

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19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	2人
大学院学生（うち他講座から）	2人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	3人
合 計	11人

2 教員の異動状況

- 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18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（0編）
そのインパクトファクターの合計	16.11
(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）	3編（2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（0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. Ibaraki K, Yamamoto S, Wang Y, Terakawa S. Morphological changes of hippocampal neurons in AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)-mediated excitotoxicity. *Neurotrauma Res*, 17:29-33, 2005
2. Itoh S, Kawahito S, Terakawa S: A CMOS one-chip wireless camera with digital image transmission function for capsule endoscopes. *IEEJ Trans. SM*, 126:318-324, 2006

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Suzuki T, Kazui T, Yamamoto S, Washiyama N, Ohkura K, Ohishi K, Bashar AH, Yamashita K, Terada H, Suzuki K, Akuzawa S, Fujie M. Effect of prophylactically administered edaravone during antegrade cerebral perfusion in a canine model of old cerebral infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:710-716, 2007
2. Yamamoto S, Yamada J, Ueno S, Kubota H, Furukawa T, Yamamoto S, Fukuda A. Insertion of $\alpha 7$ nicotinic receptors at neocortical layer V GABAergic synapses is induced by a benzodiazepine, midazolam. *Cereb Cortex*, 17:653-660, 2007
3. Yamamoto J, Yamamoto S, Hirano T, Li S, Koide M, Kohno E, Okada M, Inenaga C, Tokuyama T, Yokota N, Terakawa S, Namba H. Monitoring of singlet oxygen is useful for predicting the photodynamic effects in the treatment for experimental glioma. *Clinical Cancer Res*, 12 (23):7132-7139, 2006

インパクトファクターの小計 [16.11]

(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. Yamamoto S, Wang Y, Ibaraki K, Sakurai S, Terakawa S. Transient forebrain ischemia induces long lasting increase in intracellular calcium ion in CA1 but not in CA3 in rat hippocampus. Program No. 681.16. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, 2006. Online

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. Tsagaan B, Iwami K, Abe K, Nakatani H, Yamamoto S, Terakawa S. Newly developed navigation systemu for paranasal sinus surgery. *Int J CARS (Computer Assisted Radiology and Surgery)* 1: 502-503, 2006

(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. 櫻井孝司, 寺川 進 顕微鏡・イメージングツールの選び方, 使い方 ~ライブセルを「見る」・「録る」・「獲る」 *バイオテクノロジージャーナル* (羊土社) 6: 754-757. 2006

2. 寺川 進 生体イメージングの技術展望 生命現象の可視化を支える精密工学 精密工学会誌 (精密工学会) 72 (11): 1311-1314. 2006

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. Moriguchi C, Ohta A, Egami C, Kawata Y, Terakawa S, Tsuchimori M, Watanabe O: Imaging analysis of near-field recording technique for observation of biological specimens. Optical Review 13, 215-217, 2006

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

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. Namba H, Tokuyama T, Yokota N, Sakai N, Tanaka T, Yamamoto S, Terakawa S, Tsagaan B, Abe K: Image-Guided Surgery for Gliomas. In *Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology*. Eds. T. Kanno and Y. Kato. Springer-Verlag Tokyo, pp. 22-28 (2006)

4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数 (出願中含む)	20件

1. 手術支援装置, 方法及びプログラム (山本清二, 寺川 進, 阿部圭一, ツァガン・バイガルマ, 高井利久, 佐藤克広): 米国 (10/599,487)
2. 手術支援装置, 方法及びプログラム (山本清二, 寺川 進, 阿部圭一, ツァガン・バイガルマ, 高井利久, 佐藤克広): EU (05727540.6)
3. 手術支援装置, 方法及びプログラム (山本清二, 寺川 進, 阿部圭一, ツァガン・バイガルマ, 高井利久, 佐藤克広): 中国 (200580010338.4)
4. 手術支援装置, 方法及びプログラム (山本清二, 寺川 進, 阿部圭一, ツァガン・バイガルマ, 高井利久, 佐藤克広): 韓国 (10-2006-7022552)
5. 手術支援装置, 方法及びプログラム (山本清二, 寺川 進, 高井利久, 佐藤克広): PCT/JP2007/051603
6. 脳萎縮の判定方法及び判定装置 (阿部圭一, ツァガン・バイガルマ, 山本清二): PCT/JP2007/056839
7. 手術支援情報表示装置, 手術支援情報表示方法及び手術支援情報表示プログラム (山本清二, 寺川 進, 高矢昌紀): 特願2007-022077
8. 手術支援情報表示装置, 手術支援情報表示方法及び手術支援情報表示プログラム (ツァガン・バイガルマ, 山本清二, 寺川 進, 高矢昌紀): 特願2007-079866
9. 目盛り表示内視鏡 (撮像装置) (中谷広正, 阿部圭一, 寺川 進, 宮川厚夫): 特願2006-239472
10. 視覚表示による乗り物酔い防止措置および回復装置 (乗り物酔い防止回復装置) (寺川 進,

山本清二, 高矢昌紀 特願2007-077249

11. 乗り物酔い順応訓練用イメージ表示装置 (乗り物酔い訓練装置) (寺川 進, 山本清二, 高矢昌紀) 特願2007-065713
12. 体内留置式カプセルポンプ装置 [インスリン放出装置] (生体内薬剤放出装置及び生体内薬剤放出キット) (寺川 進, 宮川厚夫, 山本清二) 特願2007-065466
13. 体内留置式カプセルグルコース測定装置 (生体内成分分析装置) (寺川 進, 宮川厚夫, 山本清二) 特願2007-065504
14. 光検出装置 (蛍光測定装置) (櫻井孝司, 寺川 進, 最上秀夫) 特願2007-027136
15. 観察装置 (櫻井孝司, 寺川 進, 清田秦次郎, 大澤日佐雄) 特願2006-321989
16. バイオセンサ付イメージファイバ (バイオセンサ形イメージングファイバ装置) (櫻井孝司, 寺川 進, 須々木礼美, 最上秀夫, 蛭川英男) 特願2007-031783
17. 端面整形イメージングファイバ (イメージングファイバおよびイメージングファイバアセンブリ) (寺川 進, 櫻井孝司, 山本清二, 宮川厚夫, 三池神也) 特願2007-073069
18. 焦点調節窓付き対物レンズ (対物レンズユニット) (寺川 進, 櫻井孝司, 山本清二) 特願2007-065456
19. 光スキャナ装置 (共焦点光スキャナ検出装置, 光スキャナおよびそれに用いられるニポウディスク) (櫻井孝司, 寺川 進, 飯野俊雄, 山宮広之) 特願2007-073085
20. 細胞用イメージファイバシステム (細胞選別方法および細胞選別装置) (櫻井孝司, 寺川 進, 須々木礼美, 最上秀夫) 特願2007-073064

5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (1,540万円)
(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	1件 (265万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 (500万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 寺川 進 (代表者) 基盤研究 (B) エバネッセンス法/共焦点法の同時計測による開口放出の反応機序決定 680万円 (継続)
2. 山本清二 (代表者) 基盤研究 (B) Intravital Cell Imaging 法の開発と脳科学への応用—Single Cell の知見の in situ での検証 450万円 (継続)
3. 山本清二 (代表者) 特定領域研究 生体内蛍光イメージングによる虚血性神経細胞死に果たすグリアの役割の検討 290万円 (新規)
4. 茨木京子 (代表者) 基盤研究 (C) AMPA型グルタミン酸受容体依存症神経細胞死の機構の解析と遺伝子治療への試み 120万円 (継続)

(4) 財団助成金

1. 山本清二（代表者）財団法人・東海産業技術振興財団 パルス励起型超音波音速顕微鏡による脳腫瘍の術中診断法の開発 — 術中使用可能なプローブ型超音波顕微鏡の開発に向けて — 265万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

1. 櫻井孝司 ニコン 光学的手法による培養細胞の評価法の開発 500万円

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
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ニクス

7 学会活動

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

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. 7th COE (15th Medical Photonics Course Hamamatsu) symposium: Novel optronics for brain and cancer researches. 2006. 7. 31. Hamamatsu, Japan. 寺川 進（代表者）山本清二（運営委員）参加者約100名.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Yamamoto S, Wang Y, Ibaraki K, Sakurai S, Terakawa S. Transient forebrain ischemia induces long lasting increase in intracellular calcium ion in CA1 but not in CA3 in rat hippocampus. Neuroscience 2006, the Society's 36th Annual Meeting. 2006. 10.14-18, Atlanta, USA
2. Tsagaan B, Iwami K, Abe K, Nakatani H, Yamamoto S, Terakawa S. Newly developed navigation system for paranasal sinus surgery, CARS 2006, Computer Assisted Radiology and Surgery, 20th International Congress Meeting. 2006. 6. 28-7. 1, Osaka, Japan

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 平成18年度 ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI (研究成果の社会還元・普及事業)「見て、さわって、作って、顕微鏡を楽しもう！」学術振興会(公募による競争的資金により運営・代表者山本清二)全国の中学生20名 科研費研究成果の社会還元・普及事業 2006. 12. 23 浜松

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 山本清二：イメージングによる脳蘇生・神経細胞死の病態解析．日本蘇生学会第25回大会，2006. 12. 1-1 浜松
2. 山本清二，渡邊高弘，細川誠二，竹下 有，峯田周幸，バイガルマ・ツァーガン，阿部圭一，中谷広正，寺川 進．新しい副鼻腔手術用光学式ナビゲーションの開発．新しい副鼻腔手術用光学式ナビゲーションの開発(指定演題)第22回静岡県耳鼻咽喉科手術手技研究会．2007. 3. 10. 静岡

3) シンポジウム発表

1. 山本清二：光でからだを診て，治す!? 日本比較生理生化学学会第28回大会・一般公開シンポジウム．2006. 7. 29 浜松
2. 山本清二，王 勇，櫻井孝司，宮川厚夫，茨木京子，寺川 進：ラット一過性前脳虚血に伴う脳内カルシウム反応の海馬CA1領域とCA3領域の差異．文部科学省特定研究班「神経グリア回路網」平成18年度成果報告会．2007. 1. 11-12，東京
3. 山本清二，寺川 進：神経細胞死の信号をイメージングで解析する．21世紀COEプログラムジョイントシンポジウム「知の創造と知の集積－静岡からの発信」2007. 3. 15，静岡

4) 座長をした学会名

第29回日本神経科学大会．2006. 7. 19-21，京都(山本清二)

第1回日本分子イメージング学会総会 2006. 5. 23-24 京都(寺川 進)

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

寺川 進 日本バイオイメージング学会 理事

寺川 進 日本生理学会 評議員

山本清二 日本脳循環代謝学会 評議員

山本清二 Japanese Neurotrauma Society 運営委員

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)	2件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

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

2. Bioimages (Japanese Bioimaging Society), Editor in Chief (寺川 進) : PubMed/Medline 登録無, インパクトファクター無

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. 山本清二 : *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Brain'07) Program Committee, Abstract Reviewing Board

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	5件

(1) 国際共同研究

1. Dr. Eugene V Golanov, (Program Director, NINDS/NIH, USA) "The imaging analysis for the mechanism of the neuroprotection elicited by brain electrical stimulation" 実験の分担 (山本清二) 研究費：基盤研究 (B) (代表者：山本清二) Intravital Cell Imaging 法の開発と脳科学への応用—Single Cell の知見の in situ での検証

(2) 国内共同研究

1. パルス励起型超音波音速顕微鏡による脳腫瘍の術中診断法の開発 — 術中使用可能なプローブ型超音波顕微鏡の開発に向けて— [山本清二, 穂積尚直 (愛知工業大), 小林和人 (本多電子) 実験実施及び統括 (山本清二) 研究費：財団法人・東海産業技術振興財団 助成金

(3) 学内共同研究

1. 土井松幸, 佐藤重仁 (麻醉蘇生学) 山本清二, 宮川厚夫, 寺川 進「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」
2. 難波宏樹 (脳神経外科) 山本清二「新規光増感剤による脳腫瘍光線力学療法の検討」
3. 峯田周幸 (耳鼻咽喉科学) 山本清二「手術ナビゲーションシステム開発」
4. 森本祥隆, 細川智弘, 長野 昭 (整形外科) 櫻井孝司, 寺川 進「破骨細胞の骨吸収能の解析」
5. 外村和也, 梅村和夫 (薬理学) 山本清二「イメージングによる神経保護作用の解析」

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	7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, 横河電機(株)
2. 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)

ラスター構想) 浜松医大光量子センター, 浜松医大医学部, 静岡大学情報学部, パルステック工業(株)

3. 高機能内視鏡開発 (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, 静岡大学情報学部, フジノン(株), ジーマ(株)
4. 光学的手法による培養細胞の評価法の開発 浜松医大光量子センター, ニコン(株)
5. パルス励起型超音波音速顕微鏡による脳腫瘍の術中診断法の開発 — 術中使用可能なプローブ型超音波顕微鏡の開発に向けて — 本多電子
6. 血管内腫瘍細胞の研究 浜松医科大学光量子医学研究センター, 浜松医科大学医学部, 浜松ホトニクス(株)
7. アクチン分子の観察 浜松医科大学光量子医学研究センター, 豊田中央研究所

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 (櫻井孝司, 若園佳彦, 山本清二, 寺川 進)

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で伝送された像を共焦点顕微鏡により観察するための試作機の改造と高機能化を追求した。また, 軟性ファイバの開発に努め, 自家蛍光がこれまでで最も少ないファイババンドルができた。軟性ファイバの曲がりの程度は, 曲率半径では5 cm程度と, 世界最高水準である。軟性ファイバを用いて通常の生染色を施した細胞の観察をし, 十分にコントラストの高い像が得られた。先端レンズの改良により, 直径が0.8 mmで焦点距離が1 mmという, 収差の少ない対物レンズができた。これをファイババンドルと組み合わせて一体化した試作品ができた。

2. 手術ナビゲーションシステムの開発 [山本清二, 寺川 進, 峯田周幸 (耳鼻咽喉科), B.Tsagaan (静岡大学情報学部), 中谷広正 (静岡大学情報学部)]

格子投影式3次元計測スキャナで身体表面の3次元形状を計測し, 術前のCT画像にマーカー付手術器具の位置を表示させる「内視鏡手術ナビゲーションシステム」の試作機を製作し, 倫理委員会の承認を経て, 臨床例8例に使用しその有効性を確認した。

結果の一部は以下に発表した。

1. Tsagaan B, Iwami K, Abe K, Nakatani H, Yamamoto S, Terakawa S. Newly developed navigation system for paranasal sinus surgery. Int J CARS (Computer Assisted Radiology and Surgery) 1: 502-503, 2006

3. 高機能内視鏡の開発 [宮川厚夫, 寺川 進, 山本清二, 中谷広正 (静岡大学情報学部)]

動物 (ラット) の消化管における計測目盛の投光とその画像の撮影を行い, 表面撮影をしたビデオクリップを取得した。このデータは静大での実用的な目盛り表示ソフトの開発に用いた。また, 等間隔で配置された格子目盛りを表示したチャートを撮影しその記録画面の歪曲度を明らかにした。このデータも静大で画面の歪曲度を補正するソフトの開発に用いた。それにより, 広角レンズによる球面歪を補正するビデオ画像変換を行った。

4. 虚血性神経細胞死のイメージングによる機序の解明 (茨木京子, 王 勇, 山本清二, 寺川 進)

興奮性神経細胞死において微分干渉顕微鏡によって観察される核内顆粒の出現 (DNA断片化の反映) が, グルタミン酸受容体のひとつであるAMPA型受容体刺激によってもおこるかどうかを検討し, グルタミン酸によるそれとの異同およびどのようなシグナル伝達によるものかを調べた。脳内での神経細胞死の過程に関わる分子信号を解析するために, プローブとなる蛍光色素の脳実質へのインジェクションにより染色し, 脳表面は共焦点蛍光顕微鏡, および脳深部観察にはファイバ共焦点顕微鏡により観察することを試みた。それにより, 血流再開後の細胞死シグナルの著明な動きが明らかとなった。

結果の一部は以下に発表した。

1. Ibaraki K, Yamamoto S, Wang Y, Terakawa S. Morphological changes of hippocampal neurons in AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) -mediated excitotoxicity. *Neurotrauma Res*, 17:29-33, 2005
2. Yamamoto S, Wang Y, Ibaraki K, Sakurai S, Terakawa S. Transient forebrain ischemia induces long lasting increase in intracellular calcium ion in CA1 but not in CA3 in rat hippocampus. Program No. 681.16. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, 2006. Online

5. フコイダンのガン細胞に及ぼす効果 (呉 鴻, 櫻井孝司, 山本清二, 寺川 進)

前年度の研究から, 培養HeLa細胞を用いてフコイダンを添加してその効果を調べ, フコイダンによりガン細胞の接着能が障害されることが分かった。引き続き, in vivoイメージング法によるラット腸間膜の観察により, 生体内でのフコダインの効果を検討中である。

6. パルス励起型超音波音速顕微鏡による脳腫瘍の術中診断法の開発 — 術中使用可能なプローブ型超音波顕微鏡の開発に向けて — [山本清二, 穂積尚直 (愛知工業大), 小林和人 (本多電子)]

生体内ナノイメージングが可能な広帯域パルス超音波による超音波顕微鏡システムを用いて, ラット脳腫瘍モデル手術時の摘出標本を用い, 標本の処理法, 評価対象となる物性パラメータを検討し, 術中脳腫瘍迅速診断の方法を検討した。その結果, スライス作成, 迅速すり潰し標本による観察法などにより, 無染色で脳腫瘍の存在が判定できるようになったが, 客観的判定法をさらに検討中。

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 生体内細胞イメージングを可能にする装置・観察法の開発

イメージ伝送をする光ファイバにより, 生きた動物個体内の深部の顕微鏡画像を得る技術を開発し, 応用を試みた。個体内での生きた細胞の活動を解析する顕微鏡観察の分野を広げることに貢献した。これらに関連して7件の特許を出願した。

2. 医療用光学装置の開発

光技術の応用による医療機器の実用化・製品化を念頭においた研究として, 光学式手術ナビゲー

ションシステム開発，高機能内視鏡開発など，医療用光学装置の開発を試み。これらは浜松地区の産学連携研究成果である点も特筆される。この成果から10件の特許を出願した。

3. 超音波顕微鏡によるイメージング

生体内ナノイメージングが可能な広帯域パルス超音波による超音波顕微鏡システムを用いて，無染色で組織の形態を判定できるようになった。これは術中の迅速診断および術野に直接プローブ型顕微鏡をあてることによる術中診断に発展すると期待される。光学的イメージングにとらわれず広くイメージング法を発展させる意味でも重要な研究である。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

光学装置・光を利用した医療用イメージング装置の開発においては高い独創性を発揮し，試作機の製作を行うと共に，各種産学連携成果展示会に出展している。国際特許出願は4件出願している。知的クラスターの研究活動の中で開発を進めている光学イメージング装置は確実な製品化を目指すものであり，5年間の継続性を持った計画の中で研究を戦略的に進め，開発した光学観察装置は，顕微鏡や内視鏡，あるいは手術支援装置として実用化・製品化される見込みであり，その高い応用性は注目に値する。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 手術ナビゲーション装置：新聞報道7件[産経新聞(06. 11. 10)，静岡新聞(06. 11. 10)，中日新聞(06. 11. 10)，中部経済新聞(06. 11. 10)，フジサンケイビジネスアイ(06. 11. 10)，日刊工業新聞(06. 11. 10)，日経産業新聞(06. 11. 10)]
2. 手術ナビゲーション装置：インターネット・ウェブ3件[Yomiuri On-line(06. 11. 19)，Sankei Web(06, 11, 16)，Fuji Sankei Business i (06, 11, 16)]