

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報 (2016 年)

目次

ご挨拶

研究所職員一覧

研究所各部門の活動

1. 画像研究部門

- 1.1. 放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療に関する研究
- 1.2. 新規アミノ酸分子イメージング C-11 MeAIB-PET の臨床応用
- 1.3. ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害に基づく癌分子標的 PET 診断法の開発
- 1.4. 小児てんかん脳 PET 臨床研究
- 1.5. 酢酸代謝に基づく新規癌分子標的ポジトロン診断薬 F-18 フルオロ酢酸の臨床応用
- 1.6. PET 用診断薬剤の合成と開発
 - 1.6-1. アミノ酸輸送システム A を標的とした C-11 MeAIB 合成の基礎的検討
 - 1.6-2. 臨床使用に向けた F-18 Fluoroacetate (F-18 FACE)製造法の検討
 - 1.6-3. 新しい固相抽出技術を用いた F-18 FACE 合成法の検討
 - 1.6-4. 虚血性脳血管障害のイメージングを目的とした Benzyl F-18 FACE の合成基礎検討
 - 1.6-5. 臨床使用に向けた F-18 FPYBF-2 (アミロイドイメージング剤) 製造法の検討
 - 1.6-6. 臨床使用に向けた C-11 PiB (アミロイドイメージング剤) 製造法の検討
 - 1.6-7. 臨床使用に向けた F-18 PTV-F1 (肝臓における有機アニオントランスポーターイメージング剤) 製造法の検討
- 1.7. PET を用いた脳血管障害の病態生理の解明に関する臨床研究
- 1.8. PET を用いた認知症、ダウン症を対象としたアミロイドイメージングに関する臨床研究**

2. 遺伝子研究部門

- 2.1. 赤血球脱核機構の解明

3. 神経病態研究部門

- 3.1. Notch/RBP-J シグナルとグリオブラストーマの関与の研究
- 3.2. 22q11.2 欠損症候群と統合失調症の関与の研究
- 3.3. 統合失調症様行動異常を修飾するニコチン感受性遺伝子の同定

4. 病理診断・教育支援部門の活動

研究所業績（2016）

セミナー開催状況

公的資金等研究事業一覧

ごあいさつ

滋賀県立成人病センター研究所は、がん、脳神経疾患、循環器病など生活習慣病（いわゆる成人病）の発病原因、病態、予防にかかわる基礎的な研究により県民の健康水準の向上に資することを目的として、平成 11 年に設立された医学研究所です。杉山武敏、藤澤仁、日合弘、真鍋俊明所長を経て、平成 27 年 1 月から伊藤壽一が第五代所長を務めています。平成 18 年に実施された病院事業庁の改革により、本研究所は成人病センター病院組織の中に位置付けられることになりました。研究員 6 名、技師 5 名、看護師 2 名という小規模な研究所ですが、国際的なレベルの研究成果を発信するよう日夜研究に励み、平成 21 年には設立 10 周年を迎えることができました。平成 22 年からは、“滋賀県民により質の高い医療を提供することを目指す”センターの方針に合致した組織作りとして、病理診断・教育支援機構（センター）を設立しました。これは、拡大・改称された病院の病理診断科の部門と研究所内の病理診断教育支援部門からなるもので、医療の根幹をなす正確な病理診断を速く県内各医療施設に提供しようとするものです。平成 27 年伊藤所長が着任後、聴覚研究部門が設立されました。本研究部門は成人病センターにある「聴覚・コミュニケーション医療センター」の基礎研究部門を担うものです。

このように、研究所も基礎的研究のみならず、実用性のある学問を医療の現場で役立たせるべき機関へと更に発展させることになりました。

研究所内の各部門をみてみますと、いくつかの特徴があります。画像研究部門では 2 基の ポジトロン CT (PET) を備え、成人病センター病院だけではなく近隣医療機関とも連携して、地域がん診療拠点病院として地域の PET 画像センターとしても機能して参りました。平成 22 年には念願の PET/CT が導入され、さらに高精度の画像情報を提供できるようになりました。画像研究部門では FDG-PET のほか、新規のトレーサーを開発して臨床に結び付けていく癌のトランスレーショナル・リサーチに重点をおいたシフトをとっています。がん研究部門では肝癌の抑制遺伝子の研究、遺伝子研究部門では体細胞変異による発がん機構や染色体の組換え機構の研究、神経病態研究部門では細胞内シグナル伝達系の中樞神経発生における役割の研究、統合失調症モデルを用いた遺伝的解析などが行われています。病院との共同研究も積極的にしています。病理診断・教育支援部門では、やっと、病理診断・細胞診断支援が行えるシステムができました。教育材料はすでにホームページに掲載されています。機器も整備され、標本作製技術の教育も行えるようになってきました。病理技師教育のための教育コースやセミナーも頻繁に開催しています。総務省や厚生労働省、滋賀県の補助や支援を受けた、バーチャルスライドシステムによる全県型の遠隔病理診断支援ネットワークも、機器や制度も整備され、試験運用がなされています。来年度から本格稼働する予定です。この滋賀県全体を見据えての病理診断支援ネットワークの形成は、我が国でも例を見ない体制で、これを基盤とする医療の迅速化を図る試みとして注目されています。

開設以来、国際学術誌への論文等の発表は約 200 編、国内外での専門学会での発表は約 250 回と順調な発展を示しております。基礎的な研究はともすれば専門家の間だけの評価にとどまり、一般の方々のご理解を得ることは容易ではありません。外部からの評価では、少人数ながらの高度な研究成果に高い評価を得ていますが、それだけでは、県民や国民に貢献する研究所たり得ません。そのため、研究所では毎年テーマを選んで公開講座、シンポジウム、セミナーなども開催しています。当研究所は県民、県内の大学、研究機関に開かれた存在として、高度な研究を通じて県民の皆様の健康に貢献していくことを指向しています。

研究所長 伊藤 壽一 (いとう じゅいち)

Tel. 077-582-6034 Fax. 077-582-6041

E-mail: itou@res.med.shiga-pref.jp

研究所組織（2016）

所長	伊藤寿一	（聴覚研究部門）
副所長	山内 浩	（画像研究部門）
専門研究員	木下和生	（遺伝子研究部門）
専門研究員	谷垣健二	（神経病態研究部門）
主任研究員	加川信也	（画像研究部門）
専門員（技師）	高橋昌章	（担当：画像研究部門）
主任主査（技師）	植村宗弘	（担当：遺伝子研究部門）
主査（技師）	岸辺喜彦	（担当：画像研究部門）
副主幹	下村滋典	（事務室）
主査（技師）	村木一枝	（担当：神経病態研究部門）
主任看護師	橋爪泰子	（画像研究部門）
嘱託職員（技師）	黒住眞史	（病理診断教育支援部門）
パート看護師	池本育子	（画像研究部門）
パート職員	倉本良子	（事務室）
専門研究員（兼務）	西村 幸司	（聴覚研究部門）
専門研究員（兼務）	扇田 秀章	（聴覚研究部門）

研究所各部門の活動

1. 画像研究部門

FDG-PETによる悪性腫瘍の診断は平成22年4月に早期胃癌をのぞく全悪性腫瘍が対象疾患となり、腫瘍診断・治療体系の中心の一つとなっている。この原理は、悪性腫瘍がブドウ糖を多く取り込むことから、ブドウ糖の類似物質であるフルオロデオキシグルコース (FDG) を投与し、その集積を画像としてとらえることにより、悪性腫瘍やその転移巣を的確に診断するものである。当研究所では開設当初より FDG を積極的に臨床利用し、学会活動などを通じて保険適応の拡大にも貢献してきた。平成22年5月には当研究所にも PET と CT の融合機である PET/CT が導入され、これまでの PET 単独機よりもさらに精密な診断が可能となった。FDG-PET, PET/CT はますます臨床画像診断として利用され、より幅広い疾患において臨床研究として発展していくものと期待される。

また、画像研究部門では新しい PET 診断薬の開発と画像研究に力を入れている。その一つであるアミノ酸系の PET 製剤・メチルエーアイビー(MeAIB)は、FDG の欠点である炎症との鑑別や中枢神経領域の腫瘍診断を補う目的で、当研究所が日本で始めて開発に成功したもので、平成21年からは臨床検査として実用化し、ポスト FDG の腫瘍 PET 診断として、保険適応も目指して活動中である。また、FDG の欠点である肝細胞癌の診断を補う目的で、酢酸系の F-18 フルオロ酢酸も倫理委員会の承認を受け、臨床検査を進めている。さらに、現在画像での診断が難しいとされる認知症の分野で世界的にも注目されている「アミロイドイメージング」の応用にも成功し、京都大学薬学部との共同研究で世界初のアミロイドイメージング用 PET 製剤の健常ボランティアや認知症患者での研究検査も進めている。PET 製剤の開発・応用でのさらなる発展が期待されている。

近年、放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療が脚光を浴びており、骨転移疼痛緩和薬である Sr-89 を用いたメタストロン、悪性リンパ腫治療薬である Y-90 を用いたゼヴァリンが保険収載された。当センターでも研究所が主体となり、滋賀県唯一のゼヴァリン治療施設として、またメタストロン治療数では県内最大の施設として、活発に RI 治療が行われている。さらに従来滋賀県内には治療施設がないためこれまで治療ができなかった甲状腺癌術後症例に対する I-131 を用いた放射性ヨード内用療法の規制が一部緩和され、平成22年5月から予防的治療例に限り外来治療が可能となり、当センターでも研究所が主体となり、外来治療を行っている。地域医療への貢献は大きいものと考えている。

脳血管障害に対しては、研究所開設以来、¹⁵O 標識ガスと PET による脳血流酸素代

謝の測定を行っているが、10年以上のデータの蓄積から、脳梗塞再発予防における PET 検査の有用性が明らかになりつつある。さらに、11-C 標識 Flumazenil を用いた神経細胞障害の評価もあわせて行うことで、患者ひとりひとりの病態をより明らかにすることが可能になっており、脳機能低下の予防を含めた予後の改善に寄与することが期待される。県内の脳血管障害患者の治療方針決定に迷われるとき、脳循環代謝の面から助言を行える拠点となることを目指している。

当研究所では、院内患者に対する診断のための利用はもとより、近隣医療機関からの検査依頼にも積極的に応じ、地域貢献に努めている。また PET 検査や RI 治療の特異性、限界、問題点などについて最先端の情報を提供することを使命としている。このため医師会等からの講演依頼などに対しては積極的に依頼を受け、本検査に対する理解の向上をつとめている。

1.1 放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療に関する研究

東 達也、西井龍一¹ (1放医研)、小倉健吾² (2京大・医・放射線治療科)

放射性ヨード I-131 を用いた放射性ヨード内用療法は主に近年治療件数は全国的に著増している。我々は甲状腺癌に対するヨード治療症例の治療記録を後顧的に再検討し、臨床的な因子・予後等を多変量解析した。その結果、予後規定因子として、甲状腺全摘術から初回ヨード治療までの期間が有意で、死亡率が4倍以上に上がることを示し、米国核医学学会誌に掲載され、注目されている。

さらに従来滋賀県内には治療施設がないためこれまで治療ができなかった甲状腺癌術後症例に対する I-131 を用いた放射性ヨード内用療法の規制が一部緩和され、平成 22 年 10 月から予防的治療例に限り外来治療が可能となった。当センターでも研究所が主体となり、外来治療が行われている。

また滋賀県唯一の核医学治療施設として放射性内用療法薬ストロンチウム・ゼヴァリンの臨床を開始している。近年、放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療が脚光を浴びており、骨転移疼痛緩和薬である Sr-89 を用いたメタストロン、悪性リンパ腫治療薬である Y-90 を用いたゼヴァリンが保険収載され、当センターでも研究所が主体となり、治療が行われている。地域医療への貢献は大きいものと考えている。

1.2 新規アミノ酸分子イメージング C-11 MeAIB-PET の臨床応用

東 達也、西井龍一¹ (1放医研)、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦、山内 浩

FDG PET による悪性腫瘍の診断は平成 14 年より保険適用され、現在では定着した診断法の一部になっている。しかし、FDG にも弱点があり、炎症との鑑別や中枢神経領域など一部の腫瘍では診断困難なことも多い。これらを補うため、システム A アミノ

酸輸送に着眼した分子イメージングを目的として、その特異的基質である α -[N-methyl- ^{11}C]-methylaminoisobutyric acid (C-11 MeAIB) を用いた C-11 MeAIB PET の臨床応用を本邦で初めて開始した。

アミノ酸輸送システム A の特異的基質である MeAIB の C-11 標識体の合成、臨床応用するための合成方法の確立、薬剤安定供給を目指した品質管理等を終え、本センターでの放射性薬剤安全委員会、倫理委員会での承認を得た上で、平成 21 年春より臨床応用を開始、現在約 200 名以上の脳腫瘍、前立腺腫瘍、胸部腫瘍患者のデータ蓄積がある。その他にも各種学会での発表を行っており、多くの学会等で優秀論文賞などを受賞している。

1.3. ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害に基づく癌分子標的 PET 診断法の開発 加川信也、東 達也、西井龍一¹ (¹放医研)、水間 広²、高橋和弘²、尾上浩隆² (²理研神戸・分イメ研)、山内 浩

遺伝子発現過程で重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その酵素：HDACの基質となるPET診断薬：F-18 FAHAを新規合成し、癌組織内HDAC活性のBiomarkerとなるPET診断法を開発する。SAHAなどのHDAC酵素阻害剤は分子標的抗癌剤として注目され、F-18 FAHA-PETは、癌の早期診断や、HDAC酵素阻害剤による治療効果予測や治療後効果判定などを可能にし、HDAC酵素阻害剤による癌分子標的治療に大いに寄与すると期待される。

1.4. 小児てんかん脳 PET 臨床研究

東 達也、高橋昌章、岩崎甚衛、岸辺喜彦、加川信也、西井龍一¹ (¹放医研)、熊田知浩²、藤井達哉² (²小児保健医療センター・小児科)、山内 浩

主に難治てんかんの病態生理の解明に関する研究を行っている。

ケトン食治療は難治てんかんに対する治療法の1つで、低炭水化物・高脂肪食により体内にケトン体を誘導し発作を抑制するものであるが、詳細なメカニズムはわかっていない。当科では近年ケトン食治療、特に modified Atkins diet を難治てんかん患者に対し積極的に試みている。我々はケトン食前後で FMZ-PET 検査を行い、ケトン食による発作抑制に伴い FMZ の binding potential が上昇した症例を経験し、ケトン食の抗痙攣作用の機序の1つとして GABA 神経伝達系の活性化を考えている。今後さらに症例を集積する予定である。各種学会での発表を行っており、平成 23 年 10 月には日本てんかん学会総会にて朱鷺賞優秀ポスター賞(小児科部門)を受賞しており、今後も進展が期待されている。

1.5. 酢酸代謝に基づく新規癌分子標的ポジトロン診断薬F-18フルオロ酢酸の臨床応用

東 達也、加川信也、西井龍一¹（¹放医研）、波多野悦朗²（²京大・医・移植外科）

FDG PET による悪性腫瘍の診断は平成 14 年より保険適用され、現在では定着した診断法の一部になっている。しかし、FDG にも弱点があり、肝臓領域、中枢神経領域など一部の腫瘍では診断困難なことも多い。これらを補うため、フルオロ酢酸によるがん細胞の酢酸代謝を半定量化する非侵襲的な PET 検査法の臨床応用を進めている。

酢酸の F-18 標識体の合成、臨床応用するための合成方法の確立、薬剤安定供給を目指した品質管理、急性毒性試験、被曝線量シュミレーション等を終え、本センターでの短寿命放射性薬剤臨床利用委員会、倫理委員会での承認を得た後、フルオロ酢酸の肝腫瘍を中心とする患者に対する検討を平成 24 年 8 月から開始しており、さらなる臨床応用の発展を目指している。

1.6. PET 用診断薬剤の合成と開発

加川信也、東 達也、山内 浩、西井龍一¹、川井恵一²、木村寛之³、小野正博³、佐治英郎³、水間 広⁴、高橋和弘⁴、尾上浩隆⁴、平田雅彦⁵、大桃善朗⁵、齊木秀和⁶、小関英一⁶

（¹放射線医学総合研究所、²金沢大学大学院医学研究科、³京都大学大学院薬学研究科、⁴理研神戸・分イメ研、⁵大阪薬科大学、⁶島津製作所）

当研究所の画像部門では、PET 用の放射性薬剤を自家合成しうるサイクロトロンや薬剤自動合成装置を有し、保険診療にて認められている O-15 GAS や FDG を提供し、サイクロトロン等を持たない一般の医療機関ではできない高度な診療を提供してきた。前述のように、平成 21 年 3 月からはアミノ酸 PET 製剤 C-11 メチルエーアイビー (MeAIB) を臨床導入し、一般診療の場でも好評を得ている。平成 22 年 4 月からさらに最新式の薬剤自動合成装置を導入し、平成 23 年度に本邦初となる F-18 Fluoroacetate (FACE) の健常ボランティアに対する投与に関して、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および滋賀県立成人病センター倫理委員会での承認を得た。さらに、平成 24 年度に世界初となる F-18 FPYBF-2 (アミロイドイメージング剤) と F-18 PTV-F1 (肝臓における有機アニオントランスポートイメージング剤) の両薬剤の健常ボランティアに対する投与に関して、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および滋賀県立成人病センター倫理委員会での承認を得た。さらに、平成 27 年度には、新規合成法を用いた C-11 PiB (アミロイドイメージング剤) の臨床研究に関して、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および滋賀県立成人病センター倫理委員会での承認を得た。今後もさらに積極的に新規 PET 用放射性薬剤の合成を進めていく予定である。

また、国内でも有数の規模と人材を有する京都大学大学院薬学研究科、理化学研究所分子イメージング科学研究センター、大阪薬科大学、島津製作所、放射線医学総合研究所等との連携を進めており、脳神経疾患や腫瘍疾患の新規イメージング薬剤の開発と臨床応用に向けた検討を共同で開始し、その成果が期待されている。

1. 6-1. アミノ酸輸送システム A を標的とした C-11 MeAIB 合成の基礎的検討

アミノ酸輸送は、輸送基質選択性と Na⁺依存性により、システム A と L に分類される。すでに一般的に用いられている Methionine がアミノ酸輸送システム L の基質であるのに対し、 α -methylamino-isobutyric acid (MeAIB) はエネルギー依存性のアミノ酸輸送システム A の特異的基質であり、Methionine PET と異なる機能画像として細胞内アミノ酸シグナル系を介した細胞の代謝活性及び細胞増殖の解明に有望とされる。また、我々の報告でも C-14 MeAIB は、癌放射線治療効果の早期判定にも有用とされている。

本研究では、MeAIB を C-11 標識した PET 診断薬 [*N*-methyl-¹¹C]MeAIB の臨床応用に向けた合成を行った。前駆物質 α -Aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride を用いて C-11 CH₃OTf により *N*-メチル化反応を行った後、水酸化ナトリウムにて加水分解を行い C-11 標識化合物を得た。得られた標識化合物を分離・精製し、C-11 MeAIB を合成時間：32.7±1.5 分、比放射能：91.4±10.9 GBq/ μ mol、収率約：30.3±0.43%、放射化学的純度：99%以上で合成した。また、ポジトロン核医学専門委員会が成熟薬剤として認定した放射性薬剤基準（2009 年改定）を参考として、C-11 MeAIB 薬剤の品質検定をおこなった結果、特に問題なかった。さらに、急性毒性試験結果および、文献データに記載されている被曝線量からも、臨床使用に問題無いレベルであり、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および滋賀県立成人病センター倫理委員会の承認を得て、臨床応用している。その他、脳腫瘍などの分野でもますますの応用発展を目指しており、他施設への製造技術提供、共同研究の計画も進めている。

1.7-2. 臨床使用に向けた F-18 Fluoroacetate (F-18 FACE)製造法の検討

Acetate をフッ素標識した PET 診断薬 F-18 Fluoroacetate (F-18 FACE)は、細胞内 TCA 回路に Fluoroacetyl-CoA として取り込まれ、citrate synthase にて Fluorocitrate に代謝された後、以降の aconitase による酵素反応を受けず、心筋細胞や腫瘍細胞で亢進するクエン酸代謝／膜代謝回路の活性の指標となりうる薬剤で、従来の F-18 FDG を用いた糖代謝 PET 検査の欠点を補い、糖代謝 PET の FDG やアミノ酸代謝 PET のメチオニン等との併用等により総合的な分子イメージング PET 法の確立を目指している。

F-18 FACE の合成は、JFE テクノス社製のキット式多目的合成装置で、合成前駆体 Ethyl (*p*-tosyloxy)acetate を用いて行った。フッ素化反応後、水酸化ナトリウムにて加水

分解を行い、イオン交換カラムを用いて精製した後、F-18 FACE を合成時間：36.5±1.0分、比放射能：103.0±18.8 GBq/μmol、収率：55.5±2.8%、放射化学的純度：99.9%以上と高収率で合成した。また、ポジトロン核医学専門委員会が成熟薬剤として認定した放射性薬剤基準（2009年改定）を参考として、F-18 FACE の品質検定をおこなった結果、問題のないことを確認した。さらに、急性毒性試験での安全性、体内分布実験からの算出被曝線量も問題ないことを確認した。当センターでの短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および倫理委員会の承認をすでに得ており、臨床応用の前段階として、正常ボランティアを対象とした F-18 FACE 検査を本邦初の PET 薬剤として平成 23 年度から開始した。続いて、フルオロ酢酸の肝腫瘍を中心とする患者に対する検討を平成 24 年秋から開始しており、さらなる臨床応用の発展を目指している。

1.6-3. 新しい固相抽出技術を用いた F-18 FACE 合成法の検討

Acetate をフッ素標識した PET 診断薬 F-18 FACE に着目し、臨床応用へ向けてオンカラム加水分解法や two-pot 蒸留法の合成基礎検討を行ってきた。新規合成法として、新しい固相抽出技術を用いた one-pot 蒸留法による合成検討を行った。

one-pot 蒸留法による合成は、フッ素化後、得られた F-18 Ethyl fluoroacetate (F-18 EFA) を減圧下で蒸留した。SEP-PAK C18 等のカートリッジ上で F-18 EFA をトラップした後、NaOH で加水分解をおこなうオンカラム加水分解法とは異なり、one-pot 蒸留法の合成は、①F-18 EFA の加水分解、②F-18 FACE のトラップ、③蒸留水洗浄、④NaCl による F-18 FACE の溶出の 4 つの操作をイオン交換カラム上でおこなった。その結果、one-pot 蒸留法による F-18 FACE の合成は、オンカラム加水分解法に比べて、最終での中和工程を省略し高品位な薬剤を合成できた。また、two-pot 蒸留法やオンカラム加水分解法の合成法に比べて、合成装置部品が約 7 割程度と簡便に合成可能であり、今後、普及が望まれる新たな固相抽出法であることが明らかとなった。

1.6-4. 虚血性脳血管障害のイメージングを目的とした Benzyl F-18 FACE の合成基礎検討

我々はこれまでに PET 診断薬 F-18 FACE に着目し、一般的な合成法であるオンカラム加水分解法だけではなく、臨床応用へ向けてより簡便で安全な合成法である two-pot 蒸留法や新しい固相抽出技術を利用した one-pot 蒸留法を用いた合成検討を行い、ラット脳虚血-再灌流モデルにおいて F-18 FACE の取り込みとグリア細胞との関係について検討してきた。本研究では、虚血性脳血管障害の予後判定を目的とした画像診断法の開発を目指して、脳への移行性を高めた F-18 FACE のベンジルエステル体である Benzyl F-18 Fluoroacetate (Benzyl F-18 FACE) の合成及び製剤化の基礎検討を行った。

その結果、Benzyl F-18 FACE の合成は、放射能： 16.6 ± 3.9 GBq、合成時間： 49.2 ± 0.3 分、比放射能： 191.0 ± 65.3 GBq/ μmol 、収率： $55.7 \pm 5.5\%$ 、放射化学的純度： $98.4 \pm 1.4\%$ で、簡便かつ安全に合成できた。Benzyl F-18 FACE の安定性向上のために行った製剤化工程でのアスコルビン酸等の添加は、期待された効果は得られず、放射化学的純度を低下させる結果となった。また、製造した Benzyl F-18 FACE 製剤は品質検定において問題のないことを確認した。今後、ラット脳虚血-再灌流モデルにおける障害側への Benzyl F-18 FACE の取り込みについて検討する予定である。

1.6-5. 臨床使用に向けた F-18 FPYBF-2 (アミロイドイメージング剤) 製造法の検討

これまで、我々は様々なアミロイドイメージング剤の候補化合物を検討し、その中でもピリジルベンゾフランを母核とする F-18 標識化合物 (F-18 FPYBF-2) のアミロイドイメージング剤としての有用性を報告してきた (Ono and Kagawa et al., *J Med Chem*, **54**, 2971-9 2011)。そこで、今回 F-18 FPYBF-2 の臨床での使用に向けて、標識合成、品質評価、安全性評価を検討した。

F-18 FPYBF-2 の合成は、JFE 社製のキット式多目的合成装置で行い、放射能： 13.9 ± 1.7 GBq、合成時間： 61.2 ± 0.4 分、比放射能： 338.7 ± 50.9 GBq/ μmol 、収率： $48.6 \pm 3.7\%$ 、放射化学的純度： 98.6% 以上であった。また、放射性薬剤基準を参考として、F-18 FPYBF-2 の品質検定を行った結果、問題のないことを確認した。さらに、急性毒性試験 (有効成分、標識最終製剤) での安全性、体内分布実験からの算出被曝線量も問題ないことを確認した。当センターでの短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および倫理委員会の承認をすでに得ており、臨床応用の前段階として、正常ボランティアを対象とした世界初の F-18 FPYBF-2 検査を平成 24 年度から開始している。

1.6-6. 臨床使用に向けた C-11 PiB (アミロイドイメージング剤) 製造法の検討

これまで、我々は様々なアミロイドイメージング剤の候補化合物を検討し、その中でもピリジルベンゾフランを母核とする F-18 標識化合物 (C-11 PiB) の有用性を報告してきた。そこで、今回 F-18 FPYBF-2 の臨床的有用性をゴールドスタンダードである C-11 PiB と比較するため、カセット式合成装置を用いた C-11 PiB の合成をループ標識法で検討した。

C-11 PiB の合成は、JFE 社製カセット式合成装置を用いて、従来のバブリング標識法ではなくループ標識法で行ない、製剤化工程にはエタノール固相抽出法で行なった。ループ標識法による合成は、使い捨ての反応ループ (内径 1 mm×長さ 100 cm, ループ状滅菌チューブ) に少量のシクロヘキサノンに溶解した 2-(4'-Aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole を自動注入して C-11 メチルトリフレートと反

応させた。その結果、放射能： 12.2 ± 0.9 GBq、合成時間： 26.6 ± 0.2 分、収率： $38.7 \pm 1.5\%$ 、放射化学的純度：99.9%以上であり、放射性薬剤基準を参考として C-11 PiB の品質検定や急性毒性試験（標識最終製剤）等を行った結果、特に問題を認めなかった。さらに、従来のバブリング標識法及びロータリーエバポレーターを用いて溶媒を蒸発乾固させる方法よりも合成の準備・後片付けが非常に簡便化され、今後、更なる普及が望まれる合成法であることが明らかとなった。当センターでの短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および倫理委員会の承認をすでに得ており、F-18 FPYBF-2 と比較検討するため C-11 PiB 検査を平成 27 年度から開始している。

1.6-7. 臨床使用に向けた F-18 PTV-F1（肝臓における有機アニオントランスポーターイメー징剤）製造法の検討

肝臓における有機アニオントランスポーターの機能の定量解析の指標となり得る F-18 標識 PTV-F1 を用い、肝取り込みを行うトランスポーターとして OATP (organic anion transporting polypeptide) ファミリーに属する OATP1B1 と OATP1B3 を半定量化する非侵襲的なポジトロンエミッション断層撮影 (PET) 法を目指すものである。そこで、今回 F-18 PTV-F1 の臨床での使用に向けて、標識合成、品質評価、安全性評価を検討した。

F-18 PTV-F1 の合成は、JFE 社製のキット式多目的合成装置で行い、放射能： 4.9 ± 1.4 GBq、合成時間： 80.2 ± 6.2 分、比放射能： 197.2 ± 49.3 GBq/ μmol 、収率： $25.0 \pm 3.6\%$ 、放射化学的純度：99.5%以上であった。また、放射性薬剤基準（2009 年改定）を参考として、F-18 PTV-F1 の品質検定を行った結果、問題のないことを確認した。さらに、急性毒性試験（有効成分、標識最終製剤）での安全性、体内分布実験からの算出被曝線量も問題ないことを確認した。当センターでの短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および倫理委員会の承認をすでに得ており、臨床応用の前段階として、正常ボランティアを対象とした世界初 F-18 PTV-F1 検査を平成 24 年度から開始している。

1.8. PET を用いた脳血管障害の病態生理の解明に関する臨床研究

山内 浩、加川信也、東 達也

当研究所で 1999 年開所時から PET 検査をうけ治療方針を決定されたアテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者を経過観察し、脳循環障害と脳卒中再発との関係について検討し、O-15 ガス PET による脳循環障害重症度評価が患者の再発リスクを予測すること、PET の結果に基づいて治療することで再発率を減らせることを明らかにしてきた。さらにアテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者で、C-11 Flumazenil PET で中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度を測定し、形態画像上異常のない大脳皮質に生じる選択的神経細胞障害の病態、予防法を検討している。今年度は、神経細胞障害進行の病態を明ら

かにした。経過観察中に脳卒中発作はないにもかかわらず、進行性大脳皮質神経細胞障害は、50%の患者で認められ、ベースラインの脳循環障害の程度と経過中の脳循環障害悪化に関連していた。statin は脳循環障害悪化が少ないことと関連しており、神経細胞保護に働く可能性があった。脳循環障害を有し、バイパス手術をうけた患者群と内科治療群を比較すると、手術群で神経細胞障害進行の程度が大きく、手術の神経細胞障害進行予防効果は示されなかった。神経細胞障害の発生を考慮した周術期管理の必要性が示唆された。

1.9 PET を用いた認知症、ダウン症を対象としたアミロイドイメージングに関する臨床研究

東 達也、高橋昌章、岸辺喜彦、加川信也、西井龍一¹（¹放医研）、熊田知浩²、藤井達哉²（²小児保健医療センター・小児科）、山内 浩

我々は、世界初の PET 薬剤である F-18 FPYBF-2（アミロイドイメージング剤）を京都大学と共同開発し、その安定合成法を、キット式多目的自動合成装置を用いて確立した。F-18 FPYBF-2 は、脳内で β シート構造をとったアミロイド β タンパク質（A β ）を主成分とする老人斑を半定量化し、アルツハイマー病を診断する薬剤で、研究所での厳しい安全性試験などを経て、平成 25 年 3 月にはボランティアを対象とした検討が、平成 25 年 9 月には認知症患者での検討が、それぞれ倫理委員会で承認され、世界初の F-18 FPYBF-2 検査の臨床応用がすでに開始されている。

2. 遺伝子研究部門

2.1. 赤血球脱核機構の解明

木下和生、植村宗弘

研究目的：自然突然変異 flaky skin (fsn) マウスでは赤血球の脱核が障害されている。fsn マウスの原因遺伝子 Ttc7 の機能解析を通して、脱核機構の詳細を明らかにすることが本研究の目的である。脱核は細胞が核を放出するというダイナミックな現象であり、核・細胞質の制御を伴う他の現象（特に幹細胞維持機構）の理解にもつながる重要なテーマである。脱核機構の解明は赤血球の工業的生産に応用可能な知見をもたらし、社会の高齢化とともに需要が急増する輸血用赤血球の安定供給に貢献する。

最新の成果：野生型マウスの胎生 12.5 日の胎児肝臓より長期間培養可能な赤血球幹細

胞 extensively self-renewing erythroblasts (ESRE) を樹立した。1年以上継代培養可能で、表面抗原の解析から CFU-E に近い前赤芽球であることがわかった。脱核誘導培地で培養すると3日間で20%が脱核することを確認した。ESRE は凍結保存に耐え、1年間継代培養しても脱核を含む最終分化する能力を維持していた。ESRE は遺伝子導入とクローニングが可能であり、赤芽球最終分化を研究する上で有用な細胞であると言える。ESRE は生存に SCF と Epo を必要とするが、これらを遺伝子として導入することで、培地中へのサイトカイン添加を不要にすることを示した。

fsn マウスの胎生 12.5 日の胎児肝臓より ESRE を樹立し、野生型同様の増殖速度で分裂した。昨年度作成した抗 Ttc7 モノクローナル抗体でウェスタンブロットを行った結果、fsn/fsn ESRE には Ttc7 タンパク質は存在しないか、あっても正常より極めて少量しか存在しないことが確認できた。脱核誘導条件で培養すると野生型同様の効率で脱核したことから、脱核は Ttc7 タンパク質がなくても起こることが判明した。Ttc7 とパラログをなす Ttc7B に対するポリクローナル抗体を作成し、ESRE における発現を検討したところ、fsn/fsn ESRE では野生型と同レベルの Ttc7B タンパクが存在することがわかった。fsn/fsn ESRE が脱核できるのは Ttc7B によって Ttc7 欠損が補償されている可能性がある。今後、ESRE で Ttc7 と Ttc7B の両方を発現抑制した上で脱核を誘導してみる予定である。

3. 神経病態研究部門

近年の神経発生学の研究の進展により、脳腫瘍や機能性精神疾患等の様々な神経疾患の病態の解明につながるのではないかと期待が高まっている。我々は、胎児期の神経発生と脳腫瘍発生の分子機構を比較検討することによって、脳腫瘍発生の分子機構の解明を目指している。また、中枢神経系に特異的な病理所見がみとめられないため、中枢神経系の機能的損傷によって起こると考えられていた機能性精神疾患である統合失調症に関しても、最新の神経発生の知見に基づき、微細な神経発生異常が認められないか、統合失調症モデルマウスを用いて解析を行なっている。

3.1. 統合失調症発症と Notch シグナルの関与の研究

谷垣健二、村木一枝、鳥塚通弘²、紀本創兵²、岸本年史² (¹京大・医 脳外、²奈良医大 精神)

統合失調症は90%以上が遺伝的要因で発症すると考えられている多因子遺伝病である。ヒトでの GWAS 等の大規模な遺伝学的解析によってその発症脆弱性遺伝子の候補が多

数同定されているが、一つ一つの遺伝子の寄与率は小さいため、統合失調症発症の分子機構の解明は困難を極めている。

我々は、統合失調症との関連が遺伝学的に認められる Notch シグナルの中枢神経系での機能について解析を行った。Cre/loxP の技術を用い神経細胞特異的に Notch シグナルの主要な伝達因子 RBP-J を欠損させた。RBP-J が神経細胞特異的に失われても神経発生学的には中枢神経系に異常は認められないが、行動学的に解析すると、ドーパミン依存性の報酬学習が障害され、メタンフェタミンや D1 アゴニストである SKF38393 に対する反応性が上昇していることが明らかとなった。D1 アゴニストに対する反応性の亢進がドーパミン依存性報酬学習障害に関与するか検討するため、D1 アンタゴニストである SCH23390 を用いた薬理学的実験を行った。その結果、神経特異的 RBP-J ノックアウトマウスの示す報酬学習障害が SCH23390 で補償できることがわかった。このことは、Notch/RBP-J シグナルがドーパミン反応性制御に関与し、Notch シグナルが失われると D1 受容体の反応性が亢進するため、ドーパミン依存性報酬学習に障害が起こることが示唆される。さらに、我々は、RBP-J が中枢神経系のどこで機能しているかを解明するために、レンチウイルスを用いた中枢神経系部位特異的遺伝子破壊法を用いて、RBP-J の作用部位が線条体であることを明らかにした。以上の知見を『Translational Psychiatry』(7(3):e1049, 2017) に報告した。統合失調症でドーパミンへの反応性に異常が認められることを考えると、RBP-J がドーパミン反応性制御に関与することは非常に興味深い。Notch シグナルと統合失調症との関与の解明が待たれる。

3.2. 22q11.2 欠損症候群と統合失調症の関与の研究

谷垣健二、村木一枝、高田茂樹¹、武部軌良¹、鳥塚通弘²、紀本創兵²、岸本年史² (¹京大・医 脳外、²奈良医大 精神)

最近のゲノム研究の進歩によって、遺伝子のコピー数の変化である Copy Number Variants (CNV) が当初考えられていたより、はるかに高頻度にヒトゲノムに存在することが見出され、そのうちのいくつかは統合失調症の発症に関与することが明らかとなった。統合失調症と関与する CNV の 1 つに 22q11.2 領域の CNV がある。22q11.2 領域を欠損すると心血管奇形、胸腺の低形成、顔面奇形が生じることが知られているが、遺伝的背景によってその表現型は大きく影響を受ける。22q11.2 欠損症候群は 4000 人に 1 人に認められる染色体異常であり、約 25% が統合失調症を発症する。NgR1 はヒトで統合失調症を多発する染色体異常 22q11 欠損症候群で欠損する領域に存在する遺伝子の一つである。NgR1 は神経細胞の軸索の分枝や神経可塑性の制御に関与する。ヒトでの遺伝的解析によって、その一塩基多型(SNP) rs701428 が統合失調症に関与することが報告されている (J. Neurosci, 2008 • 28(49):13161–13172)。我々は、統合失調症に関与の認められる この SNP が NgR1 の神経活動依存性エンハンサー領域に存在し、この変異によってその活性が修飾を受けることを明らかにし『Molecular Neuropsychiatry』

に報告した。本研究は、京都大学精神医学講座 村井俊哉教授との共同研究で行われた。この研究によって、ヒトで統合失調症に関与する遺伝子変異が、ヒトの白質形成に関与すると同時に、NgR1 の神経活動依存的発現制御にも関与することを示したもので、これらの遺伝子変異に起因する統合失調症の新規治療法の開発につながる可能性がある。現在、この神経活動性エンハンサーを欠損したマウスの作製を行っている。

3.3. 統合失調症様行動異常を修飾するニコチン感受性遺伝子の同定

谷垣健二、村木一枝、鳥塚通弘¹、紀本創兵¹、岸本年史¹ (¹奈良医大 精神)

統合失調症者での喫煙率の高さから統合失調症とニコチンの関係が示唆されている。NMDA 受容体拮抗薬 MK801 投与により、ヒトで統合失調症様行動異常が起こることから、MK801 によるマウスの行動異常が統合失調症モデルとして解析されている。我々は、pre-pulse inhibition、行動量亢進の異常といった MK801 による行動異常がニコチンの急性投与、慢性投与によって修飾を受け、その効果が C57Bl6 と 129Sv で異なることを見出した。MK801 とニコチンの相互作用を修飾する遺伝子群を QTL 解析によって同定するため この2種のマウスから F2 58 匹を作製し、行動学的解析を行うと共に、全ゲノムをカバーする 99 個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムスキャンを行い、染色体 18 番と X 染色体に MK801 とニコチンの相互作用影響を及ぼす遺伝子座を見出した。さらに我々は、ゲノム情報のデータバンクの情報を用い、*in silico* にて DXMit19.1 と D18Mit186.1 の近傍に認められる C57Bl6 と 129Sv で異なる SNP の検索を行った。その結果、DXMit19.1 近傍に、816 個の SNP を見出し、そのうち 14 個の SNP が遺伝子の coding region に認められた。また、D18Mit186.1 の近傍には 5901 個の SNP を見出し、うち 18 個が coding region に存在することがわかった。現在、この相互作用に影響を及ぼす原因遺伝子を同定するため、consomic mice, congenic mice の作成を行っている。

4. 病理診断・教育支援部門の活動

4.1. 全県型遠隔病理診断 ICT ネットワーク（さざなみ病理ネット）による 病理診断支援

病理診断・教育支援部門は、平成 22 年度から活動を開始し、国や滋賀県の支援を受け、バーチャルスライドシステムを使っての全県型遠隔病理診断 ICT ネットワーク事業を立ち上げた。平成 25 年 4 月には一部施設との遠隔病理診断ネットワークを使用している意見コンサルテーション業務を開始し、同年 7 月 1 日には「全県型遠隔病理診断 ICT

ネットワーク（さざなみ病理ネット）」を本格稼働した。このネットワークを利用し、まず、病理医はいないが病理検査技師がいる病院での術中迅速診断をオンタイムで行い、一人病理医の支援や病理組織診や細胞診のコンサルテーションおよびその精度管理を行っている。更に一昨年度は病理組織標本や細胞診標本の作製を担う登録衛生検査所の参加を得たので、病理医も病理検査技師もない病院や診療所の病理組織診断や細胞診にも応用し、病理診断返却の迅速化を図っている。しかし、診療所の参加を得るためには、びわ湖メディカルネットとの連携が必須であり、そのため使用回線を同一にしておく必要がある。これらの理由から、ケイ・オプティコム社の回線に替えることとし現在移行作業を進めているところである。また、今後一層の発展を得るために、BBC びわ湖放送「健康フィロソフィ “先進的医療で県民の健康を作る“ 遠隔病理診断ネットワーク」や滋賀県ホームページ「がん情報しが」などで遠隔病理診断ネットワークについての広報活動を行い、その他多くの講演も行い情報の発信に努めている。

4.2. 病理検査技師および病理医育成のための病理技術・診断技術支援

病理技術指導に関しては、自己学習支援として、ウェブサイトには様々な情報を掲載し順次更新している。中でも病理切出し業務に関するホームページのアクセス件数は、開設時の2012年の3月から2017年3月31日までで216,266件である。2016年度のみでは64,551件であり、一日平均のアクセス数は約180件となっている。また、以前と同じく各種セミナーや症例検討会、教育コースを医師や技師向けに院内、院外を問わず提供し、本年度も県外から2名の病理医が病理診断技術の修得のため研修コースに参加した。また、病理技術向上講座とびわ湖細胞病理テュートリアル、地域ICT利活用連携シンポジウムを遠隔病理診断支援機構の中心的な研修会と位置づけ、今後もこれらを引き続き開催して行く予定である。

4.3. 現在のネットワーク参加登録施設

現在、診断者グループは以下の11施設と病理医が参加している。

- ・滋賀県立成人病センター（真鍋、伊東）
- ・近江八幡市立総合医療センター（細川）
- ・滋賀医科大学病理学教室（杉原、向所、仲山、竹村）
- ・滋賀医科大学附属病院臨床検査学講座（九嶋、森谷）
- ・滋賀医科大学附属病院血液内科（南口）
- ・草津総合病院（賀集）
- ・メディック滋賀（賀集）
- ・済生会滋賀県病院（馬場、加藤）

- ・ 大津赤十字病院（雑賀、白瀬）
 - ・ 堺町御池病理診断科クリニック（原田、伊藤）
 - ・ ルイパストゥール研究所（土橋）
- 依頼者グループとしては以下の10施設が参加している。
- ・ 公立甲賀病院
 - ・ 東近江総合医療センター
 - ・ 近江八幡市立総合医療センター
 - ・ 草津総合病院
 - ・ 大津赤十字病院
 - ・ 高島市民病院
 - ・ 地域医療機能推進機構（JCHO）滋賀病院
 - ・ 滋賀医科大学附属病院臨床検査学講座
 - ・ （株）登録衛生検査所 メディック滋賀
 - ・ 中西皮膚科クリニック（メディック滋賀と連結参加）

4.4. さざなみ病理ネットの利用状況

さざなみ病理ネットの2016年度の全体での利用件数は427件であった。成人病センターにおける取扱い数（診断件数）は、373件で、その内訳は以下の通りである。

術中迅速診断	13件
正式コンサルテーション	0件
意見コンサルテーション	353件
通常組織診断	4件
細胞診意見コンサルテーション	3件

その他、ガラス標本による診断依頼は、組織診60件、コンサルテーション依頼14件であった。また、市立島田市民病院（静岡）とのガラス標本搬送による通常病理診断支援として病理組織診断17件を行った。尚、昨年度接続予定の済生会滋賀県病院では、機器整備は完了したが、回線接続等で業者、当該病院の努力にもかかわらず円滑な接続、問題の解決が未だ十分出来ていない。

5. 聴覚研究部門

伊藤壽一、西村幸司、扇田秀章

成人病センターの「聴覚・コミュニケーション医療センター」は以下の目標を掲げている。

- ・ 高度難聴者に対する新規医療の開発とその臨床応用
- ・ 新規聴覚診断機器の開発とその臨床応用
- ・ 難聴者のリハビリテーションを補助する人材育成等を
- ・ 滋賀県・日本国内のみならず、国際展開することを目的とする

臨床部門では ①人工内耳手術 ②臨床試験・治験 ③難聴者のリハビリなどを行っているが、当研究所は基礎研究部門を受け持つ。その内容は以下のごとくである。

- ・ 新型人工内耳の開発
- ・ 難聴治療薬開発
- ・ 内耳再生医療の基礎研究
- ・ 内耳検査機器開発

研究所業績 2016

画像研究部門

< 英文総説 >

< 英文論文 >

1. Kagawa S, Nishii R, Higashi T, Yamauchi H, Ogawa E, Okudaira H, Kobayashi M, Yoshimoto M, Shikano N, Kawai K. Relationship between [¹⁴C]MeAIB uptake and amino acid transporter family gene expression levels or proliferative activity in a pilot study in human carcinoma cells: comparison with [³H]Methionine uptake. Nucl Med Biol. 49: 8-15, 2017.
2. Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Progressive Cortical Neuronal Damage and Extracranial-Intracranial Bypass Surgery in Patients with Misery Perfusion. AJNR Am J Neuroradiol. 38: 935-41, 2017.
3. Kimura H, Yagi Y, Arimitsu K, Maeda K, Ikejiri K, Takano JI, Kusuhara H, Kagawa S, Ono M, Sugiyama Y, Saji H. Radiosynthesis of novel pitavastatin derivative ([¹⁸F]PT V-F1) as a tracer for hepatic OATP using a one-pot synthetic procedure. J Labelled Comp Radiopharm. J Labelled Comp Radiopharm. 59(13): 565-75, 2016.
4. Arimoto MK, Higashi T, Nishii R, Kagawa S, Takahashi M, Kishibe Y, Yamauchi H, Ishitoya S,

Oonishi H, Nakamoto Y, Togashi K. (11)C-methylaminoisobutyric acid (MeAIB) PET for evaluation of prostate cancer: compared with (18)F-fluorodeoxyglucose PET. Ann Nucl Med. 30(8): 553-62, 2016.

5. Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Progressive Cortical Neuronal Damage and Chronic Hemodynamic Impairment in Atherosclerotic Major Cerebral Artery Disease Stroke 2016; 47: 1534-1541.

<英文著書>

<和文論文>

1. 山内 浩, 脳循環障害の重症度評価に基づいたアテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の血圧管理 脳卒中 37:248-259, 2015

<和文著書>

1. 山内 浩, 脳循環障害重症度評価の有効性 - COSS の結果を受けて- TheM t Fuji Workshop on CV, Vol.33, p p 13-16, 2015
2. 山内 浩, PET/SPECT-脳循環代謝- 脳神経外科診療プラクティス 5 無症候性脳血管障害を解く 文光堂 p p 130-133 2015
3. 加川信也, 西井龍一、東達也、山内浩、川井恵一 [N-methyl-¹¹C]MeAIBを用いたアミノ酸イメージング PET journal. 31 : 29-31, 2015

<学会発表>

(国際学会)

1. Hiroshi Mizuma, Shinya Kagawa, Masahiro Ohno, Yoshino Matsumoto, Kyoko Kakumoto, Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Hirotaka Onoe 2-[¹⁸F]fluoroacetate as an imaging biomarker for cerebral ischemia. The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 63th Annual Meeting, San Diego, California, USA (2016.6.11-15)
2. Hirotaka Onoe, Hiroshi Mizuma, Shinya Kagawa, Masahiro Ohno, Yoshino Matsumoto, Kyoko Kakumoto, Tatsuya Higashi, Hiroshi Yamauchi, Ryuichi Nishii 2-¹⁸F-fluoroacetate as an imaging biomarker for cerebral ischemia. 29th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Barcelona, Spain (2016.10.15-19)

(国内学会)

1. 山内浩、東達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 慢性脳虚血患者における ¹⁸F-fluoroacetate PET: 虚血性障害の高リスク領域を描出 第41回日本脳卒中学会総会 2016年4月16日 札幌
2. 山内浩、東達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患における進行性大脳皮質神経細胞障害と慢性脳循環障害 第59回日本

脳循環代謝学会学術集会 2016年11月12日 徳島

3. 加川信也、西井龍一、東達也、山内浩、川井恵一、渡邊裕之、木村寛之、小野正博、佐治英郎 カセット式多目的合成装置を用いた ^{11}C PiB 合成法の開発：ループ標識法とバブリング標識法の比較 第56回日本核医学会学術総会 2016年11月4日 横浜
4. 加川信也 ループ標識法に使用する滅菌スパイラルチューブ PET 化学ワークショップ2017 2017年2月11日 神奈川県三浦郡葉山
5. 山内浩 アテローム硬化性頭蓋内動脈閉塞性疾患患者における脳循環代謝評価の意義 第42回日本脳卒中学会総会 2017年3月16日 大阪
6. 加川信也、水間広、矢倉栄幸、西井龍一、東達也、山内浩、高橋和弘、尾上浩隆、川井恵一 Benzyl ^{18}F Fluoroacetate の one-pot 合成法の開発 日本薬学会第137年会 2017年3月26日 仙台

<講演等>

遺伝子研究部門

<英文論文>

(教育活動)

1. 木下和生 免疫学(大学講義) 同志社大学生命医科学部 2016年11月24日, 12月15日, 22日 新田辺
2. 木下和生 がんの進化(大学講義) 金沢大学医学部 2016年12月1日 金沢
3. 木下和生 遺伝子から見た病気の予防 「健康教室」 2017年3月17日 滋賀県立成人病センター

神経病態研究部門

<英文論文>

1. Regulation of striatal dopamine responsiveness by Notch/RBP-J signaling.
Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Kitagawa M, Kishimoto T, Sawa A, Tanigaki K.
Transl Psychiatry. 7(3):e1049, 2017

2. Sex-related difference in human white matter volumes studied: Inspection of the corpus callosum and other white matter by VBM.

Shiino A, Chen YW, Tanigaki K, Yamada A, Vigers P, Watanabe T, Tooyama I, Akiguchi I.
Sci Rep. 7:39818, 2017

<学会発表>

(国内学会)

1. Kenji Tanigaki
Regulation of Striatal Dopamine Responsiveness by Notch/RBP-J Signaling
Notch 研究会, 2016 年 10 月 6 日、国立遺伝学研究所 (三島)

<講演等>

(教育活動)

1. 谷垣健二 精神疾患の基礎医学的研究の意義 (大学講義) 福井大学医学部 2016 年 6 月 3 日
2. 谷垣健二 リンパ球の分化 (大学講義) 長浜バイオ大学 2016 年 5 月 16 日
3. 谷垣健二 精神疾患の基礎医学的研究の意義 (大学院講義) 神戸大学医学部 2016 年 10 月 24 日

病理診断教育支援部門

<英文論文>

1. Taga T, Nonaka T, Manabe T, and Bessho K: Exophytic tumor growth after incomplete removal of polypoid malignant melanoma of the maxillary gingiva: a case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg:1.e1-1.e8,2016
2. Tanaka F, Hasegawa S, Kondo N, Miyahara R, Date H, Atagi S, Kawahara M, Yamanaka T, Manabe T, Wada H: A multicenter feasibility study of EBUS-TBNA for potentially operable non-small cell lung cancer: The JMTO LC07-02 study (UMIN000001280). Oncol Res Treat 2016; 39: 629-633.

<和文論文・さざなみ病理ネットおよび遠隔病理の紹介>

1. 真鍋俊明、奥田泰弘、黒住眞史、橋本辰美、鶴久季浩：滋賀県における全県型遠隔病理診断 ICT ネットワーク事業の紹介 病理と臨床：2016;34(1):40-49
2. 真鍋俊明：病理の遠隔診断：What's New in 皮膚科学 2016-2017 pp. 182-183
3. 真鍋俊明、山本喜啓、伊東良太、服部ゆかり：メラノーマー ー 基礎から最新薬物療法まで:病理診断
4. 滋賀県ホームページ「がん情報しが」：インタビュー「病理医は臨床医の『知恵袋』。その役割や病理診断が医療の発展につながります」(2016年3月31日)
(<http://www.pref.shiga.lg.jp/ganjoho/live/life/interviewc3.html>)
5. 編集協力および執筆：真鍋俊明 南山堂医学大辞典 第20版 南山堂 東京 2015年
6. 小谷泰一、真鍋俊明：肺炎の画像診断のための病理学的裏づけ 藤田次郎編：ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き 医薬ジャーナル社 東京 2016年
7. 影本善子、服部ゆかり、宮地良樹、寺島剛、武内英二、真鍋俊明：ビルダグリプチンにより掌蹠に水疱・びらんを生じた1例 皮膚科の臨床 58(8); 1267~1269, 2016
8. BBCびわ湖放送 「健康フィロソフィ ~先進的医療で県民の健康を作る～遠隔病理診断ネットワーク」(2016年12月11日、14日に放送)
9. 特集3 皆さんの健康を守る滋賀県発の先進医療 全県型遠隔病理診断ネットワーク滋賀プラスワン 2017年(1,2月号) Vol.165 10頁

<遠隔病理診断ネットワーク事業に関係して行われた講演および行事>

真鍋俊明

1. 5月23日 滋賀県庁にて遠隔病理診断システム事業について説明・講演(真鍋)
2. 5月31日 シンポジウム：医療と健康に貢献する人工知能に出席および座長
京都国際会館 (真鍋)
3. 6月19日 岡山医学社内研修会で「わが国の医療、病理・臨床検査の今後の方向性～ICTによる情報管理の時代を迎えて～」講演(真鍋)
4. 6月26日 遠隔医療国際ワークショップにて講演 (東京;真鍋)
5. 6月28日 滋賀医工連携ものづくりネットワーク会議にて「ICTを活用した遠隔病理診断システムについて」講演 (滋賀;真鍋)
6. 7月5日 東京医科歯科大学にて特別講義「皮膚病理からみた全身疾患」と題し遠隔病理診断ネットワークとAIによる自動診断化について講演(真鍋)
7. 7月7日 滋賀県病理ICT協議会開催 (守山職員会館研修室)

8. 8月4日 IEEE 関西支部フォーラムにて「がん医療と ICT 活用病理診断体制」と題して講演（真鍋）
9. 8月15日 株式会社 SRL にて「遠隔病理診断ネットワークについて」講演（真鍋）
10. 9月16日 徳島大学訪問、徳島県立中央病院にて「病理診断分野における遠隔医療（遠隔病理診断）の現状と将来」を講演（真鍋）
11. 9月20日 AMED 研究「病理医不足を解決する WSI を用いた医療チームによる Medical Arts の創成」キックオフミーティング出席（東京）
12. 10月5日 AMED 各関係者にプレゼン（滋賀県立成人病センター、日本内視鏡学会、日本放射線学会合同；於東京：真鍋）
13. 10月11日 長崎大学にて講演、AMED 研究、申請について協議
14. 10月21日 全国自治体病院学会にて特別講演「地域連携とこれからの臨床検査技師教育」（富山；真鍋）
15. 11月30日 BBC びわ湖放送「健康フィロソフィ～先進的医療で県民の健康を作る～遠隔病理診断ネットワーク」ロケ（12月11日、14日に放映）
16. 12月12日 日本病理学会より AMED へ申請書提出
17. 2017年1月26日 関西健康・医療創成会議で講演（大阪）
18. 2月20日 ASEAN-JAPAN 医療 ICT ワークショップで講演（東京）
19. 2月23日 関西健康・医療創成学術連絡会のニューズレターの取材
20. 3月22日 滋賀県病理 ICT 協議会開催

（教育活動）

病理診断・教育支援部門セミナー開催状況

1. 医療従事者向けセミナー

(1) 第5回 びわ湖細胞病理チュートリアル

日時：平成28年10月15日（土）、16日（日）

会場：滋賀県立成人病センター講堂

ワークショップ

尿細胞診検体処理の標準化:液状化検体細胞診断（LBC）の有用性

-各種 LBC 法の紹介ならびに従来法との比較-

第1群 LBC 業者による商品紹介

第2群 使用してわかる LBC 長所と短所 従来法との比較

第3群 口腔・脳神経系細胞診

(2) 第6回病理技術向上講座

日時：平成 29 年 3 月 11 日（土）、12 日（日）

場所：栗東芸術文化会館 “さきら”中ホール

（滋賀県栗東市綾二丁目 1 番 28 号）

第 1 部 病理検査部門の維持管理について

基調講演 病理検査部門の管理、運営、経営 —ソフト面から職場を変える—

村田 哲也・鈴鹿中央総合病院 副院長

第 2 部 各種臓器の切り出し法

2. 医療従事者および ICT 関連技術者向けセミナー

(1) 第 6 回地域 ICT 利活用広域連携事業シンポジウム

日時：2017 年 2 月 26 日（日）

場所：コラボしが 2 1 大会議室（滋賀県大津市打出浜 2-1）

その他：機器展示有り

第 1 部 医療情報連携と地域の ICT 利活用の状況について

基調講演：びわ湖メディカルネットの将来構想

西澤 嘉四郎：近江八幡市立総合医療センター副院長

第 2 部 さざなみ病理ネットの現状と課題

3. 病理診断支援セミナー

1. 6 月 4 日 京滋臨床病理集談会
2. 6 月 11 日 阪奈滋皮膚病理勉強会
3. 7 月 9 日 阪奈滋皮膚病理勉強会
4. 9 月 24 日 京滋臨床病理集談会
5. 10 月 1 日 阪奈滋皮膚病理勉強会
6. 10 月 15、16 日 びわ湖細胞病理チュートリアル（成人病センター講堂；
66 名参加）
7. 11 月 26 日 阪奈滋皮膚病理勉強会
8. 2017 年 1 月 21 日 阪奈滋皮膚病理勉強会
9. 1 月 28 日 京滋臨床病理集談会
10. 2 月 26 日 地域 ICT 利活用広域連携シンポジウム
11. 3 月 11、12 日 第 6 回病理技術向上講座（栗東芸術文化会館 “さきら”；
153 名参加）
12. 3 月 25 日 阪奈滋皮膚病理勉強会

4. 病理診断技術研修コース

- 1. 2月27、28日 皮膚科病理診断研修のため東京都から病理医1名参加
- 2. 3月14、15日 術中病理診断研修のため青森県から病理医1名参加

聴覚研究部門

<英文論文>

1. Mulvaney JF, Thompkins C, Noda T, Nishimura K, Sun WW, Lin SY, Coffin A, Dabdoub A. Kremen1 regulates mechanosensory hair cell development in the mammalian cochlea and the zebrafish lateral line. Sci Rep. 2016 Aug 23;6:31668.
2. Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio SY, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami SI, Saito N, Kitajiri SI. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. EMBO Mol Med. 2016 Nov 2;8(11):1310-1324.

<和文論文>

1. 伊藤壽一 先端技術の実用化への戦略と課題. 耳鼻咽喉科臨床. 2016, 109, 1-5.
2. 伊藤壽一 人工内耳の適応基準は依然とどう変わりましたか. JOHNS. 2016, 32, 1676-78

(学会発表)

<国際学会>

1. Ito J, Ogita H, Nishimura K, Tona Y, Nakagawa T, Development of inner ear implantable artificial auditory epithelium, 口頭, CI 2016, 2016/5/11-14, (Toronto, Canada)
2. Ito J, Imaging Diagnosis and Regenerative Medicine for the Inner Ear Disorders, 103rd National Congress Italian Society of Otorhinolayngology Head and Neck Surgery, 2016/5/25-8, (Rome, Italy)
3. Ito J, Ogita H, Nishimura K, Tona Y, Nakagawa T, Implantable Artificial Auditory Epithelium in the Inner Ear, 2016 Annual CORLAS Meeting. August 28-31, 2016, (Bordeaou, France)
4. Ito J, Development of Implantable Artificial Auditory Epithelium, New Trends in Hearing Implant Sciences 2016, Oct. 8-10, 2016, (Hakuba, Japan)
5. Ogita H, Nisimura K, Tona Y, Nakagawa T, Ito J. The penetrating electrode for the purpose of reducing the power consumption of cochlear implants. 53th Inner Ear Biology

Workshop. Montpellier, France (2016.9.17-21)

6. Nishimura K, Ogita H, Yamahara K, Yamamoto N. A role of recombinant human insulin-like growth factor-1 in the prevention of cochlear damage due to electrode insertion using a guinea pig as an animal model. 14th international conference on cochlear implants and other implantable technologies. Toronto, Canada, May 11-14, 2016.

<国内学会>

1. 扇田秀章, 西村幸司, 伊藤壽一, 山原康平, 山本典生, 中川隆之. 人工内耳手術の際の内耳機能温存のための基礎研究. 第37回日本炎症・再生医学会; 平成28年6月16日～17日. 京都
2. 扇田秀章, 金沢佑治, 鳥居紘子, 田浦晶子, 船曳和雄, 伊藤壽一, 大森孝一. オリジナルの Windows ソフトを用いた自覚的視性垂直位(SVV)の計測. 第75回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会; 平成28年10月26日～28日. 大阪
3. 西村幸司, 野田哲平, ダブドゥブアラン. ダイレクトリプログラミングによる聴神経の再生. 第37回日本炎症・再生学会、平成28年6月16-17日、京都.
4. 西村幸司, 野田哲平, ダブドゥブアラン. マウスラセン神経節における Sox2 および Sox10 の時空間的発現パターン解析. 第26回日本耳科学会、平成28年10月5-8日、長野.
5. 西村幸司, 山原康平, 扇田秀章, 中川隆之, 伊藤壽一, 山本典生. 人工内耳電極挿入による蝸牛障害保護を目的とした rhIGF-1 内耳局所投与—モルモットを用いた検討—. 第61回日本聴覚医学会総会・学術講演会、平成28年10月20-21日、盛岡.

<聴覚・コミュニケーション医療事業に関係して行われた講演>

1. 伊藤壽一 最近の人工聴覚器について, ACITA 東海支部第4回定期総会, 2016/5/8, (名古屋)
2. 伊藤壽一 加齢と聞こえ, 日本学術会議市民公開講座, 2016/5/21, (名古屋)
3. 伊藤壽一 新しい人工聴覚器について～補聴器、人工中耳から人工内耳まで～, 市民公開講座: みんなのための難聴相談会～子どもと高齢者のための人工内耳・補聴器～, 2016/8/7, (米原)
4. 伊藤壽一 “聞こえる”ことの未来～人工内耳から内耳再生まで～, 市民公開講座, 2016/11/20, (京都)

平成28年度 公的資金等による研究事業一覧

公的資金名	研究課題名	研究者	研究費額 (千円)
科学研究費助成事業(科学研究補助金)(研究活動スタート支援)	ダイレトリプログラミングによる聴神経	西村幸司(研究代表者)	1,560

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(挑戦的萌芽研究)	fsn マウスを用いた赤血球分化機構の解明	木下和生(研究代表者)	1,820
科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(基盤研究C)	統合失調症様行動異常における Dgcr8 の機能と作用部位の同定	村木一枝(研究代表者)	1,560
科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(基盤研究C)	脳主幹動脈閉塞症における神経細胞障害進行の病態に関する分子イメージング研究	山内 浩(研究代表者)	1,170
科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(基盤研究C)	虚血性脳血管障害のイメージングを目的とした新規 PET 用フルオロ酢酸誘導体の開発	加川信也(研究代表者) 山内 浩(分担研究者) 東 達也(分担研究者) 西井龍一(分担研究者)	1,300 130 130 130

科学研究費助成事業(一部基金)(基盤研究B)	Cxcl12/Cxcr4 シグナル破綻が統合失調症発症に及ぼす影響の解明	谷垣健二(研究代表者)	3,900
------------------------	--------------------------------------	-------------	-------

2 AMED

公的資金名	研究課題名	研究者	研究費額 (千円)
医療分野研究成果展開事業 産学連携医療イノベーション創出プログラム	新型人工内耳(人工聴覚上皮)により高齢者難聴を克服し、自立した健康生活を創生する	伊藤 壽一(研究開発担当者)	21,515