

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

1. 機関の 代表者 (学長)	(大学名)	浜松医科大学	機関番号	13802
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	TERAO TOSHIHIKO 寺尾俊彦		

2. 大学の将来構想

COE 申請当初、浜松医科大学はメディカルフォトンクスに関して世界的研究拠点を形成し、有機的な連携システムを構築し、知的インフラを整備するという将来構想を持った。このために、静岡大学、豊橋技術科学大学、静岡県立大学との協調や浜松ホトニクス（株）との連携を図ることを目指した。メディカルフォトンクスを前面に押し出した形で大学院専攻科の再編、再構成を計画した。メディカルフォトンクス関連の研究職のポストを増やし、メディカルフォトンクスを特色とする、競争力のある世界最高の大学を目指すこととした。静岡県西部地域で形成を目指している「フォトンバレー」における「メディカルフォトンクス」の中核として世界をリードすることを目指した。現在においても、この構想の基本意志は変わっていない。光によってところとからだの深部に潜む危険を探り、その情報を基に、ヒトの健康福祉に貢献するとともに社会問題の解決につながる道を開くことを目指す。特に、こころの臨床的 PET 研究について、COE 事業の中で新知見が得られ、研究の目指すべき方向性が示されたので、この新分野を重視した開拓をして行く方針が生まれている。全体としては、COE で掲げたように、光でところとからだの危険を探り、現代社会の直面している大きな問題の解決に至る道を開くことで、社会に貢献しようとする構想は確固たるものである。

これを実現するための体制としては、運営の基本となる役員会議、決定の中心としての教育研究評議会、中期計画と学内のバランスを考える総合企画会議、研究活動を考える研究推進企画室会議等が機能している。企画室会議は副学長を中心とした10名程度の委員により構成され、中期計画策定、学内講座予算配分、研究と社会貢献全体を担当し、COEの直接的運営に当たってきた。研究推進企画室が戦略的研究（大学として推進すべき研究）の立案、計画策定をし、学長の下に総合企画会議で検討し実行している。この会議の意志の下、予算額を抑えた形とはなるが、COE事業の基本は維持継続される。特別教育研究経費やプロジェクト研究費、学長管理委任経理金などを適宜用意する。

・補助事業終了後、大学として、世界的な研究教育拠点における研究教育活動を維持していくための具体的な支援を考慮しているか。または、すでに着手しているか。

21世紀COE事業の活動は、3つのセンターを軸にして継続し、支援していく。光量子医学研究センターでは、すでに、COEの研究内容のひとつ「イメージング法開発と色素の開発」を引き継いで研究実施をしている。拠

点リーダの研究室を中心に、資金の重点配分をしており、拠点活動の維持を意図的に行っている。センターの寄附講座では、COE課題を中心のテーマとする特任教授の人選を進めている。分子イメージング先端研究センターは、担当する2つの教授ポストが正規教員ポストの振り替えであり、時限のない支援となる。COE課題のひとつ「からだのイメージング」を主に進め、腫瘍、動脈硬化、受容体などの研究を通して大学院教育と創薬的研究に資する。子どものこころの発達研究センターは、平成21年度に設置される「大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合大学院小児発達学研究所」に引き継がれる予定である。ここでは、COEの課題であった、「脳とこころのPETイメージング」を継続発展させる。大学としてそのための体制を整えているところである。

2006年のネイチャー（アジア・パシフィック版）によれば、世界に誇る日本の分子イメージング技法は、PET、質量顕微鏡、単分子イメージングの3つである。PET研究には本学の多数の研究者が従事しており、浜松ホトニクス社のPETを借りて多数の研究成果を挙げている。さらに、霊長類と小動物もPET研究が可能な、アジアで初の三重モードのPET装置を大学独自に分子イメージング先端研究センターに備えた。最近開発された最も分解能の高い質量顕微鏡は、世界で唯一、試験機が本学に設置されている。単分子イメージング用の顕微鏡には、世界的に、本学光量子医学研究センターで開発された超高開口数対物レンズが使用されている。このように、本学は、分子イメージングの世界的拠点であり、21世紀COEの補助事業によって、世界最先端の機能を備えた分子イメージングセンターを設置したことで、その地位を安定継続する体制に入っている。

今後、本学が分子イメージング研究において世界をリードしていくには、世界規模での交流が必要である。そこで、ノーベル医学生理学賞受賞者Sydney Brenner博士、ロンドン精神医学研究所 Robin Murray 博士に客員教授への就任を頂いた。また、海外の連携機関として、米国NIMH研究所、Washington 大学、Cambridge 大学、北京大学等との連携がとれており、活動を維持するための、人材や情報の交流を支援できる。

21世紀COEプログラムの成果に立って、本学は、特に、こころを分子で読み解く、という未踏の学問領域に挑むこととし、その準備を完了している。このような構想に沿った、世界拠点としての教育研究活動をすでに開始している。

・今後、研究教育活動を持続的に展開していく上での将来展望が示されているか

こころを分子でとらえることはこれまで不可能であ

ったが、分子イメージング手法の進展により、それが可能になりつつある。本学は、今後、こころの分子イメージングを通してこころを解明していく。こころの正常からの逸脱である精神疾患は大きな社会問題になっている。この課題は先進国に共通して存在する、文明社会の難問である。この難問の解決には、最先端テクノロジーを用いた医学研究が必須である。本学はこれまでも、浜松ホトニクス(株)、静岡大学工学部、豊橋技術科学大学等と連携協力して、新技術の開発と医学への応用に務め、21世紀COEプログラムにおいては、光技術による細胞内信号の捕捉、癌や精神疾患解明への光イメージングの応用などに取り組んできた。今後も新技術の開発を進め、それを医学へ応用していく。

光技術の医学応用は、開学以来、本学の揺るぎない基本方針である。今後、本学は21世紀COEプログラムにおいて進めてきた教育研究事業を発展させ、本学がその独自性を極めてきた光技術、とりわけ、分子イメージング学を中心に据えて、精神科や脳外科などの診療科、さらには、神経解剖学、分子遺伝学、実験心理学などの総合的な基礎科学的手法を交え、こころの分子機構を明らかにしていく。このような教育研究組織は世界に類がない。現代人の相当数がこころの悩みを抱えており、学校や職場でのうつ病や不適応は経済的にも大きな損失になっている。本学の取り組みは、その解決を目指そうとするものである。

3. 達成状況及び今後の展望

メディカルフォトンクス研究の具体的な成果として、独自開発した光ファイバ結合顕微鏡により、生きた動物の脳の深部の映像を細胞を区別できる分解能で捉えたこと、また、生きた動物体内の動脈硬化変性を体外から画像として捉えたこと、新規の自然色素を見出し、これを腫瘍の光治療に応用したこと、そして、その効果を著しく増強する方法を見出し、実際に臨床において患者に応用し回復させたことなどが、大きなものである。さらに、遺伝子の分子レベルの変異を網羅的に調べ、腫瘍との相関を明らかにしたこと (Nature Genetics発表)、腫瘍の悪性化に関係する膜タンパク

を見出したこと、細胞感染性病原体の感染能力の高さを実現している分子機構を明らかにしたこと、血管内皮の刺激で血小板の凝集する危険を明らかにしたこと、心筋ミトコンドリアの機能の維持の重要性を明らかにしたこと、腎不全における細胞の修復機構をあきらかにしたこと、脳動脈瘤内の血流を体外から可視化することに成功したこと、脳内への移植幹細胞が腫瘍を治療するのに使えることを発案し試験したこと、サイトメガロウィルスで脳内神経細胞に遺伝子を運び込めるのを示したこと、神経細胞内のイオン濃度が脳の重要機能の障害に大きく関わる可能性を明らかにしたこと (Nature誌にて紹介)、自閉症者の脳内の特定分子密度が低いのを明らかにしたこと、薬物依存の脳内機構を調べたこと、などが挙げられる。これらは、271件の論文として発表し、10件の受賞に至っており、十分な成果を達成したと考えている。

メディカルフォトンクスの教育研究拠点としては、大学院課程の見直しを行い、大学院教育の実質化を進めるとともに、COEの課題に沿った授業課程を新たに設けた。光先端医学専攻系を設け、光イメージング、光治療、光機能イメージングなどの部門割を設定した。先端基礎医学特論の科目では光の応用や、PETの原理と解析法に触れ、光医学実験講習では、実習を課した。さらに光情報生物学、分子イメージングセミナー、光量子医学セミナーなど、光医学に関連の科目を設けた。若手研究者の学外、海外派遣による研修も行った。

実験実技を主体とする5日間の講習会を全国の研究者を対象に毎年開催した(5回)。これには海外の研究者の参加もあった(30人)。さらに、国内の他機関の開催する講習会の支援もし、海外における支援もした。特に中国においては、異なる都市で計18回の講習会を開き、多くの研究者の育成を行った。

当初想定のお他組織との連携強化も進んだ。静岡大学や静岡県立大学とは共同シンポジウムの開催や研究者の交流が盛んとなった(本学より教授が1人兼任)。浜松ホトニクス(株)とは、包括的技術協定を結び、さらにPET(陽電子断層撮影法)研究に関する協定書がかわされ、PETの専門教育、研究指導を本学が担い、世界のPET研究センターとしての機能を充実していくことが確認された。このような方針に沿って、本学は、平成18年度に「子どものこころの発達研究センター」及び「分子イメージング先端研究センター」を設置した。これらは、COE研究の成果としての発見を基に、企画申請した補助金により可能となったものである。これらを、既設の光量子医学研究センターと合せて発展させ、本事業計画の活動を継続的に維持する資材として用いることは前述のとおりである。

今後の展望: 21世紀COEの中では、可視光の応用が中心的であったが、今後は、近赤外光や電子対消滅光などに拡大した分子イメージングの手法を加えることで、未踏の世界に分け入り、医学の難問解明に迫る。

21世紀COEの成果 (光で危険を探る)

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	浜松医科大学	学長名	寺尾 俊彦	拠点番号	F13	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	メディカルフォトンクス —こころとからだの危険を探る— (Medical Photonics)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:基礎医学> (顕微鏡技術)(腫瘍)(分子病態学)(分子疫学)(精神病理学)					
3. 専攻等名	光量子医学研究センター, 光先端医学専攻、高次機能医学専攻、病態医学専攻、予防・防御医学専攻 (平成16年4月1日名称変更: 医学系研究科生理系専攻, 医学系研究科形態系専攻, 医学系研究科生化学系専攻, 医学系研究科生態系専攻)					
4. 事業推進担当者	計 15名					
氏 名 <small>ふりがなくローマ字</small>	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 <small>(事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)</small>			
<small>(拠点リーダー)</small> TERAKAWA SUSUMU 寺川 進 SUGIMURA HARUHIKO 梶村 春彦 KITAGAWA MASATOSHI 北川 雅敏 HISHIDA AKIRA 菱田 明 KANAYAMA NAOHIRO 金山 尚裕 FUKUDA ATSUO 福田 敦夫 HAYASHI HIDEHARU 林 秀晴 UMEMURA KAZUO 梅村 和夫 TAKEI NORIYOSHI 武井 教使 SAKAHARA HARUMI 阪原 晴海 NAMBA HIROKI 難波 宏樹 NAKAHARA DAICHIRO 中原 大一郎 MAGATA YASUHIRO 間賀田 泰寛 TSUTSUI YOSHIHIRO 筒井 祥博 KOIDE YUKIO 小出 幸夫	光量子医学研究センター (光先端医学専攻) 教授 医学部 (病態医学専攻)・教授 医学部 (病態医学専攻)・教授 医学部 (病態医学専攻)・教授 医学部 (病態医学専攻)・教授 医学部 (病態医学専攻)・教授 医学部 (光先端医学専攻)・教授 医学部 (光先端医学専攻)・教授 医学部 (高次機能医学専攻)・教授 医学部 (光先端医学専攻)・教授 医学部 (高次機能医学専攻)・教授 医学部 (高次機能医学専攻)・教授 光量子医学研究センター (光先端医学専攻)・教授 医学部 (光先端医学専攻)・教授 医学部 (予防・防御医学専攻)・教授	バイオイメージング 医学博士 腫瘍病理学 癌の分子疫学 医学博士 分子生物学 腫瘍薬学博士 腎臓内科学 医学博士 周産期医学 医学博士 バイオイメージング 医学博士 循環器病学 医学博士 臨床薬理学 医学博士 精神医学 医学博士 放射線医学 医学博士 脳神経外科学 医学博士 行動神経科学 医学博士 核医学 薬学博士 神経病理学 医学博士 免疫学 医学博士	リーダー, 高精度イメージング法の開発と生体内細胞の損傷の検出 サブリーダー, 腫瘍組織中の遺伝子変異の検出, SNP解析 新規抗癌剤と腫瘍マーカーの開発と効能の可視化解析 癌のRNA診断と治療, 腎不全からの回復に関する蛋白の解析 腫瘍抑制因子による早期治療 子宮頸部癌の光線力学療法 脳神経細胞のCl ⁻ 濃度異常がもたらす病態の画像解析 心筋細胞内のCa ²⁺ ホメオスタシス機構の画像解析 光応用の薬剤探索的研究と光誘起血栓モデルによる脳虚血障害の解析 神経画像・神経心理学的な精神病理解析, 認知行動学的解析 イメージングによる体内動態解析, 放射線照射によるモデル動物作成 モデル動物における幹細胞生態のイメージング解析 モデル動物の行動解析と脳内報酬系の光検出によるトランスミッター解析 PET用ポジトロンプローブの合成開発 ウィルス障害動物モデル, 神経幹細胞モデルにおける神経細胞の光学的解析 腫瘍細胞と免疫細胞の拮抗作用の画像解析			
5. 交付経費(単位:千円) 千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	15	16	17	18	19	合 計
交付金額(千円)	111,000	96,500	137,000	128,460 (12,846)	125,000 (12,500)	597,960

6. 拠点形成の目的

本拠点は光によるイメージング技術を推進し、分子と生体の特異的計測を行い、医学的診断、治療、予防の研究、および、難病、がん、精神疾患などの基礎となる研究を推進しようとするものである。計画では、世界最高水準の光技術を持つ地域的基盤を背景に、光イメージング法を応用して分子生物学から脳科学までの領域で、臨床的研究と生体分子の光学測定による基礎医学研究を進める。それによって、こころとからだに迫る各種の危険が、癌や精神疾患を引き起こす問題を解決することを最終目的とする。光を使った研究法と医療法を探求し、こころとからだに迫る危険が、癌、糖尿病、精神疾患を引き起こす過程を探索する。光によるイメージングは、分析的に極微の動態情報を得て、同時に総合的な空間分布パターンをも得られる点が優れており、癌やこころという特別難解な問題に挑むのに最も強力な技術となっている。先進的な光イメージング技術を開発し、それを応用した顕微鏡で、細胞内外の危険分子を把握し、癌をはじめとする難病の体内での実態を探る。また、光技術と組み合わせるための新たな色素・標識用プローブなどを開発試験し、そのイメージングや診断、そして治療への応用を図る。蛍光や近赤外光により、脳の異常発育機構と精神疾患に係わる細胞生物学的異変を探索する。この領域の多くの人材と経験を有する本学を、研究者を育てる場とし、学内外の若手人材の育成を行う。研究と人材育成の両者を組み合わせることで、本学を世界的拠点に高め、医学の難問に迫り、それらの知見に基づいて、腫瘍やこころの病理の解明と治療法の開発を行い、光の医学応用技術を世界に発信することで、人類に対する歴史的な貢献としようとするものである。

以上を整理すると：

- 光イメージング装置の開発と応用
- 有用な色素と標識剤の開発と応用
- からだの危険（遺伝子、炎症、腫瘍、感染）の光による探索とその機構の解明
- こころの危険（脳の発達・神経細胞の異常の発生、精神疾患に関わる分子的問題点）の光による探索と解明
- メディカルフォトンクス推進のための人材育成
- これらによる研究と教育の世界水準としての拠点形成を目的とする。

7. 研究実施計画

顕微鏡や新しい光イメージング法の開発、観察用蛍光色素や腫瘍治療用色素の探索、腫瘍標本群の蛍光法による遺伝子解析、からだの（腫瘍を中心とした）リスクの分子レベルでの探索、脳神経細胞の発達と死の反応の光によるイメージング解析、精神疾患解明の基礎となる分子細胞学的仕組みの追求を行う。

このために、15名の事業推進担当者が下記の3つのグループを形成して、3つの課題について集中的連携的に取り組む。

- 課題1) 光イメージングの手法と色素の開発応用を行う
- 課題2) からだの危険を光で探る
- 課題3) こころの危険を光で探る

各課題の内容として各担当者が実際に行う研究の計画は下記のようなものである。

- 臓器内分子観察用の顕微鏡開発を進め、重要細胞の信号系の応答を観察し、細胞の活性化機構とそれに作用する危険因子を探る（寺川）。
- GFP化幹細胞の移植後の転機など、体内における動的な細胞活動の様子を臓器内で「その場の反応」として視覚的に捉え、「体内環境」の汚染や浄化の実態を明らかにする（難波）。
- 癌細胞の鑑別や治療に有用な、また、組織に対する再生効果を持つような光増感色素の開発と応用を進める（金山）。
- 蛍光顕微鏡像のスペクトル検出を構築し、それによって癌の光治療の分子機構を調べ、術中モニター法に生かす（寺川）。
- 蛍光標識を応用した細胞死イメージングの研究を進める（寺川）。
- 新規PET用標識化合物を応用した脳イメージングを進める（間賀田）。
- 重篤疾患に関わる分子レベルの危険因子の解析を、光イメージングの手法を用いて進める（菱田・北川）。
- 集積した癌組織標本の光学イメージングにより、遺伝子解析を進め、遺伝子-リスク相関関係を探る（梶村）。
- 癌発生の危険度が高い集団の組織標本を用いる共同研究のネットワークの構築を進める（梶村）。
- 同定した標本集団を画像的に探索しデータの蓄積をする。また、標準化を目指した測定方法を確立するためにLC-MSMS装置を用いた研究を開始し、そのための技術的研修を進める（梶村・寺川）。

- Hybridizationの有無を発色にて測定するSNP検査方法であるInvader Assayを用いて、胃粘膜生検組織でCYP2C19の遺伝子多型および*H. pylori*のClarithromycin耐性遺伝子を検出することにより、SNP検査に基づく*H. pylori*除菌治療戦略を研究する（菱田）。
- 血管内病態の光学的解析と血栓などの光治療法の開発をする（梅村・阪原）。
- 蛍光標識神経幹細胞の発育期脳への移植により、ウイルス性脳障害における神経再生の解析、脳腫瘍の治療法の開発、精神疾患の治療法の開発を進める（筒井・難波）。
- 分子生物学的手法と組み合わせたマルチパラメータのイメージング（Caイオン、Clイオン、酵素活性、細胞内信号系の画像解析）を展開し、危険因子となる細胞反応を分類し、系統化して整理する（福田・林）。
- 細胞内イオン濃度の解析から脳や心臓の虚血病態や発達異常の病態生理を解明する（林・福田）。
- 放射線照射で作った（動物の）脳傷害モデルにおいて精神疾患との対応を調べ、CIイメージングや神経細胞の運動などのイメージングをし、GABAの役割とその正常な作用を脅かす危険因子を解析する（武井・福田）。
- 遺伝子、受容体、免疫系の異常を精神疾患との関係において明らかにする（武井・中原）。
- 大学院生と若手研究者の研究に対するコンサルティング体制を整える。
- 大学院生と若手研究者の研究に対して資金的支援をする。

8. 教育実施計画

研究の推進と共に、それを担う大学院生を中心とした若手研究者のメディカルフォトリクスを目指した教育を進める。メディカルフォトリクスの領域は広いものであるが、本学のCOEプログラムの中で重視するものとしては、そのうちの、蛍光法を中心とする光学顕微鏡法、高いエネルギーの光の応用とみなせるPET法、身体の内部を視ようとする近赤外光技法、光でがんの治療をしようとする光線力学療法（PDT）などの原理、基礎的応用、そして先端的開発と応用法を習得することを目指す。特に、光学顕微鏡法の最近の発展は目覚ましく、内容が豊富となり、小さな対象である生きた細胞の動的かつ分子的な研究に、強力な研究手法を提供しているので、これについては、教育の対象を、本

学の若手研究者だけではなく、学外から海外にまで広げた活動を展開する。

そのため、下記のような計画を立て、実施する。

- COE事業推進室（敢えてCOE事業担当者以外の委員を含む研究推進企画室が兼ねる）での検討で、研究・教育の計画を企画し、実施を行う。
- 大学院の改組を計画し、履修課程などの分類を光先端医学研究を含む形に変え、メディカルフォトリクス部分をより強化した教育を推進する。
- 大学院生の国内・国外研修を進める。内外で実施される学会等主催の講習会、研修会、への派遣、また、協力が得られれば他大学研究室における新技術の習得のための派遣を行う。
- 若手研究者の研修に対する資金支援をする。
- 研究者能力増強のためのFD（Faculty Development）や大学院講義を行う。
- 研究結果の発表を含む国際シンポジウムを年2回ずつ開催する。
- 若手研究者を中心としたシンポジウムや発表会、形式にこだわらない自由な研究交流を目指す。
- メディカルフォトリクスに関する講習会を開催し、すべての研究者に対する基礎教育と実験実習の機会を提供し、外国人の講習参加も進める。
- 国内他組織によるメディカルフォトリクス講習会の支援を行う。
- 海外におけるメディカルフォトリクス講習会の支援を行う。
- 学部学生の早期からの研究への参加体験ができるように、基礎研究講座への配属を継続し、また、それ以外の研究参加への道も開く。
- シンポジウム講演や大学院講義の内容を収めたビデオ記録を、本学独自のサイトからネット上の大学講義として、世界に発信する事業を進める。
- 医工連携的な知財形成活動に取り組む。そのための若手と職員の研修を進める。
- 一般社会人のメディカルフォトリクスの理解を進めるための公開講座を開く。
- 拠点としてのレベルを高めるため、研究成果の発表・発信の事業（出版、ホームページ）を行う。
- ホームページ
<http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/coe/coe.html>

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

メディカルフォトニクス分野で、世界水準に達した研究成果が出たという点で、目的は十分達成された。研究成果の新規性と創造性、またその重要性は、当事者による客観的な評価として、きわめて、高い水準にあると考えている。いずれも重要な生体の機構に関するメディカルフォトニクスを用いた研究成果であり、新しい学問領域の創成につながっている。

新しいイメージング装置の開発については、当初想定したほどには進められなかった。COEの運営そのものが大きな重荷となった面もある。実際には、同時進行していたクラスター計画の方で、顕微鏡、内視鏡、手術ナビゲーションシステム、遠隔診断装置のような実用的開発を大きく進めた。クラスターはハードの開発であり、COEはその応用という線引きになった。

全体として目標の達成度を評価すれば、前述のとおりであるが、これに対する客観指標を提出することは難しい。COEがなければできなかったであろう多くの事業が活発に進められ、拠点としての実態形成をしたといえる。拠点形成に向けて全学的に取り組んだ活動として下記が挙げられる：

- 研究者の研究に関する相談を受け付ける研究推進相談員の制度を作った。
- 外部研究者の来校を容易にし、共同研究を推進するために、訪問共同研究員制度を作った。
- 浜松ホトニクス社と包括的技術交流協定を締結した。
- 静岡大学と学術交流協定を締結。浜松市医療公社と診療および研究に関する協定書が締結された。

以上のようなことから、本学の光を用いた医学研究の姿勢は、国内的に認知されており、さらに、国外においても、研究論文からだけでなく、COEの多くの事業による活動で、その認知度は格段に上がったものと思われる。多数の海外大学が本学との共同研究や学術交流を受け入れる姿勢を示している事実は、これを物語っている。

2)人材育成面での成果と拠点形成への寄与

下記のような事業を実施して、メディカルフォトニクスに関わる人材の育成に貢献し、事業の主催を通して本学の拠点としての地位確立に寄与した。

- 国際シンポジウムを12回行った。(うち静岡健康長寿フォーラムでは、延べ参加者数1750名)
- 大学院セミナーを23回行った。企業研究者セミナーを16回行った

- 学内発表会を24回行った。(平成16年6回、17年8回、18年5回、19年5回)
- COE若手研究報告会を9回行った。
- 県民フォーラムを1回行った。市民公開講座を2回行った。
- 公開大学院講座を10回開催した。
- メディカルフォトニクス講習会を5回(延べ25日間)開催。総参加者数593名。海外より65名(併設のシンポジウム講演者を含む)。
- 中国において光技術講習会を16回行った。(延べ参加者約1500名)
- 国内の他組織によるメディカルフォトニクス講習会の支援を8回行った。
- 同仁ニュース(株・同仁)での技術講座を4回行った。
- 分子イメージング先端研究センターにて、PETやCTを用いる研究を通して人材育成に寄与。大学院生向けの新たな履修コース・講義課目を開設しメディカルフォトニクスの人材育成に貢献。

上記のような事業の実施で人材育成を進め、下記のような成果があった。

- 外国人留学生を含む大学院生33名をRAとして雇用了。
- 山本純偉は日本学術振興会特別研究員(DC1)となり日本麻酔学会第51回学術集会ポスター賞を受賞。筑波大学講師となった。大学院生古川智範はRA雇用され科学研究費補助金、基盤研究Cを獲得した
- 櫻井孝司は、バイオイメージング学会奨励賞の受賞が決まった。
- 助教の小川美香子は動脈硬化のPET画像化の仕事で米国核医学会若手奨励賞、日本核医学会若手奨励賞を受賞した。米国NIH研究員に採用された。
- 金岡 繁、第1回日本消化管学会総会 会長賞受賞。第20回内科学会奨励賞受賞。
- 古田隆久、日本臨床薬理学振興財団 学術奨励賞受賞。また、GERD研究会 特別奨励賞受賞。
- 学術振興会特別研究員清水千草はMax-Planck研究所研究員に採用され、後、徳島文理大学助手に採用された。
- 助手 岡部明仁はドイツMainz大研究員に採用され、その後兵庫医大講師に採用された。
- 助手 井上浩一は米国Legacy Clinical Research Center 研究員に採用。助手 窪田寿彦はドイツMax-Planck研究所研究員に採用された。山田順子がフィンランドのHelsinki大学に留学採用された。豊田博紀がToronto大学に留学採用。Chen JihaunはMayo Clinic医科大学の研究員に採用された。
- 大学院生韓桂萍は博士号を取得し、ハルピン医科大学病理学教授に就任した。助教授 上野伸哉は弘前大学教授に採用され、准教授近藤一直が藤田保健衛生大学薬理学教授となった。田中助手は、国立がんセンター室長に昇進した。研究員の高矢

昌紀は高等専門学校教諭に就職した。

- 学生の基礎配属での COE 関連研究が進んだ。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本学で独自に開発したファイバー顕微鏡による生きた動物の脳内神経細胞の画像は、他では撮れないものであり、これからの動物個体内の顕微鏡的研究の道を拓いた点で、大きな貢献をした。この方法で、まったく、新しい研究領域が広がったことは歴史的な成果ともいえる。

- 脳内重要分子の新しい標識剤を開発したこと、腫瘍の治療のための浜松医大オリジナルの光増感剤を見出し、その臨床効果の増強法を見出したことなども、世界最高水準の研究成果である。
- 腫瘍細胞の遺伝子の分子疫学を進め、疾患との対応を確立したこと、神経細胞の興奮と抑制が細胞内の塩素イオン濃度で切り替えられることが、脳の発達や機能異常に大きな関係を持つのを見出したことなども世界最高水準の成果である (Nature Medicine, Nature Genetics に取り上げられた)。
- 細胞膜上の G タンパクの発現が腫瘍の悪性度に強い関係を持つこと、ヒトへの強い感染力を持つ細胞寄生性細菌 (結核菌など) が、細胞内 G タンパクに対する戦略的攻撃をすること、などもそれぞれの専門領域の国際誌に報告され、高く評価できる。
- さらに、移植組織における炎症性病変の詳細解析や、脳へ移植した幹細胞の動態解析、腎炎からの回復を司る細胞の動態解析、心筋細胞のミトコンドリアに関わる信号系の解析、ヒト動脈瘤内の血流状態を見る研究など、いずれも世界的に見て高い水準の研究である。
- これまで装置の制限から研究できなかった PET による自閉症者の脳内の分子イメージングを初めて成功させ、ドパミントランスポータの密度低下を見出した。この発見はこれからの精神科的な治療と診断に分子生物学に基づく手法を取り入れる道を加速し、医療福祉に繋がる。
- 「糞便 RNA による大腸癌診断法」が評価され分子診断学寄付講座が創設された (内科学第一)。
- EGFP あるいは DsRed を発現する変異 CMV ウイルスを作成するシステムを確立。ウイルス遺伝子発現の時空間的分子イメージングとして解析出来る基盤ができた (病理学第二)。
- 株式会社常光は、本学遺伝子診断技術をもとに製品化に成功。製造承認をとった (病理学第一)。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

- 臨床系の研究室 (整形外科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、集中治療部、光学診断治療部) と

の共同研究が深まった。(細胞イメージング)

- メディカルフォトンクス講習会の実施に対して、生理学第一、第二講座の参加を得て、学内運営体制を強固にした (細胞イメージング)。
- イメージングプローブ開発のため、PET 使用の研究室と化学合成グループとの連携ができた。
- 解剖学教室、第 2 生理学教室の連携が深まった (ゲノムバイオフィotonクス)。
- 光量子センター、生命科学講座、産婦人科講座での光増感物質の開発についての共同研究が実行され、トランスレーショナルリサーチが円滑に行われ、臨床研究が進展。
- 光量子医学研究センターと薬理学講座の連携で、神経細胞死のメカニズム解明や PET 等のイメージング技術を用いた脳機能解析についての研究が進んだ。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

- 最新の蛍光顕微鏡、培養顕微鏡、細胞選別装置、DNA チップ解析器を備え、先端的研究の推進を可能にしている。
- アジアで初となる小・中動物用 PET/SPECT/CT 装置を導入。PET 研究を大きく推進させた。
- 南京大学の Wang YP 教授、安徽省人民病院、北京大学、北京協和病院との共同研究を開始。病理標本デジタイザーによるネットワークの形成で、他との競争力を強化 (病理学第一)。
- 3次元磁気共鳴シネ位相コントラスト法を用いる血流動態解析について、Stanford 大学と共同研究を行っている (放射線科学)。物理光学研究所 (ドイツ)、第三軍医大学 (中国) との共同研究を開始 (細胞イメージング)。米国 LaJolla 研究所との共同研究を開始 (産婦人科学)。中国第三軍医大学臨床検査学教室等と共同研究計画が準備される (ゲノムバイオフィotonクス)。Emory 大学の E. Mocarski 教授との共同研究推進 (病理学第二)。
- 青枝大貴 (助手) を Washington 大学医学部の Mark Miller 博士の研究室に派遣。リステリア感染症に対する免疫応答を生体内で観察する共同研究を行った (微生物学)。Ruben 大学と連携、助手を研究派遣。t-PA knockout マウスの脳出血のメカニズムと t-PA の脳神経毒性を検討 (薬理学)。
- Cambridge 大学の John Suckling 博士、ロンドン精神医学研究所の Toulopoulou 講師、ロンドン精神医学研究所所長である Murray 教授ら、Utrecht 学の Kahn 教授グループと共同研究 (精神神経医学)。Mainz 大と共同研究 (生理学第一)。Mayo Clinic 医科大学と、アルコール依存機構に関する共同研究を開始した (心理学)。国立がんセンターとの胃

がんの感受性についての共同研究は、磐田市立病院との地域連携を含み、Nature Genetics に発表され、主要紙に報道済みである（病理第一）。コニカミノルタ、アールテック、生化学研究所と共同研究を推進（放射線科）。

- 韓国、中国、オーストラリアからの18名の大学院生をメディカルフォトンクスコースにCOE事業として招待し、1週間イメージングの教育を英語で行った。そのうち1名が国際シンポジウムで発表し若手奨励賞を受賞した。

6) 国内外に向けた情報発信

- COEプログラム事業推進担当者による研究報告冊子作成配布（4号）。若手研究者の研究報告冊子作成配布（4号）。事業活動の報告冊子作成配布（2号）。
- 静岡健康長寿フォーラムの発表内容をまとめた報告冊子を作成配布（1号）。開催した国際シンポジウムの抄録冊子を作成配布（13号）。メディカルフォトンクス講習会テキストを作成配布（5号）。
- 中国にて開催したメディカルフォトンクス講習会でテキストを配布（2種）。
- 同仁化学ニュース上にメディカルフォトンクスの基礎講座の記事を掲載（4号）。
- ホームページ上でのCOEの紹介・COE研究成果の公表・上記冊子体の公表。ビデオの世界発信（シンポジウム、大学院講義、実験データなど：多くが英語による）（163本）。
- ナノズーム・ネットワーク上にデジタル病理標本の資料をアップロード（300件以上）。

7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

補助金は前半の年度では事業推進費と設備備品に大きな割合（70%以上）で使用した。事業の立ち上げ、研究設備の整備という意味で、効果的な使用であった。事業費の内容は、研究消耗品の購入、図書経費、ビデオ配信システム（ソフト）の設置、講習会の実施、国際シンポジウムの実施であった。後半の年度では、人件費を増大させた。これは、人の力が研究の駆動力として最も大きな効果を持つという認識からであり、多くの事業分担者のニーズに合致して、意識的、効果的に使用されたものである。実際、多数の大学院生RAやポスドク研究員の採用ができ、研究人材の増加が基礎となって、世界的に高い水準の研究が遂行でき、Nature Genetics、EMBO J. などの雑誌で論文の発表ができた。拠点を形成するための戦略性を持った補助金の使用としては、顕微鏡装置の購入が主である。レーザー光源、共焦点走査装置、培養顕微鏡など、微細な細胞の生きた反応を捉えることが、殆どの研究室の共通の必要性であった。さらに、COEの予算により、いくつかの症例で臨床研究が行われた（産婦人科）ことは特筆に値する。

腫瘍の光治療のように未だ試験的な実施に限られるものについては、保険の適用ができない部分があり、実際の患者の回復が得られたことは、まことに効果的な経費の使用である。

②今後の展望

21世紀COEプログラム研究のまとめりは、2つの大きな流れとなって発展していくであろう。ひとつは、癌を中心としたからだの問題解決を目指す取り組みであり、これには、学内多数の研究者が多様な角度からそれぞれの課題を進めるであろう。COE研究により申請できた特許をもとに、製薬会社等と癌転移抑制薬剤の開発をするなど新しい期待が持てる。もうひとつは、こころの問題解決を目指す取り組みであり、これは組織としての形が出現しており、その研究体制はより強固なものとして確立していく。COE活動の中で中心的役割を担った、光量子医学研究センターと、COE活動の中で発足し育成されてきた、分子イメージング先端研究センター、および、子どものこころの発達研究センターは、3つが相互に補完し、より多数の共同研究を持ち、より強い連携を重ねながら、統合的な医学イメージング研究施設として束ねられ、全国共同利用研究施設の水準に発展させることを目指すものである。今や、本学が目指した光とイメージング技術は、医学の中で、基礎的にも臨床的にも実用性を高め、無くてはならない基本的手段を構成している。これを医学の全体を大きく担う技術として、最大の努力をして支え、本学の拠点としての活動を継続する意志を固めているところである。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

静岡西部のフォトンバレー構想への影響や、遠州クラスター形成への影響がある。ドイツのフォトニッククラスター（イエナ地区）との連携が進み、韓国・光州の「光のまち」計画とも連携の可能性がある。分子イメージング先端研究センターや、子どものこころの発達研究センターの設置もCOEの効果であった。静岡大学と産学連携フォーラムを共催し、豊橋技科大学（豊橋サイエンス・クリエート）とも交流を目指したフォーラムを共催した。浜松ホトニクス社とのPETを用いる共同研究が促進し、県西部浜松医療センター附属診療所、先端医療技術センターにおけるPET研究の推進が図られた。フジフィルムとの共同研究開始で、同社保有の化合物ライブラリーからの新しいイメージングプローブ・治療薬剤の開発が期待される。静岡県立大学薬学部や静岡大学工学部の化合物探索・開発を行っている研究室とも新たな連携を構築することができた（ゲノムバイオフィotonクス）。労災病院とのテレパソロジー業務を開始（病理第一）。臨床では、産婦人科でPDTを選択する患者さんが増加した。いずれも、COE事業の強い影響下に進めることができた。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	浜松医科大学	拠点番号	F13
拠点のプログラム名称	メディカルフォトンクス ーこころとからだの危険を探るー		
1. 研究活動実績			
①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】			
<p>・事業推進担当者(拠点リーダーを含む)が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等(著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの)</p> <p>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの</p> <p>※著者名(全員)、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年(西暦)の順に記入</p> <p>波下線() : 拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線() : 拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p>			
寺川 進			
1. Sakurai T, Yamamoto S, Miyakawa A, Wakazono Y, Yoshida T, Kohno E, Susuki R, Wang Y, Hirukawa H, Terakawa S: Fiber-coupled confocal microscope (FCM) for real time imaging of cellular signals in vivo. <i>Proc SPIE</i> , 6088: 608803-1- 608803-5, 2006			
2. Wang Y, Yamamoto S, Ibaraki K, Miyakawa A, Sakurai T, Terakawa S: Free radical production in rat ischemic brain measured by intravital fluorescence imaging. <i>Neurotrauma Res</i> , 17: 24-28, 2005			
3. Osawa S, Kajimura M, Yamamoto S, Ikuma M, Mochizuki C, Iwasaki H, Hishida A, Terakawa S: Alteration of intracellular histamine H2 receptor cycling precedes antagonist-induced up-regulation. <i>Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol</i> , 289: G880-G889, 2005			
岡賀田 泰寛			
1. Ueda M, Iida Y, Kitamura Y, Kawashima H, Ogawa M, Magata Y, Saji H: 5-Iodo-A-85380, a specific ligand for alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors, prevents glutamate neurotoxicity in rat cortical cultured neurons. <i>Brain Res</i> , accepted 2008			
2. Ogawa M, Iida Y, Nakagawa M, Kuge Y, Kawashima H, Tominaga A, Ueda M, Magata Y, Saji H: Change of central cholinergic receptors following lesions of nucleus basalis magnocellularis in rats: Search for an imaging index suitable for the early detection of Alzheimer's disease. <i>Nuc Med Biol</i> , 33(2): 249-254, 2006			
3. Ogawa M, Tatsumi R, Fujio M, Katayama J, Magata Y: Synthesis and evaluation of [(125)I]I-TSA as a brain nicotinic acetylcholine receptor alpha(7) subtype imaging agent. <i>Nuc Med Biol</i> , 33(3): 311-316, 2006			
4. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H, Saji H: [¹⁸ F]FDG accumulation in vulnerable atherosclerotic plaques: An immunohistochemical and PET imaging study. <i>J Nucl Med</i> , 45(7): 1245-1250, 2004			
金山尚裕			
1. Kawamura T, Kakogawa J, Takeuchi Y, Takani S, Kimura S, Nishiguchi T, Sugimura M, Sumimoto K, Kanayama N: Measurement of placental oxygenation by transabdominal near-infrared spectroscopy. <i>Am J Perinatol</i> , 24(3): 161-166, 2007			
2. Sadzuka Y, Iwasaki F, Sugiyama I, Horiuchi K, Kanayama N, Sonobe T: Study on liposomalization of zinc-coproporphyrin I as a novel drug in photodynamic therapy. <i>Int J Pharm</i> , 338(1-2): 306-9, 2007			
3. Tamura N, Ohno, K, Katayama T, Kanayama N, Sato K: The PDZ-LIN protein CLP36 is required for actin stress fiber formation and adhesion assembly in BeWo cells. <i>Biophys Biochem Res Com</i> , 364:589-94, 2007			
4. Kakogawa J, Sumimoto K, Ho E, Kanayama N: Transabdominal measurement of oxygenation of the placenta by near-infrared spectroscopy. <i>Semin Thromb Hemost</i> 31(3): 297-301, 2005			
林 秀晴			
1. Tominaga H, Katoh H, Odagiri K, Takeuchi Y, Kawashima H, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Different effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes. <i>Am J Physiol</i> , 295 (in press) 2008			
2. Nakano T, Watanabe H, Ozeki M, Asai M, Katoh H, Satoh H, Hayashi H: Endoplasmic reticulum Ca2+ depletion induces endothelial cell apoptosis independently of caspase-12. <i>Cardiovasc Res</i> , 69: 908-915, 2006			
3. Saotome M, Katoh H, Satoh H, Nagasaka S, Yoshihara S, Terada H, Hayashi H: Mitochondrial membrane potential modulates regulation of mitochondrial Ca2+ in rat ventricular myocytes. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> , 288: H1820-H1828, 2005			
4. Arimura T, Hayashi T, Terada H, Lee S-Y, Zhou Q, Takahashi M, Ueda K, Nouchi T, Hohda S, Shibutani M, Hirose M, Chen J, Park J-E, Yasunami M, Hayashi H, Kimura A: A <i>Cypher/ZASP</i> mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. <i>J. Biol. Chem.</i> 279: 6746-6752, 2004			
福村 春彦			
1. Liu X, Liu Z, Jang SW, Ma Z, Shinmura K, Kang S, Dong S, Chen J, Fukasawa, K, Ye K: Sumoylation of nucleophosmin/B23 regulates its subcellular localization, mediating cell proliferation and survival. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 104: 9679-9684, 2007			
2. Wang JD, Kataoka H, Suzuki M, Sato N, Nakamura R, Tao H, Nakamura T, Maruyama K, Isogaki J, Kanaoka S, Ihara M, Tanaka M, Kanamori M, Shinmura K, Sugimura H: Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer. <i>Oncogene</i> , 24: 5637-5647, 2005			
3. Shinmura K, Tao H, Goto M, Igarashi H, Taniguchi T, Maekawa M, Takezaki T, Sugimura H: Inactivating mutations of the human base excision repair gene NEIL1 in gastric cancer. <i>Carcinogenesis</i> , 25(12): 2311-2317, 2004			
4. Tanaka M, Ohashi R, Nakamura R, Shinmura K, Kamo T, Sakai R, Sugimura H: Tiam1 mediates neurite outgrowth induced by ephrin-B1 and EphA2. <i>EMBO J</i> , 23: 1075-1088, 2004			
北川 雅敏			
1. Inoue Y, Kitagawa M and Taya Y: Phosphorylation of pRB at Ser612 by Chk1/2 leads to a complex between pRB and E2F-1 after DNA damage. <i>EMBO J</i> , 26: 2083-2093, 2007			
2. Uchida C, Miwa S, Kitagawa K, Hattori T, Isobe T, Otani S, Oda T, Sugimura H, Kamijo T, Ookawa K, Yasuda H and Kitagawa M: Enhanced Mdm2 activity inhibits pRB function via ubiquitin-dependent degradation. <i>EMBO J</i> , 24: 160-169, 2005			
3. Naito M, Katayama R, Ishioka T, Suga A, Takubo K, Nanjyo M, Hashimoto C, Taira M, Takada S, Shibutani M, Hirose M, Matsuzawa S-i, Reed JC and Tsuruo T: Cellular FLIP inhibits beta-catenin ubiquitylation and enhances Wnt signaling. <i>Mol Cell Biol</i> , 24: 8418-8427, 2004			
4. Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Oda T, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Suzuki S, Kitagawa M and Hishida A: Down-regulation of Smad7 expression by ubiquitin-dependent degradation contributes to renal fibrosis in mice obstructive nephropathy. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 101 (23): 8687-8692, 2004			
栗田 明			
1. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Xiao F, Kajimura M, Sugimura H and Hishida A: Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> , 22:51-59, 2007			
2. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Sugimura H and Hishida A: Role of angiotensinogen gene polymorphism on Helicobacter pylori infection-related gastric cancer risk in Japanese. <i>Carcinogenesis</i> , 28:2036-2040, 2007			
3. Zhou H, Fujigaki Y, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Tsuji T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A. Inhibition of p21 modifies the response of cortical proximal tubules to cisplatin in rats. <i>Am J Physiol Renal Physiol</i> , 291:F225-35, 2006			

4. Kanaoka S, Yoshida K, Miura N, Sugimura H, Kajimura M: Potential usefulness of detecting cyclooxygenase 2 messenger RNA in feces for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 127(2): 422-427, 2004
- 阪原晴海
1. Isoda H, Inagawa S, Ito T, Takeda H, Takehara Y, Nozaki A, Sakahara H: Contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with an elliptical centric view for the evaluation of intracranial aneurysms. *Eur Radiol*, 17(5): 1221-1225, 2007
 2. Isoda H, Hirano M, Takeda H, Kosugi T, Alley MT, Markl M, Pelc NJ, Sakahara H: Visualization of hemodynamics in a silicon aneurysm model using time-resolved, 3D, phase-contrast MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(5): 1119-1122, 2006
 3. Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, Harada N, Fukumoto D, Kakiuchi T, Hirano T, Kohno E, Tsukada H: Evaluation of 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med*, 45(10): 1754-1758, 2004
 4. Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, Kanno T, Nakamura F, Futatsubashi M, Nakamura S: 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 39(10): 961-968, 2004
- 小出幸夫
1. Hashimoto D, Nagata T, Uchijima M, Seto S, Suda T, Chida T, Miyoshi H, Nakamura H, Koide Y: Intratracheal administration of third-generation lentivirus vector encoding MPT51 from Mycobacterium tuberculosis induces specific CD8+ T-cell responses in the lung. *Vaccine* (in press)
 2. Nagata T, Aoshi T, Uchijima M, Koide Y. In vivo hierarchy of individual T-cell epitope-specific helper T-cell subset against an intracellular bacterium. *Vaccine* (in press).
 3. Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Chemokine receptor-mediated delivery of mycobacterial MPT51 protein efficiently induces antigen-specific T-cell responses. *Vaccine* (in press)
 4. Cervantes J, Nagata T, Uchijima M, Shibata K and Koide Y. Intracytosolic Listeria monocytogenes induces cell death through caspase-1 activation in murine macrophages. *Cell Microbiol*, 10(1): 41-52, 2007
- 難波宏樹
1. Li S, Gao Y, Tokuyama T, Yamamoto J, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Kitagawa M, Namba H: Genetically engineered neural stem cells migrate and suppress glioma cell growth at distant intracranial sites. *Cancer Lett*, 251: 220-227, 2007
 2. 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. *Clin Cancer Res*, 12: 7132-7139, 2006
 3. Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H: Potent bystander effect in suicide gene therapy using neural stem cells transduced with herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Oncology*, 69: 503-508, 2005
 4. Yamamoto J, Hirano T, Li S, Koide M, Kohno E, Inenaga C, Tokuyama T, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Selective accumulation and strong photodynamic effects of a new photodynamic sensitizer, ATX-S10-Na(II), in experimental malignant glioma. *Int J Oncology*, 27: 1207-1213, 2005
- 梅村和夫
1. Umemura K, Tsukada H, Kakiuchi T, Yamada N, Matsuura N. Positron Emission Tomographic Study of the Neuroprotective Effect of TRA-418, an Anti-Platelet Agent, in a Monkey Model of Stroke. *J Nucl Med*, 46: 1931-6, 2005
 2. Matsumoto Y, Yamamoto S, Suzuki Y, Tsuboi T, Terakawa S, Ohashi N, Umemura K. A Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor, SM-20220, is protective against excitotoxicity in cultured cortical neurons. *Stroke*, 35, 185-90, 2004
 3. Zhao BQ, Ikeda Y, Ihara H, Urano T, Fan WY, Mikawa S, Suzuki Y, Kondo K, Sato K, Nagai N, Umemura K. Essential role of endogenous tissue plasminogen activator via matrix metalloproteinase 9 induction and expression on heparin-produced cerebral hemorrhage after cerebral ischemia in mice. *Blood*, 103: 2610-2616, 2004
 4. Miyamoto M, Yamada N, Ikezawa S, Ohno M, Otake A, Umemura K, Matsushita T. Effects of TRA-418, a novel TP-receptor antagonist, and IP-receptor agonist, on human platelet activation and aggregation. *Br J Pharmacol*, 140: 889-894, 2003
- 岡井祥博
1. Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, Han GP, Li L, Kaneta M. Review article: Roles of neural stem progenitor cells in cytomegalovirus infection of the brain in mouse models. *Pathol Int*, 2008 (in press)
 2. Kawasaki H, Mocarski ES, Kosugi I, Tsutsui Y. Cyclosporin A inhibits mouse cytomegalovirus infection via a cyclophilin-dependent pathway specifically in neural stem/progenitor cells. *J Virol* 81: 9013-9023, 2007
 3. Arai Y, Ishiwata M, Baba S, Kawasaki H, Kosugi I, Li R-Y, Tsuchida T, Miura K, Tsutsui Y. Neuron-specific Activation of Murine Cytomegalovirus Early Gene e1 Promoter in Transgenic mice. *Am J Pathol*, 163: 643-652, 2003
- 武井教使
1. Nakamura K, Chen C, Sekine Y, Iwata Y, Pillai A, Loh E, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Ball D, Yoshikawa T, Lin S, Mori N: Association analysis of SOD2 variants with methamphetamine psychosis in Japanese and Taiwanese populations. *Hum Genet*, 20(2): 243-52, 2006
 2. Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N: Reduced brain serotonin transporters associated with elevated aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatr*. 63(1): 90-100, 2006
 3. Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Takeda H, Nishimura K, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Sakahara H, Mori N: Metabolite Alterations in Basal Ganglia Associated with Psychiatric Symptoms of Abstinent Toluene Users: A Proton MRS Study. *Neuropsychopharmacol*, 29(5): 1019-1026, 2004 (correspondence author)
 4. Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukasawa M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Itokawa M, Meerabux JM, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu Y, Hattori E, Mori N, Yoshikawa T: Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B. *Hum Mol Genet*, 13(5): 551-561, 2004
- 福田敦夫
1. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, Uruno K, Kumada S, Nishiyama K, Nishimura A, Okada I, Yoshimura Y, Hirai S-i, Kumada T, Hayasaka K, Fukuda A, Ogata K and Matsumoto N: De novo mutations in the gene encoding EIEE1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, in press
 2. Heck, N., Kilb, W., Reiprich, P., Kubota, H., Furukawa, T., Fukuda, A. and Luhmann, H.J. GABA-A receptors regulate neocortical neuronal migration in vitro and in vivo. *Cereb. Cortex* 17:138-148, 2007.
 3. Fukuda A: Diuretic soothes seizures in newborns. *Nat Med*. 11: 1153-1154, 2005
 4. Ikeda K, Onimaru H, Yamada J, Inoue K, Ueno S, Onaka T, Toyoda H, Arata A, Ishikawa T, Taketo M, Fukuda A and Kawakami K: Malfunction of respiratory related neuronal activity in Na⁺, K⁺-ATPase α2 subunit-deficient mice is due to abnormal Cl⁻ homeostasis in brainstem neurons. *J Neurosci*, 24: 10693-10701, 2004
- 中原大一郎
1. Matsuzaki H, Minabe Y, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Suda S, Takei N, Nakahara D, Hashimoto K, Naim AC, Mori N, Sato K: Disruption of reelin signaling attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion. *Eur J Neurosci*, 25: 3376-3384, 2007
 2. Chen J, Nakamura M, Kawamura T, Takahashi T, Nakahara D. Roles of pedunculo-pontine tegmental cholinergic receptors in brain stimulation reward in the rat. *Psychopharmacology*, 184: 514-522, 2006
 3. Kawamura T, Chen J, Takahashi T, Ichitani Y, Nakahara D. Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain. *Neuroreport*, 17: 1515-1518, 2006 Nakahara D, Nakamura M, Iigo M, Okamura H. Bimodal circadian secretion of melatonin from the pineal gland in a living CBA mouse. *Proc Nat Acad Sci USA*, 100: 9584-9589, 2003
- ホームページ <http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photoni/coe/coe.html> に研究報告を掲載。

②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

2008. 3. 6. 浜松医科大学講義実習棟2階会議室, 「英国バイオフィotonクス・クラスター来訪COEセミナー」, 16名(9名), Wilson Sibbet (University of Saint Andrews, UK), Panaiotis Kyriacou (City University, UK), Geoff Archenhold (Line Applied Diagnostics Co., UK)

2008. 2. 9. アクトシティ浜松コンgresセンター, 「第11回メディカルフォtonクスシンポジウム Viruses Shed Light on Neuroscience」, 113名(15名), Pavel Osten (Northwestern University, USA), David C. Johnson (Oregon Health and Sciences University, USA), Akira Nomoto (The University of Tokyo)

2008. 1. 23. 浜松医科大学講義実習棟2階会議室, 「第10回メディカルフォtonクスシンポジウム Pain, Psychiatric Disorders and Brain Functional Imaging」, 30名(2名), Eric H Chudler (University of Washington, USA), Jin Woo Chang (Yonsei University College of Medicine, Korea), Youichi Saitoh (Osaka University Graduate School of Medicine)

2007. 10. 19-20. 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ, 「第9回メディカルフォtonクスシンポジウム 光を当てて、こころとからだの危険をさぐる」, 延べ1728名(22名), John V. Frangioni (Beth Israel Deaconess Medical Center, Israel & Harvard Medical School, USA), Philip McGuire (GKT School of Medicine, UK), Xiaofu Gao (University of Washington, USA)

2007. 1. 30. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「第8回メディカルフォtonクスシンポジウム Global Networking of Pathological Diagnosis」, 102名(15名), Martin Oberholzer (University Hospital Basel, Switzerland), Noah Clinch (Hayseed Consultants, British Columbia, Canada), Zhaohui Lu (Peking Union Medical College Hospital, China)

2006. 7. 31. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「第7回メディカルフォtonクスシンポジウム Novel optonics for brain and cancer researches」, 158名(20名), Jung-Joon Min (Chonnam National University Medical School, Korea), Yahezkel Ben-Ari (Institut de Neurobiologie de la Miterrane, France), 齊藤尚亮(神戸大学)

2006. 3. 14. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「ポストゲノムにおけるバイオイメージングの新しい展開: Proteomics・metabolomics から質量顕微鏡・質量カメラへ」, 32名(2名), 松本博行(米国オクラホマ大学), 中西豊文(大阪医科大学), 唐澤薫(アプライドバイオシステムジャパンKK)

2006. 3. 1. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「第6回メディカルフォtonクスシンポジウム Take a Look into Brains in Function and Dysfunction」, 92名(2名), Volkmar Lessmann (University of Mainz, Germany), Thomas Knopfel (RIKEN Brain Science Institute), Joseph J. LoTurco (University of Connecticut, USA)

2005. 8. 9. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「第5回メディカルフォtonクスシンポジウム New light for searching cellular function and disorder」, 151名(10名), Alexei V. Tepikin (The University of Liverpool, UK), Sunhoe Chang (Gwangju Institute of Science & Technology, Korea), George J. Augustine (Duke University Medical Center, USA)

2005. 1. 25. 浜松医科大学講義実習棟特別講義室, 「第4回メディカルフォtonクスシンポジウム Searching for the Risks in Body and Mind」, 100名(10名), Yun-Chul Hong (Seoul National University, Korea), Robin G Morris (Institute of Psychiatry, London, UK), Astrid Nehling (INSERM, France)

2004. 7. 26. アクトシティ浜松コンgresセンター, 「第3回メディカルフォtonクスシンポジウム 疾患の原因究明と治療に向けた光バイオイメージング」, 123名(5名), Mary Dickinson (California Institute of Technology, USA), James D. Lechleiter (University of Texas Health Science Center, USA), 小林英司(自治医科大学分子病態治療研究センター)

2004. 2. 23-24. アクトシティ浜松コンgresセンター, 「第2回メディカルフォtonクスシンポジウム」, 延べ143名(29名), Mark J. Miller (UCI, USA), Mick Brammer (University College London, UK), Laurence Cohen (Yale University, USA)

2003. 8. 10. アクトシティ浜松コンgresセンター, 「第1回メディカルフォtonクスシンポジウム 新しい色素の発見と応用ーミドリムシからがん治療まで」, 90名(2名), Joe Treadway (Quantum Dot Corporation, Hayward), 宮脇敦史(理化学研究所), 望月直樹(国立循環器病センター研究所)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

大学院科目：光技術実験講習 対象：本学大学院生 8月の2日間と9月の3日間 選択制
 内容：光マイクロイメージングに関する講義と細胞を使ったその応用実習
 光先端医学系課程 対象：本学大学院生

若手研究者研修：

対象：本学大学院博士課程学生、特任研究員（ポスドク）、助教（助手）
 （公募または推薦；研究推進企画室（COE事業担当者7名＋それ以外の教授3名）で選考、あるいは承認。
 実施時期：平成15年～19年 適宜
 内容：他所で行われる専門性の高い技術講習会等への参加 国内外の他大学等の研究室に短期留学

COE企業セミナー： 実施時期：2006～2007年 18回

対象：本学大学院博士課程学生、研究者
 内容：企業研究者（浜松ホトニクス・ニコン）による先端的光技術の原理と応用の解説

メディカルフォトリクス・コース：（顕微鏡技術）講習会

対象：国内外の医学・薬学・生物学等の研究者や顕微鏡関連の研究者と機器開発者
 全国の大学院生・研究者（助教、准教授、教授を含む）製薬食品化粧品企業の研究者（公募；先着順）
 内容：光学顕微鏡の基礎と光イメージング技術を用いた最新の細胞機能解析法を講習と実習によって学ぶ
 「浜松医科大学第5回COEメディカルフォトリクス・コース（通算第16回）」2007. 7. 30-8. 3.
 「浜松医科大学第4回COEメディカルフォトリクス・コース（通算第15回）」2006. 7. 31-8. 4.
 「浜松医科大学第3回COEメディカルフォトリクス・コース（通算第14回）」2005. 8. 8-12.
 「浜松医科大学第2回COEメディカルフォトリクス・コース（通算第13回）」2004. 7. 21-25.
 「浜松医科大学第1回COEメディカルフォトリクス・コース（通算第12回）」2003. 8. 5-9.

中国蛍光顕微鏡講習会： 10都市16大学において講習会を開催 2005-2007年

対象：中国の医学・薬学・生物学等の研究者や大学院学生（公募；希望者全員）
 内容：蛍光顕微鏡の使用法の基礎と光イメージング技術を用いた最新の細胞機能解析法の講習と最新機器による観察の教示

北京蛍光顕微鏡講習会： 2007. 5. 11-14 中国科学院・生物物理研究所と共催 講師4名派遣

対象：中国の医学・薬学・生物学等の研究者や大学院学生（公募；希望者全員）
 内容：蛍光顕微鏡の使用法の基礎と光イメージング技術を用いた最新の細胞機能解析法の講習と先端的研究機器による細胞実験の実習

国内外講習会支援：

ドイツ ドイツ癌研究所における蛍光顕微鏡講習会の講師およびインストラクター
 対象：全ヨーロッパの大学院生、ポスドク、研究者 2003, 2004, 2005, 2006, 2007年 9月末の1週間
 アメリカ テキサス大学医学部における蛍光顕微鏡講習会の講師およびインストラクター
 対象：全アメリカの大学院生、ポスドク、研究者 2006. 6. 5-7
 日本 産業技術総合研究所の光学顕微鏡技術に関する講習会を共催 講師・インストラクター派遣
 対象：国内大学院生、ポスドク、研究者 2005, 2006, 2007の10月の6日間
 大阪大学COE 生細胞イメージング講習会 講師として支援
 対象：国内大学院生 2003-2007年 8月または10月の1日

社会人教育： COE記念公開講座 光をつかってがんとこころの病に挑む 2004. 2. 22. 一般市民
 生きるとはどういうことか 2004. 9-2005. 3 (10回). 大学院生、公開
 ゲノムってなに、がんはどう見えるの 2005. 4. 23. 一般市民
 県民フォーラム こころとからだの健康長寿 2007. 10. 20 一般市民

ホームページ <http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/coe/coe.html> より情報を発信。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は概ね達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、浜松ホトニクス社、静岡大学と技術、学術交流協定を締結して技術開発、医学診断、治療及び予防の研究を推進する体制を構築し、メディカルフォトリクス分野において世界水準の研究成果が得られたことは評価できる。新しいイメージング装置の開発については、当初予定した進展は見られなかったが、顕微鏡、内視鏡、遠隔診断装置など実用的なハードの開発は順調に進められ、応用面での成果も一定程度達成したと判断されることから、全体としては、目的は概ね達成されたと評価できる。

人材育成面についてはCOE若手研究報告会、企業研究者セミナー、メディカルフォトリクス講習会などを開催し、有能な若手研究者を育成し、概ね当初の目的は達成されたと評価できる。

研究活動面については、独自に開発したファイバー顕微鏡による動物の生体内画像観察法を開発し、生きた動物の脳内神経細胞の画像化、体内の動脈硬化変性や動脈瘤内の血流状態を体外から画像化するなど具体的な成果も見受けられ、新しい研究手段としての道を拓いたことは評価できる。

補助事業終了時の持続的展開については、本事業推進の核となった光量子医学研究センター、分子イメージング先端研究センター及び子どものこころの発達研究センターを中心に学内外との密接な連携を維持し、メディカルフォトリクスの拠点としての活動が継続され一層の発展が期待できる。