

MR 顕微鏡による胎児画像データベースの構築と人体発生学
教育研究支援システムの開発

(13557001)

平成13年度～平成15年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(1)）研究成果報告書

平成16年5月



研究代表者 塩田 浩平
(京都大学医学研究科)

はしがき

近年の医学の進歩に伴い、人体のデータや症例に即した良質の医学教育・診断用プログラムの開発が急務となっている。現在、様々な医学教育用のコンピュータソフトウェアが市販されているが、その多くは診断用画像の集合であったりアニメーションを主体としたものであり、科学的正確さに欠けるものが少なくない。また、基礎医学の分野では、光学顕微鏡用の組織標本を除いては、実際のヒト標本を用いた教育用ソフトは皆無に近い。これは、適切な人体資料が少ないこと、人体の構造をデータ化して画像化することが容易でないことがその主たる原因である。

形態学、特に発生学の分野では、胎内で時々刻々に変化する複雑な形態形成過程を理解するには、時間の要素を取り入れた四次元画像を作製することが不可欠であるが、一般の発生学書では、断片的なイラストや平面的な写真を提示するにとどまっており、これらの静止画像からダイナミックな四次元の現象を理解するのは一般の研究者や学生にとっては容易でない。

本研究グループはこれまでに、発生学の教育と研究に利用できるユニークで質の高い画像提示システムと画像データベースを開発すべく共同で研究を進めてきた。これまでに、ヒト胎児の連続組織切片標本から胎児の形を組み立てる再構築法を用いた研究を行ってきたが、この方法では組織標本の作成とコンピュータ画像の再構築に多大の時間がかかり、多数の標本を対象として行うのは实际的でなかった。一方、人体材料の微細構造を *in situ* で観察できる方法として MR (磁気共鳴) マイクロスコープがあるが、従来の MR マイクロスコープはほとんどが高磁場 MR 装置であり、特別な設置場所や装置の維持管理が必要であった。また、初期胎児のような数ミリの大きさの標本の微細構造を撮像できる装置はほとんどなかった。本研究の分担研究者である巨瀬は安価なコストで独立した撮像システムをもつ新しい MR マイクロスコープ (MRMICS: MR Microscope using an Independent Console System) の開発に成功し、植物や人体摘出臓器について良質の画像を得ることに成功している。この MR マイクロスコープシステムを利用すれば、丸ごとのヒト胎児標本を短時間にスキャンして三次元画像を自動的に構築することが可能である。

本研究は、多数のヒト胚子標本を保有し、すぐれた MR マイクロスコープを利用できるわが国でのみ可能な先駆的な計画で“”、わが国独自” "Visible Huma" Embry"” プログラムを立ち上げようとするものである。その結果得られた三次元画像のデータベースを広く公開し、発生学の教育・研究に利用できるようにする。また、ここで得られたノウハウを基礎医学・臨床医学へ応用すると共に、近年の分子生物学の進歩に伴い様々の遺伝子産物 (mRNA、蛋白など) の生体内三次元分布 whole-mount *in situ* で観察し、その三次元マッピングを行うことが可能になるので、関連の研究分野への応用可能性は極めて大きい。

研究組織

研究代表者：塩田浩平（京都大学医学研究科教授）

研究分担者：松田哲也（京都大学情報学研究科教授）

研究分担者：美濃導彦（京都大学学術情報メディアセンター教授）

研究分担者：水田 忍（京都大学学術情報メディアセンター助手）

研究分担者：富樫かおり（京都大学医学研究科教授）

研究分担者：巨瀬勝美（筑波大学物理工学系教授）

研究分担者：中本 均（凸版印刷(株) 主任研究員）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成 13 年度	5,800	0	5,800
平成 14 年度	3,800	0	3,800
平成 15 年度	4,000	0	4,000
総 計	13,600	0	13,600

研究発表

（１） 学会誌等

1. Haishi T, Uematsu T, Matsuda Y, Kose K. (2001)
Development of a 1.0 T MR microscope using a Nd-Fe-B permanent magnet.
Magnetic Resonance Imaging 19(6):875-880.
2. Ishida N, Takano H, Naito S, Isobe S, Uemura K, Haishi T, Kose K, Koizumi M, Kano
(2001)
H.Architecture of baked breads depicted by a magnetic resonance imaging.
Magnetic Resonance Imaging 19(6):867-874.
3. 水田 忍、角所 考、嶺倉 豊、美濃導彦、中津智子、塩田浩平（2001）
発生学教育のためのヒト 3 次元モデル系列の構築と応用.
信学技報（Tech. Rep. LEICE）MBE-2001-91:55-62.
4. Shiota K (2001)
Toward the prevention of human birth defects: a personal perspective.
Congenital Anomalies 41:72-75.

5. Kobayashi, M., Nakamura, H., Yodoi, J., Shiota, K. (2001).
Ontogenesis of anti-oxidative enzymes in mouse embryos and fetuses:
An immunohistochemical study.
Italian Journal of Anatomy and Embryology 106 (2 Suppl 2):137-142.
6. Bessho Y, Sakata R, Komatsu S, Shiota K, Yamada S, Shinkai Y, Kageyama R. (2001)
Dynamic expression and essential function of *Hes7* in somite segmentation.
Genes & Development 15(20):2642-2647
7. 塩田浩平、中津智子、上部千賀子 (2001)
初期発生と器官形成
「新女性医学大系」第22巻「正常妊娠」(神保利春編)、p. 33-44. 中山書店.
8. 塩田浩平、中津智子、上部千賀子 (2001)
正常形態発生
日本臨床別冊「先天異常症候群辞典」上巻(黒木良和編)、p. 5-11.
9. 中津智子、塩田浩平 (2001)
形態発生の異常
日本臨床別冊「先天異常症候群辞典」上巻(黒木良和編)、p. 12-20
10. Ikenouchi J, Uwabe C, Nakatsu T, Hirose M, Shiota K. (2002)
Embryonic hydromyelia: Cystic dilatation of the lumbosacral neural tube in human embryos.
Acta Neuropathologica 103(3): 248-254.
11. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, Abiru H, Shiota K, Mori C. (2002)
Methamphetamine Induces Apoptosis in Seminiferous Tubules in Male Mice Testis.
Toxicol Appl Pharmacol 178(3):155-160.
12. Cohen MM Jr, Shiota K (2002)
Teratogenesis of holoprosencephaly
American Journal of Medical Genetics 109(1):1-15.
13. Kimura S, Schaumann BA, Shiota K (2002)
Comparative investigations of human and rat dermatoglyphics: Palmar, plantar and digital pads, and flexion creases.
Anatomical Science International 77(1): 34-46.
14. Kobayashi-Miura, M., Nakamura, H., Yodoi, J., Shiota, K. (2002)
Thioredoxin, an anti-oxidant protein, protects mouse embryo from oxygen stress-induced developmental abnormalities.
Free Radical Research 36(9): 949-956
15. Miura, T., Shiota, K. (2002)
Depletion of FGF acts as a lateral inhibitory factor in lung branching morphogenesis in

vitro.

Mechanisms of Development 116(1-2): 29-38.

16. Ishibashi M, McMahon AP (2002)

A sonic hedgehog-dependent signaling relay regulates growth of diencephalic and mesencephalic primordia in the early mouse embryo.

Development 129(20): 4807-4819.

17. 塩田浩平、才津浩智 (2002)

初期発生

「新女性医学大系」第29巻「胎児の成長・発達」(中野仁雄編)、pp. 13-24.

中山書店.

18. 塩田浩平、池ノ内順一 (2002)

二分脊椎の発生学

脊椎脊髄ジャーナル 15 (8) : 816-824.

19. 滝川俊也 (2002)

頭頸部

「看護のための最新医学講座」第30巻「人体の構造と機能」(塩田浩平編)、pp. 376-400. 中山書店.

20. 入江秀和、塩田浩平 (2002)

形態形成とアポトーシス

小児内科 34(12): 1742-1745.

21. Matsuda Y, Utsuzawa S, Kurimoto T, Haishi T, Yamazaki Y, Kose K, Anno I, Marutani M. (2003)

Super-parallel MR microscope.

Magnetic Resonance Imaging 50(1): 183-9.

22. Ozeki T, Kose K, Haishi T, Hashimoto S, Nakatsubo S, Nishimura K. (2003)

Three-dimensional snow images by MR microscopy.

Magnetic Resonance Imaging 21(3-4): 351-4.

23. Saitsu T, Ishibashi M, Nakano H, Shiota K (2003)

Spatial and temporal expression of folate-binding protein1 (Fbp1) is closely associated with anterior neural tube closure in mice.

Developmental Dynamics 226(1): 112-117

24. Komatsu S, Sasaki Y, Shiota K (2003)

A quantitative study of the facial nerve in mice prenatally exposed to ethanol.

Congenital Anomalies 43(1): 41-45.

25. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K (2003)

Effects of heat on embryos and fetuses. (WHO workshop report on adverse

temperature levels in the human body).

International Journal of Hyperthermia, 19(3): 295-324

26. Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K, Muso E, Shiota K. (2003)

Stressor-like effects of cocaine on heat shock protein and stress-activated protein kinase expression in the rat hippocampus: interaction with ethanol and anti-toxicity drugs.

Legal Medicine (Tokyo). 5 Suppl: S87-90.

27. 巨瀬勝美 (2004)

コンパクト MRL

日本臨床 62 (増刊) 2: 316-21.

28. Takahara S, Takigawa T, Shiota K. (2004)

Programmed cell death is not a necessary prerequisite for the fusion of the fetal mouse palate.

International Journal of Developmental Biology 48(1): 39-46.

29. Chou MJ, Kosazuma T, Takigawa T, Shiota K (2004)

Palatal shelf movement during palatogenesis: A fate map of the fetal mouse palate cultured in vitro.

Anatomy and Embryology 208:19-25.

30. Suzuki K, Shiota k, Zhang Y-D, Lei L, Yamada G. (2004)

Development of the mouse external genitalia: Unique model for organogenesis.

Advances in Experimental Medicine & Biology 545:159-72

31. Kosazuma T, Hashimoto S, Ohno H, Chou M-J, Shiota K (2004)

Organ culture of the fetal mouse palate for screening the developmental toxicity of environmental agents: A validation study.

Congenital Anomalies, in press.

32. Yamada S, Uwabe,C, Fujii S, Shiota K (2004)

Phenotypic variability in human embryonic holoprosencephaly in the Kyoto Collection.

Birth Defects Research (Pt A) A, in press.

33. Takigawa T, Shiota K (2004)

Terminal differentiation of palatal medial edge epithelial cells in vitro is not necessarily dependent on palatal shelf contact and midline epithelial seam formation

International Journal of Developmental Biology, in press.

