

独立行政法人科学技術振興機構  
バイオインフォマティクス推進センター事業

創造的な生物・情報知識融合型の研究開発  
平成17年度・平成20年度採択研究開発課題  
(追跡調査報告書)

研究開発課題：  
ヒト胚の形態発生に関する三次元データベース  
(平成17年10月～平成20年9月／  
平成20年10月～平成22年9月)

代表研究者氏名：塩田 浩平  
(京都大学大学院総合生存学館（思修館） 教授)

# 目次

## 本編

|                                                                                        |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. 研究開発による成果.....                                                                      | 1 |
| 1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性 .....                                                          | 1 |
| 1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における<br>課題の位置づけ .....                                   | 1 |
| 1.3. 研究開発終了時の成果概要 .....                                                                | 2 |
| 1.4. 研究開発の達成度 .....                                                                    | 2 |
| 2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況.....                                                            | 3 |
| 2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況.....                                                     | 3 |
| 2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況 .....                                                  | 3 |
| 2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例 .....                                                 | 4 |
| 2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数 .....                                     | 4 |
| 2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況.....                                                       | 5 |
| 2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の<br>継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等） ..... | 5 |
| 2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト.....                                                        | 5 |
| 2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ .....                                                     | 6 |
| 2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ.....                                            | 6 |
| 3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果.....                                                    | 7 |
| 3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献.....                                            | 7 |
| 3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献 .....                                                     | 7 |
| 3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）や<br>その他、科学技術分野の研究への貢献 .....                          | 8 |
| 3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況 .....                                                          | 9 |
| 3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ .....                                                      | 9 |
| 3.3. 社会的及び経済的な効果 .....                                                                 | 9 |
| 3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて<br>継承または発展した例 .....                                | 9 |
| 3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、<br>可能性 .....                                   | 9 |

## 資料編

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 論文リスト .....     | 10 |
| 2. 主要論文の被引用回数..... | 15 |

|     |                  |    |
|-----|------------------|----|
| 3.  | 学会招待講演・基調講演..... | 19 |
| 4.  | 新聞発表等 .....      | 19 |
| 5.  | 特許出願・成立 .....    | 19 |
| 6.  | 学会賞等の受賞 .....    | 20 |
| 7.  | グラントの獲得実績.....   | 20 |
| 8.  | 書籍等の執筆実績 .....   | 20 |
| 9.  | 総説の執筆実績 .....    | 21 |
| 10. | 参加研究者の活動状況.....  | 21 |

本調査報告書は平成 26 年 4 月に作成  
表紙の代表研究者所属は平成 25 年 10 月時点

## 1. 研究開発による成果

### 1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性

胚の発生過程には多くの遺伝子が時期特異的・部位特異的に発現している。こうした分子生物学的情報は断片的な個別データに止まっているものが多い。将来的には遺伝子群の相互作用や形態形成におけるそれらの役割の全体像を解明するためのゲノムワイドなアプローチが必要であり、そのためには、胚における *in situ* の遺伝子発現マップを作成し、その時間的・空間的パターンを解析することが不可欠である。この種の試みは、マウス胚について英国や米国などで開始されているが、ヒト胚については、これまで例がなかった。

本研究開発では、ヒトの発生と先天異常のゲノムワイドな解析を行うためのインフラとなる形態データベースを構築するため、京都大学医学研究科附属先天異常標本解析センターに所蔵される世界最大のヒト胚標本コレクションの標本を用いて、器官形成期（受精後3~8週）を中心としたヒト胚の画像（写真、MR画像、組織標本画像、3次元立体構築画像など）ならびに各症例の臨床データのデータベースを構築することを目的とした。開発した胚イメージング法およびそのデータベース化そのものが新規かつ独自性があった。

### 1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における課題の位置づけ

データベースは重要な知的財産であるが、特許等の申請にはなじまないことから2000年頃から公開することが世界的な風潮になっていた。ヒトゲノム関連のデータベースの他、米国で成人男女の遺体をもとにした”Visible Human”の画像データベースが公開され、医学生物学の分野での活用が期待されていた。初期胚のデータベースは、マウスが英国、アフリカツメガエルがドイツで作製されていたが、ヒト胚のデータベースは、診断・医療分野での期待が大きいにも関わらず、未だに存在していなかった。ヒト胚の遺伝子マッピングはまだ十分に進んでいなかったが、その後の発展が期待されること、また、既存の実験動物胚の遺伝子マッピングデータと比較することによって、新規遺伝子の同定や新たな遺伝子機能の発見にもつながると思われたことから、ヒト胚のデータベースの構築が期待されていた。

また、2000年以降のマイクロアレイの進展、最近のシーケンシングの高度化、MR顕微鏡などの高解像画像の取得、新規のマイクロイメージング手法の発展によって、ヒト胚の画像データを遺伝子の時空間にマッピングする研究には大きな期待がかかっていた。本研究はこれらの期待に答えるべく進められた。

### 1.3. 研究開発終了時の成果概要

本研究開発では、ヒトの器官形成期胚について、発生段階ごとに、断層像および三次元画像のデータベースを構築した。材料としては、京都大学医学研究科附属先天異常標本解析センターに所蔵される世界最大規模のヒト胚標本コレクションの標本を用い、独自に開発した MR 顕微鏡を用いて 1,200 例を超える正常胚について MR 撮像を行なって高解像度の形態計測データを得るとともに、新規のマイクロイメージング手法である **episcopic fluorescence image capture (EFIC)** 法を用い、器官形成期(受精後 4~8 週)のヒト胚の超高解像度(解像度 数ミクロン)の画像データベースを構築した。さらに、各症例について、外表写真、連続組織切片の画像、各症例の臨床データ(妊娠経過および胚の観察・計測データ)も併せてデータベース化した。

本研究開発によって達成された高解像度のヒト発生の三次元・四次元画像データベースは世界に例のないヒト胚の形態発生データベースとなった。本研究開発は、成人を対象とした米国の ”Visible Human” Project に匹敵するもので、世界に類例がないヒト胚標本コレクションを用いたことから、わが国独自の知的財産を形成したという意義も大きい。

このデータベースは、器官形成過程における遺伝子群の時間的・空間的発現パターンを解析するポストゲノム研究のための貴重なデータリソースであり、新たな遺伝子機能や遺伝子群の相互作用の同定に有用であった。また、自然流産胎児の約半数に見られ多くが多因子性と推定される各種先天異常の遺伝学的解析と発症メカニズムの解明にも資するものであった。なお、本データベースは、Web アトラスとして公開し、関連の研究者による研究目的のデータ利用に適応した。

### 1.4. 研究開発の達成度

本研究開発においては、わが国独自の京都大学ヒト胚コレクションの初期胚標本を材料とし、筑波大学巨瀬が開発した MR 顕微鏡で高解像度の MR 撮像を行ってデータベース化することを第一の目標とした。MR 撮像は順調に進行し、計 1,260 例のヒト胚の MR 画像のデータベースが完成した。その解像度は 100  $\mu\text{m}$  以下で、世界最高水準を達成した。用いた MR 装置は 1.5 T および 2.34 T のものであったが、少数例の標本については 9 T の MR 装置を用いた撮像を試行し、その実現可能性と短所(所要時間など)が確認できた。

さらに、近年開発された新しいイメージング法である **episcopic fluorescence image capturing (EFIC)** をわが国に初めて導入し、ヒト胚標本のイメージングに応用した。

その結果、解像度数  $\mu\text{m}$  という高い解像度を達成し、極めて精細な断層像および三次元画像を各発生段階ごとに得て、これらの画像もデータベースに加えることができた。受精後 3~8 週という初期胚の微細イメージングを行い、それをデータベース化したのは世界初であり、撮像数、データベース作成は、ほぼ所期の目標を達成した。

このような多数例を対象とした高品質のヒト胚標本の MR、EFIC 画像データベースは世

界で他に例がなく、わが国独自のユニークな知的財産を形成できた意義は大きい。このデータベースは、ヒトの初期発生の標準データベースとして発生学などの研究に資するほか、胚の遺伝子マッピングなどのポストゲノム研究にも広く役立つと期待された。

なお、当初の計画では、MR および EFIC の画像をデータベース化することを目標としたが、開発研究期間内に、300 例を超えるヒト胚の連続組織切片標本、14,000 例の外表写真も画像データベースに加えることができたため、目標以上に充実したデータベースを構築することができた。さらに、標本コレクションの症例約 30,000 例について、観察記録、母親の妊娠歴や臨床データなどの書誌データをデータベース化し、画像データベースから各症例の書誌データにリンクできる体制を整えた。このように、様々な画像データと書誌データのデータベース構築は、研究開始時の目標を大きく上回る成果であった。

## 2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況

### 2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況

#### 2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況

|     | ツール名                                     | URL                                                                               | 公開状況  | 備考       |
|-----|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| (1) | ヒト胚 3 次元データベース                           | <a href="http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp">http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp</a> | 無料公開中 | 代表的データのみ |
| (2) | Kyoto Human Embryo Visualization Project | <a href="http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp">http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp</a> | 無料公開中 | 代表的データのみ |

MR および EFIC の 482 例の画像に加え、ヒト胚の連続組織切片標本や外表写真も画像データベースに加え、3 万例の書誌データが加わり、想定した以上に充実したデータベースとなっており、他の追随を許さないユニークなデータベースとなっている。

現在は、代表的データのみ、<http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp> にて関連研究者に公開中である。検索には、書誌データのうち、ID 番号、カーネギー発生段階（CS）、先天異常所見の 3 段階をクエリとして指定できる。症例数は、MR 画像 1,260 例、EFIC 画像 22 例、写真 14,000 例、組織切片画像 334 例である。

代表研究者塩田は定年退職したが、分担研究者はそれぞれ関連の研究を発展させており、科学研究費補助金などの研究費を獲得し、また精力的に論文を発表している。研究分担者の巨瀬、山田らが、引き続き高解像度の画像を撮像しており、成果の一部を将来本データベースに加える予定である。

### 2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例

ハーバード大学 Jeremy Gunawardena 教授の講義 (A Systems Approach to Biology) 資料にヒト胚の発達の状況として、Kyoto Human Embryo Visualization Project の画像が引用されている (<http://vcp.med.harvard.edu/papers/SB200-13-7.pdf>)。

Teratology Society の HP の Resources に関するページに、Toxicology and Teratology Databases として、Kyoto Human Embryo Visualization Project へのリンクが貼られている (<https://www.teratology.org/scientists.asp>)。

### 2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数

|     | ツール名                                             | アクセス数、ダウンロード数、visit 数    | 集計期間                       | 備考                                                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) | Kyoto Human Embryo Visualization Project         | アクセス数：650<br>ビジター数：482   | 2012 年度                    | 先天異常標本解析センターの BIRD 関連データベース                                                                                             |
| (2) | Kyoto Collection of Human Embryo Database (KCDB) | アクセス数：2,752<br>ビジター数：232 | 2012 年 4 月～<br>2013 年 12 月 | <a href="http://atlas.cac.med.kyoto-u.ac.jp">atlas.cac.med.kyoto-u.ac.jp</a> (BIRD のホームページから派生して、データ量が大きい組織切片を置いているサイト) |

本研究開発課題により構築されたデータベースは胎児の標本の画像データであり、国内外から多数アクセスされるというのではなく、アクセス頻度というよりは、解剖の専門家に重宝される唯一無二のデータベースである点に特徴がある。

データベースへのアクセス数／ビジター数は、[bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp](http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp) (先天異常標本解析センターの BIRD 関連データベース) が、アクセス数 2,058、ビジター数 1,427 (2010 年 10 月～2013 年 12 月) である。一方、[atlas.cac.med.kyoto-u.ac.jp](http://atlas.cac.med.kyoto-u.ac.jp) (BIRD のホームページから派生して、データ量が大きい組織切片を置いているサイト) ではアクセス数が 2,752、ビジター数が 232 (2012 年 4 月～2013 年 12 月) であり、後者の方が、特定の方が何度も利用している。

期間ごとのデータは次のとおり。

[bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp](http://bird.cac.med.kyoto-u.ac.jp) (BIRD のホームページ)

2010 年 10 月～2011 年 3 月 (6 か月)：アクセス数 218、ビジター数 160

2011 年 4 月～2012 年 3 月 (12 か月)：アクセス数 459、ビジター数 348

2012 年 4 月～2013 年 3 月 (12 か月)：アクセス数 650、ビジター数 482

2013 年 4 月～2013 年 12 月 (9 か月)：アクセス数 731、ビジター数 437

## 2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況

### 2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

現在においても、本データベースに並ぶデータベースは世界中に存在しない。

代表研究者塩田は定年退職したが、分担研究者はそれぞれ関連の研究を発展させており、科学研究費補助金などの研究費を獲得し、また精力的に論文を発表している。オーストラリアの Mark Hill 教授と共同で、本データベースの画像を含むヒト発生学の e-book を作成中である（2015 年完成予定）。画像を計測した MR 装置の進歩は著しく、高解像度の MR 顕微鏡が使用可能になっている。研究分担者の巨瀬、山田らが、引き続き高解像度の画像を撮像しており、成果の一部を将来本データベースに加える予定である。

### 2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト

Paroder, V., Miller, T., Shanske, AL., Shiota, K., Khan, MN., Cohen, MM. Jr. Hidden pituitary gland: Implications for assessment. (2013) Am J Med Genet Pt A 161A:630-631.

Hamabe Y, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Okada T, Togashi K, Kose K, Takakuwa T. Morphology and morphometry of fetal liver at 16-26 weeks of gestation by magnetic resonance imaging: Comparison with embryonic liver at Carnegie stage 23. (2013) Hepatol Res. 43(6): 639-647.

Shiota, K. Advances in the study of fetal development: From descriptive to dynamic embryology. (2012) Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 6 (2), pp. 171-178.

Nakashima T, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Morphometric analysis of the brain vesicles during the human embryonic period by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Congenit Anom (Kyoto) 52(1): 55-8.

Hirose A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Embryonic liver morphology and morphometry by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Anat Rec (Hoboken) 295(1): 51-59

Makris, S.L., Solomon, H.M., Clark, R., Shiota, K., Barbellion, S., Buschmann, J., Ema, M., Fujiwara, M., Grote, K., Hazelden, K.P., Hew, K.W., Horimoto, M., Ooshima, Y., Parkinson, M., David Wise, L. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Version 2). (2011) Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology, 92 (6), p. 575.

Nichol, P.F., Corliss, R.F., Yamada, S., Shiota, K., Saijoh, Y. Muscle Patterning in Mouse and Human Abdominal Wall Development and Omphalocele Specimens of Humans. (2012) Anatomical Record, 295 (12), pp. 2129-2140.

Botham, R.A., Franco, M., Reeder, A.L., Lopukhin, A., Shiota, K., Yamada, S., Nichol, P.F. Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb<sup>-/-</sup> mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. (2012) Journal of Pediatric Surgery, 47 (7), pp. 1369-1379.

Pooh, R.K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: Human embryology in the 21st century. (2011).

### 2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

関連研究者は本データベースに強い関心を示し、画像写真等の使用依頼が多くある。また、関連テーマで国際学会の講演依頼を受けている。オーストラリア New South Wales 大学の Mark Hill 教授と共同で、本データベースの画像を含むヒト発生学の e-book を作成中であり、その中で「ヒト胚三次元データベース」の画像が重要な要素になる（2015 年完成予定）。

### 2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ

下記の研究成果が統合され、研究者に活用されている。

#### (1) ヒト胚標本の MR 撮像とデータベース

本研究開発経費によって購入した 1.5 T の MR 顕微鏡、ならびに分担研究者巨瀬が開発した 2.34 T の MR 顕微鏡を用い、京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターに所蔵される器官形成期（受精後 4～8 週）のヒト胚標本（体長 10～30 mm）1,260 例の MR 撮像を行っている。これまでに 80～120  $\mu\text{m}$  の解像度を達成し、この種の標本の撮像度としては世界で最も高解像度のデータである。これらの MR データならびにそれから構築した三次元画像データを高容量コンピューターシステムに蓄積し、データベース化してある。さらに、新しいイメージング法である episcopic fluorescence image capturing (EFIC) を用い、各発生段階の胚について解像度 10 $\mu\text{m}$  以下の超高解像度画像の画像データを得て、データベースに加えた。また、下記に記す各症例のマクロ写真、書誌データ（妊娠歴、標本観察データなど）も併せてデータベース化した。

#### (2) 連続組織切片標本、マクロ写真、書誌データのデータベース

MR 撮像と並行して、約 300 例の正常ヒト胚連続組織切片をデジタル画像データとして取

り込み、データベース化してある。高解像度でスキャンすることにより、高画質の組織像をデータベースから出して、光学顕微鏡で見るのとはほぼ同等の解像度でモニター上で観察できるようになっている。これにより、遠隔地からもヒト胚組織標本の観察を行うことが可能になっている。

### (3) ヒト胚子標本データベース検索表示システム

データベースの画像および書誌データを検索・表示するための独自システムを開発し、MR画像については、任意の x、y、z 3 断面および三次元立体構築画像をモニター画面上で表示し観察することを可能になっている。また、外表写真、組織標本画像、書誌情報の検索・表示システムも構築し、相互のデータベースをリンクして参照できるシステムとして整っている。関連して、標本と比較観察し標本の構造把握を容易にする手段として、時空間四次元ヒト胚子モデル表示システムが構築されている。

当初の計画では、MR および EFIC の画像をデータベース化することを目標としたが、開発研究期間内に、300 例を超えるヒト胚の連続組織切片標本、14,000 例の外表写真も画像データベースに加えることができ、目標以上に充実したデータベースを構築することができている。さらに、標本コレクションの症例約 30,000 例について、観察記録、母親の妊娠歴や臨床データなどの書誌データをデータベース化し、画像データベースから各症例の書誌データにリンクできる体制となっている。

このように、様々な画像データと書誌データのデータベースが構築されており、今後の研究者の利用に対して今後システムとしても発展しかつ活用される準備が整っている。

## 3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果

### 3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献

#### 3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献

世界に類例のないヒト胚三次元形態画像データベースで、また今後得ることの困難なデータをデータベース化している点で、ほぼ確実に医療等の分野で大きな波及効果をもたらすと期待される。ヒト発生の形態的データベースであり、今後、本データベースに遺伝子や蛋白の発現データを加えていくことにより、バイオインフォマティクス手法を発生学に応用して発生メカニズムを解明する新しい研究分野が開けると期待される。

また、画像の解像度による観測の変化などを計算機上で見ることができる貴重なデータベースであることから、今後画像解析の貴重なデータになりうる。「ヒト胚三次元データベ

ース」の代表的データを含む「ヒト発生の3次元アトラス」(塩田浩平編、日本医事新報社)を2011年に刊行し、BIRD事業の分担研究者の多くが分担執筆者として協力した。

形態形成の分子メカニズムや異常発生の原因・メカニズムを研究する中で、従来の分子生物学的手法では同定することができない未知の遺伝子機能や新しい遺伝子ネットワークを調べるには、分子生物学・形態学・インフォマティクスを駆使した総合的なアプローチが不可欠である。そのためには、分野を超えた総合的なアプローチが必要であり、これまで比較的重視されなかった形態発生のデータベース構築の意義は極めて大きい。分子生物学と形態学の成果を有機的に結びつけて新たな学問分野の展開に貢献する課題であると言える。

### 3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）やその他、科学技術分野の研究への貢献

本研究課題では、ヒトの発生と先天異常のゲノムワイドな解析を行うためのインフラとなる形態データベースを構築するため、京都大学医学研究科附属先天異常標本解析センターに所蔵される世界最大のヒト胚標本コレクションの標本を用いて、器官形成期を中心としたヒト胚の画像ならびに各症例の臨床データのデータベースを構築することを目的とした。本課題で構築したデータベースは世界に類例のないヒト胚三次元形態画像データベースであり、また今後得ることの困難で重要なデータのデータベースでもあり、基礎研究の上でも、医療の上でも重要なデータが含まれており、診断・医療分野への産業展開に大きな波及効果をもたらすと期待される。

発生メカニズムの解明には、胚における遺伝子や蛋白の三次元・四次元発現データを詳細に解析することが重要である。マウスやショウジョウバエの胚についてはそのようなデータベースがあるが、ヒト胚では皆無である。本データベースは、そのための重要な研究インフラになる。

実際、専門性が高いにも係わらず、論文 Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex (Development, 2008) は、神経科学・行動科学および分子生物学・遺伝学の分野で毎年8件から11件程度、海外を中心に引用されている。また、Dysregulation of the PDGFRA gene causes inflow tract anomalies including TAPVR integrating evidence from human genetics and model organisms (Hum Mol Genet, 2010) は分子生物学・遺伝学を中心に毎年6~7件程度ほとんどが海外から引用されている。

被引用情報を取得した20報の総被引用数は、127であるが、そのうち、生物学・生化学と分子生物学・遺伝学のライフサイエンス分野からの被引用は60と半数近くを占める。また臨床医学、薬理学・毒物学の医学分野からの被引用は45と約1/3であり、こうした分野での研究に貢献していることがわかる。また、海外からの被引用が94であり約3/4を占め、国際的な評価を得ているといえる。

### **3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況**

#### **3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ**

本研究開発課題に参加した者で、その後新たなポジションを得た者は5名いた。

### **3.3. 社会的及び経済的な効果**

#### **3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて継承または発展した例**

一部の画像データは京都大学の知的財産に登録されており、少額ながら大学がライセンス収入を得ている。

#### **3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性**

画像を計測した MR 装置の進歩は著しく、高解像度の MR 顕微鏡が使用可能になっている。研究分担者の巨瀬、山田らが、引き続き高解像度の画像を撮像しており、成果の一部を将来本データベースに加える予定である。

関連研究者は本データベースに強い関心を示し、画像写真等の使用依頼が多くある。

また、関連テーマで国際学会の講演依頼を受けている。

オーストラリアの Mark Hill 教授と共同で、本データベースの画像を含むヒト発生学の e-book を作成中である（2015 年完成予定）。

「ヒト胚三次元データベース」の代表的データを含む「ヒト発生の3次元アトラス」（塩田浩平編、日本医事新報社）を2011年に刊行し、BIRD事業の分担研究者の多くが分担執筆者として協力した。

基礎的なデータのデータベース化に重点をおき、一般に広く流布する類いのデータベースではないが、基礎研究ながら社会的、経済的な効果・効用につながる兆しはありと考える。

# 資料編

## 1. 論文リスト

1. 水田忍, 杜 楽宇, 松田哲也, 山田重人, 塩田浩平 Region-based Contour Tree を用いた 3 次元 MRM 画像からのヒト胎児標本領域の自動抽出と大規模画像データ群を対象とした体長・体積の推定 Medical Imaging Technology, 24(4):238-246 2006 年 9 月 (査読あり)
2. 水田 忍、杜 楽宇、松田哲也、山田重人、塩田浩平 Region-based Contour Tree を用いた 3 次元 MRM 画像からのヒト胎児標本領域の自動抽出と大規模画像データ群を対象とした体長・体積の推定 Medical Imaging Technology 24(4):238-246, September 2006 (査読あり)
3. #\*Otake Y, Kose K, Haishi T A solution to the dynamic range problem in MRI using a parallel image acquisition. Concepts Magn Reson (Magn Reson Engineering) 29B: 161-167, 2006 (査読あり)
4. #\*水田 忍, 番匠武蔵, 杜 楽宇, 松田哲也, 山田重人, 塩田浩平 3 次元 MR 顕微鏡画像群を対象とするヒト胚子標本データベース検索表示システムの構築 生体医工学 44(4):665-673, 2006 (査読あり)
5. 飯田智子, 水田 忍, 松田哲也, 山田重人, 塩田浩平 ヒト胚子連続切片標本画像からの retrospective な 3 次元再構成を目的とした画像系列の効率的取得 生体医工学 44(4):650-657, 2006 (査読あり)
6. 小林 良樹, 水田 忍, 松田哲也 自己隠蔽の回避を目的とした Region-based Contour Tree による 3 次元等値面の分割 生体医工学 44(4):658-664, 2006 (査読あり)
7. #Yamada S, Ito H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, Fujii S, Shiota K Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. Anatomical Record 290:259-267, 2007 年 3 月 (査読あり)
8. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Aberrant differentiation of the axially-condensed tail bud mesencyme in human embryos with lumbosacral myeloschisis Anatomical Record 290:251-258, 2007 年 3 月 (査読あり)
9. #\*Shiota K, Yamada S, Nakatsu-Komatsu T, Uwabe C, Kose K, Matsuda Y, Haishi T, Mizuta S, Matsuda T. Visualization of human prenatal development by magnetic resonance imaging (MRI). American Journal of Medical Genetics A. 143(24):3121-6, 2007 (査読あり)
10. #\*Matsuda Y, Ono S, Otake Y, Handa S, Kose K, Haishi T, Yamada S, Uwabe C, Shiota K. Imaging of a large collection of human embryos using a super-parallel MR

- microscope. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 6(3):139-46, 2007 (査読あり)
11. #Yasuda M, Yamada S, Uwabe C, Shiota K, Yasuda Y Three-dimensional analysis of inner ear development in human embryos. *Anatomical Science International* 82(3):156-163, 2007 (査読あり)
  12. #\*Iita N, Handa S, Tomiha, Kose K Development of a compact MRI system for measuring the trabecular bone microstructure of the finger. *Magnetic Resonance in Medicine* 57(2):272-277, 2007 (査読あり)
  13. #水田 忍, 杜 楽宇, 松田哲也, 塩田浩平 3次元 MRM 画像からのヒト胚子標本領域の自動抽出 -大規模画像データ群を対象とした体長・体積の推定- 画像ラボ 18(5):34-37, 2007 (査読あり)
  14. #\*Morimoto N, Ogihara N, Katayama K, Shiota K. Three-dimensional ontogenetic shape changes in the human cranium during the fetal period. *J Anat* 212:627-635, 2008 (査読あり)
  15. #Komada M, Saitsu H, Kinboshi M, Shiota K, Ishibashi M. Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex *Development* 135:2717-2727, 2008 (査読あり)
  16. Shiota K . Variability in human embryonic development and its implications for the susceptibility to environmental teratogenesis. *Birth Defects Res (Pt A)* 85(8):661-666, 2009 (査読あり)
  17. #\*Dhanantwari P, Lee E, Krishnan A, Samtani R, Yamada S, Anderson S, Lockett E, Donofrio M, Shiota K, Leatherbury L, Lo CW. Human cardiac development in the first trimester: a high-resolution magnetic resonance imaging and episcopic fluorescence image capture atlas. *Circulation*. 28:120(4):343-351, 2009 (査読あり)
  18. #Miura T, Perlyn CA, Kinboshi M, Ogihara N, Kobayashi-Miura M, Morriss-Kay GM, Shiota K. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. *J Anat* 215(6):642-655, 2009 (査読あり)
  19. #\*塩田浩平、山田重人、森本直記、荻原直道、片山一道、巨瀬勝美 「マイクロイメージング法によるヒト胚子・胎児の骨格系および中枢神経系の観察」 小児の脳神経 34(1): 22-26, 2009 (査読あり)
  20. #\*Yamada S, Samtani RR, Lee ES, Lockett E, Uwabe C, Shiota K, Anderson SA, Lo CW. Developmental atlas of the early first trimester human embryo. *Dev Dyn*. 2010 Jun;239(6):1585-1595, 2010 (査読あり)
  21. Katsuya S, Yamada S, Ukita M, Nishimura H, Matsumura N, Fukuhara K, Sato Y, Shiota K, Konishi I. Isolated Levocardia: Prenatal diagnosis and management. *Congenit Anom*, 49(2):56-60, 2009 (査読あり)
  22. #Bleyl SB, Saijoh Y, Bax NA, Gittenberger-de Groot AC, Wisse LJ, Chapman SC,

- Hunter J, Shiratori H, Hamada H, Yamada S, Shiota K, Klewer SE, Leppert MF, Schoenwolf GC. Dysregulation of the PDGFRA gene causes inflow tract anomalies including TAPVR: integrating evidence from human genetics and model organisms. *Hum Mol Genet*. 2010, 19(7):1286-1301 (査読あり)
23. #Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 154(1):22-28, 2010 (査読あり)
  24. #\* 塩田浩平、山田重人、土屋真衣子、巨瀬勝美. MR 顕微鏡と episcopic fluorescence image capture (EFIC)法を用いたヒト胚子のイメージング -中枢神経系を中心に- 小児の脳神経 35(1): 7-10, 2010 (査読あり)
  25. Sun, X., Saitsu, H., Shiota, K., Ishibashi, M. Expression dynamics of the LIM-homeobox genes, *Lhx1* and *Lhx9*, in the diencephalon during chick development. (2008) *International Journal of Developmental Biology*, 52 (1), pp. 33-41 (査読あり)
  26. #Saitsu, H., Shiota, K. Involvement of the axially condensed tail bud mesenchyme in normal and abnormal human posterior neural tube development. (2008) *Congenital Anomalies*, 48 (1), pp. 1-6 (査読あり)
  27. #Okano, J., Sakai, Y., Shiota, K. Retinoic acid down-regulates *Tbx1* expression and induces abnormal differentiation of tongue muscles in fetal mice. (2008) *Developmental Dynamics*, 237 (10), pp. 3059-3070 (査読あり)
  28. Kimura, S., Schaumann, B.A., Shiota, K. Ectopic dermal ridge configurations on the interdigital webbings and postaxial marginal portion of the hindlimb in Hammertoe mutant mice (Hm). (2008) *Journal of Morphology*, 269 (10), pp. 1214-1222 (査読あり)
  29. 塩田浩平、才津浩智 二分脊椎症の発生機序に関する胎生病理学的研究 (2008) 小児の脳神経 33:30-37
  30. Shiota, K. Embryology of the human brain (2008) *Donald School of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2(3):1-8
  31. Shiota, K. Early human development: An overview. (2009) "Controversies on the Beginning of Human Life" (A Kurjak and FA Chervenak, Eds.), Jaypee Brothers, New Delhi
  32. #Miura, T., Hartmann, D., Kinboshi, M., Komada, M., Ishibashi, M., Shiota, K. The cyst-branch difference in developing chick lung results from a different morphogen diffusion coefficient. (2009) *Mechanisms of Development*, 126 (3-4), pp. 160-172 (査読あり)
  33. Makris, S.L., Solomon, H.M., Clark, R., Shiota, K., Barbellion, S., Buschmann, J., Ema, M., Fujiwara, M., Grote, K., Hazelden, K.P., Hew, K.W., Horimoto, M., Ooshima, Y., Parkinson, M., Wise, L.D. Terminology of developmental

abnormalities in common laboratory mammals (version 2). (2009) Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology, 86 (4), pp. 227-327 (査読あり)

34. #Zhao, L., Saitsu, H., Sun, X., Shiota, K., Ishibashi, M. Sonic hedgehog is involved in formation of the ventral optic cup by limiting Bmp4 expression to the dorsal domain. (2010) Mechanisms of Development, 127 (1-2), pp. 62-72 (査読あり)
35. Komada, M., Fujiyama, F., Yamada, S., Shiota, K., Nagao, T. Methylnitrosourea induces neural progenitor cell apoptosis and microcephaly in mouse embryos. (2010) Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology, 89 (3), pp. 213-222 (査読あり)
36. Kimura, S., Saitsu, H., Schaumann, B.A., Shiota, K., Matsumoto, N., Ishibashi, M. Rudimentary claws and pigmented nail-like structures on the distal tips of the digits of Wnt7a mutant mice: Wnt7a suppresses nail-like structure development in mice. (2010) Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 88 (6), pp. 487-496 (査読あり)
37. #Pooh, R.K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: Human embryology in the 21st century. (2011) American Journal of Obstetrics and Gynecology, 204 (1), pp. 77.e1-77.e16 (査読あり)
38. #Botham, R.A., Franco, M., Reeder, A.L., Lopukhin, A., Shiota, K., Yamada, S., Nichol, P.F. Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb-/-mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. (2012) Journal of Pediatric Surgery, 47 (7), pp. 1369-1379 (査読あり)
39. #Nichol, P.F., Corliss, R.F., Yamada, S., Shiota, K., Saijoh, Y. Muscle Patterning in Mouse and Human Abdominal Wall Development and Omphalocele Specimens of Humans. (2012) Anatomical Record, 295 (12), pp. 2129-2140 (査読あり)
40. Paroder, V., Miller, T., Shanske, A.L., Shiota, K., Khan, M.N., Cohen, M.M. Jr. Hidden pituitary gland: Implications for assessment. (2013) Am J Med Genet Pt A 161A:630-631 (査読あり)
41. Makris, S.L., Solomon, H.M., Clark, R., Shiota, K., Barbellion, S., Buschmann, J., Ema, M., Fujiwara, M., Grote, K., Hazelden, K.P., Hew, K.W., Horimoto, M., Ooshima, Y., Parkinson, M., David Wise, L. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Version 2). (2011) Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology, 92 (6), p. 575 (査読あり)
42. Shiota, K. Advances in the study of fetal development: From descriptive to dynamic embryology. (2012) Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 6 (2), pp. 171-178 (査読あり)

43. #Hirose A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Embryonic liver morphology and morphometry by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Anat Rec (Hoboken) 295(1):51-59 (査読あり)
44. #Nakashima T, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Morphometric analysis of the brain vesicles during the human embryonic period by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Congenit Anom (Kyoto) 52(1):55-8 (査読あり)
45. #Hamabe Y, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Okada T, Togashi K, Kose K, Takakuwa T. Morphology and morphometry of fetal liver at 16-26 weeks of gestation by magnetic resonance imaging: Comparison with embryonic liver at Carnegie stage 23. (2013) Hepatol Res. 43(6):639-647 (査読あり)

# : 今回の追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの (上限 30 報)

\* : 研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの

2. 主要論文の被引用回数

| 論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 国内外別<br>件数 |          | 分野別件数 |             |    |          |                             |                     |    |                    |          |         |          |    |          |                           |          |                           |                     |         |                     |                          |                     |          | 出版年別件数    |           |           |           |           |           |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|-------|-------------|----|----------|-----------------------------|---------------------|----|--------------------|----------|---------|----------|----|----------|---------------------------|----------|---------------------------|---------------------|---------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 国内<br>件数   | 海外<br>件数 | 農学    | 生物学・<br>生化学 | 化学 | 臨床<br>医学 | コン<br>ピュ<br>ータ<br>サイ<br>エンス | 経済<br>学・<br>経営<br>学 | 工学 | 環<br>境・<br>生態<br>学 | 地球<br>科学 | 免疫<br>学 | 材料<br>科学 | 数学 | 微生物<br>学 | 分子<br>生物学<br>・<br>遺伝<br>学 | 複合<br>領域 | 神経<br>科学<br>・<br>行動<br>科学 | 薬理<br>学・<br>毒物<br>学 | 物理<br>学 | 植物<br>学・<br>動物<br>学 | 精神<br>医学<br>・<br>心理<br>学 | 社会<br>科学<br>・<br>一般 | 宇宙<br>科学 | 2006<br>年 | 2007<br>年 | 2008<br>年 | 2009<br>年 | 2010<br>年 | 2011<br>年 | 2012<br>年 |
| 7. Yamada S, Ito H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, Fujii S, Shiota K Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. Anatomical Record 290:259–267, 2007 年 3 月(査読あり)。                                                                                                                                              | 2          | 1        | 0     | 1           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 1                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | 0         | 0         | 1         | 1         | 0         | 1         |
| 9. * Shiota K, Yamada S, Nakatsu-Komatsu T, Uwabe C, Kose K, Matsuda Y, Haishi T, Mizuta S, Matsuda T. Visualization of human prenatal development by magnetic resonance imaging (MRI). American Journal of Medical Genetics A. 143(24):3121–6, 2007(査読あり)。                                                                                                                                          | 4          | 1        | 0     | 1           | 0  | 4        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | 0         | 0         | 2         | 0         | 1         | 2         |
| 11. Yasuda M, Yamada S, Uwabe C, Shiota K, Yasuda Y Three-dimensional analysis of inner ear development in human embryos. Anatomical Science International 82(3):156–163, 2007(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                | 1          | 2        | 0     | 1           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 1                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | 0         | 0         | 0         | 0         | 1         | 2         |
| 12. * Iita N, Handa S, Tomiha, Kose K Development of a compact MRI system for measuring the trabecular bone microstructure of the finger. Magnetic Resonance in Medicine 57(2):272–277, 2007(査読あり)。                                                                                                                                                                                                  | 8          | 3        | 0     | 0           | 2  | 5        | 0                           | 0                   | 4  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | 2         | 3         | 2         | 0         | 3         | 1         |
| 14. * Morimoto N, Ogihara N, Katayama K, Shiota K. Three-dimensional ontogenetic shape changes in the human cranium during the fetal period. J Anat 212:627–635, 2008 (査読あり)。                                                                                                                                                                                                                        | 2          | 5        | 0     | 1           | 0  | 4        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 1                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | 0         | 1         | 2         | 3         | 1         |
| 15. Komada M, Saitsu H, Kinboshi M, Shiota K, Ishibashi M. Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex Development 135:2717–2727, 2008(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                                     | 9          | 27       | 0     | 3           | 0  | 2        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 18                        | 0        | 11                        | 2                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | 1         | 8         | 11        | 8         | 8         |
| 17. * Dhanantwari P, Lee E, Krishnan A, Samtani R, Yamada S, Anderson S, Lockett E, Donofrio M, Shiota K, Leatherbury L, Lo CW. Human cardiac development in the first trimester: a high-resolution magnetic resonance imaging and episopic fluorescence image capture atlas. Circulation. 28;120(4):343–351, 2009(査読あり)。                                                                            | 0          | 6        | 0     | 0           | 0  | 4        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 1                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 1                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | 1         | 3         | 1         | 1         |
| 18. Miura T, Perlyn CA, Kinboshi M, Ogihara N, Kobayashi-Miura M, Morriss-Kay GM, Shiota K. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. J Anat 215(6):642–655, 2009 (査読あり)。                                                                                                                                                                                                           | 0          | 3        | 0     | 1           | 0  | 2        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | 0         | 0         | 2         | 1         |
| 20. * Yamada S, Samtani RR, Lee ES, Lockett E, Uwabe C, Shiota K, Anderson SA, Lo CW. Developmental atlas of the early first trimester human embryo. Dev Dyn. 2010 Jun;239(6):1585–1595, 2010(査読あり)。                                                                                                                                                                                                 | 1          | 3        | 0     | 1           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 2                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | —         | 1         | 1         | 2         |
| 22. Bleyl SB, Saijoh Y, Bax NA, Gittenberger-de Groot AC, Wisse LJ, Chapman SC, Hunter J, Shiratori H, Hamada H, Yamada S, Shiota K, Klewer SE, Leppert MF, Schoenwolf GC. Dysregulation of the PDGFRA gene causes inflow tract anomalies including TAPVR: integrating evidence from human genetics and model organisms. Hum Mol Genet. 2010, 19(7):1286–1301(査読あり)。                                 | 1          | 14       | 0     | 0           | 0  | 2        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 12                        | 0        | 0                         | 1                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | —         | 2         | 7         | 6         |
| 23. Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 154(1):22–28, 2010(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0          | 4        | 0     | 0           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 3                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | —         | 1         | 2         | 1         |
| 27. Okano, J., Sakai, Y., Shiota, K. Retinoic acid down-regulates Tbx1 expression and induces abnormal differentiation of tongue muscles in fetal mice. (2008) Developmental Dynamics, 237 (10), pp. 3059–3070.                                                                                                                                                                                      | 1          | 5        | 1     | 0           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 4                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | 0         | 0         | 4         | 1         | 1         |
| 32. Miura, T., Hartmann, D., Kinboshi, M., Komada, M., Ishibashi, M., Shiota, K. The cyst-branch difference in developing chick lung results from a different morphogen diffusion coefficient. (2009) Mechanisms of Development, 126 (3–4), pp. 160–172.                                                                                                                                             | 1          | 6        | 0     | 0           | 0  | 3        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 3                         | 0        | 0                         | 0                   | 0       | 1                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | 1         | 1         | 2         | 3         |
| 33. Makris, S.L., Solomon, H.M., Clark, R., Shiota, K., Barbellion, S., Buschmann, J., Ema, M., Fujiwara, M., Grote, K., Hazelden, K.P., Hew, K.W., Horimoto, M., Ooshima, Y., Parkinson, M., Wise, L.D. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). (2009) Birth Defects Research Part B – Developmental and Reproductive Toxicology, 86 (4), pp. 227–327. | 1          | 6        | 0     | 0           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                         | 6                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | 1         | 3         | 3         | 0         |
| 34. Zhao, L., Saitsu, H., Sun, X., Shiota, K., Ishibashi, M. Sonic hedgehog is involved in formation of the ventral optic cup by limiting Bmp4 expression to the dorsal domain. (2010) Mechanisms of Development, 127 (1–2), pp. 62–72.                                                                                                                                                              | 0          | 6        | 0     | 0           | 0  | 1        | 0                           | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 4                         | 0        | 0                         | 1                   | 0       | 0                   | 0                        | 0                   | 0        | —         | —         | —         | —         | 1         | 1         | 4         |

| 論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 国内外別<br>件数 |          | 分野別件数 |             |    |          |                                 |                     |    |                    |          |         |          |    |          |                           |          |                       |                     |         |                     |                      |                 |          | 出版年別件数    |           |           |           |           |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|-------|-------------|----|----------|---------------------------------|---------------------|----|--------------------|----------|---------|----------|----|----------|---------------------------|----------|-----------------------|---------------------|---------|---------------------|----------------------|-----------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 国内<br>件数   | 海外<br>件数 | 農学    | 生物学・<br>生化学 | 化学 | 臨床<br>医学 | コン<br>ピュ<br>ータ<br>サイ<br>エン<br>ス | 経済<br>学・<br>経営<br>学 | 工学 | 環<br>境・<br>生態<br>学 | 地球<br>科学 | 免疫<br>学 | 材料<br>科学 | 数学 | 微生物<br>学 | 分子<br>生物<br>学・<br>遺伝<br>学 | 複合<br>領域 | 神経<br>科学・<br>行動<br>科学 | 薬理<br>学・<br>毒物<br>学 | 物理<br>学 | 植物<br>学・<br>動物<br>学 | 精神<br>医学・<br>心理<br>学 | 社会<br>科学・<br>一般 | 宇宙<br>科学 | 2006<br>年 | 2007<br>年 | 2008<br>年 | 2009<br>年 | 2010<br>年 | 2011<br>年 | 2012<br>年 |
| 37. Pooh, R.K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: Human embryology in the 21st century. (2011) American Journal of Obstetrics and Gynecology, 204 (1), pp. 77.e1-77.e16.   | 0          | 0        | 0     | 0           | 0  | 0        | 0                               | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                     | 0                   | 0       | 0                   | 0                    | 0               | 0        | —         | —         | —         | —         | —         | 0         | 0         |
| 38. Botham, R.A., Franco, M., Reeder, A.L., Lopukhin, A., Shiota, K., Yamada, S., Nichol, P.F. Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb-/-mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. (2012) Journal of Pediatric Surgery, 47 (7), pp. 1369-1379. | 0          | 1        | 0     | 0           | 0  | 1        | 0                               | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                     | 0                   | 0       | 0                   | 0                    | 0               | 0        | —         | —         | —         | —         | —         | —         | 1         |
| 43. Hirose A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Embryonic liver morphology and morphometry by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Anat Rec (Hoboken) 295(1):51-59                                                                                                    | 0          | 0        | 0     | 0           | 0  | 0        | 0                               | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                     | 0                   | 0       | 0                   | 0                    | 0               | 0        | —         | —         | —         | —         | —         | —         | 0         |
| 44. Nakashima T, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Morphometric analysis of the brain vesicles during the human embryonic period by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Congenit Anom (Kyoto) 52(1):55-8                                                                | 0          | 0        | 0     | 0           | 0  | 0        | 0                               | 0                   | 0  | 0                  | 0        | 0       | 0        | 0  | 0        | 0                         | 0        | 0                     | 0                   | 0       | 0                   | 0                    | 0               | 0        | —         | —         | —         | —         | —         | —         | 0         |

- ・本追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）について、トムソン・ロイター社 Web of Science で調査した。調査対象は、2012 年 12 月まで。被引用情報が取得できたものののみ記載した。
- ・論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。
- ・＊：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。
- ・[国内外別件数] は、被引用文献の国内外別件数。被引用文献の著者の所属国のうち JAPAN が一つでもあれば国内としている。国内外の合計が全被引用文献数となる。
- ・[分野別件数] は、被引用文献の分野別件数。被引用文献が論文の場合のみカウントしている。
- ・[出版年別件数] は、被引用文献の出版年別件数。「—」は、データなしを表す。

| 論文                                                                                                                                                                                                                                                         | Web of Science 国内外別件数(2012 年 12 月まで) |      |    | Google Scholar   |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|----|------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                            | 国内件数                                 | 海外件数 | 合計 | ～2014 年 4 月 24 日 | ～2012 年 |
| 3. ＊Otake Y, Kose K, Haishi T A solution to the dynamic range problem in MRI using a parallel image acquisition. Concepts Magn Reson (Magn Reson Engineering) 29B: 161-167, 2006（査読あり）.                                                                    | —                                    | —    | —  | 6                | 6       |
| 7. Yamada S, Ito H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, Fujii S, Shiota K Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. Anatomical Record 290:259-267, 2007 年 3 月(査読あり).    | 2                                    | 1    | 3  | 11               | 9       |
| 9. ＊Shiota K, Yamada S, Nakatsu-Komatsu T, Uwabe C, Kose K, Matsuda Y, Haishi T, Mizuta S, Matsuda T. Visualization of human prenatal development by magnetic resonance imaging (MRI). American Journal of Medical Genetics A. 143(24):3121-6, 2007(査読あり). | 4                                    | 1    | 5  | 13               | 12      |
| 10. ＊Matsuda Y, Ono S, Otake Y, Handa S, Kose K, Haishi T, Yamada S, Uwabe C, Shiota K. Imaging of a large collection of human embryos using a super-parallel MR microscope. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 6(3):139-46, 2007(査読あり).              | —                                    | —    | —  | 10               | 7       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |    |    |           |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|----|-----------|-----------|
| 11. Yasuda M, Yamada S, Uwabe C, Shiota K, Yasuda Y Three-dimensional analysis of inner ear development in human embryos. Anatomical Science International 82(3):156–163, 2007(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                | 1 | 2  | 3  | 4         | 4         |
| 12. * Iita N, Handa S, Tomiha, Kose K Development of a compact MRI system for measuring the trabecular bone microstructure of the finger. Magnetic Resonance in Medicine 57(2):272–277, 2007(査読あり)。                                                                                                                                                                                                  | 8 | 3  | 11 | 14        | 14        |
| 14. * Morimoto N, Ogihara N, Katayama K, Shiota K. Three-dimensional ontogenetic shape changes in the human cranium during the fetal period. J Anat 212:627–635, 2008 (査読あり)。                                                                                                                                                                                                                        | 2 | 5  | 7  | 18        | 12        |
| 15. Komada M, Saitsu H, Kinboshi M, Shiota K, Ishibashi M. Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex Development 135:2717–2727, 2008(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                                     | 9 | 27 | 36 | 65        | 48        |
| 17. * Dhanantwari P, Lee E, Krishnan A, Samtani R, Yamada S, Anderson S, Lockett E, Donofrio M, Shiota K, Leatherbury L, Lo CW. Human cardiac development in the first trimester: a high-resolution magnetic resonance imaging and episcopic fluorescence image capture atlas. Circulation. 28;120(4):343–351, 2009(査読あり)。                                                                           | 0 | 6  | 6  | 16        | 11        |
| 18. Miura T, Perlyn CA, Kinboshi M, Ogihara N, Kobayashi-Miura M, Morriss-Kay GM, Shiota K. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. J Anat 215(6):642–655, 2009 (査読あり)。                                                                                                                                                                                                           | 0 | 3  | 3  | 11        | 5         |
| 20. * Yamada S, Samtani RR, Lee ES, Lockett E, Uwabe C, Shiota K, Anderson SA, Lo CW. Developmental atlas of the early first trimester human embryo. Dev Dyn. 2010 Jun;239(6):1585–1595, 2010(査読あり)。                                                                                                                                                                                                 | 1 | 3  | 4  | 15        | 9         |
| 22. Bleyl SB, Saijoh Y, Bax NA, Gittenberger-de Groot AC, Wisse LJ, Chapman SC, Hunter J, Shiratori H, Hamada H, Yamada S, Shiota K, Klewer SE, Leppert MF, Schoenwolf GC. Dysregulation of the PDGFRA gene causes inflow tract anomalies including TAPVR: integrating evidence from human genetics and model organisms. Hum Mol Genet. 2010, 19(7):1286–1301(査読あり)。                                 | 1 | 14 | 15 | 23        | 18        |
| 23. Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 154(1):22–28, 2010(査読あり)。                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 | 4  | 4  | 7         | 5         |
| 26. Saitsu, H., Shiota, K. Involvement of the axially condensed tail bud mesenchyme in normal and abnormal human posterior neural tube development. (2008) Congenital Anomalies, 48 (1), pp. 1–6.                                                                                                                                                                                                    | — | —  | —  | (引用元記載なし) | (引用元記載なし) |
| 27. Okano, J., Sakai, Y., Shiota, K. Retinoic acid down-regulates Tbx1 expression and induces abnormal differentiation of tongue muscles in fetal mice. (2008) Developmental Dynamics, 237 (10), pp. 3059–3070.                                                                                                                                                                                      | 1 | 5  | 6  | 9         | 8         |
| 32. Miura, T., Hartmann, D., Kinboshi, M., Komada, M., Ishibashi, M., Shiota, K. The cyst-branch difference in developing chick lung results from a different morphogen diffusion coefficient. (2009) Mechanisms of Development, 126 (3–4), pp. 160–172.                                                                                                                                             | 1 | 6  | 7  | 21        | 14        |
| 33. Makris, S.L., Solomon, H.M., Clark, R., Shiota, K., Barbellion, S., Buschmann, J., Ema, M., Fujiwara, M., Grote, K., Hazelden, K.P., Hew, K.W., Horimoto, M., Ooshima, Y., Parkinson, M., Wise, L.D. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). (2009) Birth Defects Research Part B – Developmental and Reproductive Toxicology, 86 (4), pp. 227–327. | 1 | 6  | 7  | 46        | 23        |
| 34. Zhao, L., Saitsu, H., Sun, X., Shiota, K., Ishibashi, M. Sonic hedgehog is involved in formation of the ventral optic cup by limiting Bmp4 expression to the dorsal domain. (2010) Mechanisms of Development, 127 (1–2), pp. 62–72.                                                                                                                                                              | 0 | 6  | 6  | 9         | 7         |
| 37. Pooh, R.K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: Human embryology in the 21st century. (2011) American Journal of Obstetrics and Gynecology, 204 (1), pp. 77.e1–77.e16.                                                                                                      | 0 | 0  | 0  | 16        | 12        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |   |   |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|-----------|-----------|
| 38. Botham, R.A., Franco, M., Reeder, A.L., Lopukhin, A., Shiota, K., Yamada, S., Nichol, P.F. Formation of duodenal atresias in fibroblast growth factor receptor 2IIIb-/-mouse embryos occurs in the absence of an endodermal plug. (2012) Journal of Pediatric Surgery, 47 (7), pp. 1369–1379. | 0 | 1 | 1 | 3         | 1         |
| 39. Nichol, P.F., Corliss, R.F., Yamada, S., Shiota, K., Saijoh, Y. Muscle Patterning in Mouse and Human Abdominal Wall Development and Omphalocele Specimens of Humans. (2012) Anatomical Record, 295 (12), pp. 2129–2140.                                                                       | — | — | — | (引用元記載なし) | (引用元記載なし) |
| 43. Hirose A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Embryonic liver morphology and morphometry by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Anat Rec (Hoboken) 295(1):51–59                                                                                                    | 0 | 0 | 0 | 4         | 2         |
| 44. Nakashima T, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Morphometric analysis of the brain vesicles during the human embryonic period by magnetic resonance microscopic imaging (2012). Congenit Anom (Kyoto) 52(1):55–8                                                                | 0 | 0 | 0 | 3         | 2         |
| 45. Hamabe Y, Hirose A, Yamada S, Uwabe C, Okada T, Togashi K, Kose K, Takakuwa T. Morphology and morphometry of fetal liver at 16–26 weeks of gestation by magnetic resonance imaging: Comparison with embryonic liver at Carnegie stage 23. (2013) Hepatol Res. 43(6):639–647..                 | — | — | — | (引用元記載なし) | —         |

- ・ 情報科学・計算機科学分野における研究開発成果では、会議予稿集での発表に引用されることが多いため、Google Scholar での被引用件数を参考情報として添付した。
- ・ Google での調査方法
 

対象論文のタイトルを検索し、当該論文を「引用元」とする件数を取得した。
 「引用元記載なし」とあるのは、「引用元」の表記がなく引用件数のデータがないもの。
 最新の被引用件数と、それから 2013 年以降の被引用件数を引いたものを 2012 年までとした。ただし、年が明確でないものは引かれていないため、2012 年までの被引用件数が実際よりも多くなっている可能性がある。
- ・ 論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。
- ・ ＊：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。

### 3. 学会招待講演・基調講演

1. Shiota K, Yamada S, Uwabe C 3D and 4D visualization of human prenatal development with the aid of MR microscopy and graphic and movie illustration First Doorwerth Conference on Developmental Disorders of the Brain, 2006 年 5 月、ドールウェルス (オランダ)。
2. Shiota K Study of early pathogenesis of CNS malformations in the Kyoto Collection of Human Embryos (招待講演)。第 34 回国際小児神経外科学会、2006 年 6 月、台北 (台湾)。
3. 塩田浩平. 胚の三次元解析法の歴史と展望. シンポジウム「新しいマイクロイメージング法を用いた形態形成と遺伝子機能の解析」、第 114 回日本解剖学会学術集会、2009 年 3 月、岡山。
4. Shiota K. Visualization of human embryos and fetuses by MR microscopy and other novel imaging techniques. Global Congress of Maternal and Infant Health. Sept 22-26, 2010, Barcelona, Spain.
5. Shiota K. Advances in the study of fetal development -From descriptive to dynamic embryology- The Third International Symposium on Fetal Neurology. 2012 年 5 月、ドブロヴニク (クロアチア)。
6. Shiota K. Human prenatal development visualized by novel imaging techniques and graphic methods. The First Seoul Ian Donald Ultrasound Course in Obstetrics and Gynecology. 2013 年 5 月、ソウル (韓国)。

### 4. 新聞発表等

該当なし

### 5. 特許出願・成立

該当なし

## 6. 学会賞等の受賞

1. 平成 20 年度日本磁気共鳴医学会優秀論文賞 “Imaging of a large collection of human embryos using a super-parallel MR microscope” 松田善正他
2. 山田重人. 平成 21 年度 コニカミノルタ画像科学奨励賞・進歩賞「新しい 3 次元イメージング技術 EFIC の開発と微細胚標本の形態学的・遺伝学的同時解析」

## 7. グラントの獲得実績

1. Cyp26(レチノイン酸分解酵素)の役割を中心とした皮膚発生における分子機構  
岡野 純子 2008-2011 年 基盤研究(C)
2. 前脳形態形成におけるシグナル分子の役割の解明  
石橋 誠 2008-2011 年 基盤研究 (C)
3. 脳の初期形態形成における遺伝子と環境要因の相互作用ならびにその障害による発生異常  
塩田 浩平 2007-2010 年 基盤研究(B)
4. 正常口蓋形成機構および口蓋裂発症機序を解明するための口蓋発生研究のシステム開発  
滝川 俊也 2006-2009 年 基盤研究(C)
5. ヒト胎児の三次元イメージングおよび DNA 解析を用いた先天異常の原因と予防法の探索  
山田重人 2012-2013 年 若手研究 (B)
6. 磁気共鳴画像を用いた器官形成期ヒト胚子の解析  
高桑徹也 2010-2012 年 基盤研究 (C)

## 8. 書籍等の執筆実績

1. 「ヒト発生の 3 次元アトラス」日本医事新報社 (2011) 塩田 浩平 (編著)
2. 「わかりやすい人体の構造と機能」中山書店 (2013) 塩田浩平 (編著)

## 9. 総説の執筆実績

1. Shiota K. Early human development: An overview. In “Controversies on the Beginning of Human Life” (A Kurjak and FA Chervenak, Eds.), Jaypee Brothers, New Delhi, pp. 152-165, 2008
2. Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 154C(1):22-28, 2010
3. Pooh RK, Shiota K, Kurjak A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: human embryology in the 21st century. Am J Obstet Gynecol. 204(1):77.e1-16, 2011.

## 10. 参加研究者の活動状況（個人情報が含まれるため非公開）