様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２年　６月１６日現在

機関番号：３１２０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１０３７０

研究課題名（和文）フロー式標識法と固相抽出技術に基づく11C-メチオニンの標準製造法の確立

研究課題名（英文）Development of standardized method for 11C-methionine preparation based on gas-flowlabeling method and solid-phase extraction technique.

研究代表者
寺崎　一典（Terasaki, Kazunori）

岩手医科大学・医歯薬総合研究所・准教授

研究者番号：６０２８５６３２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：　[11C]メチオニン（[11C]MET）はFDGが苦手とする脳腫瘍診断および放射線治療による脳組織の壊死、再発の診断などに有用である。
[11C]MET合成の簡便法である、微小カラム内での[11C]ヨウ化メチルによるフロー式の標識合成法と、標識体の精製を目的としたイオン交換固相抽出による製剤化法を組み合わせて、合成の効率化と不純物の少ない高品位製剤の製法を確立した。また、使い捨て部品で構成されるカセットを適用し、医療機器として流用可能な機能を備えた自動合成装置の開発をした。本法は今後の[11C]MET標準製造法として進展させる。

研究成果の学術的意義や社会的意義
現在、多くのPET施設では11Cメチオニン-PETを自由診療として実施している現状がある。一方、先進医療での普及が進まない理由の一因として、合成法および合成装置の抱える課題がボトルネックになっている可能性があげられる。本研究成果として得られた[11C]MET製造法と専用合成装置は、現法に代わる安定で信頼性の高い標準法として、今後の保険診療の適用機器として進展させ、国内外の合成装置メーカーに積極的に働きかけて新たな製造技術を製品開発に結び付けていくことで、PET分野の発展に貢献できるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：[11C]Methionine ([11C]MET) is the most commonly used amino acid tracer for PET imaging of brain tumor. A simple and rapid preparation of [11C]MET was achieved with “on column 11C-methylation method” and solid-phase extraction (SPE) method for the formulation. This synthesis method allows a convenient and reliable production of ethanol-free [11C]MET injection with high chemical and radiochemical purities. Further, we have developed a automatic synthesis device for [11C]MET, based on disposable cassettes for the daily routine production.

研究分野：核薬学

キーワード：PET　自動合成装置　脳腫瘍　放射性薬剤

※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、研究者個人に帰属されます。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

^{11}C 標識薬である[^{11}C]メチオニン（以下、[^{11}C]MET と略）は、FDG が苦手とする脳腫瘍診断および放射線治療による脳組織の壊死、腫傷再発の診断などに有用とされ、その製造法は簡便・迅速であり、また、他を圧倒する臨床データの蓄積によって、脳腫瘍 PET プローブとしての揺るぎない信頼得ている。最近のメチオニン-PET による先進医療の認可は、この薬剤の有益性を証明するものでもある。

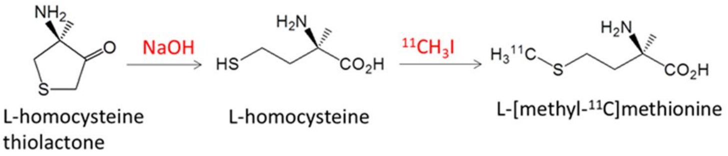

図1 [^{11}C]メチオニンの合成スキーム

1970 年代に開発された最初の[^{11}C]MET 合成では、[^{11}C]ヨウ化メチルを用いて L−homocysteine thiolactone のチオール基を ^{11}C-メチル化して行われた（図 1 参照）。しかし、この合成反応には、冷却と加熱と共に、反応後の溶媒除去を必要とし、合成の自動化は難しかった。その後、固相抽出カートリッジ（C18）を使用し、フロー式標識反応「オンカラム法」が開発され急速に普及した。[^{11}C]ヨウ化メチルを反応液中にバブリングする旧来の方法と違い、固相表面に分散した反応液に触れながら流れるオンカラム法は、室温で迅速・効率的で操作の大幅な簡便化を可能にした。現在では海外の PET 施設で標準的な[^{11}C]MET 製造法として用いられている。

しかし、この製法では、未反応の[^{11}C]ヨウ化メチルを始め放射性の揮発性副生成物も同時にプロダクトバイアルに移送されるため、窒素ガスなどで短時間バブリングして除去する必要があり、また、反応基質由来の不純物が全て注射液中に混入し、さらに、反応液に添加した少量のエタノールがそのまま持ち込まれる。このため、国内では主にエタノールの除去を目的とし、ロータリーエバポレーターによる減圧留去を行った後、再溶解して注射剤としている（以下、エバポレーター法と略）。しかし、このエバポレーター法は、回収率の不安定さ、異なる薬剤間のクロスコンタミネーション、溶媒留去に時間を要するなど、安定な製造を妨げる多くの不確定性要素の存在が指摘されている。

現在、エバポレーター法を用いない[^{11}C]MET のオンカラム標識合成は、メチオニン-PET 先進医療 B で既に実用化され、[^{11}C]ヨウ化メチルからオンライン的に変換して得られる[^{11}C]メチルトリフレートを水酸化ナトリウム液中での標識合成によって、高収率な[^{11}C]MET 製造を可能にしている。しかしながら、この製法では精製工程が省かれているため、合成原料由来の夾雑物が注射液に混入し、また、[^{11}C]メチルトリフレートの高反応性の故に、反応基質以外の成分とも反応することによって、放射性不純物が生成し、その結果、放射化学純度の低下を引き起すことが指摘されている。さらに、このメチオニン専用合成装置は、使い捨てカセット方式を採用していないため製造終了ごとに洗浄とそのバリデーションが必要になり、また、使用している電磁弁の耐久性が低く、製品としての成熟度が高くない。

２．研究の目的

[^{11}C]メチオニン合成の簡便法である[^{11}C]ヨウ化メチル用いたオンカラム標識法と新たに開発するイオン交換固相抽出による製剤化法をリンクさせ、合成の迅速・効率化を実現させ、[^{11}C]MET の標準的製造法として確立する。エバポレーター法によらない固相抽出法による製剤化は、製造作業量の軽減に寄与できるとともに、固相精製の工程で放射性の揮発性成分とエタノールが除去され、化学的純度の大幅な改善にもつながる可能性がある。さらに、PET 薬剤における製造基準である「学会 GMP」への適応性も非常に高くなると期待される。この放射化学的・化学的純度を高めた本製法は今後の[^{11}C]MET の標準的製造法になりうるものと確信する。また、本研究では、各製造工程の高い実行度と効率化を指向するディスポーザブル器材で構成されるカセットに基づく自動合成装置の作製も同時並行で進める。

３．研究の方法

本研究では、[^{11}C]MET の合成において、[^{11}C]ヨウ化メチル用いるオンカラム標識法の反応条件を最適化し、イオン交換固相抽出によって、[^{11}C]MET を単離・精製し、製剤化する方法を開発する。基質反応液の組成と反応効率および基質由来の不純物の生成との関連を系統的に調べ、固相抽出の工程を不純物と製剤の分析結果に基づいて効率化する。得られた製剤について、各種品質試験、光学異性体および夾雑物の測定を行い、製法の妥当性を評価する。さらに、本合成法を効果的に実施できる[^{11}C]MET 専用の自動合成装置を製作するとともに、得られた知見を開示し、合成装置メーカーの製品開発に繋げる。

４．研究成果

アルカリ・エタノールの混液から成る基質反応液を用い、C18 上で[^{11}C]ヨウ化メチルで反応させた後、水で溶出した C18 の標識反応液を塩基性条件下で、Oasis MAX（逆相・イオン交換ミックスモード固相）に導入することで、[^{11}C]MET の効率的なトラップが達成され、リン酸緩衝液で溶出し、安定に注射剤が得られた。一連の合成プロセスを図 2 に示す。

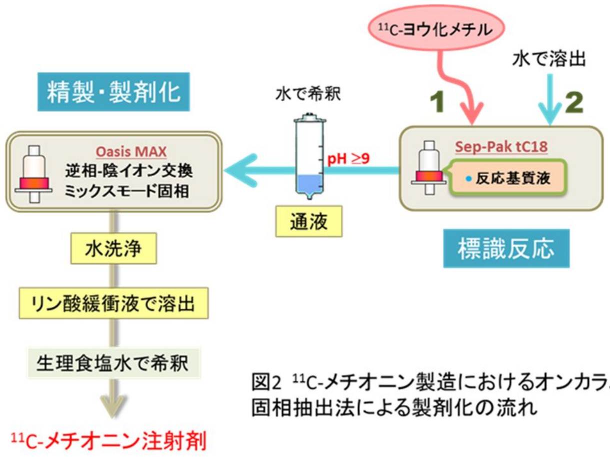

図2 ^{11}C-メチオニン製造におけるオンカラム標識法と固相抽出法による製剤化の流れ

(1) オンカラム標識法の改良と最適化

[^{11}C]METの標識合成は図1に示すように実施した。0.5M NaOH-エタノール基質溶液（3 mg、200 μL）を基本の反応液組成として、[^{11}C]ヨウ化メチルによるオンカラム合成条件の最適化を行った。図 1 に示すように、基質ラクトン環はアルカリの作用によって開環することで ^{11}C-メチル化反応が進行する。しかし、過剰なアルカリは[^{11}C]MET の L-異性体存在比（基準値 90%以上）の減少をきたすことが知られている。0.3～0.5 M の NaOH 濃度について検討を行った結果、0.3 M の濃度は、合成収率の著しい低下をもたらした。このアルカリ濃度はラクトン環の有効な開環に不十分であり、反応液中のエタノールに捕捉され標識反応に関与しない多量の[^{11}C]ヨウ化メチルが固相に吸着されたものと推測される。このため、アルカリ濃度を 0.5 M に固定し、水-エタノール比に焦点をあてて実施した。その結果、水/エタノール比が 60:40、65:35 の時、L-異性体は 90~92%の含有率で得ることができたが、収率の安定性を欠き、また、エタノールの減量によって[^{11}C]ヨウ化メチルのトラップ効率の低下が観察された。D 体の制御のためにはさらなる詳細な検討を要する。改良・最適化した反応条件は以下のようなものである。

3 mg の基質ラクトンと 0.5M NaOH-エタノール反応溶媒（200 μL）を用い、固相担体 C18（または tC18）に[^{11}C]ヨウ化メチルを低速（30 mL/min 以下）で通し捕集した後、水（5 mL）で標識反応物を洗い出す。

(2) イオン交換固相による精製と製剤化

中性アミノ酸であるメチオニンは、陰イオン交換、陽イオン交換反応いずれにでも精製が可能であるが、本法の適用に関して、反応溶液にアルカリが含まれ、標識後の C18 からの溶出液はアルカリ性（≥pH 9）を示すことより容易に陰イオン交換反応が進行すると判断し、4 級アンモニウム基を官能基に持ち、ポリマー樹脂をベースにした逆相とイオン交換の 2 つの相互作用で保持が可能な Oasis MAX カートリッジを使用した。図 3 は固相抽出カートリッジ Oasis MAX の放射能の推移を示している。標識反応終了後の C18 からの水溶出液と希釈水、約 10 mL をカートリッジに通すと放射能が上昇し、水洗浄を経て、50 mM リン酸緩衝液で効率的に回収されているのが明確にわかる。溶出液は生理食塩水 5 mL を入れた滅菌バイアルに捕集し、注射剤とした。通液から洗浄を経て、[^{11}C]MET の溶出まで約 6 分を要し、製剤の pH は中性であり、2.4~3.4 GBq の実収量が得られた。トラップ率は 98%以上であり、ほとんど漏出（ブレイクスルー）はなく、選択したイオン交換カートリッジは効果的に機能することを確認した。一方、同じ 4 級アンモニウムを官能基にもつシリカベースの Accell QMA の場合、この条件下では保持率は非常に低く、[^{11}C]MET の精製には適していなかった。

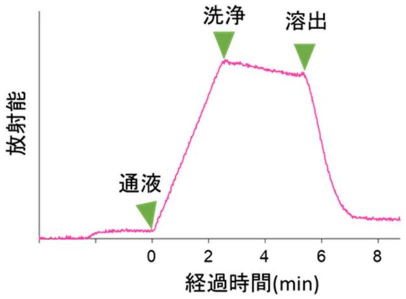

図3 [^{11}C]MET製剤化におけるOasis MAXの放射能の推移

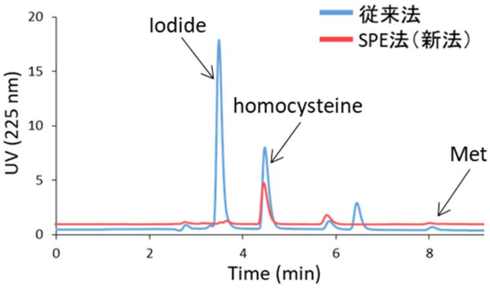

図4 HPLCによる不純物の測定

PET 薬剤の有効性、安全性を保障するには混在する不純物を分析し、高度な品質を維持、向上させることが重要である。イオン交換固相抽出による製法、および従来法による製剤中の化学的不純物を UV 検出の HPLC 分析し、本法の有効性を評価した。図 4 に示すようにイオン交換固相抽出法の適応は、特に、ヨウ化物（3.6~7.0 μg/mL）の選択的除去、反応基質を由来とする不純物（L–ホモシテインなど）の低減に有効であり、両者の比較において本法では、不純物の総量は著しく少なく、イオン交換固相の精製効果を反映した結果である。また、放射性揮発成分、エタノールの完全除去が可能であることが実証された。

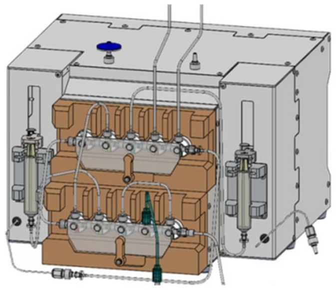

図5 [11C]MET専用使い捨てカセット合成装置

(3) 使い捨て部品を使用する自動合成装置の製作

本製造工程を効率的に実施可能で、ディスポーザブル製品で構成されるカセットに基づく自動合成装置を住友重機械工業の協力を得て設計・作製し、その実証評価を行った。

本合成装置が備えている重要な機能の一つは、三方活栓を駆動させて合成反応の流路の切り替えることにあるが、これには 5 連式の三方活栓を 1 つのプレートに固定した使い捨ての器材を使用し、サーボモーターにより三方活栓を駆動させて合成反応の主流路の切り替えを行う。また、2 基のシリンジ駆動装置で液体の移送と 2 つのシリンジの間で液の受け渡しの制御を行っている。

本合成装置による[^{11}C]MET 合成は、本法の合成プロセスを概ね忠実に実施できたが、三方活栓の駆動モーター部の動作不良が度々生じていた。また、合成中に比較的多量の放射性ガスの漏洩が発生していた。これは液・ガスの流路として用いた使い捨てチューブ自身からの漏洩であり、比較的ガスの透過をしやすい材質が原因と判断し、フッ素樹脂チューブに交換することによって、合成中の漏洩を許容できるレベルまで抑えることができた。全合成には 25 分を要し、電流値 20 μA、10 分の照射で実収量として、3.7 GBq 以上の注射剤が得られた。製剤の放射化学的純度は常に 99%以上であり、PET 臨床に適用可能な品質基準を満たしていることを確認した。今後さらに、合成装置の健全化を推し進め、製造の迅速・効率化と再現性を図るとともに、これまで得られた知見を集約し、[^{11}C]MET の標準法として確立させる。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計20件（うち査読付論文　20件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　5件）

１．著者名 Beppu T, Sato Y, Yamada N, Terasaki K, Sasaki T, Sugai T, Ogasawara K.	４．巻 12
２．論文標題 Impacts on histological features and 11C-methyl-L-methionine uptake after “one-shot” administration with bevacizumab before surgery in newly diagnosed glioblastoma.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Transl Oncol.	６．最初と最後の頁 1480～1487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tranon.2019.08.002	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 T, Shimada Y, Fujiwara S, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Terasaki K, Ando S, Ogasawara K.	４．巻 91
２．論文標題 Revascularisation surgery improves cognition in adult patients with moyamoya disease.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry.	６．最初と最後の頁 332～334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jnnp-2019-321069	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 Takahashi T, Kobayashi M, Fujiwara S, Kubo Y, Terasaki K, Ogasawara K.	４．巻 45
２．論文標題 Decrease in 18F-florbetapir accumulation in the cerebral hemisphere with hypoperfusion and misery perfusion deu to chronic atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Clin Nucl Med.	６．最初と最後の頁 e115～e116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002774	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 Oikawa K, Kobayashi M, Beppu T, Terasaki K, Ogasawara K.	４．巻 44
２．論文標題 Resolution of hypoxic tissue in cerebellar hemispheres after arterial bypass surgery in a patient with symptomatic bilateral vertebral artery occlusion.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Clin Nucl Med.	６．最初と最後の頁 295～296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002469	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	4．巻
Shimada Y, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Beppu T, Ogasawara K.	47
2．論文標題 Reduced hypoxic tissue and cognitive improvement after revascularization surgery for chronic cerebral ischemia.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Cerebrovasc Dis.	6．最初と最後の頁 57-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000497244	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	4．巻
Oikawa K, Kobayashi M, Beppu T, Terasaki K, Ogasawara K.	44
2．論文標題 Resolution of hypoxic tissue in cerebellar hemispheres after arterial bypass surgery in a patient with symptomatic bilateral vertebral artery occlusion: A 18F-FRP170 PET study.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Clin Nucl Med.	6．最初と最後の頁 295-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002469	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	4．巻
Beppu T, Sato Y, Sasaki T, Terasaki K, Yamashita F, Sasaki M, Ogasawara K.	44
2．論文標題 Comparisons between PET with 11C-methyl-L-methionine and arterial spin labeling perfusion imaging in recurrent glioblastomas treated with bevacizumab.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Clin Nucl Med.	6．最初と最後の頁 186-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002417	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	4．巻
Chiba T, Setta K, Shimada Y, Yoshida J, Fujimoto K, Tsutsui S, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Fujiwara S, Terasaki K, Ogasawara K.	27
2．論文標題 Comparison of effects between clopidogrel and cilostazol on cerebral perfusion in nonsurgical adult patients with symptomatically ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6．最初と最後の頁 3373-3379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.041	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 Yanagihara W, Chida K, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Ogasawara K.	4．巻 1
2．論文標題 Impact of cerebral blood flow changes due to arterial bypass surgery on cognitive function in adult patients with symptomatic ischemic moyamoya disease.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Neurosurg	6．最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2018.7.JNS18149	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 Setta K, Kojima D, Shimada Y, Yoshida J, Oshida S, Fujimoto K, Tsutsui S, Chiba T, Fujiwara S, Terasaki K, Ogasawara K.	4．巻 32
2．論文標題 Accuracy of brain perfusion single-photon emission computed tomography for detecting misery perfusion in adult patients with symptomatic ischemic moyamoya disease	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Ann Nucl Med	6．最初と最後の頁 611-619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-018-1283-7	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 Miyoshi K, Chida K, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Ogasawara K.	4．巻 84
2．論文標題 Two-year clinical, cerebral hemodynamic, and cognitive outcomes of adult patients undergoing medication alone for symptomatically ischemic moyamoya disease without cerebral misery perfusion: a prospective cohort study.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Neurosurgery	6．最初と最後の頁 1233～1241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuros/nyy234	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 Kojima D, Komoribayashi N, Omama S, Oikawa K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Terasaki K, Ogasawara K.	4．巻 43
2．論文標題 Crossed cerebellar tracer uptake on acute-stage 123I-iomazenil SPECT imaging predicts 3-month functional outcome in patients with nonfatal hypertensive putaminal or thalamic hemorrhage.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Clin Nucl Med.	6．最初と最後の頁 396-401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000002068	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 Iwata R, Pascali C, Terasaki K, Ishikawa Y, Furumoto S, Yanai K.	4．巻 61
2．論文標題 Practical microscale one-pot radiosynthesis of 18F-labeled probes.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Label Compd Radiopharm.	6．最初と最後の頁 540～549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jlcr.3618	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 S, Kojima D, Shimada Y, Yoshida J, Fujimato K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Tsutsui S, Miyoshi K, Ogasawara K.	4．巻 38
2．論文標題 Preoperatively reduced cerebrovascular contractile reactivity to hypocapnia by hyperventilation is associated with cerebral hyperperfusion syndrome after arterial bypass surgery for adult patients with cerebral misery perfusion due to ischemic moyamoya disease.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6．最初と最後の頁 1021-1031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X18757621	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 Roppongi M, Izumisawa M, Terasaki K, Muraki Y, Shozushima M.	4．巻 33
2．論文標題 18F-FDG and 11C-choline uptake in proliferating tumor cells is dependent on the cell cycle in vitro.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Ann Nucl Med.	6．最初と最後の頁 237-243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-018-01325-6	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 Iwata R, Pascali C, Terasaki K, Ishikawa Y, Furumoto S, Yanai K.	4．巻 125
2．論文標題 Minimization of the amount of Kryptofix 222-KHCO3 for applications to microscale 18F-radiolabeling.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Appl Radiat Isot.	6．最初と最後の頁 113-118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apradiso	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	4．巻
Kojima D, Komoribayashi N, Omama S, Oikawa K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Terasaki K, Ogasawara K.	13
2．論文標題	5．発行年
Crossed cerebellar tracer uptake on acute-stage 123I-iomazenil SPECT imaging predicts 3-month functional outcome in patients with nonfatal hypertensive putaminal or thalamic hemorrhage.	2018年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Clin Nucl Med.	Online First
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1097/RLU.0000000000002068	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Nanba T, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Sasaki M, Uwano I, Fujiwara S, Terasaki K, Ogasawara K.	59
2．論文標題	5．発行年
Brain temperature imaging with multi-voxel proton magnetic resonance spectroscopy compared with cerebral blood flow and metabolism imaging on positron emission tomography in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease.	2017年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Neuroradiology	923-935
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1007/s00234-017-1890-3	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Sato S, Kojima D, Shimada Y, Yoshida J, Fujimato K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Tsutsui S, Miyoshi K, Ogasawara K.	38
2．論文標題	5．発行年
Preoperatively reduced cerebrovascular contractile reactivity to hypocapnia by hyperventilation is associated with cerebral hyperperfusion syndrome after arterial bypass surgery for adult patients with cerebral misery perfusion due to ischemic moyamoya disease.	2018年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
J Cereb Blood Flow Metab.	1021～1031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1177/0271678X18757621	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Ogasawara K, Fujiwara S, Chida K, Terasaki K, Sasaki M, Kubo Y.	9
2．論文標題	5．発行年
Reduction in amyloid β deposition on 18F-florbetapir positron emission tomography with correction of cerebral hypoperfusion after endarterectomy for carotid stenosis.	2019年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Am J Nucl Med Mol Imaging.	316-320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
なし	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

〔学会発表〕　計15件（うち招待講演　0件／うち国際学会　9件）

1．発表者名
Iwata R, Harada R, Terasaki K, Ishikawa Y, Yanai K.

2．発表標題
A concentration method for efficient microscale one-pot radiosynthesis of [18F]FET and [18F]fallypride.

3．学会等名
23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences（国際学会）

4．発表年
2019年

1．発表者名
Namba T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Sasaki M, Uwano I, Ishigaki D, Kobayashi M, Yoshida K, Fujiwara, 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
10th Annual Scientific Symposium（国際学会）

4．発表年
2019年

1．発表者名
Shimada Y, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Kubo Y, Beppu T, Ogasawara K.

2．発表標題
Relation between reduction of hypoxic tissue and cognitive improvement after revascularization surgery in patients with chronic cerebral ischemia.

3．学会等名
5th European Stroke Organisation Conference 2019（国際学会）

4．発表年
2019年

1．発表者名
Kojima D, Komoribayashi N, Omama S, Oikawa K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Terasaki K, Ogasawara K.

2．発表標題
Crossed cerebellar tracer uptake on acute-stage 123I-iomazenil SPECT imaging predicts 3-month functional outcome in patients with non-fatal hypertensive putaminal or thalamic hemorrhage.

3．学会等名
BRAIN & BRAIN PET 2019（国際学会）

4．発表年
2019年

１．発表者名
Namba 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 apparent brain temperature map by 1H-MRS to detect hemodynamic abnormality in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease.

３．学会等名
BRAIN & BRAIN PET 2019（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
島田泰良，小林正和，吉田研二，寺崎一典，藤原俊朗，久保慶高，別府高明，小笠原邦昭

２．発表標題
慢性脳虚血に対する血行再建術後の"低酸素環境下生存脳組織"の消失は認知機能改善と関連しているか？

３．学会等名
STROKE 2019

４．発表年
2019年

１．発表者名
Nomura J, Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Ito K, Fujiwara S, Matsumoto Y, Oikawa K, Chida K, Terasaki K, Kobayashi M, Yoshida K, Ogasawara K.

２．発表標題
Preoperative cerebral oxygen extraction fraction imaging generated from 7-tesla magnetic resonance quantitative susceptibility mapping predicts development of cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy.

３．学会等名
the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
六本木　基，小豆島正典、寺崎一典

２．発表標題
顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対する18F-FDG集積の増大効果

３．学会等名
第57回日本核医学会学術総会

４．発表年
2018年

１．発表者名
小島大吾、小守林靖一、大間々真一、及川公樹、藤原俊朗、小林正和、久保慶高、寺崎一典、小笠原邦昭

２．発表標題
急性期IMZ-SPECT上のcrossed cerebellar diaschisisは非致死的脳出血の機能転帰を予知する

３．学会等名
日本脳神経外科学会第77回学術総会

４．発表年
2018年

１．発表者名
佐藤光信、米澤久司、工藤雅子、柴田俊秀、小原智子、石塚直樹、高橋純子、寺山靖夫、佐々木敏秋、齋藤義弘、寺崎一典、世良耕一郎

２．発表標題
F-AV-45による脳アミロイド PETを施行したamnestic MCI、AD群の経過の検討

３．学会等名
第61回日本脳循環代謝学会学術集会

４．発表年
2018年

１．発表者名
小島大吾、小守林靖一、大間々真一、及川公樹、藤原俊朗、小林正和、久保慶高、寺崎一典、小笠原邦昭

２．発表標題
急性期IMZ-SPECT上のcrossed cerebellar diaschisisは非致死的脳出血の機能転帰を予知する

３．学会等名
第61回日本脳循環代謝学会学術集会

４．発表年
2018年

１．発表者名
Iwata R, Pascali C, Terasaki K, Ishikawa Y, Furumoto S, Yanai

２．発表標題
Microscale radiosynthesis of 18F-labeled compounds.

３．学会等名
22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences 2017（国際学会）

４．発表年
2017年

1．発表者名 Roppongi M, Shozushima M, Izumisawa M, Takahashi T, Terasaki K.
2．発表標題 Augmentation effects of lymphocyte activation by antigen-presenting macrophages on 18F-FDG uptake.
3．学会等名 21st International Congress of Dental and Maxillo-Facial Radiology 2017（国際学会）
4．発表年 2017年

1．発表者名 六本木　基、 小豆島正典、寺崎一典
2．発表標題 顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対する18F-FDG集積の増大効果
3．学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4．発表年 2017年

1．発表者名 Nomura J, Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Ito K, Fujiwara S, Matsumoto Y, Oikawa K, Chida K, Terasaki K, Kobayashi M, Yoshida K, Ogasawara K.
2．発表標題 Preoperative cerebral oxygen extraction fraction imaging generated from 7-tesla magnetic resonance quantitative susceptibility mapping predicts development of cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy.
3．学会等名 the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB（国際学会）
4．発表年 2018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