

研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名

ヒト胚の形態発生に関する三次元データベース

2. 代表研究者名

塩田 浩平（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 代表研究者による成果開発概要

3-1. 研究目的

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が、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。今後は、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、これまで例がない。

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した。

3-2. 研究開発概要

本研究開発では、ヒトの形態形成過程の段階ごとに、三次元画像データベースを構築した。これまでの 3 年間に約 1200 例の正常胚について MR 撮像を行ない、高解像度の形態計測データを得た。MR 画像の他、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である。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ることから、わが国独自の知的財産を形成する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となり、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ると期待される。また、このデータベースは、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る。

3-3. 研究成果概要

1) ヒト胚標本の MR 撮像とデータベース作成

本研究経費によって購入した 1.5 Tesla の MR 顕微鏡ならびに分担研究者巨瀬が開発した 2.34 Tesla 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 10～30mm）約 1,200 例

の MR 撮像を行った。これまでに 80~120 μm の解像度を達成したが、これは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 3 次元画像データを高容量コンピュータシステムに蓄積し、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作成

MR 撮像と並行して、約 500 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、データベース化した。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抽出して、光学顕微鏡で見るのと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た。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た。

また、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。

3) ヒト胚子標本データベース検索表示システムの構築

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 3 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した。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を整えた。

4) MR 撮像と episcopic fluorescence image capturing (EFIC) による新たな胚イメージング法の開発

EFIC は新しいイメージング手法で、胚の断面の自家蛍光を高感度の蛍光顕微鏡で capture するもので、それにもとづいて詳細な 2 次元・3 次元像を得ることができる。これまでに少数例のヒト胚標本について EFIC イメージングを行ない、条件設定をほぼ完了し、高い解像度を得た。これにより、EFIC 法を用いて解像度 10 μm 以下の超高解像度画像の画像データを取得することが可能になった。

4. 事後評価結果

4-1. 当初計画の達成度

○当初の研究開発計画から見た進捗状況や達成度等

約 1200 例のヒト胚標本の撮像を行い、ヒト胚 3 次元形態データベースを構築した。構築されたデータベースは、京都大学のヒト胚標本コレクションに基づくもので、他で例を見ない新規性の高い内容となっている。

○当初計画では想定されていなかった新たな展開

MR 顕微鏡の開発や EFIC イメージングの導入により、当初の想定よりも解像度の高い画像データが得られ、きわめて実際に近いヒト胚の 3 次元モデルが作製された。

4-2. 知的財産権、外部発表（論文等）等研究開発成果の状況

○知的財産権

構築されたデータベースは、世界的に有名な京都大学のヒト胚標本を用いたものであり、きわめて価値の高いものである。また、開発した MR 装置についても適切に特許申請がなされている。

○外部発表（論文等）

ヒト胚形態のデータベースを構築するという研究の性質を反映して論文発表は多くはないと思われるが、適切に発表されている。

4－3．研究開発成果の公開による波及効果

○データベース、プログラムや論文、学会発表など、これまでの成果公開によるバイオインフォマティクス領域およびライフサイエンス分野全体への影響や効果について

現時点では、構築されたデータベースは予備的なデータベースの内容での公開であるため、発生学や分子生物学にまだ大きな影響や効果を与えてはいないが、今後ヒト発生や医療のライフサイエンス研究における基盤的なデータを提供するデータベースになると思われる。

○国内外の類似研究開発の動向と比較して本課題の意義

ヒト胚を対象としたデータベースは世界的にユニークであり、他に類似例のないものである。貴重な標本コレクションを現時点で可能な撮像技術を駆使して電子化した点においても高く評価できる。

4－4．成果の実用化の可能性及び成果から予想される波及効果

○今後、成果の生命科学、研究基盤、産業への貢献度

構築されたデータベースは、ヒト発生学の重要なリソースとなり、発生学、分子生物学や医学生物学の教育等、幅広い分野で貢献することが期待される。さらに、他の生物についても、この方法を使えば詳細な構造情報を時空間で表示できるリファレンス（辞書）を構築することができる。きわめて高度な方法論が開発されており、大きな波及効果が期待される。

4－5．総合評価

研究開発計画通りの成果が見られ、バイオインフォマティクス研究の進展に貢献した。国際的にも他に例のない新規性の高い3次元形態データベースが構築され、高解像度のイメージング技術により得られたデジタルデータやグラフィックスモデルが利用できるようになったことから臨床応用など発展が期待される。

4－6．特記事項

構築されたデータベースの有用性からも早期の公開が望まれるが、公開については、ヒト胚という特殊な材料であるため、大学倫理委員会等と協議の上、公開の範囲を適切に行う必要がある。

5．主な論文発表等

Otake Y, Kose K and 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).

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).

Shiota K, Yamada S, Nakatsu-Komatsu T, Uwabe C, Kose K, Matsuda Y, Haishi T, Mizuta S, Matsuda I. Visualization of human prenatal development by magnetic resonance imaging (MRI). American Journal of Medical Genetics A, 143(24):3121-6 (2007).

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).

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).

参考

論文発表 国内 6 件、海外 9 件

口頭発表 国内 10 件、海外 2 件

ポスター発表 国内 5 件、海外 6 件

特許 国内 1 件

公開されている成果プログラムおよびデータベース等

・ ヒト胚 3 次元データベース

http://mrlab.frsc.tsukuba.ac.jp/human_embryos/

予備的なデータベースの内容を公開している。