 368 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02699052.2020.1861653	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 吉岡芳親	4. 巻 47
2. 論文標題 磁気共鳴法によるヒトの脳内温度の非侵襲的測定と脳内温度の活用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Netsu Sokutei	6. 最初と最後の頁 135 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tanoue Minoru, Saito Shigeyoshi, Takahashi Yusuke, Araki Rikita, Hashido Takashi, Kioka Hidetaka, Sakata Yasushi, Yoshioka Yoshichika	4. 巻 62
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging of glioblastoma, neuroblastoma, and breast cancer cells on a 11.7 T magnetic resonance imaging system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 181 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.07.005	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 Hyuga Taiju, Suzuki Kentaro, Acebedo Alvin R., Hashimoto Daiki, Kajimoto Mizuki, Miyagawa Shinichi, Enmi Jun-ichiro, Yoshioka Yoshichika, Yamada Gen	4. 巻 110
2. 論文標題 Regulatory roles of epithelial-mesenchymal interaction (EMI) during early and androgen dependent external genitalia development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Differentiation	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diff.2019.08.004	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 Takahashi Yusuke, Saito Shigeyoshi, Kioka Hidetaka, Araki Rikita, Asano Yoshihiro, Takashima Seiji, Sakata Yasushi, Yoshioka Yoshichika	4. 巻 51
2. 論文標題 Mouse skeletal muscle creatine chemical exchange saturation transfer (CrCEST) imaging at 11.7T MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 563 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26844	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 Murota Hiroyuki, Kotobuki Yori-hisa, Yamaga Kosuke, Yoshioka Yoshichika	4. 巻 47
2. 論文標題 Female child with hematomidrosis of the palm: Case report and published work review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15179	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 Ono Emi, Murota Hiroyuki, Mori Yuki, Yoshioka Yoshichika, Nomura Yuko, Munetsugu Takichi, Yokozeke Hiroo, Katayama Ichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0195960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0195960	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 Yamashita Kazuya, Kinoshita Makoto, Miyamoto Katsuichi, Namba Akiko, Shimizu Mikito, Koda Toru, Sugimoto Tomoyuki, Mori Yuki, Yoshioka Yoshichika, Nakatsuji Yuji, Kumanogoh Atsushi, Kusunoki Susumu, Mochizuki Hideki, Okuno Tatsusada	4. 巻 15
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-018-1162-0	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 Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi K, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M	4. 巻 6
2. 論文標題 The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 306 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.08.007	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 Hosomi Sanae, Watabe Tadashi, Mori Yuki, Koyama Yoshihisa, Adachi Soichiro, Hoshi Namiko, Ohnishi Mitsuo, Ogura Hiroshi, Yoshioka Yoshichika, Hatazawa Jun, Yamashita Toshihide, Shimazu Takeshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Inflammatory projections after focal brain injury trigger neuronal network disruption: An 18F-DPA714 PET study in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 946 ~ 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2018.09.031	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 吉岡芳親, 小林竜馬, 圓見純一郎, 木下学	4. 巻 13
2. 論文標題 超高磁場MRIと磁性粒子を用いた細胞可視化と細胞トラッキング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 まぐね	6. 最初と最後の頁 181 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Arima Y, Ohki T, Nishikawa N, Higuchi K, Ota M, Tanaka Y, Nio-Kobayashi J, Elfeky M, Sakai R, Mori Y, Kawamoto T, Stofkova A, Sakashita Y, Morimoto Y, Kuwatani M, Iwanaga T, Yoshioka Y, Sakamoto N, Yoshimura A, Takiguchi M, Sakoda S, Prinz M, Kamimura D, Murakami M	4. 巻 6
2. 論文標題 Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e25517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.25517	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 Saito Shigeyoshi, Tanoue Minori, Masuda Kasumi, Mori Yuki, Nakatani Satoshi, Yoshioka Yoshichika, Murase Kenya	4. 巻 7
2. 論文標題 Longitudinal observations of progressive cardiac dysfunction in a cardiomyopathic animal model by self-gated cine imaging based on 11.7 T magnetic resonance imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09755-4	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 Kaito Takashi, Morimoto Tokimitsu, Mori Yuki, Kanayama Sadaaki, Makino Takahiro, Takenaka Shota, Sakai Yusuke, Otsuru Satoru, Yoshioka Yoshichika, Yoshikawa Hideki	4. 巻 18
2. 論文標題 BMP-2/7 heterodimer strongly induces bone regeneration in the absence of increased soft tissue inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Spine Journal	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.spinee.2017.07.171	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 Takemura N, Kurashima Y, Mori Y, Okada K, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Aayam L, Kaneto S, Park EJ, Sato S, Matsunaga K, Tamura Y, Ouchi Y, Kumagai Y, Kobayashi D, Suzuki Y, Yoshioka Y, Nishimura J, Mori M, Ishii KJ, Rothenberg ME, Kiyono H, Akira S, Uematsu S	4. 巻 10
2. 論文標題 Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eaa0333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aan0333	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 Ooi Yasuhiro, Inui-Yamamoto Chizuko, Yoshioka Yoshichika, Seiyama Akitoshi, Seki Junji	4. 巻 16
2. 論文標題 11.7 T MR Imaging Revealed Dilatation of Virchow-Robin Spaces within Hippocampus in Maternally Lipopolysaccharide-exposed Rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 54 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2015-0090	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 Saito Shigeyoshi, Masuda Kasumi, Mori Yuki, Nakatani Satoshi, Yoshioka Yoshichika, Murase Kenya	4. 巻 36
2. 論文標題 Mapping of left ventricle wall thickness in mice using 11.7 T magnetic resonance imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 128 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2016.10.030	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 Satoh Takashi, Nakagawa Katsuhiko, Sugihara Fuminori, Kuwahara Ryusuke, Ashihara Motooki, Yamane Fumihiro, Minowa Yosuke, Fukushima Kiyoharu, Ebina Isao, Yoshioka Yoshichika, Kumanogoh Atsushi, Akira Shizuo	4. 巻 541
2. 論文標題 Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 96 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nature20611	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 Chen Ting, Mori Yuki, Inui-Yamamoto Chizuko, Komai Yutaka, Tago Yoshiyuki, Yoshida Shinichi, Takabatake Yoshitsugu, Isaka Yoshitaka, Ohno Kohji, Yoshioka Yoshichika	4. 巻 16
2. 論文標題 Polymer-brush-afforded SPI0 Nanoparticles Show a Unique Biodistribution and MR Imaging Contrast in Mouse Organs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 275 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2016-0067	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 -

〔学会発表〕 計45件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 吉岡芳親
2. 発表標題 磁気共鳴法で引き出す多様な生体情報：分子・細胞レベルから個体レベルまで
3. 学会等名 マグネティックス マイクロマシン・センサシステム 合同研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林竜馬, 松本和也, 阿曾沼智明, 圓見純一郎, 根来誠, 香川晃徳, 北川勝浩, 吉岡芳親
2. 発表標題 Triplet-DNP法を用いた新規MRIによるマウス撮像
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原俊朗, 森勇樹, 赤松陽介, 吉田研二, 柴田雄二, 増田友行, 小笠原邦明, 吉岡芳親
2. 発表標題 動物用 11.7 T MRI による IVIM パラメータを用いた段階的両側総頸動脈閉塞ラット脳虚血部位の推定
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 圓見純一郎, 佐藤照, 嶋谷憲一郎, 笹井雅夫, 吉岡芳親
2. 発表標題 11.7 T における ex vivo MRI によるマウス腓腹筋内微細血管構築の描出
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Enmi J, Kida I, Itoi S, Shimokawa T, Hattori N, Yoshioka Y
2. 発表標題 Distribution pattern of neurotransmitters and antioxidants in human brain: a 1H-MRS study at 7 T
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion perfusion magnetic resonance imaging of water molecules in the rat cortex after common carotid artery occlusion at 11.7 T
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery 2019 (CARS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Yoshida K, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Detection of ischemic changes in the rat cortex after common carotid artery occlusion using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 11.7T
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Nakae A, Nakai K, Yoshioka Y, Kato H, Kishimoto C, Nomura K, Nakanishi M, Miyamae M, Urabe R, Enmi J, Yanagida T
2. 発表標題	Data driven quantification of the effects of different doses of gabapentin for pain in chronic phase in mice using manganese-enhanced MRI with AI based analyses
3. 学会等名	The 11th Congress of the European Pain Fedearation (EFIC 2019) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Nanba T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Sasaki M, Uwano I, Ishigaki D, Kobayashi M, Yoshida K, Fujiwara S, Terasaki K
2. 発表標題	Feasibility of using apparent brain temperature map on proton magnetic resonance spectroscopy to detect hemodynamic abnormalities in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease
3. 学会等名	The 10th Annual Scientific Symposium of Ultrahigh Field Magnetic Resonance (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	上総勝之, 高橋美和, 渡辺雄大, 坪田健次郎, 栗原博司, 圓見純一郎, 吉岡芳親
2. 発表標題	骨格筋病変の全身分布の把握における超高磁場磁気共鳴イメージングの有用性
3. 学会等名	第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	吉野有香, 藤井雄太, 吉沢佑基, 上松泰明, 中江文, 圓見純一郎, 吉岡芳親, 宮脇出
2. 発表標題	11.7 T 1H-Magnetic Resonance Spectroscopyを用いた脂肪肝モデルラットにおける肝脂肪蓄積量の定量
3. 学会等名	第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 高橋佑典, 齋藤茂芳, 木岡秀隆, 荒木力太, 高島成二, 坂田泰史, 吉岡芳親
2. 発表標題 11.7 T MRI装置を用いたマウス下肢骨格筋CrCESTイメージングの確立
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本和也, 小林竜馬, 圓見純一郎, 根来誠, 香川晃徳, 一条直樹, 北川勝浩, 吉岡芳親
2. 発表標題 Triplet-DNP法を用いた新規MRIの開発
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋佑典, 齋藤茂芳, 木岡秀隆, 荒木力太, 高島成二, 坂田泰史, 吉岡芳親
2. 発表標題 11.7 T MRIを用いたマウス下肢虚血モデルにおけるCrCESTイメージング
3. 学会等名 第63回日本放射線技術学会近畿支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤茂芳, 川畑義彦, 高橋孝一郎, 荒木力太, 吉岡芳親
2. 発表標題 複数固定標本のマイクロイメージングを可能とするソレノイド型コイルの開発
3. 学会等名 第63回日本放射線技術学会近畿支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Yoshida K, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Assessment of cerebral ischemic changes in rats using different diffusion-weighted signal models for intravoxel incoherent motion analysis at 11.7 T
3. 学会等名 The 32nd International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Prediction of outcome in bilateral common carotid artery occlusion rats by intravoxel incoherent motion analysis at 11.7 Tesla
3. 学会等名 European Stroke Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakae A, Nakai K, Kato H, Mori Y, Yoshioka Y
2. 発表標題 Objective methods for evaluating chronic orofacial pain using high resolution brain MRI
3. 学会等名 World Congress of Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中江文, 中井國博, 加藤弘樹, 畑澤順, 吉岡芳親, 柳田敏雄
2. 発表標題 高解像MRIを用いた顔面の神経障害性疼痛モデルの自発痛の評価
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井祐子, 青木嘉信, 藤原道夫, 藤川昭彦, 圓見純一郎, 吉岡芳親
2. 発表標題 生殖発生毒性試験における磁気共鳴画像診断 (MRI) によるラット胎児の内臓検査能力の向上と課題
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 圓見純一郎, 李欣洋, 黄田育宏, 吉岡芳親
2. 発表標題 7 Tにおけるヒト脳1H-MRSについての検討
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田上穂, 齋藤茂芳, 高橋佑典, 木岡秀隆, 坂田泰史, 吉岡芳親
2. 発表標題 11.7 T MRI を用いた神経膠芽腫・乳癌細胞及び神経芽細胞腫のAmide proton transfer (APT) イメージングについての検討
3. 学会等名 第3回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y, Saito S, Kioka H, Takashima S, Sakata Y, Yoshioka Y
2. 発表標題 In-vivo Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) Imaging in a Mouse Model of Hindlimb Ischemia at 11.7 T-MRI
3. 学会等名 第3回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T
2. 発表標題 Brain temperature depends on degree of cerebral white matter damage in patients with subacute carbon monoxide poisoning
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Prediction of outcome in bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) rats by intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis at 11.7 Tesla
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujiwara S, Beppu T, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Relation Between Brain Temperature and Cerebral Perfusion and Metabolism in Human Brain
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Ishigaki D, Yoshioka Y, Murakami T, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Uwano I, Fujiwara S, Terasaki K, Ogawa A
2. 発表標題 Feasibility of 1H-MRS brain temperature map to detect hemodynamic abnormality in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mori Y, de la Mora DM, Tashita A, Kobashi S, Kida I, Hata Y, Yoshioka Y
2. 発表標題 Quantitative four-dimensional motility tracking of individual immune cells in living mouse brain
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mori Y, de la Mora DM, Jin T, Yoshioka Y
2. 発表標題 Quantitative four-dimensional tracking of individual immune cells in living mouse brain with 11.7T preclinical MRI scanner
3. 学会等名 The 8th Annual Scientific Symposium of Ultrahigh Field Magnetic Resonance (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujiwara S, Mori Y, Daniela Martinez de la Mora, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Association of autoregulation and intravoxel incoherent motion in the brain with outcome of bilateral common carotid artery occlusion rats
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanoue M, Daniela Martinez de la Mora, Mori Y, Kida I, Fujiwara S, Ogasawara K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Optimization of gadolinium-enhanced MR histological imaging for the visualization of mouse barrel cortex
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Chen T, Mori Y, Inui C, Ohno K, Yoshioka Y
2. 発表標題 Evaluation of experimental autoimmune encephalomyelitis by using SPIO
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ooi Y, Inui-Yamamoto C, Sasai T, Yoshioka Y, Seki J
2. 発表標題 11.7 T MRI revealed the cerebrospinal fluid channel within trigeminal nerve between the locus coeruleus and the periodontal tissue in rats
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原俊朗、吉田研二、小笠原邦昭、森勇樹、Daniela Martinez de la Mora、吉岡芳親
2. 発表標題 両側総頸動脈閉塞ラットの予後予測因子は？ ~動物用11.7TMRIを用いたIVIM-DWI計測~
3. 学会等名 第24回東北脳循環カンファランス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田上穂, Daniela Martinez de la Mora, 森勇樹, 黄田育宏, 藤原俊朗, 小笠原邦昭, 吉岡芳親
2. 発表標題 超高磁場MRI におけるマウス大脳皮質パレル野の描出
3. 学会等名 第二回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉早紀, 齋藤茂芳, 吉岡芳親
2. 発表標題 老化促進モデルにおける11.7 T-MRI を用いた脳代謝物評価
3. 学会等名 第二回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 圓見純一郎, 吉岡芳親
2. 発表標題 マウス下肢骨格筋における温度とpH の同時計測
3. 学会等名 第二回 国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡芳親
2. 発表標題 小動物MRIで見えてきたダイナミックな構造変化と1細胞レベルでの細胞の動き
3. 学会等名 第13回小動物インビボイメージング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉岡芳親
2. 発表標題 小動物用超高磁場MRIの活用
3. 学会等名 第1回ヒト脳イメージング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mori Y, de la Mora DM, Tashita A, Kobashi S, Kida I, Hata Y, Yoshioka Y
2. 発表標題 Four-dimensional in vivo MRI imaging for tracking individual immune cells in mouse brain
3. 学会等名 第44回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mori Y, Osugi K, de la Mora DM, Yoshioka Y
2. 発表標題 Gd-enhancement differences between mouse strains as shown by 3D MR Histology (MRH)
3. 学会等名 第44回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshida Y, Mori Y, Chen T, Yoshioka Y
2. 発表標題 Labeled peripheral macrophages were found in the spinal cord of chronic constriction injury model mice by MRI
3. 学会等名 第44回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Inui-Yamamoto C, Sugihara F, Chen T, Wakisaka S, Yoshioka Y
2. 発表標題 Neuronal activities induced by conditioned solution in the retrieval of the conditioned taste aversion paired with lipopolysaccharide
3. 学会等名 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 陳挺, 森勇樹, 乾千珠子, 大野工司, 吉岡芳親
2. 発表標題 ナノ磁性粒子を用いた多発性硬化症モデルマウスの評価
3. 学会等名 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森勇樹, 黄田育宏, 小橋昌司, 畑豊, 吉岡芳親
2. 発表標題 小動物用11.7 T MRIを用いた非侵襲的4次元細胞追跡
3. 学会等名 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
連携研究者	森 勇樹  (Mori Yuki)  (10559355)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教(常勤)    (14401)	
連携研究者	乾 千珠子  (Inui Chizuko)  (00419459)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教(常勤)    (14401)	

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
---------	---------