

(平成 23 年度研究報告書)

23-A-25 新しい革新的な診断法の開発のための研究

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 楠本 昌彦

研究の分類・属性

外科系・その他

研究の概要

画像診断に対する多施設共同臨床試験にむけた体制確立、ならびに多施設共同研究における画像中央判定支援システムの構築の研究。フルデジタル消化管三次元診断による大腸スクリーニングに関する研究、肺野限局性すりガラス様陰影の前向き研究に加え、がん診療における PET の有用性および至適撮影条件の標準化に関する研究と機能画像診断のトランスレーション研究の最適化の研究を行う。

研究経費

44,200 千円

研究班の組織

楠本 昌彦	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科副科長	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
荒井 保明	国立がん研究センター中央病院 副院長・放射線診断科長	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
角谷 眞澄	信州大学医学部教授	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
江原 茂	岩手医科大学教授	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
南 学	筑波大学臨床医学系教授	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
飯沼 元	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科医長	消化管三次元診断におけるコンピューター診断支 援システムの開発
柿沼 龍太郎	国立がん研究センター検診開発部 室長	肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のため の前向き研究
寺内 隆司	国立がん研究センター検診開発部 室長	がん診療におけるPETの有用性および至適撮影条件 の標準化に関する研究
藤井 博史	国立がん研究センター機能診断開 発部部长	機能画像診断のトランスレーション研究の最適化 に関する研究
栗原 宏明	国立がん研究センター中央病院医 員	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
渡辺 裕一	国立がん研究センター中央病院医 員	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
小林 達伺	国立がん研究センター東病院医員	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究
遠藤 正浩	静岡県立静岡がんセンター画像診 断科部長	画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立 に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

1. 画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立に関する研究

画像診断に対する多施設共同研究による臨床試験を通じて、画像診断能を向上させるとともに、その活用方法の標準化・最適化を探索し、診断法を適切に評価する研究の方法論を確立することを目的とする。画像診断に対する多施設共同臨床試験の支援体制構築と実運用が到達目標である。

2. 多施設共同研究における画像中央判定支援システムの構築の研究

治療効果判定システムの開発を進め、デジタル画像対応システムを有機的に癒合させた画像中央判定支援システムの基盤整備をすることが目的である。多施設共同研究の画像中央判定に対する支援するシステムを構築し、システムの運用が到達目標である。

3. フルデジタル消化管三次元診断におけるコンピューター診断支援システムの開発

CT colonography を用いた新しい大腸スクリーニングの構築が目的で、デジタル前処置と CAD を応用したフルデジタル大腸 CT 三次元診断を構築し、大腸がんスクリーニングに応用可能な診断システムの構築を国レベルにおいて達成することが到達目標である。

4. 肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究

肺野限局性すりガラス様陰影 (ground-glass opacity: GGO) の自然史解明のための前向き研究を多施設共同研究として進め、GGO の自然史を明らかにし、その成果を踏まえた GGO の経過観察のガイドライン作成が到達目標である。

5. がん診療における PET の有用性および至適撮影条件の標準化に関する研究

PET 撮像法の標準化を目的としては、がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドラインの普及と改定で、さらに世界標準の撮像法ガイドラインの作成が到達目標である。PET がん検診については、読影基準案の妥当性の検証と、がん検診の有効性評価につながる実行可能な研究計画の立案と実施を図る。新規薬剤については C-11 Choline などの薬剤の臨床的有用性のさらなる検討および PET 用 RDG 製剤の合成を目標とする。

6. 機能画像診断のトランスレーション研究の最適化

PET 検査を含めた核医学検査や拡散強調 MRI 等の機能画像の役割が増し、新たな機能診断技術の開発のための基礎研究が実施されているが、現状では、その成果が効率的に臨床応用されていない。このため、小動物イメージング研究の成果を効果的に臨床応用するための研究体系の確立を目指す。

第1年次

(到達目標)

1. 画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立に関する研究

我が国において画像診断の臨床試験を行うための基本概念の構築を計画する。

2. 多施設共同研究における画像中央判定支援システムの構築の研究

現在プロトタイプである治療効果判定システムの開発を進め、画像中央判定支援システムの基盤整備を行う。

3. フルデジタル消化管三次元診断におけるコンピューター診断支援システムの開発

国立がん研究センターにおける CTC を施行した大腸がん症例を用い、表面型腫瘍を含んだ早期大腸がんに対する CTC の診断能の向上を行う。大腸がんスクリーニングに有効な三次元表示法である VGP (virtual gross pathology) の画像処理機能を改良し、より実臨床応用可能な診断システムを構築する。表面型腫瘍に対する CTC における従来開発を進めてきた CAD の検証を行い、検出能の向上のための新しいアルゴリズムの改良を行う。

4. 肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究

GGO の変化した症例と不変であった症例の初回検査の thin-section CT 画像を用いて、変化の有無の予測が可能かどうかの読影実験を行う。GGO の遺伝子解析のため、がん予防・検診研究センターの肺がん CT 検診にて 5mm 以上の GGO を有すると診断された受診者と、「5mm 以上の GGO 以外の肺結節あり」および「肺結節なし」の受診者とのマッチングの上、症例選択をして解析に入る。

5. がん診療における PET の有用性および至適撮影条件の標準化に関する研究

新しい PET/CT 装置 6 機種に対して、学会が定めるガイドラインに従ってファントム実験を行い、性能を評価し至適撮像条件を求める。過去 5 年に行われた FDG-PET がん検診のアンケート調査結果を集計、解析する。また、大腸領域を対象とした FDG-PET 検査の読影実験を行い、その結果を解析する。新規薬剤に関する研究では、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンイメージング剤である ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) の炎症への集積について明らかにする。核酸代謝製剤である FLT の合成に着手する。

6. 機能画像診断のトランスレーション研究の最適化

小動物用 SPECT 装置を用いて腫瘍内低酸素領域のイメージングに役立つ分子プローブの開発や腫瘍内薬剤分布の可視化に役立つリポソーム製剤の作成を進める。高磁場 MRI 装置を用いて小動物の MRI および MRS のための至適撮像条件を確立する。国内での診療用装置を含めた人体用装置を用いた動物イメージング研究の実施状況を調査する。

(年次評価時点の実績要点)

1. 画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立に関する研究

画像診断の多施設共同研究グループに関する情報収集の結果を第一回班会議にて報告し、我が国において臨床試験を行うための基本概念の構築を議論した。

2. 多施設共同研究における画像中央判定支援システムの構築の研究

プロトタイプである治療効果判定システムを JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 試験の画像中央判定にて試用した。

3. フルデジタル消化管三次元診断におけるコンピューター診断支援システムの開発

大腸がんスクリーニングにおけるデジタル前処置法と VGP を応用した診断システムにより、国立がん研究センターがん予防検診研究センターにおける CTC 診断システムの構築を達成し、実際のスクリーニング診断で効果を上げている。デジタル前処置法や CAD の開発においても、表面型腫瘍の診断を含んで改良を進め、既に CAD における検出能は表面型腫瘍の検出率は 69.0% から 87.1% へと向上した。

4. 肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究

GGO の自然史解明のための前向きの多施設共同研究として集積した症例数は 2011 年 9 月末時点にて 771 例であり、知りうる範囲では、最大の母集団での解析を実施した。

5. がん診療における PET の有用性および至適撮影条件の標準化に関する研究

最近わが国に導入された新しい PET/CT 装置 6 機種) についてファントム実験を行った。過去 5 年に行われた FDG-PET がん検診のアンケート調査結果を集計し、データベース化を行った。10 名の読影者による大腸領域を対象とした FDG-PET 検査の読影実験が終了した。

ARG 及び HE 画像より 18F-FDG は炎症部位に高集積を示したが、 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) の炎症部位への明らかな集積は認められなかった。 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) の炎症筋肉比は 18F-FDG に比べて顕著に低く、 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) は偽陽性の少ないイメージング剤であることが示された。FLT 合成に成功し、健常人のボランティア検査を実施した。

6. 機能画像診断のトランスレーション研究の最適化

核医学検査において、腫瘍低酸素イメージングや薬物体内動態の可視化への応用が期待される分子プローブの合成に成功した。MRI 検査においても、高磁場装置を用いた小動物の MRI/MRS 至適撮像条件を確立できた。

国内での診療用装置を含めた人体用装置を用いた動物イメージング研究の実施状況をアンケート調査により把握した。

研究成果と考察

第1年次評価時点

1. 画像診断に対する多施設共同臨床試験の体制確立に関する研究

海外の画像診断の多施設共同研究グループ (National Cancer Institute cooperative group である American College of Radiology Imaging Network:ACRIN) に関する情報収集の結果を第一回班会議にて報告し、我が国において臨床試験を行うための基本概念の構築を議論した。悪性腫瘍の TNM 病期を分類するための画像診断規準の標準化をエンドポイントにしたプロトコール作成が進行している。画像診断は、がんの診断、治療法選択、治療効果判定において中心的な役割を担う。米国では臨床試験グループ構築により画像診断を評価する基盤整備が完成しているが、我が国では臨床試験を行うための組織基盤の遅れが見られる。画像診断の臨床試験を目指すための方法論を確立することは急務であり、各種がんに対する多施設共同研究を行う上での品質管理に貢献し、わが国のがん医療の向上に資する。

2. 多施設共同研究における画像中央判定支援システムの構築の研究

プロトタイプである治療効果判定システムを JCOG 試験の画像中央判定にて試用した。システムの問題点が洗い出され、この問題点に基づき画像中央判定支援システムの開発を進めた。がんの治療成績向上には新規治療の開発が不可欠であり、新規治療の評価には画像中央判定 (画像によるがんの治療効果判定) を要する。画像診断においては、マルチスライス CT の普及や PET 導入により運用が複雑化し、画像のデジタル化も進んでいる。特に多施設共同研究にて画像の取扱いが未整備の状態で、これが画像中央判定に多くの人手と手間を要することになり多施設共同研究の運営に大きな支障を来している現状がある。この問題を解決するため、デジタル画像 (DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine) を効率的に運用する画像中央判定支援システムが求められている。

3. フルデジタル消化管三次元診断におけるコンピューター診断支援システムの開発

第1年次の結果から、表面型腫瘍の診断を含めて大腸がんスクリーニングへ応用可能な CTC 診断システムの可能性を確認できた。特に VGP 表示の改良と CAD の診断精度向上におけるシステムの改良により、有効性が高く効率的な診断システムが構築されたと考える。今後、我国の優れた消化管診断学を基礎として、こうした CTC の評価を行う意義は大きく、我国より真に有効性の高い CTC による大腸診断法が世界へ発信されると予想される。

4. 肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究

1) 肺野限局性すりガラス様陰影 (ground-glass opacity: GGO) の自然史解明のための前向き研究として、多施設共同研究として集積した症例数は 2011 年 9 月末時点にて 771 例である。これらの症例の中で、増大などの変化を起こした症例は 77 例、手術が実施された症例は 58 例であった。2012 年 1 月に画像中央診断委員会での「変化例の画像」と病理中央診断委員会での「病理標本」の検討を予定しており、それらの結果をもとに 2012 年 2 月の班会議において GGO を経過観察する際のガイドライン第 1 版の作成を目指している。

2) GGO の変化した症例と不変であった症例の初回検査の thin-section CT 画像を用いて、変化の有無の予測が可能かどうかの読影実験は、現在症例選択中である。2012 年 1 月から実際の実験を開始予定で準備中である。

3) GGO の遺伝子解析のため、がん予防・検診研究センターの肺がん CT 検診にて 5mm 以上の GGO を有すると診断された受診者 420 名を抽出した。現在「5mm 以上の GGO 以外の肺結節あり群」および「肺結節なし群」との症例選択のマッチングを実施している最中であり、症例選択が完了次第、研究用血液検体を用いて遺伝子解析に入る。

5. がん診療における PET の有用性および至適撮影条件の標準化に関する研究

1) PET 撮像法の標準化に関する研究では、最近わが国に導入された新しい PET/CT 装置 6 機種 (Discovery 600, Discovery 690, Gemini GXL, Gemini TF, mCT, Eminence GM) についてファントム実験を行い、臨床デー

タの提供を依頼した。またさまざまな画像ビューアを用いた場合、SUV 表示に大きなばらつきがあることが明らかになった。この結果に基づいて学会、研究会を通じて啓発活動を行っている。

- 2) PET がん検診に関する研究では、過去5年に行われた FDG-PET がん検診のアンケート調査結果を集計し、データベース化を行った。10名の読影者による大腸領域を対象とした FDG-PET 検査の読影実験が終了した。その結果に関しては、識者に意見を求めながら解析を行っている。
- 3) 新規 PET 製剤に関する研究では、ARG 及び HE 画像より ^{18}F -FDG は炎症部位に高集積を示したが、 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)の炎症部位への明らかな集積は認められなかった。 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)の炎症筋肉比は ^{18}F -FDG に比べて顕著に低く、 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)は偽陽性の少ないイメージング剤であることが示された。FLT 合成に成功し、健常人のボランティア検査を実施した。FLT の胃がんに対する有用性を検討する研究については、研究計画作成中であり、本年度中に倫理審査委員会の承認を得る予定である。

6. 機能画像診断のトランスレーション研究の最適化

- 1) 小動物用 SPECT 装置を用いた腫瘍内性状評価のための機能画像検査に関する研究

小動物用 SPECT 装置を用いて、腫瘍内低酸素領域の画像化、リポソームの腫瘍内分布の画像化に関する研究を実施した。低酸素イメージングに関しては、HIF-1 α の oxygen dependent degradation (ODD) domain に分子プローブの細胞透過性を高めるために protein transduction domain を結合させ、さらに Halo-tag を結合させて POH probe を作成した。これに、 ^{111}In を結合させた halo-tag ligand を加え、 ^{111}In 標識した POH probe を完成させた。

リポソームの腫瘍内分布の画像化に関する研究に関しては、 ^{111}In に対しては脂溶性リガンドとして oxine を、また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に対しては脂溶性リガンドとして MRP-20 を用いて、それぞれ水溶性リガンド EC を封入した liposome に、active loading 法で封入を行った。その結果、80%を超える高い封入率で、それぞれの放射性核種をリポソーム内に封入することに成功した。今回、合成した RI 標識分子プローブならびに RI 封入リポソームは、薬剤の体内動態の分子メカニズムがはっきりしており、in vivo イメージングにも応用できる可能性が高く、早期の臨床応用が期待できる。

- 2) 高磁場 MRI 装置を用いた小動物の MRI および MRS のための最適撮像条件を確立するための研究

SPGR 振幅画像と V 字 fitting algorithm を組み合わせた新たな B1+分布計測法である 180° signal minimum 法を確立した。本法はこれまで報告されていた方法を改良したもので、B1 不均一性の評価に要する時間を大幅に短縮させることができた。高磁場 MRI/MRS では、わずかな送信磁場(B1)の不均一性が画質の劣化につながるため、本法により、短時間で B1 の均一性を検証できるようになったことは、今後の高磁場 MRI 装置を用いた小動物イメージング研究の効率化・高精度化に大いに貢献するものと考えられる。

- 3) 国内での診療用装置を含めた人体用装置を用いた動物イメージング研究の実施状況の調査に関する研究

アンケート調査の結果、動物イメージング研究に関しては多くの医育機関で実施に関する希望があることが判明した。人体用装置を使用することに関しては、すでに小動物専用装置を導入している少数の施設では反対の意見があったものの、多くの小動物専用装置を導入していない施設では、人体用装置の使用を希望する意見が多く認められた。人体用装置を用いて動物実験を行うことに関しては、海外の有力研究機関でも実際に実施されており、我が国でもその要望が多くあることから、多施設の意見をまとめて、関係する機関に実現を働きかけていくことが重要と考えられる。

倫理面への配慮

すべての研究は臨床に関するヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則、倫理指針または疫学研究に関する倫理指針に従う。また、すべての研究はそれぞれの研究機関の倫理委員会の承認を取得し、すべての研究対象者に対して、受診者の個人識別情報は完全に保護される。研究用データは個人を識別できない方法で利用し、研究対象者の不利益に決してならないように配慮する。研究成果を発表する場合にも個人が特定できない方法で行う。また全ての研究データは研究以外に使用しないことを研究者全員に徹底し、本研究に従事する研究者や大学院の学生にもこれらを厳守することを確認する。データの二次流出(第三者への流出)についても十分配慮し、データの管理体制を徹底する。また動物を対象とした実験的研究は、国立がんセンター動物実験倫理委員会の承認を受けて実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

- (1) Arakawa H, Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Hataji O, Taguchi O. : Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon. *Jpn J Radiol.* 2011 Oct;29(8):587-9.
- (2) Sinsuat M, Saita S, Kawata Y, Niki N, Ohmatsu H, Tsuchida T, Kakinuma R, Kusumoto M, Eguchi K, Kaneko M, Morikubo H, Moriyama N. : influence of slice thickness on diagnoses of pulmonary nodules using low-dose CT: potential dependence of detection and diagnostic agreement on features and location of nodule. *Acad Radiol.* 2011 May;18(5):594-604.
- (3) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H, Kato H: A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). Japan Lung Cancer Surgical Study Group (JCOG LCSSG). *J Thorac Oncol.* 2011 Apr;6(4):751-6.
- (4) Shiba N, Kusumoto M, Tsuta K, Watanabe H, Watanabe S, Tochigi N, Arai Y. :A case of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *J Thorac Imaging.* 2011; 26: W30-2.
- (5) Fujinaga Y, Ohya A, Matsushita T, Kurozumi M, Ueda K, Kitou Y, Ueda H, Kadoya M. : Effect of hepatobiliary uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatic venous phase of dynamic magnetic resonance imaging on a 3.0-T apparatus: comparison between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Jpn J Radiol.* 2011 Dec;29(10):695-700.
- (6) Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. :Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):727-33.
- (7) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I. :Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Oct;21(7):1287-96.
- (8) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. :Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011 Apr;29(3):194-201. Epub 2011 Apr 26.
- (9) Akahane A, Sone M, Ehara S, Kato K, Tanaka R, Nakasato T. : Erratum to: Subclavian Vein Versus Arm Vein for Totally Implantable Central Venous Port for Patients with Head and Neck Cancer: A Retrospective Comparative Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 May 26
- (10) Saida T, Mori K, Sato F, Shindo M, Takahashi H, Takahashi N, Sakakibara Y, Minami M. : Prospective intraindividual comparison of unenhanced magnetic resonance imaging vs contrast-enhanced computed tomography for the planning of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2011 Nov 18.
- (11) Okamoto Y, Mori S, Kujiraoka Y, Nasu K, Hirano Y, Minami M. :Diffusion property differences of the lower leg musculature between athletes and non-athletes using 1.5T MRI. *MAGMA.* 2011 Nov 16.
- (12) Kobayashi A, Oda T, Fukunaga K, Sasaki R, Minami M, Ohkohchi N. : MR imaging of reactive lymphoid hyperplasia of the liver. *J Gastrointest Surg.* 2011 Jul;15(7):1282-5. Epub 2011 Feb 18.
- (13) Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Oki A, Nishida M, Yoshikawa H, Saida T, Minami M. : Ovarian

serous surface papillary borderline tumors form sea anemone-like masses. J Magn Reson Imaging. 2011 Mar;33(3):633-40. doi: 10.1002/jmri.22430. Epub 2011 Feb 1.

(14) 飯沼元, 三宅基隆, 荒井保明, 村松幸雄, 森山紀之:【最新分類に基づく画像による悪性腫瘍の病期診断 2010】 胃. 臨床画像 2010 ; 26 : 212-227.

(15) 飯沼元:【CTの変遷と将来への期待】 現状でのCTの役割と限界 CT colonography. クリニシアン 2010 ; 57 : 1056-1064.

(16) 飯沼元:【大腸疾患の臨床 ガイドラインに基づいた最新の実地診療の実際】 トピックス/最近の研究 CT colonographyの現状と将来展望. Medical Practice 2010 ; 27 : 1357-1360.

(17) 飯沼元: CT colonographyによる大腸検査. 日本医事新報 2010 ; : 65-68.

(18) 飯沼元: ここまで身近になった CT-Colonography クリニックにおける大腸スクリーニング検査の実際. INNERVISION 2010 ; 26 : 76-79.

(19) 飯沼元: 実践CTCシリーズ CT Colonographyによる大腸がん診断クリニカルレポート シリーズ開始にあたって CT Colonographyの開発経過、現状と将来展望. INNERVISION 2010 ; 25 : 89-93.

(20) 飯沼元, 荒井保明, 村松幸雄, 森山紀之:【外科医のための大腸癌の診断と治療】 大腸癌の診断 CT colonography. 臨床外科 2010 ; 65 : 71-82.

(21) 飯沼元, 三宅基隆, 荒井保明, 村松幸雄, 森山紀之:【消化器疾患の画像診断[放射線・MRI・超音波] スタンダードから新しい診断技術】 胃の画像診断 CT gastrographyを用いた胃癌術前診断. 臨床消化器内科 2010 ; 25 : 807-819.

(22) Ryutaro Kakinuma, Kazuto Ashizawa, Takeshi Kobayashi, Aya Fukushima, Hideyuki Hayashi, Tetsuro Kondo, Masaru Machida, Masaki Matsusako, Kazunori Minami, Katsunori Oikado, Miho Okuda, Shigeyuki Takamatsu, Makoto Sugawara, Shiho Gomi, Yoshihisa Muramatsu, Kouzou Hanai, Yukio Muramatsu, Masahiro Kaneko, Ryosuke Tsuchiya, Noriyuki Moriyama: Comparison of sensitivity of lung nodule detection between radiologists and technologists on low-dose CT lung cancer screening images. Br J Radiol 2011 (in press).

(23) Murano T, Minamimoto R, Senda M, Uno K, Jinnouchi S, Fukuda H, Iinuma T, Tsukamoto E, Terauchi T, Yoshida T, Oku S, Nishizawa S, Ito K, Oguchi K, Kawamoto M, Nakashima R, Iwata H, Inoue T. :Radiation exposure and risk-benefit analysis in cancer screening using FDG-PET: results of a Japanese nationwide survey. Ann Nucl Med. 2011 Jul 1. [Epub ahead of print]

(24) 島田直毅, 大崎洋充, 村野剛志, 寺内隆司, 篠原広行, 森山紀之. :FDG-PET/CT 検査における物理学的指標に基づいた収集時間の最適化. 日本放技学誌. 2011; 67(10): 1259-1266.

(25) Inoue K, Liu F, Hoppin J, Lunsford E P, Lackas C, Hesterman J, Lenkinski R E, Fujii H, Frangioni J V: High-resolution computed tomography of single breast cancer microcalcifications in vivo. Mol Imaging 10 (4): 295-304, 2011.

(26) Inoue K, Moriya E, Suzuki T, Ohnuki Y, Sato T, Kitamura H, Sasaki T, Fukushi M, Moriyama N, Fujii H: The usefulness of fully three-dimensional OSEM algorithm on lymph node metastases from lung cancer with (18)F-FDG PET/CT. Ann Nucl Med 25 (4): 277-87, 2011.

(27) Ueda M, Kudo T, Mutou Y, Umeda I O, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Fujii H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka

M, Saji H: Evaluation of [¹²⁵I]IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: Comparison among single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. *Cancer Sci* 102 (11): 2090-2096, 2011.

(28) Kimura S, Umeda I O, Moriyama N, Fujii H: Synthesis and evaluation of a novel ^{99m}Tc-labeled bioreductive probe for tumor hypoxia imaging. *Bioorg Med Chem Lett* 21 (24): 7359-7362, 2011.

(29) Ujiie K, Kanayama N, Asai K, Kishimoto M, Ohara Y, Akashi Y, Yamada K, Hashimoto S, Oda T, Ohkohchi N, Yanagihara H, Kita E, Yamaguchi M, Fujii H, Nagasaki Y: Preparation of highly dispersible and tumor-accumulative, iron oxide nanoparticles Multi-point anchoring of PEG-b-poly(4-vinylbenzylphosphonate) improves performance significantly. *Colloids Surf B Biointerfaces* 88 (2): 771-8, 2011.

(30) Fujii H, Idoine JD, Gioux S, Accorsi R, Slochower DR, Lanza RC, Frangioni JV: Optimization of Coded Aperture Radioscintigraphy for Sentinel Lymph Node Mapping. *Mol Imaging Biol* (in press)

(31) Mitsuda M, Yamaguchi M, Furuta T, Nabetani A, Hirayama A, Nozaki A, Niitsu M, Fujii H: Multiple-animal MRI using a 3-Tesla clinical scanner and multi-channel coil for volumetric analysis in a mouse tumor model. *Magn Reson Med Sci* (in press)

(32) Nagao T, Hojo T, Kurihara H, Tsuda H, Tanaka-Akashi S, Kinoshita T. :Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous breast augmentation surgery. *Breast Cancer*. 2011 Jun 14. [Epub ahead of print]

(33) Shinichiro Takahashi, Taira Kinoshita, Masaru Konishi, Naoto Gotoda, Yuichiro Kato, Takahiro Kinoshita, Tatsushi Kobayashi, Syuichi Mitsunaga, Kohei Nakachi, Masafumi Ikeda : Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:567-574, 2011

(34) 小林達伺, 木下平 : 特集 : 神経内分泌腫瘍(NET)のすべて II. 診断 2. 神経内分泌腫瘍(NET)の術前診断. *外科* 2011;73(8):819-824

(35) 高橋進一郎, 小西大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 小林達伺, 池田公史, 仲地耕平, 光永修一, 大野泉, 木下平 : 特集 : Borderline Resectable 膵癌をめぐって 予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果 -Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較-. 2011 ; 胆と膵 vol. 32(7) 641-645

(36) Kaira K, Abe M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Takahashi T, Murakami H, Shukuya T, Kenmotsu H, Naito T, Hayashi I, Oriuchi N, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. :F-FDG uptake on PET in primary mediastinal non-thymic neoplasm: A clinicopathological study. *Eur J Radiol*. 2011 Nov 3.

(37)Kaira K, Oriuchi N, Takahashi T, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Murakami H, Shukuya T, Kenmotsu H, Naito T, Kanai Y, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. :LAT1 expression is closely associated with hypoxic markers and mTOR in resected non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res*. 2011;3(5):468-78.

(38)Kaira K, Okumura T, Nakagawa K, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Naito T, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. : MUC1 Expression in Pulmonary Metastatic Tumors: A Comparison of Primary Lung Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2011 Oct 2.

(39)Kaira K, Ohde Y, Nakagawa K, Okumura T, Murakami H, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N. :

Thymidylate synthase expression is closely associated with outcome in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Med Oncol.* 2011 Sep 24.

(40)Kaira K, Ohde Y, Endo M, Nakagawa K, Okumura T, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. :Expression of 4F2hc(CD98) in pulmonary neuroendocrine tumors. *Oncol Rep.* 2011 Oct;26(4):931-7. doi: 10.3892/or.2011.1384.

(41)Kaira K, Ohde Y, Okumura T, Nakagawa K, Takahashi T, Murakami H, Naito T, Tsuya A, Nakamura Y, Oriuchi N, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. : Relationship between (18)F-FDG uptake on PET and various biologic molecular markers in benign pulmonary lesion: comparison with primary lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2011 Jun 8.

(42)Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. : The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011 Jul;6(7):1242-6.

(43)Shukuya T, Takahashi T, Naito T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, Kenmotsu H, Murakami H, Harada H, Mitsuya K, Endo M, Nakasu Y, Takahashi K, Yamamoto N. :Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure. *Lung Cancer.* 2011 Dec;74(3):457-61.

(44)Kaira K, Serizawa M, Koh Y, Miura S, Kaira R, Abe M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N. : Expression of thymidylate synthase, orotate phosphoribosyltransferase and dihydropyrimidine dehydrogenase in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer.* 2011 Dec;74(3):419-25.

(45)Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. : Correlation between 18F-FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med.* 2011 May;52(5):705-11.

(46)Akiyama H, Endo M, Matsui T, Katsuda I, Emi N, Kawamoto Y, Koike T, Beppu H. : Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochim Biophys Acta.* 2011 May;1810(5):519-25.

(47)Kaira K, Murakami H, Miura S, Kaira R, Akamatsu H, Kimura M, Ono A, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. : 18F-FDG uptake on PET helps predict outcome and response after treatment in unresectable thymic epithelial tumors. *Ann Nucl Med.* 2011 May;25(4):247-53.

(48)Nagashima H, Endo M. : Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart Vessels.* 2011 Jul;26(4):428-34.

(49)Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, Endo M, Yamamoto N. : Pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone after administration of chemotherapeutic agents and effects of plasma substance P concentration on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Sep;68(3):653-9.

(50) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Yuen S, Asakura K, Endo M. : Metastatic

skull tumors: MRI features and a new conventional classification. J Neurooncol. 2011 Aug;104(1):239-45.

(51) 永松将吾(国立がん研究センター東病院 形成外科), 中川雅裕, 茅野修史, 小泉拓也, 松井貴浩, 桂木容子, 遠藤正浩, 中屋良宏, 瓜倉厚志 : 320 列 MDCT 血管造影による遊離皮弁移植床血管の術前評価 形成外科(0021-5228)54 巻 5 号 Page521-531 (2011.05)

(学会発表)

(1) Kakinuma R, Kaneko M, Tsuchida T, Kusumoto M, Asamura H, Moriyama N : Ground-glass nodules detected by CT lung cancer screening: results of an evaluation of progression during a 5-year follow-up period. 14th World Conference on Lung Cancer, Amsterdam, the Netherlands.

(2) Daisuke Suzuki, Masayuki Yamaguchi, Toshihiro Furuta, Kohki Yoshikawa, Hirofumi Fujii : High-Resolution Interstitial MR Lymphography for the Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes: Inhomogeneous Distribution of SPIO within Non-Malignant Lymph Nodes. ISMRM 2011 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada, 2011/05/09

(3) Toshihiro Furuta, Masayuki Yamaguchi, Ryutaro Nakagami, Masaaki Akahane, Manabu Minami, Kuni Ohtomo, Hirofumi Fujii. : A New Technique for the Detection of Liver Damage by Evaluation of Impaired Exocytotic Activity of Kupffer Cells; an Experimental Study of Gadolinium Chloride-Induced Liver Injury in Rats. ISMRM 2011 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada, 2011/05/10

(4) Kazumasa Inoue, Summer L. Gibbs-Strauss, Fangbing Liu, Jeong Heon Lee, Hak Soo Choi, Hirofumi Fujii, John V. Frangioni : Multifunctional Imaging with Two-Color Near-Infrared Fluorescence, Autoradiography, and H&E Staining. Morrison Research Day 2011, Boston, MA, USA, 2011/05/23

(5) 早川拓也, 吉本光喜, 武藤倫弘, 梅田泉, 藤井博史, 谷中昭典, 若林敬二, 中釜斉 : ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) による早期膵がんイメージング-ハムスター化学発がんモデルを用いた検討. 第6回日本分子イメージング学会, 神戸, 2011/05/26

(6) 木村禎亮, 梅田泉, 藤井博史 : 腫瘍内低酸素領域における還元代謝の可視化を目指した新規 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識プローブの開発. 第6回日本分子イメージング学会, 神戸, 2011/05/26

(7) Shigeru Kosuda, Akihiko Shiotani, Koji Araki, Masayuki Tomifuji, Naoto Kitamura, Hirofumi Fujii, Daisuke Mizogami : Comparison of sentinel node mapping between radiocolloid SPECT/CT and interstitial magnetic resonance lymphography using superparamagnetic iron oxides and gadoxetate sodium in the head and neck region - A preliminary animal study. SNM 2011 Annual Meeting, San Antonio, TX, USA, 2011/06/07

(8) Mitsuyoshi Yoshimoto, Takuya Hayakawa, Michihiro Muto, Toshio Imai, Keisuke Tsuda, Izumi Umeda, Hirofumi Fujii : Early detection of pancreatic cancer using ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) in a hamster pancreatic carcinogenesis model. SNM 2011 Annual Meeting San Antonio, TX, USA, 2011/06/07

(9) Izumi Umeda, Yuu Kakishima, Sadaaki Kimura, Masayuki Yamaguchi, Takahiro Kuchimaru, Shinae Kizaka-Kondoh, Akinori Yanaka, Hirofumi Fujii : SPECT and optical multimodality imaging of HIF-active tumors by using an oxygen-dependent degradation protein probe with interchangeable labeling system. SNM 2011 Annual Meeting, San Antonio, TX, USA, 2011/06/07

(10) Ryota Yamazaki, Kosuke Tsuji, Kanako Yasuda, Hiroshi Hyodo, Izumi Umeda, Kohei Soga, Hirofumi

Fujii : in vivo NIR fluorescence/SPECT hybrid imaging by using Er-doped yttrium phosphate nanoparticles. International symposium on technologies against cancer 2011, 東京, 2011/09/01

(11) Fujii H, Umeda IO, Kimura S, Yoshimoto M: in vivo visualization of tumor heterogeneity using SPECT. International symposium on technologies against cancer 2011, 東京, 2011/09/02

(12) Sadaaki Kimura, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii: Development of novel ^{99m}Tc -labeled bioreductive probes for tumor hypoxia imaging. 2011 World Molecular Imaging Congress, San Diego, CA, USA, 2011/09/07

(13) Izumi O. Umeda, Takahiro Kuchimaru, Yuu Kakishima, Sadaaki Kimura, Akinori Yanaka, Shinae Kizaka-Kondoh, Hirofumi Fujii: Multimodal in vivo imaging of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) active tumors by HIF-1 α -mimic oxygen-dependent degradation protein probes with interchangeable labeling system. 2011 World Molecular Imaging Congress, San Diego, CA, USA, 2011/09/09

(14) 古田寿宏、山口雅之、中神龍太郎、赤羽正章、南学、大友邦、藤井博史: クッパー細胞の鉄分解機能に着目した SPIO-MRI による新しい肝障害評価法: ラット肝での実験的検討. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011/09/28

(15) 三津田実、山口雅之、古田寿宏、平山昭、奈部谷章、中神龍太郎、鈴木大介、野崎敦、関根紀夫、新津守、藤井博史: 3T 全身用装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物 MRI における信号感度補正法の開発. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011/09/30

(16) 鈴木大介、山口雅之、古田寿宏、吉川宏起、奥山康男、藤井博史: SPIO 造影間質性 MR lymphography における炎症性リンパ節内の信号変化に関する実験的検討. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011/09/30

(17) 早川拓也、吉本光喜、武藤倫弘、梅田泉、藤井博史、谷中昭典、若林敬二、中釜斉: ハムスター発がんモデルにおける ^{111}In -DTPA-c(RGDfK) を用いた早期肺癌イメージング. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011/10/03

(18) 梅田泉、柿島祐、木村禎亮、口丸高弘、谷中昭典、近藤科江、藤井博史: マルチモダリティイメージングを利用した HIF-1 α 可視化プローブのトランスレーション研究. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011/10/04

(19) 柿島祐、梅田泉、木村禎亮、口丸高弘、近藤科江、谷中昭典、藤井博史: 酸素依存的分解ドメインを含む融合タンパク質を利用した HIF-1 α 陽性領域可視化 SPECT プローブの開発. 第 51 回日本核医学会学術総会, つくば, 2011/10/28

(20) 栗山拓也、小島良紀、木村禎亮、梅田泉、西谷潔、小島周二、藤井博史: 新規低酸素イメージング剤 分子内にアミノ基を含む 2-nitroimidazole 誘導体の合成と評価. 第 51 回日本核医学会学術総会, つくば, 2011/10/28

(21) 小池悠介、梅田泉、木村禎亮、東頭二郎、上原知也、森部久仁一、荒野泰、山本恵司、藤井博史: 網内系集積の低減と腫瘍特異性向上を目指した ^{99m}Tc 及び ^{111}In 封入リポソームの開発. 第 51 回日本核医学会学術総会, つくば, 2011/10/28

(22) 木村禎亮、梅田泉、藤井博史: 腫瘍内低酸素領域の可視化を目指した新規メタボリックトラッピング型 ^{99m}Tc 標識プローブの開発. 第 51 回日本核医学会学術総会, つくば, 2011/10/28

(23) 吉本光喜、津田啓介、梅田泉、藤井博史：ハムスター化学発癌モデルにおける ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) の早期肺癌イメージング。第 51 回日本核医学会学術総会，つくば，2011/10/28

(24) 木下亮、富田浩子、小須田茂、藤井博史、梅田泉、河野正志：頭頸部における SPIO とガドキセト酸を用いた組織 MRI リンパ造影と放射性コロイドを用いたリンパ節描出の比較。第 51 回日本核医学会学術総会，つくば，2011/10/28

(25) Hiroaki Kurihara, Kenta Hiroi, Tomoka Kitao, Yuzuru Kono, Hideaki Kitamura, Kiyoyuki Kodama, Yusuke Miyamoto, Yasuaki Arai. Quantification of F-18 FDG uptake rate in the lung cancer using dynamic PET study. SNM 2011 Annual Meeting, June 4-8, 2011, San Antonio, Texas

(26) Tomoka Kitao, Hiroaki Kurihara, Akira Hirayama, Kenta Hiroi, Yuzuru Kono, Hideaki Kitamura, Kiyoyuki Kodama, Yusuke Miyamoto, Yasuaki Arai. Visualization of the trends of F-18 FDG uptake. SNM 2011 Annual Meeting, June 4-8, 2011, San Antonio, Texas

(27) Hideaki Kitamura, Yuzuru Kono, Kiyoyuki Kodama, Yusuke Miyamoto, Hiroaki Kurihara, Tomohiko Aso, Toshiro Kajitani. Controlling emission scan duration according to predicted statistical noise in 18F-FDG-PET-CT examination. SNM 2011 Annual Meeting, June 4-8, 2011, San Antonio, Texas

(28) 小林達伺，塚越伸介他：腫瘍の呼吸性移動を基にした肺癌局所浸潤に関する 320 列 ADCT の診断能評価（第 1 報），第 70 回日本医学放射線学会総会，横浜，2011 年 4 月 9 日

(29) 小林達伺，嶋田善久他：腫瘍の呼吸性移動を基にした肺癌局所浸潤に関する 320 列 ADCT の診断能評価（第 2 報），第 70 回日本医学放射線学会総会，横浜，2011 年 4 月 9 日

(30) 松元祐司，小林達伺他：320 列 ADCT を用いた肺腫瘍の呼吸性移動量数値化の試み，第 70 回日本医学放射線学会総会，横浜，2011 年 4 月 9 日

(31) 松元祐司，林孝行，小林達伺他：J 型ガイディングカテーテルを用いて胆管空腸の内外瘻化に成功した 1 例，第 6 回日本 IVR 学会関東地方会，品川，2011 年 7 月 9 日

(知的財産権)

発明者：藤井博史、梅田泉、小池悠介、森部久仁一： ^{111}In 封入りポソーム（特願 2011-209657）
(2011/09/26) 出願人 独立行政法人 国立がん研究センター