

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報 (2010 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
東 達也、西井龍一、波多野悦朗、竹本 研史
- 1.2. 小児非ホジキンリンパ腫における FDG-PET/CT 検査の有用性に関する研究
東 達也、西井龍一、鶴澤正仁
- 1.3. 放射性ヨード内用療法を用いた甲状腺癌治療等、RI 治療に関する研究
東 達也、西井龍一、板坂 聡
- 1.4. 新規アミノ酸分子イメージング [^{11}C]MeAIB-PET の臨床応用
東 達也、西井龍一、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦
- 1.5. 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
西井龍一、加川信也、東 達也、水間 広、高橋和弘、尾上浩隆、Juri G. Gelovani
- 1.6. 小児てんかん脳 PET 臨床研究
西井龍一、東 達也、高橋昌章、岩崎甚衛、岸辺喜彦、加川信也、熊田知浩、藤井達哉、宮嶋智子、木村暢佑
- 1.7. 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 フルオロ口酢酸の開発
西井龍一、加川信也、東 達也、Juri G. Gelovani
- 1.8. PET 用診断薬剤の合成と開発
加川信也、西井龍一、東 達也、川井恵一、木村寛之、小野正博、河島秀和、上田真史、佐治英郎、水間 広、高橋和弘、尾上浩隆、Juri G. Gelovani
- 1.8-1. アミノ酸輸送系システム A とシステム L の比較 - ヒト腫瘍細胞における [^{14}C]MeAIB と [^3H]MET の集積機序 -
- 1.8-2. アミノ酸輸送システム A を標的とした [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB 合成の

基礎的検討

1.8-3. HDAC activity イメージング PET 薬剤 [¹⁸F]FAHA 合成の基礎検討

1.9. 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、西井龍一、加川信也、東 達也

2. 癌研究部門

2.1. 肝癌抵抗性遺伝子のポジショナルクローニング

逢坂光彦、田沼順一、木下和生、谷垣健二、日合 弘

3. 遺伝子研究部門

3.1. AID による発がん機構

木下和生、野中太一郎、植村宗弘

3.2. 染色体転座の分子機構

木下和生、植村宗弘

3.3. 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、鈴木孝世、内海貴彦、入野保

3.4. 大腸直腸癌における KRAS 変異のレーザーマイクロダイセクションによる検出

木下和生、植村宗弘、松尾隆志、財間正純、武内英二、寺島剛

3.5. 遺伝的白内障の研究

日合 弘、清川悦子、松田道行、森 政之、松島芳文、木下和生

4. 神経病態研究部門

4.1. 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、村木一枝、高木康志、丸茂岳、齊木雅章、佐藤岳史、山田茂樹、野崎和彦

4.2. 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、紀本創兵、岸本年史

22q11.2 欠損症候群と統合失調症の関与の研究統合失調症様行

4.3. 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、紀本創兵、岸本年史

5. 病理診断・教育支援部門の活動

研究所業績 (2010)

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、癌、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 月から私が第四代所長を務めることになりました。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。研究員は 6 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。

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 1 基のポジトロン CT (PET)PET/CT と 1 基の 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、地域癌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。また、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おります。癌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癌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。病院との共同研究にも積極的に取り組んでおります。病理診断・教育支援部門では、この一年間、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行えるように整備してきました。現在やっと、病理診断・細胞診断支援が行える制度ができた所です。教育材料はもうすぐホームページに掲載できるまでになっていますし、標本作製技術の教育もできる体制も作られました。総務省や厚生労働省、滋賀県の補助や支援を受け、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のネットワーク形成ももうすぐ開設される状態になっています。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発表、国内外での専門学会での発表は順調な発展を示しておりますが、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。研究所では毎年テーマを選んで公開講座、シン

ポジウム、セミナーなどを開催するとともに、2年おきに外部専門家による外部評価を受け
ており、よりよい施設となるよう努力しておりますし、直接臨床医療にも貢献出来る組織
作りも行ってきました。当研究所が県民、県内の大学、研究機関に開かれた存在として、
高度の研究を通じて県民の皆様の健康に貢献していくことを願っております。

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（2010）

所長（非常勤）	真鍋俊明	（平成 22 年 4 月着任）
顧問（非常勤）	日合 弘	（平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月）
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	逢坂光彦	（癌研究部門）
専門研究員	西井龍一	（画像研究部門：平成 23 年 3 月離任）
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）
主査（技師）	植村宗弘	（担当：癌、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）
主任技師	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）
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現在では定着した診断法の一部になっている。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。この検査は平成 14 年より一部の腫瘍で保険適用となり、当研究所では開設当初より FDG を積極的に臨床利用し、病期診断・再発の発見に積極的に利用してきた。平成 22 年 4 月からは保険適応疾患が拡大され、早期胃癌をのぞく全悪性腫瘍が対象疾患となった。また、当研究所にも PET と CT の融合機である PET-CT が平成 22 年 5 月から導入され、これまでの PET 単独機よりもさらに精密な診断が可能になる。FDG-PET 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も臨床研究として発展していくものと期待される。

また、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ため、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いれている。その一つであるアミノ酸 PET 製剤メチルエーアイビー (MeAIB) は、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、核医学分野における世界最高峰の学会である米国核医学会年次総会で、臨床腫瘍研究部門最優秀論文賞を受賞するなど、優れた成果を挙げている。ポスト FDG の腫瘍 PET 診断として、保険適応も目指して活動する予定である。また、さらに複数の PET 製剤の新規開発を予定しており、今後ますますの発展が期待される。

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、京滋地区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、外来治療が可能となった。地域医療への貢献は大きいものと考えている。

また、脳血管障害などの脳神経系疾患に対しては、脳 PET や脳血流 SPECT を継続して行っており、臨床検査として、また臨床研究としてもますますの発展が期待される。

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、波多野悦朗¹、竹本 研史¹（¹京大・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。

これらを発展させ、今回我々はさらに肝細胞癌切除症例 63 例において、FDG 集積と組織上のグルコーストランスポーター発現、腫瘍増殖因子発現 (Ki-67)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor)、腫瘍血管新生 (microvessel density) との関連等を検討した。その結果、術前 FDG-PET にて腫瘍血管増殖の予測は困難だが、予後の推定は FDG を用いた糖代謝測定により可能となることが示唆された。また、最近臨床でもよく用いられる血管新生阻害剤で結果的に起こる腫瘍内虚血が FDG-PET により判定できる可能性があり、FDG-PET によって血管新生阻害剤の治療効果判定が臨床的に可能となることが示唆された。

またさらに、主たる研究者は、日本核医学会 PET 核医学委員会 FDG-PET ワーキンググループ委員として積極的に活動しており、FDG-PET 検査の肝胆膵領域における保険適応の拡大も目指した学会活動を行っていた。その結果、平成 22 年 4 月 1 日より日本での腫瘍 FDG-PET の保険適応疾患が拡大され、肝胆膵領域も含むすべての悪性腫瘍（早期がんを除く）に適応拡大された。

1.2. 小児非ホジキンリンパ腫における FDG-PET/CT 検査の有用性に関する研究

東 達也、西井龍一、鶴澤正仁¹（¹愛知医大、小児科）

現在進行中の厚生労働省がん臨床研究事業の「小児造血器腫瘍に対する標準治療と診断確立のための研究」(研究代表者・堀部敬三)に基づく、小児 NHL 臨床試験登録例を対象に前方視的に FDG-PET/CT 画像の中央レビュー 研究を計画・実施した。現行の CT・MRI 検査との感度および特異性を比較検討することで、小児リンパ腫の治療後状態の把握における FDG-PET/CT 検査の有用性を明らかにし、今後の小児 NHL 治療プロトコール作成における FDG-PET/CT 検査の重要性を検討した。

が、小児 NHL 臨床試験登録例は順調に増えたのにもかかわらず、残念ながら画像の中央レビューのシステム化に際し、問題点があり、十分な症例数が集まらず、計画は見直しとなった。当研究所では本年度で計画終了となった。

1.3. 放射性ヨード内用療法を用いた甲状腺癌治療等、RI 治療に関する研究

東 達也、西井龍一、板坂 聡¹（¹京大・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転移性甲状腺癌に対して行われ、50年以上の歴史を持つが、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の有効性を後顧的に再検討中である。

今回我々は京都大学病院における過去20年間の甲状腺癌に対するヨード治療症例のべ1,133例の治療記録を再検討し、臨床的な因子・予後等を後顧的に解析中である。多変量解析の結果、予後規定因子として、初回ヨード治療時のシンチグラフィの集積度、転移の状況、平常時血清サイログロブリン値、甲状腺刺激ホルモン上昇時の血清サイログロブリン値、治療後の血清サイログロブリン値、さらに甲状腺全摘術から初回ヨード治療までの期間が有意な因子としてあがっている。医学論文として著名な核医学系医学雑誌である米国核医学学会誌に掲載が決まった（平成22年9月）。

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、外来治療が可能となった。

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、治療が可能となった。地域医療への貢献は大きいものと考えている。

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

東 達也、西井龍一、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦

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、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いれており、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 $\text{-[N-methyl-}^{11}\text{C]-methylaminoisobutyric acid (}^{11}\text{C]MeAIB)}$ を用いた [¹¹C]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 ¹¹C 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

量シミュレーション等を終え、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。これを受けて、 $[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ PET の健常ボランティアに対する検討を2008年末から開始し、10名の成人男女において安全性の確認を終え、撮影法の基礎を検討した。これに引き続き、2009年春より臨床応用を開始し、 $[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ の体内動態を評価し、アミノ酸輸送システム A の活性度を定量化し得る画像解析法の開発を行い、また、種々の腫瘍疾患患者への応用を開始した。

現在約160名の脳腫瘍、胸部腫瘍患者のデータ蓄積があり、論文は投稿中である。各種学会での発表を行っており、核医学分野における世界最高峰の学会である米国核医学会年次総会で、臨床腫瘍研究部門最優秀論文賞を受賞した。

1.5. 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 西井龍一、加川信也、東 達也、水間 広¹、高橋和弘¹、尾上浩隆¹、Juri G. Gelovani² (¹理研神戸・分イメ研、²UT MDACC)

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： ^{18}F -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、 ^{18}F -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。

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、 ^{18}F -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。

また動物実験では、 ^{18}F -FAHAは投与後速やかに体内HDACとの反応により ^{18}F -フルオロ酢酸(^{18}F -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。

各種学会での発表を行っており、核医学分野における世界最高峰の学会である米国核医学会年次総会で、脳神経研究部門優秀論文第2位賞を受賞した。

1.6. 小児てんかん脳 PET 臨床研究 西井龍一、東 達也、高橋昌章、岩崎甚衛、岸辺喜彦、加川信也、熊田知浩¹、藤井達哉¹、宮嶋智子¹、木村暢佑¹ (¹小児保健医療センター・小児科)

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。

1) 無呼吸発作は自律神経発作(複雑部分発作)に分類される稀なてんかん発作であるが、乳幼児期に好発し生命を脅かす発作である。我々は無呼吸発作の発作焦点の特徴について

FDG,FMZ-PET を用いて解析し、'central autonomic network'に含まれる前頭前野内側面、帯状回前部、島、扁桃体、視床下部の機能異常が発作に関連している可能性を指摘した。

2)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、学会報告も行った。今後さらに症例を集積する予定である。

1.7. 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 フルオロ酢酸の開発 西井龍一、加川信也、東 達也、Juri G. Gelovani¹ (¹UT MDACC)

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 検査法を開発する。標識体の合成実験、安全性に対するデータは取得済みであり、今後臨床応用に向けた薬剤の安定合成法の確立を行い、臨床応用実施を目指している。

1.8. PET 用診断薬剤の合成と開発

加川信也、西井龍一、東 達也、川井恵一¹、木村寛之²、小野正博²、河島秀和²、上田真史²、佐治英郎²、水間 広³、高橋和弘³、尾上浩隆³、Juri G. Gelovani⁴
(¹金沢大院・保健学科、²京大院・薬学研究科、³理研神戸・分イメ研、⁴UT MDACC)

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 0-15 Water 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来た。前述のように平成 21 年 3 月からはアミノ酸 PET 製剤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、MeAIB 以外に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平成 21 年度より開始し、その成果が期待されている。

1.8-1. アミノ酸輸送系システム A とシステム L の比較 - ヒト腫瘍細胞における [¹⁴C]MeAIB と [³H]MET の集積機序 -

アミノ酸の輸送は様々なタイプに分類されるが、腫瘍組織における放射性アミノ酸製剤の集積性をアミノ酸輸送の特異性による観点から詳細に検討した報告はない。アミノ酸輸送機序の違いを基礎的に検討するため、5種類のヒト腫瘍培養細胞を用いて $-[1-^{14}\text{C}]\text{-methylaminoisobutyric acid}$ ($[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$) と $[S\text{-methyl-}^3\text{H}]\text{-L-methionine}$ ($[^3\text{H}]\text{MET}$) による集積実験 (Na^+ 依存性及び輸送阻害実験) を行った。

腫瘍細胞間における $[^3\text{H}]\text{MET}$ 及び $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ の集積性では、 $[^3\text{H}]\text{MET}$ の細胞集積が高かった。 $[^3\text{H}]\text{MET}$ の主要な輸送経路はアミノ酸輸送系システム L であったが、一部の腫瘍細胞ではシステム L 以外の輸送経路としてシステム A やそれ以外の Na^+ 依存性の輸送系の関与が確認された。一方、 $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ の輸送は、大半が Na^+ 依存性の輸送系を介しており、その大部分がシステム A を介して行われていることが認められた。 $[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ や $[^{11}\text{C}]\text{MET}$ による PET イメージングにより、アミノ酸輸送の特異性を考慮した腫瘍治療薬や治療法の選択に応用できる可能性が示唆された。

1.8-2. アミノ酸輸送システム A を標的とした $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ 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、 $-methylamino\text{-isobutyric acid}$ (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 $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ 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 ^{11}C で標識した PET 診断薬 $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ の臨床応用に向けた合成を行った。前駆物質 $\alpha\text{-Aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride}$ を用いて $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ により $N\text{-メチル化}$ 反応を行った後、水酸化ナトリウムにて加水分解を行い ^{11}C 標識化合物を得た。得られた標識化合物を分離・精製し、 $[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ を合成時間： 32.7 ± 1.5 分、比放射能： 91.4 ± 10.9 GBq/ μmol 、収率約： $30.3 \pm 0.43\%$ 、放射化学的純度： 99% 以上で合成した。また、サイクロ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（2001年改定）を参考として、 $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ 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。

1.8-3. HDAC activity イメージング PET 薬剤 $[^{18}\text{F}]\text{FAHA}$ 合成の基礎的検討

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 ([^{18}F]FAHA) の合成を行った。前駆体である 6-(bromoacetamide)-1-hexanoicanilide を高収率で合成し、それを用いて ^{18}F 標識をおこなった。得られた標識化合物を分離・精製し、[^{18}F]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、[^{18}F]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 [^{18}F]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。

1.9. 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、西井龍一、加川信也、東 達也

虚血性脳血管障害患者において、大脳皮質神経細胞表面に存在する中枢性 benzodiazepine 受容体の画像化により、神経細胞障害の程度をヒト生体で評価できる可能性がある。PET と ^{11}C 標識のフルマゼニルを用いた神経細胞障害の病態研究を今年度も継続した。

今年度は、16 例の脳主幹動脈のアテローム血栓性狭窄あるいは閉塞症患者において、PET および ^{15}O 標識の一酸化炭素ガス、二酸化炭素ガス、および酸素ガスを用いて、脳血流量、脳血流量、酸素摂取率、および酸素代謝率を、 ^{11}C 標識のフルマゼニルを用いて中枢性 benzodiazepine 受容体密度を測定した。そのうち 7 例は経時的評価を行った例で、バイパス手術を施行した例では、手術前後に、施行しなかった例については経過をみて再評価した例であった。

データ解析に関しては、脳主幹動脈のアテローム硬化性脳主幹動脈狭窄あるいは閉塞症患者において、中枢性 benzodiazepine 受容体密度の低下と臨床症状との関連について検討した。その結果、中枢性 benzodiazepine 受容体密度の低下と高次脳機能障害の程度との間に関連がみられた。中枢性 benzodiazepine 受容体イメージングはアテローム硬化性脳主幹動脈狭窄あるいは閉塞症患者において、神経細胞障害による脳機能低下の病態把握に有用であると考えられた。研究結果は、欧文専門雑誌に掲載された。

さらに、無症候性の、アテローム脳主幹動脈狭窄あるいは閉塞症患者を対象とした、脳循環障害の程度と中枢性 benzodiazepine 受容体密度の低下との関連を検討した。無症候性患者でも脳循環障害の程度に応じて神経細胞障害が起こっていることが明らかになった。さらに、アンジオテンシン受容体拮抗薬が神経細胞障害を予防する可能性が示唆された。この研究も、欧文専門雑誌に掲載された。

2. 癌研究部門

癌は細胞の増殖を制御している遺伝子の異常により、無制御の細胞の増殖がおこる疾患である。このような遺伝子の異常がおこる分子機構は次第にあきらかになってきた。このような異常は単一の遺伝子にのみおこるものばかりではなく、複数の遺伝子に逐次的におこり腫瘍細胞の悪性度、多様性を増している。癌に罹りやすさについては宿主により大きな個体差がある。卑近な例をあげるとヘビースモーカーでも肺癌、口腔、食道がんなどになる人、全くならない人があることはよく観察されている。癌の感受性・抵抗性をきめている遺伝的な多型については、各種のヒトがんについても網羅的なゲノム解析により少しずつあきらかになりつつある。この機構の理解はパーソナライズした癌の一次予防には不可欠のものであり、21世紀の挑戦でもある。私たちは化学発癌剤による肝発癌に強力な遺伝的抵抗性をもつモデルラットについて遺伝子の同定にむけ解析を進めている。

2.1. 肝癌抵抗性遺伝子のポジショナルクローニング

逢坂光彦、田沼順一¹、木下和生、谷垣健二、日合 弘 (¹朝日大・歯、口腔病理)

DRH ラットはクローズドコロニー Donryu ラットの中で化学発がん剤による GST-P の誘導に対して強い抵抗性を示す個体間で兄妹交配を繰り返すことにより近交系化された系統である。この DRH ラットは化学発がん剤による肝発がんに対しても強い遺伝的抵抗性を示すことから、発がん抵抗性遺伝子を探索する上で最適なモデルである。本研究では、発がん抵抗性遺伝子の同定からヒトの発がんリスクの推測や、発がんを抑制したり発症を遅延させたりすることへの可能性を探ることを目的とする。

抵抗性遺伝子への足がかりとして、DRH と発がん感受性 F344 との F2 ラットに 3-Me-DAB を投与し、8週後に肝に誘導される GST-P foci の数、サイズなどを指標とした QTL 解析により、第1番と第4番染色体上に有意な連鎖ピークを発見し、それぞれ Drh1, Drh2 と命名した。F344 系の Drh1 セグメントを DRH 系の背景に導入したスピードコンジェニック系 DRH.F344-Drh1 (DFD) を作成し、3-Me-DAB の投与後の前がん病変パラメーターを定量的に解析した結果、GST-P foci と肝細胞アポトーシス率は Drh1 単独で決定されているが、他の多くの表現型は2つの抵抗性遺伝子が協同してはたらいっていることが明らかになった。肝マイトゲン硝酸鉛を投与し48時間後の肝細胞の一過性 DNA

合成を誘導すると、DRH では肝細胞の多数にアポトーシスが起こり、DNA 合成はほとんど見られなかったのに対し、DFD, F344 ではアポトーシスは少なく、DNA 合成が認められた。これは Drh1 またはその近傍の遺伝子によって決定される表現型と考えられる。

硝酸鉛に対する反応性の差異は短時間で判定できる有用な表現型である。そこで、DRH x (DRH x DFD1)F1 ラット 1057 頭について、硝酸鉛を投与 48 時間後の肝 DNA 合成を指標としてさらに詳細な Drh1 のマッピングを行った結果、マイクロサテライトマーカー D1Rat475 と D1Rat118 の間 (Oxsts3832 近傍) に LOD スコア 26 に達するピークが見られた。このピークの近傍に存在する既知遺伝子および EST の塩基配列の差異を DRH と F344 の間で検討したところ、薬剤代謝に関わるタンパクをコードする遺伝子 (未発表: 遺伝子名は仮に Rdrh1 とする) の重要ドメインにアミノ酸置換をきたす 1 塩基変異を認めた。検討した遺伝子の中では Rdrh1 以外に塩基配列の差異は認められなかった。Rdrh1 の肝臓における発現量は Real time RT-PCR 法を用いて確認したが、DRH, F344 間の有意差はみられなかった。硝酸鉛投与後の DRH と DFD 1 の肝臓での遺伝子発現については cDNA チップを用いて網羅的に検討した。いくつかの遺伝子は有意な発現量の差がみられたが、Rdrh1 を含め Drh1 セグメント内や近傍にある遺伝子には発現量の差は認められなかった。

Rdrh1 が DRH ラットの発がん抵抗責任遺伝子であることを確定するために以下の実験を実施、あるいは計画中である。

- Rdrh1 を 293 細胞に発現させ in vitro でポンプ機能を測定したところ、変異型 Rdrh1 は F344 より有意に高い GS-MF 排出能を示した。
- Rdrh1 の DRH、F344 アリルを導入した組み換え型アデノウイルスを F344 ラットに感染し transient に発現させ、硝酸鉛投与後、肝 DNA 合成を調べたところ、DRH-Drh1 ウイルスを接種したラットでは DNA 合成は著明に低下した。このことから、Rdrh1 が責任遺伝子であることが強く示唆された。
- Rdrh1 を組み込んだベクターを F344 ラットの受精卵に導入し、トランスジェニックラット (TG) を作成した。現在 2 つのファウンダーが得られており、ホモ系の TG を確立するべく育成中である。
- TG ラットが得られれば (1) 硝酸鉛投与に対する反応、(2) 肝発癌剤を投与し GST-P 病巣の形成、(3) 肝発がん抑制効果を in vivo で確認する。また理化学研究所と共同研究により Rdrh1 の生体内機能を PET で定量的画像解析を行う。

3. 遺伝子研究部門

3.1. AIDによる発がん機構

木下和生、野中太一郎¹、植村宗弘（¹京大・医・免疫ゲノム医学）

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： 平成21年度にマウス皮膚化学発がんモデルにおいて AID が関与する可能性が AID ノックアウトマウスを用いて示されたが、抗体の産生不全を介した間接的な影響を排除することができなかった。この可能性を排除するために抗体を全く産生できない muMT マウスの遺伝背景において AID の有無が発がんに影響する可能性を検討する実験を開始し、腫瘍の発生記録を開始した。AID トランスジェニックマウスにおける肺腫瘍モデルに関して、肺腫瘍の性質を決定するために遺伝子発現解析を開始している。そのために肺腫瘍組織を正常組織が混入すること無く分離する技術が必要であり、試行錯誤の結果、そのような実験がレーザーマイクロダイセクション顕微鏡と新規に開発した封入材を用いることにより実現できることが分かった。また、ウレタンによる肺腫瘍誘発マウスモデルにおいて AID が腫瘍の発症に影響するか検討したところ、影響がないことが分かった。AID による肺腫瘍の誘導に遺伝子修復酵素の一つであり、AID による遺伝子組換え反応に必須の UNG が必要かどうか、UNG ノックアウトマウスと AID トランスジェニックマウスを交配して解析したところ、UNG は必要でないことが分かった。このことから、AID による発がんには塩基置換が重要であり、遺伝子組換えはあまり重要でない可能性が示唆された。

3.2. 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： ヒト14番染色体の末端近傍の地点からさまざまな距離にある地点の間の組換え頻度を計測した結果、染色体の中央までは距離と組換え頻度が反比例していたが、中央を越えると遠距離にある方が組換えの頻度が逆に上昇する現象が観察された。

これは染色体の末端同士が近い位置関係にあることを示していると考えられた。異なる染色体の末端同士が近接しているかどうかを検討するために、レトロウイルスベクターを用いて様々な染色体の様々な位置にランダムに組換え部位を挿入し、組換え頻度を測定した。その結果、同一の染色体の場合と同様に、異なる染色体でも末端同士が近接していることを示唆する結果が得られた。今後、この現象をより多くの染色体部位において検証する。細胞核内における染色体の空間的配置は、染色体同士の相互作用に大きく関与し、染色体転座の頻度にも影響すると考えられるので、本研究は染色体転座による発がん機構の解明に貢献すると考えられる。

3.3. 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¹、鈴木孝世²、内海貴彦²、入野 保³
(¹臨床検査部、²血液・腫瘍内科、³小児保健医療センター検査科)

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: これまで 65 検体の検査を行った。末梢血から精製した RNA を用いて JAK2 関連遺伝子 84 種類の発現を解析した。その結果、JAK2 の変異保有症例で SPI1 遺伝子の発現が上昇していることを見いだした。血液腫瘍細胞株 K562 と HEL を用いて JAK2 変異と SPI1 遺伝子の上昇の間に因果関係があることを証明した。SPI1 は血液産生に重要な働きをする遺伝子で、血液腫瘍の原因になることも動物実験から示されていた。本研究により示された JAK2 遺伝子による SPI1 遺伝子の制御は JAK2 遺伝子の変異が腫瘍を作り出すメカニズムであると考えられた。

3.4 . 大腸直腸癌における KRAS 変異のレーザーマイクロダイセクションによる検出 木下和生、植村宗弘、松尾隆志¹、財間正純¹、武内英二²、寺島剛² (¹外科、²病理診断部)

研究目的: 大腸直腸癌症例の約 40% に認められる KRAS のコドン 12 および 13 の変異が存在すると抗腫瘍抗体医薬セツキシマブおよびパニツムマブの効果が期待できないことが明らかとなっている。したがって KRAS 変異の有無は治療法の選択に影響する重要な情報である。KRAS 変異は腫瘍にのみ存在する。腫瘍部のみから DNA を得る目的にはレーザーマイクロダイセクション法が優れている。また、生検検体等など微小な

病変も検査できる。しかし、対象領域が小さいので1カ所を調べただけでは腫瘍の全体を反映しない危険性がある。切片全体からDNAを回収する方法は正常組織の混入が避けられない反面、広い面積からの平均化された情報を得ることができる。レーザーマイクロダイセクション法と切片全体を用いる方法のどちらが優れているかは明らかでないので検討に値する。

最近の成果： 従来のレーザーマイクロダイセクションにおいてはカバーガラスを使用できないので、ヘマトキシリンエオジン染色後の組織観察が非常に困難で、腫瘍組織の同定も容易でなかった。そこで、まず、カバーガラスがなくても使用できる油性封入剤を開発し、これを用いてレーザーマイクロダイセクションが効率よく行えることを確認した。また、回収された組織から核酸（DNA および RNA）を精製し、遺伝子解析も可能であることを示した。この新規方法をもちいて、院内病理部で保存されている大腸直腸癌検体のKRAS 遺伝子変異解析を行い、レーザーマイクロダイセクションによる腫瘍部分の選択的解析法と外注検査で実施されているダイセクションによらない方法との間で変異の検出力に差があるかどうか検討した。本年度は9例の検体について解析を行った。その結果、5例に変異が認められ、4例には変異が認められなかった。外注検査との比較では8例が変異のパターンを含めて一致していたが、1例不一致を認めた。それはレーザーマイクロダイセクションでは変異が認められたものの、外注検査では変異無しとされた検体であった。この結果はレーザーマイクロダイセクションの方が変異検出力が高いことを示唆する結果であるが、さらに症例を重ねていく必要があると考えられた。

3.5. 遺伝的白内障の研究

日合 弘、清川悦子^{*1}、松田道行^{*1}、森 政之^{*2}、松島芳文^{*3}、木下和生

（^{*1}京大医・病態生物；^{*2}信州大医・加齢生物；^{*3}埼玉がんセンター研究所）

レンズが曇ることにより視力障害をおこす病気を一般に白内障という。レンズの透明性は何百という遺伝子とその産物が正常に機能してはじめて保持できるものである。後天的にレンズに傷がついたり、加齢性の変性が加わってもおこる。遺伝的白内障の研究はレンズの透明性にあずかっている遺伝子群の機能と病態を明らかにするものである。私たちはマウス、ラットの遺伝的異常による白内障モデルのいくつかについて原因遺伝子の探究を行っている。

松島が発見した Rupture of lens cataract (RLC) マウスについては、詳しい遺伝解析から、細胞内シグナル伝達因子である DOCK5 蛋白に9アミノ酸の欠損をみつけた。欠損のある蛋白は不安定となり、壊れやすくなるため、レンズ上皮細胞の高次構築維持が困難となり、レンズの発達のある段階でレンズそのものが破綻することを明らかにした。RLC は遺伝的に劣性であるが、Dock5 遺伝子のノックアウトマウス、(Cote ら)、

gene-driven 法による Dock5 破壊マウス(権藤、村田ら)ではカタラクトは発生せず、これらと RLC の F1 では発病することが分かった。このことは RLC の変異アレルはヌルアレルに対し何らかの優性機能をもっていることを示唆している。この観察の分子生物学的研究をひきついで行っている。Dock 遺伝子は哺乳類では 11 のファミリーメンバーが知られているが、京都工繊大山口らとの共同研究で、ショウジョウバエの Dock 相同遺伝子の一つを破壊すると rough eye という変異が得られた。ショウジョウバエにおいても眼発生に重要な役割を果たしていることがしめされた。

中野ら(1960)が発見した Nakano cataract mouse については長年の研究にも関わらず原因遺伝子は不明であったが、我々は詳細な遺伝解析の結果、原因遺伝子座とその修飾遺伝子座をマップし、信州大森の手により有力な候補遺伝子とその変異が同定され、分子機構の研究が進められている。

松島らは野生マウス近交系化の過程で、レンズの発生が胎生期初期にレンズ胞の段階で停止する無レンズ症(Aphakia)を発見した。責任遺伝子のマップ情報から Ptxr3 の変異がその原因であることを確認した。

4. 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。

4.1. 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²、村木一枝、高木康志¹、丸茂 岳¹、齊木雅章、佐藤岳史、山田茂樹、野崎和彦² (¹京大・医 脳外、²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。

現在までに、マイクロアレイによる発現遺伝子 profile の解析によってヒトのグリオブラストーマは予後の悪い mesenchymal type, proliferative type と予後の良い proneural type の少なくとも 3 種類に分類できることがわかっている。今回、我々は樹立した癌幹細胞に発現されている 108 個の遺伝子の発現量を real time PCR によって検討することによって、マイクロアレイを用いなくても癌幹細胞のサブタイプの検討が可能であることを確認した。現在までに、本研究によって mesenchymal type 1 つ、proneural type 2 つの癌幹細胞の樹立に成功している。今後、樹立されたヒトグリオブラストーマ癌幹細胞を用いて、Notch/RBP-J/Olig2 のグリオブラストーマのサブタイプごとの機能の解析を行なうことを計画している。

4.2. 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¹、紀本創兵¹、岸本年史¹ (¹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ている。これまでに、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によって、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とを確認した。現在、この実験手法を用いて、22q11.2 領域に存在する遺伝子を 22q11.2 欠損症候群モデルマウスの前頭前野に過剰発現させ、そ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ている。

4.3. 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。今回、この遺伝子座が 22q11.2 欠損によって生じる統合失調症様行動異常に同様の影響を及ぼすかどうか検討を

行なった。その結果、22q11.2欠損症候群モデルマウスが示す統合失調症様行動異常は全く異なる遺伝子座によって影響を受けることが明らかとなり、統合失調症様行動異常の遺伝的基盤の多様性が示唆される結果となった。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。

5. 病理診断・教育支援部門の活動

病理診断・教育支援部門では、今年度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ように整備してきました。現在の所、5施設と契約を結び病理診断・細胞診断の支援が開始されています。教育材料はもうすぐホームページに掲載できるまでになっていますし、標本作製技術の教育もできる体制も作られました。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の形成に関して、もうすぐ開設される状態です。これらは、総務省や厚生労働省、滋賀県の補助や支援を受け、できるようになったものです。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。

また、教育材料の作成、標本作製技術の講義や実習を行うとともに、セミナーや症例検討会、教育コースを院内、院外を問わず提供することにしています。今年度は、医療従事者向けセミナーとして、平成22年11月16日から平成23年3月15日までに9回に渡って「なるほど ザ 検査」を開催しました。外部に向かっては、淡海皮膚病理カンファレンスを平成22年12月2日に、京滋臨床病理集談会を平成23年1月29日に、京都病理セミナー IN 滋賀：「唾液腺の病理と細胞診」を平成23年3月12, 13日にセンターで行いました。また、膨大な病理標本を使用しての教育コースを提供、参加者を募集中です。全県型の病理診断支援ネットワークについては、平成22年6月12日、12月11日に研究所講堂で講演会を設け、平成23年3月16日には滋賀県病院協会で発表するなど、その啓蒙・啓発を行っています。

研究所業績 2010

英文論文

1. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Niwa Y, Sakai Y, Chiba T. Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase causes genetic aberrations at the CDKN2b-CDKN2a in gastric cancer. *Gastroenterology* 139: 1984-1994, 2010.
2. Ishifune C, Maekawa Y, Nishida J, Kitamura A, Tanigaki K, Yagita H, Yasutomo K. Notch signaling regulates the development of a novel type of Thy1-expressing dendritic cell in the thymus. *Eur J Immunol* 41(5):1309-20. 2011
3. Tanigaki K, Honjo T. Two opposing roles of RBP-J in Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 92:231-52. 2010
4. Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka M. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Nov;97(2):200-4. Epub 2010 Apr 27.
5. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Seo S, Nakamoto Y, Narita M, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Yamanaka K, Doi R, Ikai I, Uemoto S. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with extrahepatic bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Jan;18(1):39-46. Epub 2010 May 26.
6. Suga T, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Hara T, Ishizu K, Nishizawa H, Togashi K. Prevalence of positive FDG-PET findings in patients with high CEA levels. *Ann Nucl Med.* 2010 Jul;24(6):433-9. Epub 2010 Jun 11.
7. Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Selective neuronal damage and Wisconsin Card Sorting Test performance in atherosclerotic occlusive disease of the major cerebral artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Feb;82(2):150-6. Epub 2010 Aug 27.
8. Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Silent cortical neuronal damage in atherosclerotic disease of the major cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 Mar;31(3):953-61. Epub 2010 Sep 29.
9. Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y, Ishizu K, Saga T, Higashi T, Togashi K. F-18 FDG PET of foreign body granuloma: pathologic correlation with imaging features in 3 cases. *Clin Nucl Med.* 2010 Nov;35(11):853-7.
10. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Narita M, Seo S, Nakamoto Y, Yamanaka K, Nagata

- H, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Uemoto S. Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis. *J Hepatol*. 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]
11. Nishii R, Tong W, Wendt R 3rd, Soghomonyan S, Mukhopadhyay U, Balatoni J, Mawlawi O, Bidaut L, Tinkey P, Borne A, Alauddin M, Gonzalez-Lepera C, Yang B, Gelovani JG. Pharmacokinetics, Metabolism, Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Toxicology of (18)F-Fluoroacetate ((18)F-FACE) in Non-human Primates. *Mol Imaging Biol*. 2011 Mar 25. [Epub ahead of print]
 12. Ono M, Cheng Y, Kimura H, Cui M, Kagawa S, Nishii R, Saji H. Novel (18)F-Labeled Benzofuran Derivatives with Improved Properties for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Brains. *J Med Chem*. 2011 Apr 28;54(8):2971-9. Epub 2011 Mar 23.
 13. Schwartz DL, Bankson J, Bidaut L, He Y, Williams R, Lemos R, Thitai AK, Oh J, Volgin A, Soghomonyan S, Yeh HH, Nishii R, Mukhopadhyay U, Alauddin M, Mushkudiani I, Kuno N, Krishnan S, Bornman W, Lai SY, Powis G, Hazle J, Gelovani J. HIF-1-dependent stromal adaptation to ischemia mediates in vivo tumor radiation resistance. *Mol Cancer Res*. 2011 Mar;9(3):259-70. Epub 2011 Mar 1.
 14. Wakamatsu H, Nagamachi S, Kiyohara S, Fujita S, Kamimura K, Futami S, Nishii R, Nagano M, Kondou K, Kai M, Chijiwa K, Tamura S. Predictive value of Tc-99m galactosyl human serum albumin liver SPECT on the assessment of functional recovery after partial hepatectomy: a comparison with CT volumetry. *Ann Nucl Med*. 2010 Dec;24(10):729-34.
 15. Cheng Y, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Saji H. A novel ¹⁸F-labeled pyridyl benzofuran derivative for imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010 Oct 15;20(20):6141-4. Epub 2010 Aug 8.
 16. Hirata M, Kanai Y, Naka S, Matsumuro K, Kagawa S, Yoshimoto M, Ohmomo Y. Evaluation of radioiodinated quinazoline derivative as a new ligand for EGF receptor tyrosine kinase activity using SPECT. *Ann Nucl Med*. 25(2) : 117-24, 2011
 17. Cheng Y, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Kawashima H, Saji H. Fluorinated Benzofuran Derivatives for PET Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Brains. *ACS Med. Chem. Lett*. 1(7) : 321-5, 2010
 18. 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*, in press.

和文論文

1. 谷垣健二 . Notchシグナル. 生化学辞典 朝倉書店 2010
2. 小西淳二、玉木長良、中駄邦博、日下部きよ子、牧正子、神戸雅子、東 達也、遠藤啓吾、池窪勝治、横山邦彦、久保敦司、石川直文。 SKG-02 (ヒトチロトロピンアルファ (遺伝子組換え)) の分化型甲状腺癌の術後診断における有効性、安全性および薬物動態の検討 日本人におけるプロスペクティブな他施設オープン試験- 核医学 2010:47; 479-496.
3. 日本核医学会分科会 腫瘍/免疫核医学会 甲状腺RI委員会 (日下部きよ子、伊藤公一、渋谷洋、絹谷清剛、伊藤充、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」Isotope News2010年4月号No.672:25-29

和文著書

1. 日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会 編 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」作成委員会 (高見博 理事長、吉田明委員長、岡本高宏副委員長、赤須東樹、五十嵐健人、伊藤康弘、今井常夫、岩崎博幸、内野真也、小野田尚佳、亀山香織、菅間博、北川亘、北野博也、絹谷清剛、小林薫、斎川雅久、茂松直之、杉谷巖、杉野公則、鈴木真一、田中克浩、筒井英光、野口靖志、原尚人、東 達也、日比八束、福成信博、藤森実、三浦大周、宮川めぐみ、和田修幸、吉田雅博顧問) 著 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」金原出版株式会社 発行年月 2010年10月 ISBN : 978-4-307-20283-1
2. 日本核医学会 Gamut of FDG-PET 作成ワーキンググループ編 Gamut of FDG-PET 作成委員会著 (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」発行 日本メジフィジックス株式会社、発行年月 2010年11月
3. 東 達也、西井龍一、板坂聡。「RI治療」特集・最新の放射線治療、「これだけは知っておきたい 放射線療法Q&A 基本知識と最前線 - 」がん治療レクチャー (総合医学社) Vol.2 No.1 P65-69, 2011
4. 編集・著書：真鍋俊明、清水道生 「皮膚腫瘍 角化細胞性腫瘍、附属器系腫瘍と皮膚特有の間葉系腫瘍」 文光堂 2010年11月
5. 編集・著書：真鍋俊明、清水道生 「皮膚腫瘍 メラノサイト系腫瘍とリンパ・

国際学会

1. Kinoshita K, Nonaka T, Takai A, Marusawa H, Chiba T, Hiai H, Honjo T. Carcinogenesis by activation-induced cytidine deaminase. 第14回国際免疫学会 儀 平成22年8月26日 神戸
2. K. M. HARPER, T. HIRAMOTO, G. SUZUKI, K. TANIGAKI, G. KANG, W. S. TRIMBLE, N. HIROI Sept5 in the amygdala is a determinant for social behavior in mice. Neuroscience2010, Nov 15, SanDiego, USA
3. D. SCOTT, T. HIRAMOTO, M. LEE, J. SCHLOSSMANN, F. HOFMANN, K. TANIGAKI, N. HIROI cGMP-dependent protein kinase type II is required for maintenance of nicotine cue reactivity in mice. Neuroscience2010, Nov 15, SanDiego, USA
4. M. TORITSUKA, K. MURAKI, S. KIMOTO, T. KISHIMOTO, K. TANIGAKI The mapping of quantitative trait loci underlying strain difference in nicotine effect on MK801-induced locomotion between C57Bl6 and 129Sv. Neuroscience2010, Nov 17, SanDiego, USA
5. Osaka M, Tanuma J, Tanigaki K, Kinoshita K, Muraki K, Liu H.B, Omi N, Jiang L, Higashi K, Hiai H. Characterization of resistance gene to chemical hepatocarcinogenesis in the DRH rats. The XV th International Workshop on Genetic Systems in the Rat, 京都、2010年11月.
6. Ryuichi Nishii, Tomohiro Kumada, Tatsuya Higashi, Tomoko Miyajima, Nozomi Oda, Hideki Shimomura, Keiko Saito, Shinya Kagawa, Tatsuya Fujii. Ketogenic diet may control seizures by increasing the binding potential of the benzodiazepine receptor: A soeculation based on the 3 cases examined using [C-11] flumazenil-positron emission tomography. International Symposium on the Dietary Treatment for Epilepsy and Other Neurological Disorders. Edinburgh, UK, October 5th-8th, 2010
7. Ryyuchi Nishii, Hiroshi Mizuma, Shinya Kagawa, Akiko Tachibana, Kazuhiro Takahashi, Hajime Yamanaka, Tatsuya Higashi, Juri Gelovani, Hirotaka Onoe. Activity-related Changes in Brain HDAC using [¹⁸F]FAHA PET in Rats and Monkeys World Molecular Imaging Conference 2010 Kyoto, September 9-13th, 2010
8. Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Keiichi Kawai, Masato Kobayashi, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe. Usefulness of New Amino Acid Radiotracer, [¹¹C]MeAIB, in the Oncologic PET Diagnosis of Chest Malignancies.

- 57th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City, USA, June 11th, 2010.
9. Ryuichi Nishii, Hsin Hsien Yeh, Uday Mukhopadhyay, Suren Soghomonyan, Julius Balatoni, Osama Mawlawi, Mian Alauddin, Tatsuya Higashi, William Tong, and Juri Gelovani. Preclinical assessment of [¹⁸F]-FAHA PET imaging as a novel biomarker for HDAC activity. 57th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City, USA, June 11th, 2010.
 10. Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Shinya Kagawa, Masato Kobayashi, Yoshihiko Kishibe, Masaaki Takahashi, Shigeki Nagamachi, Keiichi Kawai. Assessment of efficacy of [¹¹C]-MeAIB PET as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [¹¹C]-MET PET and [¹⁸F]-FDG PET in the patients with glioblastoma multiforme. 57th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City, USA, June 11th, 2010.
 11. Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Fumiya Takahashi, Kazuyo Ohe, Hiroyuki Okudaira, Masato Kobayashi, Tomoya Uehara, Yasushi Arano, Keiichi Kawai Compared with gene expression levels of amino acid transporter and accumulation of [¹⁴C]MeAIB and [³H]MET in human carcinomas, World Molecular Imaging Congress (WMIC) 2010. Sep 10, 2010; Kyoto, Japan

国内学会

1. 植村宗弘、丹羽陽子、木下和生 部位特異的組換え酵素と蛍光タンパクを用いた染色体手術法の開発 第57回日本生化学会近畿支部例会 平成22年5月22日 生駒市
2. 植村宗弘、丹羽陽子、嘉数直樹、足立典隆、木下和生 Cre組換え酵素に寄る染色体間組換え頻度測定により明らかとなったテロメア近傍遺伝子のアクセシビリティ 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会 平成22年12月9日 神戸
3. 谷垣健二 RBP-J による神経細胞成熟の制御 第25回 神経組織の成長・再生・移植研究会 2010年5月22日 大阪 招待公演 シンポジウム
4. 村木一枝、鳥塚通弘、紀本創兵、岸本年史、谷垣健二 The mapping of quantitative trait loci underlying strain difference in nicotine effect on MK801-induced locomotion between C57Bl6 and 129Sv 第33回日本神経科学会 2010年9月2日 神戸
5. 谷垣健二 ニコチンと統合失調症の遺伝学的な側面 第30回 日本社会精神医学会

2011年3月4日 招待公演 シンポジウム

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診断の初期経験 第43回日本核医学会近畿地方会、2010年07月24日 大阪、国際交流センター
7. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 新規アミノ酸ポジトロン製剤MeAIBによる胸部腫瘍PET診断 第50回日本核医学会学術総会、2010年11月11日 大宮ソニックシティ、埼玉
8. 東 達也、西井龍一、加川信也、宮本憲一、岡諭、浅越康助、内海貴彦、鈴木孝世 悪性リンパ腫ステージングにおける新規アミノ酸PET製剤MeAIBの臨床応用 第24回京滋臨床血液研究会、2011年02月04日 シェラトン都ホテル京都、京都
9. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、渡邊壽規、中奥敬史、泰間美紀、野原淳、中谷光一 激しい咽頭喉頭痛と咳嗽を示した壮年男性の1例 第114回核医学症例検討会、2011年02月05日 ホテルホップインアミング、尼崎、兵庫
10. 西井龍一、加川信也、東 達也、岸辺喜彦、高橋昌章、小林正和、川井恵一、上原知也、荒野 泰、長町茂樹 新規アミノ酸 [^{11}C]MeAIB-PETの神経膠芽腫における [^{11}C]METと [^{18}F]FDGとの比較評価 第50回日本核医学会学術総会、2010年11月11日 大宮ソニックシティ、埼玉
11. 西井龍一、東 達也、藤田喜治、草野邦典、岸辺喜彦、高橋昌章、齊藤景子、熊田知浩、福田篤、宮川忠士、中山功、藤井達哉 孤発性片麻痺性片頭痛小児症例の脳SPECT核医学症例検討会 2010年8月7日 グランビアホテル大阪、大阪
12. 西井龍一、東 達也、本山秀樹、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、小林正和、川井恵一、中谷光一、川上賢三 システムA系アミノ酸輸送マーカーMeAIBによる胸部腫瘍PET診断 第5回日本分子イメージング学術総会 2010年5月22 - 23日 ピアザ淡海 大津
13. 加川信也、西井龍一、東達也、岸辺喜彦、高橋昌章、大江和代、高橋典也、奥平宏之、小林正和、上原知也、荒野泰、川井恵一 ヒト腫瘍細胞における [^{14}C]MeAIBと [^3H]METの集積量とアミノ酸トランスポーターの発現量との比較 第50回日本核医学会学術総会 平成22年11月11-13日 大宮
14. 加川信也、西井龍一、東 達也、岸辺喜彦、高橋昌章、大江和代、高橋典也、小林正和、川井恵一、齋木雅章 システムAアミノ酸輸送PETイメージング [^{11}C]MeAIB-PETの評価 - 神経膠芽腫における [^{11}C]METと [^{18}F]FDGとの比較 - 第五回日本分子イメージング学会 平成22年5月14-15日 大津
15. 山内 浩、西井龍一、東 達也、加川信也、福山秀直 アテローム硬化性中大脳動脈閉塞性疾患における線条体動脈領域梗塞と脳循環障害の関係 第51回日本神経学会総会、2010年5月20-22日 東京
16. 山内 浩、西井龍一、東 達也、加川信也、福山秀直 脳主幹動脈閉塞性疾患における大脳皮質中枢性ベンゾジアゼピン受容体低下と遂行機能障害との関連 第22回日本

脳循環代謝学会総会、11月26-27日 大阪

講演など

1. Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi Clinical Application of System A Amino Acid Transport PET Imaging with [¹¹C]-MeAIB 8th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care Sapporo, September 2nd-3rd, 2010.
2. Higashi T. "Other promising tracers -- overview of Japanese situation." In the session of "New Technologies in Oncological PET/CT Imaging: Japan and the United States" (as an educational lecturer) 57th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City, USA, June 14h, 2010.
3. 谷垣健二 「RBP-J promotes neuronal maturation.」 京都大学大学院大学 医学研究科 遺伝薬理学講座、2010年5月20日、京都
4. 谷垣健二 「22q11.2欠損症候群と統合失調症」 奈良県立医科大学 6月22日、奈良
5. 谷垣健二 「22q11.2欠損症候群と統合失調症」 大阪バイオサイエンス研究所 2011年2月3日、大阪
6. 東 達也 「臨床(2) 甲状腺癌内用療法総論」 第10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)、2010年5月7日 タワーホール船堀、東京
7. 東 達也 「甲状腺腫瘍ガイドライン：放射線治療に関して」 第22回日本内分泌外科学会「甲状腺腫瘍ガイドライン」(教育講演)、2010年6月12日 千里ライフサイエンスセンター、大阪
8. 東 達也 「腫瘍PET overview post FDGまで」 第37回多摩核医学技術検討会(特別講演)、2010年6月15日 立川グランドホテル、立川市東京
9. 東 達也 「骨シンチ、腫瘍PET診断からRI治療最近の話題」 第273回日本核医学技術学会近畿地方会 (教育講演)、2010年9月4日 島津製作所関西支社ホール、大阪
10. 東 達也 「腫瘍PET overview post FDGまで」 第6回愛知PET臨床利用研究会(特別講演)、2010年10月2日 名古屋クレストンホテル、名古屋
11. 東 達也 「転移性骨腫瘍 有痛性骨腫瘍に対するストロンチウム-89について」 滋賀県立成人病センター放射線治療勉強会(教育講演)、2010年10月5日 滋賀県立成人病センター研究所、守山、滋賀
12. 東 達也 「腫瘍PET overview post FDGまで」 第17回富山臨床核医学研究会(特別講演)、2010年10月8日 名鉄トヤマホテル、富山
13. 東 達也 「I-131放射性ヨード内用療法 基礎から臨床まで」 第6回みえてく・

- 三重放射線技師学会(教育講演)、2010年10月20日 プラザ洞津、津市、三重
14. 東 達也 「腫瘍PET FDGの基礎から将来展望」 第2回京都癌PETカンファレンス(特別講演)、2010年10月21日 京都府立医科大学、青蓮会館、京都
 15. 東 達也 「甲状腺・腫瘍核医学の現状と展望」第6回長崎核医学研究会(特別講演)、2010年11月19日 長崎新聞文化ホール アストピア、長崎
 16. 東 達也 「病理診断支援・教育センター部門の設立と今後の展開」滋賀県立成人病センター 創立40周年記念講演会(講演)、2010年11月20日 ピアザ淡海、大津、滋賀
 17. 東 達也 「画像診断の新展開と画像ネットワーク構想」滋賀県立成人病センター 地域医師ならびに元勤務者懇談会(講演)、2010年12月11日 滋賀県立成人病センター 研究所講堂、守山、滋賀
 18. 真鍋俊明 「病理部門の管理規制制度:米国における病理管理制度 - CAPを中心に」日本病理学会春期特別総会、平成22年4月27日、京都市
 19. 真鍋俊明 「病理学とITとのコラボレーション:精度管理を中心に」日本病理学会春期特別総会、平成22年4月29日、東京都
 20. 真鍋俊明 「CPC」日本皮膚科学会西部支部学術集会、平成22年10月23日、倉敷市
 21. 真鍋俊明 「滋賀県における病理診断支援ネットワーク形成の現状と将来」信州大学医学部臨床検査医学教室講演会、平成22年11月11日、松本市
 22. 真鍋俊明 「海外の剖検事情;視察報告」厚生労働省班研究中間報告会、平成22年12月23日、東京都
 23. 真鍋俊明:炎症の病理、京都大学医学研究科大学院 コースミーティング講義 平成22年7月5日 京都市
 24. 真鍋俊明:病理学・臨床検査医学・分子生物学、がん治療認定医セミナー、平成22年11月20日、幕張メッセ
 25. 真鍋俊明:病気と病態:病理検査、藤田保健衛生大学学生講義、平成22年12月17日
 26. 真鍋俊明:病気と病態:病理診断はシャーロック・ホームズのように、藤田保健衛生大学学生講義、平成22年12月17日
 27. 真鍋俊明:腫瘍の病理診断と臨床医へのメッセージ、藤田保健衛生大学大学院学生講義、平成22年12月17日
 28. 真鍋俊明:滋賀ものづくりクラスター 外部評価委員会、コラボしが21 平成23年3月3日 大津市

受賞など

1. 東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 平成22年6月 The 57th Society

of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting, Salt Lake City, US. 臨床腫瘍研究
部門、最優秀論文賞

2. 西井龍一、加川信也、東達也 平成22年6月 The 57th Society of Nuclear Medicine
(SNM) Annual Meeting, Salt Lake City, US. 神経研究部門、最優秀論文賞 2 位
3. 植村宗弘、丹羽陽子、木下和生 第57回日本生化学会近畿支部例会 優秀発表賞

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
2010.5.14	栗原研輔 (京大)	両親媒性ナノキャリア「ラクトソーム」開発の現状と展望～イメージングから治療につながる可能性～
2010.7.26	石津浩一 (京大)	遠隔医療とデータ活用： 新しい遠隔画像診断とデータマイニングの提案
2010.3.8	西井龍一 (研究所)	診療につながる分子イメージング研究

「病理診断ネットワーク」講演会

年月日	発表者	タイトル
2010.6.12	真鍋俊明	滋賀県民の健康創生に向けての臨床病理学の役割

なるほど！ザ・検査

年月日	発表者	タイトル
2010.11.16	真鍋俊明 橋本稚佳子 東達也	炎症とは (病理からみた炎症、炎症の画像・検査データ)
2010.11.30	真鍋俊明 西尾久明 東達也	感染症とは (感染症の病理、感染症の画像、臨床検査)
2010.12.7	真鍋俊明 青木佳代	自己免疫疾患とは (自己免疫疾患の病理、臨床検査)
2010.12.21	真鍋俊明 島田典子 西井龍一	循環障害とは (循環障害の病理、画像、臨床検査)

2011.1.11	木下和生 東達也	腫瘍とは その1 (基礎医学からみた腫瘍の発生病理、腫瘍診断のための画像)
2011.1.25	真鍋俊明 室井千香子	腫瘍とは その2 (腫瘍の病理：総論、臨床検査)
2011.2.15	真鍋俊明 梅村茂人	敗血症とは (敗血症の病理、検査データ)
2011.3.1	寺島 剛	病理検査とは (知って貰いたい病理検査の実情と注意事項)
2011.3.15	宮下利郎 東達也	画像・臨床検査とは (知って貰いたい画像・臨床検査の注意事項と応用)

所内セミナー

年月日	発表者	タイトル
2010.4.19	逢坂光彦	DRH 型 Mrp2 による硝酸鉛投与後の変化, EHBR (eizai rat)
2010.4.26	東 達也	新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による胸部腫瘍 PET 診断
2010.5.31	植村宗弘	部位特異的組換え酵素と蛍光タンパクを用いた染色体手術法の開発
2010.6.14	谷垣健二	22q11.2 欠損症候群と統合失調症の関与の研究
2010.6.28	西井龍一	HDAC イメージング F-18 FAHA の生体内代謝解析検討
2010.7.12	加川信也	酢酸誘導体である [¹⁸ F]FACE 合成の基礎的検討
2010.9.6	高橋昌章	新規導入された PET 装置の性能比較
2010.9.27	村木一枝	DRH ラット肝癌抵抗性遺伝子候補の解析
2010.10.4	木下和生	皮膚発がんへの突然変異誘導因子 AID の関与
2010.11.1	東 達也	被膜外浸潤ないし転移を有する分化型甲状腺癌の放射性ヨード治療後の予後解析 全摘術からヨード治療までの期間の及ぼす影響
2010.11.22	真鍋俊明	遠隔病理診断支援・教育センター部門の設立：その意義、これからの展望と現状

2010.12.6	谷垣健二	前頭葉特異的 COMT 過剰発現の統合失調症様行動異常への影響の解析 - 遺伝子治療の可能性
2011.1.31	逢坂光彦	DRH ラットの発がん抵抗性遺伝子について
2010.2.21	加川信也	アルツハイマー病の診断を目的としたPET用イメージングプローブの開発
2011.3.8	西井龍一	診療につながる分子イメージング研究
2011.3.14	木下和生	発がんに関わる突然変異誘導因子AIDの発現履歴の可視化
2011.4.4	岸辺喜彦	PET/CT装置のCT撮影条件がPET画像に与える影響

平成 22 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)
文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 B)	上皮成長因子 (EGF) 受容体阻害に基づく癌分子標的放射性診断薬の開発	加川信也 (研究代表者)	1,170
日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究 B)	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	西井龍一 (研究代表者)	2,860
日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究 C)	染色体転座による疾病の発症機構	木下和生 (研究代表者)	1,690
日本学術振興会科学研究補助金 (挑戦的萌芽研究)	アミノ酸輸送システム A に着眼した新規癌分子標的 PET 診断法の開発	東 達也 (研究代表者)	900
厚生労働省科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業)	剖検率に影響を与える諸因子に関する研究	真鍋俊明 (分担研究者)	800
厚生労働省科学研究費補助金 (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)	1,800
		合計	9,220