

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報 (2014 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. 肝胆膵領域における PET 診断の研究
- 1.2. 放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療に関する研究
- 1.3. 新規アミノ酸分子イメージング C-11 MeAIB-PET の臨床応用
- 1.4. 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
- 1.5. 小児てんかん脳 PET 臨床研究
- 1.6. 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
- 1.7. PET 用診断薬剤の合成と開発
 - 1.7-1. 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
 - 1.7-2. 臨床使用に向けた F-18 フルオロ酢酸 (F-18 FACE)製造法の検討
 - 1.7-3. 新しい固相抽出技術を用いた F-18 FACE 合成法の検討
 - 1.7-4. 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
 - 1.7-5. 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
 - 1.7-6. HDAC activity イメージング PET 薬剤 F-18 FAHA 合成の基礎検討
- 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
- 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

2. 遺伝子研究部門

- 2.1. AID による発がん機構
- 2.2. 染色体転座の分子機構
- 2.3. 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 患者における Janus kinase 2 遺伝子 V617F 変異測定の有用性

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（2013）

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、日合弘所長を経て、平成 22 年 4 月から真鍋俊明が第四代所長を務めています。平成 23 年からは山内浩が副所長として加わっています。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、お陰様で平成 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。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ったのです。現在、研究員 1 名が欠員ですが、皆一丸となって研究に励んでおります。

研究所内の各部門をみてまいりますと、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枢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 180 編、国内外での専門学会での発表は約 240 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、皆様のご理解を得ることは容易ではありませんでした。事実、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るのです。

研究所長 真鍋 俊明 (まなべ としあき)

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

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

研究所組織（2014）

所長（非常勤）	真鍋俊明	（病理診断教育支援部門）2014年4月～12月
所長	伊藤寿一	2015年1月～3月
副所長	山内 浩	（画像研究部門）
総括研究員	東 達也	（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：がん、遺伝子研究部門）
主査（技師）	岸辺喜彦	（担当：画像研究部門）
主査	井関知子	（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	市川明美	（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）

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、臨床検査を開始している。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開始している。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. 肝胆膵領域における PET 診断の研究

東 達也、西井龍一¹ (1宮崎大学)、波多野悦朗²、竹本 研史² (2京大・医・移植外科)

肝細胞癌に対しては多様な非手術的治療が一般化してきており、FDG-PET による腫瘍の集積変化を応用した治療後早期の治療効果判定が行われている。FDG-PET の予後推定能に注目したレトロスペクティブな検討を行っている。しかし、FDG-PET は一部の高分化肝細胞癌では集積を認めず、診断には一定の限界がある。そのため、後述のように新規の PET 薬剤であるフルオロの開発を行い、健常ボランティア検査の実施後、平成 24 年 8 月当センター倫理委員会の承認を得た。現在 FDG-PET を補う補助診断として、肝腫瘍患者を対象とした研究検査を積極的に行っている。

1.2. 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宮崎大学)、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。

1.3. 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宮崎大学)、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-¹¹C]-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。

1.4. 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宮崎大学)、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。

1.5. 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宮崎大学)、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。

1.6. 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宮崎大学)、波多野悦朗²、竹本 研史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。

1.7. 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宮崎大学医学部放射線科、¹金沢大学大学院医学研究科、²京都大学大学院薬学研究科、³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 フルオロ酢酸 (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ターイメージング剤) 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。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。

1.7-1. 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。

1.7-2. 臨床使用に向けた F-18 フルオロ酢酸 (F-18 FACE) 製造法の検討

Acetate をフッ素標識した PET 診断薬 F-18 フルオロ酢酸 (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。

1.7-3. 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。

1.7-4. 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 テクノス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±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 (2009 年改定) 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。

1.7-5. 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

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 テクノス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±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の F-18 PTV-F1 検査を平成 24 年度から開始している。

1.7-6. HDAC activity イメージング PET 薬剤 F-18 FAHA 合成の基礎検討

遺伝子発現における転写過程でヒストン蛋白の脱アセチル化阻害剤 (HDAC 阻害剤) は抗悪性腫瘍製剤として非常に有望とされており、HDAC の基質になりうる PET トレーサの開発は、HDAC の activity 測定や HDAC 阻害剤の効果予測に貢献すると予想さ

れる。

本研究では、臨床で使用されており HDAC 阻害剤である SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) の類似体を ^{18}F で標識した PET 診断薬 6-([^{18}F]-fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (F-18 FAHA) の合成を行った。前駆体である 6-(bromoacetamide)-1-hecanoicanilide を高収率で合成し、それを用いて F-18 標識をおこなった。得られた標識化合物を分離・精製し、F-18 FAHA を合成時間：105.2 \pm 5.9 分、比放射能：389.1 \pm 179.2 GBq/ μmol 、収率約：21.6 \pm 5.4%、放射化学的純度：98.3 \pm 1.3%以上で合成した。現在、F-18 FAHA をマウス、ラット、サルを用いて評価中であり、今後、PET 診断薬 F-18 FAHA の臨床応用に向けて、様々な合成の基礎検討をおこなっていきたい。

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脳卒中患者を経過観察し、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ています。今年度は、脳循環障害の有無により 5 年間の長期予後（再発率や再発の経過）が異なること、および血圧と再発の関係が異なることを明らかにし、長期予後の改善のためには脳循環障害の有無を性格に評価し血圧管理方法を変えることが必要であることを証明しました。これらの研究成果は英文誌に掲載されました。さらに、今年度もアテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者を対象として、C-11 Flumazenil PET で中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度等を測定し、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、予防法を検討しました。また、新しい PET 用放射性薬剤 FACE(フルオロ酢酸) を用いた虚血性脳障害の病態解明研究も開始しました。

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宮崎大学）、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： *fsn* マウスの骨髄の赤芽球の細胞表面に発現するタンパク質をフローサイトメトリーにより分析した結果、異常が認められ、末梢血に出現する有核赤血球は骨髄における脱核過程そのものが障害されていることと矛盾しない結果であった。*Ttc7* タンパクに対するポリクローナル抗体を作成し、*fsn* マウスの *Ttc7* タンパクに異常があることを確認した。

2.2. AID による発がん機構

木下和生、野中太郎¹、植村宗弘（¹京大・医・免疫細胞生物学分野）

研究目的： 抗体遺伝子に変異を加え、抗原認識の多様化に必須のタンパクとして同定された activation-induced cytidine deaminase (AID) は活性化された B リンパ球に発現する酵素である。AID を全身に発現するトランスジェニックマウスではリンパ球の腫瘍のみならず、肺腫瘍も頻発し、一部には肝臓や胃の腫瘍を発症する個体も観察された。このことから AID が上皮腫瘍の発症に関与している可能性が考えられた。この仮説をマウスモデルとヒト臨床検体を用いた解析により証明することを目指す。

最近の成果： AID 発現履歴を有する細胞を可視化するトランスジェニックマウス (*Aicda-cre x tdRFP*) に皮膚癌を誘発する薬剤である TPA を塗布し、AID の発現履歴が現れるか観察した。しかし、皮膚細胞がもつ自家蛍光と皮膚特有の免疫染色を困難にする状況が *tdRFP* タンパクの検出を困難にさせることが分かった。そこで、*beta-galactosidase* の発現を指標に AID 発現履歴を可視化するトランスジェニックマウス (*Aicda-cre x LacZ*) を作成した。このマウスの皮膚に6週間にわたって週2回の頻度で TPA を投与したところ、一部の毛包細胞とそれから上方に連続する核か表皮

細胞および角化層に AID の発現履歴が誘導されることが明らかとなった。TPA のみで AID の発現が角化表皮細胞で誘導されることを示しており、これまでの培養細胞を用いた実験と、TPA のみでも低頻度ながら AID 依存的に皮膚腫瘍が誘導される結果と矛盾しない結果であった。AID の発現はすべての毛包にみられるわけではなく、極めて限局的であった。AID の発現履歴を有する細胞の詳細を解析することは極めて困難であり、今後の課題として残された。これまでの一連の実験により、肺癌と皮膚癌のマウスモデルにおいて AID が発がんに関与する可能性を示すことができた。肺癌モデルにおいては AID の発現により細胞死が起こり、その結果生じる組織再生の過程で AID が変異原として機能する可能性が示唆された。皮膚癌モデルでは内在性の AID が発がん化学物質や紫外線暴露により誘導され、AID の発現量に相関して皮膚腫瘍が形成されることを示した。これらの結果はヒトの発がん過程にも AID が関与する可能性を支持する結果である。皮膚癌モデルの研究は米国の学術誌に投稿し、現在改訂作業中である。以前に完了した肺癌の前癌病変モデルについての解析結果は PLoS ONE 誌に掲載された。

2.3. 染色体転座の分子機構

木下和生、植村宗弘

研究目的: がんを含むさまざまな疾患の原因となる染色体転座やコピー数多型がどのようなメカニズムで生じるのかは明らかではない。また、実験的に染色体転座やコピー数多型を誘発し、その影響を調べる事は染色体構造異常による疾患の理解には不可欠である。本研究の目的は染色体転座やコピー数多型を Cre 組換え系を用いて誘導する実験系を確立することである。

最近の成果: 染色体手術に用いる遺伝子ターゲティングベクターのターゲティング効率を高めるために人工 DNA 切断酵素 CRISPR/Cas9 の発現ベクターを構築した。HeLa 細胞において、DNA 切断の効率を測定したところ、TALEN を上回る活性があることが分かった。TALEN に比べて作成が容易で短時間に終わることから、今後は TALEN に代わって CRISPR/Cas9 を用いることにする。

2. 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. Notch/RBP-J シグナルとグリオブラストーマの関与の研究

谷垣健二、吉村弥生¹、村木一枝、齊木雅章、佐藤岳史、山田茂樹、野崎和彦¹ (¹滋賀医大 脳外)

Notch/RBP-J シグナルは乳癌、髄芽腫、膵臓癌、T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、基底細胞癌等、様々な腫瘍の発生に関与する。多くの腫瘍において Notch は癌遺伝子として作用するが、基底細胞癌においては、癌抑制遺伝子として働くことが報告されているが、その分子機構は未だ完全には解明されていない。グリオブラストーマは神経幹細胞もしくはアストロサイトに由来すると考えられている脳腫瘍である。

Notch/RBP-J シグナルは多様な細胞の運命決定を制御し、神経発生においては、神経幹細胞の維持に必須の役割を果たしていることが知られている。我々は Notch シグナルの重要な伝達因子である転写因子 RBP-J の conditional knockout mice を樹立し、成体神経新生において特異的に RBP-J を欠損させ解析を行い、この Olig2 が RBP-J によって発現制御を受け、ニューロンの成熟を調節していることを見出した。Olig2 の発現の有無がグリオブラストーマの予後に関与することと考え合わせると、Notch/RBP-J シグナルがグリオブラストーマの発生、予後に関与する可能性があると考えられる。Notch/RBP-J シグナルがグリオブラストーマの治療の分子標的となりうるか検討するため、滋賀県立成人病センター倫理委員会、国立滋賀医科大学倫理委員会の承認を得てヒトグリオブラストーマの手術検体から癌幹細胞を樹立し Notch/RBP-J シグナル阻害剤や他の分子標的薬が癌幹細胞に与える影響に関し解析を行っている。

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、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。しかし、大規模な Genome Wide Association Study にも関わらず、その原因遺伝子の同定にいたらなかったため、統合失調症が単一の疾患ではなく、症状が良く似た異なる疾患が混在しているのではないかと考えられるようになってきている。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。欠損の認められる 22q11.2 領域 (3MBp) にはドーパミンの代謝に関与する catechol-O-methyltransferase (COMT) やグルタミン酸シナプスに影響を及ぼす proline dehydrogenase (PRODH) が存在しており、統合失調症の症状への関与が機能的に疑われている。我々は、Cre/loxP の技術を用いてヒト 22q11.2 領域と相同の染色体領域を欠損させたマウスを用いて、統合失調症発症の分子機構の解明を試みている。このモデルマウスはヒトの統合失調症者と同じく、NMDA 受容体阻害剤に高い感受性を示すと同時に、感覚情報処理の異常が認められる。

我々は、このマウスを解剖学的に検討することによって海馬の歯状回と大脳皮質の介在神経細胞に微細な発生異常があることを見出し、miRNA プロセッサーである Dgcr8 の欠損による Cxcl12/Cxcr4 シグナルの異常によって生じることを明らかにした。さらに、Johns Hopkins 大学の澤明教授らとの共同研究にて Cxcl12/Cxcr4 シグナルの異常が sporadic に生じるヒトの統合失調症者でも認められることを確認している。22q11 欠損症候群モデルマウスが示す行動異常が、この微細な神経発生異常で生じるのかどうか検討を行っている。

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икро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ベースの情報を用い、*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

病理診断・教育支援部門は、平成 22 年度から活動を開始し、まず他院症例の病理診断や病理学の教育、病理標本作製の教育がセンターで行える基盤を整備してきた。さらには、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、平成 24 年度末までには機器整備の支援、運用ソフトの開発、規約とネットワーク使用マニュアルを作成した。平成 25 年 4 月より一部施設との遠隔病理診断ネットワークを使用しての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」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、その精度管理を行っている。更に今年度は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行く。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、今年度は両回線を使用する移行期間とすることにした。また、引き続き、次年度の事業への参加・機器配布希望施設を募集した。

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。病理切出し業務に関するホームページは、平成 24 年の 3 月以来本日までで 71,403 件のアクセス件数へと増加している。また、病理医育成の為の病理診断教育支援プログラムも継続し、近隣病院の病理医 1 名が週 3 日の研修を受け、東京在住の病理医が週 3 日の教育コースに 2 回参加した。また、以前と同じくセミナーや症例検討会、教育コースを院内、院外を問わず提供し、特に、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。

ネットワーク形成と利用の現状

1. 現在、診断者グループとして、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）、滋賀医科大学附属病院臨床検査学講座（九嶋）、草津総合病院（賀集、山本）、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）の 14 名の病理医が参加・協力することになっており、ネットワーク形成の諸問題を一緒に協議している。
依頼者グループとして、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、大津赤十字病院がある。高島市民病院とメディック滋賀も依頼者グループ参加施設であるが、上記のように回線接続に関する問題解決に至っていないため、その実施が延期されている。

2. 成人病センターにおける取扱件数（診断件数）は、年度末までで 187 件であった。

術中迅速診断	11 件
正式コンサルテーション	9 件
意見コンサルテーション	159 件
通常組織診断	6 件
細胞診	2 件

(長浜市民病院とのパブリックネットワークを介しての遠隔病理診断支援 249 件)

3. 今年度接続予定の済生会滋賀県病院では、機器整備補助金獲得の確認が遅れたことで機器選定に時間を要していることから、未だ整備が完成されていない。年度末までの完了は困難である。

進捗状況のまとめ

- ・ 全県型 ICT ネットワーク事業が 2013 年 7 月から本格稼働した。
- ・ 2014 年度さざなみ病理ネット成人病センター取り扱い件数は 187 件であった。
- ・ 滋賀県立成人病センター以外の施設での利用頻度が少なかった。それは、人事異動や回線接続不良（下記）、運用ソフト更新に伴う接続不良などが関係していると考えられた。また、更なる臨床サイドへの働きかけが必要と考えられた。
- ・ 長浜市民病院とパブリックネットワークを介しての遠隔病理診断 249 件を行ったが、業務の煩雑さ、回線接続不良が多いなど問題点が指摘された。
- ・ 平成 26 年度のバーチャルマイクロスコープおよび周辺機器購入・設置希望施設は 1 施設であるが、現在、設置に向けての準備中である。
- ・ 昨年度加入の高島市民病院への機器整備は終了したが、NTT の IPVPN 回線が高島地区には接続しておらず、回線の延長はないとのことであったため、急遽新規回線提供会社を探すこととなった。
- ・ また、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る。そのため使用回線を同一にしておく必要もある。これらの理由から、結局ケイ・オプティコム社の回線に替えることとし、今年度は両回線を使用する移行期間とすることにした。
- ・ 上記の理由で、平成 25 年度新規参入施設との接続が大幅に遅れている。
- ・ 回線接続が遅れていたが、2015 年 2 月中には、高島市民病院、(株)メディック、地域医療推進機構滋賀病院との回線接続が完了し運用可能となった。
- ・ 他府県の医療機関から当ネットワークへの参加希望が寄せられているが、上記回線の問題で接続が遅れている。

- ・ 諸学会や学術雑誌で当ネットワーク事業について発表した。
- ・ 病理検査技師、病理医育成のための教育資料の更新を行った。病理切出し業務に関してのホームページは、2012年の3月以来本日までで71,403件のアクセス件数へと増加している。
- ・ 病理医や病理検査技師育成のためのセミナーや勉強会を行った。
- ・ 滋賀県立成人病センターで病理医育成のための病理診断教育支援プログラムを継続している。近隣病院の病理医1名が週3日の研修を受けている。また、東京在住の病理医が週3日の教育コースに2回参加した。

研究所業績 2014

画像研究部門

< 英文総説 >

< 英文論文 >

1. Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T. Misery perfusion, blood pressure control, and 5-year stroke risk in symptomatic major cerebral artery disease. *Stroke* 2015; 46: 265-268.
2. Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K, Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T. Assessment of [¹⁸F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med.* 28(4): 371-80, 2014.
3. Yoshimoto M, Hirata M, Kanai Y, Naka S, Nishii R, Kagawa S, Kawai K, Ohmomo Y. Monitoring of gefitinib sensitivity with radioiodinated PHY based on EGFR expression. *Biol Pharm Bull.* 37(3) : 355-60, 2014
4. Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Motoyama H, Kawakami K, Nakaoku T, Nohara J, Okamura M, Watanabe T, Nakatani K, Nagamachi S, Tamura S, Kawai K, Kobayashi M. Diagnostic usefulness of an amino acid tracer, α -[N-methyl-(¹¹C)]-methylaminoisobutyric acid ((¹¹C)-MeAIB), in the PET diagnosis of chest malignancies. *Ann Nucl Med.* 27(9) : 808-21, 2013. doi: 10.1007/s12149-013-0750-4. Epub 2013 Jul 4.
5. Yamamoto S, Higashi T, Senda M. A GSO tweezers-type coincidence detector for tumor detection. *Radiol Phys Technol.* 2013 Jul;6(2):293-8
6. Hayakawa N, Nakamoto Y, Nakatani K, Hatano E, Seo S, Higashi T, Saga T, Uemoto S, Togashi K. Clinical utility and limitations of FDG PET in detecting recurrent hepatocellular carcinoma in postoperative patients. *Int J Clin Oncol.* 2013 Dec 25. [Epub ahead of print]
7. Hirata M, Kanai Y, Naka S, Yoshimoto M, Kagawa S, Matsumuro K, Katsuma H, Yamaguchi H, Magata Y,

Ohmomo Y. A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline. *Ann Nucl Med.* 27(5) : 431-43, 2013. doi: 10.1007/s12149-013-0703-y. Epub 2013 Mar 15.

<英文著書>

<和文論文>

1. 日本核医学会分科会 腫瘍/免疫核医学会 甲状腺RI委員会 (小泉潔、阿部光一郎、金谷信一、金谷和子、伊藤公一、渋谷洋、内山眞幸、絹谷清剛、米山達也、横山邦彦、東 達也ほか)。「甲状腺癌の放射性ヨード内用療法におけるRI治療病室稼働状況の実態調査報告 (第3報)」核医学第51巻(4):387-396, 2014.

<和文著書>

1. 山内 浩 血行力学的脳虚血とバイパス手術 脳神経外科速報、24(6) :644-641、2014
2. 東 達也、小倉健吾、板坂聡、野口靖志、中駄邦博、絹谷清剛。「甲状腺癌 放射性ヨウ素内用療法 アトラス」医薬ジャーナル社 ISBN978-4-7532-2709-9 C3047。編者：絹谷清剛。

<学会発表>

(国際学会)

1. Tatsuya Higashi, Shinya Kagawa, Hiroshi Yamauchi, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Yasuhiro Nagahama, Masahiro Ono, Hideo Saji, Koichi Ishizu, Ryuichi Nishii: In vivo imaging of beta-amyloid plaques in human brain using positron emission tomography and a novel ¹⁸F-labeled benzofuran derivative, FPYBF-2. A pilot study in healthy volunteers and patients with dementia. 61st Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, St. Louis, USA, June 10th, 2014.

(国内学会)

1. 山内 浩、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章脳循環動態に基づいた症候性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。第55回日本神経学会総会、2014年5月23日、福岡
2. 山内 浩 血行力学的脳虚血と認知機能障害 第5回日本血管認知障害研究会 2014年8月23日、京都
3. 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 - 第33回Mt FujiWSCVD 2014年8月30日、盛岡

4. 山内 浩、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者における貧困灌流、血圧と5年脳卒中再発率 第40回日本脳卒中学会総会 2015年3月25日、広島
5. 東達也 「扁桃癌放射化学療法後の経過観察中に肺と喉頭に同時多発癌を発症した一例」第26回名古屋PET症例検討会、2014年07月04日
6. 東達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、笠原仁菜、桂 義明、川那辺圭一。「末梢骨に骨転移を疑われた痛風の一症例」第121回核医学症例検討会、2014年08月09日
7. 熊田知浩 野崎章仁、東達也。「認知症の早期診断を目指したダウン症成人のアミロイドベータPET研究」第18回 日本ダウン症療育研究会、2015年01月31日
8. 東達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、向あかね、松村和宣、尾川諒太郎、財間正純、寺島 剛。「長期に経過観察したPET陽性 IPMCの一例」第122回核医学症例検討会、2015年02月07日ホテルホップインアミング、尼崎、兵庫
9. 東達也「胃癌再発時に腫瘍随伴性多発筋炎を発症した一例」第28回名古屋PET症例検討会、2015年03月13日

<講演等>

(海外講演等)

1. 東達也 “Radioactive iodine therapy in Japan –The basics and clinical aspects–“ 第16回中国東北三省核医学学術年次総会 (招待講演) 2015 平成27年1月9日

(国内講演等)

1. 東 達也「PETを中心とした腫瘍核医学診断」滋賀県立成人病センター 第53回がん診療セミナー(教育講演)、2014年5月29日 滋賀県立成人病センター研究所講堂、守山、滋賀
2. 東 達也 「タイロゲンとアブレーション 核医学の立場から」 Thyroid Cancer Workshop in Osaka 2013 (シンポジスト)、2014年10月5日 ホテルグランヴィア大阪、大阪市、大阪府
3. 東 達也 「¹⁸F]FPYBF-2によるアミロイドイメージング」第54回日本核医学会 学術総会 シンポジウム「日本発、次世代認知症イメージング」(シンポジスト)、2014年11月6日 、大阪国際会議場、大阪市、大阪府
4. 東 達也 「腫瘍FDG-PET 腫瘍性病変の読影ポイントについて」 第27回名古屋PET症例検討会(教育講演)、2014年11月21日、安保ホール、名古屋市、愛知。

(教育活動)

1. 東 達也 日本核医学会 核医学会誌・ANM誌編集委員会会議 平成26年7月28日、平成26年11月7日、平成27年3月16日

2. 東 達也 日本核医学会 分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺RI治療委員会会議 平成26年5月15日
3. 東 達也 日本核医学会 内用療法戦略会議 平成26年11月7日
4. 東 達也 日本核医学会 近畿地方会世話人会 平成26年7月12日
5. 東 達也 腫瘍核医学セミナー 運営委員会 平成26年2月21日
6. 東 達也 関西胆膵疾患病理画像研究会 運営委員会 平成26年1月30日
7. 東 達也 関西肝胆道オンコロジーグループ(KHBO) 運営会議 平成26年12月13日
8. 東 達也 環境省課題研究「地域特性を生かしたリスクコミュニケーターによる放射線健康不安対策の推進」委員会／グループワーク 平成27年2月7日

遺伝子研究部門

<英文論文>

1. Kitamura J, Uemura M, Kurozumi M, Sonobe M, Manabe T, Hiai H, Date H, Kinoshita K. Chronic lung injury by constitutive expression of activation-induced cytidine deaminase leads to focal mucous cell metaplasia and cancer. PLoS One 10: e0117986, 2015
2. Liang G, Liu G, Kitamura K, Wang Z, Chowdhury S, Monjurul AM, Wakae K, Koura M, Shimadu M, Kinoshita K, Muramatsu M. TGF-beta Suppression of HBV RNA through AID-Dependent Recruitment of an RNA Exosome Complex. PLoS Pathog 11: e1004780, 2015..

(教育活動)

1. 木下和生 がんの免疫療法 第5回がん診療グランドセミナー 2014年11月27日 研究所講堂
2. 木下和生 がんの進化(大学講義) 金沢大学医学部 2014年12月4日 金沢

神経病態研究部門

<英文論文>

1. Muraki K, Tanigaki K.
Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. Front Neurosci. 2015 Mar 10;9:74. doi: 10.3389/fnins.2015.00074. eCollection 2015.

<学会発表>

(国際学会)

M. Toritsuka, S. Kimoto, K. Muraki, M.A. Landek-Salgado, A. Yoshida, N. Yamamoto, Y. Horiuchi, H. Hiyama, K. Tajinda, K. Ni, E. Illingworth, T. Iwamoto, T. Kishimoto, A. Sawa, K. Tanigaki
Deficits in microRNA-mediated CXCR4/CXCL12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22Q11 deletion syndrome mouse model.
9th FENS forum of Neuroscience, Milan, Italy, 2014 July 5-9

S. Boku, T. Izumi, T. Takahashi, G. Kang, A. Hishimoto, A. Nishi, S. Kato, K. Kobayashi, K. Tanigaki, T. Hiramoto, N. Hiroi
Over-expression of Tbx1 or COMT in the mouse hippocampus partially recapitulates behavioral phenotypes of 22q11.2 duplication
Neuroscience 2014, Washington D.C., USA, 2014, Nov 18th

(国内学会)

Kenji Tanigaki

Comt-mediated regulation of GABAergic system in a 22q11 deletion syndrome model mice.
第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会, 2014 年 9 月 29 日—10 月 1 日、奈良

椎野 顕彦, 谷垣 健二, 丹羽 勝利, 劉 子儀, 野崎 秀彦
悪性神経膠腫特異的ペプチドプローブの開発

Development of glioblastoma-specific peptide probe
第 73 回日本脳神経外科学会 2014 年 10 月 9 日—11 日、東京

<講演等>

(教育活動)

谷垣健二 22q11 欠損症候群と統合失調症 (大学院講義) 名古屋大学医学部精神医学分野
2014 年 5 月 27 日

病理診断教育支援部門

<和文論文>

1. 真鍋俊明：元井信ら編著：細胞診断マニュアル—細胞像の見方と診断へのアプローチ；

皮膚総論 p.277 2014年 篠原出版新社

2. 白波瀬浩幸、真鍋俊明：元井信ら編著：細胞診断マニュアルー細胞像の見方と診断へのアプローチ；悪性黒色腫 p.278 - 279 2014年 篠原出版新社
3. 奥野愛香、服部ゆかり、寺島剛、武内英二、真鍋俊明：鉍釘血管腫の一例。
臨床皮膚科 68 (9): 705-710, 2014
4. 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

<英文論文>

1. F. Kono, T. Honda, W. Aini, T. Manabe, H. Haga and T. Tsuruyama:
Interferon- γ /CCR5 expression in invariant natural killer T cells and CCL5 expression in capillary veins of dermal papillae correlate with development of psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology* (2014) 170, pp1048-1055
2. Fukuda, M, Aoki, T, Manabe T, et al.: Exacerbation of intracranial aneurysm and aortic dissection in hypertensive rat treated with the prostaglandin F α -receptor antagonist AS604872. *J Pharmacol Sci* 126, 230-242 (2014)
3. Kitamura J, Uemura M, Kurozumi M, Sonobe M, Manabe T, Hiai H, Date H, Kinoshita K: Chronic lung injury by constitutive expression of activation-induced cytidine deaminase leads to focal mucous cell metaplasia and cancer. *PLoS One* 2015; 10 (2): e0117986

<遠隔病理診断ネットワーク事業に関係して行われた行事>

1. 4月11日 市立長浜病院 野田先生 16:00 来院
2. 4月15日 静岡県の島田市民病院を訪問し、広域連携の可能性を議論した
3. 4月21日 滋賀医科大学 塩田学長および臨床検査学教室の新任教授九嶋先生を訪問し、さざなみ病理ネットの紹介と引き続きの参加をお願いした
4. 5月14日 京大病理で高島市民病院の非常勤担当者との連携について協議
5. 6月26日 滋賀医科大学関連病院長会議に出席
6. 7月9日 滋賀銀行の発行の雑誌取材 14:30~
8. 7月15日 滋賀県健康福祉部視察
9. 8月28~30日 日本テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会総会にて「さざなみ病理ネット - その求めるネットワーク像、成果と課題 -」を講演
10. 9月2日 滋賀県病理ICT拡大協議会開催
11. 9月8日 総務省訪問
12. 9月8~10日 他県からの病理医に対する研修コース
13. 9月27日 第3回細胞病理テュートリアルを栗東芸術文化会館さきらで開催
14. 10月17日 静岡県健康福祉部より見学者

内閣官房地域活性統合事務局

15. 10月18日 第4回地域ICT利活用連携シンポジウムをコラボしが21で開催
16. 10月30日 PLCジャパンより来訪者。さざなみ病理ネットの見学と意見交換
17. 11月9日 日本臨床細胞学会にて特別講演「細胞診における精度管理： 新時代への在り方を求めて」と題して、遠隔病理ネットワークの形成と精度管理について講演
18. 11月29日～30日 第35回北海道臨床細胞学会総会にて特別講演「細胞診と私 - 事始めからネットワークによる精度管理を求めるようになるまで -」を行い、その中でさざなみ病理ネットの必要性を述べた。
19. 12月16～18日 他県からの病理医に対する研修コース
20. 12月20日 滋賀県医学会総会のシンポジウムにて「さざなみ病理ネットの紹介」と題する講演を行った。
21. 2015年2月1日 第4回病理技術向上講座を栗東芸術文化会館“さきら”で行った
22. 2月4～6日 関西メディカルジャパン（大阪）に出展
23. 2月4日 県庁訪問および研修会場の下見
24. 2月16日 (株)メディックと回線接続確認
25. 2月17日 高島市民病院訪問 遠隔病理機器調整と説明。回線接続確認
26. 2月20日 滋賀医大臨床検査医学教室訪問 遠隔病理機器調整と説明
27. 2月24日 地域医療推進機構滋賀病院の遠隔病理が行えることを確認
28. 3月3日 診療所との連結でN皮膚科訪問し説明 『診療所からの衛生検査所を挟んだシステム利用』の要件定義を固める作業に入る
29. 3月11日 さざなみ病理ネットの運用管理規定作成完了

<国内講演等>

真鍋俊明

1. 8月28～30日 日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコープ研究会総会にて「さざなみ病理ネット - その求めるネットワーク像、成果と課題 -」を講演
2. 11月9日 日本臨床細胞学会にて特別講演「細胞診における精度管理： 新時代への在り方を求めて」と題して、遠隔病理ネットワークの形成と精度管理について講演
3. 11月29日～30日 第35回北海道臨床細胞学会総会にて特別講演「細胞診と私 - 事始めからネットワークによる精度管理を求めるようになるまで -」を行い、その中でさざなみ病理ネットの必要性を述べた。
4. 12月20日 滋賀県医学会総会のシンポジウムにて「さざなみ病理ネットの紹介」と題する講演を行った。

5. 2015年2月25日 NPO「がんの早期診断・治療に必要な病理診断の総合力を向上させる会」にて「遠隔画像診断システム（さざなみ病理ネット）の構築と将来像」を講演（東京）

セミナー等開催状況

外来講師等による公開セミナー

年月日	発表者	タイトル
2015.7.25	土井 知光（東京大学 医科学研究所）	麻疹ウイルスの持続感染メカニズムの解明
2014.2.28	石津浩一 (京都大)	腫瘍全身 FDG-PET データを用いた脳糖代謝ビッグデータ解析の試み
2014.3.1	中村英二郎 (京都大)	患者由来 iPS 細胞を用いた VHL 病の病態解明

所内セミナー

年月日	発表者	タイトル
2014.5.12	東 達也	新規 PET 製剤[18F]FPYBF-2 を用いたアミロイドイメージングによる認知症診断
2014.6.9	谷垣健二	グリオブラストーマの新規治療法開発の試み
2014.6.16	加川信也	肝臓における有機アニオントランスポーター（OATP）イメージング剤[18F]PTV-F1 合成法の検討
2014.7.7	木下和生	赤血球脱核機構の解明
2014.9.22	山内 浩	アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞症患者における脳循環動態、血圧と長期予後
2014.9.29	東達也	新規PET製剤[18F]FPYBF-2を用いたアミロイドイメージングによる認知症診断
2014.10.6	真鍋俊明	Freeze fracture replication 法による肺胞内気液界面の形態変化と

		界面物質の動態
2014.11.10	加川信也	アミロイドイメーシング剤[¹¹ C]PiB の合成基礎検討
2014.12.1	谷垣健二	Notch シグナルによるドーパミン反応性の制御
2014.12.8	村木一枝	次世代シーケンサーを用いた 統合失調症脆弱性候補遺伝子 RBP-J/MAML1 における rare mutation の検討
2014.12.22	山内 浩	一過性脳虚血発作患者における虚血性大脳皮質神経細胞障害
2015.1.26	木下和生	赤血球脱核機構の解明
2015.2.23	植村宗弘	新たな人工DNA制限酵素CRISPR/Cas9による遺伝子改変

セミナー等開催状況

第 3 回びわ湖細胞病理テュートリアル：液状化検体細胞診研修会

年月日	発表者	タイトル
2014.9.27	大杉増美	液状化検体細胞診の原理・検体処理・標本作製法ならびにその応用（シュアパス）
	松並平晋	液状化検体細胞診の原理・検体処理・標本作製法ならびにその応用（シンプレップ）
	坂本寛文	子宮頸部扁平上皮系病変の見方（シュアパス）
	小林孝子	子宮頸部扁平上皮系病変の見方（シンプレップ）
	白波瀬浩幸	子宮頸部腺系病変の見方：胃型腺癌を含む LEGH、MDA の LBC での診断基準
	佐藤正和	泌尿器領域の液状化検体細胞診

第 4 回病理技術向上講座：病理検体の切り出し業務 3

年月日	発表者	タイトル
2015.2.1	柳田絵美衣	特別講演：最新の病理組織免疫染色法：固定から病理診断への応用
	古屋周一郎	生検材料の取り扱いと術中迅速標本作製技術
	三上芳喜	婦人科系の疾患の病理と切り出し法
	吉澤明彦	呼吸器系の疾患の病理と切り出し法
	西村広健	中枢神経系の疾患の病理と切り出し法

第4回地域 ICT 利活用連携シンポジウム

年月日	発表者	タイトル
2014.10.18	中安一幸	特別講演：遠隔病理診断に関わるプライバシー保護について
	山本孝吉	地域を支えつなぐ医療専門職等育成事情の現状と ICT 利活用の可能性
	糸 直人	長浜における HER を用いたコホート研究の促進
	永田 啓	人の輪をじっくり育むためのびわ湖メディカルネットの育て方
	渡邊みか	バーチャルスライドによる新しい遠隔病理診断システムの構築と活用
	白石泰三	三重県における（遠隔）病理診断ネットワークの取り組みとその将来像
	佐々木毅	東大病院遠隔病理診断室の現状とネットワーク構築構想
	加藤元一	一般病院におけるバーチャルスライド利活用

病理診断支援セミナー

1. 5月17日 阪奈滋皮膚病理勉強会
2. 5月24日 京滋臨床病理集談会
3. 7月19日 阪奈滋皮膚病理勉強会
4. 8月21日 がん診療セミナー（伊東、真鍋）
5. 9月6日 阪奈滋皮膚病理勉強会
6. 9月13日 京滋臨床病理集談会
7. 9月27日 第3回細胞病理テュートリアルを栗東芸術文化会館さきらで開催
8. 12月6日 京滋臨床病理集談会
9. 2015年1月17日 阪奈滋皮膚病理勉強会
10. 2月1日 第4回病理技術向上講座をコラボしが21で開催
11. 3月14日 阪奈滋皮膚病理勉強会

平成26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) (基盤研究(B))	遺伝子改変酵素AIDによる発がん	木下和生(研究代表者)	4,810
科学研究費助成事業(科学研究補助金) (基盤研究(B))	HDAC分子標的エピジェネティクスPET診断の基礎及び臨床的応用	東 達也(分担研究者) 加川信也(分担研究者)	260 260

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)	1,950
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)	2,600
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)	2,080 100 100 130
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)	統合失調症の病因となる神経回路の解明	谷垣健二(研究代表者)	1,950
科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) (基盤研究B)	多能性幹細胞(iPS細胞)を利用した脳梗塞に対する再生医療の開発	谷垣健二(分担研究者)	1,170

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)	4,290
----------------------------	--------------------------------------	-------------	-------