

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報(2008 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 |
| 1.2. | 体肝移植症例における PET 診断の研究 | 東 達也 |
| 1.3. | 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 |
| 1.4. | 放射性ヨード内用療法を用いた甲状腺癌治療
に関する研究 | 東 達也 |
| 1.5. | 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 |
| 1.6. | PET を用いた小児神経疾患の病態生理の
解明に関する臨床研究 | 西井龍一 |
| 1.7. | 新規アミノ酸分子イメージング
[¹¹ C]MeAIB-PET の開発と臨床応用 | 西井龍一 |
| | 1.7-1. [¹⁴ C]MeAIB のヒト腫瘍細胞における集積機序 | |
| | 1.7-2. [¹¹ C]MeAIB-PET の臨床応用 – 正常健常者での検討 | |
| 1.8. | ヒストン脱アセチル酵素活性に関する
PET 分子イメージング | 西井龍一 |
| 1.9. | PET 用診断薬剤の合成と開発 | 加川信也 |
| 1.10. | PET 画像の定量的精度管理 | 岸辺喜彦 |

2. 癌研究部門

- | | | |
|------|--------------|------|
| 2.1. | 肝がん抵抗性遺伝子の研究 | 逢坂光彦 |
|------|--------------|------|

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. | 染色体転座による疾病の発症機構 | 木下和生 |
| 3.3. | 遺伝的白内障の研究 | 日合 弘 |

4. 神経研究部門

- | | |
|--------------------------------------|------|
| 4.1. 蛍光タンパク質を用いた神経発生の可視化の研究 | 谷垣健二 |
| 4.2. 成体神経幹細胞における Notch/RBP-J シグナルの役割 | 谷垣健二 |
| 4.3. 統合失調症の病因となる候補遺伝子相互作用の同定 | 谷垣健二 |

研究所業績（2008）

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、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。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、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、神経研究部門では細胞内シグナル伝達系の中樞神経発生における役割の研究、統合失調症モデルを用いた遺伝的解析などが行われています。病院との共同研究にも積極的に取り組んでおります。開設以来の国際学術誌への論文発表は100編を越え、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。

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

<http://www.shigamed.jp/>

<http://www.pref.shiga.jp/e/seijin/>

研究所組織（2008）

所長（非常勤）	日合 弘	
総括研究員	東 達也	（画像研究部門）
専門研究員	逢坂光彦	（癌研究部門）
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）
専門研究員	西井龍一	（画像研究部門）
研究員	加川信也	（画像研究部門）
主査（技師）	植村宗弘	（担当：癌、遺伝子研究部門）
主任技師	村木一枝	（担当：神経研究部門）
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：平成 21 年 3 月転任）
主任看護師	美田由美	（画像研究部門）
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）
主幹	石川龍夫	（事務室：平成 20 年 3 月転任）
主幹	野口幸一	（事務室：平成 20 年 4 月着任、 平成 21 年 3 月転任）
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

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20年度には年間819例に達している。

当研究所では、院内患者におけ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。

2007年に腫瘍PETを専門とする西井、東が相次いで着任し、新しいPET診断薬の開発と画像研究に力をいれている。腫瘍の部位的診断を更に精緻なものとするためにPET-CTの導入が望まれるが、過渡的にはCTとPET画像の融合画像作製ソフトを導入し、優れた成果を挙げている。

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* (*京大・医・移植外科)

我々はこれまでも肝細胞癌(HCC)、胆管細胞癌(CCC)、膵臓癌の領域にてFDG-PETの基礎的・臨床的な有用性を検討し、論文、研究報告を行ってきた。

この一連の研究をさらに発展させ、CCCにおいてFDG集積と再発との関連や、FDG集積とP糖タンパク発現との関連等も検討した(後述の1)。腫瘍形成性胆管細胞癌35例において、リンパ節転移の診断能をFDG-PET、CT、MRIと比較し、おのおの感度43%, 43%, 43%、特異度100%, 76%, 64%、正診度86%, 68%, 57%であった。FDG-PETはリンパ節転移の診断能において優れていた。また、FDG集積の指標SUVmaxとP糖タンパク発現との間に有意な負の相関を認めた($p=0.002$).

$r=-0.62$)。FDG集積とP糖タンパク発現は反比例する傾向を持つことが示された。また、無再発生存はFDG低集積群($SUV<8.5$)と比較して、FDG高集積群($SUV\geq 8.5$)で有意に低く($p=0.04$)、多変量解析による検討ではFDG高集積($SUV\geq 8.5$)という因子が独立した無再発生存予測因子として有意であった($risk\ ratio=1.3, p=0.03$)。結論としてFDG-PETは腫瘍形成性胆管細胞癌において、リンパ節転移の診断、P糖タンパク発現や術後再発の予測因子として有用であることが明らかになった。

また、膵臓領域においてはFDG-PETによる早期膵臓癌の診断能も検討した(後述の2)。膵臓癌は早期発見が難しく、治癒的切除(いわゆる「切除できた」状態)は困難で、大多数の膵癌は非切除である。今回我々は治癒切除できた膵癌56例を検討し、FDG集積の指標 SUV_{max} と種々の臨床的な因子との関係を検討した。 SUV_{max} のしきい値を2.5とすると、膵癌は91%で診断可能であった。しかし、 SUV_{max} は組織の分化度、腫瘍サイズ、TS因子(腫瘍径)、T因子(腫瘍進展度)との関連を示さなかった。集積の低い癌はいずれも腫瘍間質の多いタイプの癌(intermediate or scirrhous stroma)であった。結論としてFDG-PETは切除可能早期膵癌において、診断能(91%)に優れていたものの、FDG集積には組織型やサイズなどの因子との関連がうすく、腫瘍間質と関連する弱い関連性がある程度で、さらなる検討が必要であることが明らかになった。

さらに、東は、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、将来的な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る。

1.2. 生体肝移植症例におけるPET診断の研究

東 達也、西井龍一、高田泰治* (*京大・医・移植外科)

我々は肝細胞癌に関するPET診断について研究を進めてきた。生体肝移植の分野で世界をリードする京都大学病院と協力して、肝細胞癌に対する生体肝移植の臨床画像についてもさらに研究を発展させている。

今回、我々は生体肝移植の適応となる非切除の肝細胞癌症例に対する非手術的治療(経カテーテル的肝動脈化学塞栓術:TACE、経カテーテル的肝動脈注入化学療法:TAI、経皮的ラジオ波焼灼術:RFA、経皮的エタノール注入術:PEIT)におけるFDG-PET検査の有用性を検討した。非切除の肝細胞癌症例67例に対して行われた非手術的治療後、1ヶ月以内に施行されたFDG-PET検査においてFDG集積を検討し、生存率を単変量解析、多変量解析を用いて比較・解析した。生存率はFDG低集積群($SUV<5.5$)と比較して、FDG高集積群($SUV\geq 5.5$)で有意

に低く ($p=0.0001$)、平均生存期間はそれぞれ 608 日、328 日であった。多変量解析による検討では FDG 高集積 ($SUV_{max} \geq 5.5$) という因子が独立した無再発生存予測因子として有意であった ($risk\ ratio=0.212$, $p=0.0056$)。結論として FDG-PET は非切除肝細胞癌において、治療後生存の予測因子として有用であることが明らかになった。この研究は今年度に予定されている核医学領域で世界最大の学会 2 つで演題に採択され、発表予定である。また、現在医学論文として投稿準備中である。

さらに、東は、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、将来的な 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る。

1.3. 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* (*愛知医大、小児科)

近年、FDG-PET または PET/CT 検査の、悪性リンパ腫治療後状態の画像評価における有用性が注目されているが、小児リンパ腫での研究・検討は少ない。

現在進行中の小児 NHL 臨床試験登録例を対象に、添付の臨床治験を開始し、添付の研究計画としてまとめた。今年度、当院の倫理委員会でも承認され、治験は全国的に動き出している。残念ながら、現在治験への登録数が非常に少なく、発表するに足る症例数は未だ集まっていない。

またさらに、東は、JPJSG (厚生労働省科学研究費補助金・小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究) リンパ腫委員会の委員として積極的に活動しており、将来的な FDG-PET 検査の小児科領域における安全な治療指針の策定等を目指した学会活動を行っている。

1.4. 放射性ヨード内用療法を用いた甲状腺癌治療に関する研究

東 達也、西井 龍一、板坂 聡* (*京大・医・放射線治療科)

放射性ヨード (^{131}I) 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。膨大なデータ量のため解析は遅れているが、現在のところ、単変量解析上では、予後規定因子として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などが有意な因子としてあがっている。解析が終了し次第、本年度に予定されている日本甲状腺学会総会にて発表の予定である。

また、東は、日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺 RI 治療委員会の委員として、また、日本甲状腺外科学会 甲状腺腫瘍ガイドライン作成委員会の委員として、積極的に活動しており、甲状腺癌に対するヨード治療の普及、施設数の増加を目指して講演活動、学会活動を行っている。

1.5. 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、東 達也、高橋昌章、岩崎甚衛、岸辺喜彦、加川信也

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ます。最初の発作は治る可能性も高いですが、梗塞をくりかえすと機能低下が加速します。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す。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す。

ポジトロンCT (PET) 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ないかを正確に（値が出る）評価できますが、この脳の血流不足は脳梗塞再発の重要な危険因子なのです。すなはち、PET 検査を行い、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してみると、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りました。さらに、この脳の血流不足はバイパス手術により改善できることも、手術前後に PET 検査をおこない明らかになりました。すなはち、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、PET 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ります。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します。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います。このようなきめ細かな評価を正確におこなうためには、PET が必

須です。すなはち、一般の臨床病院では SPECT 検査により血流不足を評価しますが、この方法で血流不足と判定された患者さんの半数は、PET 検査をすると血流不足がないことがわかります。PET 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こなしていますが、成人病センターの、主に脳外科での治療経過は良好です。同時に、さらに細かく病気の状態を評価する方法を開発することをめざし、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ような検討を行っています。

このような点から、成人病センターは、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可能性のある、世界的にみても有数の施設です。

1.6. PET を用いた小児神経疾患の病態生理の解明に関する臨床研究

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* (*小児保健医療センター)

小児神経疾患には、その原因、病態が不明のものが多い。近年それら分子生物学的研究成果で病態解明の手がかりが判明しつつあるものの、日常診療に即した検査やバイオマーカーの登場までには至っていない。PET 検査を用いた脳神経代謝および神経伝達機能の定量的画像診断を行うことで、小児神経疾患の病態解明や診療に直結する診療画像情報としての分子イメージングを検討する

以下の示すような難治てんかんを中心とする小児神経疾患を対象とし、PET 検査を用いて脳代謝および神経伝達機能の画像化と定量評価を行い、病態生理の解明に関する研究を行っている。同時に脳波検査や MRI 検査等の各検査や臨床症状、治療経過および予後などと比較検討し、PET データが小児神経疾患の臨床データとどのような関連を有するかを解析し、診断、重傷度、治療効果および予後の判定における意義を検討する。

対象となる小児神経疾患は、多岐にわたる難治疾患が多い反面、各々の疾患の症例数は一般に多くはない。小児保健医療センターは滋賀県下の小児神経疾患診療における主導的診療機関であり、県下からの症例が集中することより小児神経疾患と PET 検査に関する臨床研究を系統立てて遂行することが可能であるため、その成果を滋賀県内外に広く発信できるものとする。

1) West 症候群は乳児期に発症し発達の退行を伴い治療に難渋するてんかん性脳症である。ヒプスアリスミアという特徴的な脳波所見を示すことが知られているが、その発生機序は不明である。我々は重症仮死後に West 症候群を発症したがヒプスアリスミアを認めなかった症例を経験した。彼ら (Infantile

spasms without hypsarrhythmia) と典型的な West 症候群の症例で FDG-PET、FMZ-PET の所見を比較検討し、基底核、視床がヒプスアリスミアの形成に重要な役割を担っている可能性を指摘した。

2) 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り、呼吸中枢の異常による中枢性無呼吸との鑑別が困難である。我々は中枢性無呼吸を発症しやすい18トリソミーの乳児で無呼吸発作時の発作時PETをとらえて、てんかん性無呼吸であることを示した。また、てんかん性無呼吸の患者を対象にそのてんかん焦点の局在を発作時脳波とPET検査より解析検討中である。

1.7. 新規アミノ酸分子イメージング $[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$ -PETの開発と臨床応用

1.7-1. $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ のヒト腫瘍細胞における集積機序

西井龍一、東 達也、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦、川井恵一* (*金沢大院)

【目的】アミノ酸トランスポーターには多様なアイソフォームがあることから、アミノ酸輸送系システムAに着眼した分子イメージングを目的とし、その特異的基質である α - $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{-methylaminoisobutyric acid}$ ($[^{11}\text{C}]\text{MeAIB}$)の臨床使用を本邦で初めて開始した。本研究では、ヒト腫瘍細胞における標識アミノ酸の集積特性を評価するため、種々の腫瘍細胞への集積量と集積機序を現在多用されている $[S\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{-L-methionine}$ ($[^{11}\text{C}]\text{Met}$)と比較して、各腫瘍組織におけるアミノ酸輸送系による輸送機序の違いを基礎的に検討した。

【方法】今回の実験では、 α - $[1\text{-}^{14}\text{C}]\text{-methylaminoisobutyric acid}$ ($[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$)と $[S\text{-methyl-}^3\text{H}]\text{-L-methionine}$ ($[^3\text{H}]\text{Met}$)を用いて実験を行った。5種類のヒト腫瘍培養細胞(表皮癌:A431、直腸結腸癌:LS180、肺癌:PC14/GL、H441/GL、乳癌:MDA-MB435)を用い、 $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ と $[^3\text{H}]\text{Met}$ の各腫瘍細胞に対する集積量、 Na^+ 依存性実験、及び特異的阻害剤による輸送阻害実験を行った。

【結果・考察】細胞集積率の経時的曲線は、すべての腫瘍細胞で $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ よりも $[^3\text{H}]\text{Met}$ の取り込みが高く、腫瘍細胞間にも違いがあった。さらに、 Na^+ 依存性実験及び輸送阻害実験により、両薬剤共にシステムA以外の Na^+ 依存性輸送系の関与が認められたものの、 $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ の主要な輸送経路はアミノ酸輸送系システムAであるのに対し、 $[^3\text{H}]\text{Met}$ はシステムLであり、この輸送系の相違が集積率に反映していることが示された。従って、各腫瘍組織におけるアミノ酸輸送系の特異性を考慮することによって最適な放射性アミノ酸製剤の選択が可能であると考えられた。

1.7-2. [¹¹C]MeAIB-PET の臨床応用 —正常健常者での検討—

西井龍一、東 達也、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦、川井恵一* (*金沢大院)

【目的】システム A アミノ酸輸送に着眼した分子イメージングを目的として、その特異的基質である α -[*N*-methyl-¹¹C]-methylaminoisobutyric acid ([¹¹C]MeAIB) を用いた [¹¹C]MeAIB PET の臨床応用を本邦で初めて開始した。今回は正常健常者を対象にした [¹¹C]MeAIB PET 画像データを、同対象に施行した [*S*-methyl-¹¹C]-L-methionine PET ([¹¹C]MET PET) との比較を用いて報告する。

【方法】正常健常者（男性 4 名、女性 4 名）に対し、自施設で合成・精製した [¹¹C]MeAIB (438.8±53.4MBq) を静脈注射し、心臓から腎臓領域のダイナミック撮影 (0-15 分) 及び全身像撮影を施行した。また一週間以内に [¹¹C]MET PET (投与量; 468.1±57.9MBq) を同様に施行した。

【結果・考察】 [¹¹C]MeAIB は静脈投与後血中濃度がピークに達した後、速やかなクリアランスを認める一方、アミノ酸代謝の盛んな膵臓、胃、唾液腺への取り込みは経時的に増加した。脳、肺、腸管などの臓器への低い集積性や [¹¹C]MET PET に比し低い肝臓や骨髄への集積性は診断画像としての有用性が期待された。両薬剤の膵臓への取り込みに対する 2-tissue compartment model 解析から得られた voxel-based parametric 画像による検討では、主にシステム L 輸送で取り込まれる [¹¹C]MET と相違点が見出された。結果、 [¹¹C]MeAIB PET はシステム A アミノ酸輸送に着眼した新規トランスポータ・イメージング法として非常に期待される。

1.8. ヒストン脱アセチル酵素活性に関する PET 分子イメージング

西井龍一、東 達也、加川信也、水間 広*、高橋和弘*、尾上浩隆* (*理化学研)

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： [¹⁸F]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、 [¹⁸F]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。平成 20 年度の研究成果は以下の通りである。

① コンピュータ分子設計に基づき、ドッキングスタディ検討などで得られた複数の候補化合物に対して HDAC による脱アセチル化反応性を検討した結果、

HDAC 阻害薬：SAHA の類似体である 6-(fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (FAHA) を、本研究における新規分子イメージングプローブとして選択した。

② 6-([¹⁸F]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ([¹⁸F]FAHA) の標識合成は、6-amino hexanoic acid を前駆化合物として放射性フッ素 (¹⁸F) 標識を行い、将来の臨床検査にも十分応用可能な合成法確立に成功した。(総合成時間 100 分、標識率 15%、放射化学的純度 97%以上)。

③ 乳癌細胞などの腫瘍細胞について、マイクロアレイ法による遺伝子網羅的解析の結果、腫瘍細胞における HDAC 遺伝子の発現亢進を確認した。また乳癌細胞を用いた [¹⁸F]FAHA の集積実験では、早期よりトレーサの腫瘍内への集積・滞留が確認され、HDAC 阻害薬 (SAHA) を用いた集積阻害検討ではトレーサの腫瘍内取り込みが著明に抑制されることから、[¹⁸F]FAHA の腫瘍内集積に HDAC 酵素が関連していることが確認された。

1.9. PET 用診断薬剤の合成と開発

加川 信也

PET 検査は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。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（サイクロトロン、自動合成装置等）の取り扱いや合成する薬剤の種類が多いことから、放射性薬剤合成者の専門性は非常に高い。PET 業界は、平成 14 年における [¹⁸F]FDG（腫瘍診断薬剤）の保険適用に伴って全国各地でサイクロトロン施設が作られ、[¹⁸F]FDG-PET による腫瘍の診断が盛んに行われており注目を集めている。しかしながら、多くの [¹⁸F]FDG-PET の症例が重ねられるにしたがって、解糖系エネルギー代謝のみを指標とすることの限界や炎症に集積するといった問題点も明確になりつつあり、腫瘍の複合的な情報を正確に得ることが腫瘍の質的診断や治療方針の選択に重要と考えられる。

現在、当 PET 施設において使用が許可されている放射性薬剤は、日本アイソトープ協会が成熟薬剤として認め、指針が公となっている薬剤がほとんどであ

る。今後、その他の有望な新規放射性薬剤に関しては、様々な基礎実験や厳格な製造管理と品質管理を終えて、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会及び倫理委員会にて順次承認されていく予定となっている。当PET施設においても、 ^{18}F FDGの欠点と限界を克服するために、腫瘍に特異性の高い薬剤の利用が求められており、今後、新規放射性薬剤として、システム A アミノ酸輸送 PET イメージング剤である [*N*-methyl- ^{11}C] α -Methylaminoisobutyric acid (^{11}C MeAIB)、 ^{18}F 標識の酢酸製剤である ^{18}F fluoroacetic acid (^{18}F FACE) を臨床に使用していく予定である。また、HDAC 阻害剤の一つである suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) の類似誘導体である 6-(^{18}F -fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (^{18}F FAHA) は、臨床応用を目指し基礎的な研究を他施設と共同で進めていく予定である。

1. 10. 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

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。しかし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。癌化にむけた変異のおこり易さ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・抵抗性の遺伝的な差異については一握りの例外を除き、遺伝子レベルで理解される段階には至っていない。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、日合 弘、田沼順一* (*鹿大・歯、口腔病理)

DRH ラットの化学発癌剤誘発肝癌に対する遺伝的抵抗性は2つの抵抗性遺伝子によっている。このうち *Drh1* 遺伝子について congenic rats をもとにポジショナルクローニングし、遺伝子を同定するとともに、発癌剤に対する抵抗性のメカニズムを解明することを目的とする。

DRH ラットは①3'-Me-DABによる肝癌発生の抑制、②GST-PによるEAF形成抑制のほか、③硝酸鉛による肝細胞の一過性DNA合成を抑制する。③は数日で定量的に評価ができる優れた形質である。

DRH と DRH.F344-*Drh1* との肝細胞遺伝子発現プロファイルをcDNAチップ法により実施し、両者を比較したが、*Drh1* 領域に相当する遺伝子の発現に有意な差異は検出されなかった。

1057頭の(DRH x DRH.F344-*Drh1*)F1 x DRH 戻し交配ラットを作出し、硝酸鉛を投与し、48時間後BrdUを投与し、肝細胞DNAへの取り込みを定量した。全個体について *Drh1* 近傍の15の多型遺伝子マーカーを解析し、肝細胞へのDNA合成、肝重量を量的パラメーターとしてインターバルマッピング法により約0.5cMの領域に絞り、この領域に存在する遺伝子等の網羅的に塩基配列を決定した。(この結果、有力な候補遺伝子にアミノ酸置換を伴う変異が検出された。)現在、当該遺伝子の全長cDNAをクローニングし、そのin vitro、in vivoでの機能を評価する方向で進捗中である。

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、本庶 佑*、千葉 勉*、丸澤宏之*、野中太一郎*、高井 淳*
(*京大・医)

発がん過程における突然変異の原因はよくわかっていない。ヒトゲノムに存在する唯一の遺伝子変異誘導酵素であるAIDのトランスジェニックマウスではTリンパ腫と肺癌、肝臓癌、胃癌が生じたことから、発がんにおける遺伝子変異にAIDが関与する可能性が示唆された。また、肝炎ウイルスやヘリコバクターピロリ菌により誘発される慢性肝炎や慢性胃炎といったヒトの前がん状態においてAIDの発現が認められたことからヒト発がんにおいてAIDが関与していることが示唆された。AIDはApobec核酸編集酵素ファミリーに属する酵素であり、DNAを基質とするかRNAを基質とするかについて議論されている。AIDを発現する細胞に紫外線を照射しタンパクと核酸を架橋した直後に mRNA を分離し、AIDタンパクがともに回収されたか検討する実験により、AID とmRNAの結合が確認された。この結合にはAIDのカルボキシル末端の抗体遺伝子クラススイッチ組換え誘導活性に必須の領域を必要とし、別の分子を介した間接的なものであることが明らかになった。このような間接的なRNA結合活性はRNA編集酵素であるApobec-1にも認められるものであり、AIDが未知のmRNAへの結合と編集活性により、クラススイッチを誘導している可能性が示唆された。同様の機構により発がんにおける遺伝子変異を誘導しているものと考えられた。また、潰瘍性大腸炎より発症したヒト大腸癌においてAIDの発現が認められることを報告し、慢性炎症を背景とした消化器系のがんにおけるAIDの関与をより証拠づける結果となった。

3.2. 染色体転座による疾病の発症機構

木下 和生、植村 宗弘、足立 典隆* (*横浜市立大、国際総合科学研究科)

染色体転座を任意に誘導できる実験を開発し、これを用いて転座生成の機構と転座の影響を解析することを目的として以下の実験を行った。緑色蛍光タンパクGFPと赤色蛍光タンパクDsRed 遺伝子を分断し、loxPをはさんで互いに融合させた遺伝子2種 (Site1とSite2) を作成した。Site1, Site2に含まれる2つのloxPの間で組み換えがおこると細胞は緑色蛍光と赤色蛍光を発する。この発現ユニットの両側に目的とする遺伝子に相同な配列を挿入した。上流と下流の相

同領域のうち一方を4 kb、他方を2 kbとし、それらはゲノム情報に基づくPCRにより増幅単離した。ジフテリアトキシンA遺伝子と直線化制限酵素部位を配置した。これをターゲティングベクターとし以下の実験に用いた。最初に、Nalm-6細胞にタモキシフェンにより活性化できるCre (MerCreMer)を安定導入した。次に、ターゲティングベクターを常法によりMerCreMerを発現するNalm-6細胞に導入し、相同組換え体をPCRとサザンブロット法によるスクリーニングの後に得た。遺伝子ターゲティングを2回行い、異なる2つの染色体にloxP部位が導入された細胞が得られた。これを用いて以下の実験を行った。IgH(14番染色体)にSite1を導入したNalm-6細胞を作製し、さらにIgHから1Mb, 6Mb, 11Mb,あるいは40Mbはなれた領域にSite2を導入した細胞を作製した。さらにタモキシフェンを7日間培地に添加し、Creによる組換えを誘導し、組換え頻度をフローサイトメトリーにより測定した。Site2がSite1と同じ染色体に導入された細胞ではCreによる組換え頻度と組換え点間の距離は反比例の関係であることが分かった。このことから組換え頻度は遺伝子間の距離の指標となることが分かった。

3.3. 遺伝的白内障の研究

日合 弘、清川悦子^{*1}、松田道行^{*1}、松島芳文^{*2}、木村めぐみ、木下和生
(*¹京大。医・病態生物；*²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。私たちは先天性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ことを明らかにした。Dock5 遺伝子のノックアウトマウス、gene-driven法による Dock5 破壊マウスについてもさらに詳細な遺伝的、分子生物学的解析を進めている。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、形態保持に与る分子機構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. 蛍光タンパク質を用いた神経発生の可視化の研究

谷垣 健二、村木 一枝、岸本 年史^{*1}、高木 康志^{*2}、丸茂 岳^{*2}、鳥塚 通弘^{*1}、紀本 創兵^{*1}（奈良県立医大、精神医学、^{*2}京大・医・脳神経外科）

統合失調症は、神経発生の微小な異常によって生じるという発達障害仮説が着目を集めている。我々は、統合失調症モデルマウスの微小神経発生異常を効率的に検出するために蛍光蛋白質で神経発生をモニターできるシステムの構築を目指して研究を行っている。今回、我々は Notch シグナル、Wnt シグナルを蛍光蛋白質によって可視化できる reporter の構築及び、NRSF 等の神経発生に関与する転写因子の発現を可視化するための蛍光蛋白質 Venus knockin mice 作製用コンストラクトの構築を行った。

我々が構築した Notch シグナル reporter は Notch シグナルの活性化のみの可視化ではなく、Notch シグナルが不活性状態時の転写因子 RBP-J の転写抑制を可視化を可能とする。実際に、神経幹細胞培養系を用い、Notch シグナルの活性化の検出、神経分化過程において Notch シグナルの主要な伝達因子の RBP-J が転写抑制を積極的におこなっていることを証明した。今後、これらの reporter をもった遺伝子改変動物の作製を試みている。本研究は、通常の病理学的手法では、検出が困難な、統合失調症の微小神経発生異常の検出に貢献すると考えられる。

4.2. 成体神経幹細胞におけるNotch/RBP-Jシグナルの役割

谷垣 健二、村木 一枝、高木 康志^{*1}、丸茂 岳^{*1}（^{*1}京大・医、脳外）

近年の研究により、成体においても側脳室の脳室下帯 や海馬等の限局した領域においては神経発生が持続しているということが報告されている。これらのことは、中枢神経系に残存する神経幹細胞を脳損傷や神経変性疾患の機能修復を目指した再生医療に用いる可能性を示している。我々は、Notch/RBP-J シグナルを通して成体神経幹細胞の分化の分子機構を解明し、新たな治療法の開発を行うことを目的とし研究を行っている。

Notch シグナルは、神経細胞の発生を阻害し、グリア細胞の分化を促進する作用があるが、同時に神経幹細胞を維持する役割もあわせもつ。我々は成体神経新生における Notch/RBP-J シグナルの役割を明らかにするため、成体側脳室脳室下帯において特異的に RBP-J を欠損させ成体神経新生に与える影響

を検討した。RBP-J を失った成体神経幹細胞は、幹細胞の状態を維持できず神経細胞とオリゴデンドロサイトへの分化が促進されるが、同時に神経細胞としての成熟に障害が出るのが明らかとなった。RBP-J を欠損した神経細胞では、転写因子 Olig2 の発現が異所性に亢進しており、この Olig2 の転写制御障害が RBP-J 欠損神経細胞の成熟障害の原因である可能性が示唆された。このことは Notch シグナルの主要な転写因子 RBP-J が神経幹細胞の維持、オリゴデンドロサイトの分化を抑制するだけでなく、おそらくはその転写抑制能によって神経細胞成熟にも関与することを示している。成体に残存する神経幹細胞を用い再生治療に役立てるためには、神経分化の多段階で多彩な役割を果たす Notch/RBP-J シグナルの制御が不可欠であると考えられる。

4.3. 統合失調症の病因となる候補遺伝子相互作用の同定

谷垣 健二、村木 一枝、岸本 年史^{*1}、高木 康志^{*2}、鳥塚 通弘^{*1}、紀本 創兵^{*1}（^{*1}奈良県立医大、精神医学；^{*2}京大・医・脳神経外科）

統合失調症の発生には多くの遺伝的素因が想定されているにもかかわらず、その理解はまだ不十分である。統合失調症感受性遺伝子を改変したマウスは、ヒトの統合失調症者と同様に感覚情報処理の異常、ドーパミン過多に起因する行動異常が認められる。統合失調症感受性遺伝子を改変したマウスを用いて、行動異常の原因となる神経回路網を推定し、遺伝学的、解剖学的、組織学的、発生学的、生化学的、分子生物学的解析を行っている。

研究所業績 2008

英文論文

1. Hiratsuka T, Tsuruyama T, Kaszynski R, Kometani K, Minato N, Nakamura T, Tamaki K, Hiai H. Bone marrow pre-B expansion by SL/Kh-*Bomb1* locus: Not sufficient for lymphomagenesis. *Leuk Res*, 32:309-314, 2008.
2. Hiai H. Mouse pre-B lymphomas: Virology and Host Genetic Determinants. In: *Mouse Models of Human Blood Cancers: Basic Research and Pre-Clinical Applications*, ed. Li S. Springer-Verlag, 2008
3. Omi N, Kiyokawa E, Matsuda M, Yamada S, Yamada K, Kinoshita K, Wang Y, Matsushima Y, Kawai J, Suzuki M, Hayashizaki Y, Hiai H. Mutation of Dock5, a member of the guanine exchange factor Dock180 superfamily, in the Rupture of Lens Cataract Mouse. *Exp Eye Res*, 86: 828-834, 2008.
4. Hara S, Kiyokawa E, Iemura SL, Natsume T, Wassmer T, Cullen PJ, Hiai H, Matsuda M. The DHR1 domain of DOCK180 binds to SNX5 and regulates cation-independent mannose 6-phosphate receptor transport. *Mol Biol Cell*, 19: 3823-3835, 2008.
5. Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, Haga H, Ikai I, Uemoto S, Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 47: 888-896, 2008.
6. Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, Maruya M, Kinoshita K, Ivanov II, Itoh K, Littman DR, Fagarasan S. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin a generation in the gut. *Immunity*, 29: 261-271, 2008.
7. Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation and the development of colitis-associated colorectal cancers. *Gastroenterology*, 135: 889-898, 2008.
8. Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Kitawaki Y, Marusawa H, Hiai H, Yamada S, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K. A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53

- mutations. *Oncogene*. 28:469–78, Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Kitawaki Y, Marusawa H, Hiai H, Yamada S, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K. A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations. *Oncogene*. 28:469–78, 2009
9. Nonaka T, Doi T, Toyoshima T, Muramatsu M, Honjo T, Kinoshita K. Carboxy-terminal domain of AID required for its mRNA complex formation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 2747–2751, 2009.
 10. Nishii R, Volgin AY, Mawlawi O, Mukhopadhyay U, Pal A, Bornmann W, Gelovani JG, Alauddin MM. Evaluation of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F] fluoro-5-methyl-1-beta- L-arabino- furanosyluracil ([¹⁸F]-L-FMAU) as a PET imaging agent for cellular proliferation: comparison with [¹⁸F]-D-FMAU and [¹⁸F]FLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35: 990–998, 2008.
 11. Nishio T, Takamura N, Nishii R, Tokunaga J, Yoshimoto M, Kawai K. Influence of Haemodialysis on the Binding Sites of Human Serum Albumin: Possibility of an Efficacious Administration Plan Using Binding Inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 23:2304–10. 2008.
 12. Basarab A, Liebgott H, Morestin F, Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Delachartre P. A method for vector displacement estimation with ultrasound imaging and its application for thyroid nodular disease. *Med Image Anal*, 12: 259–74, 2008.
 13. Nakamoto Y, Senda M, Okada T, Sakamoto S, Saga T, Higashi T, Togashi K. Software-based Fusion of PET and CT Images for Suspected Recurrent Lung Cancer. *Mol Imaging Biol*, 10: 147–153, 2008.
 14. Seo S, Hatano E, Higashi T, Nakajima A, Nakamoto Y, Tada M, Tamaki N, Iwaisako K, Mori A, Doi R, Ikai I, Uemoto S. Fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*, 143: 769–777, 2008.
 15. Seo S, Doi R, Machimoto T, Kami K, Masui T, Hatano E, Ogawa K, Higashi T, Uemoto S. Contribution of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 15: 634–639, 2008.
 16. Saga T, Nakamoto Y, Higashi T, Yoshikawa K. Positron emission

tomography for the diagnosis and management of patients with gastrointestinal malignancies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 18: 479–493, 2008.

17. Nagamachi S, Wakamatsu H, Fujita S, Nishii R, Kamimura K, Kiyohara S, Futami S, Onitsuka H, Nagoshi Y, Tamura S, Kawai K, Arita H. Assessment of diastolic function using 16-frame ²⁰¹Tl gated myocardial perfusion SPECT: a comparative study of QGS2 and pFAST2. *Ann Nucl Med* 22: 115–122, 2008.
18. Wakamatsu H, Nagamachi S, Nishii R, Higaki K, Kawai K, Kamimura K, Fujita S, Futami S, Tamura S. Effect of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastrointestinal motility: evaluation by gastric-emptying scintigraphy. *Nucl Med Commun* 29: 562–567, 2008.
19. Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Fujita S, Futami S, Tamura S, Nakazato M, Yamashita S, Arita H, Nishii R, Kawai K. Usefulness of rCBF analysis in diagnosing Parkinson's disease: supplemental role with MIBG myocardial scintigraphy. *Ann Nucl Med* 22: 557–564. 2008.
20. Fujita S, Nagamachi S, Wakamatsu H, Nishii R, Futami S, Tamura S, Matsuzaki Y, Onizuka T, Hatakeyama K, Asada Y. Usefulness of triple-phase thallium-201 SPECT in non-small-cell lung cancer (NSCLC): association with proliferative activity. *Ann Nucl Med* 22: 833–839, 2008.
21. Kawai K, Nishii R, Shikano N, Makino N, Kuga N, Yoshimoto M, Jinnouchi S, Nagamachi S, Tamura S, Takamura N. Serum protein binding displacement: theoretical analysis using a hypothetical radiopharmaceutical and experimental analysis with ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine. *Nucl Med Biol* 36: 99–106, 2009.
22. Najjar AM, Nishii R, Maxwell DS, Volgin A, Mukhopadhyay U, Bornmann WG, Tong W, Alauddin M, Gelovani JG. Molecular-Genetic PET Imaging Using an HSV1-tk Mutant Reporter Gene with Enhanced Specificity to Acycloguanosine Nucleoside Analogs. *J Nucl Med* 2009; 50: 409–416.
23. Singh H, Najjar AM, Olivares S, Nishii R, Mukhopadhyay U, Alauddin M, Manuri PR, Huls H, Lee DA, Dotti G, Bollard C, Simmons PJ, Shpall EJ, Champlin RE, Gelovani JG, Cooper LJ. PET imaging of T cells derived from umbilical cord blood. *Leukemia* 2009; 23: 620–622.
24. Kudo T, Hata T, Kagawa S, Kishibe Y, Iwasaki J, Nakano A, Okazawa H. Simple quantification of myocardial perfusion by pixel-by-pixel

graphical analysis using carbon-11 acetate: comparison of the K-complexes of carbon-11 acetate and nitrogen-13 ammonia. Nucl Med Commun. 29: 679-85, 2008.

25. Kudo T, Hata T, Kagawa S, Kishibe Y, Iwasaki J, Okazawa H. Differences in early-phase tracer distribution in lung between ¹¹C-acetate and ¹³N-ammonia. Nucl Med Commun. 2009 Mar 18. [Epub ahead of print]
26. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, Koyama T, Togashi K. Clinical Value of Image Fusion from MR and PET in Patients with Head and Neck Cancer. Mol Imaging Biol. 11: 46-53, 2009.
27. Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome newborn followed by acute myeloid leukemia: identification of the same chromosomal abnormality in both stages. Cancer Genet Cytogenet. 188:99-102, 2009.
28. Nonaka T, Doi T, Toyoshima T, Muramatsu M, Honjo T, Kinoshita K. Carboxy-terminal domain of AID required for its mRNA complex formation in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 106: 2747-2751, 2009.
29. Shivarov V, Shinkura R, Doi T, Begum NA, Nagaoka H, Okazaki IM, Ito S, Nonaka T, Kinoshita K, Honjo T. Molecular mechanism for generation of antibody memory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 364: 569-575, 2009.

和文論文

1. 東 達也。連載 画像診断の進歩:どこまで病理診断に迫ってきているか。「甲状腺腫瘍」 病理と臨床 26: 69-74, 2008.
2. 東 達也、伊藤健吾、鳥塚莞爾。肝細胞癌、胆管癌、胆嚢癌の診断における[F-18]FDG-PET の臨床的有用性—多施設アンケート調査による検討。RADIOISOTOPES 57: 1-11, 2008.
3. 東 達也 RI 治療—現状と展望— 第 10 回放射線腫瘍学 夏季セミナー 講演記録集 編集:日本放射線腫瘍学会教育委員会 平岡真寛(編)、先端医療技術研究所 pp.119-123, 2008.

国際学会

1. Higashi T, Hatano E, Nishii R, Takada Y, Nakamoto Y, Ishizu K, Togashi K. FDG-PET as a prognostic predictor in the early therapeutic

- evaluation of the non-operative treatment of hepatocellular carcinoma
The 56th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada,
June 13–17, 2008.
2. Higashi T, Hatano E, Nishii R, Takada Y, Nakamoto Y, Ishizu K, Togashi K. FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, SPAIN, October 10–14, 2008.
 3. Nishii R, Mukhopadhyay U, Soghomonyan S, Balatoni J, Mawlawi O, Wendt R, Alauddin MM, Higashi T, Tong W, Gelovani JG. Preclinical assessment of radiation dosimetry and pharmacokinetic modeling of [¹⁸F]fluoroacetate PET imaging in Rhesus monkeys. The 55th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine. June 14–18, 2008, New Orleans, LA, USA
 4. Nishii R, Yeh H, Mukhopadhyay U, Soghomonyan S, Balatoni J, Mawlawi O, Alauddin MM, Higashi T, Tong W, Gelovani JG. Biodistribution and radiation dosimetry of [¹⁸F]-FAHA in non-human primates. World Molecular Imaging Conference (The 7th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging) September 11–13, 2008, Nice, France
 5. Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Kishimoto T, Tanigaki K. Neuropathological Analysis of 22q11.2 Deletion Syndrome Model Mice. The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, September 11, 2008, Toyama, Japan.
 6. Kimoto S, Toritsuka M, Muraki K, Kishimoto T, Tanigaki K. Effects of Lentivirus-mediated COMT Overexpression in Medial Prefrontal Cortex on Behaviors in Mice. The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, September 11, 2008, Toyama, Japan.

学会報告

1. 岸辺喜彦 PET装置における定量測定の実験的安定性 第64回日本放射線技術学会総会学術大会・第95回日本医学物理学会学術大会 合同シンポジウム3 平成20年4月5日、横浜市
2. 加川信也、西井龍一、清野泰、小川数馬、東達也、岸辺喜彦、岩崎甚衛、吉本光喜、川井恵一、Juri Gelovani EGFR-TK

阻害剤の治療効果予測を目的としたI-mIPQA-PET診断薬の
基礎検討 第3回日本分子イメージング学会 平成20年5
月22日 大宮

3. 西井龍一、東達也、加川信也、清野泰、小川数馬、岸辺喜彦、岩崎甚衛、川井恵一、藤林靖久、Juri Gelovani Rhesus Macaque を用いた^[18F] Fluoroacetate PETイメージング 第3回日本分子イメージング学会総会・学術総会 平成20年5月22日～23日、さいたま市
4. 鳥塚通弘、紀本創兵、村木一枝、岸本年史、谷垣健二 22q11.2欠損症候群モデルマウスの病理学的解析 第31回日本神経科学学会大会、平成20年7月9日、東京
5. 紀本創兵、鳥塚通弘、村木一枝、岸本年史、谷垣健二 マウス前頭前野におけるレンチベクターを介したCOMT過剰発現における行動学的影響 第31回日本神経科学学会大会、平成20年7月10日、東京
6. 木下和生 内在性変異原 AID による抗体とがん細胞の進化 第80回日本遺伝学会大会、平成20年9月4日、名古屋
7. 熊田知浩 西井龍一、下村英毅、小田望、木村暢佑、宮嶋智子、藤井達哉 Infantile spasms without hypsarrhythmia と West 症候群の PET 所見の比較 第48回日本核医学会学術総会 平成20年10月24日～26日、千葉市
8. 東 達也、波多野悦朗、瀬尾 智、西井龍一、中本裕士、石津浩一、河嶋秀和、富樫かおり腫瘍形成性肝内胆管細胞癌の FDG-PET 診断 第48回日本核医学会 総会平成20年10月25日 千葉市
9. 西井龍一、加川信也、東達也、清野泰、小川数馬、長町茂樹、岸辺喜彦、岩崎甚衛、Juri Gelovani EGFR-TK阻害に基づく癌分子標的PET診断薬I-mIPQAの基礎検討 第48回日本核医学会学術総会 平成20年10月24日～26日、千葉市
10. 加川信也、西井龍一、東達也、上原知也、岸辺喜彦、岩崎甚衛、川井恵一、荒野泰 アミノ酸輸送システム A を標的とした[N-methyl-¹¹C]MeAIB 合成の基礎的検討 第48回日本核医学会総会 平成20年10月25日 千葉市
11. 岸辺 喜彦、西井 龍一、東 達也、加川 信也 PET単独機における呼吸停止撮影法の有用性 第48回日本核医学会学術総会 平成20年10月25日 千葉市
12. Takai A, Marusawa H, Hiai H, Chiba T, Kinoshita K. A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by activation-induced cytidine

- deaminase (AID). 第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28 日、名古屋
13. Endo Y, Marusawa H, Kinoshita K, Kou T, Fujii S, Fujimori T, Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase serves as a link between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. 第 67 回日本癌学会学術総会、平成 20 年 10 月 28 日、名古屋
 14. 熊田知浩、西井龍一、下村英毅、小田望、木村暢佑、宮嶋智子、藤井達哉
18 トリソミーに合併した無呼吸発作の検討 第 44 回小児神経学会近畿地方会 2008 年 11 月 13 日
 15. 遠藤容子、丸澤宏之、木下和生、本庶 佑、千葉 勉 発癌過程における遺伝子異常生成への Activation-induced cytidine deaminase (AID) の関与。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、平成 20 年 12 月 11 日、神戸
 16. 植村宗弘、足立典隆、木下和生 Cre-loxP 組換え系と蛍光タンパクを用いた遺伝子間 3 次元的距離の測定。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、平成 20 年 12 月 11 日、神戸

講演など

1. 谷垣健二、鳥塚通弘、紀本創兵、村木一枝、岸本年史、本庶佑 RBP-J の神経機能における役割の解析 第 3 回 Notch 研究会 平成 20 年 7 月 17 日 三島
2. 東 達也 RI 内用療法～現状と展望～ 第 10 回放射線腫瘍学夏季セミナー(教育講演)、2008 年 8 月 3 日、大津
3. 西井龍一、東 達也、岸辺喜彦、岩崎甚衛、加川信也、熊田知浩、岡沢秀彦 小児 PET の臨床例 -てんかん症例に対する FDG 脳 PET を中心に- 有用性と問題点- GE ユーザーズセミナー、平成 20 年 8 月 22 日 裏磐梯 福島県
4. 木下和生 遺伝子が変わる仕組みと遺伝子を変える技術
奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科原核生物分子遺伝学講座セミナー 平成 20 年 11 月 20 日 生駒市
5. 西井龍一 FDG 時代における腫瘍シンチ・SPECT の役割や貢献
第 75 回東海核医学セミナー 平成 20 年 12 月 6 日、名古屋市

6. 西井龍一 新しい処理法 (Q-SPECT) を用いた脳血流 SPECT 定量 -
自験例および脳 PET との比較を中心に- 第 40 回京都核医学懇話会
平成 21 年 3 月 13 日、京都市
7. 日合 弘、逢坂光彦、田沼純一、木下和生、木村めぐみ、劉洪波、大身奈
津江、蔣 麗、東 監 ラット化学発癌誘発肝癌抵抗遺伝子の研究
第 2 回ラットリソース研究会 平成 21 年 1 月 31 日 京都

所内セミナー開催状況

所内セミナー

年月日	発表者	タイトル
2008. 4. 8	逢坂光彦	DRH 1 のマッピングについて
2008. 4. 21	東 達也	PET による肝細胞癌の診断
2008. 5. 12	加川 信也	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
2008. 5. 26	植村宗弘	DNA シーケンサ Applied Biosystems 3130 x 1 ジェネティックアナライザ (Applied Biosystems 社製) について
2008. 6. 9	谷垣健二	22q11.2 欠損症候群モデルマウスにおけるドーパミン受容体発現量とそのドーパミン親和性の検討
2008. 6. 23	西井龍一	ポスト FDG 診断薬「F-18 フルオロ酢酸」の前臨床試験
2008. 7. 13	岩崎甚衛	医療用高速三次元解析装置 BodyGuide 導入について
2008. 7. 28	木下和生 他	突然変異誘導因子AIDによる新しい肝癌モデルマウス
2008. 9. 1	日合 弘	ラット肝癌抵抗遺伝子 <i>Drh1</i> のポジショナルクローニング : 進捗状況 (2)
2008. 9. 22	村木一枝	統合失調症モデルマウスの QTL 解析
2008. 10. 6	逢坂光彦	ラット肝癌抵抗遺伝子 <i>Drh1</i> のポジショナルクローニング : 進捗状況 (3)
2008. 10. 20	東 達也	肝細胞癌に対する非手術的治療における PET を用いた治療効果早期判定診断
2008. 11. 10	加川信也	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 2
2008. 12. 1	谷垣健二	22q11.2欠損症候群モデルマウスと神経発生異常
2009. 1. 26	西井龍一 他	アミノ酸 PET 診断薬 ¹¹ C-Methionine および ¹¹ C-MeAIBによる正常健常ボランティアを対象にした検討
2009. 2. 16	岸辺喜彦	PET単独機における呼吸停止撮影の有用性
2009. 3. 2	木下和生	失敗？成功！？マウス腫瘍イメージングの試み

外部講師セミナー

年月日	発表者	タイトル
2008. 12. 12	尾上浩隆 (理化学研究所)	分子イメージング研究の創薬への応用、動物を用いた基礎研究を中心に
2009. 1. 15	山口政光 (京工繊大)	ショウジョウバエモデルを用いた遺伝子制御ネットワークの解明とヒト疾患研究への応用
2009. 2. 17	勝山 裕 (神戸大・医)	Reelin シグナルの神経分化と脳高次機能における機能
2009. 2. 27	鶴山竜昭 (京大・医)	マウス白血病レトロウイルス MuLV の体細胞挿入変異解析による芽球型 B 細胞性リンパ腫における新しいシグナル伝達経路の同定
2009. 2. 27	石田靖男 (奈良先端大)	NMD 抑制に基づく新しい遺伝子破壊法とナショナルバイオリソースプロジェクト

平成 20 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	平成 20 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
文部科学省科学研究 費補助金 (若手研究 B)	RBP-J 欠損神経細胞が示す分化傷 害の分子機構の解析	谷垣健二 (研究代表者)	2,990
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)	1,690
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)	9,620
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)	1,560
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)	6,200
		計	31,760

(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)	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)	1,000

厚生労働省科学研究 費補助金 (肝炎等克服緊急対 策研究事業)	リツキシマブ+ステロイド併用悪 性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイ ルス再活性化への対策に関する研 究	鈴木孝世 (分担研究者)	1,000
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	谷垣健二 (分担研究者)	3,500
		計	6,700
		合計	38,460