

光量子医学研究センター

細胞イメージング研究分野

1 構 成 員

	平成16年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助手（うち病院籍）	1人（ 0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	3人
大学院学生（うち他講座から）	1人（ 1人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	4人
合 計	11人

2 教官の異動状況

- 寺川 進（教授）（H. 5. 4. 1. ～現職）
 山本 清二（助教授）（H. 12. 3. 1. ～現職）
 櫻井 孝司（助手）（H. 8. 4. 1. ～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（ 1編）
そのインパクトファクターの合計	8.56
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	7編（ 7編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	1編（ 1編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Yamamoto S, Matsumoto Y, Suzuki Y, Tsuboi T, Terakawa S, Ohashi N, Umemura K : An Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor suppresses cellular swelling and neuronal death induced by glutamate in cultured cortical neurons. *Acta Neurochir [Suppl]* 86 : 223-226, 2003.
2. 吉田孝人, 河野栄治, 桜井孝司, 平野達, 山本清二, 寺川進 : 基礎実験モデルから臨床での PDTモニタリングの可能性を探る — 光線力学的治療のモニタリング —. *日本レーザー治療学会誌* 2 : 67-71, 2004

インパクトファクターの小計 [0.78]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Matsumoto Y, Yamamoto S, Suzuki Y, Tsuboi T, Terakawa S, Ohashi N, Umemura K : Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor, SM-20220, is protective against excitotoxicity in cultured cortical neurons. *Stroke* 35 : 185-190, 2004.
2. Sakai, T, Iwasaki S, Hoshino T, Terakawa S : Displacement of reticular lamina with and without tectorial membrane in the guinea pig cochlea. *Acta Oto-Laryngologica* (2003)

インパクトファクターの小計 [5.97]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Takita M, Puka-Sundvall M, Miyakawa A, Hagberg H : In vivo calcium imaging of cerebral cortex in hypoxia-ischemia followed by developmental stage-specific injury in rats. *Neurosci Res* 48 : 169-173, 2004.

インパクトファクターの小計 [1.81]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Nakahara H, Yamamoto S, Sakurai T, Wakazono Y, Terakawa S : Morphological changes induced by apoptosis inducer, staurosporine, in rat cultured hippocampal neurons. *Neurotrauma Res* 14 : 24-26, 2002.
2. Yamamoto S, Tsuboi T, Sakurai T, Wakazono Y, Terakawa S : Excitotoxic signal rapidly induces random DNA fragmentation through inositol trisphosphate pathway. *J Cereb Blood Flow Metab* 23 (Suppl) : 338, 2003.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 山本清二, 櫻井孝司, 寺川 進: 神経細胞機能と神経細胞死のイメージング. ファルマシ 39: 1069-1071, グラビアp1034-1035, 2003.
2. 山本清二: NOラジカルの二面性 — 脳虚血後の細胞障害という観点から. 血管医学 5: 91-96, 2004.
3. 吉田孝人: わが国の感染症対策についての変遷. 今日の移植 7: 141-143, 2004.
4. 寺川 進, 坪井貴司: レーザートラッピング技術による生細胞の機能観察
レーザー研究 31(6), 384-387. 2003 June
5. 寺川 進, 川戸佳: ナノプローブを用いたバイオイメーjing技術による細胞・組織障害のメカニズム解析 バイオイメーjing 12巻別冊号(40号)、68, 2003
6. 寺川 進, 櫻井孝司, 坪井孝司, 菊田敏輝, 若園佳彦, 山本清二: エバネッセンズ顕微鏡生体の科学 54巻(3): 245-253, 2003 (May-June)
7. 宮川厚夫, 寺川 進: 計測技術(バイオ産業におけるナノ・マイクロロボティクスの現状と将来 ロボット 154, 35-40(2003)

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 寺川 進 新しい顕微鏡の技術 組織細胞化学 2003 組織細胞化学会篇 pp.109-114 (2003)

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

4 特許等の出願状況

	平成15年度
特許取得数（出願中含む）	6件

1. 内容：共焦点顕微鏡

発明者：寺川 進，川人祥二

権利者：寺川 進，川人祥二

財産権の種類：特許

番号：特願2003-186768

出願年月日：平成15年6月30日

取得年月日：未

2. 内容：顕微鏡用極薄照明光発生装置および前記装置を用いた観察方法

発明者：寺川 進

権利者：寺川 進

財産権の種類：特許

番号：特願2003-186769

出願年月日：平成15年6月30日

取得年月日：未

3. 内容：共焦点像とエバネッセンス照明像を取得できる走査顕微鏡

発明者：寺川 進

権利者：寺川 進

財産権の種類：特許

番号：特願2003-187142

出願年月日：平成15年6月30日

取得年月日：未

4. 内容：単眼軟性内視鏡のビデオ映像による立体表示法

発明者：寺川 進，阿部圭一

権利者：寺川 進，阿部圭一

財産権の種類：特許

番号：特願2004-82012

出願年月日：平成16年3月22日

取得年月日：未

5. 内容：内視鏡

発明者：寺川 進，宮川厚夫，阿部圭一

権利者：寺川 進，宮川厚夫，阿部圭一

財産権の種類：特許

番号：特願2004-99960

出願年月日：平成16年3月30日

取得年月日：未

6. 内容：手術支援装置，方法及びプログラム

発明者：山本清二，寺川 進，阿部圭一，バイガルマ・ツァガン，高井利久，佐藤克広

権利者：山本清二，寺川 進，阿部圭一，パルステック工業株式会社

財産権の種類：特許

番号：2004-99297

出願年月日：平成16年3月30日

取得年月日：未

5 医学研究費取得状況

	平成15年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (980万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (73万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

寺川 進（代表者）基盤研究（B）（2）対物レンズ照射型エバネッセンス顕微鏡によるイオンチャンネル動態の解析 240万円（継続）

山本清二（代表者）基盤研究（B）（2）脳ミトコンドリア障害のPETによるin vivo 評価法とトレーサーの開発 550万円（継続）

山本清二（代表者）基盤研究（C）（2）興奮性神経細胞死における神経細胞核DNA損傷・修復の1分子イメージングによる評価 190万円（継続）

(5) 受託研究または共同研究

共同研究（浜松ホトニクス株）細胞内蛋白と遺伝子分布の光イメージングによる解析共同研究費 43万円

共同研究（株）メディカル・アプライアンス）微弱電磁波の生体効果の研究 共同研究費 30万円

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

1. 寺川 進（代表者）文部科学省知的クラスター創生事業 オプトロニクスクラスター構想 総額 8,436万円

2. 寺川 進（代表者）文部科学省21世紀COEプログラム メディカルフォトフォトニクス 総額 11,100万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	2件	4件
(2) シンポジウム発表数	2件	4件
(3) 学会座長回数	3件	6件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	2件
(6) 一般演題発表数	9件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. 寺川 進, 主催責任者, Medical Photonics Symposium, Hamamatsu, Shizuoka, Japan, 2004. 2. 23-24

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Terakawa S : New windows for cell imaging. Medical Photonics Symposium, 2004. 2. 23-24, Hamamatsu, Shizuoka, Japan
2. Yamamoto S : Imaging analysis of neural cell death. Medical Photonics Symposium, 2004. 2. 23-24, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Terakawa S : Evanesence microscopy with ultra high NA objective lens. 7th Advanced fluorescence Microscopy Course (Heidelberg) 2003. 9. 29-10. 4.
2. Terakawa S : Fluorescence imaging of cell membrane under confocal microscope and evanesence microscope. Biophoton and Biophotonics Symposium (Beijing) 2003. 10. 12-16.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Terakawa S : 7th Advanced fluorescence Microscopy Course in German Cancer Research Center (Heidelberg) 2003. 9. 29-10. 4.
2. Terakawa S : Biophoton and Biophotonics Symposium (Beijing) 2003. 10. 12-16.
3. Terakawa S : 第19回国際生物学賞記念シンポジウム「最先端光学顕微鏡法で明かされる分子・細胞ダイナミクス」— Molecular Neurobiology Session (Nara) 2003. 12. 3-4.

5) 一般発表

口頭発表

1. Sakurai T, Wakazono Y, Yamamoto S, Terakawa S : Slit-scanning microscope with high NA objective lens for analysis of synaptic function. Photonics WEST (SPIE), 2004. 1. 24-30, San Jose, California, USA
2. Sakurai T : Dynamics of single exocytosis in the nerve terminal of the spinal cord by

- evanescence microscopy. The 7th Membrane Research Forum, 2003. 8. 20-22, Nagoya, Japan.
3. Yamamoto S, Tsuboi T, Sakurai T, Wakazono Y, Terakawa S : Excitotoxic signal rapidly induces random DNA fragmentation through inositol trisphosphate pathway. 21st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, 2003. 629-7.3, Calgary, Alberta, Canada.
 4. Yoshida TO, Sakurai T, Kohno E, Yamamoto S, Hirano T, Terakawa S : Imaging and spectrophotometric analyses of Photofrin on HeLa cells. 9th World Congress of The International Photodynamic Association, 2003. 5. 20-23, Miyazaki, Japan.
 5. Yoshida TO, Sakurai T, Kohno E, Yamamoto S, Hirano T, Terakawa S : Spectrophotometric marker potentially useful for monitoring the PDT process in patients. 5th International Symposium on Photodynamic Diagnosis and Therapy in Clinical Practice, 2003. 10. 6-11, Brixen, Italy.

ポスター発表

1. Aoyagi K, Sugaya T, Umeda M, Yamamoto S, Terakawa S, Takahashi M : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate microdomains and sites of neurotransmitter release. Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, 2003. 119-11. 12, New Orleans, Louisiana, USA
2. Yamamoto S, Tsuboi T, Sakurai T, Wakazono Y, Terakawa S : Inositol trisphosphate pathway as an excitotoxic death signal to the nucleus in the hippocampal neurons. Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, 2003. 119- 11. 12, New Orleans, Louisiana, USA
3. Sakurai T, Wakazono Y, Yamamoto S, Terakawa S : Slit scanning microscope improves the contrast and visibility of fluorescence images inside the cell. The 10th International Conference: Peace through Mind/Brain Science, 2004. 2. 25-2. 27, Hamamatsu, Japan.
4. Wakazono Y, Sakurai T, Yamamoto S, Terakawa S : Fluorescence microscope utilizing a digital micro mirror device as a confocal pinhole. The 10th International Conference : Peace through Mind/Brain Science, 2004. 2. 25-2. 27, Hamamatsu, Japan.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

寺川 進 第12回浜松医科大学メディカルホトニクス・コース

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 寺川 進 : 新しい光学顕微鏡法. 第56回日本細胞生物学会大会. 滋賀, 2003. 5. 14-16
2. 寺川 進 : レーザー顕微鏡とエバネッセンス顕微鏡: 分泌細胞への応用. レーザー顕微鏡研究会第29回講演会ナイトセッション. 和光市, 2003. 7. 1-2
3. 寺川 進 : ビデオイメージングによる生体機能解析. 日本バイオイメーjing学会と化学

工業会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築，産業基盤形成」シンポジウム，松島，2003. 9. 10-11

4. 山本清二：脳の病と神経細胞の死．浜松医科大学COE事業 市民医学講座「光を使ってがんとところの病に挑む」．浜松，2004. 2. 22

3) シンポジウム発表

1. 寺川 進：エバネッセンス顕微鏡によるエキソサイトーシス・エンドサイトーシスのイメージング．第26回日本神経科学大会．名古屋，2003. 7. 23-25
2. 櫻井孝司，寺川 進：エバネッセンス顕微鏡で見た単一シナプス小胞の分泌活動．第41回日本生物物理学会年会神経化学会・生物物理学会合同年会．新潟，2003. 9. 23-25
3. 范文英，山本清二，萩原直子，若園佳彦，櫻井孝司，寺川 進：培養海馬神経細胞におけるカスパーゼ3の活性化．神経損傷の基礎シンポジウム．東京，2003. 11. 17.
4. 吉田孝人，河野栄治，櫻井孝司，平野達，山本清二，寺川 進，基礎実験モデルから臨床でのPDTモニタリングの可能性を探る．第15回日本レーザー治療学会．秋田，2003. 7. 5-6.

4) 座長をした学会名

1. 寺川 進 第80回 生理学会 一般口演「伝達物質放出」（福岡）2003. 3. 24.
2. 寺川 進 第26回日本神経科学大会 一般口演「シナプス可塑性，伝達物質，修飾物資」9題（名古屋）2003. 7. 24.
3. 寺川 進 第41回日本生物物理学会・第46回日本神経化学合同学会 合同シンポジウム・オーガナイザー及び座長（新潟）2003. 9. 23-25.
4. 寺川 進 第41回日本生物物理学会 一般口演（新潟）2003. 9. 23-25.
5. 寺川 進 第12回バイオイメージング学会 シンポジウム「ナノテクノロジーとナノメディスン」（横浜）2003. 10. 29-31.
6. 寺川 進 第3回日本再生医療学会総会「再生医療におけるバイオイメージング」シンポジウム 座長（千葉）2004. 3. 23-25.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

寺川 進 日本生理学会 評議員

寺川 進 日本バイオイメージング学会 理事

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. Neurotrauma Research (Japanese Neurotrauma Society), Editorial Board (山本清二), PubMed/Medline登録無，インパクトファクター無

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

寺川 進 2回・・・ J. Neurosci Res (USA), Neurochem Intl (UK)

9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	3件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	11件

(1) 国際共同研究

Dr. Eugene V Golanov, University of Mississippi Medical Center, Department of Neurosurgery (Jackson, MI, USA), "The imaging for the mechanism of the neuroprotection elicited by brain electrical stimulation" 実験の実施 (山本清二の派遣), 平成15年度科学研究費

Prof. Jun-Ping Liu, Department of Pathology, Monash University (Melbourne, Australia), "Telomere and telomerase in HeLa cells" 先方が作ったDNAプローブによる可視化解析の実施 (稲守宏治)

Dr. Ehud Y. Isacoff, Department of Cell and Molecular Biology, University of California at Berkeley (Berkeley, USA), "Analysis of voltage-dependent fluorescence change of the gating segment in Shaker K channel" 資料交換 平成15年度科学研究費補助金

(2) 国内共同研究

永松信哉, 今泉美佳 (杏林大学・医学部・生化学第2) 「インスリンGFPによる開口放出の解析」

(3) 学内共同研究

大澤 恵, 梶村昌良 (内科学第1) 「ヒスタミンH₂受容体・GFP融合蛋白を用いた可視的観察によるH₂受容体のリガンド刺激による調節機構の解明」

土井松幸, 佐藤重仁 (麻醉蘇生学) 「光テクノロジーを利用した血中微量物質の連続的定量法の開発」

中島芳樹, 佐藤重仁 (麻醉蘇生学) 「Intravital videomicroscopyによる小腸微小循環動態の検討」

小出昌代, 西澤 茂 (脳神経外科学) 「くも膜下出血後の脳血管攣縮の病態に果たすPKCの役割の光学的手法による検討」

永房鉄之, 長野 昭 (整形外科学) 「破骨細胞の骨吸収能の解析」

大倉一宏, 数井暉久 (外科学第1) 「脳梗塞モデルにおけるanterograde selective cerebral perfusionによる脳循環動態の検討」

山本淳考, 難波宏樹 (脳神経外科) 「新規光増感剤による脳腫瘍光線力学療法の検討」

林 秀晴, 中村玲子 (内科学第3) 「高忠実度イメージングによる遠隔診断」

小出幸夫, 青枝大貴 (微生物学) 「走査顕微鏡によるDNA解析」

花井洋行, 田中達郎 (光学医療診療部) 「内視鏡の高機能化」

難波宏樹, 徳山 勤 (脳神経外科学) 「脳手術ナビゲーションシステムの開発」

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	5件

1. 共焦点法を含む新型走査顕微鏡システム開発 (文部科学省知的クラスター創生事業 オプトロニクスクラスター構想) 浜松医大光量子センター, 浜松医大医学部, 静岡大学工学部, 横河電機 (株)
2. 高機能内視鏡と手術ナビゲーションシステム開発 (文部科学省知的クラスター創生事業 オプトロニクスクラスター構想) 浜松医大光量子センター, 浜松医大医学部, 静岡大学工学部, パルステック工業 (株)
3. 遠隔医療と高忠実度色再現イメージングシステム開発 (文部科学省知的クラスター創生事業 オプトロニクスクラスター構想) 浜松医大光量子センター, 浜松医大医学部, 静岡大学工学部, 浜松ホトニクス (株)
4. 細胞内蛋白と遺伝子分布の光イメージングによる解析 浜松医大光量子センター, 浜松ホトニクス (株)
5. 微弱電磁波の生体効果の研究 浜松医大光量子センター, (株) メディカル・アプライアンス

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 新型顕微鏡の開発

(寺川 進, 若園佳彦, 櫻井孝司, 山本清二)

高開口数のレンズを用いてスリット光走査顕微鏡を構築し, ガラス面からの距離が離れていても分解能の高い断層像を撮ることに成功し, $3\mu\text{m}$ のビーズや神経細胞の断層像を撮影した。この成果の一部は, Photonics WEST (SPIE), 2004. 1. 24-30, San Jose, California, USAで口頭発表した。

共焦点顕微鏡法を生体内で実現することを目指して, イメージングファイバーで伝送された像を共焦点顕微鏡を通して観察することを試み, 試作機を作製した。これにより, 世界で初めてラット脳内神経細胞 (大脳基底核) に発現した赤色蛍光蛋白の蛍光像をビデオで捉えることに成功した。

Digital Micro Mirror Device を共焦点ピンホールとして使用することによる新しい蛍光顕微鏡を試作した。今後, 時間・空間分解能を上げる必要があるものの, 実用化への可能性を検証できた。

2. 内視鏡の高機能化および手術ナビゲーションの開発

(寺川 進, 宮川厚夫, 山本清二, ¹花井洋行, ²土井松幸, ³難波宏樹, 徳山 勤, ⁴阿部圭一,

⁴B. Tsagaan, ⁴杉山岳弘, ⁵橋本 岳; ¹光学医療診療部, ²集中治療部, ³脳神経外科, ⁴静岡大学・情報学部, ⁵静岡大学・工学部)

内視鏡先端から平行なレーザー光を出すことにより観察視野にスケールを出すことができる高機能内視鏡を立案した。また、蛍光強度や吸光度を測定することにより血管内に留置するカテーテルから血中の微量物質を持続的に測定することができる方法を立案した。

脳手術におけるナビゲーションを目指して、3次元計測機能を持ったレーザー走査計とCCDカメラを手術用顕微鏡に一体化させ、術中のヒトの脳の表面形状を測定することができるシステムを作製した。術前のMRI像との対応、脳深部情報の取得など解決すべき問題も明らかになった。

3. 遠隔診断法の開発

(寺川 進, 中村玲子, ¹林 秀晴, ²下平美文, ²松井 隆, ²伊藤友孝; ¹内科学第3, ²静岡大学・工学部)

インターネットを介して遠隔地の患者の診察をし、適切な診断を下すことのできるシステムを構築した。遠隔操縦ロボットアームに聴診器を遠隔で使用して被験者の心音を電氣的に聴診することが可能になった。また、遠隔診断のために色情報を現実の色に忠実に伝送する画像伝送システムの構築を行った。

4. 興奮性神経細胞死のメカニズムのイメージングによる解析

(山本清二, 范 文英, 寺川 進, 櫻井孝司)

ラット培養海馬神経細胞を用い、グルタミン酸により神経細胞およびその核DNAはどのような損傷を受けるのかを検討した。その結果、グルタミン酸は容量依存的に、また一過性投与後の時間経過に依存して、カスパーゼ3を活性化した。またグルタミン酸20分投与後の遅発性細胞死の形態をAnexin-V-FITCとpropidium iodideにより検討するとアポトーシスであることが判った。さらにネクロシスの過程でも早期からカスパーゼ3が活性化されていることを見出した。アポトーシスを来した神経細胞を顕微鏡下に採取し1分子のイメージングにより解析すると、グルタミン酸連続投与による急性神経細胞死とは異なっていたが、核DNAの変化の差異を定量的に評価する方法を確立するまでには至らず、今後その方法を確立する課題が残された。

他にグルタミン酸による興奮性神経細胞死のメカニズムの一端として、ミトコンドリア毒による神経細胞死を検討した。この場合でもグルタミン酸による場合と同様にIP3システムをdeath signalとして、核内カルシウムイオン濃度が上昇し核DNAの断片化が起こることが明らかとなり、興奮性神経細胞死の過程で起こるミトコンドリア機能障害はIP3システムを介して核DNAに関与していることを示した。さらに、ミトコンドリア障害によるエネルギー不全の結果もたらされる細胞内アシドーシスに関連して、 Na^+/H^+ exchanger阻害剤の効果を検討し細胞内へのカルシウムイオンの過負荷を抑制することにより神経細胞死を抑制していることを見出した。

5. 脳ミトコンドリア障害のPET によるin vivo評価法とトレーサーの開発

(山本清二, ¹難波宏樹, ²塚田秀夫, ³間賀田泰寛; 浜松医大脳神経外科¹, 浜松ホトニクス中央研究所², 光量子医学研究センター³)

脳ミトコンドリア機能評価のためのPETトレーサーを作成し、その有効性を検討するために、¹⁴C-pyruvateを静注後PET scanを行うことによりin vivoでのミトコンドリア機能評価が可能であるか否かを検証した。カニクイザルを用い、全身麻酔下に経眼窩的手術により中大脳動脈にクリップをかけ3時間の一過性局所脳虚血をモデルを作成し脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝をPET scannerにて測定した。その結果以下を見出した。1) ¹⁴C-pyruvate は静注後約20分までは脳内に集積しにくく、約20分後から集積し始める。2) 20分から60分までの脳における¹⁴C-pyruvateの集積は、一過性局所脳虚血が負荷された領域（病巣）では正常脳に比べて低下している。3) 低下の領域と程度は、脳血流の低下より脳酸素代謝の低下に相関する傾向を示す。4) 脳グルコース利用率の分布と類似していたが正常脳の集積が低く、脳グルコース利用率が高くなる脳内の悪性腫瘍をより明瞭に描出する可能性がある。

6. フォトフリン染色細胞に対する光照射によって誘起される細胞死の解析

(吉田孝人, 櫻井孝司, 山本清二, ¹河野栄治, ¹平野達, 寺川 進; ¹光化学治療寄附研究部門)

共焦点蛍光顕微鏡下に癌の光線力学治療に使用される光増感剤であるフォトフリンによって染色したHeLa細胞を観察し、光照射によって蛍光染色されたミトコンドリアの破壊が起き、同時にフォトフリンの蛍光色が赤から緑に変化するのが認められた。ミトコンドリア膜の劣化に伴い高濃度のCa²⁺が放出されて、フォトフリンとCa²⁺が結合することにより蛍光色のシフトが起こることが考えられた。その機構の詳細は未解決であるが、実際の癌治療において、この蛍光色の変化をモニターすることにより、光線力学療法の効果を判定する指標として使用できる可能性は大きい。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

共焦点顕微鏡とイメージングファイバーを組み合わせることによって、実質臓器の深部を高分解能で観察する手法は、1997年に寺川らが特許出願し、2004年に特許が認められた技術を基にしている。実際にこのような顕微鏡が完成し、初めて、脳深部のGFP（緑色蛍光蛋白）発現神経細胞のイメージを捉えることができた（櫻井ほか）。この新技術は、これからの生体内の動的なイメージングに大変役立つと考えられ、内視鏡への発展性も高い。また、薄い光のシートを形成することによって、組織や細胞を切断するように照明する手法も開発し、これによって、神経細胞の末梢におけるエンドサイトーシスの反応をほぼリアルタイムに捉えることができた。さらに、デジタルマイクロミラーを照明装置として用いた新しい光学顕微鏡の開発も行い、これによって、安価で自由度の高い共焦点顕微鏡が構成できることを実験的に確認した。

消化管の内視鏡に関しても、これまで、診察対象としての粘膜上の構造体の大きさを測定することが容易ではなかったが、レーザー照明によってこれを計測できるようにする技術を開発した。また、脳外科手術などにおいて、腫瘍の位置などを推定するときの問題となる、ブレインシフトを測定するための手術顕微鏡に取り付けられる新しいレーザー3D計測装置を開発した。遠隔診断法についても新しい技術開発を行った。インターネットを介して立体イメージングモニターを見ながら、ロボットアームを操作することにより、高忠実色再現システムによって皮膚病の診断をしたり、エコー装置による内科診断をできるようにした。ロボットアームのフィードフォワード制御、コンピュータ支援精密制御技術を静岡大学工学部（松井隆教授、伊藤友孝助手）と共同開発した。

これらの新しい光学装置やイメージング装置は、本学COEメディカルフォトンクス研究の基礎をなす技術として、広い応用が考えられる。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

上記の新しい光イメージング技術は、我々特許や独自のアイデアに基づくものである。すでに、いくつかの国際会議でも口演発表しており、プロシーディング等への寄稿を招待されるなどの注目を受けている。いずれの技術も、これからの医学研究にその応用場所を広く求めることができ、大きな貢献するものと考えられる。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 寺川は、中日新聞（1月1日）に注目すべき静岡県人の一人として紹介された