

北海道大学大学院医学研究科
連携研究センター「フラテ」
業績集2009

Hokkaido University Graduate School of Medicine
Research Center for Cooperative Projects

ANNUAL REPORT 2009

Contents

センター長の挨拶	1
連携研究センター・構成員	2
連携研究センター・組織	3
連携研究センターの構成・部門概要	4
H21年度分野別研究概要	6
連携研究センターを運営する 4つの研究プロジェクトの概要	16
平成21年度研究セミナー	18
平成21年度研究業績	19
平成21年度受け入れのあった資金	50

医学研究科連携研究センター「フラテ」 平成21年度業績集の発刊によせて

北海道大学大学院医学研究科連携研究センター
センター長 安田 和則



医学は人間性と科学性の調和を本質とし、基盤研究と応用研究とが近接して存在する特異な学問領域です。そのような医学の研究においては、基盤研究と応用研究とのバランスをとること、また時代に流されない堅実な知の探求と時を得た大胆な知の創造のバランスをとることが必要になります。北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」は、医学研究科がこのバランスをとりながら医学研究を進めるための新しい研究科内組織として、平成18年に設置されました。この研究センターは、医学研究科あるいは北海道大学の他の部局で生まれた基盤的生命科学研究の成果と医学とを融合し、最終的に医療へ応用するための戦略的研究を行うためのプラットフォームです。

医学研究科連携研究センター「フラテ」は当初、脳科学部門、再生医療・組織工学部門、人獣共通感染症診断治療部門、分子・細胞イメージング部門の4部門でスタートしましたが、現在は分子・細胞イメージング部門、再生医療・組織工学部門、脳科学部門、人獣共通感染症診断・治療部門、医学物理学部門、光バイオイメージング部門の6部門を擁して大きく発展中です。この発展は、北海道大学大学院医学研究科における医学研究の発展に支えられています。基盤的研究領域では、生体の構造・機能に関する発達や老化の機序、環境が生体に与える影響、種々の疾病の原因や発病の機序などを分子レベルで解明するための多くの先端的研究が行われております。また臨床研究領域では新しい医薬品の創製、物理・工学を応用した最先端診断・治療機器の開発、人化モデルや高機能高分子を応用した新しい細胞療法の開発など、世界をリードする多くのユニークな研究が行われています。現在、連携研究センター「フラテ」では、医学研究科が中心的役割を果たす国家的大型研究プロジェクト、「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」、「橋渡し研究拠点形成プログラム」、「光イメージング連携研究拠点形成」が展開されており、昨年度末には超大型研究プロジェクト「最先端研究開発支援プログラム」が、医学領域では東京以北で唯一採択されました。これらのプロジェクトはいずれも学内の生命科学領域や理工学領域との融合研究であり、連携研究センター「フラテ」は当初の目的を十分に果たして北海道大学の発展にも寄与できています。今年も幾つかの新規プロジェクトが企画されています。北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」が今後もさらに発展することを祈念しております。

連携研究センター・構成員

分子・細胞イメージング部門

教 授	本 間 研 一
教 授	本 間 さ と
教 授	玉 木 長 良
教 授	白 土 博 樹
教 授	久 下 裕 司
准 教 授	青 山 英 史
准 教 授	趙 松 吉
准 教 授	吉 永 恵一郎
講 師	志 賀 哲
助 教	西 出 真 也
助 教	竹 井 俊 樹
助 教	相 田 一 樹
特 任 助 教	武 島 嗣 英
博士研究員	Khin Khin Tha
博士研究員	趙 荒
博士研究員	李 花
客員研究員	半 澤 宏 子
研 究 生	波多野 利 行

再生医療・組織工学部門

教 授	安 田 和 則
客員教授	近江谷 克 裕
客員教授	石 井 好二郎
客員准教授	青 木 喜 満
講 師	北 村 信 人
講 師	近 藤 英 司
特 任 講 師	小野寺 伸
助 教	宮 武 慎
特 任 助 教	權 赫 準

脳科学部門

教 授	渡 辺 雅 彦
教 授	本 間 さ と (兼)
特 任 助 教	吉 川 朋 子
助 教	深 谷 昌 弘
助 教	宮 崎 太 輔
助 教	山 崎 美和子

人獣共通感染症診断・治療部門

教 授	有 川 二 郎
教 授	有 賀 正
准 教 授	森 松 組 子
講 師	田 島 敏 広
助 教	遠 藤 理 香
助 教	清 水 健 太
助 教	小 林 一 郎

医学物理部門

教 授	白 土 博 樹 (兼)
准 教 授	青 山 英 史 (兼)
准 教 授	石 川 正 純
特 任 助 教	宮 本 直 樹
学術研究員	Kenneth Sutherland

光バイオイメージング部門

教 授	本 間 研 一 (兼)
教 授	本 間 さ と (兼)
特 任 講 師	浜 田 俊 幸
特 任 講 師	小野寺 伸 (兼)
助 教	榎 木 亮 介
特 任 助 教	三 國 新太郎
特 任 助 教	初 谷 紀 幸
特 任 助 教	安 東 頼 子
特 任 助 教	山 仲 勇二郎
博士研究員	橋 本 聡 子
博士研究員	徳 丸 信 子

連携研究センター・組織

【研究部門】

分子・細胞イメージング部門

- ・組織・細胞レベルでの遺伝子発現・蛋白の発光イメージング
- ・*in vivo* 発光イメージング
- ・小動物イメージング(PET)
- ・先端医療への応用

【基盤分野】 時間生理学分野

【連携分野】 光生物学分野

【基盤分野】 核医学分野

【連携分野】 トレーサー情報分析学分野

【協力分野】 放射線生物学分野

【基盤分野】 放射線医学分野

【連携分野】 放射線生物医工学分野

【研究部門】

再生医療・組織工学部門

- ・次世代型人工支持組織の開発
- ・高機能ゲルを用いた軟骨自然再生に関する研究
- ・腱・靱帯組織の修復の分子制御に関する研究

【基盤分野】 運動機能再建医学分野

【連携分野】 高機能代替支持組織開発医学分野

【研究部門】

脳科学部門

- ・臨界期における脳機能の発達分化の分子細胞機構の解明
- ・先端的脳機能計測法の開発と人間脳科学研究への応用
- ・高次脳機能の発現と制御のメカニズム解明

【基盤分野】 時間生理学分野

【連携分野】 時間医学講座

【協力分野】 解剖発生学分野

(協 力) 脳科学研究教育センター

【研究部門】

人獣共通感染症診断・治療部門

- ・人獣共通ウイルス感染症における病原性を規定するメカニズムの解明
- ・野生げっ歯類及びダニ類に由来する感染の予防
- ・組換え可溶性外被蛋白を用いたハンタウイルスワクチンおよび迅速診断キットの開発

【基盤分野】 病原微生物学分野

【協力分野】 小児科学分野

【協力分野】 人獣共通感染症リサーチセンター
分子病態・診断部門

【研究部門】

医学物理学部門

- ・放射線治療のための線量測定技術・装置の開発
- ・放射線治療の精度向上に関する研究
- ・放射線およびRIを用いた新しい計測デバイスの開発

【基盤分野】 放射線医学分野

【連携分野】 医学物理工学分野

【研究部門】

光バイオイメージング部門

- ・光イメージングに関する先端機器の導入、普及
- ・光イメージング技術を用いた医学研究の推進
- ・光イメージング研究に関わる人材育成

医学研究科・時間生理学分野

先端生命科学研究院・細胞機能科学分野

電子科学研究所・ナノシステム生理学研究分野

先端光イメージング研究拠点

(平成22年3月現在)

連携研究センターの構成・部門概要

1 分子・細胞イメージング部門

分子・細胞イメージング部門は、分子・細胞レベルでの遺伝子発現、蛋白発現での経時的発現、神経伝達・受容体機能などを時間、空間的に映像化し、その応用を目指す最先端の研究部門である。この中には蛍光や発光など経時的イメージング法を開発研究する分野（時間生理学分野、光生物学分野）、放射性薬剤を用いて生体イメージング法を開発研究する分野（核医学分野、トレーサー情報分析学分野、放射線生物学分野）、およびこれら機能画像を駆使して放射線治療に利用する研究分野（放射線医学分野、放射線生物医工学分野）から構成されている。この分野では、細胞機能情報を解析する基礎分野から、小動物のインビボでの経時的観察、さらには臨床への応用を含むトランスレーショナル研究で成果を挙げると共に、臨床での疑問点を基礎研究にフィードバックされる研究分野も盛んに実施している。ここでは映像技術を駆使する工学専門家、生命科学や分子生物学などの基礎医学研究者、臨床研究者などさまざまな専門家が加わり、融合研究を推進している。

2 再生医療・組織工学部門

再生医療・組織工学部門では障害された運動機能を修復・再生させるための新しい治療戦略を研究している。主たる連携研究テーマは、高機能ゲルを用いた関節軟骨自然再生治療の開発とその分子機序に関する研究、次世代型高機能人工支持組織の開発とその臨床応用に関する研究、腱・靱帯組織の再生・修復を制御する分子機序の解明とその臨床応用などである。この部門では生体医工学・生体材料学を基盤とし、それに分子生物学や光生物学を融合させた新しい先端的研究手法を用いて、ユニークな「医学・理学・工学」連携研究を行っている。特に高機能ゲルを用いた関節軟骨自然再生治療の開発（特許）は世界に類を見ない成果で、文部省科学研究費補助金基盤研究Aや財団法人武田科学振興財団特定研究助成〔I〕などの補助を受け、また北大医学研究科を中心に展開される「未来創薬医療イノベーション拠点形成」と「文部科学省橋渡し研究支援拠点形成プログラム」に参加している。

3 脳科学部門

脳科学部門は、時間生理学分野を基盤講座・時間医学講座を連携分野とし、これに解剖発生学分野が協力分野として加わっている。さらに、平成21年度から、北海道大学脳科学研究教育センターが協力する組織構成となった。時間生理学分野と時間医学講座は協力して、脳の時計機構の研究を行っている。動物個体や組織・細胞レベルでの機能解析では、詳細な行動リズム解析、培養脳組織の発光イメージング、マルチ電極を用いた神経活動リズム計測などを組み合わせ、様々な生理機能の時間的統合メカニズムを、また、ヒトを被験者とした研究では、国内唯一の時間隔離実験室を用い、身体運動が睡眠覚醒リズムに与える影響を検討している。解剖発生学分野は、種々の遺伝子改変マウスの分子形態学的解析および電気生理学的解析を通して、臨界期における脳機能の発達分化の分子細胞機構と、成体期における機能的神経回路の維持機構の解明を目指している。

4 人獣共通感染症診断・治療部門

人獣共通感染症診断・治療部門は、微生物学講座病原微生物学分野を基盤分野として、小児科学分野と人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門を協力分野として構成されている。人獣共通感

感染症診断・治療部門では、げっ歯類媒介性人獣共通感染症の代表であるハンタウイルス感染症について、原因ウイルスのエピトープ解析と構成蛋白の構造解析から血清診断法や治療法開発を目的としている。これまでに、ウイルスの核蛋白をバキュロウイルスを発現ベクターとして作られる組換え蛋白を抗原とする迅速診断キットの開発を行っている。さらに血清型特異診断用抗原の作成にも成功し、これをELISA抗原に応用し、迅速・簡便な血清型鑑別診断法を開発している。これらを用いることにより、流行ウイルスの特定等を通じて迅速な診断と予防対策の実施が期待される。現在、東南アジアのタイ、ベトナム、インドネシアおよびインド、南米ではアルゼンチンの研究者と共同研究を継続し、本診断抗原の有用性の確認と実用化を試みている。

5 医学物理学部門

医学物理部門は、医学において、理工学系の成果を生かすために設立されており、理工学博士のスタッフや学術研究員が、主に放射線医療を中心とした領域において活躍している。工学系の知識と技術が医学・医療の諸問題の解決に欠かせないことは周知の事実である。北海道大学の独自の発展を目指す上で、1999年に開発された動体追跡技術や、2005年から続いてきた工学研究科との医工連携を原点として、イノベーション拠点形成事業（PET技術の放射線治療への利用）、橋渡し研究（汎用型動体追跡装置の開発）などの外部資金を利用して、世界的な開発研究を推進している。本年度には、スーパー特区予算を利用して、アイソトープ総合センターに研究用6MV-X線治療装置を設置しこれらの医学物理の開発研究を加速した。本年度、最先端研究開発支援プログラムに採択され、「分子追跡陽子線治療装置の開発」を進めることが決定した。修士・博士の大学院生も数多く学びつつあり、国内の医学物理研究の一大拠点になりつつある。

6 光バイオイメージング部門

光バイオイメージング部門は、北海道大学に先進的光イメージング研究拠点をつくる目的で、医学研究科、先端生命科学研究院、電子科学研究所の3部局に属する研究者達が協働して展開する部局横断型研究部門で、医歯学総合研究棟に研究施設がおかれている。これまでに高速レーザー走査型共焦点蛍光スペクトル顕微鏡や、高感度レーザー型共焦点蛍光相関顕微鏡などの大型機器が導入され、単一細胞内における分子の動きを可視化することや、細胞内の分子間の相互作用が解析できるようになった。蛍光や発光を用いた光イメージング技術は、医学や生物学には欠かせない研究手法で、今後益々発展すると考えられる。本拠点では、先進的な機器の開発だけでなく、それらを用いた先進的研究も展開している。

H21年度 分野別研究概要

1 分子・細胞イメージング部門

基盤分野 時間生理学分野

連携分野 光生物学分野

時間生理学分野は、連携研究センターの分子・細胞イメージング部門および脳科学部門において基盤分野として研究を行っている。生物は内因性振動機構である「生物時計」に駆動される約 24 時間周期のリズム（サーカディアンリズム）を示す。この安定したサーカディアン周期のリズム発振は、一群の時計遺伝子の転写と蛋白産物による転写抑制の自律発振フィードバックループによると考えられている。そこで、時計遺伝子の転写や蛋白量を連続的に計測する手段として、ホタルルシフェラーゼを代表とする生物発光酵素を遺伝子導入し、基質存在下で発光量を連続計測することにより、細胞、組織、個体レベルで、発光リズムを計測することが可能となった。分子細胞イメージング部門では、培養組織全体から高感度光電子増倍管を用いた発光量の計測を、また、分散培養あるいは、薄切した組織からの CCD カメラを用いた細胞イメージングにより、時計遺伝子発現や蛋白量を連続計測している。リアルタイムで、一細胞レベルでの解析は、研究を一段と進展させた。本年度は、さらに無麻酔・無拘束の動物における発光の計測も行い、覚醒個体における遺伝子応答の計測にもチャレンジしている。

本年度は、生物発光レポーターマウスを用い、明暗サイクルシフト後の時差症状の解消に運動や新奇環境への曝露が位相依存的に影響することを明らかにした。（図 1）。また、マルチ電極アレイディッシュを用いた長期間神経活動リズム計測と、発光イメージングによる個々の細胞における時計遺伝子



図 1 温度明暗サイクル、照度を調節した個別行動計測ボックス内で自発行動計測中のマウスと新奇環境曝露で輪回し運動中のマウス（右端）

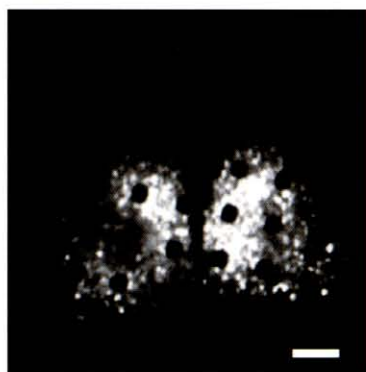


図 2 マルチ電極アレイディッシュ上で培養中のマウス視交叉上核における時計遺伝子 *Per1* 発現の発光イメージング。図中の黒い四角は、電極を示す。スケールは 100 μm

発現リズム計測を組み合わせ（図 2）、リズム同期に関わる時計遺伝子機能と神経性同期の差違を明らかにした。さらに、時計遺伝子 *Per2* 発現を分泌型のウミボタルルシフェラーゼにてレポートするトランスジェニックラットを用い、血漿中の *Per2* レベルにおける明瞭な明暗サイクルに同調したリズムを計測すると共に、ごく微量な血漿で位相判定が可能な高感度測定システムであることを示した。分泌型ルシフェラーゼは、培養液や個体に注入する必要がなく、また、特殊な発光計測システムを持たなくても計測できるため、様々な応用が期待される。

基盤分野 核医学分野

この分野では、連携分野である「トレーサー情報分析学分野」と協調して、PET（ポジトロン断層撮影法）に用いられるポジトロン分子プローブを中心に開発された放射性分子プローブを利用した分子細胞機能の映像化に関する研究を進めている。今年度はPET用薬剤として低酸素を映像化するF-18標識fluoromisonidazole（FMISO）の臨床応用を開始した。さまざまな悪性腫瘍に応用したところ、FDGの集積する腫瘍の代謝の盛んな部位の中心部にFMISOの集積を伴っていることが確認できている。腫瘍の低酸素状態は放射線抵抗性を示すことから、これらPET画像を画像処理し、放射線治療計画へと進める研究を推進している。他方、このようなPET画像をより高解像力で定量性の高いものにすることが求められる。以前より日立製作所と共同で半導体検出器を用いた臨床用PET装置の開発を進めている。頭部用半導体PET装置1号機を大学病院に設置し、そこで得られる画像の定量性を検討してきた。悪性腫瘍を対象とした検討では、主に頭頸部腫瘍内の代謝の不均一性が示された。さらに多くの症例で検討を進めてきた。これによると解像力が高く、かつ散乱線ノイズを低減することのできる半導体PETでは、通常のPET装置に比べて小さな腫瘍病変を高いコントラストで描出できることが確認できた（図3）。さらに頭頸部腫瘍の経験を積むには、装置の開口径を幾分大きくし、感度を増加する改良が必要であることが確認できた。これらの改良を加えた頭部用半導体PET装置2号機を日立製作所と共に開発導入し、その臨床応用を開始している。

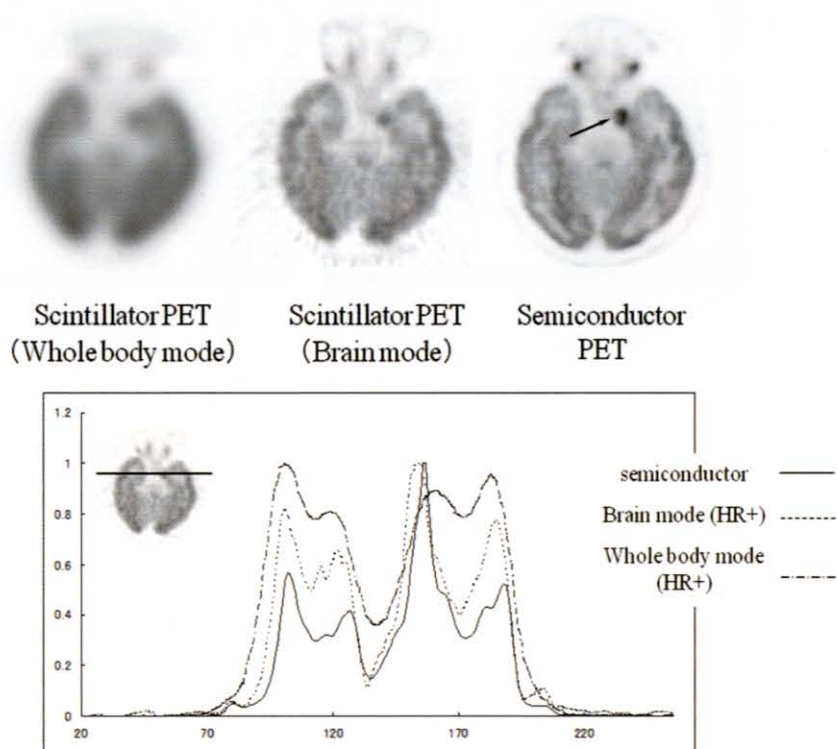


図3 通常の全身用PET装置で得られた全身モードおよび脳モード画像（左2つ）と半導体PET画像（右）。および腫瘍部位の放射能プロファイル曲線。全身用PETに比べて半導体PETでは悪性腫瘍病変（矢印）の悪性腫瘍の病変がより明瞭であり、かつ定量的解析でも病変のコントラストが高いことが示されている。

連携分野 トレーサー情報分析学分野

この分野では、PETをはじめとするインビボ分子・細胞イメージング法の研究開発を基盤とし、病態の解明・臨床診断法の開発、さらには創薬への展開を目指して研究を推進している。これまで腫瘍お

よび動脈硬化の分子・細胞イメージング研究を主体に研究を展開してきた。今年度は臨床開始された F-18 標識 fluoromisonidazole (FMISO) の生体内分布について、脳腫瘍細胞を移植したラットにおいて小動物用 PET 装置を用いて撮像した。これによると臨床での経験と同様に、悪性腫瘍で FDG の集積の高い領域の中心部に FMISO の強い集積が見られた。特に腫瘍の壊死巣の周囲に特に強い FMISO の集積があることが確認できた（図 4）。他方、動脈硬化の不安定性のマーカーとしてアポトーシスマーカーの ^{99m}Tc -Annexin A5 や、活動性炎症への親和性の高い FDG 集積を検討し、その病理組織学的変化と詳細について検討をしている。これによると動脈硬化病巣のマクロファージの集積と強い関係があることが示された。さらには動脈硬化の進展度と比べたところ、増殖の盛んな時期に強い ^{99m}Tc -Annexin A5 や FDG を示すのに対し、線維化の進む時期にはむしろ集積が低下していることが確認できた。このことから、これらの薬剤の集積は動脈硬化の進展する不安定な病巣を反映する可能性が示唆された。これからは種々の治療薬により集積がどのように修飾されるかなどについて検討を進める予定である。

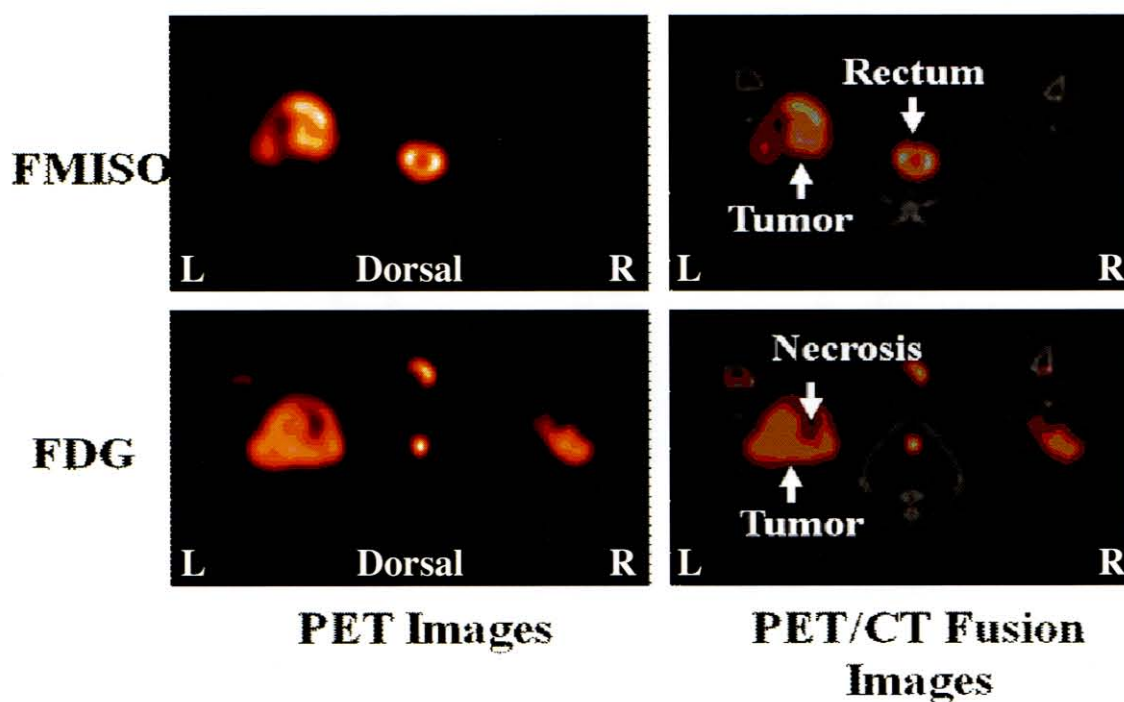


図 4 腫瘍モデル部位のFMISO画像とFDG画像。腫瘍に強いFDG集積があり、その一部にみられる壊死巣の周囲にFMISOの強い集積があることがみられる。

協力分野 放射線生物学分野

今年度初めに久下裕司教授がアイソトープ総合センターの教授に就任したため、従来からアイソトープセンターでの研究部門を連携研究センター分子・細胞イメージング部門の協力講座として位置付けていただいた。アイソトープ総合センターでは種々の放射性薬剤を用いた種々の動物実験を実施することができる。特にイノベーション拠点形成プロジェクトの目玉として、小動物用 PET/CT/SPECT 装置を同センター内に導入した。さらには今年度には日立製作所との共同研究で開発された頭部用半導体 PET 1号機を同センターに移設した。これによってマウスやラットなどの小動物はもちろん、家兎などの中動物の映像化も可能となっている。また今年度末には放射線治療のためのリニアック装置を設置することができた。現在種々のモデル動物でのアイソトープ実験を通して、薬剤効果や放射線治療効果などを詳細に検討する研究を開始している。このような成果からインビボでの種々の病態解析に関する研究や、創薬研究に発展させることができる。

基盤分野 放射線医学分野

連携分野 放射線生物医工学分野

多系統萎縮症（MSA）は神経変性疾患の一つであり、小脳や脳幹、基底核を主体とする神経変性を来すが、MRIを用いて精密な脳病変の評価を行っている。脳MRIは、MSAの進行の程度を非侵襲的に評価可能であるが、従来の撮像法ではMSAによる軽微な変化を捕らえることができない。拡散テンソル画像（DTI）は、通常の脳MRIで指摘困難な脳病変を指摘することができると期待されている。我々は、DTIを用いることで、通常の脳MRIで指摘困難なMSAの脳病変を示すことができるかを検討した。その結果、小脳症状が主体であるMSA-C型では、脳幹や中小脳脚、小脳などにfractional anisotropy（FA）低下及びmean diffusivity（MD）の上昇が認められ、神経線維の変性と考えられた。一方、両側大脳白質にはFAのみが低下する領域が認められ、神経線維の軽度の変性または α -synuclein封入体の浸潤による神経線維が持つintegrityの低下と推測された。これらDTIの変化（FA及びMDの変化）は、神経症状の重症度と相関を示した。DTIを用いることで、MSAの脳病変をより精密に評価可能と考えられた。

さらに、放射線による癌縮小メカニズムを調べ、この知見に基づいた新規放射線治療の開発を試みている。これまで、放射線照射は免疫細胞をも殺傷し、治療の放射線の癌局所照射による腫瘍縮小は、腫瘍細胞のDNAが傷害を受けることによるアポトーシス（放射線による直接傷害の結果）が原因と考えられてきたが、本分野では担癌生体の免疫系も関与する（放射線による間接傷害の結果）との仮説に基づいて、それを実証しより治療効果が高い新しい放射線治療法を開発することを目標として研究を進めている。

まず、放射線がん治療が及ぼす免疫系への影響について腫瘍移植マウスを使用して調べた。X線治療を行ったマウスでは癌特異的キラーT細胞が多数誘導されること、そして体内のキラーT細胞を消去したマウス（抗CD8抗体を投与）では通常のマウスに比べてX線治療の効果が劇的に弱まることを確認した（図5）。これまで放射線照射は腫瘍細胞とリンパ球（免疫細胞）を区別することなく殺傷し腫瘍に対する免疫を低下させると考えられていたが、逆に腫瘍に対する免疫を高めることを明らかにした。次に、放射線照射で誘導される癌特異的キラーT細胞を体内でより増加させるため免疫治療（Th1細胞治療）を追加で行ったところ、放射線単独治療では全く完治しないマウスが併用治療群では80%ものマウスが腫瘍を完全に拒絶することを示した。この結果から放射線・免疫併用治療はキラーT細胞が増幅することを通して放射線治療のみでは根治が難しい腫瘍をも消失できる可能性があると考えている。

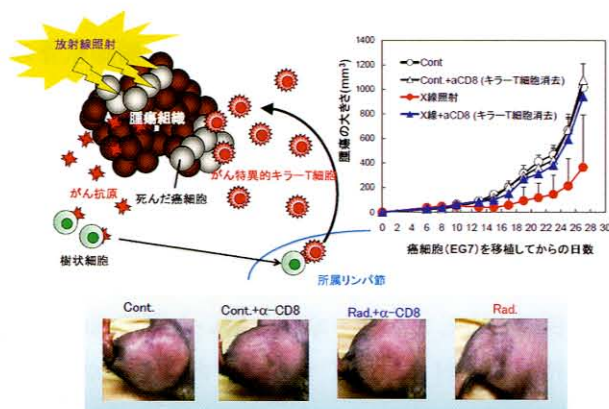


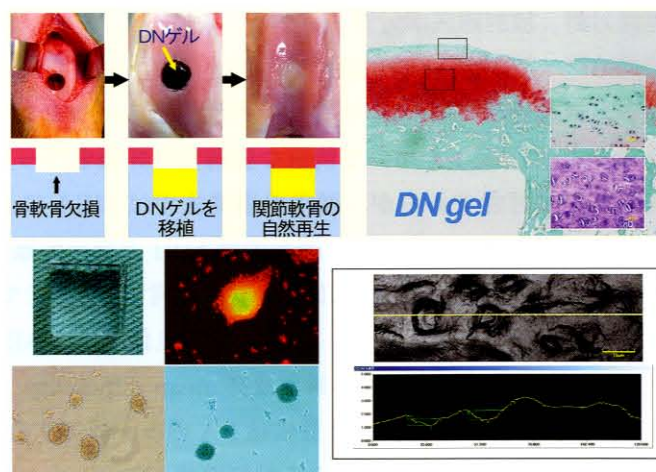
図5 X線照射による腫瘍の縮小はキラーT細胞による殺傷が関与する

2 再生医療・組織工学部門

基盤分野 運動機能再建医学分野

我々は患者ごとのニーズに合わせた合理的な関節機能再生・再建医療を実現するための新しい総合治療戦略の実現に向けた研究を行っている。最近の我々の大きな成果は、北海道大学大学院理学研究院 龔劍萍教授・長田義仁名誉教授らとの共同研究により、これまで「自然に再生することはない」と信

じられていた関節軟骨（硝子軟骨）を、In vivoで自然再生させることに成功した（特許）ことである。我々は家兎を用いた実験において、独自に開発したPAMPS／PDMAAmダブルネットワークゲルを家兎の膝関節に作製した大きな関節軟骨欠損部の基底にある一定の深さで埋植し、関節の動きや歩行は許した。4週間後に硝子軟骨がin vivoで自然再生したことを、遺伝子およびタンパクレベルで確認しました。副作用は認められなかった。このような次



世代型バイオマテリアルの開発、およびそれらを用いた組織の自然修復・再生を誘導しようとする治療戦略は極めて独創的であり、世界でまったく類を見ない。もしこの戦略が人に適用できれば、従来の自家細胞培養による再生軟骨組織移植において存在した問題点はほとんどすべてが解決される可能性があり、産学連携の推進によって近い将来に関節軟骨の治療に新しいイノベーションを起こすことが期待できる。さらに我々は、このゲルによるin vivo関節軟骨自然再生の分子機序を様々な角度から研究している。最近の研究結果では、前駆軟骨細胞株の性質をよく保持しているATDC5細胞をこのゲル上で培養すると、インシュリンの非存在下でも軟骨細胞への分化が誘導された。

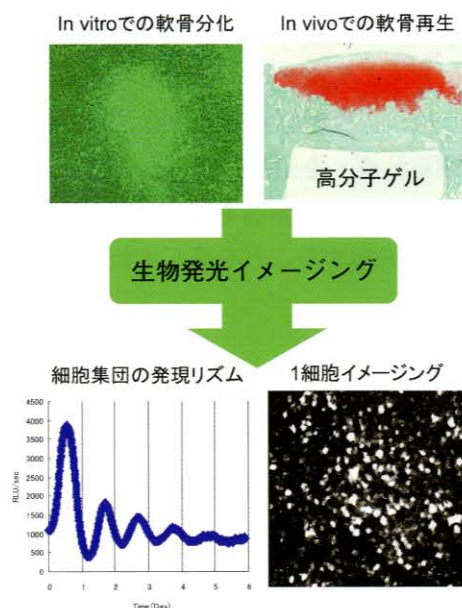
一方このPAMPS／PDMAAmダブルネットワークゲルは従来のゲルにはあり得なかった高度の弾性（弾性係数0.20MPa）と機械強度（破断強度3.1MPa）を有し、さらに正常関節軟骨に匹敵する表面摩擦係数を有していた。家兎を用いた関節内移植実験では、相対する正常軟骨に影響を与えず限局性軟骨欠損の代替材料としても有望であることが走査型共焦点レーザー顕微鏡を用いた表面計測でわかった。

このように、我々は多岐にわたる分野において、医学、ナノテクノロジー、材料科学、および分子生物学を融合した総合的かつ独創的な研究を展開している。

連携分野 高機能代替支持組織開発医学分野

当分野は障害された運動機能を修復・再生させるための新しい次世代型高機能人工支持組織を開発し、またその治療法の生体内効果の分子機序を明らかにするための研究を、運動機能再建医学分野および産業技術総合研究所と連携し、生体材料学、分子生物学、および光生物学を融合させた研究手法を用いて行っている。現在は特に、人工軟骨上において起こる関節軟骨自然再生現象の機序に関して、以下の研究を行っている。

1) 前駆細胞が軟骨細胞へ分化するIn vitroモデルとしてのATDC5細胞を用い、発光プローブによる生物発光イメージングプローブを用いて軟骨分化及び再生過程をリアルタイムモニタリングするシステムを構築した。軟骨のマーカーであるII型コ



ラーゲンと Sox9 遺伝子のプロモーターと時計遺伝子である Bmal1 と Per2 のプロモーターに多色の発光甲虫ルシフェラーゼ遺伝子を融合したレポーター遺伝子を作り、ATDC5 細胞に導入して軟骨分化における複数の遺伝子発現をリアルタイムでモニタリングすることにより生物時計と軟骨分化との関係を調べている。また、灌流装置を用いて分泌型のルシフェラーゼをモニタリングすることにより軟骨分化中の分泌調節の機序を調べている。

2) 最近、電荷質高分子ゲル上で ATDC5 を培養し、電荷密度が軟骨細胞への分化、細胞接着及び増殖に大きく影響を与えることを報告した。現在は骨髄間葉系幹細胞を用いてゲルの物理的性質が軟骨分化及び再生に与える影響を検討している。

3) ゲルに誘導された in vivo 軟骨再生における細胞内分子機序の解明するため、ウサギの再生軟骨で発現する遺伝子群の網羅的な解析によってこの軟骨再生に特有の分子マーカーの探索を行っている。最終的にこれらの分子マーカーの in vivo 光イメージングを行う予定である。

3 脳科学部門

基盤分野 時間生理学分野 (分子細胞イメージング部門と兼ねる)

連携分野 時間医学講座 (寄附講座)

時間生理学分野と開講 4 年目を迎えた時間医学講座は、共同して最先端の計測機器や研究技術を駆使して、睡眠覚醒や摂食のリズムなどを作り出す脳のメカニズムを研究し、脳の時計機構の研究を通じて、健康な心身の維持に指針を与えることを目的とし、研究を進めている。時間医学講座では、特に 1) 生物時計機能の変動をナノテクノロジー、生物発光イメージング等の先端技術を駆使して測定解析し、時間医学の基礎研究を推進する、2) ヒト生物時計機能の測定解析を行い、分子・細胞レベルでの個性特性を検討すると共に時間医療・時間薬理への応用を図る、3) ヒトの生体リズム研究に関連するデータベースを作成する、の 3 つの課題について研究を進めている。

平成 21 年度には、ヒト被験者を用い適切な位相での運動による時差ぼけや交替勤務に伴うリズム調節の可能性を探り、睡眠位相変位に運動を組み合わせることにより、睡眠覚醒リズムが非光因子に同調すること、睡眠覚醒リズムにフリーランが認められることを明らかにした。また、時計遺伝子 *Per2* の発現を発光酵素ホタルルシフェラーゼ活性にて計測可能なレポーターラットを用い、生物時計の局在す

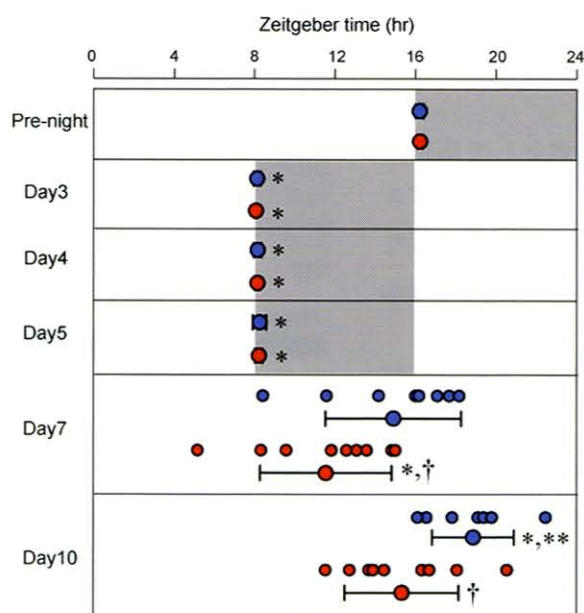


図6 ヒト睡眠覚醒のフリーラン：睡眠相（網掛け部分）を8時間前進させると睡眠とメラトニンリズムが乖離し、「時差症状」が出現する。図は、睡眠開始位相の平均値と標準誤差。睡眠位相シフトの期間に身体運動を行うと（赤）、運動なしの対照群（青）に比較し、睡眠リズムが新たな睡眠時間帯に再同調するのを促進することが明らかとなり、シフトワークや時差旅行などで効率よい睡眠を維持する方法として有効であることが明らかとなった。

る視交叉上核における時計遺伝子発現のリアルタイム計測により、発達期のラットの母親への同調メカニズムについて検討を加えた（図7）。母子分離、低温曝露など、マウスでは困難な研究を、発光レポーターラットを用いさらに推進する予定である。これら、動物実験およびヒトを被験者とする研究成果を通じ、リズム障害やその予防・治療への応用など、研究成果の臨床応用や実社会への還元を目指している。

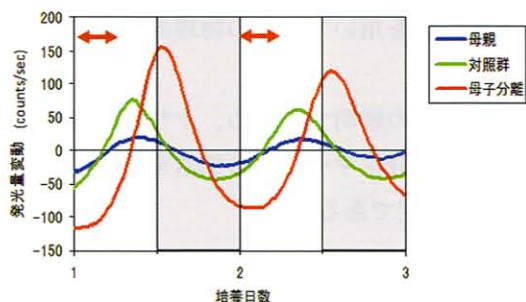


図7 視交叉上核時計遺伝子Per2発現リズムへの母子環境の影響
母親（青）に終日哺育された仔ラット（対照群:緑）では母親と同一位相の、生後5日間、明期に6時間母親から分離した仔ラット（母子分離:オレンジ）では大きく変位したPer2発現リズムがみられる。網掛け:暗期。矢印は母子分離時間帯。横軸1は培養開始翌日の明期開始時刻。仔の視交叉上核は生後6日に培養開始。

協力分野 解剖発生学分野

小脳シナプス回路発達の過程とそれを推進する分子機構に関する以下の研究を行った。

1) 優勢な単一登上線維のみが樹状突起支配へとトランスロケートする。

生後第1週において、プルキンエ細胞体を支配している複数の登上線維の中で1本の登上線維が機能的に強化され、生後第2週において樹状突起に向かってトランスロケートした。一方、他の余剰な登上線維は細胞体に留まり、やがて刈り取られることで単一支配が確立することが判明した（Hashimoto et al., Neuron, 2009）。

2) GluD2による平行線維シナプス維持機構

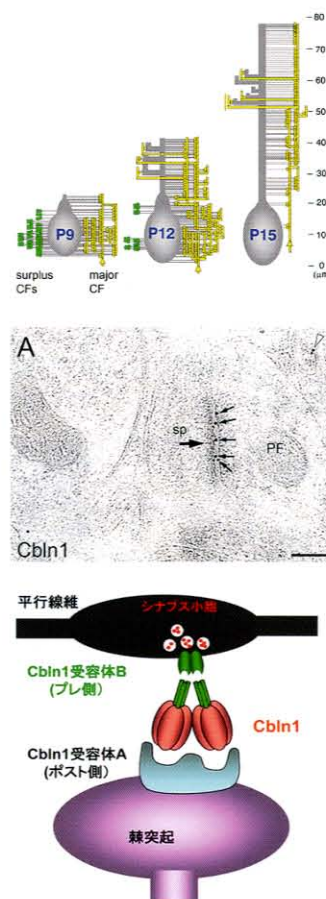
プルキンエ細胞のもうひとつの興奮性入力である平行線維は、このシナプスに選択的な分子 GluD2 により形成が促進される。今回、成体期における誘導型 GluD2 欠損マウスを用いて形態学的観察を行ったところ、GluD2 の分子欠損に伴ない平行線維の結合性が失われた。さらに、結合の外れたプルキンエ細胞スパインを登上線維が支配するようになり、登上線維による多重支配が頻繁に発生し、重篤な小脳性運動失調が発症した（Miyazaki et al., J Neurosci, in revision）。

3) Cbln1の平行線維シナプス局在の解明

Cbln1 は、ホモ6量体およびCbln3とのヘテロ6量体として顆粒細胞から放出された後、プルキンエ細胞・平行線維シナプスのシナプス間隙に選択的に存在し、そこでGluD2と共存することを明らかにした（Miura et al., Eur J Neurosci, 2009; Matsuda et al., Eur J Neurosci, 2009）。

4) Cbln1はGluD2と結合して平行線維シナプスの分化と結合を制御する

顆粒細胞が分泌するCbln1はGluD2のN末端部と直接結合して、平行線維終末を分化させ、プルキンエ細胞スパイン上のシナプス後部分子のクラスタリングを制御していることが判明した（Matsuda et al., Science, 2010）。



4 人獣共通感染症診断・治療部門

基盤分野 病原微生物学分野

協力分野 小児科学分野

協力分野 人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門

近年、野生動物を感染源とする人獣共通感染症の脅威が大きな社会問題となっている。しかし、原因となる病原体の自然宿主は、無症状で持続感染する場合が多く、根絶を困難ものとしている。また、患者や感染動物の早期発見が対応には重要であるが、多くの疾患では診断法の簡便・高感度の診断法の開発や普及は未だ十分ではない。

腎症候性出血熱とハンタウイルス肺症候群は、げっ歯類媒介性ウイルス性の人獣共通感染症の代表である（図1）。前者はユーラシア大陸全域（旧世界ハンタウイルス）で後者は南北アメリカ大陸諸国で（新世界ハンタウイルス）流行が繰り返されている（図2）。特に、ハンタウイルス肺症候群は、致死率が40%にも達する極めて危険な疾患である。これまでアジア諸国での発生はないが、輸入感染症としての侵入防止が望まれている。このため、我が国の感染症法においては、全数届出が必要な四類感染症に分類され、自然宿主げっ歯類を含めた発生動向調査が求められている。

我々は、これまでにハンタウイルスの核蛋白遺伝子をクローニングし、バキュロウイルスを発現ベクターとして調整される組換え核蛋白（NP）を抗原とするELISAを開発した。さらに、血清型交差反応性エピトープを削除した組換え抗原が多量体構造の形成に依存して、血清型特異反応性を高めた抗原を作成できることを明らかにした。これをELISA抗原に応用し、人への病原性の異なるハンタウイルスの各血清型を鑑別診断出来る血清診断法を確立した（図3）。これらを用いることにより、流行ウイルスの特定等を通じて迅速な診断と予防対策の実施が期待される。現在、東南アジア流行国（タイ、ベトナム、インドネシア、インド）及び南米（アルゼンチン）での疫学調査への応用を試み、有用性を確認すると同時に、実用化を目指している。

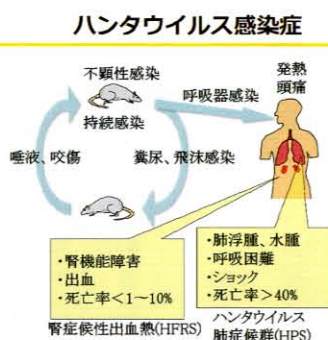


図1

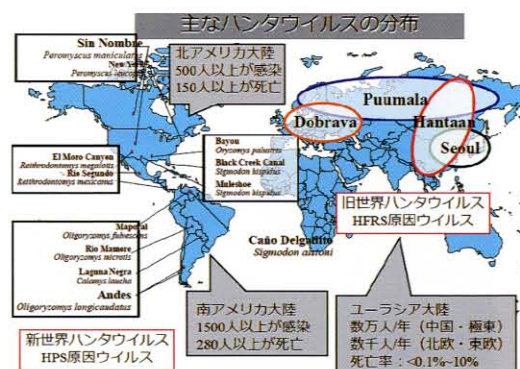


図2

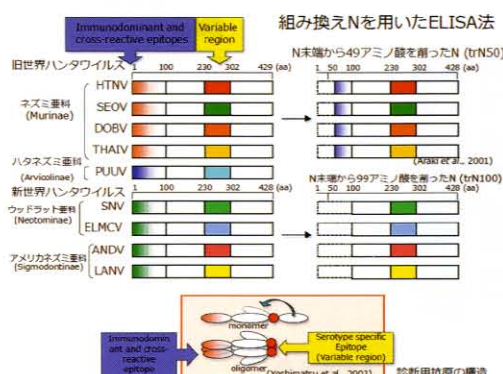


図3

5 医学物理学部門

基盤分野 放射線医学分野（分子・細胞イメージング部門と兼ねる）

連携分野 医学物理工学分野

JST プロジェクト「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（平成 18～27 年度）の一環として、放射線治療装置との融合を目指した対向型 PET 装置開発を行っている。対向型 PET 装置の特性を事前に把握する目的で、シミュレーションによる再構成画像を検討し、検出器と平行な面における分解能がリング型構造の PET 装置と比較して優れていることを確認した。

プロトタイプ機として、144ch の BGO シンチレーション検出器を 2 台用いて対向型 PET 装置を構築した。合計 288ch の検出器の内 128ch のみを用いて ^{18}F -FDG の位置検出を試みたところ、任意に配置された 2 つの直径 8mm の線源を明瞭に区別できるのみならず、「R」型に配置された 12 個の線源も配置通りに再構成できることを確認した（図 8）。

NEDO プロジェクト「X線マイクロビーム加速器による次世代ミニマムリスク型放射線治療システムの研究開発」（平成 19～21 年度）では、次世代動体追跡装置の開発を担当し、カラー型イメージ・インテンシファイアを用いた新しい動体追跡装置の開発に成功し、実証機として国際医療センター・戸山病院にロボット型リニアックとともに次世代動体追跡装置を設置した（図 9）。平成 22 年度には実臨床使用に向けた統合テストが行われる予定となっている。

さらに、橋渡し研究支援推進プログラム「オール北海道先進医学・医療拠点形成」の一シーズとして、「画像誘導放射線治療技術の開発」に取り組み、動体追跡技術の橋渡し研究も行っている。これは、100%の知財を有する「動体追跡照射技術」およびその関連特許・ノウハウを、1999 年以来、北海道大学病院が医師主導で行ってきた臨床研究のデータを背景に、今後の最先端医療機器として開発に役立たせることを目的としている。橋渡し研究支援組織である北海道臨床開発機構（H T R）の支援を受け、スーパー特区の利点も利用し、各社の医療用 X 線治療装置に連結可能な汎用型動体追跡装置の製作・上市を医療機器製造販売企業が決定した。同企業への技術移転は、次年度となる予定である。

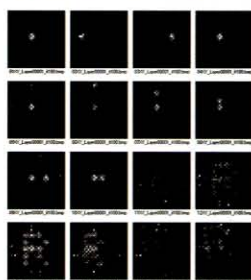


図 8 対向型 PET 装置のプロトタイプ機（左）と ^{18}F -FDG を用いた実験による再構成画像（右）。128 個の検出器で約 2mm の空間分解能をもった PET 装置を実現した。



図 9 国際医療センター・戸山病院（新宿）に設置されたロボット型リニアックと次世代動体追跡装置。赤丸が次世代動体追跡装置部分。

6 光バイオイメージング部門

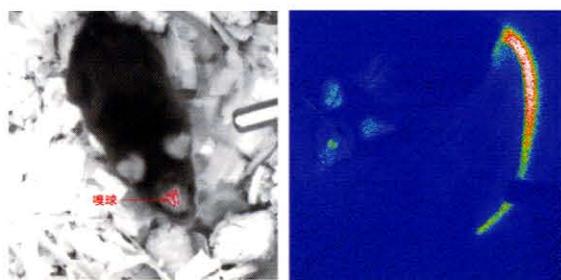
時間生理学分野

先端生命科学研究院 細胞機能科学分野

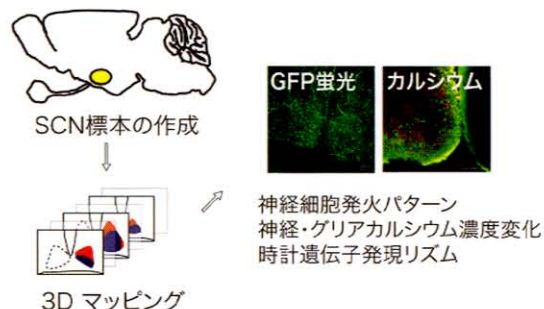
電子科学研究所 ナノシステム生理学研究分野

先端光イメージング研究拠点

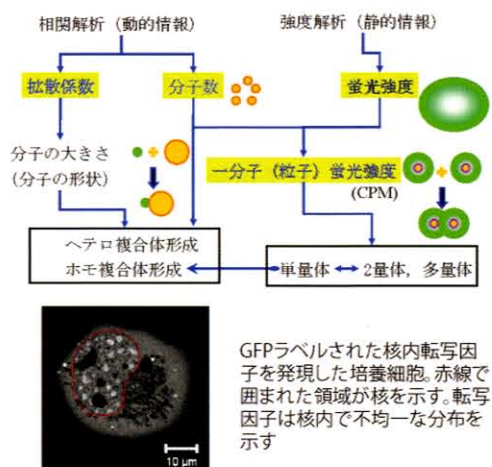
本研究部門は、光によって生命現象を知り、利用する独創的先端光イメージング技術を確立し、本学から発振することを目標とした、医学研究科、先端生命科学研究院、電子科学研究所の3部門共同事業である。本研究部門では、光イメージング研究の集中的な推進と先端医療技術への展開、研究者の人材育成、及び先端研究拠点による集中研究を推進している。基礎から応用まで、分子からヒト個体までの研究連携体制により、先端光医療技術で安全、安心社会の実現を目指している。本研究部門には共焦点蛍光相関顕微鏡、高速レーザー共焦点顕微鏡、高感度発光測定装置など、最先端測定機器が導入されており、教員はこれらの先端イメージング機器を用いた研究を推進している。研究テーマは多岐に及び、蛍光・発光による先端イメージング法を駆使して、細胞内分子動態イメージング（三國）や神経回路イメージング（榎木）、植物の *in vivo* 発光イメージング（初谷）や動物の *in vivo* 発光イメージング（浜田）、光操作による細胞制御など（安東）、幅広い多様な研究を行っている。



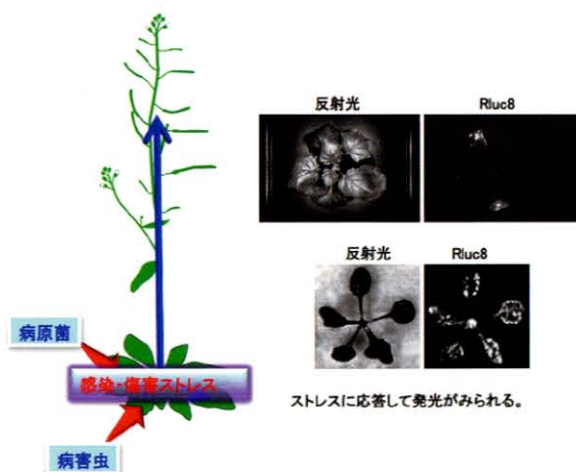
無麻酔・無拘束条件下、時計遺伝子発現発光イメージング



多光子顕微鏡による神経機能のイメージング



FCS 顕微鏡による分子イメージング



植物の発光イメージング

連携研究センターを運営する 4つの研究プロジェクトの概要

1 未来創薬・医療イノベーション拠点形成

本プロジェクトでは、患者さんの生活の質を最優先したタンパク修飾技術を用いた次世代の創薬と、光計測技術を用いた個別化医療との融合を具体的な出口とし、そのための実践的研究と人材育成のための拠点を形成する。このプロジェクトは、北海道大学内に未来創薬拠点と未来医療拠点を設け、それぞれ塩野義製薬と日立製作所が協働機関として参加しスタートした。医療側では、光技術やPETを中心とした次世代分子計測イメージングシステムを開発し、発症前診断、機能遺伝子・再生医療、分子標的・追跡治療などの先端医療に応用して、患者にやさしい非侵襲的医療の研究開発を推進している。また創薬・医療技術を融合する横断的研究では、小動物やヒトの生きたままの薬物動態の定量的解析を行い、迅速で正確な創薬方法の新たな世界標準化を目指している。また新しい機能画像診断やバイオマーカーの探索により、治療効果の早期かつ客観的判定法の開発・実用化も進めている。他方、このような産学連携を通して、イノベーションを指向した未来創薬・未来医療の先端融合領域を担う人材育成を進めている。

平成18年にスタートした全国9つのイノベーション拠点のうち、本プロジェクトは厳しい審査の結果、継続課題として上位4拠点到選された。アレイ化技術を有する住友ベークライト、RI標識技術と放射性医薬品の実用化力を有する日本メジフィジックス、放射線治療技術を有する三菱重工を新たに協働機関として加えた。これにより技術移転・実用化を強化し、①標的分子探索の加速と早期の実用化、②創薬プロセスの短縮とRIプローブの実用化、③高精細機能画像に基づく高精度放射線治療装置の開発・実用化を促進する。これらにより、国際的拠点としての成長につなげ、新たなグローバルスタンダードを創出できる研究拠点へと発展させる。

2 先端光イメージング研究拠点

先端光イメージング拠点は、文部科学省特殊要因経費（政策課題対応）の補助を受けて平成20年4月から、5年計画で北大に「先端光イメージング研究拠点」を形成することを目的とした「光イメージング研究連携推進プロジェクト」により、先端光イメージング研究の集中的な推進と医療技術への応用、光イメージング技術に精通した人材の育成を目指し、医学研究科、先端生命科学研究院、電子科学研究所の3部局が協力して展開するものである。先端光イメージング拠点では、1) 3つの研究領域（マイクロ光、ナノ光、テクノロジー領域）を中心に先端研究を展開し、特に、分子用発光蛍光プローブや分子から個体に至るまでの光イメージング装置の開発、2) 人材養成の一環として、光イメージングに特化した国際シンポジウム、ワークショップ、イメージング技術研修の開催、3) 先進光イメージング機器の集中化などの基盤整備、を行う。

蛍光や生物発光を用いた光イメージング技術は急速に発達しており、単一細胞内における分子の動きから、数日～数週単位の連続イメージング、さらに個体レベルでの光イメージングが可能になってきています。またその応用も、分子生物学的研究から、細胞や組織の機能を追及する生理学的、薬物動態解析などを目的とした薬理学的研究、癌の初期診断や治療効果判定などの医学研究にまで進んでおり、更なる発展が期待されている。拠点完成後は、多くの研究者に光イメージング技術のすばらしさを知り、研究に役立てるよう運営して行きたい。

3 橋渡し (TR) 拠点形成プロジェクト

連携研究センターには、札幌医科大学・北海道大学・旭川医科大学の進める橋渡し研究支援推進プログラム「オール北海道先進医学・医療拠点形成」の共通経費にて、橋渡し研究支援組織である北海道臨床開発機構（HTR）の事務局が置かれ、トランスレーショナル・リサーチ支援の知識を有する専任職員が常駐している。北海道3医大の基礎研究シーズを臨床の現場に繋げる拠点形成をしている。臨床開発企画・管理、渉外・広報、安全性・品質管理、知財・連携担当からなるTR推進部と、試験計画、薬事行政・申請、生物統計、データマネジメント担当からなる治験管理部からなる。そして各大学病院を中心とした北海道医療機関のネットワークを活用するべく発足したHTRネットワークを200を超える北海道内の医療機関に広げつつあり、独自のウェブ会議利用システムや統計解析支援やデータセンター機能を活用した臨床試験の支援をしつつある。本年度は、三浪 明男（北海道大学大学院医学研究科機能再生医学講座整形外科学分野）教授の新規人工手関節の開発と臨床応用を医師主導治験に結び付け、今まで困難と言われてきた大学の研究者の橋渡し研究を遂に開始した。また、道外施設の新たなシーズの支援も始まり、医療機器・体外診断薬を中心として、成果が出始めている。

4 最先端研究開発支援プログラム

「最先端研究開発支援プログラム」は、新たな知を創造する基礎研究から出口を見据えた研究開発まで、さまざまな分野及びステージを対象とした、3～5年で世界のトップを目指した先端的研究を推進することにより、産業、安全保障等の分野における我が国の中長期的な国際的競争力、底力の強化を図るとともに、研究開発成果の国民及び社会への確かな還元を図ることを目的とした、「研究者最優先」の研究支援制度として創設された。年度末の3月末に配分額が決定され、本学全体での支援体制が敷かれ、大型医療機器装置である陽子線治療装置を大学病院内に導入するための施設建設が決定したが、まず本連携研究センターを出発点として、次年度から本格的な研究が始動する。

平成21年度研究セミナー

●連携研究センター全体

1	第4回連携研究センターシンポジウム “学際的医学研究の拠点形成と知の追求”	平成22年3月24日 北海道大学医学部臨床大講堂
---	--	-----------------------------

●未来創薬・医療イノベーション拠点形成

平成21年度 未来・医療イノベーションセミナー（北海道大学内）

第27回	第1回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成21年 5月12日
第28回	未来・医療イノベーションセミナー	平成21年 6月23日
第29回	第2回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成21年 7月 7日
第30回	第3回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成21年 9月 1日
第31回	第7回 未来創薬・医療イノベーションシンポジウム テーマ「The 7th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care」	平成21年 10月7日－10月8日
第32回	第4回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成21年 11月10日
第33回	第5回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成22年 1月12日
第34回	北海道大学イノベーション分子イメージングセミナー	平成22年 2月12日
第35回	第6回 未来創薬・医療イノベーション（合同）セミナー	平成22年 3月 2日

平成21年度研究業績

1 分子・細胞イメージング部門

基盤分野 時間生理学分野

英文原著論文

- (1) Noshiro M, Usui E, Kawamoto T, Sato F, Nakashima A, Ueshima T, Honda K, Fujimoto K, Honma S, Honma K, Makishima M, Kato Y: The liver X receptors (LXR α and LXR β) are potent regulators for hepatic Dec1 expression. *Genes to Cells*. 14, 29-40 (2009)
- (2) Honma K, Honma S: The SCN-independent clocks, methamphetamine and food restriction. *Eur. J. Neurosci*. 30, 1707-1717 (2009)
- (3) Kuroshima M, Takahashi G, Suzuki T, Hashimoto S, Honma K, Kachi T: Effects of intracranial surgery on pineal lipid droplets, on other structures, and on melatonin secretion. *Anal Sci Int*. 84:17-26 (2009)
- (4) Akimoto H, Kwon HJ, Ozaki M, Yasuda K, Honma K, Ohmiya Y: In vivo bioluminescence imaging of bone marrow-derived cells in brain inflammation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 380: 844-849 (2009)
- (5) Ebisawa T, Numazawa K, Shimada H, Izutsub H, Sasaki T, Kato N, Tokunaga K, Akio Mori A, Honma K, Honma S, Shibata S: Self-sustained circadian rhythm in cultured human mononuclear cells isolated from peripheral blood. *Neurosci. Res*. 66, 223-227 (2010)
- (6) Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S, and Honma K: Physical exercise accelerates re-entrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8 h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 298, R681-691 (2010)
- (7) Kwon HJ, Yasuda K, Ohmiya Y, Honma K, Chen YM, Gong JP: In vitro differentiation of chondrogenic ATDC5 cells is enhanced by culturing on synthetic hydrogels with various charge densities. *Act Biomaterialia*. 6:494-501 (2010)
- (8) Watababe T, Enomoto T, Takahashi M, Honma S, Honma K and Ohmiya Y: Multichannel perfusion culture bioluminescence reporter system for long-term detection in living cells. *Analytical Biochemistry*. 402:107-109 (2010)

和文論文・総説

- (1) 山仲勇二郎、本間さと、本間研一：睡眠障害の時間治療、医療ジャーナル145, 107-112 (2009)
- (2) 山仲勇二郎、橋本聡子、本間さと、本間研一：時差症候群・交代勤務睡眠障害のバイオロジー、睡眠医療 3, 379-382 (2009)
- (3) 山仲勇二郎、本間さと、本間研一：睡眠・覚醒・生体リズムの調節機構、日本臨床 67, 1475-1482 (2009)
- (4) 本間さと：生物時計：体のリズムを統合する脳の時計機能、バイオフィリア 6, 13-19 (2010)
- (5) 徳丸信子：ラット視交叉上核における時計遺伝子rPer1及びrPer2発現細胞数の時空間的解析 北海道医学雑誌 84, 327-337 (2009)



- (6) 本間研一: 睡眠の分子生物学, Clinical Neuroscience 27:141-144 (2009)

英文著書

- (1) Honma S, Yoshikawa T, Nishide S, Ono D, Honma K: Bioluminescent imaging for assessing heterogeneous cell functions in the mammalian central circadian clock. Ed. By Tamaki N, Kuge Y: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development. Springer, Tokyo, 189-196 (2010)

和文著書

- (1) 山仲勇二郎, 本間さと, 本間研一: 体温リズムの異常 からだと温度の事典、彼末一之 (監修) 朝倉書店, 2010, pp139-142
- (2) 本間研一: 体内時計と心のリズム, 生命の束石, マイクロ印刷, 64-75頁, 札幌 (2009)
- (3) 本間研一: 第9章 生物リズムと睡眠, 睡眠学 (日本睡眠学会編集), 朝倉書店, 東京, 150-170頁, (2009)

国際学会発表

- (1) Honma K: SCN-independent clocks: a possible mechanism of non-photic entrainment in humans. International Symposium on Biological Rhythm, Abstr.14, Sapporo (Japan), 2009.
- (2) Honma K: Circadian organization in humans: is there any oscillator (s) for behavioral rhythms independent of those in the SCN? 36th International Congress of Physiological Sciences, Whole-day Symposium 'Temporal organization of physiology and behavior', Kyoto (Japan). June 30, 2009.
- (3) Honma K: Organization of the hierarchical multi-oscillator system in the suprachiasmatic nucleus. XI Congress of the European Biological Rhythms Society, Symposium 'Organization of the hierarchical multi-oscillator system in the suprachiasmatic nucleus', Abst. P.65, Strasbourg (France), 2009.
- (4) Honma S: Photic regulation of phase and tau; adaptive role of a kinase in the SCN, Gordon Conference on Chronobiology, New Port, Road Island, 2009.7.
- (5) Honma S, Yoshikawa T, Tokumaru N, and Honma K: Clock mechanisms in mammals encoding photoperiods. Symposium "Temporal organization of physiology and behavior." 36th International Congress of Physiological Societies IUPS 2009, Kyoto, 2009.7.
- (6) Honma S, Yoshikawa T, Honma K: Clock for all seasons composed of functionally heterogeneous SCN cells. International Symposium on Biological Rhythms, Sapporo, 2009.8.
- (7) Honma S: Non-photic time cues and animal life: photic cue is not almighty. Symposium on "Entrainment by non-photic time cues." IXth European Congress on Biological Rhythms associated with JSC. Strasbourg, 2009.8.
- (8) Yamanaka Y, Honma S, Honma K: Nonphotic time cues phase-dependently accelerate phase-shifts of mouse peripheral clocks. Symposium on "Entrainment by non-photic time cues." IXth European Congress on Biological Rhythms associated with JSC. Strasbourg, 2009.8.
- (9) Ono D, Honma S, Honma K: Circadian firing rhythms in *Cry1/Cry2* double-deficient mice in the cultured suprachiasmatic nucleus. Symposium "Exploring spatiotemporal organization

- of SCN circuits.” IX th European Congress on Biological Rhythms associated with JSC, Strasbourg, 2009.8.
- (10) Honma S, Yoshikawa T, Honma K: Seasonality in sleep and wakefulness. Symposium “Sleep as Biological Rhythms” The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009.10.
 - (11) Yamanaka Y, Hashimoto S, Nakamura K, Tanahashi Y, Nishide S, Yamada Y, Honma S, Honma K: Rapid shift of social schedule induces an internal desynchronization between sleep-wake cycle and plasma melatonin rhythms. The 1st ASRS Summit and Symposium of Asia Oceania Sleep Research and Sleep Medicine in Okinawa, Okinawa, 2009.10.
 - (12) Nishide S, Honma S, Yamada Y, Hamada T, Honma K: Molecular mechanisms of terminating and restarting circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus. 36th International Congress of Physiological Societies IUPS 2009, Kyoto, 2009.7.
 - (13) Yamanaka Y, Honma S, Honma K: Re-entrainment of circadian rhythms after 8 h advanced light/dark cycles depends on the timing of exposures to novel environment in mice. 336th International Congress of Physiological Societies IUPS 2009, Kyoto, 2009.7.
 - (14) Ono D, Honma S, Honma K: Differential responses of the circadian rhythms in mouse suprachiasmatic nucleus cells to protein synthesis inhibitor, Cycloheximide. 36th International Congress of Physiological Societies IUPS 2009, Kyoto, 2009.7.
 - (15) Ono D, Honma S, Honma K: Differential responses of *Per1* expression rhythms in the cultured suprachiasmatic nucleus cells to protein synthesis inhibitor, Cycloheximide. International Symposium on Biological Rhythms, Sapporo, 2009.8.
 - (16) Nishide S, Honma S, Yamada Y, Honma K: Molecular mechanisms after prolonged protein synthesis inhibition in the mouse suprachiasmatic nucleus. International Symposium on Biological Rhythms, Sapporo, 2009.8.
 - (17) Yamanaka Y, Honma S, Honma K: Scheduled novel exposure phase-dependently accelerates re-entrainment of mouse peripheral clocks after an 8h advanced light-dark cycles. International Symposium on Biological Rhythms, Sapporo, 2009.8.
 - (18) Nishide S, Honma S, Yamada Y, Honma K: Molecular mechanisms of circadian oscillation reset by prolonged treatment of cycloheximide. IX th European Congress on Biological Rhythms associated with JSC, Strasbourg, 2009.8.
 - (19) Hamada T, Honma S, Honma K: Real-time *in vitro* and *in vivo* imaging of *Per1* and *Baml1* expressions in the olfactory bulbs. The ASRS Summit and Symposium on Sleep Research and Medicine, Okinawa, 2009.10.
 - (20) Ono D, Honma S, Honma K: Two differential molecular mechanisms for circadian oscillation in the suprachiasmatic nucleus. The ASRS Summit and Symposium on Sleep Research and Medicine, Okinawa, 2009.10.
 - (21) Nishide S, Honma S, Honma K: Molecular events associated with resetting the circadian oscillation by protein synthesis inhibition in mouse suprachiasmatic nucleus. The ASRS Summit and Symposium on Sleep Research and Medicine, Okinawa, 2009.10.

国内学会発表

- (1) 本間研一: 生活スケジュールの変化がヒトの睡眠に及ぼす影響、日本睡眠学会第34回定期学術集

- 会、シンポジウム「睡眠・生物リズムと社会生活」、抄録集88頁、大阪、2009
- (2) 本間さと：ホルモン分泌と生物時計機構：生物発光レポーターとその応用、第9回日本内分泌学会北海道地方会 特別講演、2009.10.
 - (3) 本間さと：生存戦略としての生物時計—その分子・細胞メカニズム、第四回体温調節・温度受容研究会シンポジウム「省エネ型体温調節」、2009.10.
 - (4) 本間さと：生体リズムのイメージングワークショップ「自律神経研究の新しいツールを探る～Seeing is believing～」、第62回日本自律神経学会、和歌山、2009.11.
 - (5) 本間さと：生物時計の発達と母子環境、第7回脳科学研究教育センターシンポジウム「脳の個性を科学する：遺伝子と環境がつくる脳の力」、札幌、2009.12.
 - (6) 山仲勇二郎、橋本聡子、中村宏治、本間さと、本間研一：脱同調パラダイム実験によるヒト生物時計の構造解析、第6回アジア睡眠学会、第34回日本睡眠学会、第16回日本時間生物学会 合同学会、大阪、2009.10.
 - (7) 浜田俊幸、本間さと、本間研一：嗅球組織内における時計遺伝子発現解析、第6回アジア睡眠学会、第34回日本睡眠学会、第16回日本時間生物学会 合同学会、大阪、2009.10.
 - (8) 小野大輔、本間さと、本間研一：*Cry1*, *Cry2*ダブルノックアウトマウス培養視交叉上核における神経発火リズム、第6回アジア睡眠学会、第34回日本睡眠学会、第16回日本時間生物学会 合同学会、大阪、2009.10.
 - (9) 徳丸信子、福元達也、Butler MP、本間さと、本間研一：視交叉上核*Per1*, *Per2*発現細胞にみられる経時変化の二重正規分布法による解析、第6回アジア睡眠学会、第34回日本睡眠学会、第16回日本時間生物学会 合同学会、大阪、2009.10.
 - (10) 野田なつみ、権 赫準、安田和則、近江谷克裕、本間さと：脂肪前駆細胞における分泌型ルシフェラーゼプロモーターアッセイ、第32回日本分子生物学会、横浜、2009.10.

連携分野 光生物学分野

英文原著論文

- (1) Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N: Generator-Produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging –From basic aspects to clinical applications. Journal of Cardiology. 55, 163-173 (2010)
- (2) Manabe O, Yoshinaga K, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N: Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with ⁸²Rb dynamic PET. J Nucl Med. 50, 68-71 (2009)
- (3) Ha ACT, Renaud JM, deKemp RA, Thorn S, DaSilva J, Garrard L, Yoshinaga K, Abraham A, Green M, Beanlands R, Gollob MH: In vivo assessment of myocardial glucose uptake by positron emission tomography in adults with the PRKAG2 cardiac syndrome. Circ Cardiovasc Imaging. 2, 485-491 (2009)
- (4) Ukkonen H, Yoshinaga K, DaSilva JN, Beanlands RS, Knuuti J: Cardiovascular drug development using radiopharmaceuticals. Curr Pharm Des. 15, 935-942 (2009)

和文論文・総説

- (1) 玉木長良、吉永恵一郎、加藤千恵次：心臓PET血流検査： $H_2^{15}O$, I_3NH_3 , ^{82}Rb . RADIOISOTOPES 58, 145-151 (2009)

- (2) 吉永恵一郎、玉木長良：心筋血流PETによる冠血管内皮機能障害の診断. PET Journal 5, 16-17 (2009)
- (3) 玉木長良、吉永恵一郎、久下裕司：核医学の軌跡 (PETを中心に)、DIGITALMEDICINE 42, 26-29 (2009)
- (4) 山科 章、上嶋健治、木村一雄、栗林幸夫、佐久間肇、玉木長良、吉田 清、北川覚也、小菅雅美、陣崎雅弘、近森大志郎、寺岡邦彦、林田章寛、原田昌樹、吉岡邦浩、吉永恵一郎、渡邊 望、尾辻豊、木原康樹、西村重敬、水野杏一、吉野秀朗：冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン、Circulation Journal 73 (suppl Ⅲ)、1019-1089 (2009)

英文著書

- (1) Yoshinaga K, Tamaki N, Ruddy TD, deKemp RA, Beanlands RSB: Evaluation of myocardial perfusion. pp541-564, PRINCIPLES AND PRACTICE OF PET AND PET/CT. 2nd Ed, Wahl RL, Beanlands RSB, eds., Lippincott Williams & Wilkins (2009)

和文著書

- (1) 玉木長良、平田健司、岡本祥三、吉永恵一郎：その他の核医学検査、入門腫瘍内学、日本臨床腫瘍学会 (監修)、「入門腫瘍内科学」編集委員会 (編集)、篠原出版新社 2009, pp68-70
- (2) 玉木長良、吉永恵一郎：脂肪酸代謝イメージング: 安静時には異常が検出されない患者や、負荷試験ができない患者の虚血検査、循環器検査のグノーティ・セアウトン、山科章 (編集)、シナジー 2009, pp80-83

国際学会発表

- (1) Yoshinaga K, Naya M, Katoh C, Kuge Y, Manabe O, Yamada S, Tsutsui H, Tamaki N: Accelerated ^{99m}Tc -Sestamibi clearances associated with mitochondrial dysfunction in reperfused myocardium in acute coronary syndrome. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
- (2) Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, Klein R, deKemp RA, Tamaki N: Repeatability of regional rest and hyperemic myocardial blood flow with ^{82}Rb dynamic PET. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
- (3) Klen R, Katoh C, Yoshinaga K, Adler A, Beanlands RS, deKemp RA: Evaluation of myocardium to blood pool spillover correction in quantification myocardial blood flow with ^{82}Rb PET. 2009 World Molecular Imaging Congress, Montreal, Canada, 2009.9.
- (4) Ohira H, Tsujino I, Ikeda D, Sakaue S, Yoshinaga K, Tamaki N, Nishimura M: Monitoring cardiac sarcoid lesions using ^{18}F -FDG PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2009, Barcelona, Spain, 2009.10.
- (5) Yoshinaga K: Assessment of coronary endothelial function. 17th Asian pacific congress of cardiology. Symposium 11. Cardiac imaging 3: Cardiovascular molecular imaging. (Invited lecture), Kyoto, 2009.5.
- (6) Yoshinaga K: Cardiac imaging rounds "Myocardial blood flow, quantification using oxygen-15 water and rubidium-82." University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada, 2009.6.

国内学会発表

- (1) 吉永恵一郎: 臨床編①心筋バイアビリティ、第9回日本核医学会春季大会、PET研修セミナー 医師・歯科医師コース、東京都、2009.5.
- (2) Sugiki T, Naya M, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H, Matsui Y: Surgical ventricular reconstruction improves myocardial oxidative efficiency assessed by ^{11}C -acetate PET and echocardiography in patients with severe heart failure. 第73回日本循環器学会総会・学術集会、大阪市、2009.3.
- (3) Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N: Development of coronary endothelial function measurements with generator produced ^{82}Rb PET- comparison with oxygen 15-labeled water PET-. 第73回日本循環器学会総会・学術集会、大阪市、2009.3.
- (4) Naya M, Tsukamoto T, Yoshinaga K, Tamaki N, Tsutsui H: Effects of smoking cessation on coronary endothelial dysfunction in young and middle-aged healthy smokers. 第73回日本循環器学会総会・学術集会、大阪市、2009.3.
- (5) Ohira H, Tsujino I, Koiwa H, Ikeda D, Sakaue S, Yoshinaga K, Tamaki N, Nishimura M: Monitoring cardiac involvement of sarcoidosis using ^{18}F -FDG PET. 第73回日本循環器学会総会・学術集会、大阪市、2009.3.
- (6) 真鍋 治、吉永恵一郎、加藤千恵次、納谷昌直、玉木長良: ^{82}Rb (^{82}Rb) を用いた心筋血流「MBF (myocardial blood flow)」計測の再現性—性差による違いは存在するか—. 第68回日本医学放射線学会総会、横浜市、2009.4.
- (7) 吉永恵一郎、真鍋治、加藤千恵次、納谷昌直、deKemp RA、玉木長良: ジェネレータ産生 ^{82}Rb を用いた新たな心筋血流PETによる冠血管内皮機能計測の妥当性— ^{15}O water PETとの比較—、第57回日本心臓病学会学術集会、札幌市、2009.9.
- (8) 吉永恵一郎、岡本祥三、志賀 哲、平田健司、真鍋 治、竹井俊樹、荒井 博、玉木長良: 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における ^{18}F FDG集積病変に対する ^{131}I MIBG内照射療法の治療効果、第49回日本核医学会学術総会、旭川市、2009.10.
- (9) 吉永恵一郎、真鍋 治、加藤千恵次、納谷昌直、Ran Klein、Dekemp Robert、西嶋剣一、鈴間鏡太郎、玉木長良: ^{82}Rb PETにおける局所心筋血流量計測の再現性、第49回日本核医学会学術総会、旭川市、2009.10.

受賞

・吉永恵一郎、2009年第10回日本心臓核医学会賞(2009年6月)

基盤分野 核医学分野

連携分野 トレーサー情報分析分野

協力分野 放射線生物学分野

英文原著論文

- (1) Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N: Generator-Produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging –From basic aspects to clinical applications. Journal of Cardiology. 55, 163-173 (2010)
- (2) Yamaguchi S, Terasaka S, Kobayashi H, Shiga T, Usui R, Hirata K, Kubota K, Murata J, Iwasaki Y: Indolent dorsal midbrain tumor: new findings based on positron emission tomography. J Neurosurg Pediatrics. 3, 270-275 (2009)

- (3) Sato M, Inubushi M, Shiga T, Hirata K, Okamoto S, Kamibayashi T, Tanimura K, Tamaki N: Therapeutic effects of acupuncture in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study using ^{18}F -FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 23, 311-316 (2009)
- (4) Hirata K, Shiga T, Kubota K, Okamoto S, Kamibayashi T, Tamaki N: Radioiodine therapy for thyroid cancer depicted uterine leiomyoma. *Clin Nucl Med*. 34, 180-181 (2009)
- (5) Hokari M, Kuroda S, Shiga T, Nakayama N, Tamaki N, Iwasaki Y: Impact of oxygen extraction fraction on long-term prognosis in patients with reduced blood flow and vasoreactivity because of occlusive carotid artery disease. *Surgical Neurology*. 71, 532-539 (2009)
- (6) Temma T, Sano K, Kuge Y, Kamihashi J, Takai N, Ogawa Y, Saji H: Development of a radiolabeled probe for detecting membrane type-1 matrix metalloproteinase on malignant tumors. *Biol Pharm Bull*. 32, 1272-1277 (2009)
- (7) Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Katada Y, Temma T, Sugimoto Y, Aita K, Seki K, Tamaki N, Saji H: Synthesis and evaluation of a radioiodinated lumiracoxib derivative for the imaging of cyclooxygenase-2 expression. *Nucl Med Biol*. 36, 869-876 (2009)
- (8) Hermann K, Takei T, Kanegae K, Shiga T, Buck AK, Altomonte J, Schwaiger M, Schuster T, Nishijima K, Kuge Y, Tamaki N: Clinical value and limitations of [^{11}C]-methionine PET for detection and localization of suspected parathyroid adenomas. *Mol Imaging Biol*. 11, 356-363 (2009)
- (9) Kuwatani M, Kawakami H, Eto K, Haba K, Shiga T, Tamaki N, Asaka M: Modalities for evaluating chemotherapeutic efficacy and survival time in patients with advanced pancreatic cancer: comparison between FDG-PET, CT, and serum tumor markers. *Internal Medicine*. 48, 867-875 (2009)
- (10) Kitajima K, Murakami K, Kanegae K, Tamaki N, Kaneta T, Fukuda H, Nakajima K, Fujii H, Takeishi U, Kubota K, Suga T, Nakamoto Y: Clinical impact of whole body FDG-PET for recurrent biliary cancer: a multicenter study. *Ann Nucl Med*. 23, 709-715 (2009)
- (11) Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Mautani M, Kiyono Y, Kizaka-Kondou S, Hiraoka M, Saji H: Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells. *J Nucl Med*. 50, 942-949 (2009)
- (12) Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Nishijima K, Komatsu H, Yamada S, Kuge Y, Tamaki N, Tsutsui H: Myocardial β -Adrenergic receptor density assessed by ^{11}C -CGP12177 PET predicts improvement of cardiac function after carvedilol treatment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 50, 220-225 (2009)
- (13) Kuge Y, Zhao S, Takei T, Tamaki N: Molecular imaging of apoptosis with Radio-Labeled Annexin A5 focused on the evaluation of tumor response to chemotherapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 9, 1003-1011 (2009)
- (14) Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N: Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *Journal of Cardiology*. 55, 163-173 (2010)

和文論文・総説

- (1) 玉木長良、吉永恵一郎、加藤千恵次: 心臓PET血流検査: H_2^{15}O , $^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb . *RADIOISOTOPES* 58,

- 145-151 (2009)
- (2) 玉木長良、趙 莞、久下裕司、志賀 哲：PET核医学検査による評価、Mebio 26, 114-118 (2009)
 - (3) 吉永恵一郎、玉木長良：心筋血流PETによる冠血管内皮機能障害の診断、PET Journal 5, 16-17 (2009)
 - (4) 玉木長良、志賀 哲、久保直樹、加藤千恵次、森本裕一、梅垣菊男：半導体検出器を用いたヒト用ポジトロン断層撮影技術による腫瘍の画像診断、画像ラボ 20, 48-50 (2009)
 - (5) 玉木長良、志賀 哲、趙 松吉、久下裕司：SNM2009報告. PET Journal 7, 48-49 (2009)
 - (6) 大山徳子、大平 洋、辻野一三、玉木長良、寺江 聡、白土博樹：心サルコイドーシスの遅延造影MRIとFDG-PET所見の比較、Medical 41, 1053 (2009)
 - (7) 玉木長良、汲田伸一郎：心筋血流SPECTとCTの融合—技術から臨床応用まで—、臨床放射線 54, 1053 (2009)
 - (8) 玉木長良、吉永恵一郎、久下裕司：核医学の軌跡 (PETを中心に)、DIGITALMEDICINE 42, 26-29 (2009)
 - (9) 玉木長良、下瀬川恵久、志賀 哲、立石宇貴英、汲田伸一郎、村上康二、本田憲業：マルチモダリティ時代の核医学検査の有効性、Medical 41, 1097-1130 (2009)
 - (10) 山科 章、上嶋健治、木村一雄、栗林幸夫、佐久間肇、玉木長良、吉田 清、北川覚也、小菅雅美、陣崎雅弘、近森大志郎、寺岡邦彦、林田章寛、原田昌樹、吉岡邦浩、吉永恵一郎、渡邊 望、尾辻 豊、木原康樹、西村重敬、水野杏一、吉野秀朗：冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン、Circulation Journal 73, 1019-1089 (2009)
 - (11) 大山徳子、玉木長良、寺江 聡：Cardiovascular Imaging 2010 —新しい循環器画像診断と読影のための基礎知識—、画像診断 30, 28-36 (2010)
 - (12) 吉永恵一郎、玉木長良：核医学検査：PET、脈管学 49, 487-493 (2010)

英文著書

- (1) Kuge Y: Chapter 11 Technetium-99m Annexin-A5 for apoptosis imaging. Pp 241-253, In: Technetium-99m radiopharmaceuticals: Status and Trends. IAEA RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS SERIES No. 1. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Vienna (2009)
- (2) Tamaki N, Kuge Y: Advances in Molecular Imaging. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development. Pp 1-4, In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (Tamaki N, Kuge Y eds.), Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)
- (3) Kuge Y, Zhao S, Takei T, Tamaki N: Molecular imaging for the assessment of tumor malignancy and response to therapy. Pp 19-29, Ed. By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development, Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)
- (4) Morimoto Y, Ueno Y, Kojima S, Takeuchi W, Ishitsu T, Matsuzaki K, Umegaki K, Kubo N, Katoh C, Zhao S, Shiga T, Tamaki N: Development of a Prototype 3D PET Scanner Using Semiconductor Detectors and Depth of Interaction Information. Pp 30-41, Ed. By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging Integrated Medical Therapy and Drug Development. Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)

- (5) Magota K, Kubo N, Narihiro K, Suzuki K, Nishijima K, Zhao S, Kuge Y, Tamaki N: Initial performance measurement of an integrated PET/SPECT/CT system for small animal imaging. Pp 60-68, Ed.By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development, Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)
- (6) Zhao Y, Kuge Y, Zhao S, Strauss HW, Blankenberg FG, Tamaki N: Molecular imaging of atherosclerotic plaque vulnerability: Comparison between ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin A5. Pp 69-77, Ed.By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development, Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)
- (7) Kuroda S, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders –Perspective for translational research and clinical application. Pp 126-138, Ed. By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development, Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)
- (8) Sugiyama T, Kuroda S, Osanai T, Maruichi K, Chiba Y, Shichinohe H, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Non-invasive optical tracking of bone marrow stromal cells transplanted into rat cerebral infarct. Pp 139-144, Ed. By Tamaki N, Kuge Y eds. In: Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development, Springer (Springer Science+Business Media), Heidelberg (2010)

和文著書

- (1) 玉木長良、吉永恵一郎：核医学的手法を用いた心血流、心機能評価 心機能評価のモダリティを使いこなす、診療に活かす心機能評価、北風政史（編著）、羊土社 2010, pp144-148
- (2) 玉木長良：核医学検査、Vol 4 消化管・腹膜疾患 肝・胆道・脾疾患、改訂第7版 内科学書、小川聡（総編集）、千葉 勉、井廻道夫（編集）、中山書店 2009, pp29-33
- (3) 玉木長良、平田健司、岡本祥三、竹井俊樹：PET/CT、入門腫瘍内学、日本臨床腫瘍学会（監修）、「入門腫瘍内科学」編集委員会（編集）、篠原出版新社 2009, pp66-67
- (4) 玉木長良、平田健司、岡本祥三、吉永恵一郎：その他の核医学検査、入門腫瘍内学、日本臨床腫瘍学会（監修）、「入門腫瘍内科学」編集委員会（編集）、篠原出版新社 2009, pp68-70
- (5) 玉木長良、吉永恵一郎：脂肪酸代謝イメージング：安静時には異常が検出されない患者や、負荷試験ができない患者の虚血検査、循環器検査のグノーティ・セアウトン、山科章（編集）、シナジー 2009, pp80-83

国際学会発表

- (1) Tamaki N: Recent trends in nuclear cardiology in Asia: (Educational lecture) 9th International Congress of Nuclear Cardiology, Barcelona, Spain, 2009.5.
- (2) Tamaki N: Cardiovascular molecular imaging. Symposium 11 (Organizer and Chairperson) 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. Kyoto, 2009.5.
- (3) Tamaki N: Coronary vasomotor function assessed by PET: Potentials for combined assessment of functional and structural abnormalities of coronary arteries. (Invited lecture) 3rd Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging, Tokyo, 2009.6.
- (4) Tamaki N: Circulation to vessel walls; 2009 SNM Hermann Blumgart Award Lecture. (Invited

- lecture) 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
- (5) Tamaki N: Nuclear investigation in heart failure and myocardial viability. (Educational lecture) 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (6) Tamaki N: Molecular nuclear cardiology (Invited lecture) 4th China-Japan-Korea Conference on Nuclear Medicine, Quindao, China, 2009.9.
 - (7) Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Takeuchi S, Jin Y, Hatano T, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Tamaki N: Prediction of early antiproliferative response to anti-VEGF monoclonal antibody molecular-targeting therapy (bevacizumab) in human tumor xenograft using FLT. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (8) Zhao S, Kuge Y, Yi M, Zhao Y, Takeuchi S, Hatano T, Suzuki K, Magota K, Kohanawa M, Tamaki N: Dynamic MET PET analysis has an additional value for differentiating tumors from granulomas: An experimental study using small animal PET. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (9) Yoshinaga K, Naya M, Katoh C, Kuge Y, Manabe O, Yamada S, Tsutsui H, Tamaki N: Accelerated ^{99m}Tc-Sestamibi clearances associated with mitochondrial dysfunction in reperfused myocardium in acute coronary syndrome. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (10) Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, Klein R, deKamp RA, Tamaki N: Repeatability of regional rest and hyperemic myocardial blood flow with ⁸²Rubidium dynamic PET. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (11) Hirata K, Shiga T, Katoh C, Takeda Y, Matsuzaki K, Usui R, Kuge Y, Tamaki N: The uncoupling between glucose and oxygen metabolism exists in the epileptogenic zone of temporal lobe epilepsy in interictal state. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (12) Shiga T, Miederer I, Herrmann K, Henriksen G, Praus C, Schwaiger M, Drzezga A: The effect of partial volume effect correction on PIB and FDG PET data in MCI and AD patients. The 56th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (13) Kawashima H, Kawai T, Kimura H, Kuge Y, Ono M, Saji H: A novel radioiodinated hydroxyethylamine dipeptide isoster derivative as potential SPECT imaging probe for β -secretase detection in Alzheimer's disease brain. The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (14) Hata H, Yamazaki Y, Kuge Y, Kanegae K, Tamaki N, Kitagawa Y: Usefulness of FDG-PET in diagnosis and management for refractory osteonecrosis of jaws. The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (15) Temma T, Sano K, Kuge Y, Kudo T, Kamihashi J, Saji H: Achievement of MT1-MMP imaging shortly after radioligand administration by pretargeting strategy with SPECT. The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.
 - (16) Ueda M, Kudo T, Tanaka S, Kondoh S, Miyano A, Ono M, Mukai T, Kuge Y, Hiraoka M, Saji H: Evaluation of an oxygen-dependent degradable protein as a hypoxia-inducible factor-1-active tumor imaging agent. The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2009.6.

- (17) Nishijima K, Aita K, Zhao S, Akizawa H, Ohkura K, Tamaki N, Seki K, Kuge Y: Simple and rapid synthesis of N-Succinimidyl-4-[18F]fluorobenzoate and N-[2-(4-[18F]fluorobenzamido)ethyl]maleimide for protein and peptide labeling. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Edmonton, Canada, 2009.7.
- (18) Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Katada Y, Tenma T, Sigimoto Y, Aita K, Seki K, Tamaki N, Saji H: A radioiodinated lumiracoxib derivative: synthesis and in vitro/in vivo evaluation as a SPECT tracer for cyclooxygenase-2 expression. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Edmonton, Canada, 2009.7.
- (19) Kimura H, Tomatsu K, Kawashima H, Nakanishi H, Ozeki E, Saiki H, Iwata R, Kuge Y, Ono M, Saji H: Development of one-flow synthesis method for n-succinimidyl 4-[F-18]fluorobenzoate ([F-18 SFG] using microreactor for 3-step-rection. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Science, Edmonton, Canada, 2009.7.
- (20) Ueda M, Kudo T, Kizaka-Kondoh S, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Mukai T, Kuge Y, Hiraoka M, Saji H: Characterization of a Cell-penetrating, Oxygen-dependent degradable streptavidin as a hypoxia-inducible factor-1-Active tumor imaging agent. 2009 World Molecular Imaging Congress, Montreal, Canada, 2009.9.
- (21) Watanabe A, Nisijima K, Zhao S, Suzuki K, Tanaka Y, Itoh T, Takemoto H, Tamaki N, Kuge Y: Investigating the effect of glycosylation on biodistribution of glucagon-like peptide 1 by a gamma camera. 2009 World Molecular Imaging Congress, Montreal, Canada, 2009.9.
- (22) Hatano T, Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Nishijima K, Kuno N, Hanzawa H, Sakamoto T, Tamaki N: Evaluation of FMISO uptake in rat tumor tissue: Comparison with FDG uptake. 2009 World Molecular Imaging Congress, Montreal, Canada, 2009.9.
- (23) Ohira H, Tsujino I, Ikeda D, Sakaue S, Yoshinaga K, Tamaki N, Nishimura M: Monitoring cardiac sarcoid lesions using ¹⁸F-FDG PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2009, Barcelona, Spain, 2009.10.

国内学会発表

- (1) 久下裕司: 分子イメージングによる病態解析－動脈硬化を中心に－、第3回金沢大学重点戦略研究 中核的教育研究拠点形成 医薬保工連携研究－可視化と個別医療－シンポジウム、石川、2010.1.
- (2) 玉木長良: 核医学 原理と読影の基本、第68回日本医学放射線学会総会、神奈川、2009.4.
- (3) 久下裕司、趙 荒、趙 松吉、志賀 哲、黒田 敏、佐治英郎、玉木長良: 核医学による動脈硬化イメージング、日本血管生物医学会ジョイントシンポジウム:「血管生物学におけるバイオイメージングイノベーション」、第32回日本血栓止血学会学術集会、福岡、2009.6.
- (4) 玉木長良: 新しい機能画像診断法「PET」の臨床応用(特別講演)、日本内科学会北海道支部主催第251回北海道地方会、札幌市、2009.6.
- (5) 久下裕司: 自律神経機能評価のための核医学トレーサー: NE、 β 受容体ほか、第57回日本心臓病学会学術集会、札幌、2009.9.
- (6) 志賀 哲: 半導体検出器PETの開発と応用(教育講演)、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
- (7) 竹井俊樹: 腫瘍核医学の進歩と展望～分子の世界から地域医療まで、シンポジウム:「次代を担う

- 若手核医学会医師への期待」、第49回日本核医学会総会、旭川、2009.10.
- (8) 玉木長良：循環器核医学の立場から、Tc-99m製剤を用いる核医学診療—クライシスから学ぶ教訓と今後—（緊急ワークショップ）、第49回日本核医学会総会、旭川、2009.10.
 - (9) 久下裕司：「新しい薬剤」～PETを中心に～ 教育講演「核医学—今後の展開」、第29回日本核医学技術学会総会学術大会、旭川、2009.10.
 - (10) 平田健司、志賀 哲、武田洋司、加藤千恵次、臼居礼子、玉木長良：側頭葉てんかんにおける血流、酸素代謝および糖代謝の変化：Flumazenil PETとの比較、第68回日本医学放射線学会総会、神奈川、2009.4.
 - (11) 真鍋 治、吉永恵一郎、加藤千恵次、納谷昌直、玉木長良： $^{82}\text{Rubidium}$ (^{82}Rb)を用いた心筋血流「MBF (myocardial blood flow)」計測の再現性—性差による違いは存在するか—、第68回日本医学放射線学会総会、神奈川、2009.4.
 - (12) 波多野利行、趙 松吉、久下裕司、趙 莞、西嶋剣一、久野範人、半澤宏子、坂本 健、玉木長良：ラット腫瘍組織におけるFMISO集積の評価：FDG集積との比較、第4回日本分子イメージング学会学術集会、東京、2009.5.
 - (13) 天満 敬、正木悠紀子、佐野紘平、木村寛之、東 高志、中井隆介、相田一樹、久下裕司、小野正博、佐治英郎：インビボ機能分子イメージングのためのon/offスイッチング型機能性MRIプローブの開発に関する基礎的検討、第4回日本分子イメージング学会学術集会、東京、2009.5.
 - (14) 久保直樹、松崎和喜、平田健司、志賀 哲、臼居礼子、玉木長良：核医学領域における相互情報量を用いた画質評価に関する基礎的検討、第65回日本核医学会北日本地方会、青森、2009.6.
 - (15) 吉永恵一郎、真鍋 治、加藤千恵次、納谷昌直、deKemp RA、玉木長良：ジェネレータ産生 $^{82}\text{Rubidium}$ を用いた新たな心筋血流PETによる冠血管内皮機能計測の妥当性— ^{15}O water PETとの比較—、第57回日本心臓病学会学術集会、札幌、2009.9.
 - (16) 孫田恵一、久保直樹、鈴木幸太郎、西嶋剣一、趙 松吉、久下裕司、玉木長良：一体型小動物用PET/SPECT/CT装置の性能評価、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (17) 吉永恵一郎、岡本祥三、志賀 哲、平田健司、真鍋 治、竹井俊樹、荒井 博、玉木長良：悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における ^{18}F FDG集積病変に対する ^{131}I MIBG内照射療法の治療効果、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (18) 平田健司、志賀 哲、加藤千恵次、臼居礼子、玉木長良：側頭葉てんかん焦点における発作間歇期の嫌気性代謝比率の測定、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (19) 吉永恵一郎、真鍋 治、加藤千恵次、納谷昌直、Ran Klein、Dekemp Robert、西嶋剣一、鈴木鏡太郎、玉木長良： $^{82}\text{Rubidium}$ PETにおける局所心筋血流量計測の再現性、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (20) 趙 松吉、久下裕司、趙 莞、竹内 啓、波多野利行、西嶋剣一、木下一郎、秋田弘俊、玉木長良：ヒト癌細胞移植マウスにおける抗VEGF抗体 (Bevacizumab) による分子標的療法：FLTを用いた早期治療効果評価、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (21) 趙 松吉、久下裕司、伊 敏、趙 莞、竹内 啓、波多野利行、鈴木幸太郎、孫田恵一、西嶋剣一、小華和根志、玉木長良：肉芽腫・腫瘍の鑑別診断におけるdynamic ^{11}C -MET-PETの有用性：小動物用PETを用いた基礎的検討、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.
 - (22) 竹内 啓、趙 松吉、久下裕司、趙 莞、波多野利行、西嶋剣一、清水 康、木下一郎、秋田弘俊、玉木長良：ヒト癌細胞移植マウスにおける抗EGFR抗体 (Cetuximab) による分子標的療法：FLTを用いた早期治療効果評価、第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009.10.

- (23) 西嶋剣一、鈴間鏡太郎、阿保憲史、吉永恵一郎、玉木長良、久下裕司：心筋交換神経終末機能評価薬剤 [^{11}C] -meta-hydroxyephedrineの製剤学的検討、第49回核医学会学術総会、旭川、2009.10
- (24) 真鍋 治、玉木長良、伊藤和夫、細川正夫：食道癌に対する術前 ^{18}F FDG PET/CT検査と病理結果の比較、第49回核医学会学術総会、旭川、2009.10.
- (25) 志賀 哲：アルツハイマー型認知症患者における ^{11}C -PIBと ^{18}F -FDG PETに対する部分容積効果補正の影響、第49回核医学会学術総会、旭川、2009.10.
- (26) 竹井俊樹、岡本祥三、志賀 哲、玉木長良：Y-90 ibritumomab tiuxetanを用いた悪性リンパ腫6例の内照射治療の初期経験、第49回核医学会学術総会、旭川、2009.10.
- (27) 木村寛之、戸松賢治、河嶋秀和、中西博昭、小関英一、齊木秀和、藤山陽一、岩田 錬、久下裕司、小野正博、佐治英郎：マイクロリアクターを用いた ^{18}F SFBのone-flow合成法の開発、第49回日本核医学会総会、旭川、2009.10.
- (28) 上田真史、工藤 喬、近藤科江、宮野 梓、小川 京、小野正博、向 高弘、久下裕司、平岡眞寛、佐治英郎：ストレプトアビジン融合酸素依存的分解タンパク質のHIF-1存在領域イメージング剤としての評価、第49回日本核医学会総会、旭川、2009.10.
- (29) 坂本 健、半澤宏子、万里直己、金子明人、趙 芫、趙 松吉、玉木長良、久下裕司：動脈硬化モデルマウスを用いた病態プロテオーム解析、日本分子生物学会第32回年会、神奈川、2009.12.
- (30) 半澤宏子、趙 芫、坂本 健、万里直己、趙 松吉、玉木長良、久下裕司：動脈硬化モデルマウスを用いた病態進行評価マーカーの探索、日本分子生物学会第32回年会、神奈川、2009.12.
- (31) Yoshinaga K, Naya M, Katoh C, Nishijima K, Manabe O, Yamada S, Iwano H, Chiba S, Tsutsui H, Tamaki N：Accelerated Tc-99m-sestamibi washout indicates mitochondrial dysfunction on C-11acetate PET、第74回日本循環器学会総会・学術集会、京都、2010.3.
- (32) Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, Chiba S, deKemp R, Tamaki N：Quantification of myocardial blood flow quantification with Rubidium-82 PET – Comparison with oxygen 15-Labeled water PET –、第74回日本循環器学会総会・学術集会、京都、2010.3.
- (33) Chiba S, Naya M, Yoshinaga K, Tsukamoto T, Katoh C, Manabe O, Iwano H, Yamada S, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H：Myocardial oxygen consumption was Increased assessed by C-11 acetate PET in patients with aortic valve stenosis、第74回日本循環器学会総会・学術集会、京都、2010.3.
- (34) 西嶋剣一、相田一樹、秋澤宏行、大倉一枝、玉木長良、久下裕司： ^{18}F -標識化試薬 ^{18}F FEBMの効率的な合成法の開発、日本薬学会第130年会、岡山、2010.3.
- (35) 野矢洋一、朝野拓史、堀之内孝広、三輪総一、関 興一、久下裕司：タバコ煙中に含まれる動脈硬化促進因子の単離・同定に関する研究、日本薬学会第130年会、岡山、2010.3.
- (36) 上田真史、工藤 喬、宮野 梓、小川 京、小野正博、近藤科江、向 高弘、久下裕司、平岡眞寛、佐治英郎：酸素依存的分解タンパク質のプレターゲットイングによる腫瘍内HIF-1存在領域イメージングの妥当性評価、日本薬学会第130年会、岡山、2010.3.
- (37) 関 興一、西嶋健一、高橋正幸、趙 松吉、向田理恵、秋澤宏行、久下裕司、玉木長良、大倉一枝： ^{11}C phosgeneを用いるoxoimidazolidinylmethyluracilの合成とがんイメージングプローブへの応用、日本化学会第90春季年会 (2010)、大阪、2010.3.
- (38) 大倉一枝、秋澤宏行、高橋正幸、趙 松吉、大島伸宏、藤岳夕歌、西嶋剣一、久下裕司、関 興一、玉木長良：放射性がん血管新生イメージングプローブの創製、日本化学会第90春季年会 (2010)、大阪、2010.3.

- (39) Zhao Y, Zhao S, Kuge Y, Tamaki N: Unstable plaques can be imaged utilizing ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin A5. Owing to the presence of metabolically active and apoptotic macrophages, 第74回日本循環器学会総会・学術集会、京都、2010.3.
- (40) 宗像大和、久保直樹、孫田恵一、表 英彦、荒井博史、立川千容子、藤原太郎、玉木長良: PET/CTとPETにおけるIECファントムを用いた機種間の性能比較、第24回日本核医学会北海道地方会、札幌、2009.5.
- (41) 安井太一、平田健司、志賀 哲、臼居礼子、岡本祥三、竹井俊樹、久下裕司、玉木長良: 脳膿瘍の治療効果判定に ^{11}C -methionine PETが有用であった一例、第24回日本核医学会北海道地方会、札幌、2009.5.

基盤分野 放射線医学分野

連携分野 放射線生物医工学分野

英文原著論文

- (1) Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H: Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75, 683-687 (2009)
- (2) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ: Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 91, 307-313 (2009)
- (3) Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Furuta Y, Onimaru R, Onodera S, Sawamura Y, Ishikawa M, Fukuda S, Shirato H: Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Nonacoustic Schwannomas Including Facial Nerve Schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75, 1415-1419 (2009)
- (4) Suzuki K, Nishioka T, Homma A, Tsuchiya K, Yasuda M, Aoyama H, Onimaru R, Tamaki N, Shirato H: Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography before radiotherapy for head and neck cancer: does the standardized uptake value predict treatment outcome? *Jpn J Radiol.* 27, 237-242 (2009)
- (5) Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Onishi H, Shirato H: Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75, 343-347 (2009)
- (6) Shimizu S, Hosokawa M, Itoh K, Fujita M, Takahashi H, Shirato H: Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings. *Int J Clin Oncol.* 14, 421-425 (2009)
- (7) Suzuki K, Hirasawa Y, Yaegashi Y, Miyamoto H, Shirato H: A web-based remote radiation treatment planning system using the remote desktop function of a computer operating system: a preliminary report. *J Telemed Telecare.* 15, 414-418 (2009)
- (8) Park HC, Shimizu S, Yonesaka A, Tsuchiya K, Ebina Y, Taguchi H, Katoh N, Kinoshita R, Ishikawa M, Sakuragi N, Shirato H: High dose three-dimensional conformal boost using the real-time tumor tracking radiotherapy system in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy. *Yonsei Med J.* 51, 93-99 (2010)

- (9) Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K: Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part II: non-pathological conditions. Br J Radiol. 82, 610-614 (2009)
- (10) Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K: Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part I: pathological conditions. Br J Radiol. 82, 426-434 (2009)
- (11) Zaitzu Y, Terae S, Kudo K, Tha KK, Hayakawa M, Fujima N, Yoshida D, Tsukahara A, Shirato H: Susceptibility-weighted imaging of cerebral fat embolism. J Comput Assist Tomogr. 34, 107-112 (2010)
- (12) Tha KK, Terae S, Yabe I, Miyamoto T, Soma H, Zaitzu Y, Fujima N, Kudo K, Sasaki H, Shirato H: Microstructural white matter abnormalities of multiple system atrophy: in vivo topographic illustration by using diffusion-tensor MR imaging. Radiology. 255, 563-569 (2010)
- (13) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Togashi Y, Shirato H, Kitamura H, Nishimura T: Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy. Cancer Res. 70, 2697-2706 (2010)
- (14) Chamoto K, Takeshima T, Wakita D, Ohkuri T, Ashino S, Omatsu T, Shirato H, Kitamura H, Togashi Y, Nishimura T: Combination immunotherapy with radiation and CpG-based tumor vaccination for the eradication of radio- and immuno-resistant lung carcinoma cells. Cancer Sci. 100, 934-939 (2009)

国際学会発表

- (1) Tha KK, Terae S, Yabe I, Miyamoto T, Soma H, Zaitzu Y, Fujima N, Sasaki H, Shirato H: Abnormalities of supratentorial white matter in multiple system atrophy: diffusion tensor imaging observation. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), Honolulu, 2009.4.
- (2) Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Ishikawa M, Taguchi H, Shirato H: Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy and stereotactic cranial irradiation for patients with oligometastatic lesions. ISRS2009, Seoul, 2009.6.
- (3) Onodera S, Aoyama H, Kagei K, Nishioka T, Shirato H: Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Intracranial Meningioma: The Long-term Outcomes In Single Institution. ASTRO2009, Chicago, 2009.11.
- (4) Yasuda K, Okamoto S, Kato N, Shiga T, Morimoto Y, Hasegawa M, Onimaru R, Ken S, Gerard B, Ishikawa M, and Shirato H: IMRT dose-painting plan using 18F-FMISO PET. The 1st Hokkaido Univ.-Academia Sinica Joint Symposium and the 7th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Sapporo, 2009.10.
- (5) Tha KK, Terae S, Inoue T, Nakagawa S, Miyamoto T, Kitaichi Y, Masui T, Boku S, Fujima N, Zaitzu Y, Koyama S, Shirato H: Impaired microstructural white matter integrity in treatment-resistant major depression. The 1st Hokkaido Univ.-Academia Sinica Joint Symposium and the 7th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Sapporo, 2009.10.
- (6) Takeshima T, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T, Shirato H: Synergistic efficacy of radiation therapy and Th1 cell adjuvant therapy in mice-transplanted tumor. The 1st

Hokkaido Univ.-Academia Sinica Joint Symposium and the 7th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Sapporo, 2009.10.

- (7) Tha KK, Terae S, Inoue T, Nakagawa S, Miyamoto T, Fujima N, Zaitzu Y, Koyama S, Shirato H: Impaired microstructural integrity of frontal white matter in treatment-resistant depression. European Congress of Radiology, Vienna, 2010.3.

国内学会発表

- (1) 安田耕一、加藤徳雄、長谷川雅一、鬼丸力也、白土博樹、岡本祥三、志賀哲、Ken Sutherland、Gerard Bengua、石川正純: 18F-FMISO PETを用いたIMRT dose painting planの試み、第68回日本医学放射線学会、横浜、2009.4.
- (2) 加藤徳雄、志賀哲、長谷川雅一、鬼丸力也、安田耕一、清水伸一、ベングアジェラード、石川正純、玉木長良、白土博樹: 上咽頭癌における半導体PET画像を用いた放射線治療計画、第68回日本医学放射線学会、横浜、2009.4.16-19
- (3) 西川昇、長谷川雅一、安田耕一、鬼丸力也、白土博樹: 巨大頸部リンパ節転移を伴った上咽頭がんの一例、第120回日本医学放射線学会 北日本地方会、弘前、2009.6.18-20
- (4) Tha KK、寺江聡、井上猛、中川伸、宮本環、相馬広幸、藤間憲幸、財津有里、矢部一朗、小山司、白土博樹: 拡散テンソルによる難治性うつ病における大脳白質障害の検討、第120回日本医学放射線学会北日本地方会、弘前、2009.6.
- (5) 清水伸一、武田篤也、大西洋、永田靖、木村智樹、唐澤克之、晴山雅人、有本卓郎、白土博樹: 臨床的に原発性肺癌と診断された病理組織診断のつかない小型肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療、JSAWI 第10回シンポジウム、淡路、2009.9.
- (6) 井上哲也、加藤徳雄、青山英史、鬼丸力也、石川正純、田口大志、白土博樹: 「Oligometastases症例に対する定位放射線治療の有用性についての検討、JSAWI 第10回シンポジウム、淡路、2009.9.
- (7) 武島嗣英、茶本健司、脇田大功、大栗敬則、白土博樹、北村秀光、西村孝司、Augmentation of the therapeutic efficacy of Th1 cell therapy by combination with radiation therapy: 第68回日本癌学会学術総会、横浜、2009.10.
- (8) K. K. Tha, S. Terae, T. Inoue, S. Nakagawa, T. Miyamoto, T. Matsuyama, N. Fujima, Y. Zaitzu, T. Koyama, H. Shirato, Impaired frontal white matter integrity in treatment-resistant depression detected by DTI: 第37回日本磁気共鳴学会、横浜、2009.10.
- (9) 井上哲也、清水伸一、武田篤也、大西洋、永田靖、木村智樹、唐澤克之、晴山雅人、有本卓郎、白土博樹: 臨床的に原発性肺癌と診断された病理診断のつかない小型肺腫瘍に対する定位放射線治療、第89回北海道医学大会肺癌呼吸器内視鏡合同分科会、横浜、2009.10.
- (10) 白土博樹、青山英史、鬼丸力也、清水伸一、加藤徳雄、田口大志、武島嗣英、石川正純、Gerard Bengua: 分子追跡放射線治療の臨床的意義に関する考察、第121回日本医学放射線学会 北日本地方会、仙台、2009.11.
- (11) 武島嗣英、青山英史、白土博樹、茶本健司、北村秀光、西村孝司: 放射線癌治療におけるTh1細胞治療との併用効果、第121回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、2009.11.
- (12) 安井太一、寺江聡、藤間憲幸、財津有里、Khin Khin Tha、吉田大介、塚原亜希子、白土博樹、石灰化をきたした脳トキシプラズマ症の一例、第121回日本医学放射線学会 北日本地方会、仙台、2009.11.

2 再生医療・組織工学部門

基盤分野 運動機能再建医学分野

英文原著論文

- (1) Chen YM, Gong JP, Tanaka M, Yasuda K, Yamamoto S, Shimomura M, Osada Y: Tuning of cell proliferation on tough gels by critical charge effect. J Biomed Mater Res: Part A. 88, 74-83 (2009)
- (2) Yasuda K, Kitamura N, Gong JP, Arakaki K, Kwon HJ, Onodera S, Chen YM, Kurokawa T, Kanaya F, Ohmiya Y, Osada Y: A novel double-network hydrogel induces spontaneous articular cartilage regeneration *in vivo* in a large osteochondral defect. Macromol Biosci. 9, 307-316 (2009)
- (3) Onodera J, Onodera S, Kondo E, Betsuyaku T, Yasuda K: A Soluble factor (EMMPRIN) in exudate influences knee motion after total arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 7, 298-304 (2009)
- (4) Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E, Yasuda K: Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and the blood plasma between topical and oral applications. Br J Clin Pharmacol. 67, 125-129 (2009)
- (5) Akimoto H, Kwon HJ, Ozaki M, Yasuda K, Honma K, Ohmiya Y: In vivo bioluminescence imaging of bone marrow-derived cells in brain inflammation. Biochemical and Biophysical Research Communications. 380, 844-849 (2009)
- (6) Sugiura H, Yunoki S, Kondo E, Ikoma T, Tanaka J, Yasuda K: In vivo biological responses and bioresorption of tilapia scale collagen as a potential biomaterial. J Biomater Sci Polym Ed. 20, 1353-1368 (2009)
- (7) Maeda E, Asanuma H, Noguchi H, Tohyama H, Yasuda K, Hayashi K: Effects of stress shielding and subsequent restressing on mechanical properties of regenerated and residual tissues in rabbit patellar tendon after resection of its central one-third. J Biomech. 42, 1592-1597 (2009)
- (8) Tohyama H, Yasuda K, Minami A, Majima T, Iwasaki N, Muneta T, Sekiya I, Yagishita K, Takahashi S, Kurokouchi K, Uchio Y, Iwasa J, Deie M, Adachi N, Sugawara K, Ochi M: Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan. J Orthop Sci. 14, 579-588 (2009)
- (9) Kawabata H, Katsura T, Kondo E, Kitamura N, Miyatake S, Tanabe Y, Setoguchi T, Komiya S, Yasuda K: Stress deprivation from the patellar tendon induces apoptosis of fibroblasts in vivo with activation of mitogen-activated protein kinases. J Biomech. 42, 2611-2615 (2009)
- (10) Yasuda K, Kitamura N, Kondo E, Hayashi R, Inoue M: One-stage anatomic double-bundle anterior and posterior cruciate ligament reconstruction using the autogenous hamstring tendons. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 17, 800-805 (2009)
- (11) Kamishima T, Kitamura N, Amemiya M, Ishizaka K, Kato F, Yasuda K, Shirato H, Terae S: Experimental MR imaging of zirconia ceramic joint implants at 1.5 and 3 T. Clinical Radiology. 65, 387-390 (2010)

- (12) Kwon HJ, Yasuda K, Ohmiya Y, Honma KI, Chen YM, Gong JP: In vitro differentiation of chondrogenic ATDC5 cells is enhanced by culturing on synthetic hydrogels with various charge densities. *Acta Biomater.* 6, 494-501 (2010)
- (13) Arakaki K, Kitamura N, Fujiki H, Kurokawa T, Iwamoto M, Ueno M, Kanaya F, Osada Y, Gong JP, Yasuda K: The in vivo effect of artificial cartilage made from a novel double-network hydrogel on the microstructure of the normal cartilage located in the opposite joint surface. *J Biomed Mater Res A*. in press
- (14) Inoue M, Tokuyasu S, Kuwahara S, Yasojima N, Kasahara Y, Kondo E, Onodere S, Yasuda K: Tunnel location in transparent 3-dimensional CT in anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction with the trans-tibial tunnel technique, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* in press
- (15) Kobayashi et al: Implantation of autogenous meniscal fragments wrapped with a fascia sheath enhances fibrocartilage regeneration in vivo in a large harvest site defect, *Am J Sports Med.* in press

和文論文・総説

- (1) 林陸, 近藤英司, 遠山晴一, 齋藤知行, 安田和則: TGF-beta1の関節内投与が前十字靭帯再建術後の移植腱に与える効果: 成羊モデルによる検討, *臨床バイオメカニクス* 30, 121-128 (2009)
- (2) 藤木裕行, 臺丸谷政志, 北村信人, 近藤英司, 安田和則, 陳咏梅, 龔劍萍, 長田義仁: 人工軟骨が関節内で相対する正常軟骨に与える影響を評価するための培養環境下摺動摩擦試験装置の開発, *臨床バイオメカニクス* 30, 63-70 (2009)
- (3) 北村信人, 安田和則: 北海道における人工関節置換術の現状と課題 セラミック人工膝関節置換術, *北海道整形災害外科学会雑誌* 50, 174-179 (2009)
- (4) 河口泰之, 北村信人, 近藤英司, 甲斐秀顯, 井上雅之, 遠山晴一, 安田和則: 解剖学的2重束前十字靭帯再建術後におけるX線額の骨孔径の評価, *膝* 33, 89-93 (2009)
- (5) 甲斐秀顯, 北村信人, 近藤英司, 河口泰之, 遠山晴一, 安田和則, 水谷一裕: 鏡視下解剖学的2重束前十字靭帯再建術によって作製された脛骨骨孔の関節内開口位置に関するX線学的評価, *関節鏡* 34, 180-186 (2009)

英文著書

- (1) Kitamura N, Yasuda K, Gong J P, Osada Y: Spontaneous In Vivo Regeneration of the Articular Cartilage Using a Novel Double-Network Hydrogel, *Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development*. pp 116-125, Ed. By Tamaki N, Kuge Y, Springer USA (2009)
- (2) Yasuda K: ACL reconstruction with the hamstring tendon autograft. Ed. By Kai-Ming Chen: *Practice of Arthroscopic Surgery*. People's Medical Publishing House, (2009)

国際学会発表

- (1) Yasuda K: Transtibial procedure for anatomic double-bundle ACL reconstruction. *International Forum: Update on double bundle ACL reconstruction*, Marriott convention center, Milan, Italy, 2009.5.
- (2) Miyatake S, Tohyama H, Kondo E, Katsura T, Onodera S, Yasuda K: An in vivo application of

- interleukin-1 receptor antagonist inhibits deterioration of mechanical properties of the stress-shielded patellar tendon without significant changes in the fascicle properties. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
- (3) Kasahara Y, Inoue M, Katou T, Yasuda K: Quantitative analysis of lateral intercondylar ridge using transparent 3D-CT. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
 - (4) Kitamura N, Kondo E, Ichiyama H, Tohyama H, Yasuda K: Effects of initial graft tension on clinical outcome after anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: Comparisons among three tensioning techniques. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
 - (5) Kobayashi Y, Yasuda K, Kondo E, Katsura T, Kumura M: Implantation of comminuted autogenous meniscus tissue into a large meniscus defect enhances spontaneous in situ regeneration of the meniscus an experimental study. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
 - (6) Hayashi R, Kondo E, Miyatake S, Tohyama H, Saito T, Yasuda K: In vivo local administration of osteogenic protein-1 increases structural properties of the overstretched anterior cruciate ligament with partial midsubstance laceration: A biomechanical study. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
 - (7) Kondo E, Hayashi R, Katsura T, Azuma C, Tohyama H, Yasuda K: Local administration of synovium-derived fibroblasts cultured in TGF-beta1-supplemented medium inhibits natural reduction of the structural properties of the tendon autograft after ACL reconstruction: A sheep model study. The 7th Biennial ISAKOS Congress, The Osaka International Convention Center, Osaka, Japan, 2009.4.
 - (8) Kitamura N, Arakaki K, Susuda K, Kondo E, Yasuda K: Pattern of Peri-Prosthetic Osteolysis After Total Knee Arthroplasty in Patients with Rheumatoid Arthritis: Computer Tomography Study at Minimum 10-year Follow-up. ISTA2009 The 22nd Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty, Big Island, Hawaii, 2009.10.
 - (9) Kitamura N, Arakaki K, Fujiki H, Kurokawa T, Iwamoto M, Ueno M, Kanaya F, Osada Y, Gong J P, Yasuda K: The In vivo Effect of Artificial Cartilage Made from a Novel Double-Network Hydrogel on the Microstructure of the Counterface Normal Cartilage, ISTA2009 The 22nd Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty, Big Island, Hawaii, 2009.10.
 - (10) Arakaki K, Kitamura N, Kurokawa T, Gong JP, Kanaya F, Yasuda K: Joint Immobilization Inhibits The Spontaneous Hyaline Cartilage Regeneration Induced By PAMPS/PDMAAm Double-network Hydrogel, 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Morial Convention Center Hall H, New Orleans, Louisiana, 2010.3.
 - (11) Ogawa M, Kitamura N, Arakaki K, Onodera S, Kurokawa T, Gong JP, Tanaka Y, Takakura Y, Yasuda K: A Negatively Charged PAMPS Gel Component Plays A Significant Role in The InVivo Spontaneous Cartilage Regeneration Induced by Implantation of PAMPS/PDMAAm Double-network Gel. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Morial Convention Center Hall H, New Orleans, Louisiana, 2010.3.

- (12) Yokota M, Kitamura N, Arakaki K, Kondo E, Onodera S, Kurokawa T, Gong JP, Yasuda K: Implantation of a PAMPS/PDMAAm Double-Network Gel Can Induce Spontaneous Hyaline Cartilage Regeneration In Vivo within a Large Osteochondral Defect in a Sheep Model, 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Morial Convention Center Hall H, New Orleans, Louisiana, 2010.3.

連携分野 高機能代替支持組織開発医学分野

英文原著論文

- (1) Yasuda K, Kitamura N, Gong JP, Arakaki K, Kwon HJ, Onodera S, Chen YM, Kurokawa T, Kanaya F, Ohmiya Y, Osada Y: A novel double-network hydrogel induces spontaneous articular cartilage regeneration in vivo in a large osteochondral defect. *Macromol Biosci.* 9, 307-316 (2009)
- (2) Akimoto H, Kwon HJ, Ozaki M, Yasuda K, Honma K, Ohmiya Y: In vivo bioluminescence imaging of bone marrow-derived cells in brain inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 380, 844-849 (2009)
- (3) Misu M, Furukawa H, Kwon HJ, Shikinaka K, Kakugo A, Sato T, Osada Y, Gong JP: Photoinduced in situ Formation of Various F-Actin Assemblies with Photoresponsive Polycation. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A.* 89, 424-431 (2009)
- (4) Kwon HJ, Yasuda K, Ohmiya Y, Honma K, Chen YM, Gong JP: In vitro differentiation of chondrogenic ATDC5 cells is enhanced by culturing on synthetic hydrogels with various charge densities. *Acta Biomaterialia.* 6, 494-501 (2010)
- (5) Kwon HJ, Enomoto T, Shimogawara M, Yasuda K, Nakajima Y, Ohmiya Y: Bioluminescence imaging of dual gene expressions at the single-cell level. *Biotechniques.* 48, 460-462 (2010) in press

国内学会発表

- (1) 権 赫準、安田和則、近江谷義弘、本間研一、陳咏梅、龔劍萍: 電解質高分子ゲルが軟骨分化モデル細胞 ATDC5 の分化を促進する、第32回日本分子生物学会年会、横浜、2009.12.
- (2) 野田なつみ、権 赫準、安田和則、近江谷克裕、本間さと: 脂肪前駆細胞における分泌型ルシフェラーゼプロモーターアッセイ、第32回日本分子生物学会、横浜、2009.10.

3 脳科学部門

連携分野 時間医学講座(寄附講座)

和文著書

- (1) 吉川朋子、本間さと: 視交叉上核と光周性 光周性の分子生物学、海老原史樹文、伊澤 毅 編 シュプリンガー・ジャパン、東京2009, pp159-168

国際学会発表

- (1) Yoshikawa T, Matsuno A, Yamanaka Y, Nishide S, Honma S, Honma K: Effects of ambient

temperature during maternal deprivation on circadian rhythms of neonatal rats. 36th International Congress of Physiological Societies IUPS 2009, Kyoto, 2009.7.

- (2) Yoshikawa T, Matsuno A, Yamanaka Y, Nishide S, Honma S, Honma K: Effects of environmental temperature during maternal deprivation on circadian rhythms of neonatal rats. International Symposium on Biological Rhythms, Sapporo, 2009.8.

国内学会発表

- (1) 吉川朋子, 松野亜美, 山仲勇二郎, 西出真也, 本間さと, 本間研一: 母子分離中の環境温度が真性ラットの概日リズムに及ぼす影響、日本動物学会第80回日本動物学会大会、静岡、2009.9.
- (2) Yoshikawa T, Honma S, Honma K: Photoperiodic response of multiple oscillators in mouse SCN. 第6回アジア睡眠学会、第34回日本睡眠学会、第16回日本時間生物学会 合同学会、大阪、2009.10.

協力分野 解剖発生学分野

英文原著論文

- (1) Mato S, Alberdi E, Ledent C, Watanabe M, Matute C: CB1 cannabinoid receptor-dependent and -independent inhibition of depolarization-induced calcium influx in oligodendrocytes. *Glia*. 57, 295-306 (2009)
- (2) Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Petrosino S, Docagne F, Hagen C, Bisogno T, Watanabe M, Guaza C, Di Marzo M, Molina-Holgado E: The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiol. Disease*. 33, 57-71 (2009)
- (3) Deli L, Wittmann G, Kalló I, Lechan RM, Watanabe M, Liposits Z, Fekete C: Type 1 cannabinoid receptor (CB1) -containing axons innervate the hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons. *Endocrinology*. 150, 98-103 (2009)
- (4) Sanda M, Kamata A, Katsumata O, Fukunaga K, Watanabe M, Kondo K, Sakagami H: The postsynaptic density protein, IQ-ArfGEF/BRAG1, can interact with IRSp53 through its proline-rich sequence. *Brain Res*. 1251, 7-15 (2009)
- (5) Kawakami Y, Yoshida K, Hoon Yang J, Azuma N, Tanaka H, Sakai K, Hashikawa T, Watanabe M, Kuhara S, Hirabayashi Y, Furuya S: Impaired neurogenesis in embryonic spinal cord of *Phgdh* knockout mice, a serine deficiency disorder model. *Neurosci. Res*. 63, 184-189 (2009)
- (6) Miura E, Matsuda K, Morgan JI, Yuzaki M, Watanabe M: Cbln1 accumulates and colocalizes with Cbln3 and GluRd2 at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the mouse cerebellum. *Eur. J. Neurosci*. 29, 693-706 (2009)
- (7) Todd AJ, Polgár E, Yasaka T, Bailey MES, Watt C, Watanabe M: Neurokinin 1 receptor-expressing projection neurons in laminae III and IV of the rat spinal cord have synaptic AMPA receptors that contain GluR2, GluR3 and GluR4 subunits. *Eur. J. Neurosci*. 29, 718-726 (2009)
- (8) Zhang J, Xu T, Hallett PJ, Watanabe M, Grant SGN, Isacson O, Yao W-D: PSD-95 uncouples dopamine-glutamate interaction in the D1/PSD-95/NMDA receptor complex. *J. Neurosci*. 29 (9), 2948-2960 (2009)
- (9) Matsuda K, Kondo T, Iijima T, Matsuda S, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 binds to specific

- postsynaptic sites at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 29, 707-717 (2009)
- (10) Fukushima F, Nakao K, Shinoe T, Fukaya M, Muramatsu S, Sakimura K, Kataoka H, Mori H, Watanabe M, Manabe T, Mishina M: Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. *ProS ONE.* 4, e3993 (2009)
 - (11) Kakegawa W, Miyazaki T, Kohda K, Matsuda K, Emi K, Motohashi J, Watanabe M, Yuzaki M: The N-terminal domain of GluR2 recruits presynaptic terminals and regulates synaptogenesis in the cerebellum *in vivo*. *J. Neurosci.* 29, 5738-5748 (2009)
 - (12) Furuse S, Kawamata T, Yamamoto J, Niiyama Y, Omote K, Watanabe M, Namiki A: Reduction of bone cancer pain by spinal CB1 receptor activation and its expression in the superficial dorsal horn of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Anesthesiology.* 111, 173-186 (2009)
 - (13) Nyilas R, Gregg L, Mackie K, Watanabe M, Zimmer A, Hohmann AG, Katona I: Molecular architecture of endocannabinoid signaling at nociceptive synapses mediating analgesia. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1964-1978 (2009)
 - (14) Cabello N, Gandía J, Bertarelli DC, Watanabe M, Lluís C, Franco R, Ferré S, Luján R, Ciruela F: Metabotropic glutamate type 5, dopamine D2 and adenosine A2A receptors form higher-order oligomers in living cells. *J. Neurochem.* 109, 1497-507 (2009)
 - (15) Yamagata Y, Kobayashi S, Umeda T, Inoue A, Sakagami H, Fukaya M, Watanabe M, Hatanaka N, Totsuka M, Yagi T, Obata K, Imoto K, Yanagawa Y, Manabe T, Okabe S: Kinase-dead knock-in mouse revealed an essential role of CaMKII α kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP and learning. *J. Neurosci.* 29, 7607-7618 (2009)
 - (16) Hashimoto K, Ichikawa R, Kitamura K, Watanabe M, Kano M: Translocation of a "winner" climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of "losers" from the soma in developing cerebellum. *Neuron.* 63, 106-18 (2009)
 - (17) Hildebrand ME, Isope P, Miyazaki T, Nakaya T, Garcia E, Feltz A, Schneider T, Hescheler J, Kano M, Sakimura K, Watanabe M, Dieudonne S, Snutch TP: Functional coupling between mGluR1 and Ca_v3.1 T-type calcium channels underlies parallel fiber-induced fast calcium signaling within Purkinje cell dendritic spines. *J. Neurosci.* 29, 9668-9682 (2009)
 - (18) Tarusawa E, Matsui K, Budisantoso T, Molnar E, Watanabe M, Matsui M, Fukazawa Y, Shigemoto R: Input-specific intrasynaptic arrangements of ionotropic glutamate receptors and their impact on postsynaptic responses. *J. Neurosci.* 29, 12896-12908 (2009)
 - (19) Chung S-H, Marzban H, Watanabe M, Hawkes R: Phospholipase CB4 expression identifies a novel subset of unpolar brush cells in the adult mouse. *Cerebellum.* 8, 267-76 (2009)
 - (20) Torashima T, Iizuka A, Horiuchi H, Mitsumura K, Yamasaki M, Koyama C, Takayama K, Iino M, Watanabe M, Hirai H: Rescue of abnormal phenotypes in d2 glutamate receptor-deficient mice by the extracellular N-terminal and intracellular C-terminal domains of the d2 glutamate receptor. *Eur. J. Neurosci.* 30, 355-365 (2009)
 - (21) Matsuzaki H, Izumi T, Matsumoto M, Togashi H, Yamaguchi T, Yoshida T, Watanabe M, Yoshioka M: Early postnatal stress affects 5-HT1A receptor function in the medial prefrontal cortex in adult rats. *Eur. J. Pharmacol.* 615, 76-82 (2009)

- (22) Iizuka A, Takayama K, Torashima T, Yamasaki M, Koyama C, Mitsumura K, Watanabe M, Hirai H: Lentiviral-vector-mediated rescue of motor behavior in spontaneously occurring hereditary ataxic mice. *Neurobiol. Dis.* 35, 457-465 (2009)
- (23) Yasaka T, Hughes DI, Polgar E, Nagy GG, Watanabe M, Riddell JS, Todd AJ: Evidence against AMPA receptor-lacking glutamatergic synapses in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. *J. Neurosci.* 29, 13401-13409 (2009)
- (24) Akashi K, Kakizaki T, Kamiya H, Fukaya M, Yamasaki M, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K: NMDA receptor GluN2B (GluRe2/NR2B) subunit is crucial for channel function, postsynaptic macromolecular organization, and actin cytoskeleton at hippocampal CA3 synapses. *J. Neurosci.* 29, 10869-10882 (2009)
- (25) Pernia-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Guangchen J, Neugebauer V, Marcasino G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU: Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-dependent heterosynaptic plasticity in spinalcord. *Science.* 325, 760-764 (2009)
- (26) Hozumi Y, Watanabe M, Otani K, Goto K: Diacylglycerol kinase B promotes dendritic outgrowth and spine maturation in developing hippocampal neurons. *BMC Neurosci.* 10, 99 (2009)
- (27) Katsumata O, Ohara N, Tamaki H, Niimura T, Naganuma H, Watanabe M, Sakagami H: IQ-ArfGEF/BRAG1 is associated with synaptic ribbons in the mouse retina. *Eur. J. Neurosci.* 30, 1509-1516 (2009)
- (28) Shin J, Gireesh G, Kim SW, Kim DS, Lee S, Kim YS, Watanabe M, Shin HS: Phospholipase CB4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *J. Neurosci.* 29, 15375-15385 (2009)
- (29) Hisano K, Watanabe M, Morimoto Y: Protective effects of free radical scavenger edaravone against glutamate neurotoxicity in nearly pure neuronal culture. *J. Anesth.* 23, 363-369 (2009)
- (30) Kim JY, Marzban H, Chung S, Watanabe M, Eesenman LM, Hawkes R: Purkinje cell compartmentation of the Chiroptera. *J. Comp. Neurol.* 517, 193-209 (2009)
- (31) Echigo R, Nakao K, Fukaya M, Watanabe M, Aiba A: Generation of L7-tTA knock-in mice. *Kobe Journal of Medical Sciences.* 54, E272-278 (2009)
- (32) Quiroz C, Luján R, Uchigashima M, Simoes AP, Lerner T, Borycz J, Kachroo A, Canas P, Orru M, Schwarzschild M, Rosin D, Kreitzer A, Cunha R, Watanabe M, Ferré S. Key modulatory role of presynaptic adenosine A2A receptors in cortical neurotransmission to the striatal direct pathway. *Scientific World Journal.* 9, 1321-1344 (2009)
- (33) Canela L, Luján R, Watanabe M, Lluís C, Mallol J, Canela EI, Franco R, Ciruela F: The association of metabotropic glutamate receptor type 5b with the neuronal Ca²⁺-binding protein 2 modulates receptor function. *J. Neurochem.* 111, 555-567 (2009)
- (34) van Rijn C, Gaetani S, Santolini I, Gabova A, Fu J, Watanabe M, Cuomo V, van Luijelaar G, Nicoletti F, Ngomba RT: Absence-seizure prone, genetically epileptic wag/rij rats show a reduced expression of type-1 cannabinoid (CB1) receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R (+) WIN55,212-2, with a reduced frequency of spike-and-wave discharge. *Epilepsia.* in press

- (35) Kocsis ZS, Molner CS, Watanabe M, Daneels G, Moechars D, Liposits Z, Hrabovszky E: Demonstration of vesicular glutamate transporter-1 in corticotrope cells in the anterior pituitary of the rat. *Neurochem. Int.* 56, 479-486 (2010)
- (36) Fujikawa K, Iwata T, Inoue K, Akahori M, Kadotani H, Fukaya M, Watanabe M, Chang Q, Barnett EM, Swat W (2010) VAV2 and VAV3 as candidate disease genes for spontaneous glaucoma in mice and humans. *PLoS ONE*. 5, e9050 (2010)
- (37) Tanimura A, Yamazaki M, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M, Kita Y, Hashimoto K, Shimizu T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase a mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron*. 65, 320-327 (2010)
- (38) Hozumi Y, Watanabe M, Goto K: Signaling cascade of diacylglycerol kinase b in the pituitary intermediate lobe: dopamine D2 receptor/phospholipase CB4/ diacylglycerol kinase B/protein kinase Ca. *J. Histochem. Cytochem.* in press
- (39) Shioda N, Yamamoto Y, Watanabe M, Binas B, Owada Y, Fukunaga K: Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor function in mouse brain. *J. Neurosci.* 30, 3146-3155 (2010)
- (40) Yamasaki M, Matsui M, Watanabe M: Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. *J. Neurosci.* 30, 4408-4418 (2010)
- (41) Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Itoh-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor d2, a bidirectional synaptic organizer. *Science*. 328, 363-368 (2010)

和文論文・総説

- (1) 渡辺雅彦: 過酷な競争を生きぬくニューロン回路: シナプス刈込みの原動力をさぐる、ミクロスコピア26, 180-186 (2009)
- (2) 渡辺雅彦: シナプス回路発達の分子メカニズム、北海道医報1096, 18-24 (2010)

国際学会発表

- (1) Watanabe M, Fukaya M, Yamasaki M: Cellular expression and synaptic localization of NMDA receptor GluN2B and GluN2D subunits in the mouse somatosensory cortex. 22th Biennial Meeting of the ISN/APSN Joint Meeting, Busan, Korea, 2009.8.
- (2) Yamasaki M, Watanabe M: Preferential expression of M1 mAChR in dendrites and spines of cortical principal cells and its anatomical evidence for volume transmission. XXXVI International Congress of Physiological Science, 京都国際会議場, 京都, 2009.7.
- (3) Miyazaki T, Watanabe M: GLAST is essential for cytological differentiation of Bergmann glia and climbing fiber monoinnervation by suppressing ectopic innervation. XXXVI International Congress of Physiological Science, 京都国際会議場, 京都, 2009.7.
- (4) Uchigashima M, Watanabe M: Immunohistochemical localization of molecules for 2-arachidonoylglycerol-mediated retrograde signaling in the mouse dentate gyrus. XXXVI International Congress of Physiological Science, 京都国際会議場, 京都, 2009.7.

国内学会発表

- (1) 渡辺雅彦: Distinct cellular expression and synaptic localization of NMDA receptor GluN2B and GluN2D subunits in the mouse somatosensory cortex. 第32回日本神経科学大会 Neuro2009、名古屋、2009.9.
- (2) 宮崎太輔: GLAST is essential to maintain climbing fiber monoinnervation and glial synapse enwrapping to cerebellar Purkinje cells. 第32回日本神経科学大会 Neuro2009、名古屋、2009.9.
- (3) 山崎美和子: Preferential localization of M1 mAChR in spines and thin dendrites of cortical principal neurons and its anatomical evidence for volume transmission. 第32回日本神経科学大会 Neuro2009、名古屋、2009.9.
- (4) 内ヶ島基政、山崎美和子、渡辺雅彦: マウス歯状回における2-アラキドノイルグリセロールを介した逆行性伝達抑制機構の形態学的基盤解析、第55回日本解剖学会 東北・北海道支部学術集会、仙台、2009.9.
- (5) 渡辺雅彦: シナプス回路発達の分子メカニズム、第89回北海道医学大会、札幌、2009.9.
- (6) 内ヶ島基政、渡辺雅彦: 歯状回分子層における2-アラキドノイルグリセロール伝達様式の形態学的解析、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.
- (7) 宮崎太輔、山崎美和子、竹内倫徳、三品昌美、渡辺雅彦: グルタミン酸受容体GluD2は側方側枝による異所性支配を抑制し、登上線維単一支配の維持に関わっている、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.
- (8) 山崎美和子: mGluR1シグナル伝達系依存的な余剰登上線維除去過程、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.
- (9) 深谷昌弘、渡辺雅彦: Trafficking mode of AMPA-type glutamate receptors in Bergmann glia、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.
- (10) 岩倉淳、内ヶ島基政、渡辺雅彦: マウス小脳ピンスーにおける化学的および電気的抑制に関する分子解剖学的検討、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.
- (11) 河北一誠、渡辺雅彦: マウス小脳におけるKCC2の細胞発現と細胞内局在に関する免疫組織化学的検討、第115回日本解剖学会総会、盛岡、2010.3.

4 人獣共通感染症診断・治療部門

基盤分野 病原微生物学分野

英文原著論文

- (1) Mertens M, Wolfel R, Ullrich K, Yoshimatsu K, Blumhardt J, Romer I, Esser J, Schmidt-Chanasit J, Groschup MH, Dobler G, Essbauer SS, Ulrich RH: Seroepidemiological study in a Puumala virus outbreak area in South-East Germany. Med Microbiol Immunol. 198, 83-91 (2009)
- (2) Chandy S, Yoshimatsu K, Boorugu HK, Chrispal A, Thomas K, Peedicayil A, Abraham P, Arikawa J, Sridharan G: Acute febrile illness caused by hantavirus: serological and molecular evidence from India: Trans R Soc Trop Med Hyg. 103, 407-412 (2009)
- (3) Thang TT, Yoshimatsu K, Araki K, Lee BH, Okumura M, Taruishi M, Endo R, Nakamura I, Koma T, Yasuda S, Shimizu K, Ninh TU, Arikawa J: Molecular epidemiological and serological studies of hantavirus infection in Northern Vietnam. The Journal of Veterinary Medical Science. 71, 1357-1363 (2009)

- (4) Kariwa H, Tkachenko E, Morozov AVG, Seto T, Tanikawa Y, Kolominov SI, Belov SN, Nakamura I, Hashimoto N, Balakiev AE, Dzagurnova TK, Daud NH, Miyashita D, Medvedkina OA, Nakauchi M, Ishizuka M, Yoshii K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I: Epidemiological Study of Hantavirus Infection in the Samara Region of European Russia. J Vet Med Sci. 71, 1569-1578 (2009)
- (5) Chandy S, Okumura M, Yoshimatsu K, Ulrich RG, John GT, Abraham P, Arikawa J, Sridharan G: Hantavirus species in India: A retrospective study. Indian Journal of medical microbiology. 27, 348-350 (2009)
- (6) Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, Yoshimatsu K, Tackmann K, Conraths FJ, Sasnauskas K, Arikawa J, Thomas A, Pfeffer M, Scharninghausen JJ, Spletstoeser W, Wenk M, Heckel G, Ulrich RG: Extensive host sharing of central European Tula virus. Journal of virology. 84, 459-474 (2009)
- (7) Huong, VT, Yoshimatsu K, Luan VT, Tuan LV, Nhi L, Arikawa J, Nguyen TMN: Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Vietnam: Description of Disease and Implication of Virus and Potential Rodent Hosts. Emer. Infect. Dis. 16, 363-365 (2009)

和文論文・総説

- (1) 有川二郎:「実験動物の感染症」腎症候性出血熱 (HFRS) - ラット由来のハンタウイルス感染症、アニテクス22、37-41 (2010)

国際学会発表

- (1) Kariwa H, Sanada T, Seto T, Tanikawa Y, Yoshii K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I: Development of diagnostic methods applicable to various serotypes of hantavirus infections. 43rd Joint Working Conference on Viral Diseases, US-Japan Cooperative medical Science Program, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2009.7.
- (2) Yasuda SP, Endo R, Shimizu K, Koma T, Tegshduuren E, Luan VD, Yoshimatsu K, Huong VTQ, Arikawa J: Hantavirus genome quantification in experimentally infected laboratory rats and naturally infected wild rats (*Rattus norvegicus*). 10th International Mammalogical Congress (IMC 10) Mendoza, Argentina, 2009.8.

国内学会発表

- (1) 安田俊平, 吉松組子, 遠藤理香, 清水健太, 駒 貴明, Erdenesaikhan Tegshduuren, 垂石みどり, Vu Dinh Luan, Vu Thi Que Huong, 有川二郎: ハンタウイルス自然感染ラットと実験感染ラットにおける病態の比較、HALAS (実験動物学会北海道支部会)、帯広とかちプラザ、2009.7.
- (2) 新井 智, 田原研司, Oh Hong-Shik, 高田伸弘, Song Jin-Won, Kang hae Ji, N.Bennett Shannon, 多屋馨子, 有川二郎, 岡部信彦, Yanagihara Richard: Genetically distinct hantavirus in the Asian lesser white-toothed shrew on Jeju island, Korea. 第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (3) 吉川佳佑, 荻和宏明, 瀬戸隆弘, 真田崇弘, 好井健太郎, 吉松組子, 有川二郎, 高島郁夫: 極東ロシアの野鼠からのハンタウイルスの分離と人におけるウイルス感染状況の調査、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.

- (4) 吉田喜香、荻和宏明、Ramos Celso, Hernandez Cornelio S. Almaraz Maria L.R. 高野絢子、戸谷理詩、宮下大輔、Ngonda Saasa、瀬戸隆弘、真田崇弘、吉川佳佑、好井健太郎、吉松組子、有川二郎、高島郁夫：メキシコの野生げっ歯類が保有するハンタウイルスの遺伝子解析、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (5) エルテネサイハンテグシドーレン、清水健太、吉松組子、遠藤理香、駒 貴明、安田俊平、有川二郎、石原智明：トガリネズミ目（旧食虫目）由来ハンタウイルスThottapalayamウイルス（TPMV）核蛋白の単クローン抗体を用いた抗原領域の解析、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (6) 安田俊平、吉松組子、遠藤理香、清水健太、駒 貴明、Erdenesaikhan Tegshduuren, 垂石みどり、有川二郎：ハンタウイルス自然感染ラットと実験感染ラットにおける病態の比較、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (7) 駒 貴明、吉松組子、垂石みどり、遠藤理香、清水健太、安田俊平、エルテネサイハンテグシドーレン、海老原秀喜、Cornelio S. Hernandez, Maria L.R.Almaraz, Celso Ramos, 宮下大輔、瀬戸隆弘、荻和宏明、高島郁夫、Delia Enria, 有川二郎：新世界ハンタウイルス感染の血清型鑑別ELISA法の確立、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (8) 遠藤理香、吉松組子、駒 貴明、清水健太、安田俊平、Erdenesaihan Tegshduuren, 垂石みどり、海老原秀喜、宮下大輔、瀬戸隆弘、Cornelio S.Hernandez, Maria L.R.Almaraz, Celso Ramos, 荻和宏明、高島郁夫、有川二郎：汎用PCRプライマーを用いたハンタウイルス遺伝子検出スクリーニング法の確立、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.
- (9) 清水健太、イブラハムイマヌリサ、吉松組子、遠藤理香、安田俊平、駒 貴明、エルテネサイハンテグシドーレン、有川二郎：インドネシアのげっ歯類におけるハンタウイルス感染症の疫学、第57回日本ウイルス学術集会、都市センターホテル、2009.10.

5 医学物理学部門

基盤分野 放射線医学分野

連携分野 医学物理工学分野

英文原著論文

- (1) Ishikawa M, Bengua G, Sutherland K, Hiratsuka J, Katoh N, Shimizu S, Aoyama H, Fujita K, Yamazaki R, Horita K, Shirato H: A feasibility study of novel plastic scintillation dosimetry with pulse counting mode. Phys Med Biol. 54, 2079-2092 (2009)
- (2) Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Furuta Y, Onimaru R, Onodera S, Sawamura Y, Ishikawa M, Fukuda S, Shirato H: Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Nonacoustic Schwannomas Including Facial Nerve Schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 75, 1415-1419 (2009)
- (3) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ: Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. Radiother Oncol. 91, 307-313 (2009)
- (4) Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Fujita K, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Onodera S, Shirato H: Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 77, 630-636 (2010)

- (5) Sutherland K, S. Miyajima S, H. Date H, H. Shirato H, Ishikawa M, Murakami M, Yamagiwa M, Bolton P, T. Tajima Y: A parameter study of pencil beam proton dose distributions for the treatment of ocular melanoma utilizing spot scanning. Radiol Phys Technol. 3, 16-22 (2010)
- (6) Watanabe H, Toyoshima M, Ishikawa M, Kamiya K: Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring. Oncol Rep. 23, 1351-1360 (2010)
- (7) Park HC, Shimizu S, Yonesaka A, Tsuchiya K, Ebina Y, Taguchi H, Katoh N, Kinoshita R, Ishikawa M, Sakuragi N, Shirato H: High dose three-dimensional conformal boost using the real-time tumor tracking radiotherapy system in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy. Yonsei Med J. 51, 93-99 (2010)
- (8) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Bengua G, Onimaru R, Josien Bois AD, Lebesque JV, Sonke JJ. Radiation Pneumonitis After Hypofractionated Radiotherapy. Evaluation of the LQ (L) Model and Different Dose Parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (2010) in press

国際学会発表

- (1) Ishikawa M, Tanabe S, Yamaguchi S, Bengua G, Suzuki R, Miyamoto N, Onimaru R, Shimizu S, Aoyama H, and for tracking tumor during radiotherapy. The 1stHokkaido University-Academia Sinica Joint Symposium and The 7thSymposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Sapporo 2009.10.7.
- (2) Gerard Bengua, Masayori Ishikawa, Kenji Horita, Shintaro Tsuji and Hiroki Shirato. RTRT-based evaluation of the systematic errors in 3D CRT patient set-up localization using skin or shell markers. 9th Asia-Oceania Congress of Medical Physics and The Seventh South East Asia Congress of Medical Physics, Chienmai, 2009.10.
- (3) Masayori Ishikawa, Kenneth Sutherland, Gerard Bengua, Ryusuke Suzuki, Naoki Miyamoto, Norio Katoh, Shinichi Shimizu, Rikiya Onimaru, Hidefumi Aoyama and Hiroki Shirato. Can the real-time tumor-tracking radiotherapy give the planned dose to the tumor? DVH analysis based on measured real-time tracking data. 51st Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Chicago, 2009.11.
- (4) Kenneth Sutherland, Masayori Ishikawa, Gerard Bengua, Yoichi Ito and Hiroki Shirato. Detection of Patient Set-up Errors With a Portal Image - DRR Registration Software System. 51st Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Chicago, 2009.11.
- (5) Naoki Miyamoto, Masayori Ishikawa, Kenneth Sutherland, Bengua Gerard, Ryusuke Suzuki, Shinichi Shimizu, Rikiya Onimaru, Hidefumi Aoyama and Hiroki Shirato. Basics of real-time tumor tracking radiothrepy (RTRT) and development of a next generation RTRT. 5th International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, Sendai, 2010.2.

国内学会発表

- (1) 石川正純, Kenneth Sutherland, 宮本直樹, Gerard Bengua, 清水伸一, 青山英史, 鬼丸力也, 木村傑, 白土博樹, 体内臓器同期照射を目的とした次世代動体追跡装置の開発～複数マーカ追跡への挑戦

- ～、第97回日本医学物理学会学術大会、2009.4.
- (2) 宮本直樹、石川正純、Kenneth Sutherland、Gerard Bengua、清水伸一、青山英史、鬼丸力也、木村傑、白土博樹、体内臓器同期照射を目的とした次世代動体追跡装置の開発～透視画像の歪みと位置計算誤差～、第97回日本医学物理学会学術大会、2009.4.
 - (3) 木村傑、石川正純、Kenneth Sutherland、宮本直樹、Gerard Bengua、鈴木隆介、清水伸一、青山英史、鬼丸力也、白土博樹、体内臓器同期照射を目的とした次世代動体追跡装置の開発～デジタル画像機器としての定量的評価～、第97回日本医学物理学会学術大会、2009.4.
 - (4) 山口哲、石川正純、棚邊哲史、Gerard Bengua、Kenneth Sutherland、宮本直樹、鈴木隆介、青山英史、武島嗣英、白土博樹、対向型PET装置を用いた患者位置確認システムの開発－GEANT4基礎シミュレーション－、第97回日本医学物理学会学術大会、2009.4.
 - (5) 棚邊哲史、石川正純、山口哲、武島嗣英、鈴木隆介、宮本直樹、加藤徳雄、清水伸一、鬼丸力也、白土博樹、対向型PET装置を用いた分子イメージング動体追跡装置の開発～¹⁸F点線源を用いた追跡精度の検証～、第97回日本医学物理学会学術大会、2009.4.
 - (6) 石川正純、Kenneth Sutherland、宮本直樹、Gerard Bengua、清水伸一、青山英史、鬼丸力也、木村傑、白土博樹、動体追跡装置を用いた肺定位照射時の投与線量解析—動体追跡データに基づくDVH解析—、日本放射線腫瘍学会第22回学術大会、2009.9.
 - (7) 宮本直樹、石川正純、Kenneth Sutherland、Gerard Bengua、清水伸一、青山英史、鬼丸力也、木村傑、白土博樹、動体追跡放射線治療におけるX線透視条件の最適化」第98回日本医学物理学会、2009.9.
 - (8) 木村傑、宮本直樹、石川正純、Kenneth Sutherland、Gerard Bengua、清水伸一、青山英史、鬼丸力也、白土博樹、動体追跡装置におけるコントラスト・ノイズ比(CNR)の測定方法の検討、第98回日本医学物理学会、2009.9.
 - (9) 石川正純、教育講演3 線量測定 of 物理と線量評価、日本放射線腫瘍学会第22回学術大会、2009.9.

6 光バイオイメージング部門

英文原著論文

- (1) Enoki R, Hu YL, Hamilton D, Fine A: Expression of long-term plasticity at individual synapses in hippocampus is graded, bidirectional, and mainly presynaptic: optical quantal analysis. *Neuron*. 62, 242-253 (2009)
- (2) Ogasawara K, Yamada K, Christeller JT, Kondo M, Hatsugai N, Hara-Nishimura I, Nishimura M: Constitutive and inducible ER bodies of *Arabidopsis thaliana* accumulate distinct beta-glucosidases. *Plant Cell Physiol*. 50, 480-488 (2009)
- (3) Hatsugai N, Iwasaki S, Tamura K, Kondo M, Fuji K, Ogasawara K, Nishimura M, Hara-Nishimura I: A novel membrane fusion-mediated plant immunity against bacterial pathogens. *Genes Dev*. 23, 2496-2506 (2009)
- (4) Saito K, Hatsugai N, Horikawa K, Kobayashi K, Matsu-Ura T, Mikoshiba K, Nagai T: Auto-luminescent genetically-encoded ratiometric indicator for real-time Ca²⁺ imaging at the single cell level. *PLoS One*. 5, e9935 (2010)
- (5) Sun F, Mikuni S, Kinjo M: Simultaneous measurement of caspase-3 and caspase-9 activities during induced apoptosis by fluorescence cross-correlation spectroscopy. *Bioimages*, in press

- (6) Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Mikuni S, Matsuo Y, Nagakawa K, Kinjo M, Sawa H, Ijio K: Low pH-triggered Drug-model Molecule Release from Virus-Like Particles. ChemBioChem, in press
- (7) Hamada T, Shibata S: The role of GABAergic neuron on NMDA-and SP-induced phase delays in the suprachiasmatic nucleus neuron activity rhythm in vitro. Neurosci. Lett. 468, 344-347 (2010)
- (8) Onodera J, Onodera S, Kondo E, Betsuyaku T, Yasuda K: A soluble factor (EMMPRIN) in exudate influences knee motion after total arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 17, 298-304 (2009)
- (9) Nishio Y, Koda M, Hashimoto M, Kamada T, Koshizuka S, Yoshinaga K, Onodera S, Nishihira J, Okawa A, Yamazaki M: Deletion of macrophage migration inhibitory factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. Acta Neuropathol. 117, 321-328 (2009)
- (10) Hamasaka A, Abe R, Koyama Y, Yoshioka N, Fujita Y, Hoshina D, Sasaki M, Hirasawa T, Onodera S, Ohshima S, Leng L, Bucala R, Nishihira J, Shimizu T, Shimizu H: DNA vaccination against macrophage migration inhibitory factor improves atopic dermatitis in murine models. J Allergy Clin Immunol. 124, 90-99 (2009)
- (11) Miyatake S, Onodera S, Sano T, Katoh S, Ikata T: Enhanced immunoreactivity for basic fibroblast growth factor (FGF2) in the adult rat spinal cord in experimental syringomyelia. Nano Biomedicine. 1, 167-175 (2009)
- (12) Inoue M, Tokuyasu S, Kuwahara S, Yasojima N, Kasahara Y, Kondo E, Onodera S, Yasuda K: Tunnel location in transparent 3-dimensional CT in anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction with the trans-tibial tunnel technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (in press)
- (13) Uo M, Watari F, Asakura K, Katayama N, Onodera S, Tohyama H, Hamada K, Ohnuki S: Analysis of Wear Debris from the Metal-on-metal Hip Joint. Nano Biomedicine. 1, 133-136 (2009)

和文論文・総説

- (1) 倉地幸徳、倉地須美子、浜田俊幸、末永恵美、吉沢明康 老年医学: update 2009-10, 老化・老年病と年齢軸生命工学 (Aging and gerontological diseases in relation to age-related homeostasis and age dimension technology)、メジカルビュー、日本老年医学会雑誌編集委員会、142-148 (2009)

英文著書

- (1) Kinjo M, Sakata H, Mikuni S: First steps for fluorescence correlation spectroscopy of living cells. pp229-238, Live Cell Imaging: A Laboratory Manual, Second Edition, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, USA (2010)

国際学会発表

- (1) Enoki R: Illuminating presynaptic plasticity by optical quantal analysis. International Symposium on Photonic Bioimaging, Sapporo, 2009.8.
- (2) Hamada T, Honma S, Honma K: Expression analysis of clock genes in the olfactory bulb. The

- 16th annual meeting of Japanese society for chronobiology, Osaka, Japan, 2009.10.
- (3) Hamada T, Honma S, Honma K: Real-time in vitro and in vivo imaging of Per1 and Bmal1 expressions in the olfactory bulbs. The 1st ASRS summit and symposium of Asia Oceania sleep research and sleep medicine in Okinawa, Okinawa, Japan, 2009.11.
 - (4) Hatsugai N: Involvement of membrane fusion between the vacuolar and plasma membranes in plant immunity against bacterial pathogens. Perspective of Plant Science 2010, Okazaki, 2010.3.
 - (5) Onodera S, Koyama Y, Nishihira J, Abe R, Tohyama H, Yasuda K: Development of a novel DNA vaccine targeting macrophage migration inhibitory factor and its efficacy on murine models of inflammatory diseases. The 2nd Annual Protein and Peptide Conference (PepCon-2009), Seoul, Korea, 2009.4.
 - (6) Onodera S: Role of MIF on the bone turnover and remodelling. International symposium of MIF, Sapporo, Japan, 2009.5.
 - (7) Onodera S, Tohyama H, Honma K, Yasuda K: *In vivo* imaging of particle-induced inflammation and osteolysis in the Calvariae of NF κ B/luciferase transgenic mice. ORTHOPAEDIC RESEARCH SOCIETY 58th Annual Meeting, New Orleans, USA, 2010.3.

国内学会発表

- (1) 初谷紀幸、岩崎慎治、田村謙太郎、近藤真紀、富士健太郎、小笠原希実、西村幹夫、西村いくこ：液胞膜と細胞膜の融合による植物の感染防御機構、第51回日本植物生理学会、熊本、2010.3.
- (2) 三國新太郎、金城 政孝：蛍光相関分光法と蛍光寿命測定を組み合わせたホモ二量体定量法の確立、第6回バイオオプティクス研究会、札幌、2009.12.
- (3) 三國新太郎：FCSとFLIMを組み合わせたホモ二量体検出法の確立、イメージング若手の会 第1回光塾、神戸、2009.8.

平成21年度受け入れのあった資金

1. 学内・学外共同プロジェクト（課題名，制度名，相手先，研究者名）

課 題 名	制 度 名	相 手 先	研究者名
未来創薬・医療イノベーション拠点形成	先端融合領域イノベーション創出拠点の形成（科学技術振興調整費）	文部科学省	佐伯 浩（総長） 安田 和則 本間 研一 玉木 長良 久下 裕司 白土 博樹 石川 正純 本間 さと 等
光イメージング研究連携推進プロジェクト	政策課題対応経費	文部科学省	本間 研一 他
橋渡し研究支援拠点形成プログラム	オール北海道先進医学・医療拠点形成	文部科学省	本間 研一 他
次世代ミニマムリスク型放射線治療システムの研究開発	基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発	経済産業省	白土 博樹 石川 正純
「先端放射線治療技術パッケージング」によるミニマムリスク放射線治療機器開発イノベーション	先端医療開発特区（スーパー特区）	内閣府	白土 博樹 石川 正純
持続的発展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発	最先端研究開発支援プログラム	内閣府	白土 博樹 石川 正純

2. その他競争的資金

文部科学省科学研究費補助金（研究種目，課題名，研究者名，役割）

研究種目	課 題 名	研究者名	役割
基盤研究（B）	核医学手法による実験動物でのプラークの性状評価と治療効果判定	玉木 長良 久下 裕司	代表者 分担者
基盤研究（B）	分子イメージングによるがん病態の動的解析：臨床分子イメージングの実現へ向けて	久下 裕司 玉木 長良 趙 松吉	代表者 分担者 分担者
挑戦的萌芽研究	低酸素領域と血管新生因子のダブルターゲティング標識薬剤によるRI治療への挑戦	久下 裕司 玉木 長良	代表者 分担者
基盤研究（C）	ポジトロンCTー血管新生イメージング剤の開発	久下 裕司	分担者
基盤研究（C）	頭部外傷における神経脱落とリハビリテーション効果の予測について	志賀 哲 久下 裕司	代表者 分担者
基盤研究（C）	腫瘍内低酸素イメージングによる「がん」のプロファイリング	竹井 俊樹 玉木 長良 久下 裕司	代表者 分担者 分担者
基盤研究（A）	アルツハイマー病のシステム解明のための分子プローブ開発：新しい画像診断法の構築	久下 裕司	分担者
若手研究（B）	腫瘍の悪性度診断の指標となりうる新規PET用血管新生イメージング剤の開発	相田 一樹	代表者
特定領域研究	4次元定位放射線治療の基礎	白土 博樹 青山 英史	代表者 分担者

研究種目	課 題 名	研究者名	役割
基盤研究 (A)	動体追跡医科学研究	白土 博樹 玉木 長良 久下 裕司 本間 さと 青山 英史	代表者 分担者 分担者 分担者 分担者
若手研究 (A)	体内挿入可能な線量計を用いた治療中の吸収線量測定と放射線障害の予防	石川 正純	代表者
若手研究 (B)	光イメージングを利用した癌特異的免疫賦活を狙う新規放射線癌治療法の開発	武島 嗣英	代表者
基盤研究 (A)	生物時計の階層的多振動体構造解析	本間 研一	代表者
国際学術研究	生物時計に関する国際会議	本間 研一	代表者
基盤研究 (B)	多振動体時計の統合：時計遺伝子発現のin vivo/ex vivoイメージング	本間 さと	代表者
特定領域研究 (統合脳・公募)	行動リズムを支配する時計機構：中枢覚醒と多振動体同期の分子機構	本間 さと	代表者
挑戦的萌芽研究	埋め込み式人工サーカディアンペースメーカーによるリズム障害治療の試み	本間 さと	代表者
基盤研究 (C)	卵巣に存在する概日時の生理的役割の解明	仲村 (吉川) 朋子	代表者
基盤研究 (C)	行動リズムを駆動するヒト末梢時計に対する身体運動の同調効果	橋本 聡子	代表者
若手研究 (B)	身体運動による哺乳類生体リズムの再同調促進メカニズムの解明	山仲勇二郎	代表者
基盤研究 (S)	活動依存的カルシウム流入による競合的シナプス回路発達の共通原理の解明	渡辺 雅彦	代表者
特定領域研究	競合的シナプス回路成熟の構造基盤と分子基盤	渡辺 雅彦	代表者
基盤研究 (A)	ダブルネットワークゲルが生体内で誘導する関節軟骨自然再生現象の分子機序の解明	安田 和則	代表者
基盤研究 (C)	除負荷がIn Vivoで誘導する腱線維芽細胞アポトーシスの発見と分子機序の解明	北村 信人	代表者
基盤研究 (C)	骨折治癒過程におけるマクロファージ遊走阻止因子の役割とその制御による効果の解明	小野寺 伸	代表者
基盤研究 (C)	液性因子処理滑膜由来幹細胞投与による腱マトリクス再構築の制御	近藤 英司	代表者
若手研究 (B)	生物発光イメージングを用いた軟骨分化における生物時計の機能の解明	權 赫準	代表者
基盤研究 (A)	マイクロビーズ法によるマウス・ラット感染症の微量検査法の開発	有川 二郎	分担者
若手研究 (スタートアップ)	視交叉上核におけるネットワークカルシウムイメージング	榎木 亮介	代表者
若手研究 (A)	植物の病害抵抗性と細胞死機構の時空間的制御メカニズムの解明	初谷 紀幸	代表者
新学術領域研究 (課題提案型)	同一場における転写因子のDNA結合・転写活性同時評価法の確立	三國新太郎	代表者
基盤研究 (S)	多点時空間相関解析法による細胞内分子複合体研究	三國新太郎	分担者

厚生労働省科学研究費補助金（研究種目，課題名，研究者名，役割）

研究種目	課題名	研究者名	役割
難治性疾患克服研究事業	褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成	吉永恵一郎	分担者
がん臨床研究事業	高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する臨床研究	白土 博樹 石川 正純	代表者 分担者
がん臨床研究事業	がん医療の均てん化に資するがん診療連携拠点病院の機能強化に関する研究	石川 正純	分担者
医療技術実用化総合研究事業	陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究	石川 正純	分担者
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	国内で発生のないベクター媒介性感染症の疫学診断法等の研究	有川 二郎	分担者
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等にタイする病原体診断法の確立及び予防治療法の開発に関する研究	有川 二郎	分担者
地球規模保健課題推進研究事業	ウイルス感染症の診断・疫学および予防に関する研究	有川 二郎	分担者

受託研究等（課題名，制度名，相手先，研究者名）

課題名	制度名	相手先	研究者名
PETを用いた喫煙者の冠動脈内皮機能障害と治療効果に関する研究	助成金	喫煙科学研究財団	玉木 長良
分子レベルの機能診断と標的治療の実現（Ⅲ）	共同研究	日立製作所（株）	玉木 長良
RIプローブの開発、実用化	共同研究	日本メジフィジックス（株）	玉木 長良
腫瘍診断用核医学分子イメージング剤の開発	創成研究機構研究部 特定研究部門研究プロジェクト	創成研究機構 研究部特定研究部門	久下 裕司
分子イメージング技術の創薬への応用	共同研究	塩野義製薬（株）	久下 裕司
高機能ダブルネットワークゲルが in vivo で関節軟骨の自然再生を誘導する分子機序の解明	特定研究助成 I	財団法人武田科学振興財団	安田 和則
変形性膝関節症に対する視聴覚機器を用いて標準化して運動療法の効果に関する前向き介入臨床研究	社団法人日本整形外科学会プロジェクト研究事業	社団法人日本整形外科学会	安田 和則
高機能高分子ゲルを用いた関節軟骨自然再生治療法の開発とその分子機序の解明	研究助成	公益財団法人上原記念生命科学財団	安田 和則
関節軟骨障害に対する高機能高分子ゲルを用いた軟骨自然再生治療の開発とその分子機序の解明	医科学応用研究財団平成21年度調査研究助成	医科学応用研究財団	安田 和則
診断用 X 線被曝線量測定のための小型線量計の開発と応用	シーズ発掘試験 A	科学技術振興機構（JST）	石川 正純
SOF 線量計開発	共同研究	アクロバイオ株式会社	石川 正純

課 題 名	制 度 名	相 手 先	研究者名
多チャンネル型灌流培養システムの開発	共同研究費	アトー株式会社	本間 研一
光のオン/オフにより遺伝子発現を制御する光スイッチシステム	ノーステック財団「研究開発助成事業」	ノーステック財団	安東 頼子
光スイッチ遺伝子発現制御システムの構築	理学研究助成金	伊藤科学振興会(寄附金)	安東 頼子
超長期蛍光イメージング法の確立と、概日リズム研究への応用	財団法人 光科学技術研究振興財団研究助成金	財団法人 光科学技術研究振興財団(寄附金)	榎木 亮介
成熟脳におけるシナプス形成機構の解明と制御: シグナル分子の発現パターンとシナプス微細形態の解析	戦略的創造研究推進事業(CREST)	科学技術振興機構	渡辺 雅彦
遺伝子組換え動物を用いた生命科学研究に資する抗体開発	シーズ発掘試験研究	科学技術振興機構	渡辺 雅彦
1次抗体直接標識プローブの開発と実用性に関する検討	シーズ発掘試験研究	科学技術振興機構	山崎美和子



北海道大学大学院医学研究科
連携研究センター「フラテ」

Hokkaido University Graduate School of Medicine
Research Center for Cooperative Projects

〒060-8638

北海道札幌市北区北15条西7丁目

医学研究科内

TEL. (011) 706-5003