

**滋賀県立成人病センター研究所**

**研究所年報 (2012 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

### 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（2012）

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 195 編、国内外での専門学会での発表は約 270 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. 077-582-6029 Fax. 077-582-6041

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

## 研究所組織（2012）

所長（非常勤）	真鍋俊明	（病理診断教育支援部門）
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	横江朋子	（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、<sup>15</sup>O 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<sup>1</sup> (1宮崎大学)、波多野悦朗<sup>2</sup>、竹本 研史<sup>2</sup> (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<sup>1</sup> (1宮崎大学)、板坂 聡<sup>2</sup> (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<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>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  $\alpha$ -[N-methyl-<sup>11</sup>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。

### 1.4. 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<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>宮崎大学)、水間 広<sup>2</sup>、高橋和弘<sup>2</sup>、尾上浩隆<sup>2</sup> ( <sup>2</sup>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正常マウス脳切片や腫瘍細胞を用いた薬剤集積実験を昨年度に引き続き検討継続を行い、F-18 FAHAは生体内でHDACの基質となり腫瘍への集積・滞留することが確認された。

②また動物実験では、F-18 FAHAは投与後速やかに体内HDACとの反応によりF-18フルオロ酢酸 (F-18 FACE) に代謝されることがTLCやHPLCを用いた代謝物解析検討で確認された。

③サルを用いた画像化検討、薬剤の肝、腎への集積排泄が認められた他、脳集積も認められた。

④薬剤動態検討や臨床使用時の放射線被曝予想シミュレーションの結果、ヒトにF-18 FAHA 3.7MBq/kgを投与しても、現在臨床応用されているF-18 FDG PETと同程度の被ばく線量であることが算出され、F-18 FAHA PETの臨床応用への期待が確認された。

⑤実験動物の加齢や脳代謝の変化、また脳血管障害モデル動物の脳代謝変化とF-18 FAHA脳神経集積変化の関連が脳内HDACの局在と活性と密接に関連していることを示唆するデータが得られた。さらに検討をすすめた結果、脳血管障害モデルでの超急性期での脳集積は、FAHAの代謝体であるFACEの脳神経細胞内集積の寄与が大きいことが示唆された。

⑥FAHAの体内動態を知る上で、その代謝体であるFACEの動態を追究する必要がある。そのため、基礎研究成果をもとにF-18 FACE-PETを臨床応用しはじめた。

## 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<sup>1</sup> (1宮崎大学)、熊田知浩<sup>2</sup>、藤井達哉<sup>2</sup> (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<sup>1</sup>（<sup>1</sup>宮崎大学）

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<sup>1</sup>、川井恵一<sup>2</sup>、木村寛之<sup>3</sup>、小野正博<sup>3</sup>、佐治英郎<sup>3</sup>、水間 広<sup>4</sup>、高橋和弘<sup>4</sup>、尾上浩隆<sup>4</sup>、平田雅彦<sup>5</sup>、大桃善朗<sup>5</sup>、齊木秀和<sup>6</sup>、小関英一<sup>6</sup>

（<sup>1</sup>宮崎大学医学部放射線科、<sup>1</sup>金沢大学大学院医学研究科、<sup>2</sup>京都大学大学院薬学研究科、<sup>3</sup>理研神戸・分イメ研、<sup>5</sup>大阪薬科大学、<sup>6</sup>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<sup>+</sup>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、 $\alpha$ -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-<sup>11</sup>C]MeAIB の臨床応用に向けた合成を行った。前駆物質  $\alpha$ -Aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride を用いて C-11 CH<sub>3</sub>OTf 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/μmol、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： $4.9\pm 1.4$  GBq、合成時間： $80.2\pm 6.2$  分、比放射能： $197.2\pm 49.3$  GBq/ $\mu\text{mol}$ 、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  $^{18}\text{F}$  で標識した PET 診断薬 6-([ $^{18}\text{F}$ ]-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/ $\mu\text{mol}$ 、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

これまでの当研究所の検討で、脳血管障害の患者では形態画像上異常のない大脳皮質においても選択的神経細胞障害が起こっていることが明らかになっている。今年度も引き続き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検討をすすめ、<sup>15</sup>O 標識のガスと <sup>11</sup>C 標識 Flumazenil を用いた PET で脳循環動態と中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度を測定し、特に経時的測定の意義について検討した。

また、1999年以降2008年12月までに、当研究所で<sup>15</sup>O標識ガスを用いたPET検査を行い、治療方針決定に寄与した患者を対象とし、2年間の脳卒中再発頻度を解析した。もし、貧困灌流がある患者に適切にバイパス手術が施行され予後が改善しているなら、貧困灌流がある患者とない患者との脳卒中再発率の差は不明瞭になっている可能性がある。また、近年の内科治療の進歩により、脳主幹動脈閉塞症患者全体の内科治療下での脳卒中再発率が改善し、貧困灌流と再発リスクの関係に影響している可能性がある。解析の結果、貧困灌流がある患者では、一部の患者にバイパス手術が施行され予後は以前より改善しているが、やはり貧困灌流がない患者に比べて脳卒中再発率が高いことが明らかになった。さらに、貧困灌流がない患者の脳卒中再発率は前半5年に比べて後半5年で低下しているが、貧困灌流がある患者では改善がないこともわかった。脳主幹動脈閉塞症患者の予後の予測にPET検査が有用であることが再確認され、予後の改善には、貧困灌流がある患者をターゲットとし、現状よりもさらに厳格な管理が必要であることが示された。また、無症候性病変患者を対象とした検討においても、高度脳循環障害と脳梗塞再発との関連が確認された。これらの研究成果は英文誌に掲載された。

## 2.遺伝子研究部門

### 2.1. AID による発がん機構

木下和生、野中太一郎<sup>1</sup>、喜多村次郎<sup>2</sup>、植村宗弘（<sup>1</sup>京大・医・免疫細胞生物学分野、<sup>2</sup>京大・医・呼吸器外科学）

**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 トランスジェニックマウスに発生する肺病編の組織学的および遺伝学的解析の結果、それらの病変は肺上皮の再生病変である事を示唆する結果が得られた。AID による遺伝子変異の結果、一部の細胞が死滅し、これを補うために組織再生が行なわれる。再生病変で AID が遺伝子変異を引き起こす結果、再生病変が腫瘍化する可能性が考えられた。AID 遺伝子に赤色蛍光タンパク RFP をコードする遺伝子をノックインしたマウスを組織学的に解析した結果、RFP の発現が AID の発現を忠実に反映している事を確認できた。今後これを用いた発癌誘導実験を行う。

## 2.2. 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 TALEN の発現ベクターを多数構築した。この TALEN の DNA 切断活性を評価するために以下の実験を行った。遺伝子ターゲティング効率の測定、リン酸化ヒストン  $\gamma$ -H2AX に対する抗体を用いたクロマチン免疫沈降実験、培養細胞内で切断された遺伝子が修復される事を利用した SSA 法を行なった。さらに TALEN の N 末端 C 末端を欠失させることにより活性が上昇するという情報を学会における講演会で入手し、これを用いた実験も行なった。しかし、十分に高い活性のある TALEN を構築できるところに至らず、その原因を調査中である。TALEN 技術に関する最新の情報を取り込みながら、実験系を確立する予定である。

## 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



木下和生、植村宗弘、梅村茂人<sup>1</sup>、鈴木孝世<sup>2</sup>、内海貴彦<sup>2</sup>、入野 保<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>臨床検査部、<sup>2</sup>血液・腫瘍内科)

**研究目的：** JAK2 遺伝子 V617F 変異は MPN に高頻度に認められる変異で、2008 年 WHO が発表した診断基準の一つに採用された。MPN およびその疑い患者を対象に JAK2 遺伝子 V617F 変異に関する複数の種類の検査を行い、各 MPN 亜群 (PV、ET、PMF) の JAK2 発現の頻度と予後との関係を調査することおよび複数の検査間での感度の違いを把握することを目的とする。

**最近の成果：** この4年間で、当初の研究計画にあった50症例はすでに蓄積され100例を超えた。(103例)しかし、初診患者検査が多いがゆえに初期診断があいまいな点は否めず、当初の実施計画内容が完結したと考えるには、まだ検証不十分な点が多いと考える。今後、過去の陽性者について再検査を行い、定量値の推移とモニタリングへの可能性を模索すると共に更なる症例の蓄積および経過を追ってゆきたい。

### 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. 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<sup>2</sup>、村木一枝、高木康志<sup>1</sup>、丸茂 岳<sup>1</sup>、齊木雅章、佐藤岳史、山田茂樹、野崎和彦<sup>2</sup> (<sup>1</sup>京大・医 脳外、<sup>2</sup>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、その研究成果を米国発生生物学誌に発表した。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。現在までにグリオブラストーマ由来の細胞株の生存に Notch/RBP-J シグナルが必要であること、グリオブラストーマの転移に関与する Tenascin C が Notch/RBP-J によって転写制御されることから、グリオブラストーマの発生、転移を Notch/RBP-J シグナルは正に制御するのではないかと考えられていた。しかし、マイクロアレイによるグリオブラストーマに発現されている遺伝子群の profile と予後の検討により、Notch, Notch ligands, Notch シグナル活性化によって発現上昇する Hes1 を発現していた場合、予想に反し予後が良くなるという報告がなされた。脳腫瘍の中でも非常に予後が悪いグリオブラストーマにおいて Notch/RBP-J シグナルが癌遺伝子として働いているのか、癌抑制遺伝子として働いているのか解明を試みるため、滋賀県立成人病センター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解析を行なっている。新たに3つの癌幹細胞の樹立に成功した。

脳腫瘍はヘテロな細胞腫から構成されており、Notch シグナルが脳腫瘍内のどの部位で活性化されているかを明らかにするため、我々は、Notch シグナルレポーターマウスの作製を行った。このマウスを用いて、神経新生が認められる脳室傍帯や脳虚血におけるグリオシスの際の Notch シグナル活性化を検出することに成功し、Neuroscience Research 誌に論文を報告した。このレポーターマウスを用いれば、脳腫瘍においても Notch シグナル活性化部位を明らかにすることができると考えられる。

### 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、鳥塚通弘<sup>1</sup>、紀本創兵<sup>1</sup>、岸本年史<sup>1</sup> (<sup>1</sup>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 にもかかわらず、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

のいくつかが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微細な神経発生異常があることを見出した。

また、22q11.2 領域に存在する約 35 個の遺伝子群のうち、どの遺伝子のコピー数の減少が 22q11.2 欠損症候群の統合失調症の発症に関与するかを検討するために、レンチウイルスベクターによる生体内遺伝子発現法を用いた補償実験の検討を行なった。ステレオタクシスの手法を用いたレンチウイルス感染法を用いれば、マウス生体の前頭前野に特異的に遺伝子導入が可能である。この手法を用いて 22q11.2 領域に存在する遺伝子群が 22q11.2 欠損症候群モデルマウスの統合失調症様行動異常を改善できないか検討を行なったところ、ドーパミン分解に関与する Comt が統合失調症様行動異常を補償できることを見出した。さらに我々は、Comt は前頭前野のドーパミン濃度を調節することによって介在神経細胞の活性を調節していること、22q11.2 欠損症候群モデルマウスが示す行動異常が GABA A 受容体  $\alpha 2/3$  agonist によって緩和できることを明らかにし、Translational Psychiatry 誌に報告した。本研究は、22q11 欠損症候群の示す精神疾患症状が Comt の活性調節もしくは、SL651498 等の GABA A 受容体  $\alpha 2/3$  agonist によって緩和できる可能性を示唆している。

### 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<sup>1</sup>、紀本創兵<sup>1</sup>、岸本年史<sup>1</sup> (<sup>1</sup>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。本研究の結果を元にヒトでの対応遺伝子の同定、ヒトでの統合失調症の病態とニコチン消費状況と候補遺伝子の関係を明らかにしていくことを計画している。本研究は谷垣健二研究員が厚生労働省科学研究費補助金・精神障害者喫煙対策総合研究の一環として行なっている。また、この解析技術を用いて、神戸大学医学研究科膜動態講座と共同研究にて、自然発症てんかんモデルマウスの原因遺伝子の同定に寄与することができ、論文を PlosOne 誌に報告した。

#### 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。現在の所、8 施設と契約を結び病理診断・細胞診断の支援を行っている。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支援ネットワークを形成するよう計画した。ネットワーク作りのために、総務省や厚労省へ申請し、「全県型遠隔病理診断 ICT ネットワーク事業」の展開が可能となったため、平成 24 年度にはバーチャルマイクロスコープ購入参加 5 施設を募集し、術中迅速診断依頼を求める 2 施設、コンサルテーションの依頼を希望する 2 施設と教育・精度管理を担当する 1 施設に必要機器の配布を行うことに決めた。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の作成が出来上がり、もうすぐ実施運用される状態である。このネットワークを使い、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っていく。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、その精度管理にも使用する。次年度末までには通常の病理診断にも応用し、更に検査所の参加を得て、病理医も病理検査技師もない病院や診療所の病理診断返却の迅速化を図る予定である。そのため、次年度の事業への参加・機器配布希望施設を募集した。

教育材料作成に関しては、すでにホームページに掲載している。また、支援部門内に

機器類を整備し、標本作製技術の講義と実習を行った。今年度には6月1日から10月31日までの5か月間、一名が応募し「病理技師養成（組織・細胞診）コース」を無事終了した。一昨年度、昨年度と同様、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てきた。特に、病理技術向上講座は高い人気を誇り、定員オーバーとなったが、引き続き来年度行うことになっている。

## 研究所業績 2012

### 画像研究部門

<英文論文>

1. Kusakabe K, Yokoyama K, Ito K, Shibuya H, Kinuya S, Ito M, Higashi T, Togawa T, Koizumi K, Yoshimura M, Uchiyama M, Okamoto T, Kanaya S, Kanaya K, Yoneyama T, Ikebuchi H, Yanagida S, Shibata K, Segawa K, Yamamoto A Thyroid remnant ablation using 1,110 MBq of I-131 after total thyroidectomy: regulatory considerations on release of patients after unsealed radioiodine therapy. *Ann Nucl Med*. 2012;26(4):370-8. [Epub 2012 Mar 27.]
2. Kumada T, Nishii R, Higashi T, Miyajima T, Saito K, Hiejima I, Nozaki F, Hayashi A, Fujii T. Passive toothbrushing-induced seizures: Report of a severely disabled girl. *Brain Dev*. 2013 Jan;35(1):91-4.
3. Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2515-26. doi: 10.1093/brain/aws131. Epub 2012 May 24.
4. Nakatani K, Nakamoto Y, Watanabe K, Saga T, Higashi T, Togashi K. Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2012 Jul;37(7):656-62. doi:10.1097/RLU.0b013e318238f72b.
5. Kobayashi M, Hashimoto F, Ohe K, Nadamura T, Nishi K, Shikano N, Nishii R, Higashi T, Okazawa H, Kawai K. Transport mechanism of (11)C-labeled L- and D-methionine in human-derived tumor cells. *Nucl Med Biol*. 2012 Nov;39(8):1213-8. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.06.006. Epub 2012 Jul 12.
6. Yeh HH, Tian M, Hinz R, Young D, Shavrin A, Mukhopadhyay U, Flores LG, Balatoni J, Soghomonyan S, Jeong HJ, Pal A, Uthamanthil R, Jackson JN, Nishii R, Mizuma H, Onoe H, Kagawa S, Higashi T, Fukumitsu N, Alauddin M, Tong W, Herholz K, Gelovani JG. Imaging epigenetic regulation by histone deacetylases in the brain using PET/MRI with (18)F-FAHA. *Neuroimage*. 2013 Jan 1;64:630-9.
7. Yamamoto S, Higashi T, Senda M. A GSO tweezers-type coincidence detector for tumor detection. *Radiol Phys Technol*. 2013 Jan 3. [Epub ahead of print]
8. Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M. Chronic Hemodynamic Compromise and Cerebral Ischemic Events in Asymptomatic or Remote Symptomatic Large-Artery Intracranial Occlusive Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]

<英文著書>

1. Seigo Kinuya, Naoyuki Shigematsu, Yasushi Noguchi, and Tatsuya Higashi. Radiation Therapy (p231-p268) : Treatment of Thyroid Tumor : Japanese Clinical Guidelines. Edited by Takami-H, Ito-Y, Noguchi-H, Yoshida-A, and Okamoto-T. Published by Springer. ISBN 978-4-431-54048-9. Nov.,2012.

<和文論文>

1. 熊田知浩、西井龍一、東 達也、宮嶋智子、小田望、下村英毅、齋藤景子、藤井達哉。Flumazenil-PET 所見の変化から見たケトン食の抗けいれん作用についての考察。脳と発達 2012;44:50-54.
2. 波多野悦朗、瀬尾 智、竹本研史、北村好史、待本貴文、石井隆道、田浦康二郎、東 達也、中本裕士、上本伸二。肝内胆管癌における PET/CT の意義。日本消化器病学会会誌 2012; 109: 1878-1884.
3. 東 達也 分化癌術後アイソトープ治療の予後と予後因子について。日本内分泌・甲状腺学会会誌 第 29 卷 (2012; 29: 275-277.)
4. 御前隆、石津浩一、石守崇好、工藤 崇、中本裕士、東 達也、細野 眞。Gamut of FDG-PET. 核医学第 49 卷(4):357-389, 2012.
5. 東 達也 甲状腺分化癌アイソトープ治療後の予後因子について。日本内分泌・甲状腺学会会誌 第 30 卷 (2013; 30: 23-25.)

<和文著書>

1. 山内 浩 脳血管障害 健康長寿学大辞典 西村書店、p 310-318、2012
2. 東 達也「消化管疾患の検査法：PET」「生涯教育シリーズ「消化器疾患診療のすべて」」日本医師会雑誌 第 141 巻、特別号(2) P102-103, 2012

<学会発表>

(国際学会)

1. Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Hiroshi Yamauchi, Satoshi Ishitoya, Hiroshi Ushida, Yuichi Uemura, Hiroyuki Oonishi, Keiichi Kawai, Masato Kobayashi. Assessment of efficacy of [<sup>11</sup>C]-MeAIB PET/CT as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [<sup>18</sup>F]-FDG and MRI in the patients with prostate cancer. 59th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Miami,

Florida, USA, June 9th, 2012.

2. Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Hiroyo Araki, Hiroyuki Okudaira, Tomoya Uehara, Masato Kobayashi, Mitsuyoshi Yoshimoto, Yasushi Arano, Keiichi Kawai. Radiosynthesis of [18F]Fluoroacetate: Comparison between on-column hydrolysis method and two-pot distillation procedure using a cassette-type multipurpose automatic synthesizer module. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Congress 2012, 2012.10.27-31 Milano Italy.

(国内学会)

1. 山内 浩 他, 症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞症患者における両側性無症候性基底核ラクナ梗塞と脳卒中再発の関連 第 37 回日本脳卒中学会総会、2012 年 4 月 27 日、博多
2. 山内 浩 他, 症候性脳主幹動脈閉塞症における貧困灌流と脳卒中再発の関連第 52 回日本神経学会総会、2012 年 5 月 24 日、東京
3. 山内 浩、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 PET は進歩した近年の内科治療下でも症候性脳主幹動脈閉塞症における脳梗塞再発を予測できるか? 第 52 回日本核医学会学術総会、平成 24 年 10 月 12 日、札幌
4. 山内 浩 他, 無症候性頭蓋内主幹動脈閉塞性疾患における脳循環障害と脳虚血イベント第 24 回日本脳循環代謝学会総会 2012 年 11 月 9 日、広島
5. 山内 浩 他, 症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者では経過観察中血圧と脳卒中再発の関係は灌流圧低下の有無により異なる第 38 回日本脳卒中学会総会 2013 年 3 月 21 日、東京
6. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB を用いた胸部腫瘍 PET 診断の経験 第 45 回日本核医学会近畿地方会、2012 年 07 月 28 日 メルパルク京都、京都
7. 東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 大腸癌術後経過観察中に脳圧亢進を来した一例 第 117 回核医学症例検討会、2012 年 08 月 04 日 ホテルホップインアミダ、尼崎、兵庫
8. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内 浩 アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB を用いた胸部腫瘍 PET 診断 第 52 回日本核医学会 学術総会、2012 年 10 月 11 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道
9. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内 浩、石戸谷哲、植村祐一、牛田 博、大西裕之 アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による前立腺癌 PET 診断—FDG, MRI との比較検討— 第 52 回日本核医学会 学術総会、2012 年 10 月 11 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道



10. 東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内 浩、森 正和 大血管壁に FDG 集積を認めた一症例 第 118 回核医学症例検討会、2013 年 02 月 09 日 ホテルホップインアミング、尼崎、兵庫
11. 加川信也、矢倉栄幸、西井龍一、東 達也、山内 浩、水川陽介、竹本研史、波多野悦郎、高橋和弘、水間 広、尾上浩隆、長町茂樹、川井恵一、田村正三 臨床使用に向けた[18F]Fluoroacetate ([18F]FACE) 製造法の検討 第七回日本分子イメージング学会、平成 24 年 5 月 24-25 日、浜松
12. 水間 広、西井龍一、加川信也、立花晃子、大野正裕、平尾有日子、高橋和弘、東 達也、Juri G Gelovani、尾上浩隆 脳梗塞モデルラットにおける脳内ヒストン脱アセチル化酵素活性 第七回日本分子イメージング学会、平成 24 年 5 月 24-25 日、浜松
13. 加川信也、西井龍一、東 達也、岸辺喜彦、高橋昌章、高橋和弘、水間 広、尾上浩隆、竹本研史、川井恵一、山内 浩 [18F]Fluoroacetate の合成法の開発：オンカラム加水分解法と two-pot 蒸留法の比較 第 52 回日本核医学会学術総会、平成 24 年 10 月 11-13 日、札幌

<講演等>

(国内講演等)

1. 東 達也 「臨床(2) 甲状腺癌内用療法総論」 第 12 回日本核医学会 春季大会「I-131 (1,110MBq)による残存甲状腺破壊(アブレーション)の外来治療における適正使用に関する講習会」(教育講演)、2012 年 4 月 26 日 タワーホール船堀、東京
2. 東 達也 「<sup>131</sup>I 放射性ヨード内用療法と外来アブレーションの臨床的意義」 第 24 回日本内分泌外科学会総会(シンポジスト)、2012 年 6 月 8 日 名古屋国際会議場、愛知
3. 東 達也 「腫瘍 PET と核医学治療 -overview-」 群馬大学放射線診断核医学講座 第 257 回 Open Film Conference(特別講演)、2012 年 7 月 26 日 群馬大学医学部臨床中講堂、前橋、群馬
4. 東 達也 「放射線内用療法」 滋賀県立成人病センター 第 31 回がん診療セミナー 県民公開講座(講演)、2012 年 9 月 8 日 滋賀県立成人病センター研究所講堂、守山、滋賀
5. 東 達也 「がん診療における PET の現状と将来展望」 滋賀県立成人病センター 第 3 回がん診療グランドセミナー (教育講演)、2012 年 9 月 29 日 滋賀県立成人病センター研究所講堂、守山、滋賀
6. 東 達也 「核医学治療の基礎と現状 I-131」 第 48 回日本医学放射線学会秋季臨床大会(教育講演)、2012 年 9 月 29 日 長崎新聞文化ホール、長崎市、長崎
7. 東 達也 「甲状腺分化癌アイソトープ治療後の予後因子について」 第 45 回日本甲状腺外科学会総会(シンポジスト)、2012 年 10 月 5 日 はまぎんホール、横浜、神奈川県

8. 東 達也 「内用療法の基礎と実際 I-131 治療を中心に」 第 52 回日本核医学会 学術総会(教育講演)、2012 年 10 月 12 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道
9. 東 達也 「RI 治療 我が国の現状と展望」 放医研理事長裁量経費創成型研究会主催講演会(特別講演)、2012 年 11 月 16 日 放射性医学研究所、千葉県
10. 東 達也 「核医学診断・治療の臨床 現状と展望」 神戸薬科大学特別研究セミナー(教育講演)、2013 年 3 月 7 日 神戸薬科大学、神戸市、兵庫県
11. 加川信也 PET 薬剤合成の勘所：[18F]フルオロ酢酸 PET 化学ワークショップ 2013、平成 24 年 5 月 8-10 日、由布院

## 遺伝子研究部門

### <英文論文>

1. Irino T, Uemura M, Yamane H, Umemura S, Utsumi T, Kakazu N, Shirakawa T, Ito M, Suzuki T, Kinoshita K. JAK2 V617F-dependent upregulation of PU.1 expression in the peripheral blood of myeloproliferative neoplasm patients. PLoS One 6: e22148, 2011.
2. Takai A, Marusawa H, Minaki Y, Watanabe T, Nakase H, Kinoshita K, Tsujimoto G, Chiba T. Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer development despite persistent colonic inflammation. Oncogene 31: 1733-1742, 2012.

### <和文論文>

1. 喜寿村次郎、植村宗弘、木下和生 肺の再生と発癌-ゲノム編集酵素 AID による肺癌仮説- Lung Perspectives 20: 311-317 (2012)

### <学会発表>

(国内学会)

1. 喜寿村次郎、植村宗弘、今村直人、石川将史、菊地柳太郎、小林正嗣、園部 誠、日合弘、伊達洋至、木下和生 核酸編集酵素 AID による慢性肺障害後の肺組織再生と肺発癌 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 20 日 札幌
2. 喜寿村次郎、植村宗弘、日合 弘、木下和生 Chronic lung injury by constitutive expression of AID leads to focal alveolar regeneration and cancer. 平成 24 年度文部科学省平成 24 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ「個体レベルのがん研究による相乗効果」 2013 年 2 月 7 日 大津

3. 野中太一郎, 植村宗弘, 日合 弘, 木下和生 Activation-induced cytidine deaminase promotes oncogenesis of ultraviolet light-independent squamous cell carcinoma of the skin. 平成 24 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ「個体レベルのがん研究による相乗効果」2013 年 2 月 7 日 大津
4. 梅村茂人、内海貴彦、鈴木孝世、植村宗弘、木下和生 当院における骨髄増殖性腫瘍での *JAK2V617F* 変異検査の取り組み 第 13 回日本検査血液学会 2012 年 7 月 28 日 大阪

(教育活動)

1. 木下和生 がんの分子標的治療と遺伝子検査 滋賀県臨床検査技師会血液形態部門・細胞検査・病理検査部門合同研修会 2012 年 9 月 27 日 草津
2. 木下和生 がんの進化 (大学講義) 金沢大学医学部 2012 年 11 月 22 日 金沢
3. 木下和生 遺伝子からみた病気の予防 滋賀県立成人病センター疾病・介護予防シンポジウム 2013 年 3 月 7 日 研究所講堂

## 神経病態研究部門

< 英文論文 >

1. Notch signaling regulates nucleocytoplasmic Olig2 translocation in reactive astrocytes differentiation after ischemic stroke. Marumo T, Takagi Y, Muraki K, Hashimoto N, Miyamoto S, Tanigaki K. *Neurosci Res.* 2013 Mar;75(3):204-9. doi: 10.1016/j.neures.2013.01.006. Epub 2013 Feb 7.
2. Kif14 mutation causes severe brain malformation and hypomyelination. Fujikura K, Setsu T, Tanigaki K, Abe T, Kiyonari H, Terashima T, Sakisaka T. *PLoS One.* 2013;8(1):e53490. doi: 10.1371/journal.pone.0053490. Epub 2013 Jan 4.
3. Selective overexpression of Comt in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome. Kimoto S, Muraki K, Toritsuka M, Mugikura S, Kajiwara K, Kishimoto T, Illingworth E, Tanigaki K. *Transl Psychiatry.* 2012 Aug 7;2:e146. doi: 10.1038/tp.2012.70.
4. Alterations of social interaction through genetic and environmental manipulation of the 22q11.2 gene *Sept5* in the mouse brain. Harper KM, Hiramoto T, Tanigaki K, Kang G, Suzuki G, Trimble W, Hiroi N. *Hum Mol Genet.* 2012 Aug 1;21(15):3489-99. doi: 10.1093/hmg/dds180. Epub 2012 May 15.

5. Localization of septin proteins in the mouse cochlea. Yoshida A, Yamamoto N, Kinoshita M, Hiroi N, Hiramoto T, Kang G, Trimble WS, Tanigaki K, Nakagawa T, Ito J. Hear Res. 2012 Jul;289(1-2):40-51. doi: 10.1016/j.heares.2012.04.015. Epub 2012 Apr 30.

<学会発表>

(国際学会)

1. T. HIRAMOTO, K. M. HARPER, M. BECKERT, K. TANIGAKI, G. KANG, G. SUZUKI, B. MORROW, W. TRIMBLE, I. MANSUY, J. L. PENA, N. HIROI Tbx1 and Sept5 contribute to behavioral phenotypes of 22q11.2-associated schizophrenia and ASD in mouse models. Neuroscience 2012, NewOrleans, USA, Oct 14th, 2012
2. N. HIROI, G. KANG, K. TANIGAKI, G. DURAN-TORRES, P. MÄNNISTÖ, T. HIRAMOTO COMT in the medial prefrontal cortex is a determinant of the developmental maturation of working memory capacity in mice. Neuroscience 2012, NewOrleans, USA, Oct 14th, 2012

(国内学会)

1. 吉村弥生、村木一枝、深見忠輝、野崎和彦、谷垣健二 Glioblastoma における Notch/RBP-J signaling pathway の機能 第 72 回 日本脳神経外科学会総会、2012 年 10 月 17 日、横浜
2. 谷垣健二 RBP-J conditional knockout マウスの行動学的解析 第 35 回日本分子生物学会神経科学会大会 2012 年 12 月 13 日、福岡

<講演等>

(国内講演等)

1. 谷垣健二 Rescue of behavioral abnormalities of 22q11.2 deletion syndrome model mice by prefrontal cortex-specific COMT overexpression. (学術講演会) 京都大学精神科 2012 年 8 月 9 日
2. 谷垣健二 22q11 欠損症候群と統合失調症 (学術講演会) 東海大学医学部 2012 年 11 月 9 日

(教育活動)

1. 谷垣健二 統合失調症の遺伝学 (大学院生講義) 神戸大学医学部 2012 年 10 月 28 日

## 病理診断教育支援部門

### <和文論文>

1. 真鍋俊明 Mark Colby、新田和子：アメリカでの病理開業の現状 病理と臨床 2012; 30(7): 799-804
2. 真鍋俊明、笹田昌孝：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 KICC Spring issue 10 (近畿情報通信協議会) 2013年3月 pp. 11 - 20
3. 真鍋俊明：CAP 査察官への道《その2》査察官認定試験 臨床検査室グローバルニュース 2013; 5(1): 4-7
4. 真鍋俊明：CAP 査察官への道《その3》査察への参加 臨床検査室グローバルニュース 2013; 5(2): 4-7
5. 真鍋俊明：病理学標本の作製と判読時のポイント (監修) 第62回日本医学検査学会記念誌編集委員会：検査診断学への展望 - 臨床検査指針：測定とデータ判読のポイント - 2013 南江堂 pp.307-313

### <国内講演等>

1. 黒住眞史 「広域連携遠隔病理診断ネットワークの現状- (1) 滋賀県の現状と今後」第2回地域 ICT 利活用連携シンポジウム 2012年10月20日 近江八幡
2. 伊東良太 「遠隔病理とは」 がん診療セミナー 2012年12月5日 滋賀県立成人病センター研究所講堂
3. 真鍋俊明 「滋賀県における病理 ICT 化モデル事業の紹介」テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会 2012年12月14、15日 沖縄
4. 真鍋俊明 「保険診療としての遠隔術中迅速病理診断精度管理」テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会 2012年12月14、15日 沖縄
5. 真鍋俊明 「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」 近畿総合通信局「ICT利活用普及促進セミナー」 2013年2月7日 神戸
6. 真鍋俊明 「滋賀県病理診断ネットワークの紹介」 クラーロ社社内勉強会 2013年2月26日 弘前

### <遠隔病理診断ネットワーク事業行事>

1. 5月10、11日 遠隔病理診断ネットワーク事業参加施設のためのバーチャルマイクロコピーの展示説明会

2. 5月18日 平成24年度滋賀県 ICT 地域協議会
3. 7月7日 滋賀県病理 ICT 広域連携協議会
4. 10月20日 地域 ICT 利活用連携シンポジウム
5. 11月14、28日、12月12、26日「遠隔病理診断ネットワークシステム」についての解説、質問に対する回答を放送。守山市有線放送
6. 1月16日 滋賀県 ICT 地域協議会作業部会
7. 1月29日 滋賀県 ICT 地域協議会

## 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
2012.7.25	中谷仁 (滋賀医大)	染色体異常を持つ自閉症モデルマウスの解析
2012.11.6	生沼 泉 (京都大)	セマフォリンによるナビゲーションシステ

### 所内セミナー

年月日	発表者	タイトル
2012.5.14	東 達也	甲状腺分化癌・術後再発癌に対するアイソトープ治療の予後と予後因子について
2012.5.28	加川信也	トランスポーターによる薬物の肝取り込み及び胆汁排泄過程の PET 解析を目的としたスタチン誘導体放射性プローブの開発
2012.6.25	谷垣健二	22q11 欠損モデルマウスにおける統合失調症様行動異常の解析
2012.7.30	山内浩	無症候性頭蓋内脳主幹動脈閉塞性疾患患者における、貧困灌流と脳虚血イベント
2012.9.10	木下和生	核酸編集酵素 AID による慢性肺障害後の肺組織再生と肺発がん
2012.11.12	東 達也	酢酸系新規PET薬剤：[18F]標識フルオロ酢酸（[18F]Fluoroacetate: FACE）を用いた腫瘍・脳神経疾患診断を目的とするPETの臨床応用
2012.11.26	加川信也	アルツハイマー病の診断を目的とした新規 PET 用薬剤の開発：臨床応用に向けた[18F]FPYBF-2 の合成
2012.12.3	谷垣健二	22q11 欠損症候群モデルマウスにおける統合失調症様行動異常の原因遺伝子の探索：神経発生的アプローチ
2012.12.17	村木一枝	自動切片作成装置を用いた脳連続切片作成の検討
2013.1.7	真鍋俊明	胎生期、過形成および腫瘍における血管形成の過程と内皮細胞の形態変化

2013.2.4	木下和生	核酸編集酵素 AID による慢性肺障害後の肺組織再生と肺発がん
2013.2.18	山内 浩	脳主幹動脈閉塞性疾患患者における，血圧、脳循環障害と脳卒中リスクの関係
2013.3.4	高橋昌章	医療被爆相談について
2013.3.6	植村宗弘	人工DNA切断酵素TALENを使った遺伝子改変について
2013.3.25	岸辺喜彦	PET/CT装置における金属アーチファクト低減機能の評価

#### びわ湖細胞病理テュートリアル

年月日	発表者	タイトル
2012.10.13	Rana S Hoda Richard M DeMay Syed A Hoda 山城勝重	Urinary cytology Role of FNA in diagnosing lymphoid lesions Cytology of uterine cervix Breast pathology up to date Zavic system の紹介
2012.10.14	Richard M DeMay 南口早智子 山城勝重	Cytopathology of uterine cervix (2): glandular lesion 症例検討 症例検討

#### 病理診断支援セミナー

年月日	内容
2012.4.7	阪奈滋皮膚病理勉強会
2012.6.16	阪奈滋皮膚病理勉強会
2012.6.30	京滋臨床病理集談会
2012.8.18	阪奈滋皮膚病理勉強会
2012.9.29	京滋臨床病理集談会



2012.11.3-4	病理技術向上講座 － 病理検体の切り出し業務 (於：川崎医科大学 現代医学教育博物館講堂)
2012.11.17	阪奈滋皮膚病理勉強会
2013.1.19	阪奈滋皮膚病理勉強会
2013.1.26	京滋臨床病理集談会
2013.3.16	阪奈滋皮膚病理勉強会
2012.6.1-10.31 (毎週月曜)	「病理技師養成（組織・細胞診）コース」（参加者1名）
2013.2.23	ベセスダシステム婦人科細胞診研修会（於：滋賀医大附属病院 検査部カンファレンス室）

平成 24 年度 公的資金等による研究事業一覧

資金名	研究課題名	研究者	金額 (千円)	備考
厚生労働科学研究費 補助金（障害者対策 総合研究事業）	精神障害者に対する包括的禁煙対策 の確立	谷垣健二 (分担研究者)	700	
科学研究費助成事業 (基盤研究 (B))	遺伝子改変酵素 A I D 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 (基盤研究 (B))	新規アミノ酸ポジットロン製剤を用い たテーラーメイド癌分子標的診断法 の開発	東 達也 (研究代表者)	4,550	
科学研究費助成事業 (基盤研究 (B))	HDAC 分子標的エピジェネティク s P E T 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)	260 390	
科学研究費助成事業 (基盤研究 (C))	脳梗塞患者における経神経性神経細 胞変性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)	910	
科学研究費助成事業 (若手研究 (B))	Notch シグナルによるドパミンシステ ム制御に関与する神経回路の解明	谷垣健二 (研究代表者)	1,560	
科学研究費助成事業 (若手研究 (B))	アミノ酸輸送システム A に着目した 18F 標識癌分子標的薬剤の開発	加川信也 (研究代表者)	1,560	
科学研究費助成事業 (挑戦的萌芽研究)	Notch シグナルの共役因子 Mastermind の統合失調症への関与	谷垣健二 (分担研究者)	1,105	
酵素研究助成金	統合失調症における cetechol-0-methytransferase (COMT) 活性の役割の解析	谷垣健二 (研究代表者)	1,000	