

(平成 24 年度研究報告書)

23-B-23 治療抵抗性がんの克服に向けた腫瘍内低酸素環境  
およびがん悪性度診断の新規分子イメージング法の開発

梅 田 泉

独立行政法人国立がん研究センター  
東病院臨床開発センター 機能診断開発分野

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

固形腫瘍の病巣内には低酸素領域が常在し、放射線治療や化学療法に対する抵抗性の原因となっている。従って腫瘍内低酸素領域の可視化はがん治療の最適化に必須で、がん画像診断の重要な課題である。これまで低酸素イメージングプローブとして FMISO、FAZA、Cu-ATSM などが開発されてきたが、これらが描画するのは重篤な低酸素領域であり、治療抵抗性はそれより“軽度”な低酸素領域で既に起きている。一方この軽度低酸素環境では低酸素応答転写因子 HIF1 が活性化し、固形腫瘍における血管新生、糖代謝、転移、浸潤等に関与する 100 余の遺伝子発現を誘導する。常酸素環境では HIF1 は速やかに代謝されて存在しないため、HIF1 陽性領域は“軽度”低酸素領域であり、かつその誘導能からがん悪性度の高い領域とも考えられる。

本研究は、核医学を中心に分子イメージング技術を駆使し、この HIF1 活性を指標として、“軽度”低酸素環境を可視化できる新しい画像診断法を開発し、革新的ながん悪性度診断法を確立することを目的とする。

最近 HIF1 が p53 や NF- $\kappa$ B を介して化学療法感受性を制御するといった報告も多く見られるようになり、HIF1 活性を指標としたがん悪性度診断は、放射線治療のみならず、化学療法の治療効果予測にも貢献できる。本研究では日常がん治療にあたる臨床医も参画し、常に臨床応用を念頭に置きながら、治療成績向上に大きな貢献が期待できる新しい画像診断法の開発に臨む。

平成 24 年度研究経費

3,430 千円

研究班の組織

梅田 泉	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター機能診断開発分野・ユニット長	<ul style="list-style-type: none"><li>分子イメージングプローブ分子設計、合成・品質評価</li><li>細胞・実験動物を用いた評価</li><li>体内動態等の検討、至適化</li><li>生理・薬理学的動態解析</li><li>研究全体の統括</li></ul>
藤井博史	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター機能診断開発分野・分野長	<ul style="list-style-type: none"><li>MRI/核医学融合画像への展開</li><li>臨床画像診断へのトランスレーション</li><li>放射線治療の効果判定、新規治療計画、評価</li><li>研究全体のスーパーバイズ</li></ul>
吉野孝之	国立がん研究センター東病院・外来・病棟医長	<ul style="list-style-type: none"><li>化学療法の効果判定、効果予測、治療計画、</li><li>臨床の観点からの研究展開</li><li>新薬臨床開発の見地からのスーパーバイズ</li></ul>
近藤科江	東京工業大学大学院 生命理工学研究科・教授	<ul style="list-style-type: none"><li>HIF1 <math>\alpha</math> ミミック関連融合たんぱく質の供給</li><li>HIF活性との相関の検討 (HER-Luc遺伝子導入細胞調製、HIF活性発現測定、KO, KI動物作成等)</li></ul>

## 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）：

固形腫瘍の病巣内には低酸素領域が常在し、放射線治療や化学療法に対する抵抗性の原因となる。従って腫瘍内低酸素領域の可視化は、がん治療の最適化に必須で、がん画像診断の重要な課題である。これまで低酸素イメージングプローブとして FMISO、FAZA、Cu-ATSM などが開発されてきたが、これらが描画するのは重篤な低酸素領域であり、治療抵抗性はもっと“軽度”な低酸素領域で既に起きている。一方、この軽度低酸素環境では、低酸素応答転写因子 HIF1 が活性化し、固形腫瘍における血管新生、糖代謝、転移、浸潤等に関与する 100 余の遺伝子発現を誘導する。常酸素環境では HIF1 は速やかに代謝されて存在しないため、HIF1 陽性領域は“軽度”低酸素領域であり、かつその誘導能からがん悪性度の高い領域とも考えられる。

我々は高分解能 SPECT 装置（分解能 1mm 程度）を用いて、これまで困難であった腫瘍内部性状の高分解能イメージングに取り組んでいる。また、9.4T 小動物用 MRI 装置を用いた腫瘍イメージング、さらに SPECT/MRI 融合画像診断の開発にも着手している。一方、近藤（分担者）は、HIF1 中の酸素依存的分解ドメインに着目し、HIF1 $\alpha$  ミミックとして HIF 陽性低酸素領域で特異的に安定化される融合タンパク質を開発している。先端部に細胞膜透過性ドメインを導入し、細胞到達性も高い。本研究ではそのひとつである POH を用い、新規 SPECT プローブを開発し、さらに分子イメージングの最先端技術を駆使することで、腫瘍内低酸素環境およびがん悪性度の評価する新規画像診断法の開発を目指すものである。

#### （到達目標）

- 1 HIF1 ミミックを土台として、イメージングプローブを設計、合成する。
- 2 培養細胞系および担がん動物を用いて評価を行い、組織化学的手法、薬物動態解析などにより、最適化を図る。
- 3 腫瘍内に不均等に分布する HIF1 陽性領域の高精度可視化技術を確立する。
- 4 放射線治療、化学療法の治療抵抗性予測に関する検討を開始する。

### 第2年次（到達目標）

1. 第1年次に設計・合成した新規 HIF1 ミミックイメージングプローブにつき、担がん動物モデルを用いて、その体内動態やクリアランス、腫瘍内局在等を検討する。
2. *In vivo* イメージングに適したプローブの選択、分子デザインの改良等を実施する。
3. *In vivo* SPECT イメージングを実施する。

#### （年次評価時点の実績要点）

1. 第1年次に設計・合成した新規 HIF1 ミミックイメージングプローブ 2 種につき、FM3A 担がん動物モデルを用いて、その体内動態、腫瘍集積性、クリアランス、および腫瘍内局在等の検討を行った。検討の結果、本プローブは血清中では安定であるが、体内に入ると速やかに血中から消失することが明らかとなった。腫瘍への集積は比較的良好であり、血中消失が早いことから、投与後早期から腫瘍/血液比が高く、イメージングの可能性が期待できると判断した。
2. 2 種類のプローブのうち、BnDOTA 型の方がややクリアランスが早く、イメージングには望ましいと考えられた。また、イメージングを実際に行うため、*in vivo* イメージングに必要な高比放射能プローブ調製方法を検討し、これを得た。
3. 小動物用 SPECT/CT 装置を用いて、*in vivo* SPECT 撮像を行った結果、集積の有無だけでなく、腫瘍内のプローブの局在までも可視化することに成功した。

## 研究成果と考察

### 第2年次評価時点

第1年次に設計・合成した新規 HIF1 ミミックイメージングプローブ 2 種につき、担がん動物モデルを用いて、その体内動態、腫瘍集積性、クリアランス、および腫瘍内局在等の検討を行った。さらに、小動物用 SPECT/CT 装置を用いて *in vivo* イメージングを行い、HIF1 陽性領域の *in vivo* 可視化に必要な条件等を検討した。

検討には 2 種のプローブ、POH-HL-BnDOTA-<sup>111</sup>In（第1年次評価時点で <sup>111</sup>In-DOTA-TUBn-HL-POH と表記したプローブ）および POH-HL-DOTA-<sup>111</sup>In を用いた。文中ではそれぞれ BnDOTA 型、DOTA 型と略記する。担がんモデ

ルとして C3H/He マウスに FM3A 乳がん細胞を皮下移植して用いた。

### 血清中での安定性の検討 (*in vitro*)

本プローブは、動物に投与した場合、常酸素状態では細胞内に入ってすみやかに壊されることを想定しているため、体内動態の検討に先立ち、血清中での安定性を評価した。動物への投与時の血中濃度を想定して、BnDOTA 型プローブと FBS を容積比 1 : 5 で混合し、37°C で 1-24 時間インキュベーションした。SDS 電気泳動を行い、オートラジオグラフィー (ARG) で放射活性を検出した。その結果、24 時間にわたり、ARG で認められるバンドは POH と同位置の 1 本のみであり、低分子体は認められなかった。DOTA 型プローブでも同様の結果が得られた。従って本プローブは血中では安定であると推定された。

### POH プローブのタンパク質としての至適投与量

プローブの腫瘍集積率に影響を与える因子のひとつとして、プローブのタンパク質としての投与量を検討した。BnDOTA 型プローブで検討を行った。一匹あたりの投与量を 2.5-100  $\mu$ g として、腫瘍および血液、肝臓、腎臓への集積を検討した。放射エネルギーはすべて同量とし、2.5  $\mu$ g 群以外は非標識 POH を加えた。投与後 1 時間の組織集積率を検討した結果、投与タンパク質量の増加に伴い、腫瘍への集積率は増加し、一方で肝臓への集積率は低下することが見出された。この結果より、以降の検討では 100  $\mu$ g/head を投与量とした。

### 担がん動物に投与後の放射活性の体内分布の経時変化と排泄

担がんマウスに投与後の腫瘍および正常組織への集積の経時変化を検討した。ここでは上述の 2 種のプローブの比較検討も加えた。

どちらのプローブも、投与 15 分後では血中に放射活性が認められるが、1 時間後には投与量の 1% 以下となり、極めて早い血中消失を示すことが明らかとなった。両プローブ間に差はなかった。

腫瘍への集積は、投与後 1 時間の時点で、1g あたり 2-4% であり、その後 24 時間にわたって、維持あるいはやや減少傾向を示した。両プローブ間には有意差は認められなかった。バックグラウンドとなる血中放射活性や筋肉への集積がのクリアランスが早いことから、腫瘍/血液比、腫瘍/筋肉比は 10 前後と良好な値を示し、イメージングの可能性が期待できると考えられた。一方、正常組織の中で、肝臓および腎臓に投与直後から高い集積を示すことも示された。それ以外の組織への集積は軽微であった。肝臓および腎臓への集積では両プローブ間に有意差が認められ、BnDOTA 型の方がクリアランスがやや良好と考えられた。投与後 24 時間の尿および糞への累積排泄量は BnDOTA 型が有意に多いことはこれを裏付けるものと思われた。正常組織からのクリアランスが早いことは望ましい性質であるため、以降の検討は BnDOTA 型を中心に行うこととした。

### 小動物用 SPECT/CT を用いた *in vivo* イメージング

前項で腫瘍イメージングの可能性が示唆されたことから、小動物用 SPECT/CT を用いて、*in vivo* イメージングを試みた。これまでの我々の検討から、*in vivo* イメージングのためには標的部位に最低 50kBq の集積が必要で、がんの大きさを 0.3g、集積率を投与量の 1%/g と仮定すると、1 匹あたり 15MBq の投与が必要と計算される。これは、上述の実験で用いた放射活性の 10-50 倍であり、高い比放射能の POH プローブの調製が必要となる。まずこの点につき予備的検討を重ね、イメージングを可能とするプローブの調製に成功した。このプローブを用いて、以下の検討を行った。

BnDOTA 型プローブ 15MBq/100  $\mu$ g/head を投与し、1、6、23 時間後にイソフルラン麻酔下で全身および腫瘍部位 (肩) のみの撮像を行った。腫瘍は投与後 1 時間では明瞭でないが、6 時間以降に腫瘍内部に不均一にプローブが局在していることが可視化された。一方、全身画像からは、肝臓、腎臓への集積が高いものの、経時的にクリアランスされていくことが明らかとなった。投与 24 時間後の腫瘍部位の連続断層画像では、腫瘍内部のプローブの局在が腫瘍の部位によって大きく異なることを *in vivo* で明瞭に可視化できた。

SPECT 撮像後、腫瘍を摘出して *ex vivo* で SPECT 撮像を行った後に、SPECT の軸と合わせて凍結薄切標本を作製し、ARG を行った。ARG によって明瞭に示される腫瘍内のプローブの局在を、*ex vivo* SPECT 画像はよく反映していた。この結果から、*in vivo* SPECT 画像もプローブの腫瘍内局在を正しく反映しているものと示唆された。

### 倫理面への配慮

実験動物を用いた基礎的研究およびトランスレーション研究に関しては、当該機関の動物実験に関する指針および NIH のガイドラインに従うものとする。

実際の動物実験は当該施設の動物委員会に申請し、承認を得たうえで実施する。

これらの成果を基にした臨床研究を実施する際には、ヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針に十分配

慮して研究を立案する。その後、当該機関の倫理審査委員会の承認を得て、研究を実施する。前向き研究においては、文書による同意を得たうえで研究を実施する。また、蓄積した臨床症例の解析に当たっては、個人情報の匿名化を行い、個人情報の漏洩を防止する。

## 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)

2012 年度

①「がん研究開発費」による支援を受けたことを明記している論文

- *In Vivo* Visualization of Heterogeneous Intratumoral Distribution of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Activity by the Fusion of High-Resolution SPECT and Morphological Imaging Tests. [Fujii H](#), Yamaguchi M, Inoue K, Mutou Y, Ueda M, Saji H, [Kizaka-Kondoh S](#), Moriyama N, [Umeda IO](#). *J Biomed Biotechnol.* 2012;262741. doi:10.1155/2012/262741, 2012

②明記はしていないが、関連している論文

- *In vivo* SPECT imaging with <sup>111</sup>In-DOTA-c(RGDfK) to detect early pancreatic cancer in a hamster pancreatic carcinogenesis model. Yoshimoto M, Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuda K, Kimura S, [Umeda IO](#), [Fujii H](#), Wakabayashi K. *J Nucl Med.* 2012 53(5):765-771, 2012
- *In vivo* imaging of brain ischemia using an oxygen-dependent degradative fusion protein probe. Fujita Y, Kuchimaru T, Kadonosono T, Tanaka S, Hase Y, Tomimoto H, Hiraoka H, [Kizaka-Kondoh S](#), Ihara M, Takahashi R. *Plos One*, 7(10): e48051, 2012.
- HIFs 活性化細胞のバイオセンシングによる腫瘍内低酸素微小環境の可視化と治療薬開発 門之園 哲哉, [近藤科江](#) 医学のあゆみ, 241 (6) :450-455, 2012
- 低酸素応答に対する治療戦略 [近藤科江](#). *細胞* 44(11):498-502, 2012

③間接的ではあるが関連している論文

- Synthesis and biological evaluation of furylindazoles as hypoxia inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  inhibitors. Takeuchi A, Hori M Hyun, Ban S, Kuchimaru T, [Kizaka-Kondoh S](#), Yamori T, Nakamura H. *Med Chem Commun in press*, 2012.
- 2-Nitroimidazole-Tricarbocyanine Conjugate as a Near-Infrared Fluorescent Probe for *in vivo* imaging of tumor hypoxia. Okuda K, Okabe Y, Kadonosono T, Ueno T, Youssif BG, [Kizaka-Kondoh S](#), Nagasawa H. *Bioconjug Chem.* 22, 324-329, 2012.
- Optimization of coded aperture radioscinigraphy for sentinel lymph node mapping. [Fujii H](#), Idoine JD, Gioux S, Accorsi R, Slochower DR, Lanza RC, Frangioni JV. *Mol Imaging Biol* 14(2): 173-82, 2012
- Comparison of animal studies between interstitial magnetic resonance lymphography and radiocolloid SPECT/CT lymphoscintigraphy in the head and neck region. Kitamura N, Kosuda S, Araki K, Tomifuji M, Mizokami D, Shiotani A, Shinmoto H, [Fujii H](#), Ichihara K. *Ann Nucl Med* 26(3): 281-5, 2012
- Sentinel node navigation surgery with <sup>99m</sup>Tc-tin colloid in breast cancer: radiation safety considerations. Ejiri K, Minami K, Toyama H, Kudo G, Hattori H, Kobayashi N, Kato M, Ishiguro M, [Fujii H](#), Kuroda M, Utsumi T, Iwase K, Katada K. *Open Med Imaging J* 6: 89-96, 2012
- Optimization of injection dose based on noise-equivalent count rate with use of an anthropomorphic pelvis phantom in three-dimensional <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. Inoue K, Kurosawa H, Tanaka T, Fukushi M, Moriyama N, [Fujii H](#). *Radiol Phys Technol* 5(2): 115-22, 2012
- Active learning framework with iterative clustering for bioimage classification. Kutsuna N, Higaki T, Matsunaga S, Otsuki T, Yamaguchi M, [Fujii H](#), Hasezawa S. *Nat Commun* 3(1032): 1-10, 2012.
- Initial experience of individualized chemoradiotherapy for superficial esophageal cancers based on the sentinel lymph node concept. Kaburagi T, Takeuchi H, [Fujii H](#), Saikawa Y, Murakami K, Fukada J, Shigematsu N, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y. *Esophagus* 9(3): 147-152, 2012

- Impact of early response on overall survival in metastatic breast cancer patients treated with combination chemotherapy within a randomized phase III trial. Suzuki C, Blomqvist L, Hatschek T, Carlsson L, Einbeigi Z, Linderholm B, Lindh B, Loman N, Malmberg M, Rotstein S, Söderberg M, Sundqvist M, Walz TM, Åström G, Fujii H, Jacobsson H, Glimelius B: *Med Oncol* (in press)
- Evaluation for local failure by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. Takeda A, Kunieda E, Fujii H, Yokosuka N, Aoki Y, Oooka Y, Oku Y, Ohashi T, Sanuki N, Mizuno T, Ozawa Y: *Lung Cancer* (in press)
- Increased radiation dose issues in Tokatsu Area in Chiba Prefecture, Japan –How the situation and measures were explained to the local residents–. Fujii H, Imoto T, Oda S, Someya S, Iizumi S: *Rad Emerg Med* (in press)
- Delayed hepatic signal recovery on ferucarbotran-enhanced magnetic resonance images: an experimental study in rat livers with gadolinium chloride-induced Kupffer cell damage. Furuta T, Yamaguchi M, Nakagami R, Akahane M, Minami M, Ohtomo K, Moriyama N, Fujii H: *Magn Reson Mater Phy* (in press)
- Artifact-Reduced Simultaneous MR Imaging of Multiple Rats with Liver Cancer using PROPELLER. Yamaguchi M, Mitsuda M, Ezawa K, Nakagami R, Furuta T, Sekine N, Niitsu M, Fujii H: *J Magn Reson Imaging* (in press)
- Clinical Outcome of Japanese Metastatic Colorectal Cancer Patients Harboring the KRAS p.G13D Mutation Treated with Cetuximab + Irinotecan. Hideaki bando, Takayuki Yoshino, Satoshi Yuki, Eiji Shinozaki, Tomohiro Nishina, Shigenori Kadowaki, Kentaro Yamazaki, Shinya Kjiura, Katsuya Tsushihara, Satoshi Fujii, Takeharu Yamanaka. *Jpn J Oncol* doi:10.1093/jjco/hys160, 2012.
- KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer. Kawamoto Y, Tsuchihara K, Yoshino T, Ogasawara N, Kojima M, Takahashi M, Ochiai A, Bando H, Fuse N, Tahara M, Doi T, Esumi H, Komatsu Y and Ohtsu A. *British Journal of Cancer* 107,340-344,2012.

## (学会発表)

### 2012 年度

- In vivo imaging of HIFs-active tumors by optical protein probes. Tetsuya Kadonosono, Takahiro Kuchimaru, Shinae Kizaka-Kondoh. 5th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2012), March 16th 2012, Nagoya, Japan.
- A novel PET probe for tumor hypoxia imaging with excellent renal clearance. Kimura S, Kuriyama T, Kojima YK, Umeda IO, Moriyama N, Fujii H: SNM 2012 Annual Meeting, 2012/06/10, Miami Beach, FL, USA
- In vivo optical imaging of carcinogenesis by the detection of HIF-active cells using HOL transgenic mice. Tetsuya Kadonosono, Takahiro Kuchimaru, Tomoharu Tanaka, Kiichi Hirota, Hideki Tsutsumi, Mamoru Ito, Koji Urano, Gen Kondoh, Shinae Kizaka-Kondoh. 2012 World Molecular Imaging Congress, September 8th 2012, Dublin, Ireland.
- Development of a novel hypoxia-activatable near-infrared fluorescent probe for tumor hypoxia imaging. Kensuke Okuda, Itsuki Kawano, Tasuku Hirayama, Bunji Uno, Tetsuya Kadonosono, Shinae Kizaka-Kondoh, Hideko Nagasawa. 2012 World Molecular Imaging Congress, September 8th 2012, Dublin, Ireland.
- Fusion protein-based BRET probes for highly specific in vivo imaging of HIF-active tumor cells. Takahiro Kuchimaru, Keisuke Hirota, Tomoya Suka, Tetsuya Kadonosono, and Shinae Kizaka-Kondoh. 2012 World Molecular Imaging Congress, September 6th 2012, Dublin, Ireland.
- Quantitative Estimation of Activity with an Artificial Neural Network for Multi-isotope SPECT Study. Koichi Ogawa, Shuko Abe, Yusuke Koike, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii: WMIC 2012, 2012/9/5, Dublin, Ireland
- Radionuclide-carrying liposomes with excellent clearance from reticuloendothelial system for diagnostic tumor imaging and radionuclide therapy. Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Sadaaki Kimura, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto, Hirofumi Fujii: WMIC 2012, 2012/9/6, Dublin, Ireland
- Development of RGD-liposomes for MR imaging of pancreatic tumor. Mitsuyoshi Yoshimoto, Takuya Hayakawa, Masayuki Yamaguchi, Sadaaki Kimura, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii: WMIC 2012, 2012/09/08, Dublin, Ireland
- Inorganic and organic surface modification of rare-earth doped ceramics nanophosphors for OTN-NIR in vivo imaging. Kohei Soga, Hiroshi Hyodo, Hidehiro Kishimoto, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii: E-MRS 2012 spring meeting, 2012/5/16, Strasbourg, France

- Estimation of True Activity with An Artificial Neural Network for Multiple Isotope SPECT Study. Shuko Abe, Koichi Ogawa, Yusuke Koike, Izumi Umeda, Hirofumi Fujii: 2012 World congress on medical physics and biomedical engineering, 2012/5/30, Beijing, China
- 生体光イメージングを用いた低酸素応答の可視化, ワークショップ1「組織を用いたイメージング技術の進歩と病理学」、近藤科江, 第101回日本病理学会総会、2012年4月26日 京王プラザホテル、東京
- 近赤外蛍光/SPECT ハイブリッドイメージングプローブの表面機能化. 齋藤梨絵、山崎良太、兵藤宏、曾我公平、岸本英博、梅田泉、藤井博史: 第2回CTCワークショップ, 2012/4/28, 野田
- 投与後早期のイメージングが可能な新規低酸素PETプローブの開発. 木村禎亮、栗山拓也、小島良紀、梅田泉、藤井博史: 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 2012/5/24, 浜松
- 低酸素誘導因子 HIF とがん幹細胞様形質とのリンク; ~幹細胞研究の最前線~, 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉. 平成24年度日本生化学会関東支部例会, 2012年6月23日 群馬大学 刀城会館、群馬
- HIF 活性化がん細胞を in vivo イメージングするための BRET 融合タンパク質プローブの開発。須加智也、口丸高弘、廣田圭佑、門之園哲哉、近藤科江。第16回がん分子治療標的学会学術集会 2012年6月28日 西日本総合展示場、福岡
- 良好な網内系クリアランスを示す放射性核種封入リポソームの開発. 小池悠介、森部久仁一、リムウィクラン・ワリー、東頭二郎、木村禎亮、梅田泉、藤井博史、山本恵司: 第28回日本DDS学会学術集会, 2012/07/04, 札幌
- 近赤外蛍光バイオイメージングと核医学画像診断のハイブリッド in vivo イメージングプローブの作成と評価. 齋藤梨絵、辻孝輔、山崎良太、兵藤宏、曾我公平、岸本英博、梅田泉、藤井博史: 第21回日本バイオイメージング学会学術集会, 2012/8/27, 京都
- Radionuclide-carrying liposomes for tumor imaging and therapy: rapid clearance from the reticuloendothelial system. 梅田泉、小池悠介、木村禎亮、藤井博史: 第71回日本癌学会学術総会, 2012/09/19, 札幌
- 腫瘍内 HIF-1 $\alpha$  陽性領域可視化を目指した融合タンパク質 POH-SPECT プローブの体内動態に関する検討. 柿島祐、梅田泉、木村禎亮、口丸高弘、近藤科江、田沼靖一、藤井博史: 第52回日本核医学会学術総会, 2012/10/12, 札幌
- Tc-99mおよびIn-111同時データ収集におけるニューラルネットワークを用いたプライマリ光子の推定. 尾川浩一、小池悠介、梅田泉、藤井博史: 第52回日本核医学会学術総会, 2012/10/12, 札幌
- 高いクリアランス能を有した新規低酸素PETプローブの開発. 第52回日本核医学会学術総会, 木村禎亮、栗山拓也、小島良紀、梅田泉、藤井博史: 2012/10/12, 札幌
- 近赤外線イメージングガイド下SLNマッピングに炎症反応が与える影響に関する検討. 大貫和信、山口雅之、梅田泉、軸屋博之、本川修、藤井博史: 第14回SNNS研究会学術集会, 2012/11/17, 名古屋

(書籍)

(知的財産権)

(政策提言 (寄与した指針等))

(その他)