

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：33303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22696

研究課題名（和文）ヒト脳全域を網羅的イメージングする超高速ブレインスキャナの開発

研究課題名（英文）Development of an ultra-high-speed brain scanner for comprehensive imaging of the entire human brain

研究代表者

八田 稔久（HATTA, Toshihisa）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：20238025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト脳全体にわたる微細構造をシナプスレベルの解像度で記録するためのハードウェア開発とそれに最適化された標本処理技術開発を行った。具体的には、金沢医科大学に現有するハイスループット細胞機能探索システム Cell Voyager7000 (CV7000, Yokogawa) を、超高速広視野高精細3Dスキャナとして運用するための改造を行った。ヒト脳片側のcoronal断面全域に対して深部スキャンを行い、立体再構築することが可能な共焦点組織スキャナを構築した。また、ホルマリン固定ヒト成人脳を完全に透明化するプロトコルを確立することができた。これの免疫染色等への応用については、今後の課題とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が開発したヒト脳組織透明化技術とそれに最適化された組織スキャナを組み合わせることで、ヒト脳全域にわたって、シナプスレベルの解像度で組織構築を完全に記述することが可能となる。これに免疫染色による情報を加えることで、脳まるごと1個分の全ニューロン、グリアの形態学的な情報、全ニューロン同士の連絡、subcellularレベルの情報を記述することが可能となる。膨大なデータに対して、情報処理の分野に新しい研究テーマが創出されるとともに、臨床で得られるマクロ（CT、MRI）とsubcellularレベルの情報がリンクすることで、革新的画像診断システムの開発・発展が促される。

研究成果の概要（英文）：We have developed hardware and optimized sample processing technology to record the microstructure of the entire human cerebrum at the synapse level resolution. Specifically, we modified the Cell Voyager7000 (CV7000, Yokogawa), a high-throughput cell function imaging system currently in use at Kanazawa Medical University, to operate as an ultra high-speed, wide-field, high-resolution 3D scanner. We constructed a confocal tissue scanner capable of performing deep scanning and 3D reconstruction of the entire coronal section of one side of the human cerebrum. We have also established a protocol for complete clearing of formalin-fixed adult human cerebrum. The application of this to immunostaining and other applications is a subject for future work.

研究分野：解剖学

キーワード：脳 組織透明化 RAP 3次元イメージング ブレインスキャナー シングルセル

1. 研究開始当初の背景

代表者はこれまで大脳皮質の形成メカニズムについて研究を行ってきた。特に、母体胎盤胎児を結ぶ白血球抑制因子 副腎皮質ホルモンによるシグナル・リレーに着目し、これが胎児大脳皮質の形成を正に制御する機構を初めて明らかにした¹。一連の研究において、脳の変化の原因をニューロンの数に求めるとき、部分的な解析では正しい評価をすることができず、脳全体を解析しなければならないことを度々経験した。本研究では、ステレオロジーの概念をヒト脳の組織学的解析に拡張し、脳全体の組織構築を高速、高精度、高解像度でスキャンするためのシステム構築を着想した。

脳機能地図にフォーカスをあてた研究ではコネクトーム解析を代表とする脳全体にわたるマクロスケールでの解析があげられる。同時に、マイクロメーターあるいはサブマイクロメーターの解像度で脳全体の微細構築を記述する研究も盛んに行われている。ヒト脳の厚さ 2 mm 程度の大脳前額断面の連続スライス全面を XYZ 方向で高精細 3 次元撮影を行い、立体再構築することが可能な市販の組織画像取得装置はない。

また、画像取得に関するハード面での問題が克服されたとしても、ヒト脳のスライス標本を深部観察することが可能な標本作製がもう一つの課題であり、組織の透明化技術がこれを解決するカギとして、期待される。古典的な BABB に加え、これまでに様々な透明化技術の提案が発表されている。代表的なものとして、尿素による組織透明化と蛍光タンパクによる遺伝子ラベルを組み合わせた Scale²、強力な有機溶媒で脱脂した後に Dibenzyl ether で透明化を誘導する 3DISCO³、SDS による脂質除去とハイドロゲル包埋化学固定によるタンパクの固定を行った PACT⁴、組織の着色の原因となるヘムの除去に注目した QUBIC⁵ などがある。我々が開発した RAP⁶ は、蛍光タンパクの活性は損なわれるものの、極めて高い透明度と迅速性、多くの抗原に対して免疫染色が可能であるという面で優れたプロトコルである。いずれも、それらを各種染色に応用した発展型のプロトコルが提案されている。しかし、RAP を含むこれまで報告された組織透明化プロトコルでは、げっ歯類やマーマセット脳の透明化は十分に達成されるものの、ヒト脳では茶褐色半透明の状態にとどまり、完全な透明化を可能とするプロトコルはいまだに見つかっていない。

2. 研究の目的

ヒト大脳全体にわたる微細構造をシナプスレベルの解像度で記録するためのハードウェア開発とそれに最適化した標本処理技術を確立する。具体的には、金沢医科大学に現有するハイスループット細胞機能探索システム Cell Voyager7000 (CV7000, 横河電機) を、超高速広視野 3D スキャナ (ブレインスキャナ) として運用するための改造を行う。

最終的には、ヒト脳全域にわたってシナプスレベルの解像度で個々の神経細胞が脳全域に広がる様子を完全に記述できる、世界に類を見ないブレインスキャンニング・プラットフォームを提案する。

3. 研究の方法

(1) ブレインスキャナの開発

CV7000 (金沢医科大学に現有) の優れたハイスループット性能を生かしたヒト脳標本のイメージングスキャナとして運用するために、スキャン性能を確認したところ、マウス大脳の横断面の全視野 18,711 領域のスキャンが数時間で完了した。この性能をヒト脳標本全域で発揮できるように、以下の改造を行う。CV700 は撮影範囲が限定されており、自由な領域の撮影ができないため、ヒト脳全域をカバーし深部撮影にも対応するよう CV7000 の駆動制御系の改造・ROM のアップデートを行う。また、標準的な成人ヒト脳の前額断面半側全面を搭載することが出来る全面スライドアダプタを製作する。

(2) 組織透明化と多重免疫染色

厚い切片 (0.5-2mm) を作成し、我々が開発した迅速透明化プロトコル RAP (Sakata et al., SciRep 2018, PCT/JP 2013/079388 号) に加え新規プロトコル開発も視野に入れて、透明化処理条件を検討する。血管が赤色蛍光を発するマウス脳を CLAP で処理した例を示す (図 3)。通常、50 μm 程度が限界の共焦点レーザー顕微鏡でも、深部 2mm まで観察が可能である。本技術は、先行発表された方法よりも処理時間の著しい短縮が期待される。これに多重免疫染色を組み込んだプロトコルの確立を目指す。

(3) 画像処理

膨大な数の画像データに対して、画像間の平面軸のアラインメントや変形の補正、タイリング後の巨大画像の表示方法や各種画像解析に関する問題について検討する。

本研究は、金沢医科大学医学研究倫理委員会の承認を経て行われた（整理番号 I370）。

4. 研究成果

(1) CV7000 の撮像エリア拡張とスライド関連パーツの製作

ヒト脳のサイズをカバーする撮像領域で、対物 10 倍および 20 倍の長作動レンズが作動するように、CV7000 の駆動制御系の改造・ROM のアップデートを行った。これにより撮像エリアの拡張（視野 XY=120mm×60mm）が達成され、エリア全域で深部 2mm までの観察、画像取得が可能となった。また、中央領域では、4 mm までの深部共焦点撮影が可能であり、ライトシート顕微鏡に匹敵する深部観察性能が得られた。このエリアであれば、標準的な成人ヒト脳の前額断面半側をカバーできる。これに合わせて、ヒト脳半側全面を搭載することが出来るアルミ製の全面スライドアダプタを外部委託にて製作し、前額断最大面付近から切り出した脳のスライス撮影したところ、問題なく画像取得できることが確認された（図 1）。また、研究室に現有の 3D プリンターを用いてスライドアダプタを作成した。低倍率での撮影には支障をきたさなかったが、対物 20 倍以上での高倍率撮影では、CV7000 のオートフォーカス機能が動作しないことが判明した。アダプタ底面の精度（ガラス面）が低いことが原因と考えられた。ヒト脳連続スライスのスキャンを行うためには、1 脳の片側につき 70 - 100 枚程度は必要となるため、コスト面からも 3D プリンターでアダプタを作成する方法について継続して検討を行う。

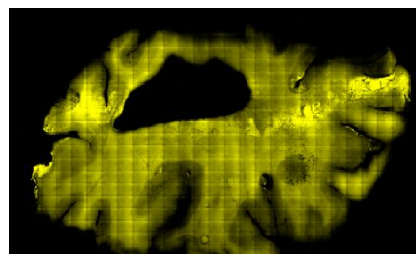


図1 ヒト脳左前額断面をCLAPに浸漬した後CV7000でスキャン

(2) 組織透明化と多重免疫染色

先行開発した RAP よりも透明化作用に優れる CLAP が完成し、特許出願を行った（特願 2022-157329）。CLAP を用いることで、マウス脳の 2 mm スライスであれば、1 時間ほどで透明化が完了し、GFP 等の蛍光タンパク質の活性も保持される。CLAP を用いることで、わずか 6 スライスでマウス大脳全域をスパインレベルまで全自動・全記述が可能となる。しかし、ヒト成人のホルマリン固定脳から切り出したスライス標本に対して CLAP にて透明化を試みたところ、茶褐色半透明までしか透明化が進まないことが判明した。これまで BABB や DBE などの疎水系プロトコル、Scale や CUBIC などの親水性プロトコル、その他のプロトコルでもヒト脳の透明化が困難であることは知られていたが、CLAP でも十分な透明化は得られなかった。ヒト脳の特徴である透明化に伴い出現する褐色の着色を取り除く方法の検討を続け、有効に作用する組成 A を発見した（特許準備中のため詳細は未公開）。ホルマリン固定ヒト成人脳の 1mm スライス標本を組成 A にて 42、12 - 24 時間インキュベートしたのちに、CLAP に浸漬すると、数時間で完全に無色透明になった（図 1）。短時間で、完全にヒト脳を透明化することが可能な画期的な方法を発見することができた。

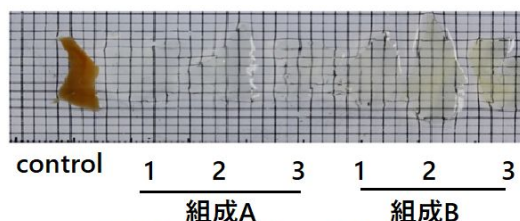


図2ヒト脳を組成AおよびBで前処理後にCLAPにて透明化した。組成Aは完全に無色透明になった。

透明化脳の多重染色に関して、CLAP で透明化したマウス標本では Propidium iodide (PI) による核染色や各種免疫染色が使用可能であることが確認された。ヒト脳において、今回発見した組成 A による前処理がヒト脳の透明化に必須であるが、その開発が遅れたため、核染色や免疫染色に及ぼす影響について十分な検討を行うことができなかった。

(3) 画像処理

大量の取得画像を高速でタイリングするために、ImageJ 上で動作する MIST というマクロプログラムが有効であることが確認された。透明化ヒト脳サンプルからの実画像の取得には至っていないため、これについても今後の検討課題とした。

引用文献

- 1) Simamura et al., Endocrinol 2010
- 2) Hama et al., Nature 2011
- 3) Ertürk et al., Nature 2012
- 4) Yang et al., Cell 2014
- 5) Susaki et al., Cell 2014
- 6) Sakata-Haga et al., Sci Rep 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nobuo Kariyama, Hiromi Sakata Haga, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Makoto Taniguchi & Toshihisa Hatta	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid bone staining with hair removal (RAP B/HR): a non destructive and rapid whole mount bone staining protocol optimized for adult hairy mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81616-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yo Shimizu, Tsuyoshi Tsukada, Hiromi Sakata-Haga, Daisuke Sakai, Hiroki Shoji, Yutaka Saikawa, Toshihisa Hatta	4. 巻 14
2. 論文標題 Exposure to Maternal Immune Activation Causes Congenital Unfolded Protein Response Defects and Increases the Susceptibility to Postnatal Inflammatory Stimulation in Offspring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 355-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JIR.S294238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Tsukada, Hiromi Sakata-Haga, Hiroki Shimada, Hiroki Shoji, Toshihisa Hatta	4. 巻 11
2. 論文標題 Mid-pregnancy maternal immune activation increases Pax6-positive and Tbr2-positive neural progenitor cells and causes integrated stress response in the fetal brain in a mouse model of maternal viral infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iBRO Neuroscience Reports	6. 最初と最後の頁 73-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibneur.2021.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takuya Akai, Toshihisa Hatta, Hiromi Sakata Haga, Seiji Yamamoto, Hiroki Otani, Shusuke Yamamoto, Satoshi Kuroda	4. 巻 37
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid may flow out from the brain through the frontal skull base and choroid plexus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Child's Nervous System	6. 最初と最後の頁 3013-3020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00381-021-05253-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shintani Akari, Sakata-Haga Hiromi, Moriguchi Keiichi, Tomosugi Mitsuhiro, Sakai Daisuke, Tsukada Tsuyoshi, Taniguchi Makoto, Asano Masahide, Shimada Hiroki, Otani Hiroki, Shoji Hiroki, Hatta Junko, Mochizuki Takashi, Hatta Toshihisa	4. 巻 1
2. 論文標題 MCSR Contributes to Sensitivity to UVB Waves and Barrier Function in Mouse Epidermis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjidi.2021.100024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Hiromi Sakata-Haga, Hiroki Shoji, Hideaki Iizuka, Toshihisa Hatta	4. 巻 26
2. 論文標題 Decidual cells are the initial target of polyriboinosinic-polyribocytidylic acid in a mouse model of maternal viral infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 He Wang, Hiromi Sakata-Haga, Hiroko Masuta, Mitsuhiro Tomosugi, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Daisuke Sakai, Hiroki Shoji, Toshihisa Hatta	4. 巻 19
2. 論文標題 Leukemia Inhibitory Factor Induces Proopiomelanocortin via CRH/CRHR Pathway in Mouse Trophoblast.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in cell and developmental biology	6. 最初と最後の頁 618947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.618947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Joji Kusuyama, Shio Kobayashi, Chisayo Kozuka, Mette Bjerre, Jens Fuglsang, Emily Miele, Roeland J W Middelbeek, Yang Xiudong, Yang Xia, Jayonta Bhattacharjee, Mary Elizabeth Patti, Michael F Hirshman, Niels Jessen, Toshihisa Hatta, Per Glud Ovesen, Kristi B Adamo, Eva Nozik-Grayck, Laurie J Goodyear	4. 巻 33
2. 論文標題 Placental superoxide dismutase 3 mediates benefits of maternal exercise on offspring health	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 939-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xiaoliang Liu, Masashi Kinoshita, Harumichi Shinohara, Osamu Hori, Noriyuki Ozaki, Toshihisa Hatta, Satoru Honma, Mitsutoshi Nakada	4. 巻 77
2. 論文標題 Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: A fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 55-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 He Wang, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Hiromi Sakata-Haga, Yasuo Iida, Shitai Zhang, Hiroki Shoji, Toshihisa Hatta	4. 巻 522
2. 論文標題 Leukemia inhibitory factor induces corticotropin-releasing hormone in mouse trophoblast stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and biophysical research communications	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kentaro Yamada, Hideaki Shiga, Takuya Noda, Masayuki Harita, Tomoko Ishikura, Yukari Nakamura, Toshihisa Hatta, Hiromi Sakata-Haga, Hiroki Shimada and Takaki Miwa	4. 巻 45
2. 論文標題 The impact of ovariectomy on olfactory neuron regeneration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Senses	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/chemse/bjaa005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yo Shimizu, Tsuyoshi Tsukada, Hiromi Sakata-Haga, Daisuke Sakai, Hiroki Shoji, Yutaka Saikawa, Toshihisa Hatta	4. 巻 14
2. 論文標題 Exposure to Maternal Immune Activation Causes Congenital Unfolded Protein Response Defects and Increases the Susceptibility to Postnatal Inflammatory Stimulation in Offspring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 355-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JIR.S294238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nobuo Kariyama, Hiromi Sakata-Haga, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Makoto Taniguchi & Toshihisa Hatta	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid bone staining with hair removal (RAP-B/HR): a non-destructive and rapid whole-mount bone staining protocol optimized for adult hairy mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81616-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, Iizuka H, Hatta T	4. 巻 59
2. 論文標題 Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Noda T, Shiga H, Yamada K, Narita M, Nakamura Y, Ishikur T, Kumai M, Kawakami Z, Kaneko A, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T	4. 巻 44
2. 論文標題 Effects of tokishakuyakusan on regeneraon of murine olfactory neurons In vivo and In vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Senses	6. 最初と最後の頁 327-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/chemse/bjz023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang H, Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, Iida Y, Zhang S, Shoji H, Hatta T	4. 巻 552
2. 論文標題 Leukemia inhibitory factor induces corticotropin-releasing hormone in mouse trophoblast stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.059. Epub 2019 Nov 15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamada K, Shiga H, Noda T, Harita M, Ishikura T, Nakamura Y, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T	4. 巻 45
2. 論文標題 The impact of ovariectomy on olfactory neuron regeneration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem Senses	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/chemse/bjaa005. [Epub ahead of print]	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計28件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 坂田 ひろみ、増田 浩子、友杉 充宏、八田 稔久
2. 発表標題 深部イメージングにおける迅速組織透明化法(RAP)の有用性
3. 学会等名 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚田剛史, 坂田ひろみ, 島田ひろき, 東海林博樹, 八田稔久
2. 発表標題 母体免疫系の活性化は、児の神経発生を障害し、Atf4の発現を増加させる
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 陽, 塚田剛史, 坂田ひろみ, 酒井大輔, 東海林博樹, 犀川 太, 八田稔久
2. 発表標題 母体免疫活性化の曝露による出生後の小胞体ストレス応答不良と炎症に対する感受性亢進の誘導
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王賀、坂田ひろみ、増田浩子、友杉充宏、島田ひろき、酒井大輔、東海林博樹、八田稔久
2. 発表標題 白血病抑制因子のマウス胎盤栄養膜細胞におけるプロピオメラノコルチン誘導作用機構の解明
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田浩子、王賀、坂田ひろみ、友杉充宏、島田ひろき、酒井大輔、東海林博樹、八田稔久
2. 発表標題 マウス胎盤における副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの発現と局在に関する時間的空間的解析
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田ひろみ、増田浩子、友杉充宏、八田稔久
2. 発表標題 RAP迅速組織透明化法によるマウス各種臓器の深部組織3Dイメージング
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 狩山信生、坂田ひろみ、塚田剛史、島田ひろき、八田稔久
2. 発表標題 有毛動物に最適化した迅速全身骨染色法 (RAP-B/HR) によるマウス関節病変の描出
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠山謙二、八田稔久
2. 発表標題 胎盤由来SOD3を介した妊娠期運動による肥満予防効果の次世代伝播機構
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本暁洋、八田稔久、小川典子、橋本龍樹、佐藤文夫、大谷浩
2. 発表標題 神経管閉鎖不全：マウス外脳症胎仔モデルの組織学的解析からの考察
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田ひろみ、内芝舞実、塚田剛史、島田ひろき、酒井大輔、東海林博樹、八田稔久
2. 発表標題 Rapid and nondestructive tissue clearing system (RAP) を用いた免疫組織化学的解析法の検討
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩山信夫、坂田ひろみ、塚田剛史、島田ひろき、八田稔久
2. 発表標題 RAP-Bを用いた関節炎モデルマウスの四肢観察に関する研究
3. 学会等名 第60回日本先天異常学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田ひろみ, 内芝舞実, 塚田剛史, 島田ひろき, 酒井大輔, 東海林博樹, 八田稔久
2. 発表標題 免疫組織化学的解析における迅速組織透明化プロトコル(RAP)の汎用性の検討
3. 学会等名 第60回日本先天異常学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八田稔久, 坂田ひろみ, 松原孝宜, 塚田剛史
2. 発表標題 組織透明化技術RAPおよびCLAP法を用いたホルマウント標本のハイコンテンツ・イメージング解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 ・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩山信夫, 坂田ひろみ, 塚田剛史, 島田ひろき, 八田稔久
2. 発表標題 RAP-Bを用いた成獣マウス全身骨染色標本作製と関節炎モデル観察への応用
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 ・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田ひろみ, 塚田剛史, 内芝舞実, 島田ひろき, 増田なつみ, 八田稔久
2. 発表標題 RAPによる組織透明化の免疫染色への応用
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 ・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村有加里, 志賀英明, 坂田ひろみ, 八田稔久, 三輪高喜
2. 発表標題 脳透明化による吻側移動経路を移動する新生ニューロンの描出
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村有加里, 志賀英明, 坂田ひろみ, 八田稔久, 三輪高喜
2. 発表標題 マウス脳内を遊走する神経芽細胞の立体的可視化の試み
3. 学会等名 第59回日本鼻科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚田 剛史、小田 紘久、増田 なつみ、坂田 ひろみ、森 建策、八田 稔久
2. 発表標題 組織標本における核膜染色を併用した細胞数カウントの有用性
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田ひろみ、内芝 舞実、島田 ひろき、塚田剛史、狩山 信生、増田 なつみ、有川 智博、東海林 博樹、八田 稔久
2. 発表標題 迅速骨染色法（RAP-B法）によるマウス・ラット胎児の全身骨格標本の作製
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狩山 信生、坂田 ひろみ、塚田剛史、島田ひろき、八田 稔久
2. 発表標題 有毛動物への迅速骨染色法(RAP B法)の応用
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新谷明里、八田順子、坂田ひろみ、塚田剛史、望月 隆、八田稔久
2. 発表標題 表皮におけるメラノコルチン5受容体の機能解析
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田ひろみ、内芝舞実、狩山信生、島田ひろき、塚田剛史、増田なつみ、三谷真弓、東海林博樹、八田稔久
2. 発表標題 マウスおよびラットの迅速骨染色法(RAP-B)
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakata-Haga H, Uchishiba M, Tsukada T, Shimada H, Masuda N, Hatta T
2. 発表標題 Application of a rapid and nondestructive tissue clearing system for immunohistochemistry
3. 学会等名 第 59 回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 He Wang1, Tsuyoshi Tsukada, Hiromi Sakata-Haga, Hiroki Shimada, Hiroki Shoji, Toshihisa Hatta
2. 発表標題 Leukemia inhibitory factor upregulates corticotropin-releasing hormone through activating AKT and MAPK signaling in mouse trophoblasts
3. 学会等名 第 59 回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukada T, Sakata-Haga T, Shimada H, Wang H, Shoji H, Hatta T
2. 発表標題 Maternal poly(I:C) injection induces the initial placental immune response at maternally derived cells in decidua in mice
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kariyama N, Sakata-Haga H, Tsukada T, Shimada H, Hatta T
2. 発表標題 Preparatio of whole-mount bone staining specimens in adult mice using a rapid tissue clearing system
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八田稔久、塚田剛史、坂田ひろみ、松原孝宜、小田紘久、森 健策
2. 発表標題 組織透明化技術のハイコンテンツ・イメージングへの応用
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八田稔久、坂田ひろみ、塚田剛史、松原孝宜
2. 発表標題 透かしの技でかたちを楽しむ
3. 学会等名 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 坂田ひろみ、八田稔久	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 病理と臨床・別冊	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 透明化生体標本作製方法	発明者 八田稔久	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-157329	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森 健策 (MORI Kensaku) (10293664)	名古屋大学・情報学研究科・教授 (13901)	
研究分担者	松原 孝宜 (MATSUBARA Takayoshi) (30727649)	金沢医科大学・医学部・協力研究員 (33303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂田 ひろみ (SAKATA Hiromi) (50294666)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	
研究分担者	塚田 剛史 (TSUKADA Tsuyoshi) (90647108)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	
研究分担者	友杉 充宏 (TOMOSUGI Mitsuhiro) (60533429)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関