

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2012年2月2日(02.02.2012)

(10) 国際公開番号  
WO 2012/014445 A1

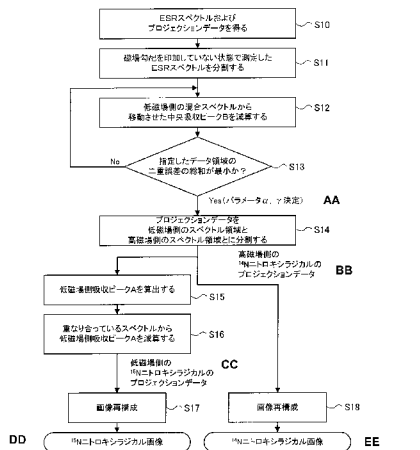
- (51) 国際特許分類:  
G01N 24/10 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/004201
- (22) 国際出願日: 2011年7月26日(26.07.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2010-167238 2010年7月26日(26.07.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人北海道大学(National University Corporation Hokkaido University) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平田 拓 (HIRATA, Hiroshi).
- (74) 代理人: 鷲田 公一(WASHIDA, Kimihito); 〒1600023 東京都新宿区西新宿1-2-3-7 新宿ファーストウエスト8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: IMAGE ACQUIRING METHOD AND IMAGE ACQUIRING APPARATUS

(54) 発明の名称: 画像取得方法および画像取得装置

[図2]



S10 OBTAIN ESR SPECTRUM AND PROJECTION DATA  
S11 DIVIDE ESR SPECTRUM MEASURED WITH NO MAGNETIC FIELD GRADIENT APPLIED  
S12 SUBTRACT, FROM MIXED SPECTRA OF LOWER MAGNETIC FIELD SIDE, CENTRAL ABSORPTION PEAK B AS CAUSED TO MOVE  
S13 IS SUM OF DOUBLE ERRORS IN DESIGNATED DATA AREA MINIMUM?  
AA YES (DETERMINE PARAMETERS  $\alpha$  AND  $\gamma$ )  
S14 DIVIDE PROJECTION DATA INTO SPECTRUM AREA OF LOWER MAGNETIC FIELD SIDE AND SPECTRUM AREA OF HIGHER MAGNETIC FIELD SIDE  
BB PROJECTION DATA OF  $^{14}\text{N}$  NITROXY RADICAL OF HIGHER MAGNETIC FIELD SIDE  
S15 CALCULATE ABSORPTION PEAK A OF LOWER MAGNETIC FIELD SIDE  
S16 SUBTRACT, FROM OVERLAPPING SPECTRA, ABSORPTION PEAK A OF LOWER MAGNETIC FIELD SIDE  
CC PROJECTION DATA OF  $^{15}\text{N}$  NITROXY RADICAL OF LOWER MAGNETIC FIELD SIDE  
S17, S18 RECONSTRUCT IMAGE  
DD  $^{14}\text{N}$  NITROXY RADICAL IMAGE  
EE  $^{15}\text{N}$  NITROXY RADICAL IMAGE

(57) Abstract: The invention relates to a method for acquiring, by use of a continuous-wave electron spin resonance imaging scheme that sweeps a magnetic field, a  $^{14}\text{N}$  nitroxy radical distribution image and a  $^{15}\text{N}$  nitroxy radical distribution image in a single image capturing operation. This image acquiring method is characterized in that the central one (B) of three absorption peaks derived from  $^{14}\text{N}$  nitroxy radical is caused to move to a higher or lower magnetic field side and Fourier transform is used to determine a parameter ( $\alpha$ ), which represents the amplitude of the absorption peak of the higher or lower magnetic field side, and a parameter ( $\gamma$ ) which represents the peak position of that absorption peak.

(57) 要約: 本発明は、磁場掃引する連続波電子スピン共鳴イメージング法によって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像と $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像とを、1回の撮像で取得する方法に関する。本発明の画像取得方法は、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の3つの吸収ピークのうちの中央吸収ピークBを、高磁場側または低磁場側に移動させて、フーリエ変換により高磁場側吸収ピークまたは低磁場側吸収ピークの振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定することを特徴とする。

WO 2012/014445 A1

GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:  
— 國際調查報告 (條約第 21 條(3))

## 明 細 書

発明の名称：画像取得方法および画像取得装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、電子スピン共鳴イメージング方法によりフリーラジカルの分布画像を取得する画像取得方法および画像取得装置に関する。

### 背景技術

[0002] 細胞レベルから個体レベルまで、生体中の特定分子の分布を可視化する技術が求められている。たとえば、生体中のフリーラジカルは寿命が短く、その空間分布を短時間（例えば、数秒）で計測することが求められる。フリーラジカルを検出する装置として、電子スピン共鳴（Electron Spin Resonance：ESR）イメージング装置がある。ESRイメージング装置は、フリーラジカルの不対電子スピンの磁気モーメントを電磁波の共鳴吸収で観測することから、フリーラジカルのみを選択的に検出することができる。

[0003] 一般的なESRイメージング法では、一回の計測で、一種類のフリーラジカルの分布を可視化することはできるが、二種類以上のフリーラジカルの分布を可視化することはできない。二種類以上のフリーラジカルの分布を可視化した技術として、以下の3つの技術が報告されている。

[0004] 1つ目は、オーバーハウザー効果MRIを用いて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布と $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布とを同時に可視化した例が報告されている（特許文献1および非特許文献1を参照）。オーバーハウザー効果MRIでは、電子スピンを励起する際に、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルのESR吸収スペクトルが、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの吸収スペクトルと異なることを利用して、異なる磁場を用いて2つのラジカルにある電子スピンを別々に励起する。それにより、二種類のフリーラジカルの分布を可視化することに成功している。

[0005] 2つ目は、繰り返し逆畳込み積分により、電子スピンの空間分布を推定することで、二種類以上のフリーラジカルの分布を可視化した例が報告されて

いる（非特許文献2を参照）。この例では、二種類のスペクトルを用いて、計測されたプロジェクションデータを再現する計算を行っている。そのため、プロジェクションデータの計算と画像再構成のための時間が必要であり、短時間処理に限界がある。

- [0006] 3つ目は、スペクトル空間ESRイメージング法により複数種類のフリーラジカルの分布を可視化した例が報告されている（非特許文献3を参照）。スペクトル空間ESRイメージング法は、フリーラジカルの種類を限定せずに測定することが可能である。しかし、フリーラジカルの二次元分布を可視化するには、三次元の空間イメージングを行うことが必要である。三次元の空間イメージングを行うには、通常、磁場勾配の大きさと向きを変更しながら、各方向のプロジェクション数（ $N_p$ ）の三乗程度のスペクトルを取得する必要があり、計測時間が長くなってしまう。

### 先行技術文献

### 特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2006-204551号公報

### 非特許文献

- [0008] 非特許文献1：H. Utsumi et. al., "Simultaneous molecular imaging of redox reactions monitored by Overhauser-enhanced MRI with  $^{14}\text{N}$ - and  $^{15}\text{N}$ -labeled nitroxyl radicals", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.103, p.1463-1468 (2006).

非特許文献2：T. Czechowski et.al., "Two-dimensional imaging of two types of radicals by the CW-EPR method", Journal of Magnetic Resonance, Vol.190, pp.52-59 (2008).

非特許文献3：M.M.Meltempo et al., "Spectral-spatial two-dimensional EPR imaging", Journal of Magnetic Resonance, Vol.72, pp.449-455 (1987)

.

### 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、通常の連続波（CW）ESRイメージング法によって、二種類のフリーラジカルの分布を同時に（一回の撮像で）可視化することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

[0010] 一般的に、2種類以上のフリーラジカルのESRスペクトルを測定すると、互いの吸収ピークがスペクトル上で重なり、それらを分離できないため、それぞれのフリーラジカルの分布を可視化することができなかつた。

[0011]  $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルと、窒素 $^{14}\text{N}$ が窒素同位体 $^{15}\text{N}$ に置換された $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルのESRスペクトルを測定すると、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の3つの吸収ピーク（低磁場側吸収ピークA、中央吸収ピークB、高磁場側吸収ピークC）と、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の2つの吸収ピーク（低磁場側吸収ピークX、高磁場側吸収ピークY）とが観測される。低磁場側吸収ピークAと低磁場側吸収ピークXとは重なり合い、高磁場側吸収ピークCと高磁場側吸収ピークYとは重なり合うが、中央吸収ピークBは他の吸収ピークとは独立して測定可能であることに、本発明者は着目した。

[0012]  $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークA、中央吸収ピークB、高磁場側吸収ピークCの波形は、互いに相似形である。そこで、中央吸収ピークBの波形から、低磁場側吸収ピークAおよび高磁場側吸収ピークCの波形を模擬することを検討した。前記模擬において、中央吸収ピークBをフーリエ変換を用いて低磁場側に移動することで、低磁場側吸収ピークAの位置と振幅とを特定できることを見出した。同様に、前記模擬において、中央吸収ピークBをフーリエ変換を用いて高磁場側に移動することで、高磁場側吸収ピークCの位置と振幅とを特定できることを見出した。

[0013] すなわち、フーリエ変換の平行移動の性質を利用し、複素指数関数の指数部を連続的に変化させることにより、スペクトル線形の位置を離散データ点の間隔以下で調整することができる。

[0014] 一方、中央吸収ピークBの離散データのデータ点をそのまま移動する方法では、低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの離散データを正確に表すことはできない。サンプリング点での値が同じではないからである。データ点が有限であり、なおかつ、吸収ピークのサンプリング点が多くても数十程度であるので、本発明では、低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの線形を最も良く近似するために、スペクトル線形の位置を離散データ点以下の精度（刻み幅）で調整するパラメータ $\gamma$ を探索する。

[0015] このように、ESRスペクトルから、中央吸収ピークBから求めた低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCを減算すれば、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報を得ることができる。それにより、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成することができる。

[0016] さらには、重なりのない中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成することができる。よって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像と、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像とを、一度の撮像で簡便に得ることができる。

[0017] すなわち本発明は、以下に示す、フリーラジカルの分布画像を取得するESRイメージング方法に関する。

[1] 磁場掃引する連続波電子スピン共鳴イメージング法によって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像と $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像とを、1回の撮像で取得する画像取得方法であって、

工程(1)： $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCと中央吸収ピークBとの2つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYとを含むESRスペクトルを、磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得る工程と、

工程(2)：工程(1)で磁場勾配が印加されていない状態で得たESRスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBを

、低磁場側または高磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程と、

工程（3）：前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程（2）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程；または前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程（2）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程と、

工程（4）：前記ESRスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程と、

工程（5）：工程（3）で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程と、

を含む画像取得方法。

[0018] 本発明の第二は、以下に示す、フリーラジカルの分布画像を取得するESRイメージング装置に関する。

[2] 測定試料のESRスペクトルを得る連続波ESR分光装置と、磁場の勾配を前記測定試料に印加する磁場勾配コイルと、前記磁場勾配コイルを駆動する電源装置と、前記連続波ESR分光装置から取得したESRスペクトルを用いて画像を再構成するコンピュータと、を含み、

前記ESR分光装置は、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCと中央吸収ピークBとの2つの吸収ピーク

くと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYとを含むESRスペクトルを、前記磁場勾配コイルにより前記測定試料に磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得ることができ、

前記コンピュータは、

工程(1)：前記磁場勾配が印加されていない状態で得たESRスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBを、低磁場側または高磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程と、

工程(2)：前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程(1)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程；または前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程(1)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程と、

工程(3)：前記ESRスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程と、

工程(4)：工程(2)で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程と、

を実行する、画像取得装置。

**発明の効果**



[0019] 本発明の画像取得方法によれば、一般的なESR装置である連続波電子スピン共鳴装置によって、2種類のフリーラジカルである $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を、1回の撮像で得ることができる。しかも、取得するプロジェクションの数も、従来の一般的な2次元ESRイメージングまたは3次元ESRイメージングと同程度の数でよいので、短時間での画像化が可能である。

### 図面の簡単な説明

[0020] [図1]図1Aは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルのESRスペクトルおよび $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルのESRスペクトルを含むESRスペクトルである。図1Bは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルおよび $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルのそれぞれのESRスペクトルである。

[図2]本発明の画像取得方法のフローチャートである。

[図3]本発明の画像取得装置の概念図である。

[図4]図4Aは、実施例で用いた測定セルを示す図である。図4Bは、測定セルにおけるガラス管の配置態様を示す模式図である。図4Cは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像であり、図4Dは、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像である。

### 発明を実施するための形態

[0021] 1. 本発明の画像取得方法について

本発明の画像取得方法は、磁場掃引する連続波電子スピン共鳴イメージング法によって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像と $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像とを、1回の撮像で取得する方法である。

[0022] ESRスペクトル（プロジェクション）を得るために掃引する磁場の範囲は、測定対象である $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの2つのピーク（低磁場側吸収ピークAと中央吸収ピークBとの2つ、または高磁場側吸収ピークCと中央吸収ピークBとの2つ）が含まれるように設定される。具体的な範囲は、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの種類に応じて適宜設定される。

[0023] 本発明の画像取得方法は、工程（1）～（5）を含む。

[0024] 工程(1)は、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAおよび中央吸収ピークBの2つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むESRスペクトル、または、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBおよび高磁場側吸収ピークCの2つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むESRスペクトルを、磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得る工程である。

[0025] 取得するESRスペクトルは、少なくとも、磁場勾配が印加されていない状態で測定されるESRスペクトルと、磁場勾配が印加された状態で測定されるESRスペクトルとを含む。磁場勾配の向きを系統的に変化させながら取得するESRスペクトルを、プロジェクションデータともいう。

[0026] 上記の通り、得られたESRスペクトル(プロジェクションデータを含む)は、それぞれ、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAおよび中央吸収ピークBと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むか、または、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBおよび高磁場側吸収ピークCと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含む。図1Aは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルのスペクトルの吸収ピークAおよび吸収ピークBと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルのスペクトルの吸収ピークXとが混在したスペクトル(プロジェクション)の例を示す。

[0027] 図1Bは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルおよび $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルのそれぞれのスペクトルを別個に示している。図1Bからわかるように、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の吸収ピークのうちの中央吸収ピークBは、他の吸収ピークと重ならず独立している。一方で、低磁場側吸収ピークAおよび低磁場側吸収ピークXは、近接して重なり合い、高磁場側吸収ピークCおよび高磁場側吸収ピークYも、近接して重なりあう。特に、磁場勾配を印加した状態で測定したESRスペクトル(プロジェクションデータ)では、電子スピンの空間分布を反映してスペクトルの線形が変化するため、重なり度

合いが大きくなる。したがって、このままでは $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルおよび $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルのそれぞれの分布画像を別々に得ることはできない。

[0028] そこで、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルとのスペクトルを分離する操作を行う。分離操作は、測定したスペクトル（プロジェクション）を高磁場側のスペクトル領域と、低磁場側のスペクトル領域とに分けた後に行う。つまり、スペクトル（プロジェクション）に「低磁場側吸収ピークA、中央吸収ピークBおよび低磁場側吸収ピークX」が含まれる場合には、中央吸収ピークBを含むスペクトル領域と、低磁場側吸収ピークAおよび低磁場側吸収ピークXを含むスペクトル領域とに分けた後、分離操作を行う。一方、スペクトル（プロジェクション）に「高磁場側吸収ピークC、中央吸収ピークBおよび高磁場側吸収ピークY」が含まれる場合には、中央吸収ピークBを含むスペクトル領域と、高磁場側吸収ピークCおよび高磁場側吸収ピークYを含むスペクトル領域とに分けた後、分離操作を行う。

[0029] 工程（2）は、工程（1）で磁場勾配が印加されていない状態で得たESRスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBを、高磁場側または低磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程である。

[0030] 具体的には、まず、磁場勾配を印加しない状態で測定したESRスペクトルにおいて、中央吸収ピークBの波形 $f$ を高磁場側または低磁場側に移動させる。低磁場側に移動した場合には、低磁場側吸収ピークAと最も一致する位置および強度（振幅）を特定する。同様に、高磁場側に移動した場合には、高磁場側吸収ピークCと最も一致する位置および強度（振幅）を特定する。

[0031] この際、振幅を表すパラメータ $\alpha$ と、スペクトルの位置を表すパラメータ $\gamma$ の2つを求める。中央吸収ピークBの波形 $f$ を移動した波形 $f_{\text{shifted}}$ は、磁束密度 $B$ の関数として、下記式で示される。

[数1]

$$f_{\text{shifted}}(B) = \text{IFT} \left\{ \alpha \sum_{n=0}^m c_n \exp(-i\omega_n \gamma) \right\}$$

上記式において、IFTは逆フーリエ変換、 $c_n$ は波形fのn次の複素フーリエ係数、 $i$ は複素単位、 $\omega_n$ はn次の空間角周波数を表す。

[0032] 工程(3)は、前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程(2)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と磁場勾配下での中央吸収ピークBから得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程であるか、または、前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程(2)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と磁場勾配下での中央吸収ピークBから得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程である。

[0033] 具体的には、工程(1)で得たESRスペクトルのそれぞれ(磁場勾配を印加した状態で測定したもの、および印加していない状態で測定したもの)について、工程(2)で求めた振幅を表すパラメータ $\alpha$ とスペクトルの位置を表すパラメータ $\gamma$ とを用いて、中央吸収ピークBの波形fを低磁場側に移動させたデータ(スペクトル線形)を得るか、または中央吸収ピークBの波形fを高磁場側に移動させたデータ(スペクトル線形)を得る。

[0034] 得られたデータが、中央吸収ピークBの波形fを低磁場側に移動させたデータである場合には、ESRスペクトルの低磁場側吸収ピークAと低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、そのデータを減算することで低磁場側吸収ピークXの情報を得る。一方、得られたデータが、中央吸収ピークBの波形fを高磁場側に移動させたデータである場合には、ESRスペク

トルの高磁場側吸収ピークCと高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、そのデータを減算することで高磁場側吸収ピークYの情報を得る。

[0035] 工程(4)は、前記ESRスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程である。

[0036] 工程(5)は、工程(3)で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を作成する工程である。低磁場側吸収ピークXと高磁場側吸収ピークYは同一の波形であるから、何れか一方から画像を再構成できる。

[0037] このようにして、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像と、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像との両方を、一回の撮像で得ることができる。

[0038] 以上の測定フローを、図2にまとめた。図2に示すフローでは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBを低磁場側に移動させているが、高磁場側に移動させても同様の結果が得られる。

[0039] まず、S10において、磁場勾配を印加していない状態で測定したESRスペクトルと、プロジェクションデータとを得る。プロジェクションデータは、磁場勾配を印加した状態で測定したESRスペクトルを含む。ここでは、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAおよび中央吸収ピークBと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含む領域を測定する。したがって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとは測定されない。

[0040] S11において、磁場勾配を印加していないESRスペクトルについて、高磁場側のスペクトル領域と低磁場側のスペクトル領域とに分割する。分割された高磁場側のスペクトル領域には、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBが含まれる。一方、低磁場側のスペクトル領域には、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとが含まれる。

[0041] S12において、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBを、

低磁場側に移動させる。<sup>14</sup>Nニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと<sup>15</sup>Nニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとの混合スペクトルから、移動させたピークを減算する。減算の結果、指定したデータ領域の二乗誤差の総和が最小となるように、中央吸収ピークBを移動させる（S 13）。指定したデータ領域の二乗誤差の総和が最小となるときの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ と、スペクトルの位置を表すパラメータ $\gamma$ の2つを求める。ここで、二乗誤差の総和 $E_{\text{RMS}}$ は、以下の式で表される。ここで、 $f_{\text{low}}$ はS 14で分割された低磁場側のESRスペクトルの中で指定されたデータ領域（データ点数 $m$ ）を表している。

[数2]

$$E_{\text{RMS}} = \sum_{n=1}^m \left\{ f_{\text{low}}(n) - f_{\text{shifted}}(n) \right\}^2$$

[0042] S 14では、S 10で測定したプロジェクションデータ（各ESRスペクトル）について、低磁場側のスペクトル領域と高磁場側のスペクトル領域とに分割する。低磁場側のスペクトルは、S 15～S 17で使用される。一方、高磁場側のスペクトルは、S 18で使用される。

[0043] S 15では、振幅を表すパラメータ $\alpha$ と、スペクトルの位置を表すパラメータ $\gamma$ と、中央吸収ピークBとに基づいて、<sup>14</sup>Nニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピークAを算出する。S 16では、算出された低磁場側吸収ピークAを、低磁場側で重なりあっているスペクトルから減算して、低磁場側の<sup>15</sup>Nニトロキシラジカルのプロジェクションデータを得る。得られたプロジェクションデータに含まれる低磁場側吸収ピークXの情報を用いて画像を再構成して（S 17）、<sup>15</sup>Nニトロキシラジカルの分布画像を得る。

[0044] S 18では、<sup>14</sup>Nニトロキシラジカル由来の中央吸収ピークBの情報を用いて画像を再構成し、<sup>14</sup>Nニトロキシラジカルの分布画像を得る。

[0045] 2. 本発明の画像取得装置について

本発明の画像取得装置は、以下の構成部材を有する。

- 1) 連続波 ESR 分光装置
- 2) 磁場の勾配を測定試料に印加する磁場勾配コイルと、前記磁場勾配コイルを駆動する電源装置
- 3) スペクトルデータを取得して画像を再構成するコンピュータ

[0046] 図3は、本発明の画像取得装置の概念図である。

[0047] 連続波 ESR 分光装置は、一对の主磁場用マグネット 10A, 10B と、一对の変調コイル 11A, 11B と、共振器プローブ 13 とを主要部材として有する。もちろん、連続波 ESR 分光装置は、磁場掃引用および主磁場用の電源 14 や、変調コイル 11A, 11B に接続された増幅器 15 および変調用発振器 16、共振器プローブ 13 に接続されたブリッジ 17、ブリッジ 17 に接続された高周波発振器 18 などを有する。

[0048] 磁場の勾配を測定試料に印加する一对の磁場勾配コイル 20A, 20B は、それぞれ、主磁場用マグネット 10A と変調コイル 11A との間と、主磁場用マグネット 10B と変調コイル 11B との間とに配置される。本発明の画像取得装置は、磁場勾配コイル 20A を駆動するための電源装置 21 も有する。

[0049] スペクトルデータを取得して画像を再構成するコンピュータは、位相検波回路 30 と、位相検波回路 30 に接続されたデータ取り込み制御用計算機 31 とを有する。データ取り込み制御用計算機 31 は、電源 14 および電源装置 21 も制御する。

[0050] 連続波 ESR 分光装置は、 $^{14}\text{N}$  ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピーク A、中央吸収ピーク B および高磁場側吸収ピーク C の 3 つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$  ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピーク X および高磁場側吸収ピーク Y とを含む ESR スペクトルを、測定試料に磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得る。連続波 ESR 分光装置は、装置自体としては公知の測定装置であってよい。図3における位相検波回路 30 は、連続波 ESR 分光装置で得られた ESR スペクトルを出力する。

[0051] スペクトルデータを取得して画像を再構成するコンピュータは、前述の工

程（２）～（４）に従って、連続波ESR分光装置で得られたESRスペクトルを処理するプログラムを、データ取り込み制御用計算機31に格納している。このプログラムは、コンピュータに以下の工程（１）～（４）を実行させる。

[0052] 工程（１）：前記磁場勾配が印加されていない状態で得たESRスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBを、低磁場側または高磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程。

工程（２）：前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程（１）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程；または前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程（１）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程。

工程（３）：前記ESRスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程。

工程（４）：工程（２）で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程。

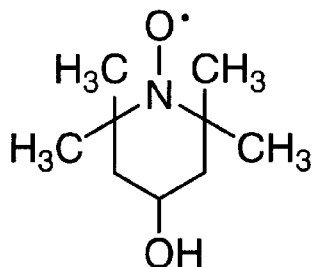
## 実施例

[0053]  $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルおよび／または $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの水溶液を調製した。ニトロキシルラジカルの具体的な構造は、以下の通りであ



る。

[化1]



[0054] 図4 Aに示される測定セルを用意した。図4 Aに示される測定セルには、6本のガラス管（第1～第6のガラス管）がセットされている。図4 Bに示されるように、各ガラス管は、正六角形の頂点に位置するように配置されている。各ガラス管に収容される水溶液の量は0.1 mlとした。各ガラス管に収容された水溶液中のニトロキシルラジカルの濃度は、以下の通りである。

[第1のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル1.0 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.0 mM

[第2のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.8 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.2 mM

[第3のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.6 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.4 mM

[第4のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.4 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.6 mM

[第5のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.2 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル0.8 mM

[第6のガラス管]

$^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル 0.0 mM、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル 1.0 mM

[0055] 測定セルの各ガラス管に收容された水溶液について、同時に、連続波 ESR 分光装置を用いて、本発明の方法により、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルおよび $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像を得た。具体的なスペクトル測定条件を以下に示す。下記条件では、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピーク A および中央吸収ピーク B と、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカル由来の低磁場側吸収ピーク X とが測定される。

磁場掃引幅：3 mT

磁場掃引時間：2 秒

磁場変調振幅：0.03 mT

磁場勾配：40 mT/m

位相検波回路の時定数：3 ms

プロジェクション数：64

積算回数：8

マイクロ波電力：2.5 mW

[0056] 図 4 C は $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像であり、図 4 D は $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布画像である。図 4 C および図 4 D に示されるように、1 回の測定で、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布と $^{15}\text{N}$ ニトロキシラジカルの分布とを、別個に画像化（可視化）できることがわかる。

[0057] フリーラジカルの分布を ESR イメージング法により可視化する場合、解像度  $\delta$  は、ESR スペクトルの線幅  $\Delta B$  を磁場勾配  $G$  で除することで求められる ( $\delta = \Delta B / G$ )。たとえば、ESR スペクトルの線幅  $\Delta B$  が 0.1 mT であり、磁場勾配  $G$  が 50 mT/m である場合、解像度  $\delta$  は、2 mm ( $= 0.1 \text{ (mT)} / 50 \text{ (mT/m)}$ ) となる。しかしながら、画像再構成のプロセスにおいて、逆畳み込み積分（デコンボリューション）の効果により、解像度を約 2 倍改善することができる。したがって、最終的には  $\delta' = \Delta B / (2G)$  の解像度を実現することができる。上記の例では、1 mm の解像度

が実現されることになる。したがって、解像度は、主として、測定されるフリーラジカルのE S Rスペクトルの線形により制限される。解像度を改善するために磁場勾配を増加すると、励起される電子スピンの数少なくなる。その結果、スペクトルの信号強度が小さくなり、可視化が困難な状態となる。そのため、最終的には検出感度が解像度を決める要因になるが、信号を十分に検出できる条件下では、解像度は、線幅と印加される磁場勾配によって決定される。

[0058] 本実施例で用いたE S Rイメージング装置では、0.1 mMの4-ヒドロキシル-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (4-hydroxy l-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl ; T E M P O L) 水溶液を0.1秒の磁場掃引で計測した場合、E S Rスペクトルの信号対雑音比は40であった。計測時間(積算時間)を長く取れば、その平方根に従って信号対雑音比は改善される。

[0059] 本出願は、2010年7月26日出願の特願2010-167238に基づく優先権を主張する。当該出願明細書および図面に記載された内容は、すべて本願明細書に援用される。

### 産業上の利用可能性

[0060] 本発明によれば、通常の連続波(CW) E S Rイメージング法によって、二種類のフリーラジカルの分布を同時に(一回の撮像で)かつ短時間で可視化することができる。たとえば、本発明の画像取得方法および画像取得装置は、生体中のフリーラジカルの分布の測定に有用である。

### 符号の説明

- [0061] 10A, 10B 主磁場用マグネット
- 11A, 11B 変調コイル
- 13 共振器プローブ
- 14 電場掃引用および主磁場用の電源
- 15 増幅器
- 16 変調用発振器

- 17 ブリッジ
- 18 高周波発振器
- 20A, 20B 磁場勾配コイル
- 21 電源装置
- 30 位相検波回路
- 31 データ取り込み制御用計算機

## 請求の範囲

[請求項1]

磁場掃引する連続波電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance : ESR) イメージング法によって、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像と $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像とを1回の撮像で取得する画像取得方法であって、

工程(1) :  $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCと中央吸収ピークBとの2つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYとを含むESRスペクトルを、磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得る工程と、

工程(2) : 工程(1)で磁場勾配が印加されていない状態で得たESRスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBを、低磁場側または高磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程と、

工程(3) : 前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程(2)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程 ; または前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程(2)で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程と、

工程（４）：前記E S Rスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程と、

工程（５）：工程（３）で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程と、

を含む画像取得方法。

[請求項2]

測定試料のE S Rスペクトルを得る連続波E S R分光装置と、磁場の勾配を前記測定試料に印加する磁場勾配コイルと、前記磁場勾配コイルを駆動する電源装置と、前記連続波E S R分光装置から取得したE S Rスペクトルを用いて画像を再構成するコンピュータと、を含み、

前記E S R分光装置は、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCと中央吸収ピークBとの2つの吸収ピークと、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYとを含むE S Rスペクトルを、前記磁場勾配コイルにより前記測定試料に磁場勾配が印加されている状態および印加されていない状態で得ることができ、

前記コンピュータは、

工程（１）：前記磁場勾配が印加されていない状態で得たE S Rスペクトルにおいて、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の中央吸収ピークBを、低磁場側または高磁場側に移動させて、フーリエ変換により低磁場側吸収ピークAまたは高磁場側吸収ピークCの、振幅を表すパラメータ $\alpha$ とピーク位置を表すパラメータ $\gamma$ とを特定する工程と、

工程（２）：前記E S Rスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークAと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXとを含むスペクトル領域から、工程（１）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークB

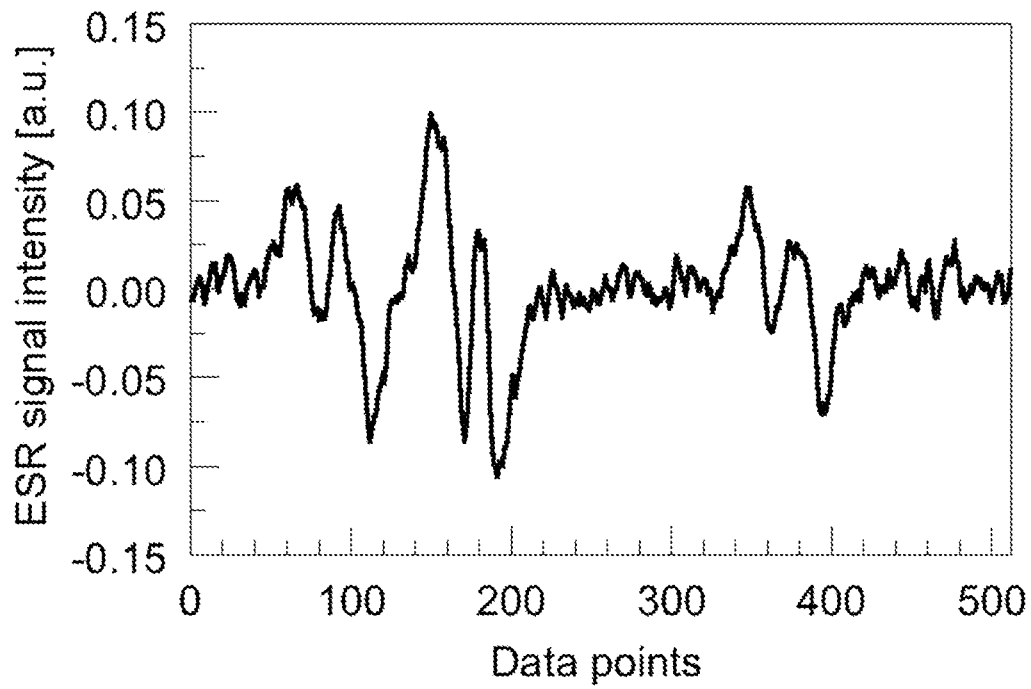
とを用いて得た低磁場側吸収ピークAを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の低磁場側吸収ピークXの情報を得る工程；または前記ESRスペクトルにおける $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークCと $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYとを含むスペクトル領域から、工程（1）で特定したパラメータ $\alpha$ およびパラメータ $\gamma$ と中央吸収ピークBとを用いて得た高磁場側吸収ピークCを減算して、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカル由来の高磁場側吸収ピークYの情報を得る工程と、

工程（3）：前記ESRスペクトルにおける中央吸収ピークBの情報から、 $^{14}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程と、

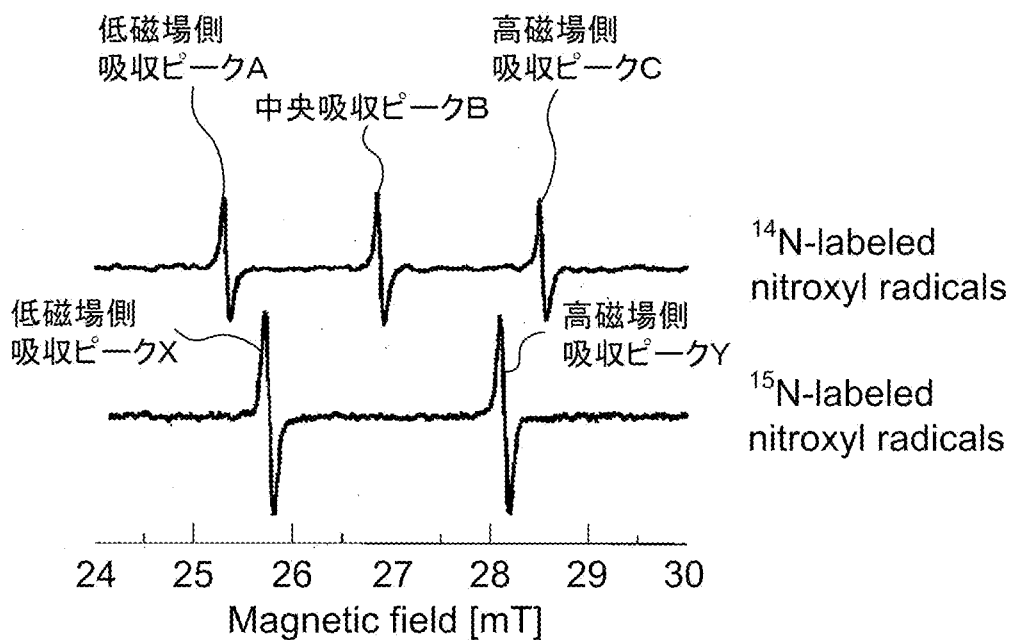
工程（4）：工程（2）で得られた低磁場側吸収ピークXまたは高磁場側吸収ピークYの情報から、 $^{15}\text{N}$ ニトロキシルラジカルの分布画像を作成する工程と、

を実行する、画像取得装置。

[図1]



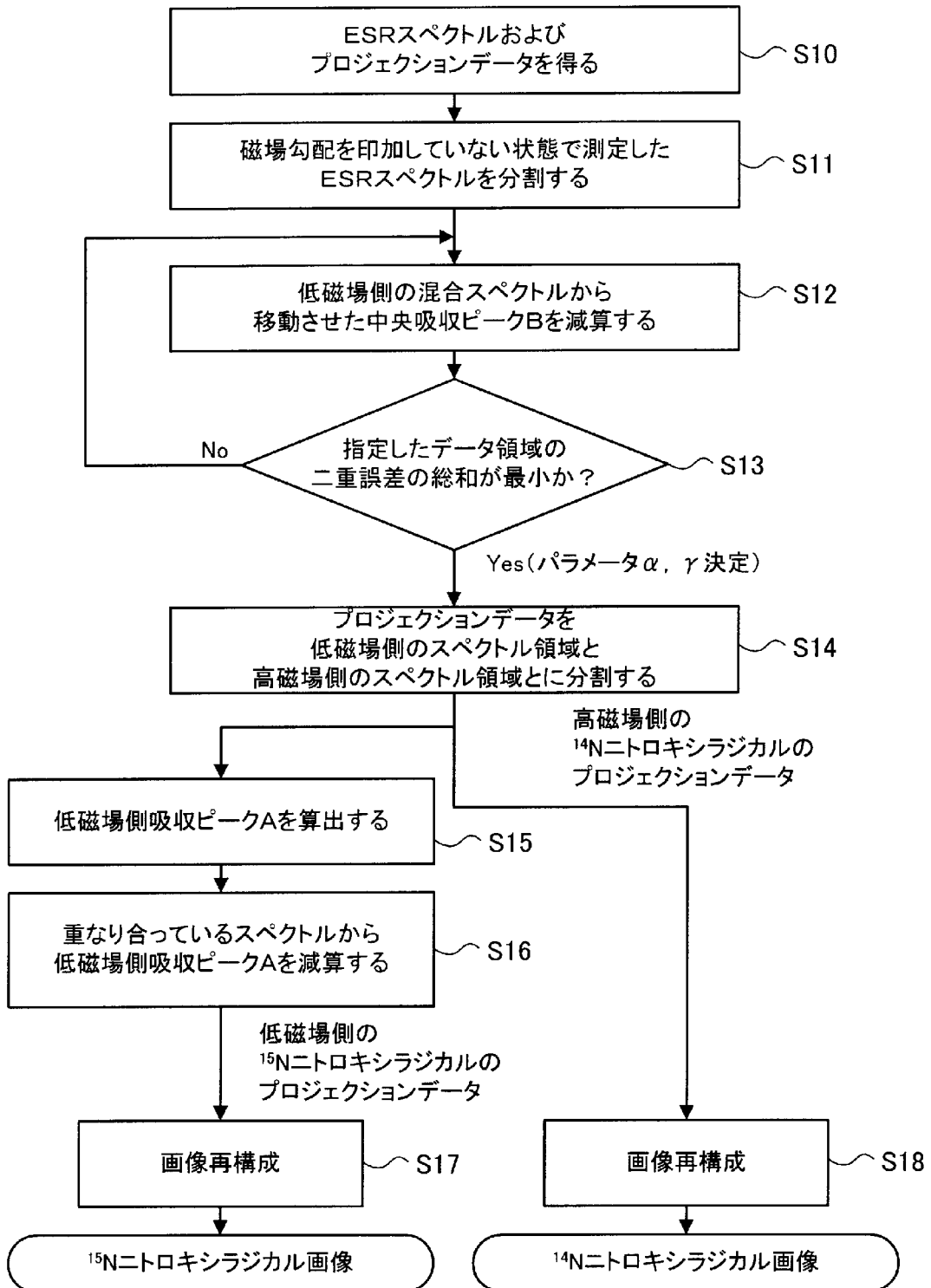
[図1A]



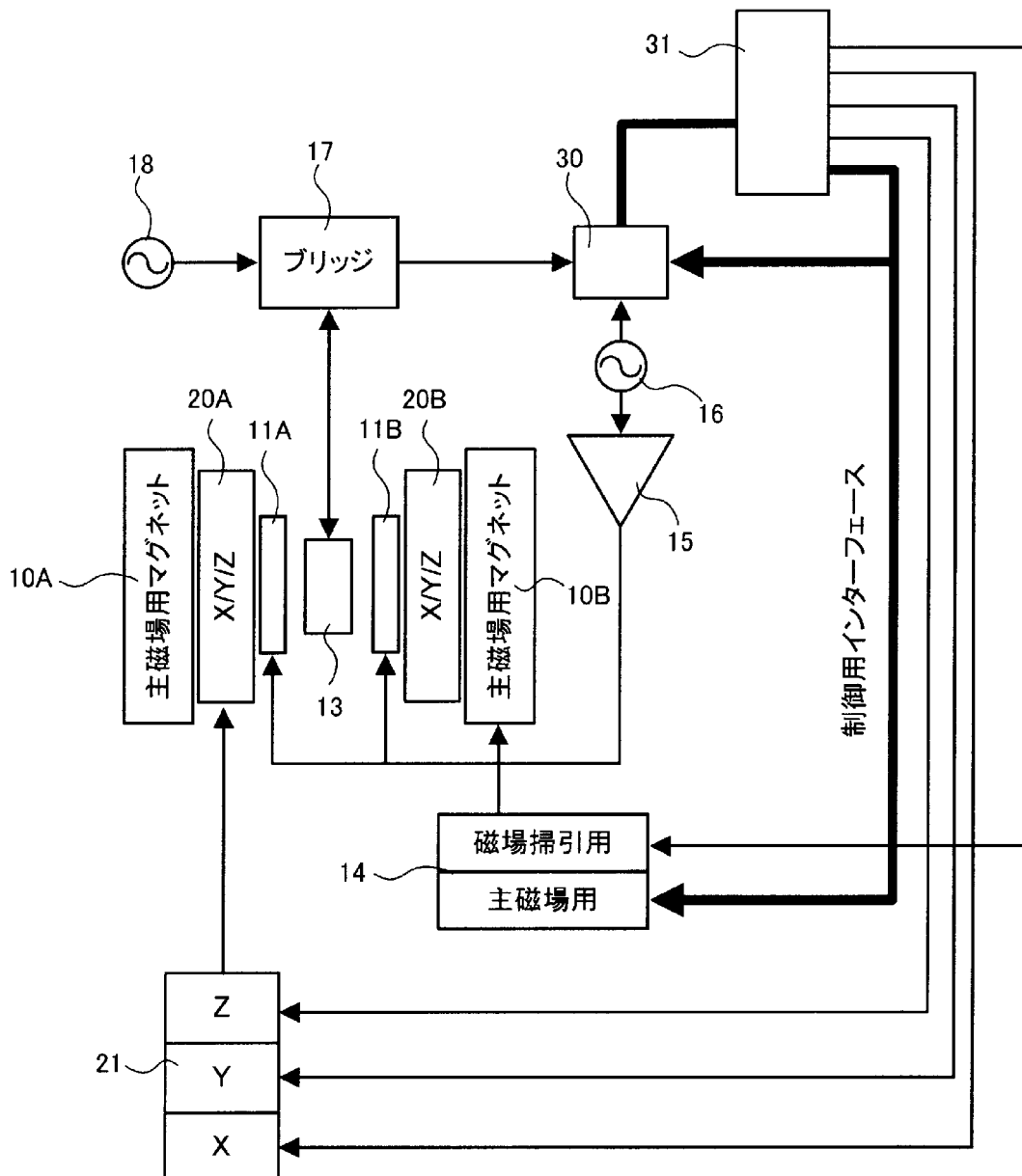
[図1B]



[図2]



[図3]



[図4]

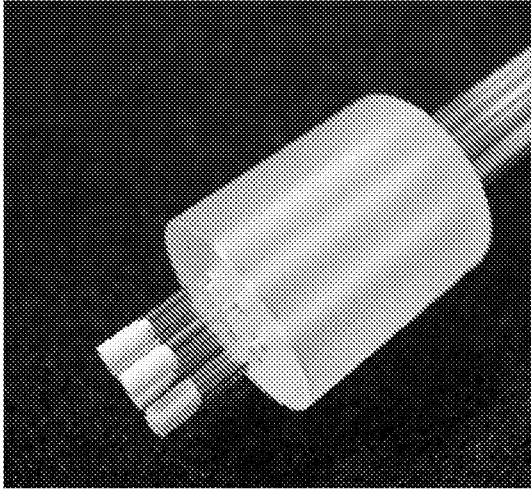


図4A

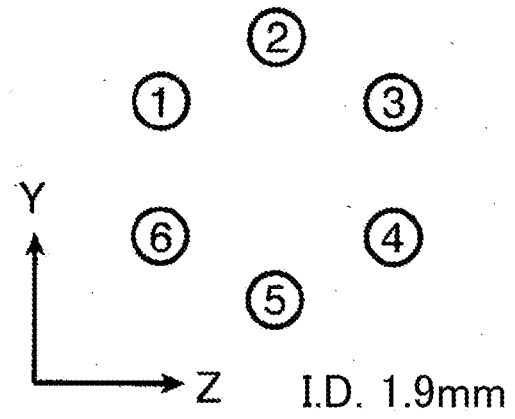


図4B

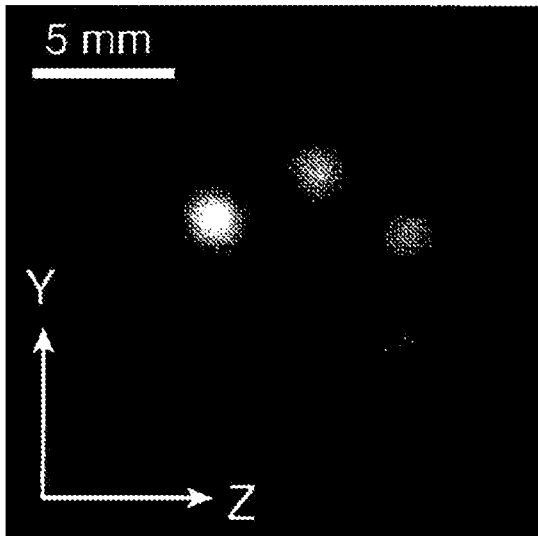


図4C

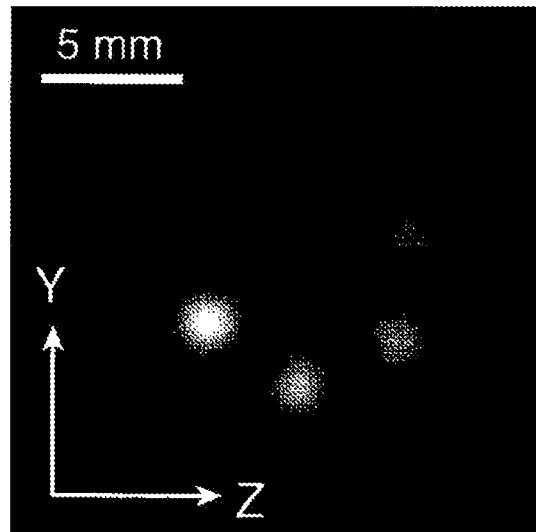


図4D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/004201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N24/10(2006.01) i, A61B5/055(2006.01) i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N24/00-24/14, A61B5/055, G01R33/20-33/64		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hideo Utsumi et al., Simultaneous molecular imaging of redox reactions monitored by Overhauser-enhanced MRI with <sup>14</sup> N- and <sup>15</sup> N-labeled nitroxyl radicals, PNAS, 2006, Vol.103 No.5, pp.1463-1468	1-2
A	JP 2000-166891 A (JEOL Ltd.), 20 June 2000 (20.06.2000), entire text; all drawings (Family: none)	1-2
A	Tomasz Czechowski et al., Two-dimensional imaging of two types of radicals by the CW-EPR method, Journal of Magnetic Resonance, 2008, Vol.190, pp.52-59	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 18 October, 2011 (18.10.11)		Date of mailing of the international search report 01 November, 2011 (01.11.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/004201

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3317862 B2 (JEOL Ltd.), 26 August 2002 (26.08.2002), entire text; all drawings (Family: none)	1-2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N24/10(2006.01)i, A61B5/055(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N24/00-24/14, A61B5/055, G01R33/20-33/64		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2011年 日本国実用新案登録公報 1996-2011年 日本国登録実用新案公報 1994-2011年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Hideo Utsumi et al., Simultaneous molecular imaging of redox reactions monitored by Overhauser-enhanced MRI with 14N- and 15N-labeled nitroxyl radicals, PNAS, 2006, Vol.103 No. 5, pp.1463-1468	1-2
A	JP 2000-166891 A (日本電子株式会社) 2000.06.20, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 18.10.2011	国際調査報告の発送日 01.11.2011	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田中 洋介 電話番号 03-3581-1101 内線 3292	2W 3009

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Tomasz Czechowski et al., Two-dimensional imaging of two types of radicals by the CW-EPR method, Journal of Magnetic Resonance, 2008, Vol.190, pp. 52-59	1-2
A	JP 3317862 B2 (日本電子株式会社) 2002.08.26, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-2