

滋賀県立成人病センター研究所

研究所年報（2009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. PETによる肝細胞癌の治療効果早期判定診断の研究
東 達也、西井龍一、波多野悦朗
- 1.2. PETによる肝・胆・膵領域腫瘍の性状・分化度診断
東 達也、西井龍一、波多野悦朗
- 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
- 1.4. 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
- 1.5. 新規アミノ酸分子イメージング ^{11}C MeAIB-PETの臨床応用
 - 1.5-1. ^{11}C MeAIB-PETの臨床応用ー脳腫瘍・胸部腫瘍での検討ー
東 達也、西井龍一、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦
 - 1.5-2. アミノ酸輸送システムAに着眼した新規癌分子標的PET診断法の基礎検討
西井龍一、加川信也、東 達也、高橋昌章、岸辺喜彦
- 1.6. 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
- 1.7. 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
- 1.8. 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. Gelovani
- 1.9. 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. 9. 1. アミノ酸輸送系システムAとシステムLの比較ーヒト腫瘍細胞における^[14C]MeAIBと^[3H]METの集積機序ー
1. 9. 2. 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
1. 9. 3. HDAC activityイメージングPET薬剤^[18F]FAHA合成の基礎検討
1. 10. 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
1. 11. PET画像の機能画像化に関する研究
岸辺喜彦、高橋昌章、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. 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、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
 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

研究所業績（2009）

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。おかげさまで平成 21 年 11 月には設立 10 周年を記念した公開講演会を盛会裡に開催することができました。

当研究所は 2 基のポジトロン PET/CT 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。平成 22 年には念願の CT-PET が導入されさらに高精度の画像情報を提供できるようになります。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、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。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。

今年度で私は研究所長を退任いたしますが、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 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（2009）

| | | |
|----------|------|---------------------------|
| 所長（非常勤） | 日合 弘 | （平成 22 年 3 月まで） |
| 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） |
| 専門研究員 | 谷垣健二 | （神経研究部門） |
| 主任主査（技師） | 高橋昌章 | （担当：画像研究部門：平成 21 年 4 月着任） |
| 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：平成 21 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） |
| 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、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、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。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る予定である。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. PETによる肝細胞癌の治療効果早期判定診断の研究

東 達也、西井龍一、波多野悦朗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た。

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、PETによる予後判定を集積の低い群(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)。この結果は核医学のトップジャーナルであるEur J Nucl Med Mol Imaging誌に掲載された。

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、肝細胞癌でもその有効性が示されている。当研究所では酢酸製剤と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、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確立を目指して、基礎検討中である。

1.2. PETによる肝・胆・膵領域腫瘍の性状・分化度診断

東 達也、西井龍一、波多野悦朗¹ (1京大・医・移植外科)

肝細胞癌(HCC)、胆管細胞癌(CCC)、膵臓癌等は難治性の癌として知られており、摘出術と化学療法を合わせた総合治療が必須である。特に化学療法の成否を左右するP糖タンパク発現の術前診断が可能であれば、治療に与える影響は大きい。我々はFDG-PETを用いて、FDG集積とP糖タンパク発現との関連に関する検討を行った。

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、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>or=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>or=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)。また、膵臓領域においては、治療切除できた膵癌56例を検討し、FDG集積の指標SUVmaxと種々の臨床的な因子との関係を検討した。SUVmax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、SUVmax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。これらの結果は Surgery 誌や J Hepatobiliary Pancreat Surg. 誌に掲載された。

今後は肝細胞癌(HCC)においても、術前 FDG 集積と術後組織の P 糖タンパク発現との関連に関して検討を進めていく予定である。

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学会活動を行っており、平成 22 年の FDG-PET 検査の肝胆道疾患領域における保険適応の拡大の論拠となる論文を執筆し、日本核医学会の「FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン」にも掲載された。

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¹ (¹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、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。また、放射性ヨードに限らず、新規に発売された放射性内用療法薬に関しても講演活動などを行い、核医学治療の普及に努めている。

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。単変量解析上では、予後規定因子として甲状腺全摘術から初回ヨード治療までの期間、平常時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。平成 22 年度に予定されている世界甲状腺学会総会で発表、欧州核医学会雑誌に投稿の予定である。

また、東は、日本核医学会分科会 甲状腺 RI 治療委員会の委員、また日本甲状腺外

科学会 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会の委員として、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、学会活動を行い、後述の和文論文をまとめた。甲状腺腫瘍ガイドラインは平成 22 年度中の発行の予定である。

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る予定である。

また滋賀県唯一の核医学治療施設として放射性内用療法薬ストロンチウム・ゼヴァリンの臨床を開始している。近年、放射性同位元素 (RI) を用いた RI 治療が脚光を浴びており、骨転移疼痛緩和薬である Sr-89 を用いたメタストロン、悪性リンパ腫治療薬である Y-90 を用いたゼヴァリンが保険収載され、当センターでも研究所が主体となり、治療が可能となった。地域医療への貢献は大きいものと考えている。

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

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 α -[*N*-methyl- ^{11}C]-methylaminoisobutyric acid ([^{11}C]MeAIB) を用いた [^{11}C]MeAIB PETの臨床応用を本邦で初めて開始した。

1.5-1. [^{11}C]MeAIB-PETの臨床応用 ー脳腫瘍・胸部腫瘍での検討ー 東 達也、西井龍一、加川信也、高橋昌章、岸辺喜彦

細胞内アミノ酸シグナル系で重要なアミノ酸輸送システムに着目し、L-[Methyl- ^{11}C]methionine PETによるアミノ酸輸送システムLとは異なる、[*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB; α -methylamino-isobutyric acidによるシステムAを標的にした新規分子イメージング薬剤の開発と画像解析法の確立を目標としたトランスレーショナルリサーチを着任直後より行い、現在臨床応用まで至っている。

アミノ酸輸送システムAの特異的基質であるMeAIBの ^{11}C 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}C]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}C 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80名の脳腫瘍、胸部腫瘍患者のデータ蓄積があり、これらを早期に論文化し、投稿、各種学会での発表を行う予定である。

1.5-2. アミノ酸輸送システムAに着眼した新規癌分子標的PET診断法の基礎検討 西井龍一、加川信也、東 達也、高橋昌章、岸辺喜彦

エネルギー依存性のアミノ酸輸送システムAに着目したポジトロン画像診断 (PET) 用薬剤 α -[N -methyl- ^{11}C]-methylaminoisobutyric acid (^{11}C MeAIB) の臨床応用を目指し、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をPET 生体機能画像により解明する。すでにL-methionine PET (^{11}C MET PET) として知られているシステムLと異なり、アミノ酸輸送システムでもシステムA輸送に着眼した本画像診断法は本邦初であり、癌治療効果早期判定の指標となる画像診断法や、抗癌剤治療効果予測等を定量評価しうる分子イメージング法の確立を目指すものである。

臨床応用に向けた本画像診断薬の安定供給合成法を確立し、安全性試験をクリアした結果などを当院薬剤委員会および放射線安全委員会により承認を得た。そして正常健常者への応用や腫瘍疾患患者への臨床研究プロトコールを当院倫理委員会に提出し承認を得た。

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 ^{11}C MeAIB (438.8 \pm 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 ^{11}C MET PET (投与量; 468.1 \pm 57.9MBq) を同様に施行した。 ^{11}C 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脾臓、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 ^{11}C 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。現在、脳腫瘍や肺腫瘍をはじめとした腫瘍疾患患者を対象にした臨床研究を行い、腫瘍イメージングに対する有用性を見いだしている。

1.6 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)

遺伝子発現過程において必須であるヌクレオソーム構造変換に重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その反応を担う酵素・HDACの基質となる分子イメージン

グPET診断薬 6-([¹⁸F]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (¹⁸F-FAHA)を新規合成し、癌組織内HDAC活性のBiomarkerとなる画像診断方法を開発する。

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、¹⁸F-FAHAの標識合成は、6-(bromoacetamide)-1-hexanoicanilide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。(合成時間：105.2±5.9分、比放射能：389.1±179.2 GBq/μmol、収率約：21.6±5.4%、放射化学的純度：98.3±1.3%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。

1.7. 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)

小児神経疾患には、その原因、病態が不明のものが多く、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。

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。

1.8. 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。

1.9. 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 O-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。

1.9-1. アミノ酸輸送系システムAとシステムLの比較ーヒト腫瘍細胞における [¹⁴C]MeAIBと [³H]METの集積機序ー

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 α -[1-¹⁴C]-methylaminoisobutyric acid ([¹⁴C]MeAIB) と [*S*-methyl-³H]-L-methionine ([³H]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 [³H]MET 及び [¹⁴C]MeAIB の集積性では、 [³H]MET の細胞集積が高かった。 [³H]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。

1.9-2. 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、 α -methylamino-isobutyric acid (MeAIB)はエネルギー依存性のアミノ酸輸送システムAの特異的基質であり、Methionine PETと異なる機能画像として細胞内アミノ酸シグナル系を介した細胞の代謝活性及び細胞増殖の解明に有望とされる。また、我々の報告でも $[^{14}\text{C}]\text{MeAIB}$ 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 α -Aminoisobutyric acid methyl ester hydrochlorideを用いて $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ により N -メチル化反応を行った後、水酸化ナトリウムにて加水分解を行い ^{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 \pm 1.5分、比放射能：91.4 \pm 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。

1.9-3. 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- $[^{18}\text{F}]\text{-fluoroacetamide-1-hexanoicanilide}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FAHA}$)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、 $[^{18}\text{F}]\text{FAHA}$ 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

±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。

1.10. 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

動脈硬化による脳血管の閉塞で脳梗塞をおこす場合、最初の発作は治る可能性も高いが、梗塞をくりかえすうちに機能低下が加速する。このような患者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を目的として研究を行っている。

脳梗塞の再発予防には、個々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）を見だし、それを集中的に治療することが必要である。ポジトロンCT (PET)を用いると、この脳梗塞再発の重要な危険因子である脳の血流不足が明らかとなる。一般の臨床病院でも検査可能なSPECT検査の場合、相対的な血流不足は判定できるが、絶対値の判定が難しいことが多く、簡便な反面、正確性に乏しい面がある。PET検査では、脳の血流不足の絶対値の判定が可能である。

PET検査で脳の働きに対し血流不足と判定された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当研究所の検討でわかった。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った。すなわち、動脈硬化により脳血管の閉塞で脳梗塞をおこした患者さんには、PET検査をおこなえば、脳の血流不足が判定でき、バイパス手術や内科的治療の選択が可能で、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と予想される。手術をした患者さんでは手術前後での効果の確認や、その後の長期効果も検討でき、内科的治療の患者さんには経過観察や再評価、新たな血流不足出現の際にはバイパス手術の再考等も可能となる。

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が必須である。一般の臨床病院でもSPECT検査により相対的な血流不足の評価は可能だが、SPECT検査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知られている。このような点からも、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といえよう。

また、脳血管障害の患者さんでは形態画像上異常のない大脳皮質においても選択的神経細胞障害が起こっていることが明らかになっている。今年度も引き続き血栓性脳主幹動脈閉塞性疾患患者を対象として検討をすすめ、 ^{15}O のガスとC-11 Flumazenilを用いたPETで中枢性benzodiazepine受容体密度等を測定し、脳主幹動脈のアテローム血

栓性閉塞の結果、局所脳組織灌流圧が低下して生じる血行力学的脳虚血により、benzodiazepine 受容体の低下が起こるといことが臨床的に明らかになり、著名な医学雑誌に掲載された。さらなる検討を進めていく予定である。

1. 11. PET 画像の機能画像化に関する研究

岸辺喜彦、高橋昌章、西井龍一、加川信也、東 達也

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。PETカメラで撮影された再構成画像を元に、動脈血中データからコンパートメントモデル解析を行い、脳や腫瘍などの定量画像を作ることができ、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、FDGを用いた腫瘍検索（糖代謝測定）では、SUV(standardized uptake value)が定量値として計算できる。これらの定量値は診断に大きく影響するため、値の精度が重要視されることはいうまでもない。各定量値は、PET装置で収集された生のデータに対して、各種補正計算を行うことによって作成・測定することができるが、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もあり、また様々な阻害因子の影響も知られており、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など、画像の品質管理が必要となる。さらに、研究所ではこれまで真の定量画像を追求すべく様々な研究を行ってきた。

今年度は、呼吸停止FDG-PET撮影法に注目し検討した。FDG-PETでは一部の肺癌（高分化型肺腺癌など）などでFDGの集積が非常に淡く、良悪性の鑑別が難しいことなどがあり、FDG-PETの弱点の一つとされている。また肺や横隔膜の近くの腫瘍では呼吸運動により少なくとも数センチ程度は上下左右に動くため、集積は不明瞭になり、さらに判定が困難になることがあります。このようなFDG-PETの弱点を補うため、通常のFDG-PET撮影時のように自由呼吸下で撮影せずに、短時間息を止めて撮影し、その画像を重ね合わせて判定に十分な再構成画像を作成しようとする試みが国内外で多数されてきた。研究所では今年度、呼吸停止FDG-PET撮影法における画像加算に関する検討をすすめ、サイノグラム加算法による定量画像への影響を中心に研究を行い、その成果を演題名「FDG-PETにおけるサイノグラム加算法の定量精度」として日本核医学会で発表した。

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。

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起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、田沼順一¹、木下和生、谷垣健二、日合 弘 (鹿大・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のに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がみられ、それぞれ Drh1, Drh2 と命名した。3'-Me-DAB の投与後にみられる前がん病変パラメーターのうち、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ものであることが、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 (DFD1) との比較により明らかになった。硝酸鉛を投与 48 時間後に判定する肝細胞の一過性 DNA 合成の誘導下では、DRH では肝細胞の多数にアポトーシスが起り、DNA 合成はほとんど見られなかったのに対し、DFD1, F344 では 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差であると考えられる。

この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系である。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 DNA 合成を示す肝細胞数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) に 1 塩基の違いを認めた。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。また、3' -Me-DAB とは全く構造の異なる発がん剤である ENU 投与では DRH は白血病を発症した。臓器による発がん過程の差によるものと考えられる。

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 アリルを他の系統に導入し、がんの発生に影響を与えるかを in vivo で確認する。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、硝酸鉛投与後の肝 DNA 合成、アポトーシスを検討中である。また、DRH ラットの肝細胞の初期培養により、in vitro で Rdrh1 の機能に変化があるかどうかの検討を計画している。
- DRH 型の Rdrh1 を含む BAC を導入した TG ラット作成のためのコンストラクトを作成中である。肝発がん剤投与による GST-P 酵素変異巣や肝細胞がん誘発に対する抵抗性が再現できることを確認したい。
- ヒトの Rdrh1 の多形の有無を調べ、肝がん発症リスク判定への応用の可能性を検討する。

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： 発がんにおける AID の作用機序をマウス皮膚化学発がん実験により検討した。野生型マウスでは皮膚腫瘍の発生には腫瘍イニシエーターである DNA アルキル化

剤 DMBA および腫瘍プロモーターである TPA の両方の投与が必要であることが知られている。AID トランスジェニックマウスにおいては DMBA+TPA による腫瘍の発生は野生型の約 2 倍であり、TPA のみでも腫瘍の形成が観察された。このことは AID には突然変異誘導能にもとづくイニシエーター活性があると考えられた。また、薬剤を塗布しない場合でも腫瘍形成が観察された。このことは AID がプロモーションにおいても関与している可能性を示唆している。AID ノックアウトマウスと野生型マウスを比較したところ、前者は DMBA+TPA あるいは TPA のみの投与による腫瘍発生頻度が低かった。このことは内在性 AID の発現が皮膚発がんに関与する事を示している。

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： Cre 組換え酵素が認識する loxP 配列を遺伝子ターゲティングにより任意の染色体部位に導入するベクターを Gateway 法により簡便に作成する方法を確立した。このベクターには蛍光タンパクの遺伝子が組み込まれている。組換えが起きた後に緑色および赤色の蛍光を細胞が発するよう設計されているため、組換えを終えた細胞をフローサイトメーターにより単離でき、組換えの頻度測定が可能である。これを Nalm-6 細胞（ヒトプレ B 細胞細胞株）に応用し以下の結果を得た。(1) ヒト血液腫瘍の原因となる *MYC/IgH* および *BCR/ABL1* 転座を再現できた、(2) 任意の遺伝子領域の重複および欠失を誘導できた、(3) 染色体内の組換え頻度は組換えに関与する 2 つの loxP 間の距離に反比例し、異なる染色体間の近接度の測定にも応用できる可能性が示唆された。

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 JAK 2 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：リアルタイム allele-specific PCR による変異 DNA の定量測定、通常の allele-specific PCR による半定量測定、direct sequencing による定性測定の方法を確立し、倫理委員会の承認のもとに当院を受診する骨髄増殖性腫瘍患者検体に対する測定を 2009 年 4 月より開始した。関連する JAK-STAT シグナル伝達経路に関与する 84 種類の遺伝子の血中 mRNA 量と JAK2V617F 変異の相関を検討する研究も開始した（血液内科、臨床検査部との共同研究）。

3.4. 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、加齢性の変性に加わってもおこる。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することを明らかにした。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)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。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、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、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²
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。本研究は、Notch/RBP-J/Olig2 がマヒトのグリオブラストーマ発症において果たす役割の解明につながる可能性がある。

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は統合失調症の発症に関与することが明らかとなった。統合失調症と関与する CNV の 1 つに 22q11.2 領域の CNV がある。22q11.2 領域を欠損すると心血管奇形、胸腺の低形成、顔面奇形が生じることが知られているが、遺伝的背景によってその表現型は大きく影響を受ける。22q11.2 欠損症候群は 4000 人に 1 人に認められる染色体異常であり、約 25%が統合失調症を発症する。欠損の認められる 22q11.2 領域 (3Mb) 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。

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 C57B16 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。MK801 とニコチンの相互作用に影響を及ぼす遺伝子座が決まったことから、その責任遺伝子の候補遺伝子群のリストの作成を行なっている。このリスト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。

研究所業績 2009

英文論文

1. 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.
2. Uemura M, Niwa Y, Kakazu N, Adachi N, Kinoshita K. Chromosomal manipulation by site-specific recombinases and fluorescent protein-based vectors. *PLoS ONE* 5: e9846, 2010
3. Kito T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis (TAM) in a newborn with Down syndrome followed by an acute myeloid leukemia: identification of the same structural chromosomal abnormality at both stage of TAM and leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 188: 99-102, 2009.
4. Fujimoto M, Takagi Y, Muraki K, Nozaki K, Yamamoto N, Tsuji M, Hashimoto N, Honjo T, Tanigaki K. RBP-J promotes neuronal differentiation and inhibits oligodendroglial development in adult neurogenesis. *Dev Biol.* 332(2):339-50, 2009.
5. Suzuki G, Harper KM, Hiramoto T, Sawamura T, Lee M, Kang G, Tanigaki K, Buell M, Geyer MA, Trimble WS, Agatsuma S, Hiroi N. Sept5 deficiency exerts pleiotropic influence on affective behaviors and cognitive functions in mice. *Hum Mol Genet.* 18(9):1652-60, 2009.
6. Alam MS, Maekawa Y, Kitamura A, Tanigaki K, Yoshimoto T, Kishihara K, Yasutomo K. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4+ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 15. [Epub ahead of print]
7. Yamada S, Nishii R, Oka S, Higashi T, Yagi M, Satow T, Suzuki T, Saiki M. FDG-PET a pivotal imaging modality for diagnosis of stroke-onset intravascular lymphoma. *Arch Neurol.* 67:366-7, 2010.
8. Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, Kiyono Y, Araki H, Nishi K, Oh M, Okudaira H, Ogura M, Yoshimoto M, Okazawa H, Fujibayashi Y, Kawai K. Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line, LLC-PK1. *Nucl Med Commun.* 31: 141-6, 2010.
9. Seo S, Hatano E, Higashi T, Nakajima A, Nakamoto Y, Tada M, Tamaki N, Iwaisako

- K, Kitamura K, Ikai I, Uemoto S. P-glycoprotein expression affects 18F-fluorodeoxyglucose accumulation in hepatocellular carcinoma in vivo and in vitro. *Int J Oncol.* 2009 May;34(5):1303-12.
10. Hara T, Higashi T, Nakamoto Y, Suga T, Saga T, Ishimori T, Ishizu K, Kawashima H, Kawase S, Matsumoto K, Togashi K. Significance of chronic marked hyperglycemia on FDG-PET: is it really problematic for clinical oncologic imaging? *Ann Nucl Med.* 2009 Sep;23(7):657-69. Epub 2009 Aug 7.
 11. Kuga N, Shikano N, Takamura N, Nishii R, Yamasaki K, Kobayashi M, Nagamachi S, Tamura S, Kawai K. Competitive displacement of serum protein binding of radio-pharmaceuticals with amino acid infusion investigated with N-isopropyl-p-123I-iodo- amphetamine. *J Nucl Med.* 50: 1378-83, 2009.
 12. Schwartz DL, Powis G, Thitai-Kumar A, He Y, Bankson J, Williams R, Lemos R, Oh J, Volgin A, Soghomonyan S, Nishii R, Alauddin M, Mukhopadhyay U, Peng Z, Bornmann W, Gelovani J. The selective hypoxia inducible factor-1 inhibitor PX-478 provides in vivo radiosensitization through tumor stromal effects. *Mol Cancer Ther.* 8: 947-58, 2009.
 13. Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Hemodynamic compromise as a cause of internal border-zone infarction and cortical neuronal damage in atherosclerotic middle cerebral artery disease. *Stroke.* 40: 3730-5, 2009.
 14. Higashi T, Hatano E, Ikai I, Nishii R, Nakamoto Y, Ishizu K, Suga T, Kawashima H, Togashi K, Seo S, Kitamura K, Takada Y, Uemoto S. FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 37 : 468-82, 2010.
 15. Kumada T, Nishii R, Higashi T, Oda N, Fujii T. Epileptic apnea in a trisomy 18 infant. *Pediatr Neurol.* 42: 61-4, 2010.
 16. Nakatani K, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Togashi K. The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma. *Eur J Radiol.* 2009 Dec 14. PMID: 20015602 [Epub ahead of print]
 17. Kamimura K, Nagamachi S, Wakamatsu H, Fujita S, Nishii R, Umemura Y, Ogita M, Komada N, Sakurai T, Inoue T, Fujimoto T, Nakajo M. Role of gastric distention with additional water in differentiating locally advanced gastric carcinomas from physiological uptake in the stomach on 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Nucl Med Commun.* 30: 431-9, 2009.
 18. Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Fujita S, Futami S, Arita H, Nishii R, Tamura S, Kawai K. Usefulness of a deep-inspiration breath-hold 18F-FDG

PET/CT technique in diagnosing liver, bile duct, and pancreas tumors. Nucl Med Commun. 30: 326-32, 2009.

19. Kudo T, Hata T, Kagawa S, Kishibe Y, Iwasaki J, Okazawa H. Differences in early-phase tracer distribution in lung between ^{11}C -acetate and ^{13}N -ammonia. Nucl Med Commun. 30:343-9, 2009

和文論文

1. 木下和生, 高井淳, 丸澤宏之, 千葉勉. p53遺伝子の機能喪失変異を引き起こすAIDによる肝臓発癌の新規マウスモデル. 分子消化器病 先端医学社 6: 189-192, 2009.
2. 東 達也、西井龍一。「見て診て学ぶ膵腫瘍の画像診断」II 検査法4. 核医学 永井書店 (pp63-69, 2009. 5. 1発行)
3. 東 達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章。「PETの臨床・腹部領域」特集・核医学検査、臨床の最前線、Part 2: PETの臨床。Rad Fan (メディカルアイ社) 2009年11月号 Vol.7 No.12 P666-670, 2008

国際学会

1. Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Niwa Y, Marusawa H, Hiai H, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K (発表者). A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations. 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Aug 6, 2009; 上海, 中国
2. Uemura M, Niwa Y, Kakazu N, Adachi N, Kinoshita K. Chromosomal manipulation by site-specific recombinases and fluorescent protein-based vectors. 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Aug 3, 2009; 上海, 中国.
3. Tanigaki K. RBP-J promotes neuronal differentiation. The Notch Meeting. Sep 25, 2009; Greece.
4. Tatsuya Higashi, Etsuro Hatano, Ryuichi Nishii, Yuji Nakamoto, Koichi Ishizu, Kaori Togashi. FDG-PET as a Prognostic Predictor in the Early Therapeutic Evaluation of the Non-operative Treatment of Hepatocellular Carcinoma. 56th

- Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, June 15th, 2009; Toronto, Canada.
5. Tatsuya Higashi, Etsuro Hatano, Ryuichi Nishii, Yuji Nakamoto, Koichi Ishizu, Kaori Togashi. FDG PET as a Prognostic Predictor in the Early Post-Therapeutic Evaluation for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. EANM'09 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Barcelona, Oct10-14, 2009; Barcelona, Spain
 6. Nishii R., Higashi R., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Nagamachi S., Arano Y., Kawai K. World Molecular Imaging Conference, Sep23-26, 2009; Montreal, Canada
 7. Nishii R., Mukhopadhyay U., Soghomonyan S., Balatoni J., Mawlawi O., Alauddin MM., Higashi T., Tong W., and Gelovani JG. Preclinical Assessment of F-18 FEAU PET Imaging in Monkey. The 56th SNM Annual Meeting Jun 13-17, 2009; Toronto, Canada
 8. Nishii R., Kagawa S., Higashi T., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Nagamachi S., Arano Y., Kawai K. Comparison of system A and system L amino acid transports in human pancreas with C-11 MeAIB and C-11 MET PET study. The 56th SNM Annual Meeting Jun 13-17, 2009; Toronto, Canada
 9. Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Hiroyo Araki, Hiroyuki Okudaira, Tomoya Uehara, Masato Kobayashi, Mitsuyoshi Yoshimoto, Yasushi Arano, Keiichi Kawai : Characterisation of system A amino acid transport and system L: uptake mechanism of [¹⁴C]MeAIB and [³H]Methionine in human carcinomas. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Congress. Oct 11, 2009; Barcelona, Spain

学会報告

1. 植村宗弘、丹羽陽子、嘉数直樹、足立典隆、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32回日本分子生物学会年会 2009年12月9日 横浜
2. Tanigaki K. RBP-J promotes neuronal differentiation. 第32回日本神経科学会 平成21年9月16日 名古屋
3. Tanigaki K. RBP-J promotes neuronal differentiation. 第32回日本分子生物学会 平成21年12月9日 横浜

4. 東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 意識消失患者に対し、緊急FDG-PETが有用であった1例 第111回核医学症例検討会、2009年08月08日 大阪
5. 東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 脳腫瘍に対するPET検査——MeAIB, Methionine, FDG三核種による画像比較の初期経験 第49回日本核医学会 総会、2009年10月01日 旭川
6. 東達也、西井龍一、加川信也、本山秀樹、川上賢三、中奥敬史、岡村美里、泰間美紀、渡辺寿規 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2回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2010年1月30日 沖縄
7. 東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 特殊な集積パターンを呈した、新型インフルエンザ脳症の1例 第112回核医学症例検討会、2010年02月06日 大阪
8. 加川信也、西井龍一、東 達也、荒木宏予、奥平宏之、上原知也、小林正和、吉本光喜、荒野 泰、川井恵一 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— 第49回日本核医学会学術総会 平成21年10月11日 旭川
9. 西井龍一、東 達也、加川信也、宮本憲一、岡 諭、内海貴彦、鈴木孝世 悪性リンパ腫診療における新規アミノ酸 C-11 MeAIB PET の有用性検討 第2回JCOGリンパ腫グループ合同班会議 平成22年1月16日 東京
10. Nishii R., Higashi R., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Arano Y., Kawai K. AMINO ACID TRANSPORT IMAGING WITH C-11 MEAIB AND C-11 MET IN CLINICAL PET STUDY. 24th JSSX Annual Meeting. 平成21年11月27-29日 京都
11. 西井龍一、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 新規アミノ酸PET検査(C-11 MeAIB-PET)の臨床初期経験 第43回宮崎県核医学研究会 平成21年11月5日 宮崎
12. 西井龍一、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、小林正和、長町茂樹、上原知也、荒野 泰、川井恵一 正常健常者におけるC-11 MeAIB PETイメージング 第49回日本核医学会学術総会 平成21年10月1-3日 旭川
13. 西井龍一、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章 新規アミノ酸PET検査:C-11 MeAIB PET の臨床初期経験 日本核医学会近畿地方会 平成21年7月7日 奈良
14. 西井龍一、東 達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、小林正和、長町茂樹、上原知也、荒野 泰、川井恵一 システムAアミノ酸輸送PETイメージング ^{11}C MeAIB-PET—正常健常者における検討— 第4回日本分子イメージング学会総会・学術総会 平成21年5月14-15日 東京
15. 加川信也、西井龍一、東 達也、荒木宏予、奥平宏之、上原知也、小林正和、吉本光喜、荒野 泰、川井恵一 アミノ酸輸送系システムA 特異的基質 ^{14}C MeAIBのヒト腫瘍細胞における集積機序— ^3H Metとの比較— 第四回日本分子イメージング学会 平成21年5月15日 東京

16. 岸辺 喜彦、西井龍一、東達也、加川信也、高橋昌章 FDG-PET におけるサイノクラム加算法の定度 第49回日本核医学会総会学術大会 平成21年10月1-3日 旭川

講演など

1. 東 達也「rhTSHによる応用一核医学的見地から」第82回日本内分泌学会学術総会ランチョンセミナー(教育講演)、2009年4月25日 前橋
2. 東 達也「タイロゲンとI-131ヨード治療・アブレーション」第10回腫瘍核医学セミナー(教育講演)、2009年8月7日 大阪
3. 東 達也「rhTSHのI-131診断・治療への応用」第49回日本核医学会 総会、シンポジウム「放射性内用療法：最近の話題と将来の可能性」(シンポジスト)、2009年10月01日 旭川
4. 東 達也「Sr-89 ストロンチウムによる骨転移部位の疼痛緩和療法」第1回関西核医学治療研究会「アイソトープ治療の基礎と臨床(治療ガイドライン含)」(教育講演)、2009年11月21日、大阪
5. Nishii R., Higashi R., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Kobayashi M., Nagamachi S., Arano Y., Kawai K. Amino Acid Transport Imaging Using PET in Clinical Application - [11C] MeAIB PET Imaging As A Marker of System A Amino Acid Transport - Symposium, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009平成21年10月15-18日 Fukuoka
※国際学会シンポジウム講演

受賞など

1. 東達也、西井龍一、加川信也、本山秀樹、川上賢三、中奥敬史、岡村美里、泰間美紀、渡辺寿規 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会 優秀論文賞
2. 藤本基秋、高木康志、村木一枝、野崎和彦、山本典生、辻正幸、橋本信夫、本庶佑、谷垣健二 2009年度 京都大学大学院大学医学研究科 脳神経外科学講座 若手研究奨励賞

セミナー開催状況

研究所開所 10 周年記念講演会

| 年月日 | 発表者 | タイトル |
|-------------|-------------------------|------------|
| 2009. 11. 8 | 木下和生 | がんの遺伝子研究 |
| | 東 達也 | がんの PET 診断 |
| | 四元文明 (センター外科部長) | 乳がん治療の進歩 |
| | 富永祐民 (愛知県がんセンター名誉総長) | 日常生活とがんの予防 |

所内セミナー

| 年月日 | 発表者 | タイトル |
|-------------|------|--|
| 2009. 4. 6 | 逢坂光彦 | 白血病症例の AS 定量について○ダウン症候群から白血病を発症した 1 症例について |
| 2009. 4. 27 | 東 達也 | 非切除肝細胞癌における PET を用いた非手術的治療後早期診断—治療後残存判定と予後予測能— |
| 2009. 5. 25 | 加川信也 | アミノ酸輸送系システムA 特異的基質 [14C]MeAIB のヒト腫瘍細胞における集積機序-[3H]Met との比較- |
| 2009. 6. 1 | 植村宗弘 | 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 患者における Janus kinase 2 遺伝子 (JAK2) V617F 変異測定の有用性 |
| 2009. 6. 15 | 谷垣健二 | 前頭葉特異的 COMT 過剰発現と統合失調症様行動異常 |
| 2009. 6. 22 | 丹羽陽子 | ヒト染色体標本分染法の種類と核型分析 |
| 2009. 6. 29 | 西井龍一 | システム A アミノ酸トランスポーターイメージング [11C]MET PET の臨床初期経験 |
| 2009. 7. 13 | 高橋昌章 | PET/CT画像のFusionと 4次元表示にむけての模索 |
| 2009. 9. 7 | 木下和生 | AID と mRNA との複合体形成 |

| | | |
|--------------|------|--|
| 2009. 9. 15 | 日合 弘 | マウス遺伝的カタラクト RLC の研究 |
| 2009. 11. 2 | 村木一枝 | Red/ET recombination System を用いたknockout vector の作製 |
| 2009. 10. 20 | 逢坂光彦 | DRH. f344-drh1 ラットの自然発症腫瘍について |
| 2009. 9. 28 | 東 達也 | 脳腫瘍に対する PET 検査—MeAIB, Methionine, FDG 三核種による画像比較の初期経験 |
| 2009. 11. 30 | 加川信也 | 理研分子イメージング科学研究センターにおけるHDAC活性診断薬剤[18F]FAHAの合成 |
| 2009. 12. 7 | 谷垣健二 | 統合失調症モデルマウス QTL 解析による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 |
| 2010. 1. 18 | 西井龍一 | HDACイメージングであるF-18 FAHAを用いた脳機能評価のための基礎検討 |
| 2010. 2. 25 | 岸辺喜彦 | Quantitative evaluation of sinogram added raw data for Breath-Hold FDG-PET study |
| 2010. 3. 1 | 木下和生 | 骨髄増殖性腫瘍患者の末梢血RNAから見たシグナル伝達異常の解析 |

外部講師セミナー

| 年月日 | 発表者 | タイトル |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 2009. 7. 14 | Andreia Lino (ガルベキアン科学 研究所) | B リンパ球による CD4 ヘルパーT リンパ球の制御 |
| 2009. 7. 27 | 岡本圭生 (滋賀医大) | 精巣腫瘍研究から見えてきたもの |
| 2009. 10. 16 | 森 政之 (信州大) | 遺伝性白内障モデル動物に関する分子遺伝学的解析 |
| 2009. 11. 4 | 伊藤 靖 (滋賀医大) | カニクイザルを用いた新型インフルエンザの病原性解析 |
| 2010. 3. 18 | 岡村 均 (京大薬学) | 生体リズム異常と高血圧 |

平成 21 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 | 21 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) | 1,430 |
| 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) | 3,770 |
| 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) | 1,430 |
| 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 P E T 診断法の開発 | 東 達也 (研究代表者) | 1,200 |
| 佐川がん研究助成金 | グリオブラストーマにおける Notch シグナルの機能の解析 | 谷垣健二 (研究代表者) | 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) | 3,000 |
| | | 合計 | 22,700 |