

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24300167

研究課題名(和文) マンガン造影MRIとナノDDSによる細胞生存性イメージングの開発と病態適用

研究課題名(英文) Development and application of cell viability imaging using MEMRI

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・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・チームリーダー

研究者番号：10319519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：Mn造影剤が、細胞生存性に関連する細胞周期停止を検出することを見だし、条件の最適化とメカニズムの検証を行い、放射線照射後の大腸がん細胞および皮下移植モデルの両方で実証し、その成果を発表した(Cancer Res. 2013)。また、腫瘍の低pHに応答して崩壊し、信号の増感現象を生じるマンガン・リン酸カルシウム・ナノ粒子を開発した。この造影剤は、マンガンイオンが放出され周辺のタンパク等に結合すると緩和能が増大する。低酸素腫瘍への適用を大腸がん皮下移植モデルにて実施し、腫瘍内の低pH領域と考えられる領域で信号が大きく上昇し、その作用を実証した(Nat Nanotechnol. 2016)。

研究成果の概要(英文)：We performed in vitro and in vivo MRI experiments with Mn²⁺ to investigate whether manganese-enhanced MRI (MEMRI) can be used to detect cell alterations as an early-phase tumor response after radiotherapy. MEMRI was successfully used to detect cell alterations as an early-phase cellular response after tumor radiotherapy (Cancer Res. 2013). Also, we reported a nano-MRI contrast agent that rapidly amplifies MRI signals in response to pH. We confined Mn²⁺ within pH-sensitive calcium phosphate (CaP) nanoparticles. At a low pH, such as in solid tumors, the CaP disintegrates and releases Mn²⁺. Binding to proteins increases the relaxivity of Mn²⁺ and enhances the contrast. We show that these nanoparticles could rapidly and selectively enhanced solid tumors, identify low pH regions within the tumor (Nat Nanotechnol. 2016).

研究分野：磁気共鳴イメージング

キーワード：MRI 造影剤 マンガン 機能性 プローブ 低pH がん

1. 研究開始当初の背景

非侵襲的生体イメージングの開発と生物医学研究における適用は、形態画像に始まり、巨視的な機能・代謝画像から、より微視的な「分子イメージング」へと展開しつつある。近年、MRI、PET および蛍光イメージングの3つの方法論を中心に、高度なプローブ合成技術・薬剤送達(DDS)技術・イメージングおよび解析技術等を結合させることで、がん等の病態適用あるいは神経科学分野への応用など出口へ向けた取り組みが加速している。今世紀初頭から欧米のみならずアジア諸国に数多く生体・分子イメージング研究拠点が誕生し、2011年現在では、既に試行的な開発段階は終了、in vivoの前臨床研究へ適用する段階へと急速に研究が進行している。MRIを用いたアプローチとしては、高分子化学とナノ粒子技術の急速な発展が、次世代型ともいえる薬剤送達技術をもたらし、高磁場MRIの開発と相俟って、「MR分子イメージング」とも言える新しい方法論を創出しつつある。

高分子およびナノ粒子を用いたキャリア(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PETなど他のモダリティとの複合化、抗癌剤の内包や光動学的治療などイメージングガイド下による治療(Theranostics)など、様々な高機能化を可能とする。近年、この研究領域の競争は国際的に高まっており、米国NIH・ハーバード医大・ジョンズホプキンス医大、欧州では独Max Planck (Tubingen)、仏NeuroSpin研究所、英国王立ロンドン大など欧米の主要研究所など、研究環境と人材を整備し、またアジアでも実用化に向けた取り組みが行われている。本研究計画は、Mn造影剤が細胞生存性を検出する独自の発見を基盤に、高磁場MRIとDDS技術を組み合わせ、治療後の迅速診断を可能とする新しい分子イメージング技術を創出する。

2. 研究の目的

我々は、マンガン(Mn)造影剤が放射線照射直後に生じる細胞周期停止を検出できることを独自に発見した。この現象を応用すれば、化学・放射線治療後の極めて早期に、MRIでその有効性を評価可能となる。本研究の目的は、Mn造影MRIとナノ粒子によるDDS技術を結合させることで、化学治療および放射線治療後のがん細胞の生存性や状態を迅速に検出し、50 μm以下の高空間分解能で細胞生存性や細胞環境を反映した生体イメージングを可能とする「細胞生存性イメージング(cell viability imaging)」を開発し、病態モデル動物において有用性を実証することにある。加えて薬剤投与量を最小化する為に、位相情報と高感度プローブを組み合わせた技術を実現するための基礎研究を行う。

3. 研究の方法

ナノ粒子キャリアによる薬剤送達技術と

マンガン造影MRIを組み合わせ、細胞生存性あるいは細胞の環境を反映した生体イメージングを可能とする手法、「細胞生存性イメージング(cell viability imaging)」の確立を目指し、前臨床モデルでの生体適用を行う。

大腸がん、膵臓がんなど複数の腫瘍細胞において、試験管内で放射線照射後にMn造影剤を加え、その細胞傷害性(apoptosis, necrosis, 細胞周期)をflow cytometry等にてAnnexin Vとヨウ化プロピジウムに対する反応を分析し、Mn造影剤の取り込みを定量的に計測することで、どの程度の照射量で、どのくらいの時間経過後に、どういった組織変性が生じている場合に検出が可能であるかを明確化する。同様に、各種抗がん剤に対しても、同様の細胞実験を実施し、照射量と検出可能な最短時間をin vitroにて検証する。

また、腫瘍内の低pHに反応して崩壊するMnナノ粒子を作成し、大腸がん等の皮下移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍内の低pH領域で信号が上昇するかを実証し、その結果を、低酸素免疫組織染色やMRSIによるlactateマッピングを比較して、検証を行う。

4. 研究成果

Mn造影剤が放射線照射後の細胞生存性に関連する細胞周期停止を検出することを見だし、条件の最適化とメカニズムの検証を大腸がんの細胞および皮下移植in vivoモデルの両方で行った。この成果はがん研究として影響力の高い雑誌に受理され(Saito et al., Cancer Res. 2013 73(11):3216-24)、またアウトリーチ活動として文部科学省でメディア向けの資料配付が行われ、読売新聞「放射線治療 効果1日で確認 弱ったがん細胞MRIで区別」(2013年5月27日夕刊3面)など多数のメディアに掲載され、国民への説明に貢献した。

正常な組織では信号が小さく、腫瘍周辺の低いpHに反応して崩壊し、腫瘍周辺で信号の増感現象を生じるマンガンナノ粒子を開発し、低酸素腫瘍への応用を大腸がん皮下移植モデルおよび肝転移モデルにて実施した。腫瘍内の低pH領域と考えられる領域で信号が70%近く上昇し、その領域は低酸素免疫組織染色ピモニダゾールやMRSIによるlactateマッピングと領域として良く一致した。この成果は、ナノ技術研究としては世界的に最も水準の高い雑誌Nature Nanotechnology誌に掲載され、またプレスリリースを実施、毎日新聞「微小がん くっきり 造影剤開発、実用化に期待」(2016年6月15日朝刊)など多数のメディアに掲載された。

その他、微量造影剤の検出に関する基礎実験、Mn造影により脳微細構造を超高感度MRIで描出する実験、Mn造影剤のナノ粒子化への基礎実験、血管や脂肪などの目的としない信号を消去する技術など多数の実験を実施した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Wells JA, Thomas DL, Saga T, Kershaw J, Aoki I. MRI of cerebral micro-vascular flow patterns: A multi-direction diffusion-weighted ASL approach. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jun;37(6):2076-2083.
2. Wells JA, Shibata S, Fujikawa A, Takahashi M, Saga T, Aoki I. Functional MRI of the Reserpine-Induced Putative Rat Model of Fibromyalgia Reveals Discriminatory Patterns of Functional Augmentation to Acute Nociceptive Stimuli. *Sci Rep*. 2017 Jan 12;7:38325.
3. Mi P, Kokuryo D, Cabral H, Wu H, Terada Y, Saga T, Aoki I, Nishiyama N, Kataoka K. A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy. *Nat Nanotechnol*. 2016 Aug;11(8):724-30.
4. Murayama S, Jo J, Arai K, Nishikido F, Bakalova R, Yamaya T, Saga T, Kato M, Aoki I. γ -PARCEL: Control of Molecular Release Using γ -Rays. *Anal Chem*. 2015 Dec 1;87(23):11625-9.
5. Aoki I*, Yoneyama M, Hirose J, Minemoto Y, Koyama T, Kokuryo D, Bakalova R, Murayama S, Saga T, Aoshima S, Ishizaka Y, Kono K. Thermoactivatable polymer-grafted liposomes for low-invasive image-guided chemotherapy. *Transl Res*. 2015 Dec;166(6):660-673.e1.
6. Mi P, Dewi N, Yanagie H, Kokuryo D, Suzuki M, Sakurai Y, Li Y, Aoki I, Ono K, Takahashi H, Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K. Hybrid Calcium Phosphate-Polymeric Micelles Incorporating Gadolinium Chelates for Imaging-Guided Gadolinium Neutron Capture Tumor Therapy. *ACS Nano*. 2015 Jun 23;9(6):5913-21.
7. Kawamura W, Miura Y, Kokuryo D, Toh K, Yamada N, Nomoto T, Matsumoto Y, Aoki I, Kano MR, Nishiyama N, Saga T, Kishimura A, Kataoka K*. Density-tunable conjugation of cyclic RGD ligands with polyion complex vesicles for the neovascular imaging of orthotopic glioblastomas. *Sci Technol Adv Mater*. 2015 June;16(3) 035004:1-13.
8. Sawada K, Horiuchi-Hirose M, Saito S, Aoki I. Sexual dimorphism of sulcal morphology of the ferret cerebrum revealed by MRI-based sulcal surface morphometry. *Front Neuroanat*. 2015 May 6;9:55.
9. Bakalova R, Lazarova D, Nikolova B, Atanasova S, Zlateva G, Zhelev Z, Aoki I. Delivery of size-controlled long-circulating polymersomes in solid tumors, visualized by quantum dots and optical imaging in vivo. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2015 Jan 2;29(1):175-180.
10. Kokuryo D, Nakashima S, Ozaki F, Yuba E, Chuang KH, Aoshima S, Ishizaka Y,

- Saga T, Kono K, Aoki I. Evaluation of Thermo-triggered Drug Release in Intramuscular-transplanted Tumors using Thermosensitive Polymer-modified Liposomes and MRI. *Nanomedicine*. 2015 Jan;11(1):229-38.
11. Bennett KM, Jo JI, Cabral H, Bakalova R, Aoki I. MR imaging techniques for nano-pathophysiology and theranostics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Jul 30;74C:75-94.
 12. Hattori S, Hagihara H, Ohira K, Aoki I, Saga T, Suhara T, Higuchi M, Miyakawa T. In vivo evaluation of cellular activity in α CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Front Integr Neurosci*. 2013 Nov 11;7:76.
 13. Murayama S, Jo JI, Shibata Y, Liang K, Santa T, Saga T, Aoki I, Kato M. The Simple Preparation of Polyethylene Glycol-Based Soft Nanoparticles Containing Dual Imaging Probes. *J. Mater. Chem. B*. 2013;1:4932-8.
 14. Saito S, Hasegawa S, Sekita A, Bakalova R, Furukawa T, Murase K, Saga T, Aoki I. Manganese-enhanced MRI reveals early-phase radiation-induced cell alterations in vivo. *Cancer Res*. 2013 Jun 1;73(11):3216-24.
 15. Bakalova R, Zhelev Z, Aoki I, Saga T. Tissue redox activity as a hallmark of carcinogenesis: from early to terminal stages of cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 May 1;19(9):2503-17.
 16. Kershaw J, Leuze C, Aoki I, Obata T, Kanno I, Ito H, Yamaguchi Y, Handa H. Systematic changes to the apparent diffusion tensor of in vivo rat brain measured with an oscillating-gradient spin-echo sequence. *Neuroimage*. 2013 Apr 15;70:10-20.
 17. Jo J, Lin X, Nakahara T, Aoki I, Saga T, Tabata Y. Preparation of polymer-based magnetic resonance imaging contrast agent to visualize therapeutic angiogenesis. *Tissue Eng Part A*. 2013 Jan;19(1-2):30-9.
 18. Toyota T, Ohguri N, Maruyama K, Fujinami M, Saga T, Aoki I. Giant vesicles containing superparamagnetic iron oxide as biodegradable cell-tracking MRI probes. *Anal Chem*. 2012 May 1;84(9):3952-7.

〔学会発表〕(計 28 件)

1. Ichio Aoki. Approach to Multiscale Imaging using Micro-MRI and Functional Contrast Agents. International Symposium on Multimodal Medical Engineering (MME), 2017.3.3, Chiba University (Chiba)
2. 青木伊知男、機能性 MRI 造影剤と腫瘍内の微小環境解析、Medical Research Conference、2017.1.25、国立がん研究センター東病院（千葉県・柏市）
3. 青木伊知男、前臨床脳機能 MRI によるモデル性評価の試みと問題点、日本認知

症学会・シンポジウム 28 「認知症モデル動物のモデル性を議論する」, 2016.12.3, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区)

4. Ichio Aoki, Functional and Theranostic Contrast Agents for MRI, The 18th Northeastern Asian Symposium on Molecular Imaging-based Precision Medicine (A3 Molecular Imaging symposium), JSPS-NSFC-NRF, 2016.11.12, Hangzhou, (China).

5. Ichio Aoki, Functional and Theranostic Contrast Agent, 日本磁気共鳴医学会, JSMRM-KSMRM joint symposium, 2016.9.10, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

6. 青木伊知男, 高磁場 MRI による細胞トラッキングとマイクロイメージング, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 2016.6.16, 京都市勧業館 (京都府・京都市)

7. 青木伊知男, 高磁場 MRI と機能性造影剤による小動物 in vivo イメージング, 第 63 回日本実験動物学会総会・ミニシンポジウム「実験動物 in Vivo イメージング技術の展開」, 2016.5.20, ミューザ川崎 (神奈川県・川崎市)

8. Ichio Aoki, Functional and theranostic contrast agents for preclinical MR imaging, Joint AMED-DFG Japan-German Workshop on Functional Metabolic Imaging, 2016.3.21-22, Tubingen (Germany)

9. Ichio Aoki, Functional and theranostic MRI contrast agents, Ground Round, 2016.1.19, Arizona (USA)

10. 青木伊知男, MRI 顕微鏡とマルチモーダル統合技術が生命科学にもたらすもの, 公開シンポジウム「全細胞・マルチモーダル計測が拓く統合バイオサイエンス」, 日本学術会議, 2016.1.25, 大阪大学 (大阪府・大阪市)

11. 青木伊知男, 生体計測技術分野からの話題提供, 材料研究を始めとする最先端研究における計測技術と高度情報処理の融合ワークショップ, 2015.11.18, 文部科学省 (東京都・千代田区)

12. 青木伊知男, 診断と治療の一体化～セラノスティクス, シンポジウム 4, 生体イメージングと DDS の融合がもたらす新しい潮流, 第 31 回日本 DDS 学会, 2015.7.3, 京王プラザホテル (東京都・新宿区)

13. 青木伊知男, Responsive and Theranostic Nano-Contrast Agents for MRI, オーガナイズド・セッション, ナノテクノロジーと物理工エネルギーを融合したハイブリッド標的化診断・治療, 第 54 回日本生体医工学会大会, 2015.5.7, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

14. 青木伊知男, MRI による分子イメージング ～機能性・反応性ナノ DDS の適用, 理化学研究所分子イメージングセミナー, 2015.5.1, 理化学研究所 (兵庫県・神戸市)

15. 青木伊知男, 「三次元マイクロイメージング技術」における高磁場 MRI の役割,

第 2 回 JST ライフサイエンス計測技術に関する検討会, 2015.4.24, 科学技術振興機構東京本部別館, (東京都・千代田区)

16. 青木伊知男, MRI によるナノ・セラノスティクスとニトロキシル標識抗がん剤, 磁気共鳴機能性イメージングからセラノスティクスへの展開 ～次世代診断薬の創製～, 日本薬学会第 135 年会, 2015.3.26, 神戸学院大学, (兵庫県・神戸市)

17. 青木伊知男, 高磁場 MRI による細胞トラッキングとマイクロイメージング, 第 14 回日本再生医療学会, シンポジウム・イメージング画像解析, 2015.3.19, パシフィコ横浜, (神奈川県・横浜市)

18. 青木伊知男, 「ホールマウスー細胞リアルタイム計測」の実現に向けた高磁場 MRI の役割, JST ライフサイエンス計測技術に関する検討会, 2015.2.4, 科学技術振興機構東京本部別館, (東京都・千代田区)

19. Ichio Aoki, Responsive and theranostic nano-contrast agents for preclinical MR imaging, 2014 Taiwan-Japan Symposium on Polyscale Technologies for Biomedical Engineering and Environment Science (PT-BMES 2014), 2014.9.12-15, Hsinchu (Taiwan)

20. 青木伊知男, ナノ DDS 治療と生体イメージングの一体化 ナノ・セラノスティクス, ナノテクノロジー・材料分野俯瞰ワークショップ「バイオナノテクノロジー領域」分科会, 2014.8.28, 科学技術振興機構東京本部別館 (東京都・千代田区)

21. 青木伊知男, MR イメージングと DDS によるセラノスティクス, 第 51 回薬剤学懇談会, 創剤フォーラム, 2014.06.17, 沖縄残波岬ロイヤルホテル (沖縄県・中頭郡読谷村)

22. 青木伊知男, 小動物 MRI 測定の基礎と応用, 小動物インビボイメージングワークショップ in Fujita 2014, 藤田保健衛生大学医学部 2014.4.18, 生涯教育研修センター 8 階 (愛知県・豊明市)

23. Ichio Aoki, Functional- and nano-contrast agents for preclinical MRI, The 2nd International Congress on Magnetic Resonance Imaging & the 19th Annual Scientific Meeting of KSMRM, 2014.3.28-29, Seoul, (Korea)

24. 青木伊知男, 小動物用 MR イメージングで何が出来るか?, In vivo イメージングフォーラム 2013, 2013.9.5, コクヨホール (東京都・港区)

25. 青木伊知男, 前臨床 MRI による分子イメージング研究の進展 ～機能性造影剤の開発と腫瘍への適用を中心に, 分子イメージング研究開発講演会, 2013.8.19, 九州大学大学院医学研究院 (福岡県・福岡市)

26. 青木伊知男, 高磁場 MRI による分子イメージング研究への取り組み, 熊本大学イメージングセミナー「MRI で見えること, わかること — 磁気共鳴イメージングの先

端技術と応用 一」, 2013.5.13, 熊本大学百年記念館, (熊本県・熊本市)

27. 青木伊知男, げっ歯類の高磁場MRI, 日本神経科学会サテライト、包括型脳MRI画像チュートリアル, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク, 2012.9.17, 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

28. 青木伊知男, 高磁場MRIと機能性プローブによる分子イメージングへの取り組み, 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, 理化学研究所横浜研究所(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計12件)

1. 青木伊知男, 日本薬学会、薬学雑誌、2016年、p.1087-1091

2. 青木伊知男, INNERVISION、月間インナービジョン Vol.30, No.9, 2015, p.28-31 MRIによる細胞トラッキングの現状、

3. 青木伊知男, JST/CRDS、研究開発の俯瞰報告書・ナノテクノロジー・材料分野、CRDS-FY2015-FR-05、2015年、p.163-202

4. 青木伊知男, 南山堂、南山堂医学大辞典第20版、2015年、「分子イメージング」の項を執筆

5. 青木伊知男、城潤一郎、Horacio Cabral、Rumiana Bakalova、Kevin M. Bennett、日本DDS学会、Drug Delivery System、2015年、p.47-53

6. 青木伊知男、JST/CRDS、ナノテクノロジー・材料分野 俯瞰ワークショップ報告書 バイオナノテクノロジー領域分科会/CRDS-FY2014-WR-10、2014年 p.65-73

7. 青木伊知男, INNERVISION、月間インナービジョン Vol.29, No.7, 2014年 p.34-38

8. 青木伊知男, 日本DDS学会、Drug Delivery System、2013年、p.458-460

9. 青木伊知男, 日本薬学会、ファルマシア Vol.49, No.7、2013年、p.671-675

10. 青木伊知男, 佐賀恒夫、共立出版、最先端材料システムOne Pointシリーズ10「イメージング」, 2012, p.55-96、

11. 青木伊知男, MRIとドラッグデリバリー、The Journal of TMIT、Vol. 23 No. 2, 2013. 1-5, ISSN 0918-9475

12. 青木伊知男、メディカルドゥ、ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線 古くて新しいドラッグデリバリーシステム (DDS) 遺伝子医学MOOK 別冊) 2013年、p. 270-276

〔産業財産権〕

出願状況(計6件)

1. 名称: 放射線等を用いた生理活性物質の活性制御方法、及び生理活性物質包含放射線等刺激応答性ゲル

発明者: 村山周平、青木伊知男、城潤一郎、佐賀恒夫

権利者: 国立研究開発法人量子科学技術研

究開発機構

種類: 特願

番号: 特願 2016-092524

出願年月日: 2016.5.2

国内外の別: 国内

2. 名称: 磁気共鳴イメージング用陽性造影剤及びナノ粒子

発明者: 宮島大吾、Sim Seunghyun、相田卓三、竹内黎明、青木伊知男、佐賀恒夫、

権利者: 国立研究開発法人理化学研究所、国立研究開発法人放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号: 特願 2016-012883

取得年月日: 2016.1.26

国内外の別: 国内

3. 名称: 高分子ナノ粒子複合体、及びそれを含むMRI造影用組成物

発明者: 片岡一則、西山伸宏、オラシオカブラル、米鷗、岸村顕広、三浦裕、青木伊知男、国領大介、佐賀恒夫、

権利者: 国立大学法人東京大学、独立行政法人放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号: 特願 2013-173866

取得年月日: 2013.8.23

国内外の別: 国内

4. 名称: 固定位置表示キットおよび位置表示固定方法

発明者: 青木伊知男、城潤一郎、下村岳夫、国領大介、佐賀恒夫

権利者: 独立行政法人放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号: 特願 2013-106668

取得年月日: 2013.5.20

国内外の別: 国内

5. 名称: 自己集積するペプチド配列を含む組成物及びその使用方法

発明者: 松村幸子、芝清隆、青木伊知男

権利者: がん研究会、科学技術振興機構、放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号: 特願 2013-80782

取得年月日: 2013.4.8

国内外の別: 国内

6. 名称: 核酸類ハイドロゲル状態変更方法、放射線分解ハイドロゲル、物質内包放射線分解ハイドロゲル、および放射線応答ハイドロゲルキット

発明者: 城潤一郎、青木伊知男、佐賀恒夫

権利者: 独立行政法人放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号：特願 2012-259393
取得年月日：2012.11.28
国内外の別：国内

取得状況（計7件）

1. 名称：常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマー
発明者：古賀登・唐澤悟・薛蕾・青木伊知男・柴田さやか・佐賀恒夫・平田修・田中章博・上杉理
権利者：国立大学法人九州大学・日産化学工業株式会社・国立研究開発法人放射線医学総合研究所
種類：特許登録
番号：特許第 5802680 号
PCT/JP2011/77432
取得年月日：2011.11.28,
国内外の別：国際出願
2. 名称：Open PET-MRI machine
発明者：Taiga Yamaya, Hideo Murayama, Takayuki Obata, Ichio Aoki
権利者：National Institute of Radiological Sciences
種類：特許登録
番号：602009030414.3
取得年月日：2015-02-04
国内外の別：ドイツ登録
3. 名称：Open PET-MRI machine
発明者：Taiga Yamaya, Hideo Murayama, Takayuki Obata, Ichio Aoki
権利者：National Institute of Radiological Sciences
種類：特許登録
番号：EP 2 407 101 B1
取得年月日：2015-01-04
国内外の別：ヨーロッパ登録
4. 名称：治療薬剤の標的部位への集積及び放出を追跡可能な治療薬剤含有リポソームおよびその製造方法
発明者：菊池達矢・青木伊知男・小高謙一・河野健司
権利者：独立行政法人放射線医学総合研究所・大阪府立大学
種類：特許登録
番号：特許第 5429710 号
取得年月日：2013.12.13
国内外の別：国内
5. 名称：常磁性金属含有ポリアミドアミンデンドロン脂質
発明者：河野健司・青木伊知男
権利者：大阪府立大学・独立行政法人放射線医学総合研究所
種類：特許登録
番号：特許第 5397976 号
取得年月日：2013.11.1
国内外の別：国内

6. 名称：動物固定具
発明者：下村岳夫・青木伊知男・菅野 巖
権利者：独立行政法人放射線医学総合研究所
種類：特許登録
番号：特許第 5317279 号
取得年月日：2013.7.19
国内外の別：国内

7. 名称：オープン PET/MRI 複合機
発明者：山谷泰賀・村山秀雄・小島隆行・青木伊知男
権利者：独立行政法人放射線医学総合研究所
種類：特許登録
番号：特許第 5224421 号
取得年月日：2013.3.22
国内外の別：国際出願

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 伊知男 (Ichio Aoki) 量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・分子イメージング診断治療研究部・チームリーダー

研究者番号：10319519

(2) 研究分担者

田畑 泰彦 (Yasuhiko Tabata) 京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号：50211371

齋藤 茂芳 (Shigeyoshi Saito) 大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：40583068