

# 電子スピン共鳴 (ESR) 研究に携わった 40 年を振り返る

尾形 健明 (山形大学 大学院理工学研究科, ogata@yz.yamagata-u.ac.jp)

## Forty years-review on the development of ESR system and its applications

Tateaki Ogata (Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University, Japan)

### 要約

筆者が40年間携わった電子スピン共鳴 (ESR) 研究について振り返った内容である。ESRとの出会いは、大学4年生の卒業研究である。以来、山形大学を定年退職するまで、ESRの魅力に取りつかれ、様々な試料のESR測定や新規装置の開発を試みてきた。なかでも、生体計測用L-バンドESR装置の開発とその応用研究は特筆すべきものであり、世界に先駆け、ラットやマウスなどの小動物を生きたままで測定して、生体内に存在する生物ラジカルを検出することができる装置を開発した。この装置は、生体内のレドックスバランス計測に有効であり、酸化ストレス評価を生きたままでの動物を使って行うことができる。この拙稿が、若手の研究者・技術者の参考になれば幸いである。

### キーワード

L-バンド ESR, 時空間計測法, 電子スピン共鳴 (ESR), フリーラジカル, レドックスバランス

### 1. はじめに

平成25年3月、37年余を勤務した山形大学を定年退職した。この機会に若手研究者・技術者の皆さんのためになるメッセージを寄稿してほしい、と依頼を受けたものの、後進に残したい気の利いた言葉も思い浮かばず、結局は私のライフワークである電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance: ESR) 研究の思い出話になることをお許しいただきたい。もし、この拙文から参考になるポイントが見いだされることがあれば、望外の喜びである。

#### 1.1 ESR との出会い

ESRに初めて出会ったのは卒業研究 (昭和44年) であつたので、付き合いは40年以上になる。卒研では非水溶液中における金属錯体の電極反応機構の研究を行っていた。ポーラログラフ法で推定された低酸化数錯体の生成を確認するために、指導教授の田中信用先生 (東北大学理学部化学科) の勧めで、隣の研究室の先生に指導を受け、ESR測定を試みた。ESR法はもともと非破壊分析法であるので、電解を行いながら電極上に生成した錯体のESRスペクトルを観測することができる。アセトニトリル中のトリス (2,2'-ビピリジン) 鉄(II)錯体の場合、鉄の酸化数が+1、0、-1価の錯体のESR信号を捉えることができた (Tanaka et al., 1973)。その時の感動は今でも忘れることはない。これを端緒として今に繋がるESR研究が始まった。

#### 1.2 山形大学に着任しての X-バンド ESR 装置による研究

ESRは電子スピン共鳴の英語略で、マイクロ波と磁場を用いる電波分光法の一つであり、不対電子をもつ有機フリーラジカルや常磁性金属化合物を測定対象とする。ESR装置としては、1945年旧ソ連のザボイスキー教授が装置化したのが最初で、現在では9.5 GHzのX-バンドマイクロ波と330 mT程度

の磁場を用いるX-バンドESR装置が広く使用されている。

本学工学部に最初に導入された装置は、私が山形大学工業短期大学部に着任した翌年の昭和51年、特別設備費で購入していただいたものである。当時の短大主事の先生を始めとする執行部の先生方の特別な取計いであつた。その装置は日本電子製X-バンドESR装置 (FE3X, 1,700万円) であつたが、設備名はなぜか公害物質解析装置であつた。そのため、ESR装置では決して有得ない100万円もの維持費が10年以上も配分されたのである。大学執行部の手腕の賜物と思われる。

ESRにおける測定対象は、試料の形状、すなわち、気体、液体、固体を問わないため、この装置を使って最初に行ったことは、身の回りにあるものを手当たり次第に測定してみたことである。コーヒー豆、紅茶や緑茶の茶葉、スギ花粉、タバコと煙、生葉や枯葉、サルノコシカケ、冬虫夏草、炭や石炭、などなど枚挙に遑がない (Ogata et al., 1982)。このような無謀とも思える測定を通して、身の回りにはラジカルを始めとする常磁性物質が沢山存在することを認識することができた。

#### 1.3 新規 ESR 法の開発研究が始まる

さて、私のESR研究において最大の飛躍の年となつたのが昭和58年である。この時代は、生体内に発生する活性酸素・フリーラジカルに注目が集まっていた、生体を生きたままで測定して活性酸素を検出する生体計測用ESR法に期待が寄せられていた。ESR法は非破壊分析法であるので、本来生体を生きたままで測定することに適している。しかし、X-バンドESR装置で測定できる水溶液の量はわずか100  $\mu$ Lであり、大容量でかつ水分が多い生体試料を室温で測定することは不可能であつた。その突破口を開いたのが、昭和58年のESR討論会で扁平コイル型共振器を使う方法でラット尾部の測定を行った発表であつた。早速この情報を、本学工学部に着任されていた鎌田仁教授にお伝えしたところ、すぐに科研費に申請するようにとのお話をいただいた。急いで書類を作成して (当時は手書き) 申請した。昭和59~61年度の試験研究として総額1,610万円の科研費が採択された。目標は、ラットやマウスの丸ごと測定ができる生体計測用ESR装置の開発であ

る。

分担者として、電気電子工学科の鈴木道也教授、小野光弘助教授(当時)を始めとするマイクロ波工学を専門とされていた教職員の方々が装置開発を担当してくださいました。彼らは、前述のX-バンドESR装置をベースに、1 GHz以下のマイクロ波ユニット部と独自に開発したループ・ギャップ共振器を組み込んだL-バンドESR装置(図1)を構築した。昭和59年度中には、ラットに投与したラジカルのESR信号を観測することに成功。次いで、米沢電線(株)の協力で、フリーラジカルの生体内分布画像を取得するために、ESR-CTシステムの開発を開始、情報工学分野の先生方が開発した画像処理技術を駆使して、ラット頭部における体外投与ラジカルの三次元分布画像を得ることができた。その後、システムの高速度化や高機能化を図り、生体の目標部位におけるフリーラジカルの動的変化を追跡できる時系列画像法および局所マイクロ波法による時空間計測法を開発した。さらに、目標部位におけるフリーラジカルのESRスペクトルを測定することができる磁場焦点法による時空間計測法の研究を進めている。もちろん忘れてならないのは、装置開発で協力いただいた日本電子(株)の技術者、動物実験を担当してくださいました福島県立医科大学の先生方、およびサントリー(株)の研究者である。結果として、3年間の研究で当初の目標を超える大きな成果を得ることができた。

この成果は、その後の山形県テクノポリス財団付設生物ラジカル研究所の設立にも貢献した。互いに研究協力を蜜に行うことで、装置の高感度化、高速化、高精度化が図られ、世界でも類を見ない生体計測用ESR時空間計測システムが完成した。ラットやマウスの丸ごと測定、動物皮膚や植物葉の聴診器様測定、体内の内視鏡的測定を可能とする性能を有し、体外から様々な機能をもつスピンプローブ剤(ニトロキシラジカルが多用)を投与して、生体内の目標部位におけるプローブ剤の動的変化から、生体機能として最も重要な生体内レドックスバランスの知見が得られるようになったのである。以下に、筆者らの研究成果を開発の順に紹介させていただく。

## 2. L-バンド ESR 装置の開発

生物個体の生体計測を可能にするためには、水分の多い大容量試料を室温で高感度に測定する必要がある。筆者らは、マイクロ波電界の影響を受けにくい内径25 mmの電気シールド付きループ・ギャップ共振器(約900 MHz)を試作した(Ono et al., 1986)。この共振器を使用して、植物に吸わせたニトロキシラジカルのin vivo測定を可能にし、一次反応速度式に従って投与ラジカルが減少する現象を観測した(Ogata et al., 1986)。その後共振器の大容積化を図り、内径40 mmの試料空間を実現した(約700 MHz)。現在使用している電気シールド付きループ・ギャップ共振器を図2(Hirata et al., 1996)に示す。マイクロ波電界がギャップ部分と電気シールド部分に集中し、ESR測定に必要なマイクロ波磁界が共振器の内部に分布して、広い磁界空間を実現している。これを用いて、ラット頭部における投与ラジカルの測定が行われた(Ishida et al., 1989)。

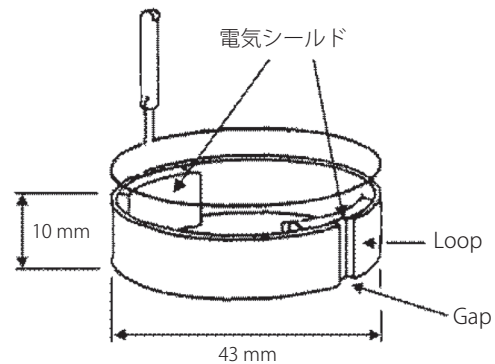


図2：電気シールド付ループ・ギャップ共振器

この装置を用い、ラットへのTEMPOLの繰返し投与法を考案して、ラット体内の酸化還元状態のリアルタイム計測法を確立した(図3)(Matsumoto et al., 1998)。このTEMPOL繰返し投与法は、生体内レドックスバランスにおよぼす抗酸化剤の影響評価法として活用されている(Tada et al., 2013)。

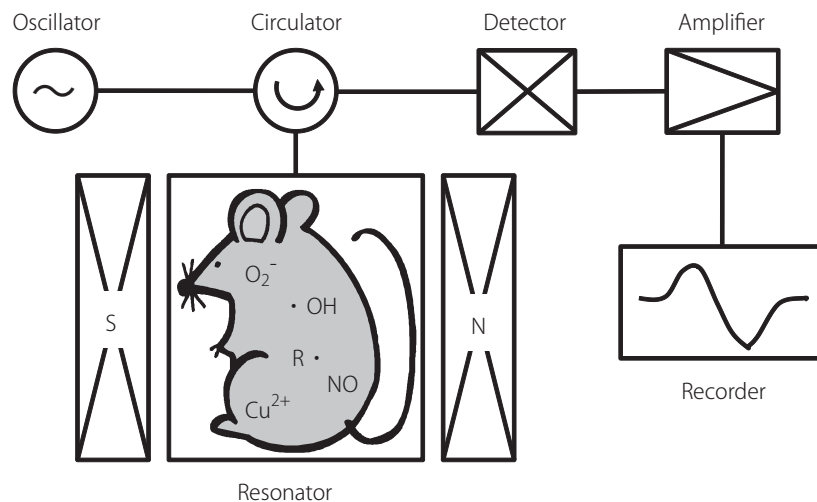


図1：開発当初の装置のポンチ絵

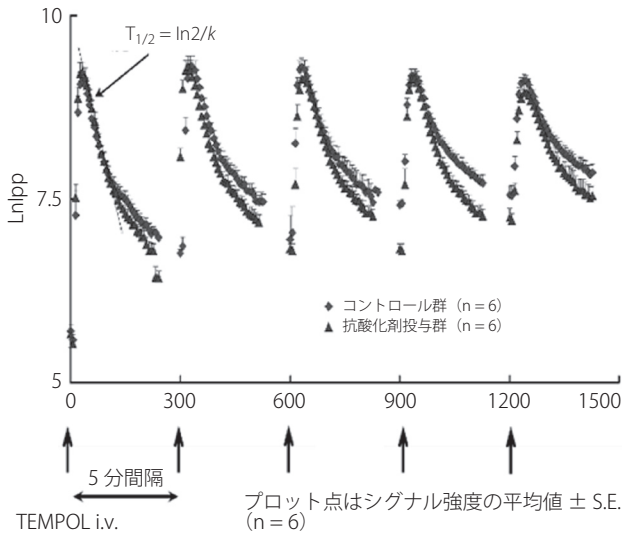


図3：TEMPOL 繰り返し投与法による信号強度の時間変化

注：TEMPOL 生食水を5分間隔で尾静注して、信号強度の時間変化を追跡した。減衰する初期の部分が一次反応速度式に従うので、半減期を求め、レドックスバランスを評価する。抗酸化剤投与群は減衰速度が速く、半減期が短い。

これらの研究により、生体などの水分の多い試料のための技術開発が完了した。いずれも国内特許および米国特許（小野他, 1987; 1989; 森武他, 1995）が成立している。なお、この新ESR装置は、生体関連分野のみならず材料分野等への応用にも有効であることを示した（Ogata et al., 1993; Yanagida and

Ogata, 2008）。

### 3. ESR-CT システムの開発

次の段階として、ESR画像法の研究に着手した。投与スピンプローブ剤の生体内空間分布を得るために、ズーグマトグラフィによるESR画像法の研究を行い、3次元用磁場勾配コイル（図4）を用いた画像化システムを構築した。これを用いて、1992年にはラット頭部における3次元ESR-CT画像（図5）の取得を可能にし、スライス厚1.5 mmの投与ラジカルの濃度分布情報を得ている（Ishida et al., 1992; Hiramatsu et al., 1995）。これらの技術開発によって、ESR-CT画像を得るための基盤技術が確立された。

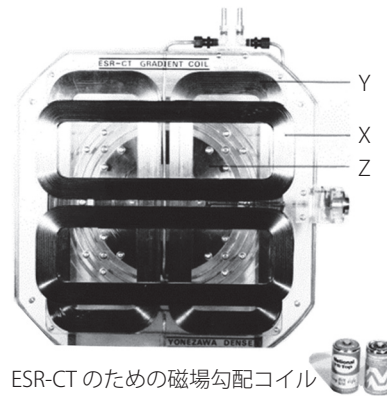


図4：開発初期に試作した3次元磁場勾配用コイルの片側の外観であり、z軸が外部印加磁場方向である。

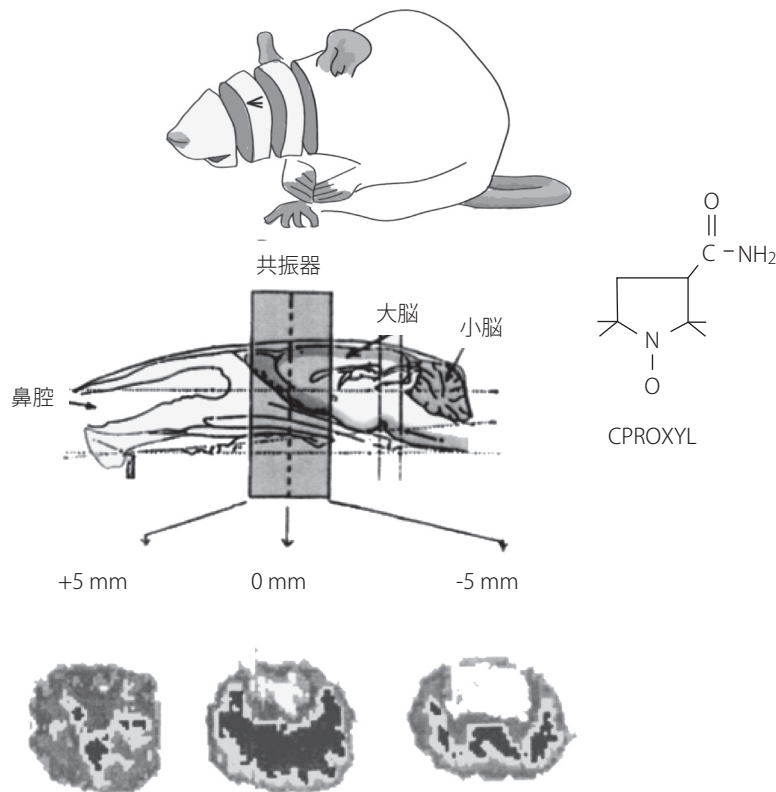


図5：ラット頭部のCT画像

注：測定に40分。

#### 4. ESR 時空間計測法の開発

生体内のレドックスバランスを観るためには、目標部位における投与スピンプローブ剤の動的変化を計測する必要がある。著者らはこれを時空間計測と定義し、以下の三つの方法を検討した。

##### 4.1 時系列画像法

ループ・ギャップ共振器を用いて試料を丸ごと計測して、一組の時系列 ESR 画像を得たのち、その画像から目標部位の ESR 画素値を抽出し、画素値の時間変化から反応速度などを求める方法である。この方法は、肝臓や脳などの生体の奥部に存在するプローブ剤の計測に用いられる。画像を構築するためには、磁場勾配下における ESR スペクトルを数多く取得する必要があり(3次元画像を構成するには、約80本の ESR スペクトルが必要)、そのためには磁場掃引を高速にするのが有効であると考え、1993年に空芯コイルを導入した高速磁場掃引(15 mT/s) ESR-CTシステムを開発した(図6)。

その結果、1秒で1本の ESR スペクトルを取得することが可能になり、従来の20倍以上の高速化が達成された(Oikawa

et al., 1995)。また、画像化アルゴリズムの最適化を行った結果、より定量性の高い画像が得られるようになった(Yuasa et al., 1996)。この高速化と定量性の向上により、高精度の時空間計測が可能になり、スピンプローブ剤を投与したラット頭部の ESR-CT 画像を90秒の時間分解能および2 mmの空間分解能で測定ができ(図7)、かつ、時系列画像の画素値の時間変化から目標部位におけるラジカルの濃度変化を求めることができるようになった(Yokoyama et al., 1996)。

このシステムを使用して、モデル試料や小動物による実験を行い、様々なラジカル試薬を用いて小動物の脳の機能評価やモデル試料による反応速度定数の決定などの応用研究を行なった(Kazama et al., 1996; Yokoyama et al., 1997; 1999; Togashi et al., 1998)。一例として、脳血液関門を通過して脳内に侵入することができるMC-PROXYLを投与したラットの脳の結果を示す。脳の部位によって半減期が異なる結果を得た(図8)。

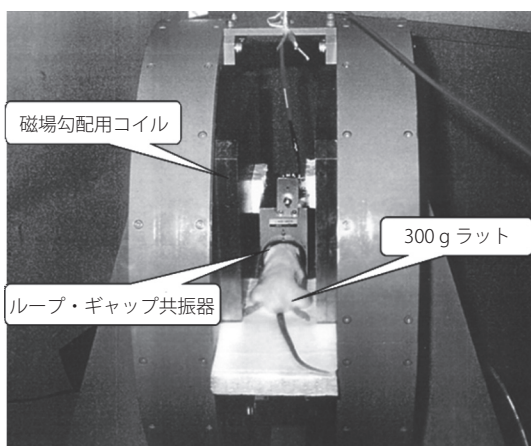


図6：高速磁場掃引対応空芯コイル型電磁石(米沢電線(株)製、磁場勾配用コイル装着)

注：中央の共振器にラット頭部をセットしている様子が示されている。

##### 4.2 局所マイクロ波法

表面コイル型共振器のコイル(直径3~10 mm)を目標部位に留置してプローブ剤の ESR 信号を直接検出し、その時間変化を観測する方法である。聴診器様あるいは内視鏡様に使用することができる(図9)。この方法では、時空間計測法の時間分解能が大幅に向上する。生体の目標部位に共振器を留置してラジカルの ESR 信号の時間変化を時間分解能1秒で追跡できるようになり(Lin et al., 1997b)、Tempolなどの反応が速いプローブ剤の計測が可能である。これを応用して、ラットの各種臓器におけるスピンプローブ剤の動態や植物葉のレドックスモニタリング(図10)が研究されている(Tada et al., 2000; 2001; Kamatari et al., 2002; Endo et al., 2012)。

表面コイル型共振器に、1個の磁石を組み合わせることで、磁石一体型プローブヘッドを試作し

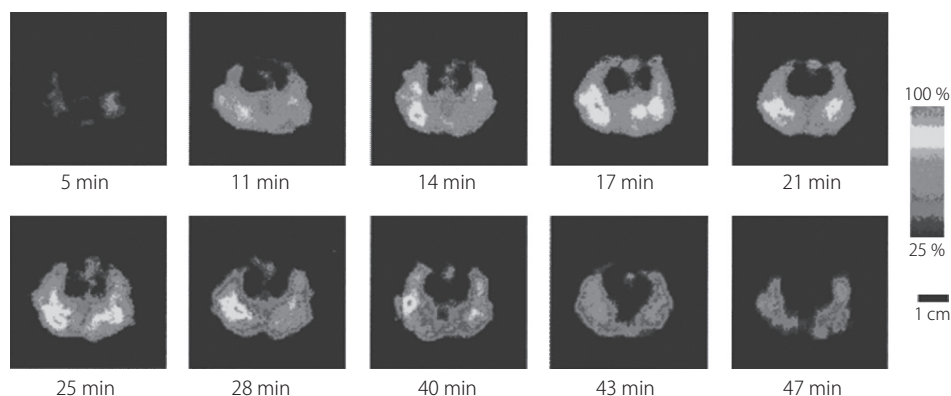


図7：Carbamoyl-PROXYL投与ラットの頭部における冠状断スライス面の ESR 時系列画像  
注：図中の数値はラジカル投与後の経過時間で、スライス厚は1.5 mmである。

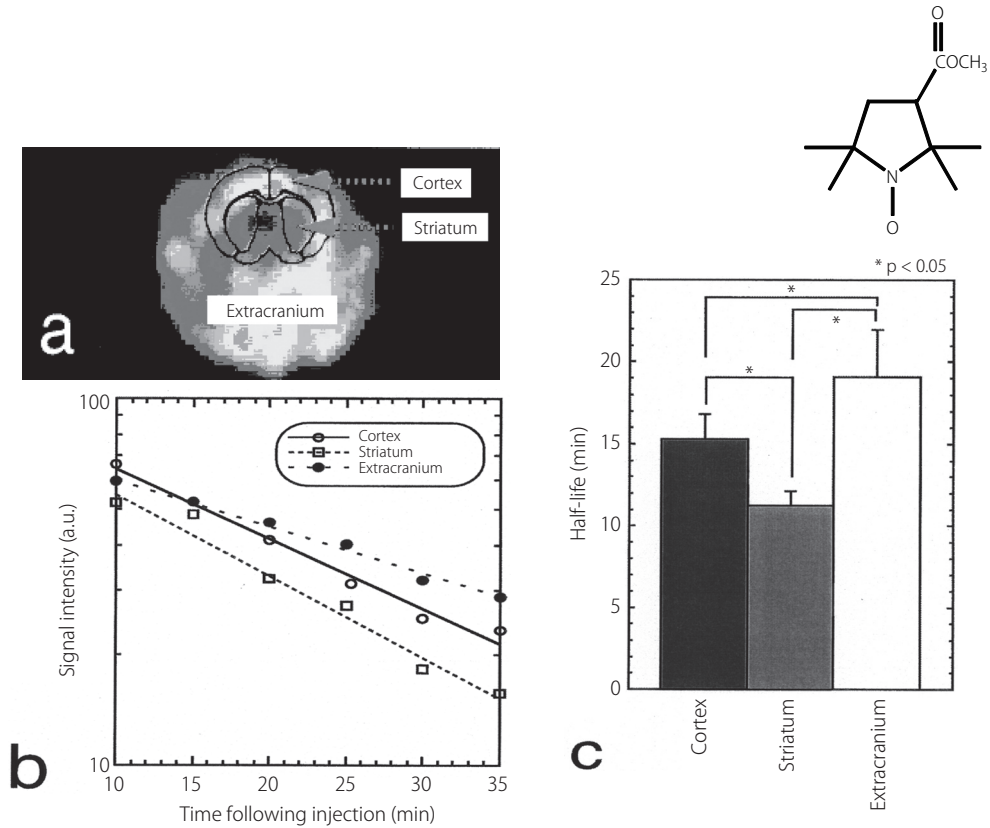


図8：MC-PROXYLを投与したラット頭部における時空間計測  
注：部位ごとに半減期が異なっている。

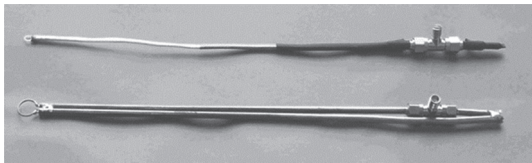


図9：表面コイル型共振器（上：フレキシブルタイプ、下：セミリジッドタイプ）

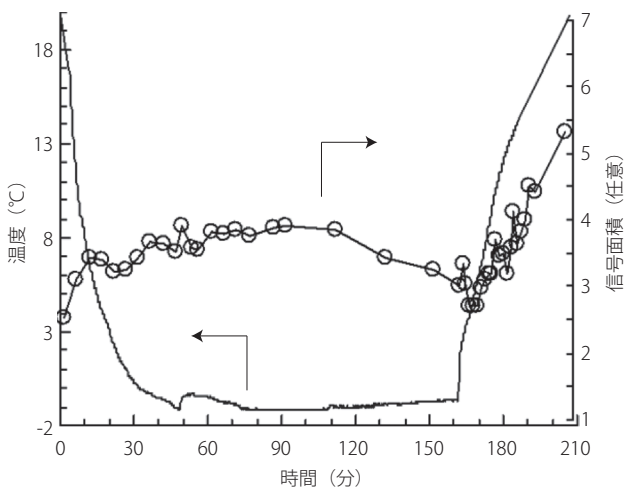


図10：オウトウ花芽の冷却ストレス応答

注：温度低下および温度上昇時で、Carbamoyl-PROXILが再酸化を受ける。とくに温度上昇で著しい。

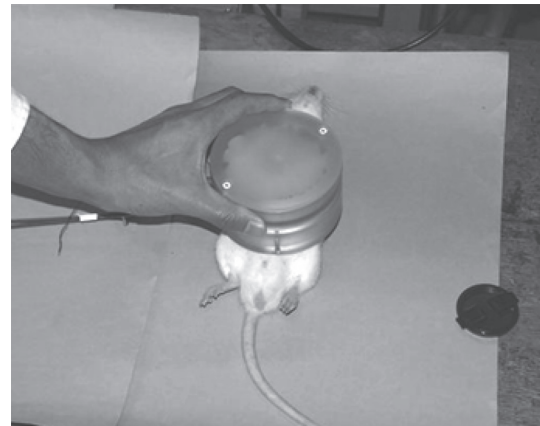


図11：プローブヘッドによる測定の様子

た。これにより、従来の磁石内に挿入できない大きな試料の測定が可能になった(図11)。

#### 4.3 磁場焦点法

前述の時系列画像法では、複数種のラジカルが共存している場合、画像化が難しい。また、局所マイクロ波法では、各種臓器に表面コイル型共振器を留置する場合、外科的手術が不可欠である。このような問題を解決するために、勾配磁場に振動を加える磁場焦点法を開発し、目標部位におけるラジカルのESRスペクトルの測定を行った。原理を図12に示す。

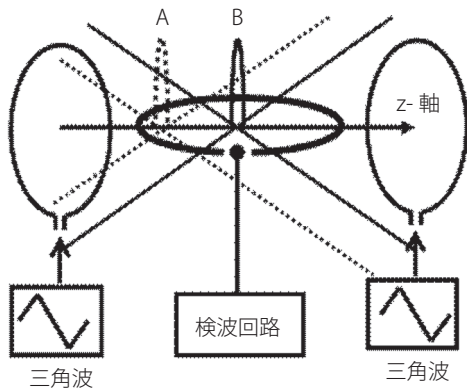


図12：磁場焦点法の原理

注：左と右のコイルに同じ振幅の交流電流(三角波)を流すと、共振器の中心部分の磁場は振動しないので、その部分のラジカルのスペクトルが観測できる。一方、左右のコイルに流す交流電流の振幅を異なるようにすれば、焦点を移動することができる。このようにして、AとBに置いたTEMPOLとDPPHの信号を別々に測定することができた。

この方法を用いて、時間分解能1～2秒で、異なる場所にある2種類のラジカル種を分離して測定することに成功している (Ito et al., 2008)。現在、その装置の試料空間の大型化を図り、ラット頭部でのTempolのESRスペクトルの測定を試みている。

#### 4.4 時空間計測法のための支援研究

以上述べてきた時空間計測法を支えるために、新規プローブ剤の合成、ニトロキシラジカルの酸化還元電位の決定、ESR画像法における濃度決定技術や反応速度定数の可視化技術、共振器内の感度分布の補正技術の開発を行ってきた (Ogata et al., 1992; Yoshioka et al., 1995; Kato et al., 1995; Lin et al., 1997a; Ito et al., 2001a; 2001b; 2001c)。なお、このESR法だけでは解剖学的画像が得られないため、今後の技術開発に期待したい。

#### 4.5 時空間計測法のとめと特長

ここで紹介したin vivo ESR時空間計測法のとめと特長を図13に示す。

#### 5. おわりに

本稿では、主として筆者らが行ってきた研究成果のみを紹介させていただいた。in vivo ESR時空間計測法の一部については、共同研究者であった横山秀克先生の著書に詳細に記述されているので、参考にさせていただきたい (Yokoyama, 2009)。

以上の生体計測用ESR法の開発研究に対して、平成23年度電子スピサイエンス学会賞を頂戴した。昭和59年の研究開始から27年が経過したことになるが、この研究に関わった多くの教職員、共同研究の民間企業の方々、研究室の学生さん達と皆の力で頂いた賞である。ESR実験室の前には「尾形流ESR指南道場」の看板がある。このような研究内容をもっと多くの人に伝授すべきであるとの考えから作っていただいたものである。道場主として相応しかつたのかどうかは今後の判断を待つしかないが、これまで200名を超える門下生を輩出することができたことは筆者の誇りである。

さて、若い研究者・技術者の皆さんには最後までお付き合いいただき、感謝申し上げます。総括すれば、上述した研究の成果は、決して個人では得られるものではない。良き指導者、偉大な指導者と出会い、そして的確な指導をいただいたこと、同じ目的をもつ共同研究者や学生たちに恵まれたこと、を挙げるができる。要は、多くの同志がいなければ、このような研究は不可能であった。参考になれば幸いである。

#### 引用文献

Endo, M., Kurosawa, H., Kawai, T., Ito, T. and Ogata, T. (2012). In vivo real-time detection of plant response to physical and chemical stresses by spin probe ESR. *Chemistry Letters*, 1584-1585.  
 Hiramatsu, M., Oikawa, K., Noda, H., Mori, A., Ogata, T. and Kamada, H. (1995). Free radical imaging by electron spin resonance computed tomography in rat brain. *Brain Research*,

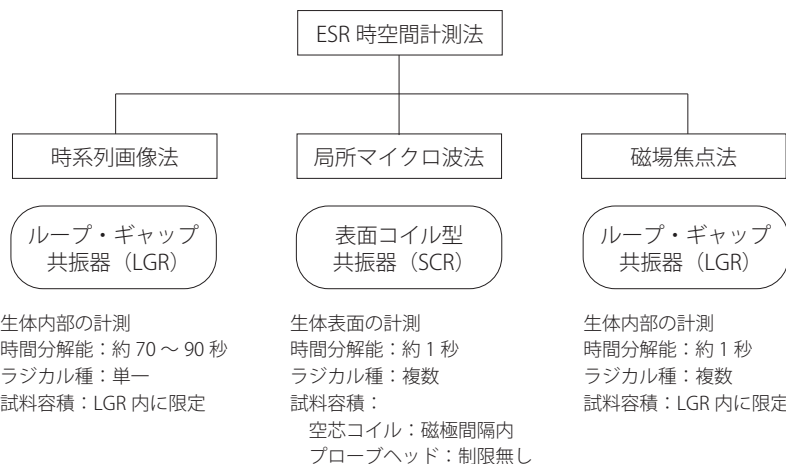


図13：ESR時空間計測法の種類と特長

- 697, 44-47.
- Hirata, H., Iwai, H. and Ono, M. (1996). Resonance frequency estimation of a bridged loop-gap resonator used for magnetic resonance measurements. *Review of Scientific Instruments*, 67, 73-78.
- Ishida, S., Kumashiro, H., Tsuchihashi, N., Ogata, T., Ono, M., Kamada, H. and Yoshida, E. (1989). In vivo analysis of nitroxide radicals injected into small animals by L-Band ESR technique. *Physics in Medicine and Biology*, 34, 1317-1323.
- Ishida, S., Matsumoto, S., Yokoyama, H., Mori, N., Kumashiro, H., Tsuchihashi, N., Ogata, T., Yamada, M., Ono, M., Kitajima, T., Kamada, H. and Yoshida, E. (1992). An ESR-CT imaging of the head of a living rat receiving an administration of a nitroxide radical. *Magnetic Resonance Imaging*, 10, 109-114.
- Ito, T., Sugawara, M. and Ogata, T. (2001a). ZnO marker for a radio frequency ESR spectrometer. *Chemistry Letters*, 928.
- Ito, T., Yokoyama, H. and Ogata, T. (2001b). Determination of absolute concentration of nitroxide radical by radio-frequency EPR imaging. *Applied Magnetic Resonance*, 20, 257-263.
- Ito, T., Yokoyama, H., Sato, T. and Ogata, T. (2001c). Influence of lens effect in a sample with large dielectric constant in a loop-gap resonator on EPR signal intensity at 700 MHz. *Applied Magnetic Resonance*, 21, 97-103.
- Ito, T., Yokoyama, H., Watanabe, J., Takaiwa, S. and Ogata, T. (2008). EPR spectroscopy using magnetic field gradient modulated by a triangular wave. *Applied Magnetic Resonance*, 35, 143-153.
- Kamatari, M., Yasui, H., Ogata, T. and Sakurai, H. (2002). Local pharmacokinetic analysis of a stable spin probe in mice by in vivo L-band ESR with surface-coil-type resonators. *Free Radical Research*, 36 (10), 1115-1125.
- Kato, Y., Shimizu, Y., Lin, Y., Unoura, K., Utsumi, H. and Ogata, T. (1995). Reversible half-wave potentials of reduction processes on nitroxide radicals. *Electrochimica Acta*, 17, 2799-2802.
- Kazama, S., Takashige, G., Yoshioka, H., Tanizawa, H., Ogata, T., Koscielniak, J. and Berliner, L. J. (1996). Dynamic electron spin resonance (ESR) imaging of the distribution of spin labeled dextran in a mouse. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36, 547-550.
- Lin, Y., Ogata, T., Watanabe, H., Watanabe, Y. and Akatsuka, T. (1997a). ESR spatio-temporal measurement using the rapid field scan L-Band ESR-CT system for determination of rate constants of nitroxide radical reduction. *Analytical Sciences*, 13, 269-272.
- Lin, Y., Yokoyama, H., Ishida, S., Tsuchihashi, N. and Ogata, T. (1997b). In vivo electron spin resonance analysis of nitroxide radicals injected into a rat by a flexible surface-coil-type resonator as an endoscope- or a stethoscope-like device. *MAGMA*, 5, 99-103.
- Matsumoto, S., Mori, N., Tsuchihashi, N., Ogata, T., Lin, Y., Yokoyama, H., and Ishida, S. (1998). Enhancement of nitroxide-reducing activity in rats after chronic administration of vitamin E, vitamin C, and idebenone examined by an in vivo electron spin resonance technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40, 330-333.
- 森武実, 土屋忠彰, 高橋富士夫, 植木孝司, 工藤亮介, 及川和夫, 尾形健明(1995). 電子スピン共鳴装置. 実用新案 2587146.
- Ogata, T., Abe, M. and Matsuki, K. (1993). In situ measurement of free radicals in manganese dry cells. *Electrochimica Acta*, 38, 2511-2514.
- Ogata, T., Ishikawa, Y., Ono, M. and Berliner, L. J. (1992). Visualization of eddy-current losses in L-Band ESR imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 97, 616-622.
- Ogata, T., Murakami, A., Fujisawa, T. and Kamada, H. (1982). Electron spin resonance of manganese (II) ion in raw leaves. *Chemistry Letters*, 1173-1176.
- Ogata, T., Ono, M., Fujisawa, T., Yoshida, E. and Kamada, H. (1986). An example of in vivo analysis by L-Band ESR technique using a loop-gap resonator. *Chemistry Letters*, 1681-1684.
- Oikawa, K., Ogata, T., Lin, Y., Sato, T., Kudo, R. and Kamada, H. (1995). Rapid field scan L-Band electron spin resonance computed tomography system using an air-core electromagnet. *Analytical Sciences*, 11, 885-888.
- Ono, M., Ogata, T., Hsieh, K. C., Suzuki, M., Yoshida, E. and Kamada, H. (1986). L-Band ESR spectrometer using a loop-gap resonator for in vivo analysis. *Chemistry Letters*, 491-494.
- 小野光弘, 尾形健明, 謝国章, 鈴木道也, 吉田栄久夫(1989). ESR spectrometer having split-ring resonator. U.S. Patent 4717880, U.S. Patent 4758789.
- 小野光弘, 謝国章, 鈴木道也, 尾形健明(1987). 電子スピン共鳴装置のループ・ギャップ共振器. 特許 1872327, 特許 1872328.
- Tada, M., Ono, Y., Nakai, M., Harada, M., Shibata, H., Kiso, Y. and Ogata, T. (2013). Evaluation of antioxidative effects of sesamin on the In vivo hepatic reducing abilities by a radiofrequency ESR method. *Analytical Sciences*, 29 (1), 89-94. Hot Article.
- Tada, M., Shiraiishi, T., Yokoyama, H., Ohya, H., Ogata, T. and Kamada, H. (2001). Nondestructive real-time monitoring of the redox status in a potted plant by using a surface-coil-type ESR resonator. *Chemistry Letters*, 1122-1123.
- Tada, M., Yokoyama, H., Toyoda, Y., Ohya, H., Ito, T. and Ogata, T. (2000). Surface-coil-type resonators for in vivo temporal ESR measurements in different organs of nitroxide-treated rats. *Applied Magnetic Resonance*, 18, 575-582.
- Tanaka, N., Ogata, T. and Niizuma, S. (1973). Polarographic and ESR studies on the electrode reactions of tris (2,2' -bipyridine) iron (II) in acetonitrile. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 46, 3299-3301.
- Togashi, H., Shinzawa, H., Ogata, T., Matsuo, T., Ohno, S., Saito, K., Yamada, N., Yokoyama, H., Noda, H., Oikawa, K., Kamada, H. and Takahashi, T. (1998). Spatiotemporal measurement of free radical elimination in the abdomen using an in vivo ESR-CT imaging system. *Free Radical Biology and Medicine*,

---

25, 1-8.

- Yanagida, H. and Ogata, T. (2008). Spatiotemporal measurement using L-band ESR-CT system for water sonolysis in the presence of 1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-3-imidazoline-3-oxide. *Ultrasonics Sonochemistry*, 15, 497-501.
- Yokoyama, H., (2009). *EPR imaging and Its in Vivo Application*. Nova Biomedical Books.
- Yokoyama, H., Itoh, O., Ogata, T., Obara, H., Ohya-Nishiguchi, H. and Kamada, H. (1997). Temporal brain imaging by a rapid scan ESR-CT system in rats receiving intraperitoneal injection of a methyl ester nitroxide radical. *Magnetic Resonance Imaging*, 15, 1079-1084.
- Yokoyama, H., Lin, Y., Itoh, O., Ueda, Y., Nakajima, A., Ogata, T., Sato, T., Ohya-Nishiguchi, H. and Kamada, H. (1999). EPR imaging for in vivo analysis of the half-life of a nitroxide radical in the hippocampus and cerebral cortex of rats after epileptic seizures. *Free Radical Biology and Medicine*, 27, 442-448.
- Yokoyama, H., Ogata, T., Tsuchihashi, N., Hiramatsu, M. and Mori, N. (1996). A spatiotemporal study on the distribution of intraperitoneally injected nitroxide radical in the rat head using an in vivo ESR imaging system. *Magnetic Resonance Imaging*, 14, 559-563.
- Yoshioka, H., Tanizawa, H., Ogata, T. and Kazama, S. (1995). A novel spin probe with long life in vivo for ESR imaging. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 18, 1572-1575.
- Yuasa, T., Watanabe, Y., Tamura, A., Ogata, T., Kuronuma, O., Akatsuka, T. and Kamada, H. (1996). Development of interactive data processing system for in vivo ESR-CT imaging of bioradicals with L-Band microwave. *Medical Imaging Technology*, 14, 281-291.

(受稿：2013年4月25日 受理：2013年6月5日)