

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04262

研究課題名（和文）14.1T MR顕微鏡を用いた小型魚類疾患モデルの病理学的ライフスパン追跡

研究課題名（英文）Individual time-series visualization of human disease models of small fish by in vivo 14.1 T MR microscopy

研究代表者

上野 智弘（Ueno, Tomohiro）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10379034

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、高解像度の磁気共鳴映像法（MRI）であるMR顕微鏡により、ヒト疾患モデルのメダカを生きのまま撮像し、個体ごとにその病態の進展を追跡し、病態の解明を目指した。まず、MR顕微鏡の高性能化を、分光器のデジタル化、傾斜磁場コイルの開発、送受信コイルの開発により行なった。高性能化したMR顕微鏡により、メダカのガンモデル（p53変異）での病態の進展を可視化し、造血組織である腎臓を起点とするような過程を明らかにした。また、アルツハイマー病の原因の一つとされるタウタンパク質を過剰に発現したメダカで、高齢に伴って行動異常が出現することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MR顕微鏡では、ヒト疾患の小型魚類モデルを生きのまま、経時的に可視化できる。遺伝子や環境が均一であっても、疾患の進行は個体ごとに異なるため、同一個体で病態を追跡することが重要となる。また、動物愛護の観点からも重要である。MR顕微鏡を高性能化し、生きのままでのより詳しい病態解析が可能となった。また、ガン抑制遺伝子であるp53はヒトのガンの約半数に変異が認められており、本研究により、ガンのメカニズムの理解に貢献できた。さらに、アルツハイマー病の原因とされるタウタンパク質が及ぼす影響を短命のメダカのモデルで見出したことにより、加齢に伴う疾患のメカニズムの研究に重要なツールを提供できたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This research was aimed at visualizing human disease models of medaka in vivo using a high resolution Magnetic Resonance Imaging, “MR microscope”, and at monitoring a disease progression in an individual medaka in a long term to investigate disease mechanisms. First, to obtain a higher quality image, we developed a digitalized spectrometer, larger gradient coils and RF coils of the MR microscope. Second, using the upgraded MR microscope, we visualized a disease progression in a cancer model of medaka (p53 knockout) and showed that the disease might develop from a kidney, which was a hematopoietic organ. Third, we found that a transgenic medaka overexpressing a tau protein, which was considered to cause Alzheimer disease, showed a different behavior from wild type medaka with age.

研究分野：MRI物理学

キーワード：磁気共鳴映像法 ヒト疾患モデル 小型魚類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) MR 顕微鏡の開発

我々は、14.1 T の高磁場を用い、高分解能の MRI である MR 顕微鏡の開発を行なっている (T. Ueno et al., 3rd BMEiCON Conf. Proc., 190-191 (2010))。図 1 に現在までに開発した装置の概要を示す。

MR 顕微鏡では、日本での標準的臨床用 MRI における静磁場 1.5 T の約 10 倍の静磁場に加え、約 4 T/m の傾斜磁場強度 (標準的臨床用 MRI での強度の約 100 倍) と小型共鳴回路を組み合わせ高解像度画像を得ている。我々は MR 顕微鏡を用い、 $34\ \mu\text{m} \times 58\ \mu\text{m} \times 58\ \mu\text{m}$ の空間解像度で、脂肪肝のメダカを生きのまま 3 次元撮像すること (*in vivo* イメージング) に成功している。さらに、イメージングバイオマーカー (MRI-PDF) を求め、脂肪肝を定量的に評価し、さらに脂肪肝の進行を 1 個体で経時的に追跡することにも成功している (T. Ueno et al., Sci. Rep. 6, 27188 (2016))。図 2 に得られた脂肪肝のメダカの画像 (図 2a) とその MRI-PDF の値を表す画像 (図 2b) を示す。図 2b で MRI-PDF の値が肝臓で高く (白く) なっているのが分かる。MR 顕微鏡での撮像時の麻酔に低温麻酔と呼ばれる方法を用いているため、メダカを水中に置いて撮像する必要がなく、ヒトの撮像条件が適応可能となっている。

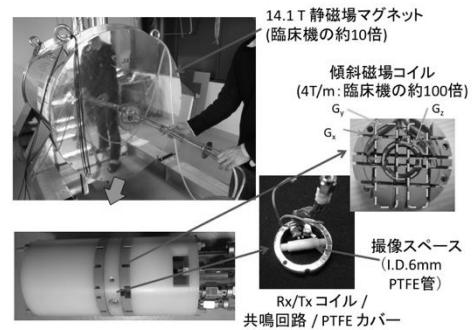


図 1 MR 顕微鏡の装置の概要

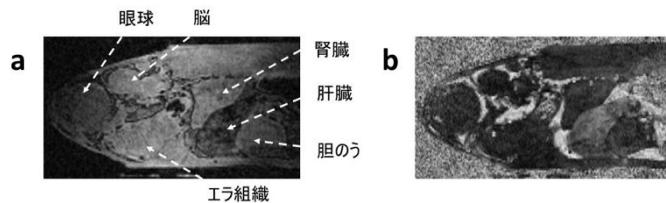


図 2 MR 顕微鏡で 3 次元撮影された脂肪肝のメダカの矢状断面像 (a) 強度画像、(b) (a) と同スライスでの MRI-PDF 画像

(2) メダカのヒト疾患モデル

近年、CRISPR/Cas9 などのゲノム編集技術の発展に伴い、高脂肪食餌の投与による脂肪肝のメダカ (T. Matsumoto et al., Dis. Model. Mech. 3, 431-440 (2010)) だけでなく、小型魚類を用いた疾患モデルの作成が精力的に行われている。例えば、メダカでは、ガン抑制遺伝子 p53 変異モデル (Y. Taniguchi et al., Genome Biol. 7, R116 (2006)) や神経障害性ゴーシェ病モデル (N. Uemura et al., PLoS Genet. 11(4), e1005065 (2015)) などがある。

ここで、メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルにおいては、作成時には、多くの巨大な腫瘍の形成が報告されている。しかし、その後の野生型との交配によって p53 のみの変異に限定させた結果、巨大な腫瘍の形成はあまり観測されず、巨大な腫瘍の形成は p53 の変異と同時に存在した別の遺伝子変異の影響であったと考えられるようになった。我々のグループで飼育されたメダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデル群においても、巨大な腫瘍の形成はあまり観測されないが、体色が白くなり、かつ痩せて死ぬような個体が多く観測されていた。このような白くなって痩せて死ぬような個体は、野生型のメダカではほとんど観測されないため、p53 変異自体の影響が存在することは推測されていたが、死に至る過程でどのように影響を及ぼしていくのかについてはわかっていなかった。

また、脂肪肝をはじめとする生活習慣病のメダカモデルにおいても、食欲抑制機能を有するレプチンの受容体を変異させたメダカが作成され、過食による内臓脂肪の増大が示されていた (S. Chisada et al. Gen. Comp. Endocr. 195, 9-20 (2014))。生活習慣病は現代社会において大きな問題となっており、認知症などとの関連も指摘されていた (B. Kim, EL Feldman, Exp. Mol. Med. 47, e149 (2015))。そのため、認知症などを引き起こす可能性のある神経変性疾患メダカモデルや、神経変性疾患と生活習慣病の複合メダカモデルなどが期待されていた。

2. 研究の目的

上記研究背景やこれまでの研究経過をもとに、本研究では、メダカのヒト疾患モデルを個体ごとに、*in vivo* で経時的に長期にわたって MR 顕微鏡によって可視化し、その疾患過程を明らかにすることを目的とする。この中で、MR 顕微鏡の高性能化を進め、コントラスト比の高い画像を用いた定量的な画像解析を可能とさせる。また、組織切片などの従来手法とも組み合わせることにより、多角的に病態解析を行う。メダカのヒト疾患モデルとしては、ガン抑制遺伝子 p53 変異モデルを用いて、その巨大な腫瘍は形成されないが、白くなって死ぬという疾患進行過程を明らかにする。加えて、メダカの神経変性疾患モデルについても、生活習慣病との関連を含め、表現型について研究を行う。

3. 研究の方法

(1) MR 顕微鏡の高性能化

これまで用いてきた MR 顕微鏡では、600MHz 付近の入力信号を低周波に変換後、位相検波を

行って、基準周波数からの差分の周波数とするとともに位相 0 度と 90 度を持つ 2 つの信号にさらに変換していた。そして、その 0 度と 90 度の信号を AD ボードに入力してコンピュータに取り込み、MR 顕微鏡画像を構成するという信号処理システムを採用していた。しかし、AD ボードに入力するまでの信号処理をアナログで行なっていたため、アナログ素子の周波数特性による理想的な挙動からのズレや、個々の素子の違いによる 0 度と 90 度の信号の特性の違いが生じていた。そこで、アナログ素子の特性の計測結果では補正しきれないアナログの周波数特性や素子の違いをなくせるように、信号処理のデジタル化を行った。具体的なデジタル化として、入力信号をデジタル化した後にコンピュータ上で位相検波や周波数フィルター等の信号処理を行った。

上記のスペクトロメータに加え、MR 顕微鏡の主要な構成要素として傾斜磁場コイルがある。これまでの MR 顕微鏡では、2 枚の板を向かい合わせて作られた平面型のものを用いていた。ここで、2 枚の板の間の空間が撮像領域に対応している。様々なサイズの小型魚類を撮像対象とするために、撮像領域を広げるには、2 枚の板の大きさを大きくする必要がある。しかし、現行の静磁場マグネットのポア径では、2 枚の板の間を広げることが難しい。そこで、静磁場マグネットのポア径を有効利用し、筒型の傾斜磁場コイルを開発することとした。装置の簡素化のために、まず、アクティブシールド無しの傾斜磁場コイルの設計を行った。傾斜磁場コイルの配線パターンは境界要素法を用いて設計した。さらに、境界要素法で設計された配線パターンは、等高線状のものであるため、実際の一筆書きの巻線パターンへ設計する際の等高線間の接続法について、傾斜磁場均一度の観点から最適化を行なった。最適化された設計をもとに筒型の傾斜磁場コイルの製作を行った。

さらに、MR 顕微鏡における送受信コイルの改良を行った。送受信コイルは、信号生成を担う送信コイルと信号検出を担う受信コイルに分けられる。受信コイルは、信号の後処理により、撮像領域での感度補正が可能となり、撮像領域で不均一であったとしても、信号検出感度が高い方が望ましい。一方、送信コイルは、信号の後処理によって補正を行いにくい信号励起状態を制御するため、撮像領域で均一であることが望ましい。これまでの MR 顕微鏡での送信コイルを大型化し、信号励起状態の均一化を図った。

(2) メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルの表現型の解析

メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルには、変異の位置の違いによる p53^{E241X/E241X}(以後、E と表記)と p53^{Y186X/Y186X}(以後、Y と表記)の 2 つのホモの系統が存在する。この E と Y の系統を p53 変異群とするとともに、Kyoto-Cab(以後、K と表記)と呼ばれる系統を野生型の対照群として、比較を行った。

メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルの E 系統、Y 系統と野生型対照群 K 系統に対し、MR 顕微鏡により、in vivo イメージングを行った。まず、外見上なら異常が見られない若年齢の個体群において、E 系統、Y 系統、K 系統のそれぞれに対し、3-4 週間の間隔を空けて経時的に 3 次元可視化を行った。可視化開始時の週齢は、E 系統で 10-11 週齢、Y 系統で 16 と 20 週齢、K 系統で 16、17 週齢であった。イメージングのパラメータは、傾斜磁場エコー法、繰り返し時間 122.6 ms、エコー時間 1.43 ms、フリップ角 20 度を用いた。画像のボクセルサイズは 40 μm \times 60 μm \times 60 μm とした。p53 変異モデルは、白くなって痩せていくという病態を末期に示していることから、魚類における造血組織である腎臓に着目して画像解析を行った。3 次元の MR 顕微鏡画像から、腎臓が最も大きく見える 2 次元の冠状断面を選択し、腎臓を手動で抽出した。冠状断面は眼球の中心が左右で揃うように左右軸を定めた。抽出した腎臓の面積を体幅の 2 乗で規格化し、左右の腎臓の平均面積、腎臓の面積の左右比を算出した。

さらに、腎臓の面積の算出に用いた個体群よりも 10 週間前後高齢となっている個体群に対し、T₁ 強調画像 (傾斜磁場エコー法、繰り返し時間 122.6 ms、エコー時間 1.67 ms、フリップ角 90 度) T₂* 強調画像 (傾斜磁場エコー法、繰り返し時間 122.6 ms、エコー時間 2.62 ms、フリップ角 20 度) 密度強調画像 (傾斜磁場エコー法、繰り返し時間 122.6 ms、エコー時間 1.67 ms、フリップ角 20 度) の 3 種類の画像を in vivo イメージングによって取得した。画像のボクセルサイズは同様に 40 μm \times 60 μm \times 60 μm とした。得られた T₁ 強調画像、T₂* 強調画像、密度強調画像におけるコントラストの E 系統、Y 系統と K 系統間での違いを、定性的に比較した。

また、p53 変異モデルの E 系統、Y 系統と野生型対照群 K 系統の高年齢群、若年齢群それぞれに対し、腎臓と肝臓のヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色による組織切片を作成し、腎臓と肝臓の状態を評価した。さらに、組織切片に加え、末梢血の血液塗抹標本の作成、血球数のカウントを行った。

(3) メダカの神経変性疾患モデルの表現型の解析

メダカの神経変性疾患モデルとして、神経系にタウタンパク質を過剰発現させた遺伝子導入メダカを用いた。アルツハイマー病などの神経変性疾患は、認知症の原因の一つとして考えられており、このタウタンパク質が高度にリン酸化されたものが、神経変性疾患の発症に関与していると考えられている。特にタウタンパク質が原因と考えられている疾患をタウオパチーと呼んでいる。そこで、タウタンパク質過剰発現メダカに対し、行動様式に現れる表現型に焦点を当て、オープンフィールドテスト、周囲の景色を変化させる視覚的認知テストをおこなった。若年齢群 (約 15 週齢) 高年齢群 (約 50 週齢) を用意し、水位を低くして行動を 2 次元的に制限させた状態で、16 cm \times 22 cm の水槽内での遊泳量を比較した。

さらに、生活習慣病が神経変性疾患に与える影響を考察するために、生活習慣病とタウオパチーの併発モデルの作成を行った。併発モデルでは、タウタンパク質過剰発現メダカに対し、レプチン受容体を変異させている。併発モデルに対し、餌の制限投与群と過剰投与群を用意し、成長に伴う体長や体重、血糖値の変化を計測した。制限投与群では、1日2回低脂肪の餌（週末は1日1回）、過剰投与群では、1日4回高脂肪の餌（週末は1日2回）を投与した。また、制限投与群と過剰投与群の高齢個体に対し、脳と肝臓の組織切片を作成し、その病態を評価した。

生活習慣病は、心血管系疾患のリスクファクターとなっている。そのため、メダカ的生活習慣病モデルや糖尿病とタウオパチーの併発モデルにおいても、血管系の評価することが必要となる。そこで、メダカの疾患モデルにおいて、in vivo イメージングで微小血管を評価できるような光干渉断層撮像(OCT)の系を構築した。光干渉断層撮像(OCT)の系を用いて、野生型のメダカのK系統の成魚の終脳(哺乳類での大脳に対応する)における微小血管を可視化した。光干渉断層撮像は、光を用いた超音波画像と考えることができ、広帯域光源を用いたスペクトルドメインOCTを用いた。

4. 研究成果

(1) MR 顕微鏡の高性能化

MR 顕微鏡において、600 MHz 付近の入力信号を、25 MHz 付近へアナログ処理によって変換し、25 MHz 付近の入力信号としてデジタル変換を行ったのち、デジタル信号処理として、位相検波や周波数フィルターの適応、信号増幅、位相変換を行うことができた。これらのデジタル信号処理に対し、位相検波後の0度と90度の2つの信号に対し同等の操作がなされていることを確認できた。MR 顕微鏡のスペクトロメータのデジタル化により、アナログ処理による個々の素子による揺らぎを軽減し、高性能化をはかることができた。

MR 顕微鏡で用いている14.1 Tの静磁場マグネットの室温ボアの径49 mmに挿入可能なシールドコイルなしの傾斜磁場コイルを設計した。X、Y、Zの3軸方向のコイルに対し、境界要素法と流れ関数を用いて、20 mm × 20 mm × 30 mmの楕円球を線形領域とする傾斜磁場強度が40 Aで1 T/m、スルーレートが333 T/m/sとなる性能が可能となった。この設計段階では、各々のコイルの電流経路は等高線状であるために、各等高線の接続法について、傾斜磁場強度の均一度の観点から最適化を行った。均一度のL1 ノルムとL2 ノルムを比較した結果、接続領域を大きくできることがわかった。さらに、より簡素な製作工程が可能となるように、傾斜磁場強度を40 AでXが1 T/m、Yが0.8 T/m、Zが0.8 T/m、スルーレートをXが3.6 T/m/s、Yが2.8 T/m/s、Zが3.0 T/m/sとする設計変更を行った。同様に各等高線の接続法について、傾斜磁場強度の均一度の観点から最適化を行い、傾斜磁場コイルの製作を行った。これにより、より広い線形領域を持つ傾斜磁場の印加が可能となった。

MR 顕微鏡での送信コイルの大型化を行った。新たな送信コイルでは、以前に比べ1.8倍の均一領域の大きさを持つことが可能となった。その効果をMR 顕微鏡画像上でも確認することができた。さらに、送信コイル、受信コイルにおけるコイルの素材の抵抗率を下げるように製作し、信号雑音比の向上を図ることができた。

(2) メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルの表現型の解析

MR 顕微鏡によるメダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルに対する in vivo イメージングの代表的な画像を図3に示す。これは、E、Y、Kの各系統において、同一個体を2回数週間の間隔を開けて、3次元画像として撮像し、腎臓の大きく見えるコロナルスライスを表示したものである。赤線で囲まれた領域が、手動で抽出した腎臓に対応する。

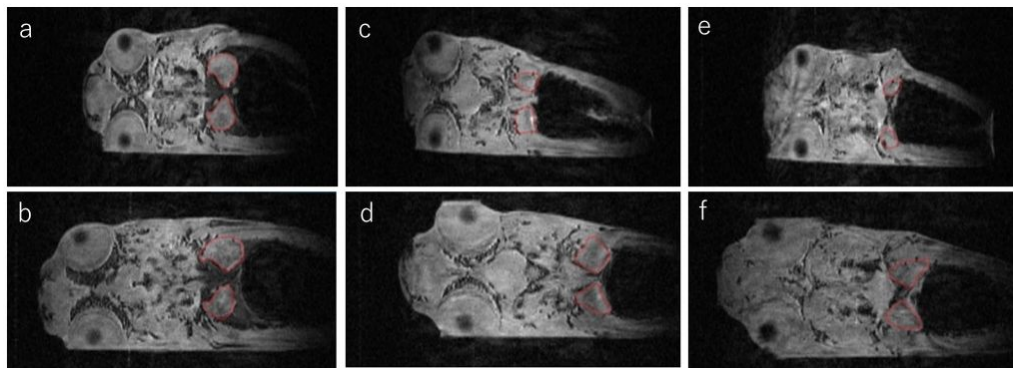


図3 メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルの同一個体における3次元MR顕微鏡画像のコロナルスライス画像 E系統の同一個体を10週齢(a)、14週齢(b)、Y系統の同一個体を16週齢(c)、19週齢(d)、K系統の同一個体を16週齢(e)、19週齢(f)で、それぞれ撮像した。赤線の領域が手動で抽出した腎臓である。

E系統のメダカでは、10週齢(図3 a)において、右側(図中の上側)の腎臓が大きく、14週齢(図3 b)でさらにその差が大きくなっていった。Y系統のメダカでは、16週齢(図3 c)に

において、左右の形は異なるが、ほぼ同じ大きさの腎臓が観測され、19 週齢 (図 3 d) で右側の腎臓がより大きくなっていった。K 系統のメダカでは、16 週齢 (図 3 e) において、左右の腎臓は E、Y 系統のものよりも小さいが、形もサイズもほぼ同じであり、19 週齢 (図 3 f) で、サイズは大きくなるが、16 週齢 (図 3 e) と似たような状況であった。そこで、左右の腎臓の平均面積を E 系統、Y 系統、K 系統で比較すると、E 系統では、他の系統に比べ、有意に腎臓が大きかった。しかし、Y 系統と K 系統の間には、有意差は観測されなかった。さらに、腎臓の左右差を各系統で比較すると、K 系統では左右差は観測されなかったが、E 系統と Y 系統では、大きな左右差を示す個体があり、その左右差が週齢とともに大きくなっていった。この MR 画像解析から、早期にガン抑制遺伝子 p53 変異モデルの異常を発見できた可能性が示唆された。

10 週間前後高齢となっている E 系統、Y 系統、K 系統の個体群に対し、T₁ 強調画像、T₂* 強調画像、密度強調画像の 3 種類の画像を *in vivo* イメージングによって取得した。代表的な画像を図 4 に示す。MR 顕微鏡画像のコントラストの違いが描出されているのがわかる。

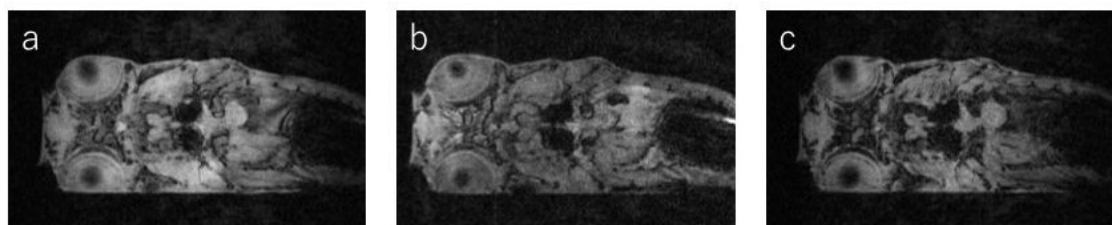


図 4 メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルにおける 3 次元 MR 顕微鏡画像のコロナルスライス画像 (a) 密度強調画像、(b) T₁ 強調画像、(c) T₂* 強調画像を示している。

3 種類の MR 顕微鏡画像のコントラストの違いを E 系統、Y 系統、K 系統の個体群に対し比較した。その結果、E 系統において、Y 系統と K 系統に比べ、有意にコントラストの高い部位が存在した。Y 系統と K 系統では、有意差は観測されなかった。この MR 画像解析から、E 系統でのコントラストの違いが、早期の腎臓の異常に関連する可能性が示唆された。

さらに、高齢個体での腎臓の病理切片による解析から、E 系統、Y 系統において、腎臓の異常を示す所見が得られた。また、末梢血の塗抹標本からも E 系統、Y 系統での血液の異常を示す所見が得られた。

これらの解析結果から、メダカのガン抑制遺伝子 p53 変異モデルでは、造血組織である腎臓の異常に端を発する病態の進行を示唆する表現型を見いだすことができた。さらに、コントラストの違いを定量化するために、DIXON 法を用いた MR 顕微鏡による *in vivo* イメージングによる経時的撮像を行なった。

(3) メダカの神経変性疾患モデルの表現型の解析

アルツハイマー病などのタウオパチーのモデルとして、タウタンパク質過剰発現メダカに対し、K 系統を対照群として用いて、オープンフィールドテストと視覚的認知テストを行い、遺伝子型と共に年齢群を比較する行動解析を行った。オープンフィールドでは、遺伝子型の違いによる違いは見られなかったが、年齢による違いは観測された。視覚的認知テストでは、若年齢群では、行動量に対照群、遺伝子導入群とも差はなかった。しかし、高年齢群では、対照群と遺伝子導入群の間に行動量の有意な差が見られた。この行動様式の差は、抗不安様行動として説明することが可能である。そこで、対照群のメダカに抗不安薬を投与し、同様の視覚的認知テストを行ったところ、遺伝子導入群と同じ傾向の行動様式を示した。これらの結果は、タウタンパク質過剰発現メダカの表現型の一部は抗不安様行動によって説明されることを支持している。

生活習慣病とタウオパチーの関係を調べるために、タウタンパク質過剰発現メダカに対し、レプチン受容体を変異させたメダカを作成した。このタウタンパク質過剰発現・レプチン受容体変異メダカの表現型を調べるために、餌の過剰投与群と制限投与群を用意し、年齢に伴う比較を行った。過剰投与群は制限投与群に比べ、体長が有意に大きくなった。また、体重も高年齢群、若年齢群ともに、過剰投与群の値は制限投与群に比べ有意に大きくなった。また、空腹時血糖値は、高年齢群と若年齢群の両群でも、過剰投与群が制限投与群に比べ有意に大きな値を示した。これにより、過剰投与群は長期間にわたって生活習慣病に罹患していた可能性を示唆している。さらに、高年齢群において、過剰投与群と制限投与群の組織切片を比較すると、過剰投与群ではより高い程度の組織障害の所見が観測された。これは、長期にわたる生活習慣病が、タウタンパク質過剰発現メダカで起こる障害を促進させている可能性を示唆している。

糖尿病をはじめとする生活習慣病は、心血管系疾患のリスクファクターである。そこで、上記のタウタンパク質過剰発現・レプチン受容体変異メダカの過剰投与群における脳血管の変化の可視化を可能とする光干渉断層撮像 (OCT) の系を構築した。K 系統の野生型のメダカの成魚 (生後 1 年) の終脳を光干渉断層撮像により撮像した。撮像時のメダカの取扱法を開発し応用することで、*in vivo* かつ自然に近い状態での撮像が可能となった。撮像された終脳における脳血管の最小径は、メダカの血球の最小サイズ (~6 μm) と同程度であった。この光干渉断層撮像 (OCT) の系を用いれば、生活習慣病とタウオパチーの併発モデルメダカにおいて、脳血管の状態とタウオパチーの進行を合わせて解析できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishigaki T, Urayama S, Sugimoto N, Ueno T	4. 巻 26
2. 論文標題 Optimization of a traversable wire path of a gradient coil for a magnetic resonance microscope	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.	6. 最初と最後の頁 1762
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Morizumi H, Nishigaki T, Sugimoto N, Ueno T	4. 巻 26
2. 論文標題 Individual Time Series Analysis of p53 Knockout Medaka by in vivo Magnetic Resonance Microscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.	6. 最初と最後の頁 2513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件／うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Nishigaki T, Urayama S, Sugimoto N, Ueno T
2. 発表標題 Optimization of a traversable wire path of a gradient coil for a magnetic resonance microscope
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM ESMRMB（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morizumi H, Nishigaki T, Sugimoto N, Ueno T
2. 発表標題 Individual Time Series Analysis of p53 Knockout Medaka by in vivo Magnetic Resonance Microscopy
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM ESMRMB（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueno T
2. 発表標題 In vivo MR microscopy of Disease Models in Medaka
3. 学会等名 4th Strategic Meeting for Medaka Research and 3rd Regional Fish Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishigaki T, Urayama S, Sugimoto N, Ueno T
2. 発表標題 Optimization of a traversable wire path of a gradient coil for a magnetic resonance microscope
3. 学会等名 Human MRI Above 10T Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morizumi H, Nishigaki T, Sugimoto N, Ueno T
2. 発表標題 Individual Time Series Analysis of p53 Knockout Medaka by in vivo Magnetic Resonance Microscopy
3. 学会等名 Human MRI Above 10T Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morizumi H, Nishigaki T, Sugimoto N, Ueno T
2. 発表標題 Individual Time Series Analysis and Morphological Evaluation of Kidney of p53 Knockout Medaka by 14.1T in vivo Magnetic Resonance Microscopy
3. 学会等名 The 24th Japanese Melaka and Zebrafish Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森泉元, 西垣貴裕, 杉本直三, 上野智弘
2. 発表標題 MR 顕微鏡を用いた p53 ノックアウトメダカの個体経時撮影と腎形態評価
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西垣貴裕, 浦山慎一, 杉本直三, 上野智弘
2. 発表標題 MR顕微鏡の横方向の傾斜磁場コイルに対する一筆書きコイルパターンの最適化
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宗像大朗, 小鍛治遥, 大林薫, 岸本謙太, 山田正翔, 杉本直三, 成瀬清, 渡辺英治, 坂本丞, 亀井保博, 木下政人, 上野智弘
2. 発表標題 tau4タンパク過剰発現メダカの行動解析
3. 学会等名 第4回 ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森泉元, 西垣貴裕, 杉本直三, 上野智弘
2. 発表標題 in vivo MR顕微鏡によるp53ノックアウトメダカの腎形態評価と病態解析
3. 学会等名 第4回 ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T.Munakata, H.Kokaji, K.Ohbayashi, C.Sugioka, N.Sugimoto, M.Kinoshita, and T.Ueno
2. 発表標題 Open field test of 4-repeat tau protein overexpressed medaka
3. 学会等名 第23回小型魚類研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T.Nishigaki, H.Morizumi, N.Sugimoto, and T.Ueno
2. 発表標題 Improvement of magnetic resonance microscopy by optimizing a saddle-shaped transmitter coil
3. 学会等名 第23回小型魚類研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T.Munakata, H.Kokaji, K.Ohbayashi, C.Sugioka, N.Sugimoto, M.Kinoshita, and T.Ueno
2. 発表標題 Open field test of 4-repeat tau protein overexpressed medaka
3. 学会等名 第2回帰ってきたムシvs.サカナ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T.Nishigaki, H.Morizumi, N.Sugimoto, and T.Ueno
2. 発表標題 Improvement of magnetic resonance microscopy by optimizing a saddle-shaped transmitter coil
3. 学会等名 第2回帰ってきたムシvs.サカナ
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Best Poster Presentation (1st place), Human MRI Above 10T Workshop, 22 June 2018, NeuroSpin, Saclay, France (筆頭著者：西垣貴裕)
Best Poster Presentation (3rd place), Human MRI Above 10T Workshop, 22 June 2018, NeuroSpin, Saclay, France (筆頭著者：森泉元)
Best Presentation (3rd place), 24th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, 26 August 2018, Nagoya, Japan (筆頭著者：森泉元)

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	杉本 直三 (Sugimoto Naozo) (20196752)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	木下 政人 (Kinoshita Masato) (60263125)	京都大学・農学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	福山 秀直 (Fukuyama Hidenao) (90181297)	京都大学・充実した健康長寿社会を築く総合医療開発リーダー育成リーディング大学院・特任教授 (14301)	
研究協力者	西垣 貴裕 (Nishigaki Takahiro)		
研究協力者	宗像 大朗 (Munakata Taro)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	森泉 元 (Morizumi Hajime)		
研究協力者	山田 正翔 (Yamada Masato)		
研究協力者	杉岡 千紘 (Sugioka Chihiro)		