

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報(2006, 2007 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. ポジトロン CT (PET) を用いた脳疾患の病態に関する研究
山内 浩
- 1.2. 心臓・循環器領域の PET
工藤 崇
- 1.3. PET による肝細胞癌の診断と治療効果早期判定診断
東 達也
- 1.4. HDAC activity を評価しうる non-invasive in vivo PET
imaging の開発
西井龍一他
- 1.5. 血中タンパク結合置換による薬物体内胴体制御：
核医学手法を用いた試み
西井龍一
- 1.6. ポスト FDG 診断役 [F-18 フルオロ酢酸] の前臨床試験
西井龍一
- 1.7. PET 用診断薬剤の合成と開発
加川信也
- 1.8. PET 画像の定量的精度管理
岸辺喜彦

2. 癌研究部門

- 2.1. ヒト白血病の分子遺伝学的検索
逢坂光彦
- 2.2. 肝がん抵抗性遺伝子の研究
逢坂光彦他

3. 遺伝子研究部門

- 3.1. 突然変異誘導酵素 AID による発がん機構
木下和生
- 3.2. 遺伝的白内障の研究
日合 弘他

4. 神経研究部門

- 4.1. 中枢神経発生の分子機構の解明と再生医療の可能性の検討
谷垣健二
- 4.2. 統合失調症発症の分子機構の解明
谷垣健二他

研究所業績 (2006-2007)

公開シンポジウム・所内セミナー開催状況

公的資金研究事業一覧

ごあいさつ

滋賀県立成人病センター研究所は平成 11 年に設立された医学研究所で、杉山武敏、藤澤 仁所長を経て、平成 18 年 4 月から私が第三代所長をつとめております。本研究所の目的は癌、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にあります。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はげんでおります。当研究所は 2 基のポジトロン CT を備え臨床画像の研究に高い成果を上げるとともに、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、地域の PET 画像センターとしても機能して参りました。成人病センター病院が地域癌診療拠点病院として癌診療に力をそそぐ中で、PET 臨床画像部門では 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おります。癌研究部門では肝癌の抑制遺伝子の研究、染色体転座による白血病の発生機構の研究、遺伝子研究部門では体細胞変異の発癌機構や染色体の組換え機構の研究、神経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。開設以来の国際学術誌への論文発表は 100 編近く、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。研究所では毎年テーマを選んで公開講座、シンポジウム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ます。もとより当研究所は県民、県内の大学、研究機関に開かれた存在であることを指向しております。

これまで毎年研究所年報を冊子体にて発行するとともにホームページに掲載しておりましたが、これからは経費節減のためホームページ掲載のみにとどめます。今回は 2006、2007 年の合巻で発行しておりますが、今後は毎年発行の予定です。

研究所長 日合 弘 （ひあい ひろし）
Tel. 077-582-6029 Fax. 077-582-6041
E-mail hiai6029@shigamed.jp

研究所組織（2006～2007）

所長（非常勤）	藤澤 仁	（平成 18 年 3 月退任）
所長（非常勤）	日合 弘	（平成 18 年 4 月着任）
総括研究員	山内 浩	（画像研究部門：平成 18 年 9 月離任）
総括研究員	東 達也	（画像研究部門：平成 19 年 9 月着任）
専門研究員	逢坂光彦	（癌研究部門）
専門研究員	工藤 崇	（画像研究部門：平成 19 年 3 月離任）
専門研究員	谷垣健二	（神経研究部門）
専門研究員	木下和生	（遺伝子研究部門：平成 18 年 1 月着任）
専門研究員	西井龍一	（画像研究部門：平成 19 年 4 月着任）
研究員	加川信也	（画像研究部門）
主任技師	村木一枝	（担当：神経研究部門）
主査（技師）	植村宗弘	（担当：癌、遺伝子研究部門）
主任技師	岸辺喜彦	（担当：画像研究部門）
主査（技師）	岩崎甚衛	（担当：画像研究部門）
主任看護師	加藤聖美	（画像研究部門：平成 18 年 3 月退職）
主任看護師	美田由美	（画像研究部門：平成 18 年 3 月着任）
主任看護師	市川明美	（画像研究部門：平成 18 年 4 月着任）
看護師	池本育子	（画像研究部門）
主幹	五坪勝則	（事務室：平成 18 年 3 月転任）
主幹	石川龍夫	（事務室：平成 18 年 4 月着任）
嘱託職員	倉本良子	（事務室）

研究所各部門の活動

1. 画像研究部門

近年、FDG PET による腫瘍の診断がニュースなどで報道され、注目されるようになって来た。これは、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 F-18 FDG（フルオロデオキシグルコース）を投与することで、悪性腫瘍やその転移巣を早期発見できるとしたものである。この検査は 2002 年より一部保険適用となったが、当研究所では開設当初より FDG を積極的に臨床利用してきた。現在でも、肺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、大腸癌等を中心に、病期診断・転移の発見に積極的に利用している。腫瘍を対象とする検査は年々増加し平成 17 年度には年間 661 例に達している。

現在、全国で FDG PET の出来る施設は百を超えている。多くの施設が、その有用性を宣伝し、PET バブルともいえる現状を呈しているが、FDG PET は決して魔法の検査ではなく、苦手とする腫瘍や、偽陽性を呈する症例が多々存在することが分かってきている。当院・当研究所でも FDG が集まってリンパ腫が疑われたが、最終的に結核であった症例など、偽陽性・偽陰性の症例を多数経験している。FDG PET による検査は、このような利点・欠点を熟知した上で、初めてその有用性が高まるものと考えている。

当研究所では、院内患者における診断のための積極的な利用に加えて、近隣医師会等からの講演依頼などがあった場合、このような現状を周知してもらうために、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くようにしている。

PET 部門は 2006 年に山内総括研究員が京大に、2007 年に工藤専門研究員が福井医大に転出し、2007 年に腫瘍を専門とする西井、東が相次いで着任した。PET 陣容の変化により、従来の脳・心臓の臨床研究に加えて、癌の臨床画像のトランスレーショナル研究にさらに力をいれていく。

1.1 ポジトロンCT (PET) を用いた脳疾患の病態に関する研究

山内 浩

画像 (PET) 研究部門では成人病センターの脳外科、神経内科、老年神経内科、および小児医療センターの医師と連携し、PET を用いて脳疾患でおきている変化

を詳しく調べ、脳疾患の状態を正確に把握し、脳疾患を有する患者さんの状態改善につながる研究をしている。現在は、特に脳血管障害の研究に力を入れている。

成人病センターには、動脈硬化により脳の血管がつまって脳梗塞をおこした患者さんが多数おられる。最初の発作は治る可能性も高いが、梗塞をくりかえすと機能低下が加速する。このような患者さんの脳梗塞再発を予防し、将来の機能低下ひいては寝たきり状態になることを防止することは重要な課題である。脳梗塞の再発予防には、その患者さんにおいて脳梗塞を発生しやすい要因（危険因子）をみつけて、それを集中的に治療することが大切である。ポジトロンCTをもちいると、脳の血の巡りが働きに対して不足しているか否かを正確に評価できるが、この脳の血流不足は脳梗塞再発の重要な危険因子である。すなわち、ポジトロンCT検査をおこない、脳の働きに対して血の巡りが不足している人とそうでない人を経過観察すると、不足している人（全体の15%程度の割合）は脳梗塞を非常に再発しやすいことがわかった。さらに、バイパス手術を行えばこの脳の血流不足は改善可能であることが、手術前後にポジトロンCT検査をおこなう事により明らかになった。動脈硬化により脳の血管がつまって脳梗塞をおこした患者さんには、ポジトロンCT検査をおこなえば、脳の血流不足があるかないかを判定でき、ある患者さんにはバイパス手術を行い、ない患者さんには内科的に治療することで、脳梗塞再発や無駄な手術による合併症を減らせ、よりよい予後が期待でき、医療経済効果もあがる。手術をした患者さんには手術前後で効果を確認し、その後の長期効果も検討し、効果が不十分な患者さんには再手術も検討する。内科的に治療している患者さんには1-2年ごとに経過も観察し、脳の血流不足が生じていないかを再評価し、新たに血流不足が出現した際には内科的治療の再検討やバイパス手術の再考をおこなう。このようなきめ細かな評価を正確におこなうためには、ポジトロンCTが必須である。ポジトロンCT検査による脳の血の巡りと働きの状態の正確な評価を多数の成人病センターの患者さんで実践し、臨床医に治療方針のアドバイスをおこなうと同時に、さらに細かく病気の状態を評価する方法の開発をめざし（たとえば、神経細胞が弱っているかいないかを評価して、神経細胞保護をおこなうかを決定する）、個々の患者さんにおいて、最もよいテーラーメイドの治療をおこなえるように、研究をすすめている。

認知症や神経難病の患者さんや小児のてんかん患者さんも多く、その病態に関する研究も重要であるので、今後はこれらの病気の研究も展開していきたいと考えている。

1.2. 心臓・循環器領域の PET

工藤 崇

心臓・循環器領域の PET について、一般の病院では SPECT 装置を用いた診断が行われる。この方法は正常な心筋に比べて病気のある部分の血流がどの様に変化（低下）しているかを見ることが出来る。しかし、重症心疾患では一見正常に見える部分でも血流が低下していることが多く、これは SPECT では分からない。また、当院で慢性期の心筋梗塞患者では一見血流が正常に巡っている様に見える部分でも、心筋血流の絶対値や、血流の余力（血流予備能）を測定すると、正常と考えられていた部分でも異常が発見されることが分かっている。これらは、SPECT では評価することが出来ず、事実上 PET のみがこれを診断できる手法である。ただし、現状ではまだ研究の蓄積が十分ではなく、このような異常が病気の経過にどのような影響を与えているか、不明な部分が多いと考えられている。

当研究所では、循環器科の医師との連携の元で、主に心筋梗塞再灌流術後に運動療法（運動リハビリ）を行っている患者様を中心に PET の検査を行い、臨床的な経過観察と研究を同時に行っている。現在、運動リハビリを行うことにより、心筋梗塞後慢性期の患者様において血流の改善が見られ、血流予備能の上昇が認められることが分かってきている。これによって、運動療法の有効性が確認され、当院では積極的に梗塞後の運動療法を行っている。

また、通常心エコーや左室造影検査などで診断される心機能（心拍出率や心容積）を血流と同時に測定できる心電図同期アンモニア PET を行い、心エコーと同等の信頼性で心機能を評価できることも証明してきた。この方法を用いることで、PET と心エコーの二回の検査ではなく、PET 一回で血流と機能が同時に測定できるようになった。

また、酢酸 PET を用いると、心臓の酸素代謝が測定でき心筋梗塞の治療計画や評価に有用であることは従来から知られていたが、血流の評価も別の検査で行うことが必要であった。現在、酢酸 PET で代謝と同時に心筋の血流を測定する検査法の開発を行っており、現在精度の検証を行っている。

1.3. PET による肝細胞癌の診断と治療効果早期判定診断

東 達也

肝胆膵領域の FDG-PET 診断では膵癌、転移性肝癌のみが保険適応であり、肝細胞癌や胆管細胞癌などは適応外である。肝細胞癌の FDG-PET 診断は偽陰性が

多く、一般的に肝細胞癌の PET の検出感度は 50%程度である。しかし、中～低分化肝細胞癌に限ると検出感度は 90%程度を示すとされる。このように肝細胞癌では分化度により検出率が変わるため、存在診断には役立たないものの、分化度の違いを反映した予後推測が可能で、早・中期予後、長期予後との関連が明らかになっている。さらに FDG 集積と P-glycoprotein の発現に反比例の傾向があることが明らかとなり、FDG 高集積の腫瘍では切除後の早期再発が懸念される反面、術後化学療法の効果が期待できるなど、PET は治療方針に影響を与えることがわかってきている。

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るようになってきたため、これに注目したレトロスペクティブな検討を行った。2003 年 10 月から 2008 年 3 月までの約 4 年半に京大病院にて非手術的な治療が行われた肝細胞癌症例のうち、治療終了後 1 ヶ月以内に治療効果判定目的に FDG-PET が行われた症例 67 例を検討した。対象症例の当該治療は経動脈的腫瘍化学塞栓術 (TAE) 25 例、経動脈的化学療法剤注入術 (TIA) 13 例、経皮経肝的ラジオ波焼灼術 (RFA) 4 例、全身化学療法 25 例である。年齢・性別は 69.3 ± 12.5 , M:F 55:12 であった。

PET による肝臓内病変、肝臓外病変、全身病変の総合評価はそれぞれ鋭敏度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、正診度 (accuracy) が、肝内が 64.3%, 96%, 76.1%、肝外が 73.3%, 94.6%, 85.1%、総合が 71.2%, 80.0%, 73.1% であった。PET による診断は鋭敏度が低く、腫瘍の壊死と治療後の一過性の集積低下状態との区別は困難であったが、特異度が高く、集積があれば腫瘍の生存が正確に確認できることがわかった。

PET による予後判定は集積の低い群 (LU 群 $n=33$) と高い群 (HU 群 $n=30$) で比較した。LU 群は HU 群に比し有意に生存期間が長かった (平均生存期間 LU 群 1016.9 ± 108.5 日 : HU 群 304 ± 32.4 日。 $p < 0.0001$)。複数回 PET を施行した症例でも詳細に検討を行ったが、陽性から陰性に転じた症例の予後はよく、陰性から陽性に転じた症例の群は悪く、同一症例でも最終的な集積の結果で予後が規定される傾向にあった。

近年 C-11 標識の酢酸製剤を用いた PET 検査が報告されており、前立腺癌や肝細胞癌でのその有効性が示されている。肝細胞癌ではおもに高分化型癌での陽性率が高く、低分化で有用な FDG とは相補的な関係となっている。当研究所では C-11 よりもより臨床使用に適した F-18 標識の酢酸製剤の合成法の確立を目指しており、FDG-PET との併用で分化度や予後診断、治療方針の決定に重要な術前診断が可能となるものと考えている。

1.4. HDAC activity を評価しうる non-invasive in vivo PET imaging の開発 西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、岩崎甚衛、Juri G. Gelovani、東 達也

我々の研究室では、分子生物学の目覚ましい発展により明らかになった生体内の分子レベルでの異常（トランスポータ発現異常や代謝異常など）を、新規 PET トレーサの開発や既存 PET 薬剤の応用により、非侵襲的生体画像診断として追究している。

遺伝子発現の際の転写過程におけるヌクレオソーム構造の変換ではヒストンのアセチル化・脱アセチル化の修飾が大きな役割を担っている。このヒストンのアセチル化・脱アセチル化を制御することは遺伝子発現を調整しうることとなり、癌をはじめとした多くの疾患の分子標的治療の一つとして大いに注目されている。中でもヒストンの脱アセチル化を担う酵素 Histone deacetylase (HDAC) の阻害による遺伝子発現変化による細胞周期の停止やアポトーシスの誘導が乳がん細胞、白血病細胞や大腸がん細胞などの複数の悪性腫瘍の制御に有用であることが報告されている。HDAC はさまざまな腫瘍細胞で亢進しており、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 阻害剤による抗腫瘍効果の予測に貢献できると予想される。そこで今回は、HDAC の基質となりかつ HDAC 阻害剤の一つである suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) の類似誘導体である 6-([¹⁸F]-fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ([¹⁸F]-FAHA) を開発し、新規分子イメージング PET 画像診断薬としての基礎検討を行った。

ヒト由来乳癌移植ラットによる [¹⁸F]-FAHA PET では投与後早期より腫瘍への PET トレーサの集積と滞留があり、SAHA 負荷によりその集積は低下し阻害効果が認められた。

この結果から [¹⁸F]-FAHA は腫瘍内の HDAC activity を評価しうる可能性を有し、HDAC 阻害剤である SAHA による治療効果予測や治療モニタリングに有望な新規分子イメージング PET トレーサになりえると考えられた。

本研究成果により第 1 回日本分子イメージング学会賞（2007 年 5 月）を受賞している。

1.5. 血中タンパク結合置換による薬物体内動態制御：核医学手法を用いた試み

西井龍一

核医学検査は「生体機能画像検査」ともいわれる。つまり生体の代謝や分子

の様子をトレーサを用いその動態を画像化（可視化）することで診断治療に応用している。当研究所でも生体機能の画像化を目標に様々な放射性薬剤を合成し応用してきているが、今回はこれら放射性薬剤をいわゆる“薬”という側面に注目した研究を紹介する。

多くの薬剤は体内に投与されると、その一部はアルブミンをはじめとした血中タンパクと結合する。そしてタンパクに非結合型の遊離薬剤が各標的組織へ移行し、薬理効果を示す。ここで、もしタンパクに結合した第一の薬剤（今回はRI検査薬）を、タンパクの同じ結合部位に結合性を示す安全で薬理作用の少ない第二の薬剤（置換薬）で競合的に置換すれば、前者薬剤の遊離成分が増加し、標的組織への移行性向上や体外排泄促進等が期待される。つまり、薬剤の血中タンパク結合競合置換を利用することで薬剤の体内動態を制御し得る可能性がある。

これまで、薬剤のタンパク結合に関する研究は薬物動態学の分野において、採血献体中の薬剤濃度を経時的に行いながら予測・評価してきたが、今回われわれは薬剤の動態を全身を短時間に画像化することで定量評価できる核医学手法をこのタンパク結合置換現象の解明に応用した。

本研究は、KAWAI Keiichi, TAKAMURA Norito, NISHII Ryuichi: 「Method of the Administration of Drugs having Binding Affinity with Plasma Protein and Preparation to be used in the Method.」国際特許: PCT/JP00/04039, WO 00/78352. 2000年12月28日及び米国特許: US 7,029,653 B1. 2006年4月18日に基づく研究である。

1.6. ポストFDG診断薬「F-18フルオロ酢酸」の前臨床試験

西井龍一

全身麻酔管理下のRhesus Macaque（雄3匹、雌3匹）に標識合成した $[^{18}\text{F}]$ FACEを静脈注射し、心臓-腎臓部のダイナミック撮像と計3セットの全身像を施行した。得られた画像データから各臓器のTime-activity curveを算出しトレーサの体内分布を評価した。そのデータをもとにOLINDA/EXM1.0を用いてヒトにおける $[^{18}\text{F}]$ FACE PETの推定放射線被曝量計算を行った。 $[^{18}\text{F}]$ FACE静注後の経時的採血による血中放射エネルギー測定や血漿中代謝物解析も行った。また採尿による尿中排泄評価や尿中代謝物解析も行った。さらにPET検査中のECGモニタリングやPET検査前から最大3ヶ月までの血液検査（血算、肝機能、腎機能）にて、 $[^{18}\text{F}]$ FACEによる急性毒性の有無評価も行った。

Rhesus Macaque 6 匹（平均体重 8.0 ± 2.5 kg）に平均 165.4 ± 28.5 MBq の $[^{18}\text{F}]$ FACE を静脈注射した。トレーサは良好な血液クリアランスを示し、肝臓および腎臓への集積と肝胆道排泄および尿路排泄を認めた。頭頸部、肺および筋肉・軟部組織への集積は低く PET 全身イメージングとしての可能性を有していた。脳への集積は認めなかった。また筋酢酸類似代謝機序と考えられる心臓集積を認め、心臓 PET イメージングへの可能性も示唆された。生体内脱フッ素化による骨への集積性もげっ歯類の場合とは異なり少なく、ヒトへの応用性が示唆された。推定放射線被曝量計算の結果、ヒト成人では 0.0087 mSv/MBq であり、 $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET 検査と同程度であると考えられた。さらに $[^{18}\text{F}]$ FACE 静脈注射による急性毒性事象はいずれの個体からも認められなかった。以上の結果から、 $[^{18}\text{F}]$ FACE-PET イメージングの臨床応用への適性を有することが示唆された。

1.7. PET 用診断薬剤の合成と開発

加川信也

PET 検査は、X 線 CT のような装置を用いて、体の形態ではなく機能の変化を画像化して、病態に関する様々な情報を与えてくれる。この検査法は、投与する薬剤が体の中を移動して様々な場所に集積する様子を、体の外から PET 装置を用いて撮影する。そのため、投与する薬剤の種類を選ぶことにより、生体内での臓器や組織の機能変化（脳、心臓における神経伝達機能、エネルギー代謝、血液循環機能など）を画像化し、様々な病態の診断が可能である。現在、PET 業界は、平成 14 年における $[^{18}\text{F}]$ FDG（腫瘍診断薬剤）の保険適用に伴い、全国各地でサイクロトロン施設が作られており、 $[^{18}\text{F}]$ FDG -PET による腫瘍の診断が盛んに行われ、注目を集めている。

しかしながら、PET 薬剤の半減期（寿命）は非常に短いため、各種の製造から製剤化に至るすべての工程を臨床の現場で密接に行わなければならない、厳格な製造管理と品質管理及び管理体制を整備することが重要である。また、様々な複雑な装置の取り扱いや合成する薬剤の種類が多いことから、薬剤合成者の専門性は非常に高いと言われている。さらに、その薬剤を合成する装置は、まだまだ開発の余地があり、臨床の現場で密接していることから更なる改良が求められている。このような状況下において、簡便で使いやすい合成装置の開発は必須であり、本研究所において、国内トップメーカーである住友重機械（株）と共同研究で新型の $[^{18}\text{F}]$ FDG 自動合成装置を開発してきた。この装置は、放射線医の薬剤合成に習熟していない者でも簡便に取り扱いができるクリニカル PET 対応装置であり、今後、滋賀県内にある PET センターだけでなく日本全国で利

用されると思われる。

1.8. PET 画像の定量精度管理

岸辺喜彦

PET 装置は、陽電子（ポジトロン）放出核種の性質を利用することにより定量性の高い画像が得られる。ここで言う定量とは、脳であれば脳血流量・脳酸素代謝・脳血液量・脳酸素摂取率などであり、心臓であれば心筋血流・酸素代謝などがある。また、FDG を用いた腫瘍検索（糖代謝測定）では、SUV (standardized uptake value) がある。各定量値は、PET 装置で収集されたデータに対して、各種補正計算を行うことによって定量画像を作成・測定することができる。その定量値をもって診断が下されるため、値の精度については非常に重要視されているところである。もちろん、日常のメンテナンスを怠ると定量値に大きな影響を与えることは言うまでもない。何をもって、定量値が正しいということは一概に言えないが、PET 装置のキャリブレーションおよび模擬ファントムを頻回に撮影し、データの統計を取ることによって画像の品質管理を行っている。今後は、「真」の定量値を求めるために、研究データのさらなる解析を行いたいと考えている。

2. 癌研究部門

2.1. ヒト白血病の分子遺伝学的検索

逢坂光彦

がんは日本人の死亡原因の 1 位で、その数は年々増えており克服は国民的な課題となっている。本研究室では、発がんの機構を動物モデルや臨床材料から分子遺伝学的な手法を用いて解明している。がんの原因のひとつは染色体転座とあって、細胞の分裂の際に染色体がもつれて、構造的異常ができるため、がんに関連した遺伝子の調節が異常になることによるものである。ヒト白血病について、私たちが新たに発見した染色体異常によって生じた融合遺伝子による発がんの機構を研究している。この融合遺伝子はがんの治療後に発症した白血病にみられたもので、この融合遺伝子の機能を明らかにすることにより白血病

の新しい治療の可能性や発症の予防を探ること目指している。

ヒト白血病やリンパ腫の多くは染色体異常によっておこるが、その染色体異常の研究は発病の原因、病気の正確なタイプ、悪性度、化学療法・放射線治療に対する感受性などに深く関わっている。成人病センター病院のスタッフとも協力して臨床の場で役立つ分子遺伝学的情報のフィードバックを目指している。がん細胞の遺伝子発現の検索から個別の白血病症例に特徴的な分子遺伝学的情報を探し、テイラーメイド医療を行う上で必要な、治療法の選択や治療効果の判定に有益な情報の提供を目指している。

2.2. 肝がん抵抗性遺伝子の研究

逢坂光彦、木下和生、谷垣健二、日合 弘

ヘビースモーカーでも肺がんになる人とならない人がある。これは体質、つまり遺伝的な違いにより発がん因子に対する感受性が違うことによっている。発がん因子が体に入って、細胞増殖を調節している遺伝子に傷をつけ、最終的にがんという病気になるまでには多くのステップがあり、関係している遺伝子も単一ではなく、複数の遺伝子がそれぞれの機能を通じてがんになるかならないかを決めている。がん体質をきめている遺伝子には知られているものもあるが、大部分は未知で研究も十分ではない。我々は肝がん抵抗性モデルラットの遺伝解析から抵抗性遺伝子の染色体上の位置を決定してきた。その情報から責任遺伝子を分離し、感受性系統ラットの同じ遺伝子と比較して、構造、機能、遺伝子発現上の違いがあるかを研究している。抵抗性遺伝子を導入したラットはがん抵抗性を獲得するかを検討し、遺伝子予防あるいは治療への可能性を研究する予定である。

この研究には強い抵抗性をもつDRHラットを用いているが、ヒトでも相同の遺伝子セットは保存されており、ラットで遺伝子のどのような変異があればがん抵抗性ができるかが明らかになれば、ヒトにその成果は容易に拡張できると思われる。これまで1057頭の戻し交配ラットを用いて抵抗性遺伝子を第一染色体上の0.8 cMの領域にあることをつきとめ、この領域の網羅的な候補遺伝子スクリーニングに取り組んでいる。この研究の次のステップは、ヒト肝がんについてこの遺伝子にどのような異常があるかを研究すること、肝がんについて感受性・抵抗性がこの遺伝子のアレル型から予測できるかを検討することにある。

3. 遺伝子研究部門

3.1. 突然変異誘導酵素AIDによる発がん機構

木下和生

がん細胞は、正常細胞の遺伝子の増殖を制御する仕組みが変調をおこす結果、生まれてくるものである。しかし、遺伝子の変異がどのような仕組みで誘導されるかは、謎に包まれている。放射線やある種の化学物質のようにDNAに直接変異を与えるものや染色体転座なども知られているが、まだまだがんの原因は詳しくは理解されていない。

私たちが研究している AID (activation-induced cytidine deaminase) は、刺激を受けたBリンパ球で作られる酵素で、その本来の作用は抗体の遺伝子に突然変異を誘導することにより多様な抗体を生み出すものである。この酵素により誘導される突然変異の頻度は、自然に生じる変異頻度の100万倍といわれている。AID は抗体遺伝子の変異だけでなく、その他の遺伝子に変異を入れることもある。AIDが過剰に作用すると、リンパ球のがんであるリンパ腫や白血病を引き起こすことが知られている。私たちは AID がリンパ球だけでなく、胃、肺、肝臓などでも炎症刺激が加わると一時的に作られることを見いだした。遺伝子工学を用いてAID をリンパ球以外でも過剰に発現するマウスを作成したところ、胃、肺、肝臓など種々の臓器でがんが発生した。AID が発がんのどのステップに関わっているかを知るため、2段階化学発がんモデルを用いての研究も行っている。動物モデルだけではなく、実際のヒトの発がんにおいて AID が関与しているかどうか検討するためには、臨床医との緊密な共同研究のもとに患者より提供される手術標本などの解析が不可欠である。このため、積極的に成人病センター臨床医との連携を計画している。AID が発がんやがん細胞の抗がん剤耐性獲得機構に関与していることがさらに証明されれば、AID の活性を押しやることでがんを予防したり根治したりする道が開けると考えている。

3.2. 遺伝的白内障の研究

日合 弘、大見奈津江、木下和生

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が正常に機能してはじめて保持できるものである。また、後天的にも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。私たちは遺伝子の異常による白内障モデルマウス RLC をみつけ、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、レンズ上皮細胞の接着が弱くなり、レンズの発達のある段階でレンズそのものが破綻してしまうのである。この研究はマウスをモデルとしているが、同じ遺伝子はヒトにもあり、レンズの発達、透明性、形態保持に重要な分子機構の一端を理解する上で興味深い研究材料となっている。

4. 神経研究部門

4.1. 中枢神経発生の分子機構の解明と再生医療の可能性の検討

谷垣健二

元来、神経の発生は胎児期にのみ起こると考えられていたが、成体にも神経幹細胞が残存することが証明され、再生医療の可能性が開かれた。

私たちは遺伝子工学の技術を用い、胎児期の神経発生に重要な分子を成体の神経幹細胞で不活性化し、胎児期の神経発生と成体の神経新生の類似点と相違点を明らかにすることによって、神経幹細胞の増殖・分化の分子機構の解明を目指している。

今回は、胎児期において神経幹細胞の維持に必須な Notch シグナルの主要な伝達因子である RBP-J を CaMKII-Cre tg mice を用いて成体神経幹細胞で欠損誘導した。その結果、神経幹細胞の維持に RBP-J が機能しているのみならず、オリゴデンドロサイトの分化制御、神経細胞の成熟にも異常が認められた。神経幹細胞の培養系を用いて、RBP-J による成体神経幹細胞分化制御の分子機構について解析を行っている。

本研究によって、成体になっても残存する数少ない神経幹細胞を、効率よく増殖させ、虚血性脳血管障害などの疾患で失われた神経組織に分化誘導できれば、再生医療への道が開かれると考えられる。京都大学脳神経外科教室とも連携を組み、虚血性脳血管障害が起きた場合、成体での神経再生にどのような影響がでるかについても検討を行っている。また、成体での神経新生が認められる脳室下帯は、グリオブラストーマ等の脳腫瘍の発生母地とも考えられており、成体神経新生の分子機構を解明することは、脳腫瘍の発生メカニズムの解明にも寄与しうると考えられる。

4.2. 統合失調症発症の分子機構の解明

谷垣健二、村木一枝

代表的な精神病である統合失調症は謎にみちた疾患であるが、最近の研究で、脳の発生段階で神経細胞の移動の異常による微細な大脳皮質発生異常が原因でおこるのではないかという学説が注目を集めつつある。神経の発生を順調に進めるには多くの遺伝子が時間的、空間的に正しく働く必要があり、発生生物学的、分子生物学的手法によって中枢神経発生に関与する遺伝子が多数同定されている。どの遺伝子の異常が統合失調症の発病を招くのかについても、大規模なヒトでの遺伝学的な解析が行われ、候補遺伝子がいくつかみつまっている。

ヒトの遺伝学的解析によって統合失調症と深く関与するといわれている分子のひとつに Notch がある。Notch 分子から細胞内へ伝わるシグナルは元来、神経発生を制御するシグナルであることから、神経発達障害仮説の立場からもこの事実は興味深いものである。私たちは遺伝子工学の技術を用い、中枢神経系の神経細胞特異的に Notch シグナルが不活化されたマウスを作成し解析を行っている。統合失調症の患者さんでは自分の周囲の情報をうまく処理できず（感覚情報処理の異常）、些細な感覚情報に対しても過剰に反応してしまうことが知られている。このマウスについて、聴覚刺激が高次中枢神経系によってどのように処理されるかを検討することによって、統合失調症で認められる感覚情報処理異常の原因と、その分子機構の解明を進めていく。究極的には神経発生の異常からどのようにして統合失調症にみられる感覚情報処理異常がおこるのか明らかにしていく。大学精神科とも共同研究を行い、動物実験によって得られた知見を用いて、ヒトでの遺伝学的解析も行っている。現在までの研究成果を踏まえて、滋賀県立精神保健センターとも連携を組み、ヒトの統合失調症の新たな診断法・治療法の開発を行うことを計画している。本研究によって得られた、微細な神経発生異常に関する知見は、てんかん等の微細な神経発生異常の診断法の確立にも応用が可能であり、滋賀県立小児保健医療センターと当研究所 PET 部門と連携を組み、新たなてんかんの診断法の確立を目指していきたいと考えている。

研究所業績 (2006~2007)

英文原著論文

1. Kamada T, Okazawa H, Yamauchi H, Kitoh T, Ito M. Focal glucose hypermetabolism in interictal state of West syndrome. *Pediatric Neurol*, 34: 47-50, 2006.
2. Souilhol C, Cormier S, Tanigaki K, Babinet C, Cohen-Tannoudji M. RBP-Jkappa-dependent notch signaling is dispensable for mouse early embryonic development. *Mol Cell Biol*, 26: 4769-74, 2006.
3. Kinoshita K, Nonaka T. The dark side of activation-induced cytidine deaminase: relationship with leukemia and beyond. *Int J Hematol*, 83: 201-207, 2006.
4. Muto T, Okazaki IM, Yamada S, Tanaka Y, Kinoshita K, Muramatsu M, Nagaoka H, Honjo T. Negative regulation of activation-induced cytidine deaminase in B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 2752-2757, 2006.
5. Ukai A, Maruyama T, Mochizuki S, Ouchida R, Masuda K, Kawamura K, Tagawa M, Kinoshita K, Sakamoto A, Tokuhisa T, O-Wang, J. Role of DNA polymerase theta in tolerance of endogenous and exogenous DNA damage in mouse B cells. *Genes Cells*, 11: 111-121, 2006.
6. Wakae K, Magor BG, Saunders H, Nagaoka H, Kawamura A, Kinoshita K, Honjo T, Muramatsu M. Evolution of class switch recombination function in fish activation-induced cytidine deaminase, AID. *Int Immunol*, 18: 41-47, 2006.
7. Fujikura J, Hosoda K, Iwakura H, Tomita T, Noguchi M, Msuzaki H, Tanigaki K, Yabe D, Honjo T, Nakao K. Notch/Rbp-j signaling prevents premature endocrine and ductal cell differentiation in the pancreas. *Cell Metab*, 3: 59-65, 2006.
8. Yamamoto N, Tanigaki K, Tsuji M, Yabe D, Ito J, Honjo T. Inhibition of Notch/Rbp-j signaling induces hair cell formation in neonate mouse cochleas. *J Mol Med*, 84: 37-34, 2006.
9. Buono KD, Robinson GW, Martin C, Shi S, Stanley P, Tanigaki K, Honjo T, Hennighausen L. The canonical Notch/RBP-J signaling pathway controls the balance of cell lineages in mammary epithelium during pregnancy. *Dev Biol*, 293: 565-580, 2006.
10. Tanaka K, Tsukada J, Suzuki W, Hayashi K, Tanigaki K, Tsuji M, Inoue H, Honjo T, Kubo M. The interleukin-4 enhancer CNS-2 is regulated by Notch signals and controls initial expression in NKT cells and mamory-type CD4 T cells. *Immunity*, 24: 689-701, 2006.
11. Hirano M, Tanuma J, Hirayama Y, Ohyama M, Semba I, Wakusawa S, Shisa H: Hiai H,

- Kitano M. A speed congenic rat strain bearing the tongue cancer susceptibility locus *Tscc1* from Dark-Agouti rats. *Cancer Lett*, 231: 185–191, 2006.
12. Hiai H, Liu H, Omi N, Tanuma J, Higashi K. DRH strain rats: genetic resistance to chemical hepatocarcinogenesis. *Tr. Cancer Res*, 2: 127–134, 2006.
 13. Tahibana M, Lu LM, Hiai H, Tamura A, Matsushima Y, Shisa H. Quantitative trait loci determining weight reduction of testes and pituitary by diethylstilbesterol in LEXF and FXLE recombinant inbred strain rats. *Exp Anim*, 55: 91–95, 2006.
 14. Saiga T, Hashimoto K, Kimura N, Ono H, Hiai H. Trisomy 10p and translocation of 10q to 4p associated with selective dysgenesis of IgA-producing cells in lymphoid tissue *Pathol Int*, 57: 37–42, 2007.
 15. Kou T, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Okazaki IM, Ueda Y, Kodama Y, Haga H, Ikai I, Chiba T. Expression of activation-induced cytidine deaminase in human hepatocytes during hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer*, 120: 469–76, 2007.
 16. Kotani A, Kakazu N, Tsuruyama T, Okazaki IM, Muramatsu M, Kinoshita K, Nagaoka H, Yabe D, Honjo T. Activation-induced cytidine deaminase (AID) promotes B cell lymphomagenesis in Emu-cmyc transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 1616–20, 2007.
 17. Tanigaki K, Honjo Regulation of lymphocyte development by Notch signaling *Nature Immunol*, 8: 451–456. 2007.
 18. Komine O, Nagaoka M, Watase K, Guttman DH, Tanigaki K, Honjo H, Radtke F, Saito T, Chiba S, Tanaka K. The monolayer formation of Bergmann glial cells is regulated by Notch/RBP-J signaling. *Dev Biol*, 311: 238–250, 2007.
 19. Endo Y, Marusawa H, Kinoshita K, Morisawa T, Sakurai T, Okazaki IM, Watashi K, Shimotohno K, Honjo T, Chiba T. Expression of activation-induced cytidine deaminase in human hepatocytes via NF- κ B signaling. *Oncogene*, 26: 5587–95, 2007.
 20. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med*, 13: 470–476, 2007.
 21. Zhong Y, Jiang L, Hiai H, Toyokuni S, Yamada Y. Overexpression of a transcription factor LYL1 induces T- and B-cell lymphoma in mice. *Oncogene*, 26: 6937–6947, 2007.
 22. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Insana MF, Brill AB, Saga T, Togashi K. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography—initial experience *Radiology*, 243: 258–267, 2007.
 23. Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, Yamamoto N, Tamura

- Y, Tamaki H, Hirano S, Tanaka S, Ito J. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Otolaryngol, Suppl* 557: 55–57, 2007.
24. Lyshchik A, Moses R, Barnes SL, Higashi T, Asato R, Miga MI, Gore JC, Fleischer AC. Quantitative analysis of tumor vascularity in benign and malignant solid thyroid nodules. *J Ultrasound Med*, 26:837–846, 2007.
25. Lyshchik A, Higashi T, Hara T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Saga T, Togashi K. Expression of glucose transporter-1, hexokinase-II, proliferating cell nuclear antigen and survival of patients with pancreatic cancer. *Cancer Invest*, 25:154–162, 2007.
26. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Senda M, Higashi T, Saga T, Togashi K. Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *Am J Roentgenol*, 88: 257–267, 2007.
27. Nogami M, Nakamoto Y, Sakamoto S, Fukushima K, Okada T, Saga T, Higashi T, Senda M, Matsui T, Sugimura K. Diagnostic performance of CT, PET, side-by-side, and fused image interpretations for restaging of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Nucl Med*, 21:189–196, 2007.
28. Seo S, Hatano E, Higashi T, Teramukai S, Fujii H, Shimahara Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 13: 427–433, 2007.
30. Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, Yamamoto N, Tamura Y, Tamaki H, Hirano S, Tanaka S, Ito J. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol, Suppl*. 557: 55–57, 2007.
31. Fujikura J, Hosoda K, Kawaguchi Y, Noguchi M, Iwakura H, Odori S, Mori E, Tomita T, Hirata M, Ebihara K, Masuzaki H, Fukuda A, Furuyama K, Tanigaki K, Yabe D, Nakao Rbp-j regulates expansion of pancreatic epithelial cells and their differentiation into exocrine cells during mouse development. *Dev Dyn*, 236:2779–91, 2007
32. Nakajima S, Shikano N, Kotani T, Ogura M, Nishii R, Yoshimoto M, Yamaguchi N, Iwamura Y, Kubota N, Ishikawa N, Kawai K. Pharmacokinetics of 3-[¹²⁵I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine, a tumor imaging agent, after probenecid loading in mice implanted with colon cancer DLD-1 cells. *Nucl Med Biol*, 34: 1003–1008, 2007.
33. Kamimura K, Fujita S, Nishii R, Wakamatsu H, Nagamachi S, Yano T, Ogita M, Umemura Y, Fujimoto T, Nakajo M. An analysis of the physiological FDG uptake in the stomach with the water gastric distention method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,

34: 1815-1818, 2007.

34. Yamauchi H, Kudoh T, Kishibe Y, Iwasaki J, Kagawa S. Selective neuronal damage and chronic hemodynamic cerebral ischemia. *Ann Neurol*, 61: 454-465, 2007.

邦文論文・総説

1. 谷垣健二 動物モデルを通してみた統合失調症 *精神科* 第8巻第3号、176-180. 2006.
2. 東 達也 胆膵疾患に対する診断、内視鏡的治療法の進歩。「診断・FDG-PE」 *臨床消化内科* 22: 661-666, 2007.
3. 東 達也 臨床例で学ぶ PET/CT の診断ストラテジー 5. 肝胆膵 インナービジョン 22: 85-88, 2007.
4. 東 達也 甲状腺腫瘍におけるエラストグラフィを用いた術前悪性腫瘍鑑別診断法の開発 インナービジョン 27: 28-28, 2007.
5. 土井隆一郎、瀬尾 智、東 達也、上本伸二 膵癌の早期診断は可能か？FDG-PET。特集-膵癌の診断と治療 *外科治療* 97: 240-246, 2007.
6. 東 達也、西井龍一、波多野悦朗、瀬尾 智 肝癌診断における FDG-PET の有用性。特集-PET は肝胆膵領域の画像診断をかえたか？ *消化器画像* 9: 541-546, 2007.
7. 東 達也、西井龍一 特集 肝胆膵の画像診断 -最近の進歩-。「PET による肝胆膵の診断」 *画像診断* 27: 1356-1361, 2007.

学会報告・講演会など

1. 日合 弘 Rupture of Lens Cataract のポジショナルクローニング 第32回 水晶体研究会 平成18年1月
2. Nonaka T, Okazaki I, Hiai H, Kinoshita K, Honjo T. Initiation of skin cancer by an endogenous mutator, activation-induced cytidine deaminase. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 平成18年6月
3. 橋本典和、宮腰昌昭、山本雅大、田中広樹、吉川真澄、玉川 進、柳沼裕二、日合 弘、小川勝洋 肝発癌耐性 DRH ラットの Lead Nitrate (LN) 投与後の肝組織増殖反応の特性 第65回日本癌学会総会 平成18年9月
4. 鐘 毅、蔣 麗、豊国伸哉、日合 弘、山田義博 Lyl-1 トランスジェニックマウスにおける白血病発症 第65回日本癌学会総会 平成18年9月
5. 田沼順一、平野真人、小川広太郎、平山喜一、志佐 湊、日合 弘、北野元生 マイクロアレイと抗体アレイ解析を用いたラット4NQO 舌癌モデルの解析 第65回日本癌学会総会 平成18年9月

6. 山崎京子、山崎愛一、戸崎充男、五十棲泰人、日合 弘 トロトラストの組織内分布と発癌における内部被爆の役割 第 65 回日本癌学会総会 平成 18 年 9 月
7. 遠藤容子、丸澤宏之、木下和生、高 忠之、千葉 勉 肝発癌過程における遺伝子変異生成の分子機構 第 65 回日本癌学会総会 平成 18 年 9 月
8. 谷垣健二 成体神経幹細胞のNotch/RBP-Jシグナルによる分化制御と再生治療の可能性「虚血性脳血管障害再生医療の基盤としての幹細胞生物学」第 17 回研究所セミナー(第 29 回日本神経科学大会サテライトシンポジウム) 平成 18 年 7 月
9. 谷垣健二、村木一枝、山本典生、本庶 佑 RBP-Jは大脳皮質層構造形成を制御する第 29 回日本神経科学大会 平成 18 年 7 月
10. 谷垣健二、紀本創兵、鳥塚通弘、村木一枝、岸本年史、本庶 佑 Notch/RBP-J シグナルと総合失調症様行動異常との関与 日本分子生物学会 2006 フォーラム 平成 18 年 12 月
11. 岸辺喜彦、岩崎甚衛 PETにおけるキャリブレーションの頻度に関する検討 日本放射線技術学会 第 34 回会秋季学術大会 平成 18 年 10 月
12. 岸辺喜彦、工藤 崇、山内 浩、加川信也 PETにおける calibration の重要性 ~ 150-gas studyによる検証~ 第 46 回日本核医学会総会 平成 18 年 11 月
13. 逢坂光彦、小網健市、入野保 ヒトがん細胞株におけるMSFおよびARTSの発現検討 第 95 回日本病理学会総会 平成 18 年 4 月
14. 工藤 崇、山内 浩、岩崎甚衛、岸辺喜彦、加川信也、羽田龍彦 薬物負荷アンモニアPETにおけるトランスミッション収集タイミングの血流定量値に与える影響 第 65 回日本医学放射線学会 平成 18 年 4 月
15. 工藤 崇、岸辺喜彦、加川信也、羽田龍彦、山内 浩 N-13 NH3 PETの肺集積の原因；心機能との関係 第 46 回日本核医学会総会 平成 18 年 10 月
16. 山内 浩 内頸動脈閉塞性疾患における選択的神経細胞障害と血行力学的脳虚血 第 47 回日本神経学会総会 平成 18 年 5 月
17. 山内 浩 脳主幹動脈閉塞性疾患における選択的神経細胞障害と misery perfusion との関連 第 32 回日本脳卒中学会総会 平成 19 年 3 月
18. Hiai H, Omi N, Kiyokawa E Defective Dock5 signaling in rupture of lens cataract. 2007 ARVO Meeting 平成 19 年 5 月 8 日
19. Higashi T, Nakamoto Y, Ishizu, Suga T, Hara T, Kawashima H, Maetani Y, Isoda H, Togashi K. Comparison of FDG-PET, PET/CT fusion and SPIO-enhanced liver MRI in the detection of metastatic liver tumors from pancreatic cancer. 54th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine 平成 19 年 6 月 3 日
20. 岸辺喜彦、西井龍一、工藤 崇、山内 浩 Calibration factor が PET 脳血流に与える影響 第 2 回日本分子イメージング学会総会 平成 19 年 6 月 28-29 日

21. Morisawa T, Marusawa H, Iwai A, Kinoshita K, Chiba T Organ-specific genetic alterations in the liver, stomach and lung cancers caused by the mutagenic activity of AID 第 66 回日本癌学会学術総会 平成 19 年 10 月 3 日
22. Endo Y, Marusawa H, Kinoshita K, Kou T, Chiba T Hepatitis C virus triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in human hepatocytes 第 66 回日本癌学会学術総会 平成 19 年 10 月 4 日
23. Endo Y, Marusawa H, Kinoshita K, Chiba T Activation-induced cytidine deaminase links liver inflammation to human hepatocarcinogenesis Keystone Symposia: Frontiers in gastrointestinal cancer molecular genetics inflammation, early detection and therapy: 平成 19 年 10 月 15 日
24. 谷垣健二 RBP-J による大脳皮質神経細胞移動の調節 第 30 回神経科学会 平成 19 年 9 月 10 日
25. 谷垣健二 RBP-J による大脳皮質神経細胞移動の制御 第 30 回日本分子生物学会年会 平成 19 年 12 月 15 日
26. 谷垣健二 RBP-J による神経成熟の調節 第 16 回海馬と高次機能学会 平成 19 年 11 月 24 日
27. 鳥塚通弘、紀本創兵、岸本年史、谷垣健二 22q11.2 欠損症候群モデルマウスと海馬発生異常 平成 19 年 11 月 24 日
28. Nishii R, Mukhopadhyay U, Yeh H et al. Non-invasive imaging of histone deacetylase activity using positron emission tomography (PET) with [¹⁸F]FAHA. 第 2 回日本分子イメージング学会総会 平成 19 年 6 月 28-29 日
29. Nishii R, Mukhopadhyay U, Yeh H et al. Non-invasive imaging of histone deacetylase activity in human breast carcinoma xenografts in rats using positron emission tomography (PET) with [¹⁸F]-FAHA. The 54th SNM Annual Meeting (The Society of Nuclear Medicine) 平成 19 年 6 月 2-6 日
30. Nishii R, Mukhopadhyay U, Yeh H et al. PET imaging of histone deacetylase activity in a rat brain using 6-([¹⁸F]-fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ([¹⁸F]-FAHA). The 54th SNM Annual Meeting (The Society of Nuclear Medicine) 平成 19 年 6 月 2-6 日
31. Nishii R, Mukhopadhyay U, Pal A et al. Comparative microPET imaging with [¹⁸F]-FLT, [¹⁸F]-D-FMAU and [¹⁸F]-L-FMAU for detection of proliferative activity of tumors in mice bearing human NSCLC xenografts. The 54th SNM Annual Meeting (The Society of Nuclear Medicine) 平成 19 年 6 月 2-6 日
32. Nishii R, Kiyono Y, Mukhopadhyay U et al. Histone deacetylase activity in rat brain assessed with 6-([¹⁸F]-fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ([¹⁸F]-FAHA)

SMI/AMI Join Molecular Imaging Conference (The Sixth Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging). 平成 19 年 9 月 9-11 日

33. Nishii R, Kiyono Y, Mukhopadhyay U et al. PET Imaging of [18F]-FAHA to Assess HDAC Activity in Human Breast Carcinoma. SMI/AMI Join Molecular Imaging Conference (The Sixth Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging). 平成 19 年 9 月 9-11 日
34. 西井龍一、加川信也、清野泰、岸辺喜彦、長町茂樹、岡沢秀彦、藤林靖久 腫瘍内 HDAC activity イメージング PET 薬剤 [18F]-FAHA の基礎検討 第 47 回日本核医学会 平成 19 年 11 月 4-6 日
35. 加川信也、西井龍一、清野泰、岸辺喜彦、長町茂樹、岡沢秀彦、藤林靖久 HDAC activity イメージング PET 薬剤 [18F]-FAHA の脳集積検討 第 47 回日本核医学会 平成 19 年 11 月 4-6 日
36. 日合 弘 シンポジウム「水晶体の透明性維持」 水晶体混濁と遺伝子：マウス遺伝的カタラクトの有用性 第 111 回日本眼科学会総会 平成 19 年 4 月 21 日
37. 東 達也 FDG-PET の臨床とピットフォール 第 66 回日本医学放射線学会学術集会 平成 19 年 4 月 15 日
38. 木下 和生 突然変異誘導因子 AID による発がん機構 がん特定研究「遺伝情報システム異常と発がん」領域評価会 平成 19 年 7 月 27 日
39. Kinoshita K. Switch from antibody to cancer 第四軍医大学遺伝発生学教室学術報告 平成 19 年 10 月 22 日
40. 西井龍一 FDG-PET で興味ある所見を呈した新生児難治てんかん症例 大阪症例検討会 平成 19 年 8 月 11 日
41. Tanigaki K. RBP-J regulates migration of cortical neurons. Notch 研究会 平成 19 年 7 月 5 日

公開シンポジウム・所内セミナー開催状況

公開シンポジウム

2006. 7. 21	山内 浩 谷垣健二 高木康志 (京大医) 岡野栄之 (慶大医)	(滋賀県成人病センター研究所公開シンポジウム: 第29回日本神経科学大会サテライトシンポジウム) 虚血性脳血管障害再生医療の基盤としての幹細胞生 物学
2007. 12. 15	東 達也 西井龍一 中本裕士(京大医)	滋賀県成人病センター研究所公開シンポジウム (病院共催) 癌診断の進歩—PET検査と滋賀県成人 病センターの取り組み—

所内セミナー

年月日	発表者	タイトル
2006. 10. 12	山内 浩	成人病センターにおけるクリニカル脳PET
2006. 11. 6	日合 弘	遺伝的カタラクトのポジショナルクローニング
2006. 11. 15	工藤 崇	N-13アンモニアの肺集積像と心機能
2006. 11. 27	加川 信也	自動合成装置の将来像 - FDG合成の歴史を踏まえて
2006. 12. 4	村木一枝	成体での神経新生におけるNotchシグナルの役割
2006. 12. 25	谷垣健二	統合失調症のモデル開発
2007. 1. 9	疋田貴俊 (OBS)	精神疾患モデルマウスの作製と病態の解明
2007. 1. 22	木下和生 他	突然変異誘導因子AIDによる発がん機構
2007. 2. 5	逢坂光彦	ラットENUによる白血病誘発に対するDrh1遺伝的抵抗性の 検討
2007. 2. 26	岸辺喜彦	PET画像定量性の検討
2007. 3. 2	松島芳文(埼玉癌セ ンター)	疾患モデルマウスの開発
2007. 4. 5	谷垣健二	統合失調症モデルマウスの修飾遺伝子の研究
2007. 4. 16	木下和生 他	突然変異誘導因子AIDによる発がん機構
2007. 4. 25	丹羽/川喜田倫子 (パリ第7大学)	NF2(Neurofibromatosis type 2)のマウスモデルに関する研 究

年月日	発表者	タイトル
2007. 5. 14	西井龍一 他	HDAC activityを評価しうるnon-invasive in vivo PET imagingの開発
2007. 6. 4	逢坂光彦	肝癌抵抗性遺伝子Drh1の候補遺伝子の解析
2007. 6. 25	日合 弘	Pre-Bリンパ腫好発SL/Kh マウスの骨髄内Pre-B増殖
2007. 7. 9	植村宗弘	遺伝子ターゲティングを効率よく行う技術について
2007. 7. 23	東 達也	FDG-PETによる膵臓癌の臨床画像
2007. 9. 3	加川 信也	新規PET用HDAC活性診断薬剤の合成
2007. 10. 1	谷垣健二	前頭葉特異的COMT過剰発現の効果
2007. 10. 15	岩崎甚衛	SWIによるmisery perfusionの評価
2007. 11. 19	木下和生	染色体転座の分子機構
2007. 12. 3	逢坂光彦	DRH. F344-Drh1の自然発生腫瘍
2008. 01. 21	日合 弘	ラット肝癌抵抗遺伝子Drh1のポジショナルクローニング : 進捗状況
2008. 2. 4	谷垣健二 他	22q11. 2欠損症候群モデルマウスと神経発生異常
2008. 2. 18	西井龍一	血中タンパク結合置換による薬物体内動態制御 -核医学手法を用いた試み-
2008. 3. 3	木下和生	突然変異誘導因子AIDによる新しい肝癌モデルマウス

成人病センター研究所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	平成 17 年度	平成 18 年度
文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究)	突然変異誘導因子 A I D による発がん機構	木下和生 (研究代表者)	9,700	9,700
文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 A)	神経機能における Notch/RBP-J シグナルの役割の分析	谷垣健二 (研究代表者)	14,690	0
日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究 (B))	発がんにおける内在的突然変異誘導因子 A I D と外的発がん因子の相互作用	木下和生 (研究代表者)	9,880	9,230
日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究 (C))	脳主幹動脈閉塞症における神経細胞障害の病態とその予防に関する研究	山内 浩 (研究代表者)	1,000	0
独立行政法人理化学研究所試験研究委託	統合失調症脆弱性候補遺伝子のエピスタシスの網羅的検証	谷垣健二 (研究代表者)	0	9,000
武田科学振興財団研究奨励金	突然変異誘導因子 A I D による発がん	木下和生 (研究代表者)	0	2,000
		計	35,270	29,930
(分担研究者分)				
厚生労働省がん研究助成金	高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究	鈴木孝世 (分担研究者)	0	1,200
厚生労働省科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)	悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による新たな標準的治療の確立	鈴木孝世 (分担研究者)	0	1,500
		計	0	2,700
		合計	35,270	32,630