

[1] 外部評価発表会資料

トレーサー情報解析分野
(アイソトープ総合研究施設・
アイソトープ理工系研究施設)

アイソトープ総合研究施設の研究教育支援と社会貢献

教員：小阪 孝史，北村 陽二，柴 和弘
技術職員：三崎 勝夫，長井 洋子，松永 恵子，中島 美由紀

(1) 研究教育支援

1) 放射線安全管理

1-1 施設の放射線安全管理

放射線安全管理には①線源管理，②作業環境測定，③個人管理があり，多岐にわたる管理が要求される。

1-2 全学的放射線安全管理

放射性同位元素委員会と有機的連携のもとに，全学的放射線安全管理の中核的役割を果たしている。例えば，文部科学省の立入検査・学内立入検査等の立ち会い・助言，関係監督庁への諸手続のコンサルタント，安全管理に関する情報の収集・提供などである。

2) 共同利用

利用状況の推移

	2009年度	2010年度	2011年度
研究グループ数	72	66	74
登録従事者数	616	609	618
業務従事者数	303	318	314
延べ入館数（管理業務者含む）	35,076	44,831	46,684
RI受入件数（数量(MBq)）	192(15,100)	170(14,200)	152(24,600)

3) 教育訓練

事前講習会（6時間講習）

2009年度：事前14回（内：外国語講習2回）（248名）

2010年度：事前17回（内：外国語講習2回）（232名）

2011年度：事前15回（内：外国語講習2回）（223名）

定期講習会（1時間講習）

2009年度：定期15回（437名）

2010年度：定期11回（370名）

2011年度：定期10回（420名）

4) 学会・委員会等委員

・学 内

放射性同位元素委員会委員：北村，柴（委員長）

X線防護委員会委員：柴

・学 外

1) 大学等放射線施設協議会理事 柴（2009年4月～）

2) 日本放射線安全管理学会理事 柴（2010年4月～）

3) 北陸地域アイソトープ研究会会長 柴（2010年4月～）

4) 財団法人先端医学薬学研究センター理事 柴（2010年4月～）

5) 日本アイソトープ協会放射線安全取扱部会中部支部長 柴（2012年9月～）

6) 金沢大学放射性同位元素委員会委員長 柴（2010年4月～）

5) 共同研究

2009年度：学内5件，国内7件，海外1件

2010年度：学内6件，国内7件，海外0件

2011年度：学内6件，国内9件，海外0件

(2) 社会貢献

・市民公開講座：2009年9月6日，2011年8月6日

・小学生対象の放射線教室：2010年2月20日，2011年2月26日，2012年2月11日

・高等学校教員・生徒対象の放射線利用セミナー：2010年8月10日

研究教育活動（2009年～2012年）

トレーサー情報解析分野 柴 和弘

1. 研究概要

トレーサー情報解析分野では人の一生の間に起こりうる脳神経機能障害（アルツハイマー病、広汎性発達障害、ストレスが原因の精神機能疾患（うつ病、パニック障害、PTSD等））をメカニズムに基づいて、それらの神経機能変化を可視化することにより、早期診断法や早期治療による治療効果判定法を確立するための研究を行っている。また、がんの種類・特徴に基づいた鑑別診断可能な放射性分子プローブの開発研究も進めている。2010年より、PET用脳神経機能イメージングプローブ開発のプロジェクトリーダーとして、先端医学薬学研究センターのPET施設で研究を進めている。さらに、放射線による被曝並びに環境汚染を軽減化するための研究も行っている。

1) アルツハイマー病の早期診断薬の開発（小阪、鶴野、三輪、北村、Azim、柴）

認知症におけるアセチルコリン神経系の変化としては、後シナプスの変化よりも前シナプスの変化が顕著であることから、アセチルコリントランスポーター(VACHT)に着目し、これまでに、SPECT用(-)-ortho-iodovesamicol[(-)-oIV]やPET用の(-)-[¹¹C]-ortho-methylvesamicol[(-)-OMV]を開発してきた。しかし、シグマ受容体(σ -1, σ -2)への親和性も見られたことから、VACHTに対してのみ高い親和性を有する選択性に優れた新たな分子プローブの開発を行っている。現在までに、SPECT用の放射性ヨウ素標識ortho-iododecalinvesamicol(OIDV)やPET用の[¹¹C]ortho-methyldecalinvesamicol(OMDV)がVACHTに高い親和性と選択性を示すことを確認した。

2) 自閉症の客観的・早期診断を目指した脳神経機能変化の可視化研究（北村、道関、小阪、柴）

自閉症における脳神経機能の変化を可視化により捉え、自閉症のメカニズムに基づく客観的・早期画像診断法及び治療法の確立を目的として、我々は自閉症モデルマウスを用いて、その脳神経伝達系の神経化学的变化を調べている。これまでに、自閉症治療薬と期待されているオキシトシンの脳内移行性に関する研究やセロトニン神経系のセロトニントランスポーターの変化に関する研究を行ってきた。その結果、オキシトシンの鼻腔内投与での脳内移行が思ったほど高くないことや、自閉症モデルマウスの脳内セロトニントランスポーター密度が低下していることがわかった。今後、自閉症モデルマウスにおけるオキシトシンやシグマ受容体等の脳神経伝達系の変化を調べ、自閉症で変化が見られる神経伝達系を見つけ、それを基に、自閉症の客観的かつ早期重症度診断が可能な放射性分子プローブの開発を目指す。

3) がんの早期診断及び放射線内用療法を目的とした放射性薬剤の開発（小川、北村、小阪、柴）

α -レセプターリガンドを利用したがんの早期診断及び β 線放出核種を用いた内用放射線治療を目指した放射性薬剤の開発を行っている。現在までに、早期診断用として、¹²⁵I-標識 pIVを、また、 β 線放出核種である¹³¹I-標識 pIV用いた放射線内用療法の可能性について報告した。さらに、ポルフィリン誘導体やペプチドを用いた腫瘍の核医学診断・治療薬剤の開発も行っている。

4) 福島第一原発事故による放射性物質汚染野菜の早期除染法に関する研究（北村、小阪、鶴野、柴）

福島第一原発事故により、東北各県の野菜が¹³¹Iや^{134,137}Cs等により汚染し、出荷制限の対象となつた。そこで、出荷制限の対象となる農作物の放射能汚染の低減化並びに家庭での安全・安心確保を目指し、放射性物質で汚染した農作物の簡単かつ効率的な除去方法の検討を行った。その結果、¹³¹Iは食品中にも使用されている酸化防止剤やアスコルビン酸により、水洗だけでは除去率が40%以下だったものが、約80%まで改善できた。

2. 教育活動

- 大学院教育：行動・情動神経科学（連合大学院小児発達学研究科 主担当 柴）（3コマ）
認知行動生物学演習（連合大学院小児発達学研究科 主担当 柴）（2日／年）
学際医学セミナー（大学院医薬保健総合研究科医学博士課程 主担当 柴）（1コマ）
放射活性機能解析学（自然科学研究科博士後期課程 主担当 柴）（15コマ）
放射活性物質情報解析学（自然科学研究科博士後期課程 主担当 柴）（15コマ）
自然科学研究科博士後期課程：1名（国費外国人留学生）指導主任
医薬保健学総合研究科保健学専攻博士前期課程：1名 指導主任
学部教育：放射性同位元素検査技術演習（保健学類 分担 柴、北村、小阪）（6コマ）
保健学類3年後期「基礎配属」計7名（2010～2012年度）卒業研究指導主任
共通教育：放射能・放射線とその利用（総合科目、分担 柴）（3コマ）
学内教育：放射性同位元素取扱者新規・継続登録者安全取扱講習会
生命工学トレーニングコース（第16・19・21回）

3. 社会貢献

- 市民講演：福島第一原発事故とその影響に関する講演 10回（2011年度～2012年度）

研究業績（2009年～2012年）

トレーサー情報解析分野 柴 和弘

(1) 学術論文

- 1) Shiba K, Nishiyama S, Tsukada H, Ishiwata K, Kawamura K, Ogawa K, Mori H. The potential of (-)-o-[¹¹C]methylvesamicol for diagnosing cholinergic deficit dementia. *Synapse* 63 (2): 167-171, 2009.
- 2) Ogawa K, Mukai T, Kawai K, Takamura N, Hanaoka H, Hashimoto K, Shiba K, Mori H, Saji H. Usefulness of competitive inhibitors of protein binding for improving the pharmacokinetics of ¹⁸⁶Re-MAG₃-conjugated bisphosphonate (¹⁸⁶Re-MAG₃-HBP), an agent for treatment of painful bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36: 115-151, 2009.
- 3) Shiba K, Torashima T, Ogawa K, Hirai H, Akhter N, Nakajima K, Kinuya S and Mori H. Potential usefulness of D₂R reporter gene imaging by IBF as gene therapy monitoring for cerebellar neurodegenerative diseases. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 29: 434-440, 2009.
- 4) Ogawa K, Kawashima H, Shiba K, Washiyama K, Yoshimoto M, Kiyono Y, Ueda M, Mori H and Saji H. Development of ⁹⁰Y-DOTA conjugated bisphosphonate for treatment of painful bone metastases. *Nucl. Med. Biol.* 36: 129-135, 2009.
- 5) Ogawa K, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, Onoguchi M, Kimura H, Hashimoto K, Odani A, Saji H: Preparation and evaluation of ^{186/188}Re-labeled antibody (A7) for radioimmunotherapy with rhenium(I) tricarbonyl core as a chelate site. *Annals of Nuclear Medicine* 23: 843-848, 2009.
- 6) Ogawa K, Shiba K, Akhter N, Yoshimoto M, Washiyama K, Kinuya S, Kawai K and Mori H: Evaluation of radioiodinated vesamicol analogs for sigma receptor imaging in tumor and radionuclide receptor therapy. *Cancer Science* 100(11): 2188-2192, 2009.
- 7) Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, Imanaka-Yoshida ., Ogawa K, Hiroe M, Shiba K, Yoshida T, Kinuya S. Dynamic Expression of Tenascin-C After Myocardial Ischemia and Rperfusion: Assessment by ¹²⁵I-Anti-Tenascin-C Antibody Imaging. *J. Nucl. Med.* 51: 1116-1122 2010.
- 8) Ogawa K, Takai K, Kanbara H, Kiwada T, Kitamura Y, Shiba K, et al. Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent. *Nuclear Medicine and Biology*, 38(5): 631-636 2011.
- 9) Sugihara T., Munesue S., Yamamoto Y., Sakurai S., Akhter N., Kitamura Y., Shiba K, et al., : Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products Inhibits Amyloid- β 1-42 Uptake into Mouse Brain. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(3): 709-720 2012.
- 10) Kozaka T, Uno I, Kitamura Y, Miwa D, Ogawa K, Shiba K. Syntheses and in vitro evaluation of decalinvesamicol analogues as potential imaging probes for vesicular acetylcholine transporter (VAcT). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20: 4936-4941, 2012.
- 11) Ogawa K, Kanbara H, Shiba K, Kitamura Y, Kozaka T, Kiwada T and Odani A. : Development and evaluation of a novel radioiodinated vesamicol analog as a sigma receptor imaging agent. *EJNMMI Research*. 2:54 doi:10.1186/2191-219X-2-54, 2012. in press.
- 12) Shiba K, Kitamura Y, Kozaka T, Uno I, Miyoshi H, Yanaga M. Chemical removal of radionuclides in contaminated spinach derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*. 11, 19-22, December 2012. in press
- 13) Shiba K, Kitamura Y, Kozaka T, Uno I, Shimizu K, Hirota M, Higaki S, Masumoto K. Characteristics of radioactive contamination of vegetables derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*. 11, 23-26, December 2012. in press

(2) 総説、著書、その他

- 1) 柴 和弘, 西澤 邦秀: 福島第一原発事故によって汚染された野菜に付着した放射性物質の除去法に関する報告 日本放射線安全管理学会誌 10(2) 135-151, 2011.
- 2) 柴 和弘: 福島原発事故で汚染した野菜はどれくらい放射能除去できるのか? 日本放射線安全管理学会が汚染除去をテーマに研究報告 ATOMO Σ 53(12): 817-820 2011.
- 3) 柴 和弘: 放射線による健康影響—福島第一原発事故の放射能汚染とその影響— CAMPUS HEALTH 49(2): 特集号 特集: 東日本大震災と大学 49(2): 141-146, 2012.

(3) 学会発表

国際学会

- 1) Shiba K: Ligand for vesicular acetylcholine transporter. 2009 BIO INTERNATIONAL CONVENTION" (BIO2009). Atlanta. USA, 2009年5月18-21日
- 2) Ogawa K, Akhter N, Shiba K: Biodistribution and metabolic studies of a radioiodinated vesamicol analog as a sigma receptor ligand for tumor imaging. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences. Edmonton, Canada. 2009年7月12日-17日
- 3) Ogawa K, Takai K, Kiwada T, Kitamura Y, Shiba K, A Odani Development and evaluation of a novel radiogallium labeled peptide as a bone imaging agent for PET ACS (American Chemical Society) 240th National Meeting (2010 fall). Boston, Massachusetts, USA. 2010年8月22日~26日
- 4) Ogawa, K., Kanbara, H., Shiba, K., Kiyono, Y., Mori, T., Kitamura, Y., Kozaka, T., Kiwada, T., Odani, A.; Development and evaluation of a radiobromine labeled sigma ligand for tumor imaging, EANM'11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Birmingham, UK, 2011年10月15日).
- 5) Shiba K: Decontamination trial of radioactivity from contaminated vegetables caused by Fukushima nuclear accident. The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai (Ibaraki), Oarai Park Hotel, Japan. 2011年12月3-4日
- 6) Shiba, K., Kitamura, Y., Kozaka, T., Shimizu, K., Masumoto K., Hirota, M., Higaki S.; The radioactivity removal of contaminated vegetables caused by the Fukushima nuclear accident, The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring Oarai (Ibaraki), (Oarai Park Hotel, Ibaraki) Japan. 2011年12月3-4日.
- 7) Ogawa, K; Shibata, T; Kitamura, Y; Kiwada, T; Nakayama, M; Shiba, K; Odani, A, Evaluation of ^{99m}Tc-labeled Annexin A5 using a bis(hydroxamamide) derivative for detection of tumor response to therapy. 2012 SNM annual meeting. Miami Beach Convention Center, Miami, Florida. USA. June 9-13, 2012,
- 8) Taki, J, Wakabayashi, H; Inaki, Ai; Imanaka-Y, K; Hiroe, M; Ogawa, K; Shiba, K; Kinuya, S. Postconditioning Attenuates Interstitial Tissue Remodeling in a Rat Model of Severe Ischemia and Reperfusion: Assessement by I-125-anti Tenascin-C Antibody Imaging. 2012 SNM annual meeting. Miami Beach Convention Center, Miami, Florida. USA. June 9-13, 2012, .

国内学会

- 1) 柴 和弘: 「遺伝子治療の可視化」 第1回重点戦略中核拠点形成—可視化と個別化医療—シンポジウム, 金沢大学自然科学講義棟, 2009年10月14日
- 2) 高井健一郎, 小川数馬, 黄櫻達人, 北村陽二, 柴 和弘, 小谷 明: Development of radiogallium-DOTA complex conjugated bone seeking compounds for PET bone imaging, 第20回金属の関与する成体関連反応シンポジウム SRM2010, 2010年6月25日 (徳島) .
- 3) 神原弘弥, 小川数馬, 柴 和弘, 北村陽二, 小谷 明: 癌イメージングを目的とした放射標識シグマリガンドの開発 第69回日本癌学会学術大会 2010年9月21日~25日 (大阪: 大阪国際会議場)

- 4) 神原弘弥, 小川数馬, 柴和弘, 北村陽二, 黄檗達人, 小谷明: 癌を標的とした放射標識シグマリガンドの開発, 第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会 2010年12月4日 (京都; 京都大学)
- 5) 高井健一郎, 小川数馬, 黄檗達人, 柴和弘, 北村陽二, 小谷明: 放射性ガリウム標識骨イメージング薬剤の開発研究, 第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会 2010年12月4日 (京都; 京都大学)
- 6) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鶴野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴和弘: 食品添加物ネオチームの赤外スペクトルの測定法に関する検討, 日本薬学会第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 7) 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 鶴野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴和弘: $(+)-[^{125}\text{I}]\text{-pIV}$ の種差による体内分布の違い及び腫瘍への長期蓄積性における代謝物の関与, 日本薬学会第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 8) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川結加, 太田朱音, 小川数馬, 柴和弘: vesamicol類縁体 *o*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV) の新規 VACHTイメージング剤としての可能性, 日本薬学会第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 9) 北村陽二, 太田朱音, 小阪孝史, 鶴野いずみ, 小川結加, 小川数馬, 柴和弘: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性, 日本薬学会第131年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 10) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 太田朱音, 小川結加, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: *o*-Iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV); 新規 VACHTイメージング剤としての可能性, 第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会日 (神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26-27日.
- 11) 柴和弘: 福島第一原発事故によって汚染された野菜に付着した放射性物質の除去法に関する中間報告 日本放射線安全管理学会 JRSM 第8回6月シンポジウム 2011年6月23,24日, 東京工業大学(東京)
- 12) 北村陽二, 安部潤, 上田真史, 小川数馬, 小阪孝史, 柴和弘, 佐治英郎: 脳虚血時における亜鉛の挙動と神経細胞への影響に関する基礎的検討, 第22回日本微量元素学会学術集会 (京都テルサ, 京都), 2011年7月2日.
- 13) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: アルツハイマー病の早期診断を目的としたデカルンベサミコール誘導体の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 14) 神原弘弥, 小川数馬, 柴和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄檗達人, 小谷明: シグマ受容体を介した癌イメージング剤の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 15) 小阪孝史, 鶴野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: Vesamicol誘導体を用いた新規 VACHTイメージング剤の開発, 第51回日本核医学会学術総会 (筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 16) 神原弘弥, 小川数馬, 清野泰, 森哲也, 北村陽二, 小阪孝史, 柴和弘: シグマ受容体イメージングを目的とした放射性臭素標識化合物の開発, 第51回日本核医学会学術総会 (筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 17) 北村陽二, 小阪孝史, 小川結加, 鶴野いずみ, 太田朱音, 栾本和義, 柴和弘: 福島第一原発事故により汚染した野菜の放射能除去の可能性, 第10回日本放射線安全管理学会学術大会 (東京工業大学すずかけホール, 横浜) 2011年11月30日-12月2日.
- 18) 鶴野いずみ, 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: VACHTイメージング用新規プローブの合成とその評価, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会 (京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.

- 19) 神原弘弥, 小川数馬, 清野泰, 森哲也, 柴和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄櫻達人, 小谷明: シグマ受容体を標的とした放射性薬剤開発に向けた基礎検討, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.
- 20) 小阪孝史, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 小川結加, 小川数馬, 柴和弘: 福島第一原発事故で汚染した野菜の放射能除去法の検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 21) 北村陽二, 道関美祐希, 小阪孝史, 鵜野いずみ, 三輪大輔, 太田朱音, 小川数馬, 柴和弘: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性と代謝に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 22) 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘: PETによるアルツハイマー病の早期診断を目的とした新規VACHTイメージング剤の開発, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月30日.
- 23) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 斎藤寛, 柴和弘: 食品添加物の赤外スペクトル測定におけるATR法の適用に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月31日.
- 24) 鵜野いずみ, 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 河原栄, 柴和弘: 前シナプスコリン作動性神経描画用新規VACHTイメージング剤の開発, 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会(アクトシティ浜松, 静岡県), 2012年5月24日.
- 25) Kitamura, Y., Shimizu, T., Tatsumi, A., Ogawa, K., Kozaka, T., Nakashima, M., Uno, I., Doseki, M., Miwa, D., Mifune, M., Saito, Y., Enomoto, S., Shiba K.; Study on a radiomeal-octabromoporphyrin complex as a tumor imaging agent, 第22回金属の関与する生体関連反応シンポジウムSRM2012(Kanazawa Univ., Ishikawa) 2012年5月31日.
- 26) 小阪孝史, 三輪大輔, 鵜野いずみ, 北村陽二, Azim Mohammad Anwar-ul, 小川数馬, 川井恵一, 細谷清剛, 柴和弘: PET用VACHTイメージング剤の開発研究, 第12回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2012年12月15日.
- 27) 柴和弘: 公開シンポジウム 福島原発から考える元素動態-原発からの放射性物質の動きを環境と食物の観点から説明します- 汚染野菜の内部被ばくと放射能除去法について 日本分析化学会第61年会金沢大学角間キャンパス自然研1F大講義室(金沢) 2012年9月21日

特別講演、市民講演

- 1) 柴和弘: 講演:「アルツハイマー病の早期診断を目的とした放射性医薬品研究の展望」金沢大学市民公開講座ー市民のための放射能・放射線の話ー, 金沢大学サテライトプラザ, 2009年9月6日
- 2) 柴和弘: 「PET及びSPECT用インビボ分子イメージング剤の開発研究ー脳神経機能の可視化を目指してー」富山大学生命科学先端研究センター学術セミナー, 富山市, 2009年11月24日
- 3) 柴和弘: 講演: 脳の機能及び脳疾患の診断と分子イメージング 北陸原子力懇談会 2011年3月17日(金沢:金沢都ホテル)
- 4) 柴和弘: 「放射能・放射線はどこまで安全か!?-福島原発事故の汚染及び健康影響について--」野々市町生涯学習 野々市町公民館(野々市) 2011年7月5日
- 5) 柴和弘: 「放射能・放射線はどこまで安全か!?-健康影響について--」野々市町民大学校「マイタウン塾」稲荷集会所 野々市 2011年8月24日
- 6) 柴和弘: 「今こそ知りたい放射線 --福島第一原発事故の放射能汚染とその影響--」石川エネの会教育講演 ホテル金沢 金沢市 2011年9月8日
- 7) 柴和弘: 放射性ヨウ素・セシウム汚染の除去方法 2) 野菜汚染除去 平成23年度放射線取扱主任者部会中部支部研修会講演 名古屋港ポートビル4階 講堂 2011年9月30日(名古屋)

- 8) 柴 和弘：「今だから知つておきたい放射能・放射線の話—放射能汚染とその影響について—」
コーピーしかわ役員学習会，コーピーしかわ野々市研修センター（野々市）2011年 10月 13日
- 9) 柴 和弘：特別講演：「今だから知つておきたい放射能・放射線の話—放射能汚染とその健康影響について—」コーピーしかわ・金沢地区セミナー，石川県地場産業振興センター 主催：コーピーしかわ 2012年3月 1日
- 10) 柴 和弘：特別講演：「今だから知つておきたい放射能・放射線の話—放射能汚染とその健康影響について—」コーピーしかわ・南加賀地区セミナー，コーピーしかわ小松センター 主催：コーピーしかわ 2012年3月 7日
- 11) 柴 和弘：特別講演：「今だから知つておきたい放射能・放射線の話—放射能汚染とその健康影響について—」コーピーしかわ・七尾地区セミナー，七尾サンライフプラザ 主催：コーピーしかわ 2012年3月 13日
- 12) 柴 和弘：特別講演：「今だから知つておきたい放射能・放射線の話—放射能汚染とその健康影響について—」コーピーしかわ・白山地区セミナー，白山市民交流センター 主催：コーピーしかわ 2012年3月 19日
- 13) 柴 和弘，特別講演：福島第一原発事故による食料汚染とその影響の低減下について 大阪大学安全講習会特別講演①，大阪大学会館講堂（大阪）豊中キャンパス 2012年4月 3日
- 14) 柴 和弘，特別講演：福島第一原発事故による食料汚染とその影響の低減下について 大阪大学安全講習会特別講演②，大阪大学会館講堂（大阪）豊中キャンパス 2012年4月 16日
- 15) 柴 和弘：特別講演：P E T/S P E C T用 RI 分子イメージング剤の開発研究 — 可視化による脳神経機能疾患の診断を目指して —，中部地区主任者部会 第24回教育訓練講習会，名古屋商工会議所3階 第1会議室（名古屋） 2012年5月 11日
- 16) 柴 和弘：特別講演： 福島第一原発事故による汚染とその影響 第11回北陸地域アイソトープ研究フォーラム，2012年5月 15日 金沢大学 十全講堂（宝町キャンパス）
- 17) 柴 和弘：講演：「食の安全と放射線について」 金沢市校下婦人会連絡協議会「福祉保健委員会勉強会」石川県釀成センター2階研修室（金沢） 2012年6月 12日
- 18) 柴 和弘：講演：「食の安全と放射線について」 金沢市校下婦人会連絡協議会「福祉保健委員会勉強会」石川県釀成センター2階大講義室（金沢） 2012年11月 13日

(4) 特許

特許番号：特許第4985977号
登録日： 平成24年5月11日
発明名称：「小胞アセチルコリントランスポーターに対するリガンド」
発明者： 柴 和弘，石渡喜一

(5) 外部資金の獲得

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）「アルツハイマー病の早期診断用シナプス前コリン作動性神経分子イメージング剤の開発」2007～2010年度，代表者，12,350千円（総額）
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）「認知症及びストレス性精神疾患の進行・治療指針予測を可能にするイメージング剤の開発」2007～2009年度，分担者（代表者 水上 勇治）800千円（分担金総額）
- 3) 寄付金 エムザサイエンス（株）2009年度 3,000千円 代表者 柴 和弘
- 4) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）「虚血心筋障害，リモデリングにおける心筋間質の病態変化とその画像化に関する研究」2008～2010年度，分担者（代表者 瀧 淳一）300千円（分担金総額）
- 5) 受託研究費「脳神経機能疾患などの発症前診断及び治療効果判定用 PET 分子イメージングの高度化研究」2010～2012年度，代表者，35,100千円（経費総額）

- 6) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントランスポーターイメージング剤の開発」 2011～2013 年度，代表者， 3,700 千円（総額）
- 7) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「虚血心筋障害，リモデリングにおける心筋間質の病態と血管新生の画像化に関する研究」 2011～2013 年度，分担者（代表者 瀧 淳一） 300 千円（分担金総額）

研究教育活動（2009年～2012年）

トレーサー情報解析分野 北村陽二

研究概要

これまでに、放射性診断・治療薬剤の開発研究、および食品の安全安心確保を目的とした研究を行ってきた。下記に、過去3年間に行ってきた主な研究テーマとその概要を示す。

1) ペプチドを用いた腫瘍の放射性薬剤の開発研究

Octreotide の N 末端アミノ基に ^{111}In -DTPA や ^{90}Y -DOTA を結合した化合物は、ソマトスタチンレセプター (sstr) 発現腫瘍の診断薬やアイソトープ治療薬剤として有用であるが、正常な腎臓に集積する問題点がある。そこで、腎集積を低減した放射性薬剤の開発を目的として、研究を行った。その結果、DOTA 結合 octreotide の N 末 D-Phe の D-Asp への置換は、腎集積低減に有効であるが、sstr への親和性が低下し、腫瘍集積性も低減した。そこで、N 末 D-Phe を保存し、D-Phe と DOTA の間に D-Asp を挿入した新規化合物を合成し、評価したところ、sstr への親和性、腫瘍集積性を保ちつつ、腎臓への集積は低減しており、有用な放射性薬剤の開発に成功した。

2) 新規 亜鉛-ジチオセミカルバゾン (Zn-DTS) 誘導体の開発とその血糖降下作用に関する研究

Zn-DTS 誘導体が血糖降下作用を示すことを報告してきた。そこで、糖尿病治療薬剤の開発を目的とし、新規 Zn-DTS 誘導体の開発研究を行った。その結果、Zn-HTSM がより強い血糖降下作用を有し、その作用は脂肪細胞中の Akt リン酸化増強による糖取込の増加に起因する可能性を見出した。今後、放射性の ^{65}Zn を用いて、投与後の亜鉛の体内動態を検討する。さらに、DTS 誘導体の一つである ^{64}Cu -ATSM が腫瘍の低酸素部位イメージング剤として実用化されていることから、今回開発した HTSM の腫瘍イメージング剤としての可能性も検討していく。

3) 放射性金属-ポルフィリン誘導体の腫瘍診断薬剤としての開発研究

ポルフィリンが腫瘍集積性を示すこと、また、ポルフィリン環のピロールの水素を臭素に置換した、八臭素化ポルフィリン誘導体が従来のポルフィリンよりも金属との結合が早いことに着目し、腫瘍イメージング剤の開発を目指した研究を行った。その結果、 ^{111}In -OBTCPP は、短時間で標識可能であり、担癌マウスにおいて投与 24 時間後に腫瘍に約 7% dose/g 集積し、腫瘍／筋肉比は約 10 と高い値を示し、腫瘍イメージング剤としての可能性を有することを見出した。

4) 自閉症の客観的・早期診断を目指した脳神経機能変化の可視化研究

自閉症の客観的・早期画像診断法及び治療法の確立を目的として、自閉症モデルマウスを用いて、その脳内の神経化学的变化を調べている。これまでに、自閉症治療薬と期待されているオキシトシンの脳内移行性やセロトニントランスポーター (SERT) の変化に関する検討を行ってきた。その結果、オキシトシンの鼻腔内投与での脳内移行性が思ったほど高くないことや、自閉症モデルマウスの脳内 SERT 密度が低下している可能性があることを明らかにした。今後、自閉症モデルマウスで変化が見られる神経伝達系を探索し、それを基に、自閉症の客観的かつ早期診断が可能な放射性薬剤の開発を目指す。

5) 福島第一原発事故による放射性物質汚染野菜の除染法に関する研究

福島第一原発事故により、 ^{131}I や $^{134,137}\text{Cs}$ 等で汚染した野菜の簡便かつ効率的な除去方法の検討を行った。その結果、 $^{134,137}\text{Cs}$ は水洗のみで大部分が除去できるが、 ^{131}I は水洗では除去率が 40% 以下であること、および、残存している ^{131}I について、食品にも使用されている酸化防止剤やアスコルビン酸を用いることにより、除去率が約 80% まで改善できることを見出した。

6) 参照赤外スペクトルの測定法の確立

食品の安全性向上を目的とし、第9版食品添加物公定書で確認試験が赤外スペクトル法に変更される食品添加物について、品質を保証できる参照赤外スペクトルとその測定法を確立した。

教育活動

- 学部教育** : 保健学類 3 年後期集中「放射線衛生管理学実験」を分担 (21 コマ相当)
: 保健学類 3 年後期「放射性同位元素検査技術学演習」を分担 (6 コマ相当)
: 保健学類 3 年後期「卒業研究」計 7 名 (2010～2012 年度) 卒業研究指導

- 大学院教育** : 連合大学院小児発達学研究科「認知行動生物学演習」を分担 (2 日／年)
: 連合大学院小児発達学研究科「機能画像解析学」を分担 (1 コマ)
: 自然科学研究科博士後期課程「生体機能分子分析学」を担当 (15 コマ)
: 医薬保健学総合研究科保健学専攻博士前期課程: 1 名 研究指導
: 自然科学研究科博士後期課程: 1 名 (国費外国人留学生) 研究指導

- 学内教育** : アイソトープ総合研究施設 RI 安全取扱講習会 (4 日／年)
: 生命工学トレーニングコース (第 16, 19, 21 回) (2 日／年)

研究業績（2009年～2012年）

トレーサー情報解析分野 北村陽二

(1) 学術論文

- 1) Ogawa K., Takai K., Kanbara H., Kiwada T., Kitamura Y., Shiba K. and Odani A., Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent. *Nucl. Med. Biol.*, 38: 631-636, 2011.
- 2) Sugihara T., Munesue S., Yamamoto Y., Sakurai S., Akhter N., Kitamura Y., Shiba K., Watanabe T., Yonekura H., Hayashi Y., Hamada J. and Yamamoto H., Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-Products Inhibits Amyloid-beta(1-42) Uptake into Mouse Brain. *Journal of Alzheimers Disease*, 28: 709-720, 2012.
- 3) *Kozaka T., Uno I., *Kitamura Y., Miwa D., Ogawa K. and *Shiba K., Syntheses and in vitro evaluation of decalinvesamicol analogues as potential imaging probes for vesicular acetylcholine transporter (VACHT). *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 4936-4941, 2012. *equal correspondence.
- 4) Ogawa K., Kanbara H., Shiba K., Kitamura Y., Kozaka T., Kiwada T. and Odani A., Development and evaluation of a novel radioiodinated vesamicol analog as a sigma receptor imaging agent. *EJNMMI Res.*, 2: in press, 2012.
- 5) Shiba K., Kitamura Y., Kozaka T., Uno I., Shimizu K., Hirota M., Higaki S. and Masumoto K., Characteristics of radioactive contamination of vegetables derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*, 11: in press, 2012.
- 6) Shiba K., Kitamura Y., Kozaka T., Uno I., Miyoshi H. and Yanaga M., Chemical removal of radionuclides in contaminated spinach derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*, 11: in press, 2012.
- 7) Kadowaki S., Kitamura Y., Hiromura M., Kamino S., Munekane M., Yoshikawa Y., Saji H., Enomoto S., Development of new zinc dithiosemicarbazone complex for use as oral antidiabetic agent. *Biol. Pharm. Bull.*, in press, 2012.

(2) 総説、著書、その他

- 1) 斎藤 寛, 北村陽二: 「第11章 赤外スペクトル」スタンダード薬学シリーズ2 物理系薬学III 生体分子・化学物質の構造決定 第1版第6刷 (日本薬学会編), 東京化学同人, p169-174, 2010.
- 2) 北村陽二: 「第9章-1.屈折率、粘度、密度と比重」パートナー分析化学I 第2版第2刷 (萩中淳, 山口政俊, 千熊正彦共編), 南江堂, p187-192, 2012.
- 3) 萩中 淳, 北村陽二, 斎藤 寛: 「第12章 実際試料の分析」パートナー分析化学I 第2版第2刷 (萩中 淳, 山口政俊, 千熊正彦共編), 南江堂, p249-255, 2012.
- 4) 斎藤 寛, 北村陽二: 「第2章-2. 赤外吸収スペクトルおよびラマンスペクトル」パートナー分析化学II 第2版 (山口政俊, 升島 努, 能田 均共編), 南江堂, p51-69, 2012.

(3) 学会発表

国際学会

- 1) Yoji Kitamura, Kazuhiro Shiba, Hideo Saji : Studies on the movement and effect of vesicular zinc in brain ischemia, International Conference on Brain Function and Development (Fukui), 2010.2.25-26.
- 2) Kazuma Ogawa, Kenichiro Takai, Tatuo Kiwada, Yoji Kitamura, Kazuhiro Shiba, Akira Odani : Development and evaluation of a novel radiogallium labeled peptide as a bone imaging agent for PET, ACS 240th National Meeting (2010 fall, Boston, USA), 2010.8.22.
- 3) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Yosuke Kanayama, Shuichi Enomoto : Reducing renal uptake of radiolabeled DOTA-octreotide by replacing N-terminal amino acid, 2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto International Conference Center, Kyoto), 2010.9.11.
- 4) Saori Kadowaki, Yoji Kitamura, Makoto Hiromura, Shinichiro Kamino, Satoru Nakajima, Masaki Mifune,

- Yutaka Yoshikawa, Hideo Saji, Shuichi Enomoto : Development of zinc-dithiosemicarbazone complexes for diabetic therapeutic agents, The 60th Fujihara Seminar Zinc signal and cellular functions (Osaka International Convention Center, Osaka) , 2010.10.30.
- 5) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto : Study on the reduction of renal uptake of radio-labeled octreotide derivatives, 3rd International Symposium on Metallomics 2011 (ISM2011) (Munster, Germany) , 2011.6.15-18.
 - 6) Saori Kadowaki, Yoji Kitamura, Makoto Hiromura, Shinichiro Kamino, Masanari Taniguchi, Masaki Mifune, Yutaka Yoshikawa, Hideo Saji, Shuichi Enomoto : Development of Zn-DTS complexes for antidiabetic agent on oral administration, The 5th International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011) (KOBE, Japan) , 2011.9.5-8.
 - 7) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto : Study on the reduction of renal uptake of radio-labeled octreotide derivatives, The 5th International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011) (KOBE, Japan) , 2011.9.5-8.
 - 8) Kazuma Ogawa, Hiroya Kanbara, Kazuhiro Shiba, Yasushi Kiyono, Tetsuya Mori, Yoji Kitamura, Takashi Kozaka, Tatsuto Kiwada, Akira Odani : Development and evaluation of a radiobromine labeled sigma ligand for tumor imaging, EANM'11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Birmingham, UK) , 2011.10.15-19.
 - 9) Kazuhiro Shiba, Yoji Kitamura, Takashi Kozaka, Kikuo Shimizu, Kazuyoshi Masumoto, Masahiro Hirota, Shyogo Higaki : The radioactivity removal of contaminated vegetables caused by the Fukushima nuclear accident, The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring Oarai (Oarai Park Hotel, Ibaraki) 2011.12.3-4.
 - 10) Kazuma Ogawa, Tomomi Shibata, Yoji Kitamura, Tatsuto Kiwada, Morio Nakayama, Kazuhiro Shiba, Akira Odani : Evaluation of 99mTc-labeled Annexin A5 using a bis(hydroxamide) derivative for detection of tumor response to therapy (Miami Beach Convention Center, Miami, USA) , 2012.6.9-13.

国内学会

- 1) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 中島 聰, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一 : 経口糖尿病治療薬としてのZn-DTS錯体の開発, 第8回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (岡山大学, 岡山) , 2010年3月26日.
- 2) 竹中文章, 神野伸一郎, 北村陽二, 金山洋介, 榎本秀一, 秋澤宏行, 荒野 泰 : N末アミノ酸を置換した111In-DOTA結合octreotide誘導体の体内動態に関する検討, 日本薬学会 第130年会 (岡山) , 2010年3月29日.
- 3) 門脇沙緒莉, 畿 朝菜, 神野伸一郎, 中島 聰, 北村陽二, 廣村 信, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一 : 糖尿病治療薬剤としてのZn-DTS錯体の開発, 日本薬学会 第130年会 (岡山) , 2010年3月30日.
- 4) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 中島 聰, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一 : Development of zinc-dithiosemicarbazone complexes for anti-diabetic agent, 第20回金属の関与する成体関連反応シンポジウムSRM2010 (徳島文理大学国際会議場, 徳島) , 2010年6月25日.
- 5) 高井健一郎, 小川数馬, 黄檗達人, 北村陽二, 柴 和弘, 小谷 明 : Development of radiogallium-DOTA complex conjugated bone seeking compounds for PET bone imaging, 第20回金属の関与する成体関連反応シンポジウムSRM2010 (徳島文理大学国際会議場, 徳島) , 2010年6月25日.
- 6) 神原弘弥, 小川数馬, 柴 和弘, 北村陽二, 小谷 明 : 癌イメージングを目的とした放射標識シグマリガンドの開発, 第69回日本癌学会学術大会 (大阪国際会議場, 大阪) , 2010年9月21-25日.
- 7) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 金山洋介, 榎本秀一 : N末アミノ酸を置換した放射能標識DOTA結合octreotide誘導体の体内動態に関する検討, 第2回メタロミクス研究フォーラム (京都薬科大学, 京都) , 2010年11月2日.
- 8) 神原弘弥, 小川数馬, 柴 和弘, 北村陽二, 黄檗達人, 小谷 明 : 癌を標的とした放射標識シグマリガンドの開発, 第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会 (京都テルサ, 京都) , 2010年12月4日.

- 9) 高井健一郎, 小川数馬, 黄櫻達人, 柴 和弘, 北村陽二, 小谷 明: 放射性ガリウム標識骨イメージング薬剤の開発研究, 第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2010年12月4日.
- 10) 大島伸宏, 秋澤宏行, 趙 松吉, 趙 荏, 藤岳夕歌, 西嶋剣一, 北村陽二, 荒野 泰, 久下裕司, 大倉一枝: アスパラギン酸を導入した¹¹¹In-DTPA-オクトレオチド誘導体の腎集積性およびin vitroにおける腫瘍集積性の評価, 第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2010年12月4日.
- 11) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鵜野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴 和弘: 食品添加物ネオチームの赤外スペクトルの測定法に関する検討, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 12) 御船正樹, 岩藤章正, 北村陽二, 翼 朝菜, 神野伸一郎, 榎本秀一: 金属イオン捕集剤としてのoctabromo-tetrakis(p-carboxy)phenylporphine 搾持陰イオン交換樹脂の可能性, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 13) 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 鵜野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴 和弘: (+)-[¹²⁵I]-pIVの種差による体内分布の違い及び腫瘍への長期蓄積性における代謝物の関与, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 14) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川結加, 太田朱音, 小川数馬, 柴 和弘: vesamicol類縁体o-iodo-trans-decalinvesamicol(OIDV)の新規VACHTイメージング剤としての可能性, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 15) 北村陽二, 太田朱音, 小阪孝史, 鵜野いずみ, 小川結加, 小川数馬, 柴 和: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 16) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 榎本秀一: 放射標識DOTA結合octreotide誘導体の腎集積低減に関する検討, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 17) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 谷口将済, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一: 抗糖尿病作用を有する亜鉛DTS錯体の合成とインスリン様作用の解析, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 18) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 太田朱音, 小川結加, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: o-Iodo-trans-decalinvesamicol(OIDV); 新規VACHTイメージング剤としての可能性, 第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会(神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26-27日.
- 19) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 榎本秀一: 放射標識DOTA結合octreotide誘導体の腎集積低減に関する検討, 第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会(神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26-27日.
- 20) 大島伸宏, 秋澤宏行, 趙 松吉, 趙 荏, 藤岳夕歌, 西嶋剣一, 北村陽二, 荒野 泰, 久下裕司, 大倉一枝: アスパラギン酸で負電荷を付与した¹¹¹In-DTPA-オクトレオチドの腎集積性およびin vitroにおける腫瘍集積性の評価, 日本薬学会北海道支部会(北海道), 2011年5月21-22日.
- 21) Fumiaki Takenaka, Yoji Kitamura, Shinichiro Kamino, Hiromichi Akizawa, Yasushi Arano, Shuichi Enomoto: Development of radiogallium-DOTA complex conjugated bone seeking compounds for PET bone imaging, 第20回金属の関与する成体関連反応シンポジウムSRM2011(千葉大学, 千葉), 2011年6月25日.
- 22) 門脇沙緒莉, 北村陽二, 廣村 信, 神野伸一郎, 谷口将済, 御船正樹, 吉川 豊, 佐治英郎, 榎本秀一: 経口糖尿病治療薬を目的としたZn-DTS錯体の開発, 第22回日本微量元素学会学術集会(京都テルサ, 京都), 2011年7月2日.
- 23) 北村陽二, 安部 潤, 上田真史, 小川数馬, 小阪孝史, 柴 和弘, 佐治英郎: 脳虚血時における亜

鉛の挙動と神経細胞への影響に関する基礎的検討, 第22回日本微量元素学会学術集会(京都テルサ, 京都), 2011年7月2日.

- 24) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: アルツハイマー病の早期診断を目的としたデカルンベサミコール誘導体の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 25) 神原弘弥, 小川数馬, 柴 和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄櫻達人, 小谷 明: シグマ受容体を介した癌イメージング剤の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 26) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: Vesamicol誘導体を用いた新規VACHTイメージング剤の開発, 第51回日本核医学会学術総会(筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 27) 神原弘弥, 小川数馬, 清野 泰, 森 哲也, 北村陽二, 小阪孝史, 柴 和弘: シグマ受容体イメージングを目的とした放射性臭素標識化合物の開発, 第51回日本核医学会学術総会(筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 28) 北村陽二, 小阪孝史, 小川結加, 鵜野いずみ, 太田朱音, 樋本和義, 柴 和弘: 福島第一原発事故により汚染した野菜の放射能除去の可能性, 第10回日本放射線安全管理学会学術大会(東京工業大学すずかけホール, 横浜) 2011年11月30日-12月2日.
- 29) 鵜野いずみ, 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴 和弘: VACHTイメージング用新規プローブの合成とその評価, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.
- 30) 神原弘弥, 小川数馬, 清野 泰, 森 哲也, 柴 和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄櫻達人, 小谷 明: シグマ受容体を標的とした放射性薬剤開発に向けた基礎検討, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.
- 31) 小阪孝史, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 小川結加, 小川数馬, 柴 和弘: 福島第一原発事故で汚染した野菜の放射能除去法の検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 32) 北村陽二, 道関美祐希, 小阪孝史, 鵜野いずみ, 三輪大輔, 太田朱音, 小川数馬, 柴 和弘: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性と代謝に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 33) 大島伸宏, 秋澤宏行, 趙 松吉, 趙 莊, 西嶋剣一, 北村陽二, 荒野 泰, 久下裕司, 大倉一枝: アスパラギン酸で負電荷を付与し¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-オクトレオチド誘導体の受容体親和性および体内動態の評価, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 34) 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 柴 和弘: PETによるアルツハイマー病の早期診断を目的とした新規VACHTイメージング剤の開発, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月30日.
- 35) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 斎藤 寛, 柴 和弘: 食品添加物の赤外スペクトル測定におけるATR法の適用に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月31日.
- 36) 鵜野いずみ, 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 河原 栄, 柴 和弘: 前シナプスコリン作動性神経描画用新規VACHTイメージング剤の開発, 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会, (アクトシティ浜松, 静岡県), 2012年5月24日.
- 37) 竹中文章, 北村陽二, 神野伸一郎, 秋澤宏行, 荒野 泰, 榎本秀一: N末端構造を変換した¹¹¹In-DOTA-octreotideの体内動態に関する検討, 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会, (アクトシティ浜松, 静岡県), 2012年5月24日.
- 38) Yoji Kitamura, Takako Shimizu, Asana Tatsumi, Kazuma Ogawa, Takashi Kozaka, Miyuki Nakashima, Izumi

Uno, Miyuki Doseki, Daisuke Miwa, Masaki Mifune, Yutaka Saito, Shuichi Enomoto, Kazuhiro Shiba : Study on a radiomeal-octabromoporphyrin complex as a tumor imaging agent, 第22回金属の関与する生体関連反応シンポジウムSRM2012（金沢大学、石川県），2012年5月31日。

- 39) 小阪孝史, 三輪大輔, 鵜野いづみ, 北村陽二, Azim Mohammad Anwar-ul, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: PET用VACHTイメージング剤の開発研究, 第12回放射性医薬品・画像診断薬研究会（京都テルサ、京都），2012年12月15日。

(4) 特許

なし

(5) 外部資金の獲得

- 1) 文科省科研費 若手研究（B）「新規腫瘍放射性医薬品としての放射性金属一八臭素化ポルフィリン錯体の開発」2008～2009年度，代表者，3,100千円（総額）
- 2) 厚生労働科研費（食品の安心・安全確保推進研究事業）「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究」2008～2009年度，分担者，3,600千円（分担金総額）
- 3) 厚生労働科研費（医療機器開発推進研究事業）「種々のγ線放出核種を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング」2009年度，分担者，2,000千円（分担金総額）
- 4) 文科省科研費 若手研究（B）「放射性金属一八臭素化ポルフィリンを用いた新規核医学診断・治療薬剤の開発と応用」2010～2011年度，代表者，3,000千円（総額）
- 5) 厚生労働科研費（食品の安全確保推進事業）「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究」2010～2012年度，分担者，3,900千円（分担金総額）
- 6) 文科省科研費 基盤研究（C）「アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントラヌスポーターイメージング剤の開発」2011～2013年度，分担者（代表者：柴和弘），300千円（分担金総額）
- 7) 受託研究費 「脳神経機能疾患などの発症前診断及び治療効果判定用PET分子イメージングの高度化研究」2010～2012年度，分担者（代表者：柴和弘，経費総額35,100千円）
- 8) 文科省科研費 基盤研究（C）「腫瘍イメージング剤としての放射性金属一八臭素化ポルフィリンの開発と応用」2012～2014年度，代表者，4,000千円（総額）

研究教育活動（2010年～2012年）

トレーサー情報解析分野 小阪 孝史

金沢大学の当職に着任時点（2010年4月）からの研究教育活動について報告する。

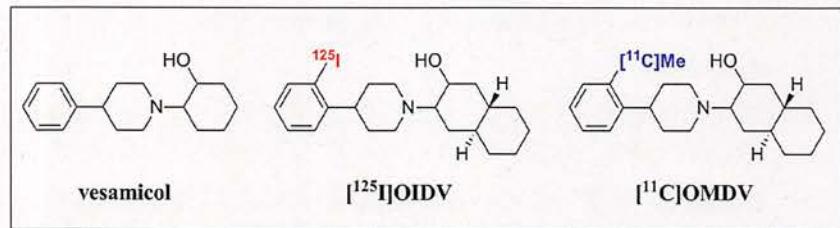
研究概要

1) アルツハイマー病早期診断薬の開発研究（小阪、鵜野、三輪、北村、Azim、柴）

アルツハイマー病患者の脳内において、コリン作動性神経系の機能が低下し、特に、前シナプスに存在する小胞アセチルコリントランスポーター（VACht）が減少することが報告されている。そこでアルツハイマー病の早期診断を目的として、SPECT（単一光子放射断層撮影；Single Photon Emission Computed Tomography）やPET（ポジトロン断層法；Positron Emission Tomography）用の脳内 VAChtイメージング剤の開発研究を行っている。

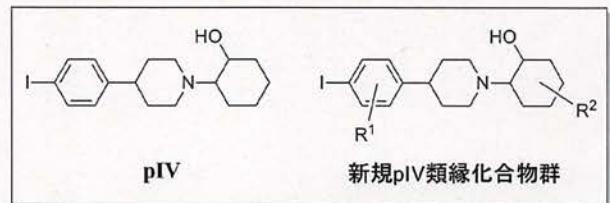
これまでに、新規に合成した vesamicol 誘導体 OIDV が、*in vitro*において VACht に高い親和性と選択性を示すことを見出した。また ^{125}I での標識化に成功し、 $[^{125}\text{I}]OIDV$ が *in vivo*において、血液脳関門（BBB）を通過し、VACht と結合することを確認した。また、オートラジオグラフィによる VACht の画像化にも成功した。現在、SPECT 用イメージング剤として更なる評価を行っている。

一方、PET 用イメージング剤として開発した OMDV も *in vitro*において VACht に高い親和性と選択性を示した。また ^{11}C での標識化に成功し、 $[^{11}\text{C}]OMDV$ が *in vivo*において、BBB を通過することを確認した。OMDV についても、更なる評価実験が進行中である。



2) 老化及びストレス性疾患の客観的評価に関する研究（小阪、北村、柴）

σ -1受容体は記憶や感情等、様々な脳の高次機能に関与しており、更に老化やストレスへの関与の可能性も示唆されている。我々は脳における老化の進行度や、ストレス関連の精神神経疾患を客観的に評価できる、SPECT 並びに PET 用の σ -1受容体分子イメージング剤の開発研究を行っている。当研究室で開発した (+)-pIV は、 σ -1 及び σ -2受容体との高い親和性が確認されている。そこで、 σ -1受容体への更なる親和性の向上と選択性の発現を目的として、(+)-pIV をリード化合物とした化合物群を合成した。現在、*in vitro*において σ -1受容体に対する親和性・選択性について評価実験を行っている。



教育活動

大学院教育：大学院生（博士前期課程：1名、博士後期課程：1名）研究指導

：認知行動生物学演習（連合大学院）年2回 2011～2012年度

学部教育：保健学類3年後期「基礎配属」計7名（2010～2012年度）卒業研究指導

：放射性同位元素検査技術学演習（保健学類）2010～2012年度

学内教育：放射性同位元素取扱者 新規・継続登録者 安全取扱講習会 2010～2012年度

：生命工学トレーニングコース（第16・19・21回）2010～2012年度

研究業績（2010年～2012年）

トマーサー情報解析分野 小阪 孝史

（1）学術論文

- 1) Kozaka, T., Nakagawa-Goto, K., Shi, Q., Lai, C.-Y., Hamel, E., Bastow, K.F., Brossi, A., Lee, K.-H.; Antitumor agents 273. Design and synthesis of *N*-alkyl-thiocolchicinoids as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4091-4094 (2010).
- 2) Nakagawa-Goto, K., Wu, P.-C., Lai, C.-Y., Hamel, E., Zhu, H., Zhang, L., Kozaka, T., Ohkoshi, E., Goto, M., Bastow, K.F., Lee, K.-H.; Antitumor agents. 284. New desmosdumotin B analogues with bicyclic B-ring as cytotoxic and antitubulin agents. *J. Med. Chem.*, 54, 1244-1255 (2011).
- 3) Kozaka, T., Uno, I., Kitamura, Y., Miwa, D., Ogawa, K., Shiba, K.; Syntheses and in vitro evaluation of decalinvesamicol analogues as potential imaging probes for vesicular acetylcholine transporter (VACHT). *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 4936-4941 (2012).
- 4) Ogawa, K., Kanbara, H., Shiba, K., Kitamura, Y., Kozaka, T., Kiwada, T., Odani, A.; Development and evaluation of a novel radioiodinated vesamicol analog as a sigma receptor imaging agent. *EJNMMI Res.*, 2, in press (2012).
- 5) Shiba, K., Kitamura, Y., Kozaka, T., Uno, I., Miyoshi H., Yanaga M.; Chemical removal of radionuclides in contaminated spinach derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*, 11, in press (2012).
- 6) Shiba, K., Kitamura, Y., Kozaka, T., Uno, I., Shimizu, K., Hirota, M., Higaki, S., Masumoto, K.; Characteristics of radioactive contamination of vegetables derived from the Fukushima nuclear accident. *Radiation Safety Management*, 11, in press (2012).

（2）総説、著書、その他

- 1) Kozaka, T.; 自閉症の画像診断は可能か？オキシトシン受容体のイメージング研究 *Farumashia*, 48, 884 (2012).

（3）学会発表

国際学会

- 1) Ogawa, K., Kanbara, H., Shiba, K., Kiyono, Y., Mori, T., Kitamura, Y., Kozaka, T., Kiwada, T., Odani, A.; Development and evaluation of a radiobromine labeled sigma ligand for tumor imaging, EANM'11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Birmingham, UK), 2011年10月15日.
- 2) Shiba, K., Kitamura, Y., Kozaka, T., Shimizu, K., Masumoto K., Hirota, M., Higaki S.; The radioactivity removal of contaminated vegetables caused by the Fukushima nuclear accident, The 7th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring Oarai (Oarai Park Hotel, Ibaraki) 2011年12月3-4日.

国内学会

- 1) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鵜野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴和弘: 食品添加物ネオチームの赤外スペクトルの測定法に関する検討, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 2) 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 鵜野いずみ, 太田朱音, 小川結加, 柴和弘: (+)-[¹²⁵I]-pIV の種差による体内分布の違い及び腫瘍への長期蓄積性における代謝物の関与, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 3) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川結加, 太田朱音, 小川数馬, 柴和弘: vesamicol類縁体 *o*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV) の新規 VACHT イメージング剤としての可能性, 日本薬学会第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.

- 4) 北村陽二, 太田朱音, 小阪孝史, 鵜野いずみ, 小川結加, 小川数馬, 柴和弘: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性, 日本薬学会 第131年会(ツインメッセ静岡, 静岡), 2011年3月30日.
- 5) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 太田朱音, 小川結加, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: *o-Iodo-trans-decalinvesamicol*(OIDV); 新規 VAChT イメージング剤としての可能性, 第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会日(神戸国際会議場, 兵庫), 2011年5月26-27日.
- 6) 北村陽二, 安部潤, 上田真史, 小川数馬, 小阪孝史, 柴和弘, 佐治英郎: 脳虚血時における亜鉛の挙動と神経細胞への影響に関する基礎的検討, 第22回日本微量元素学会学術集会(京都テルサ, 京都), 2011年7月2日.
- 7) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: アルツハイマー病の早期診断を目的としたデカルンベサミコール誘導体の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 8) 神原弘弥, 小川数馬, 柴和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄櫻達人, 小谷明: シグマ受容体を介した癌イメージング剤の開発, 第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(ホテル箱根アカデミー, 箱根), 2011年9月12日.
- 9) 小阪孝史, 鵜野いずみ, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: Vesamicol誘導体を用いた新規 VAChT イメージング剤の開発, 第51回日本核医学会学術総会(筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 10) 神原弘弥, 小川数馬, 清野泰, 森哲也, 北村陽二, 小阪孝史, 柴和弘: シグマ受容体イメージングを目的とした放射性臭素標識化合物の開発, 第51回日本核医学会学術総会(筑波大学, 筑波), 2011年10月29日.
- 11) 北村陽二, 小阪孝史, 小川結加, 鵜野いずみ, 太田朱音, 棚本和義, 柴和弘: 福島第一原発事故により汚染した野菜の放射能除去の可能性, 第10回日本放射線安全管理学会学術大会(東京工業大学すずかけホール, 横浜) 2011年11月30日-12月2日.
- 12) 鵜野いずみ, 小阪孝史, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: VAChT イメージング用新規プローブの合成とその評価, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.
- 13) 神原弘弥, 小川数馬, 清野泰, 森哲也, 柴和弘, 北村陽二, 小阪孝史, 黄櫻達人, 小谷明: シグマ受容体を標的とした放射性薬剤開発に向けた基礎検討, 第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2011年12月3日.
- 14) 小阪孝史, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 小川結加, 小川数馬, 柴和弘: 福島第一原発事故で汚染した野菜の放射能除去法の検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 15) 北村陽二, 道関美祐希, 小阪孝史, 鵜野いずみ, 三輪大輔, 太田朱音, 小川数馬, 柴和弘: 自閉症の治療に効果があるとされるオキシトシンの脳内移行性と代謝に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月29日.
- 16) 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘: PETによるアルツハイマー病の早期診断を目的とした新規 VAChT イメージング剤の開発, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月30日.
- 17) 北村陽二, 佐藤恭子, 小阪孝史, 小川数馬, 鵜野いずみ, 道関美祐希, 三輪大輔, 斎藤寛, 柴和弘: 食品添加物の赤外スペクトル測定におけるATR法の適用に関する検討, 日本薬学会第132年会(北海道大学, 札幌), 2012年3月31日.
- 18) 鵜野いずみ, 小阪孝史, 三輪大輔, 北村陽二, 道関美祐希, 小川数馬, 川井恵一, 河原栄, 柴和弘: 前シナプスコリン作動性神経描画用新規 VAChT イメージング剤の開発, 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会,(アクトシティ浜松, 静岡県), 2012年5月24日.

- 19) Kitamura, Y., Shimizu, T., Tatsumi, A., Ogawa, K., Kozaka, T., Nakashima, M., Uno, I., Doseki, M., Miwa, D., Mifune, M., Saito, Y., Enomoto, S., Shiba K.; Study on a radiomeal- octabromoporphyrin complex as a tumor imaging agent, 第22回金属の関与する生体関連反応シンポジウム SRM2012(金沢大学, 金沢市) 2012年5月31日.
- 20) 小阪孝史, 三輪大輔, 鵜野いずみ, 北村陽二, Azim Mohammad Anwar-ul, 小川数馬, 川井恵一, 絹谷清剛, 柴和弘: PET用VACHTイメージング剤の開発研究, 第12回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都テルサ, 京都), 2012年12月15日.

(4) 特許

なし

(5) 外部資金の獲得

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B) 「脳内 σ -1受容体イメージングによる老化及びストレス性疾患の客観的評価に関する研究」2011~2013年度, 代表者, 3,100千円(直接経費総額)
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「アルツハイマー病の早期診断を目的としたコリントランスポーターイメージング剤の開発」2011~2013年度, 分担者(代表者:柴和弘), 300千円(分担金総額)
- 3) 受託研究費「脳神経機能疾患などの発症前診断及び治療効果判定用PET分子イメージングの高度化研究」2010~2012年度, 分担者(代表者:柴和弘, 経費総額35,100千円)

アイソトープ理工系研究施設の研究教育支援と社会貢献

維持管理体制

専任：(施設管理責任者・安全管理担当者) 技術専門員 長村 雄一郎

併任：(施設長・副放射線取扱主任者・核物質管理者) 理工研究域 教授 横山 明彦 (2010年度から)

(正放射線取扱主任者・安全管理責任者) 理工研究域 准教授 佐藤 渉 (2011年度から)

(副放射線取扱主任者) 環日本海域環境研究センター 助教 浜島 靖典

外部委託：文教コーポレーション(～2010.12), Vファッショングループ仙台（毎週火・木曜日）(2011.01～)

研究教育支援

利用状況の推移

	2009 年度	2010 年度	2011 年度	2012 年度*
利用課題数	40	42	40	40
利用登録者総数	226	230	229	223
カード登録数（入館許可者）	226	230	229	223
延べ入館数（施設維持管理関係者を除く）	6686	6810	8137	5561

*10月末までの件数

利用者講習会（横山、佐藤、浜島、長村）

2009年度：新規9回（77名）、継続21回（144名）、基礎技術講座13回（74名）、核燃3回（58名）

2010年度：新規5回（68名）、継続27回（156名）、基礎技術講座9回（64名）、核燃4回（63名）

2011年度：新規5回（67名）、継続19回（161名）、基礎技術講座9回（64名）、核燃4回（63名）

*2012年度：新規4回（69名）、継続14回（153名）、基礎技術講座11回（64名）、核燃2回（64名）

*10月末までの件数

主な研究支援

2011年度：・放射性同位元素等承認使用に係る変更承認申請

→ 非密封放射性同位元素の新規要望に応え1核種及び1核種の使用量を増加。

→ 管理区域外での規制対象下限数量以下5核種の使用。

・プレートリーダーの設置 → 蛋白の定量が可能となる（薬学系の要望）

2012年度：・液体シンチレーションカウンター(LSC-7200)の設置（LSC1000の更新）

・ハンドフットクロスモニター(MBR-301B)の設置 → α 核種の汚染検査が可能となる

研究グループ数の推移

	2009 年度	2010 年度	2011 年度	2012 年度
理工研究域	18	18	17	17
医薬保健研究域	7	7	4	5
人間社会研究域	1	1	1	1
センター系	7	9	9	9

主な研究テーマ（2012年度）

・核反応の核化学的研究、核プローブによる物性研究及び環境放射能測定

・放射性核種を用いた物性研究

・自然水中における微量元素のスペシエーションと循環に関する研究

・薬物の体内及び細胞内分布におけるトランスポーターの役割

・湖沼域系の環境解析

・アクチノイド元素の核医学治療応用のための基礎的検討（核燃料物質関係）

社会貢献活動

- 理工系施設公開講座 “福島第一原子力発電所の事故と放射線被ばくについて” (2011/4/28)
- 金沢大学市民公開講座 “市民のための放射能・放射線の話”への協力(2009/9/6, 2011/8/6)
- 小学生の放射線教室への協力(2010/2/20, 2011/2/26, 2012/2/11)
- 高等学校教員・生徒対象の放射線利用セミナーへの協力(2010/8/10)

福島原発事故での対応

- 放射性物質の分布状況等に関する調査研究（受託業務：日本原子力研究開発機構）(2011)
- コンクリートへのアクチニド元素の浸透（受託研究：清水建設㈱技術研究所）(2012)
- 土壤試料測定の効率化（受託研究：㈱日本環境調査研究所）(2012)
- 角間キャンパスでの空気中ダストのサンプリング及び測定解析 (2011/3/23～)