

微量放射性薬剤を用いたナノバイオイメージング研究と健康科学への応用

田代 学

サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
サイクロトロン核医学研究部
准教授
E-mail: mtashiro@mail.tains.tohoku.ac.jp



1. はじめに

ナノバイオイメージングは、ナノテクノロジーの技術に支えられた画像化技術であり、ナノメダイスンおよびナノテクノロジー技術自体のさらなる進歩を可能にするような研究活動の総体と考えられる。その方法論には多様なものがあるが、我々のチームは、「核医学的方法論」を用いたナノバイオイメージングを担当している。

核医学的方法論とは、放射性薬剤を投与して生体内深部の反応を体外から計測する手法のことである。その成立は 20 世紀初期まで遡ることができ、ジョージ・フォン・ヘヴェシー博士によって「トレーサー法」として初めて世界に紹介された。ここでのトレーサーという用語は「追跡子」、「探索子」という意味で用いられており、体外から投与されたごく微量の放射性標識化合物が、体内深部から体外に置かれた計測器にむけて信号を送ってくることを示している。ヘヴェシー博士はこのトレーサー法を開発した業績で 1943 年にノーベル化学賞を受賞している。

その後も、この方法論は進歩を続け、ヒトを対象とした検査としても応用されるようになり、「核医学」と呼ばれるようになった。核医学における初期の方法論はシンチグラフィと呼ばれるシステムであり、被写体からの放射線を平面に投影するものであったが、20 世紀後半になり、コンピューター断層撮影法の技術と融合して、「単一光子放出断層法 (SPECT)」、「ポジトロン放出断層法 (PET)」が生まれた。両者は現在、核医学の代表的な撮影システムとして確立されている。

核医学的手法においては、トレーサー合成技術も非常に重要である。放射性薬剤を高い比放射能で標識することにより、1 ナノモル以下の非常に少ない物質量の放射性薬剤を体内に投与するだけで、やはりナノ～ピコモル単位の量しか体内に存

在しないような微量物質の動態が観察できる。そのため、まさにナノバイオイメージングに最適なツールといえる。

我々は、放射線技術の医学利用と健康科学への応用を目指しつつ、画像解析と医工学研究開発を中心として、「神経伝達機能ナノバイオイメージングにおけるモデル化および簡易定量法の確立」、「ナノバイオイメージング技術の予防医学・健康生成科学への応用」、「がん診断に関するソフトウェア・ハードウェアの開発研究」を 3 つの柱として研究を推進している。平成 19 年度は、主として PET 研究を中心とした以下の研究テーマを推進してきた。

2. 神経伝達機能ナノバイオイメージングにおけるモデル化および簡易定量法の確立

2.1 生きた脳から収集できる生体情報

本研究テーマの究極の目標は、「ヒトの精神機能の解明」である。一方、現代社会生活における多大なストレスは精神神経疾患の増加の一因とも考えられている。高齢化社会の到来とともに認知症や生活習慣病も増加している。こうした諸問題への対策を検討する上で、ナノバイオイメージング技術は有効な基礎データを提供してくれるものと期待される。

具体的な方法論としては、ブドウ糖の標識化合物の微量投与により、脳のエネルギー代謝が測定できる。代謝が亢進した脳局所では、ブドウ糖や酸素の需要が増加し、毛細血管拡張が誘発されて脳局所血流が亢進するが、水分子の標識化合物で血流が測定できる (図 1, 2)。最近では、脳局所血流の測定には、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET よりもむしろ核磁気共鳴画像を用いた測定法 (機能的 MRI: fMRI) や近赤外光を用いた方法 (NIRS) が多用さ

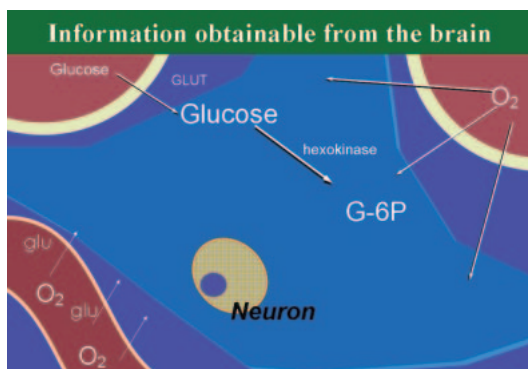


図 1. Energy resource for the brain. The most important energy resource of the human brain is glucose. The glucose and oxygen molecules necessary for glucose metabolism are supplied by the blood stream. In the brain regions with increased activity is accompanied by an increased regional cerebral blood flow.

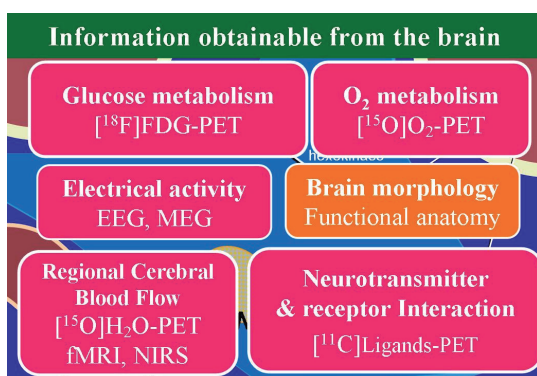


図 2. Information obtainable from the brain. Information regarding glucose and oxygen metabolism is obtainable using PET. Regional cerebral blood flow is nowadays measured using various methods. Interaction of neurotransmitters and receptors can be measured using PET.

れるようになったが、脳局所ブドウ糖消費量や神経受容体伝達機能はいまだに PET が主たる測定法として用いられており、他の方法で代用することが困難な状況といえる（図 2）。

ヒトの脳内において神経伝達物質はごく微量で強い効果を発現している。一方、脳内に存在している物質自体が少ないため、神経伝達機能を分子レベルでイメージングするには非常に高い感度をもった方法が必要となり容易ではないが、PET を用いることで定量化が十分に可能である[1]。その際、血液中および脳組織中の放射性薬剤濃度の時間的変化のデータを用いて、神経伝達機能の定量化を行う（図 2）。

2.2 ヒスタミン神経系の機能に関するイメージング研究

我々は、これまでヒスタミン神経やドーパミン神経系の神経伝達機能を非侵襲的に測定するためのモデル化研究を行い臨床に応用してきた[2,3]。その臨床医学的応用研究の一例として、 $[^{11}\text{C}]$ doxepin をトレーサーに用いた花粉症治療薬（ヒスタミン H1 受容体拮抗薬：略称は抗ヒスタミン薬）の鎮静性副作用（鎮静作用）研究は現在重要な研究テーマとなっている。

抗ヒスタミン薬は本来、末梢組織中の肥満細胞のヒスタミン H1 受容体を介した情報伝達を抑制してアレルギー反応を抑えるために投与されるが、脳移行性が高い薬剤は脳内のヒスタミン H1 受容体の情報伝達を抑制してしまう。その結果、鎮静作用が発現して覚醒状態を保つことが困難となり、職場における作業効率の低下や自動車運転パフォーマンスを低下させて事故を誘発したりすることがある。これまでは後者に関する交通安全医学的視点が重視されてきたが、最近では社会の生産性を科学的に評価する社会経済学的視点の医学研究もおこなわれるようになり、後者のような新たな観点から注目されるようになってきた。小児アレルギーの患者の増加にともない、成人を対象としたオフィスにおける作業効率の調査研究だけでなく、学校における学習効率までが研究されるようになってきている。このような背景を考慮し、鎮静作用の客観的測定はますます重要となっている。

我々は、PET を用いることで、こうした抗ヒスタミン薬の鎮静作用の強さを、脳内ヒスタミン H1 受容体占拠率として定量化することに成功し、これまで多くの薬剤の測定を行ってきた（大学院医学系研究科機能薬理学分野の谷内一彦教授との共同研究）。以前は、主観的眠気の測定や認知機能試験などマクロな方法を多数の被験者に対して行うことが薬物鎮静作用を評価する標準的な方法と考えられていたが、PET 測定が導入されたことにより、脳内のナノモル単位の微妙な差異を画像として捉えることが可能となった。

平成 19 年度は、国内で開発された新規抗ヒスタミン薬であるベポタスチン (bepotastine) に関する測定を行った。この薬剤の基本的な分類は軽度鎮静性抗ヒスタミン薬であると考えられてきたが、鎮静性抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドรามミン (diphenhydramine) との比較を行い、その鎮静作用が確かに軽度であることを、主観的眠気の測定と PET 測定結果から確認した[4]。

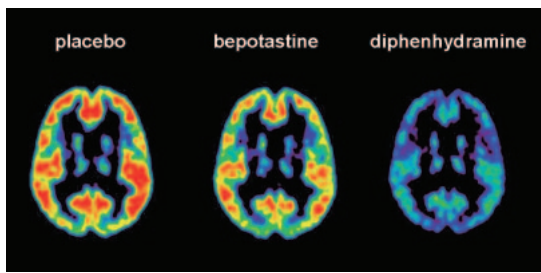


図3. Binding potential images of human brain following oral administration of placebo, bepotastine (a mildly-sedative antihistamine), and diphenhydramine (a sedative antihistamine). The values of binding potential, or the brightness of images, can indicate the strength of sedative side effects.

これまで脳内におけるヒスタミン神経系の機能が薬剤の副作用によって抑制された際の認知機能障害について論じてきたが、ヒトにおける認知機能そのものに関する基礎的研究も重要と考えられる。ヒト脳機能に関して、薬物による鎮静作用以外に、ヒトの認知機能（精神運動機能）を鈍化させる要因はほかにも存在している。そのうちもっとも生理学的に重要なものの一つは「二重干渉課題」と考えられるが、こうした研究テーマも、ナノバイオイメージングが威力を発揮できるテーマの一つである。ヒトの脳は、関連した複数の課題を同時に処理する状況下では、反応時間が延長することが指摘されているが、その脳内メカニズムはいまだに解明されていなかった。我々は $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET を用いてその際の脳内メカニズムの解明に迫った[5].

中枢神経におけるヒスタミンの作用は、痛みの認知にも関与していると考えられてきたが、痒みの認知メカニズムについては意見が分かれ、中枢神経（脳）が積極的にその調節に関わっているとする説と、末梢組織での神経シグナルの修飾がおもに関連しているのではないかという説が提出されていた。我々は末梢組織（皮膚）におけるヒスタミン刺激によって擬似的なアレルギー反応を誘発し、「痒み」の調節機構に関する研究を行い（機能的 MRI）、痒みの認知に中枢神経も積極的に関与している可能性が高いことを示した[6].

また、色彩の認知と記憶に関する研究[7], 和音の美醜に関する「感性」機能に関する研究も行った[8]. こうした一連の研究の積み重ねで、ヒトの精神機能の解明が徐々に進んでいくことに期待したい。

2.3 薬剤輸送タンパクの機能評価と遺伝子多型に関する研究

さらに、こうした測定法を活用して、最近注目されているオーダーメイドまたはテーラーメイド薬物治療に関する研究も行った。上述のような抗ヒスタミン薬が鎮静作用を発現するには薬剤が血液脳関門（BBB）を通過する必要がある。BBBは主として脳毛細血管の内皮細胞が形成する tight junction とグリア細胞から形成される生体バリアであり、外来物質がむやみに脳に侵入することを制限し、脳を保護している。しかしながら、脂溶性薬剤は細胞膜の構成成分に溶解する形で容易にBBBも通過して脳に移行してしまうため、薬剤の濃度勾配にしたがって拡散すると考えられる。水溶性薬剤はBBBを透過しにくく、特別に輸送タンパク（トランスポーター）の基質になっていなければ脳に移行しにくい（図4）。さらに内皮細胞の血管内腔側には「かき出し型のポンプ」efflux transporter が存在しており、その基質となる物質はたとえ内皮細胞内に移行しても大半が血管内腔側に戻されることとなる（図4）。

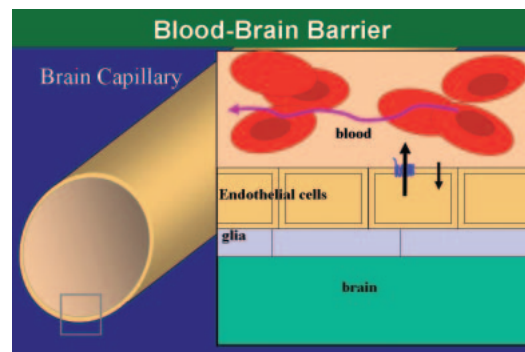


図4. Basic structure of Blood-brain barrier (BBB) that consists of endothelial cells and glia cells. An efflux transporter (blue) is actively transporting specific substrates outward into the blood stream.

こうしたトランスポーターは複数存在が確認されており、薬剤のBBB透過性の差異の原因となっている（図5）。我々のグループでは、こうしたトランスポーターの遺伝子多型によって、薬剤の脳移行性に差異がもたらされるか否かをナノバイオイメージング手法によりヒトで研究している。われわれのP糖タンパク質（P-gp）に関する研究では、若干の差があるが有意差はない程度というものであった（投稿中）。今後、類似の研究の蓄

積が増えて、テーラーメイド薬物治療の基盤が築かれることを期待したい。

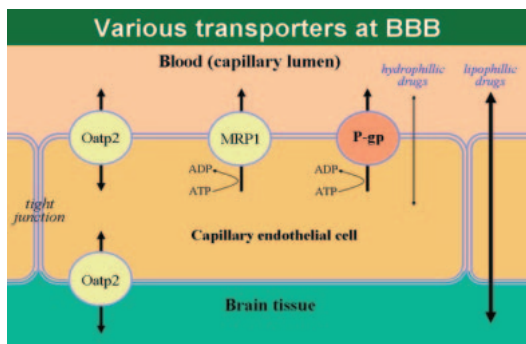


図5. Various transporters located at the BBB. P-gp is transporting specific substrates outward using the energy supplied by ATP. Lipophilic drugs can enter the brain tissue easily. Hydrophilic drugs have difficulty to enter the brain tissue.

2.4 アルツハイマー病を代表とする認知症の早期診断に関する画像解析

次に、認知症研究も非常に重要な研究テーマとなっている。アルツハイマー病の PET による画像診断は基本的には ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた糖代謝画像上で後部帯状回や側頭-頭頂葉の代謝低下が画像診断上の典型的なパターンであると考えられているが、この画像所見は病態的には多数の神経細胞が死滅して脳内の細胞密度がかなり減少したことを反映している。神経細胞の死滅は細胞内への β アミロイドタンパクの蓄積と関係していると考えられており、この蓄積状態を直接画像化（アミロイド・イメージング）することができればアルツハイマー病の早期診断が実現する。

東北大学では、国内で最初に開発されたアミロイド・イメージング用薬剤である ^{11}C BF-227 を用いた全国初の臨床試験を行っている（先進医工学機構高度情報通信分野の工藤幸司教授，大学院医学系研究科機能薬理学分野の谷内一彦教授，先進漢方治療医学分野の荒井啓行教授との共同研究）。サイクロトロン核医学研究部では、全ての臨床検査の実施およびサポートに加えて、 ^{11}C BF-227 データの解析とモデル構築を担当している[9]（図6）。

すでに臨床診断のための簡易法である standardized uptake value (SUV)の小脳比を用いることによって「高齢健常者群」と「アルツハイマー病患者群」

の分離がきわめて効果的にできることがすでに報告されていた[9]。平成19年度において解析に足る数の臨床データ（動脈採血データ）を収集することができ、本解析を進めている。これまでに Logan 法（図6c）にてデータの直線化が可能で、かつ妥当な値が得られることが確認された。さらに現在は、ダイナミック撮影法で得られた組織の時間放射能曲線 tissue time-activity curve (tTAC)と連続採血により得られた血漿の時間放射能曲線 plasma time-activity curve (pTAC)のデータを使用して、3コンパートメントモデルに基づいたモデル解析を進めている段階である。

将来的には臨床検査への汎用性を考慮した簡易計算モデルの構築を目指す。現在のところ、こうした診断薬剤の意義は早期診断にあると考えられるが、それは donepezil による薬剤治療以外の画期的な治療法が確立していないためでもある。残念ながら現在の薬剤治療は認知症症状の劇的な改善を期待できるものではなく、むしろ進行を遅らせるのが主目的として行われている。ワクチン療法の研究もかなり進展しており、今後、有効な治療法として臨床利用が開始される可能性もある。その際、治療効果判定のためのツールとして PET 検査が利用できるよう簡易測定法の確立を目指す。

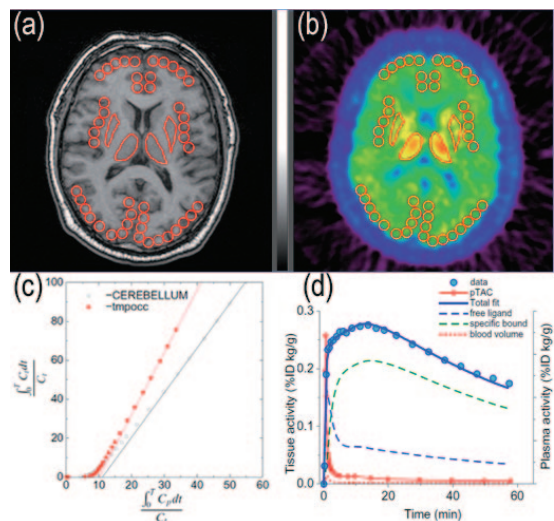


図6. Examples of pharmacokinetic analysis showing the basic procedures of quantification. Regions of interest (ROIs) defined for the various brain structures in co-registered MRI (a) and PET images (b); an example of quantification using graphical analysis (c); and time activity curves in plasma and brain tissue for compartmental model analysis (d).

さらにサイクロトロン核医学研究部では、谷内一彦教授との共同研究として、この donepezil を放射能標識した薬剤 [^{11}C]donepezil を用いてアセチルコリン神経の伝達機能評価も行い、その動態解析を担当している。

アルツハイマー病において、アセチルコリン系神経の情報伝達が障害されていることがよく知られているが、経口薬として開発された donepezil は、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼの働きを阻害することによって、シナプス間隙に放出されたアセチルコリン分子が長時間シナプス間隙に存在するようにして神経情報伝達機能を持続させる作用をもつ薬剤である。前述のように、現在、我が国ではこの donepezil のみがアルツハイマー病治療薬として認可されている。しかしながらヒト脳における donepezil の脳内分布を *in vivo* で評価した研究はまだ報告されていなかった。研究の結果、アルツハイマー病患者の脳においては、donepezil の結合サイトが著しく減少していることが確認された[10]。今後、この [^{11}C]donepezil がアルツハイマー病の薬物治療の評価のマーカーとして利用できるかどうかを検討する計画である。また、このトレーサーについても計算モデルの構築を担当しており、目下解析が進行中である。

2.5 画像情報工学的研究

さらに、MRI と PET 画像の重ね合わせの処理速度と精度を向上させるための画像情報工学的研究も進めている。その結果は、画像処理の精度をある程度維持したまま処理速度を約 10 倍に加速するアルゴリズムの開発に成功した。これを適用することにより画像診断の作業時間を短縮することが可能になると期待される。

3. ナノバイオイメージング技術の予防医学・健康生成科学への応用

3.1 研究の背景：健康とは何か？

昨今の社会の医療への要求水準は明らかに変容している。まずは治療中心の医療から予防中心の医療への転換が進行中である。そして、社会における健康観の変化とともに、健康の定義自体が改訂されていることが重要である。世界保健機構 (WHO) によれば、「健康」とは「完全な肉体的、精神的及び社会的福祉の状態であり、単に疾病ま

たは病弱の存在しないことではない」と定義されている。いわゆる医療における Quality of Life (QOL) が重視されることはいうまでもなく、今日では日常生活における QOL をも視野にいたした研究が期待される時代に突入している。

一般に、わが国においては、放射線に対する不安感は欧米諸国よりも強いと考えられているが、高感度 PET を用いて放射性薬剤の投与量を極限まで抑えることにより、年間自然放射線被曝を大きく下回る被曝量で有用な臨床データを得ることができる。放射線の医学利用において、予防医学・健康生成科学への応用も重要となるだろう。

3.2 がん患者の QOL 向上とメンタルケアに関する脳画像研究

これまで我々は、PET を用いて、がん罹患された方（以後、がん患者と表記）の脳代謝が「抑うつ度」を反映して変化していることを報告し、患者の心理評価に PET が利用できる可能性を提案してきた。

また昨今、がん患者の心理状態と予後に関連があることを示唆する報告が複数あり、なかには「がん性格」を提唱した研究者もいた。これは、膨大な疫学的データに基づいて、がんを発症しやすい性格傾向やライフスタイルを定義づけた研究であり、人体における生体のコントロールメカニズムが解明されたわけではない。関連を否定する報告もあり、結論は出されていない。本研究の関連テーマとして、心理状態と脳活動パターンおよび身体機能に明確な関連があるのかどうかを検討することは、患者の QOL が臨床予後に影響しうるかどうかを検討するための基礎データにもなりうる。このような視点から、我々は、心理状態と免疫機能が局所脳活動を介して相互に変化しているかどうかを検証し、その関連を初めて指摘した。心身相関を考慮した上での効果的な治療法の検証に PET が有用である可能性を示した[11] (図7)。現在は、さらに多くの対象者データを用いて、がん患者における脳活動のナチュラル・キラー細胞活性の関係を検討してその結果を報告する準備を進めている (執筆中)。

我々のグループでは、がん患者を対象として、これまで局所脳活動低下部位を中心に研究を進めてきたが、最近の解析により、海馬を中心とした大脳辺縁系における活動亢進も多くの患者に共通した所見であることを見出した。現在、詳細な検討を進めているところである。

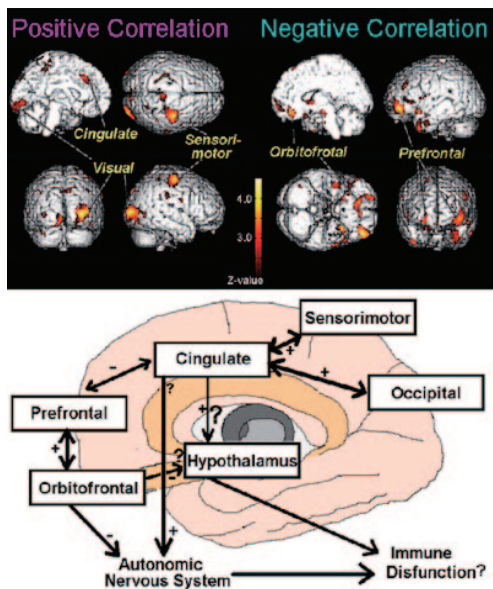


図 7. Brain regions of positive and negative correlation to cellular immunity (Natural killer cell activity) in cancer patients (TOP); A hypothesized model of neuro-immune interaction in human (BOTTOM).

3.3 運動と健康に関する脳画像研究

また、我々は運動と健康に関する研究も行っており、ランニング、自転車などの日常的な運動にともなう骨格筋[12]、心筋、脳[13]のエネルギー代謝マップを作成した。PET を用いて運動を基盤とした健康研究を推進している研究グループは少なく、今後もさらに発展させていくことで研究成果が直接的に社会に貢献しうるものと期待している（高等教育開発推進センター／医学系研究科病態運動学分野の藤本敏彦講師との共同研究）。

平成 19 年度においては、運動と免疫機能の相互作用をつかさどる重要なセンターとして「脳」を中心に位置づけ、脳画像解析を行い、興味深い結果を得た。こうした一連の運動研究は海外の研究者の注目を集めている。その一例として、Dietrich 准教授(Department of Social and Behavioral Psychology, American University of Beirut: AUB)が挙げられる。彼は、運動の心理作用を研究する中で、運動中の脳エネルギー代謝分配メカニズムの重要性に着目し、transient hypofrontality theory (THT: 一過性前頭葉活動低下理論)を提唱している[14,15]。その理論を検証するための唯一の方法として、まさに運動中のエネルギー消費量を直接測定することの重要性を提案し続け、PET を用いた測定法の有用性を認識し、 ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた我々の

PET 研究に到達した。今後は、運動 PET に関して、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターと AUB において共同プロトコルを用いて共同研究を進める計画を調整している。

将来的には、運動がもつ情動障害に対する治療効果についてより科学的に検証することが可能となることが期待される。また、直接体内代謝量を測定することにより、メタボリック・シンドロームを代表とする多様な生活習慣病に対する効果的な運動療法のあるべき姿について検証することも可能と思われる。

3.4 代替医療の科学的検証に関する研究

運動はさまざまな疾患に対する予防・治療効果をもつが、現代社会において、多様な代替療法に対する関心も強くなっている。近年の価値観の多様化により、運動だけでなく代替療法も注目されており、代替療法の効果に関する科学的検証を行い、evidence-based medicine (EBM)の枠組みに合致したデータ収集を行うことが期待されてきた。そのような意味において、PET は他の方法では得ることの出来ない生理データを提供してくれる場合がある。

我々は、アロマセラピーの効果に関する PET 研究も行ったのでここに報告する。若年女性 10 名を対象として、ラベンダーの香りのアロマパッチを肩につけた状態と無刺激の 2 つの条件下で、 ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた PET 検査を施行した。あわせて心拍変動データを用いて自律神経活動をモニタリングした結果によればアロマ刺激により、多くの被験者が副交感神経優位の自律神経活動を示したのに対応した脳活動が観察された。今後、代替療法の効果に関して、さまざまな検討を行うことができるものと思われる[16]。

今後は、心理社会的因子と健康の関係を解明するとともに、全身臓器活動のモデル化を行い、全身臓器機能連関マップの構築を行うことを目標とする。

4. がん診断に関するソフトウェア・ハードウェアの開発研究

4.1 全身自動診断プログラムの開発

近年、悪性腫瘍（がん）は我が国における死因の第一位を占めるようになった。平成 19 年より施

行された「がん対策基本法」により、がんの診断、治療における質の向上が強く要求される時代になってきた[17].

一般に ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた全身 PET による「がん診断」では、全身画像を対象にした評価が行われる。医師の読影の際に行われている認知作業をシミュレートすることを通じて、自動診断プログラムが構築できれば、診断業務のサポート、ダブルチェックのツールとして利用できる可能性がある。先に紹介した我々の運動学研究では、習慣的に全身画像を収集することから、健常人の全身データも多数集積しており、それらをデータベースとして活用した自動診断システムの開発も開始した。健常人の全身画像データベースを有効に活用して、多様な疾患の患者全身データを標準画像に変換し、ピクセル単位で全身画像を計算する作業を通じて、異常集積部位の自動検出のこうしたシステムの確立によって画像診断の効率化が進められるものと期待する。

4.2 高分解能乳がん診断専用 PET カメラの開発

食生活の欧米化も手伝って、女性における乳がんの発症率が年々増加しており、とうとう女性のがん死因の一位を占めるに至った。乳がんは早期発見できれば比較的完治しやすいがんではあるが、マンモグラフィーや超音波検査では形態診断しかできないのが現在のがん検診の問題ではある。またこうした検査法は観察者の熟練も必要とされる。もちろん ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた全身 PET 診断も可能であり、乳がんに対しても保険適応となっているが、空間分解能が4~6ミリメートルが限界であり、呼吸性動揺の影響もあって小さな腫瘍が見逃されやすい傾向がある。また、検査装置の価格の面でも十分とはいえない。そこで、より効果的な診断法の確立が期待されていた。

我々は、腫瘍空間分解能が約1ミリメートルの乳癌診断専用の Positron Emission Mammography (PEM) の開発を進めている。検討の結果、PEM装置の外形は、平面2板型とすることが決まり、現在さらに詳細な性能の設計が進められている。また画像再構成法も独自のアルゴリズムを構築している。

近い将来、がん診断におけるナノバイオイメージングにも貢献できるものと期待する（当センターの伊藤正敏特任教授、放射線管理研究部の馬場護教授および多元物質科学研究所物理プロセス設計研究分野の吉川彰准教授らとの共同研究）。

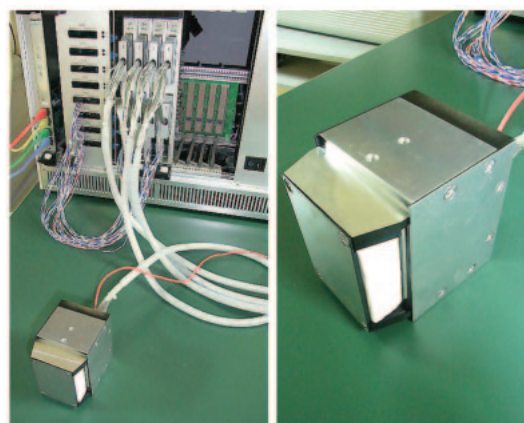


図8. Test device system (left) and block detector device, crystal block opened (right).

5. まとめ

このように微量放射性薬剤を用いたナノバイオイメージングには様々な応用面と可能性が秘められており、今後も新しい可能性の開拓が積極的に進められていくであろう。しかし、さらなる発展のためには医学、薬学、工学、情報工学のさらなる絶妙な融合が重要となるだろう。

東北大学では、全学組織として、「分子イメージング研究推進室」の運営のもとに、学部・大学院研究科横断的な性格をもつ「分子イメージング教育コース」も平成18年度より開設されている（放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センターとの共同事業）[18]。このプログラムにおいて、サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターは分子イメージングに関する教育・トレーニングの場としても位置づけられている。研究推進のための環境整備を積極的かつ継続的に行いつつ、人材育成事業を推進していくことが期待されている。

ナノバイオイメージングは本質的に学際的な分野であり、その発展のためには、本グローバルCOEプログラムにおいて主たる目標とされている「若手研究者間のダイナミックな相互作用」がまさに不可欠である。大学内におけるイメージング研究支援のためのさまざまな努力が有機的に結びついて相乗効果を生み出し、ナノバイオイメージング研究にたずさわる研究者の交流・人材育成の場としてさらに飛躍的な成長を迎えられることを祈念しつつ、これからの4年間のグローバルCOEプログラムの活動に期待する次第である。

文献

- [1] 田代学, 谷内一彦. 脳と神経 **59**, 221-231, 2007.
- [2] Yanai K and Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacology & Therapeutics* **113**, 1-15, 2007.
- [3] Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, and Yanai K. Brain histamine H₁ receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with [¹¹C]doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy subjects: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br J Clin Pharmacol* **61**, 16-26, 2006.
- [4] Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, and Yanai K. Brain histamine H₁ receptor occupancy of orally-administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with [¹¹C]doxepin. *Br J Clin Pharmacol* (in press).
- [5] Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, and Yanai K. Brain activity associated with the dual task management differ depending on the combinations of response modalities. *Brain Research* (in press).
- [6] Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, and Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: A human fMRI study. *Neuroimage* **36**, 706-717, 2007.
- [7] Ueno A, Abe N, Suzuki M, Hirayama K, Mori E, Tashiro M, Itoh M, and Fujii T. Reactivation of medial temporal lobe and occipital lobe during the retrieval of color information: A positron emission tomography study. *NeuroImage* **34**, 1292-1298, 2007.
- [8] Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, and Yanai K. A PET study of brain activities during listening to major and minor musical chords. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* (in press).
- [9] Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, and Arai H. 2-(2-[2-Dimethyl aminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* **48**, 553-561, 2007.
- [10] Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, and Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* (in press).
- [11] Tashiro M, Itoh M, Kubota K, Kumano H, Masud MM, Moser E, Arai H, and Sasaki H. Relationship between trait anxiety, brain activity and natural killer cell activity in cancer patients: a preliminary PET study. *Psychooncology* **10**, 541-546, 2001.
- [12] Fujimoto T, Itoh M, Tashiro M, Yamaguchi K, Kubota K, and Ohmori H. Glucose uptake by individual skeletal muscles during running using whole-body positron emission tomography. *Eur J Appl Physiol* **83**, 297-302, 2000.
- [13] Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Fujiwara T, Ota H, Kubota K, Higuchi M, Okamura N, Ishii K, Bereczki D, and Sasaki H. ¹⁸F-FDG PET mapping of regional brain activity in runners. *J Sports Med Phys Fitness* **41**, 11-17, 2001.
- [14] Dietrich A. Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Res* **145**, 79-83, 2006.
- [15] Dietrich A and Sparling PB. Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn* **55**, 516-524, 2004.
- [16] Duan X, Tashiro M, Wu D, Yambe T, Wang Q, Sasaki T, Kumagai K, Luo Y, Nitta S, and Itoh M. Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. *Technol Health Care* **15**, 69-78, 2007.
- [17] <http://law.e-gov.go.jp/announce/H18HO098.html>
- [18] http://kakuigaku.cyric.tohoku.ac.jp/molecular_imaging/