

動

マウスの精神機能の網羅的な理解を目指して

右上の図版は、進化論で知られるCharles Darwinが記した「人及び動物の表情について」という書籍に載せられている図版の一つです。この図には「親愛の情を示す猫」という説明が付けられており、このような猫の姿勢や行動は、猫の愛情表現であると記されています。人間との直接的な言語コミュニケーションを持たない、動物の精神状態を理解する最も有力なツールの一として行動の理解があります。

ライフサイエンスの研究分野では行動解析、すなわち行動の定性的、定量的解析がマウス等の動物の精神状態、あるいは薬物が脳・精神機能に及ぼす効果を理解する手法として頻繁に用いられています。

マウス行動解析室では、マウスの行動解析系として約20種類の実験装置を整備しており、1匹のマウスにそれらの実験を全て経験させる、いわゆるテストバッテリー方式の行動解析を運用しています。そこから得られる膨大な実験データを読み解き、例えばある遺伝子欠損マウスが不安・うつ様のモデルになり得ること、あるいは薬剤投与下での行動の変化を知るなど、幅広くマウスの脳精神機能を理解することができます。

これまでに年平均15系統、約500個体のマウスを解析し、行動や精神機能と遺伝子機能との関連、あるいは既存・新規の薬物の行動に及ぼす効果について興味深い知見を見出しています。

行動解析の一例(右画像)

マウスが明るく開けた場所を避ける性質を利用して、不安などの情動性を測定する「高架式十字迷路」、壁のない開けた通路を好む場合は、不安傾向が低いと判断することができる。





撮
取

小動物の生体機能を計測し生体の構造を顕微鏡レベルの分解能で観察する

小動物MRI室は、平成28年7月より医学研究支援センターの分室として活動を始めました。動物用7テスラMRIを用いて、実験小動物(マウス・ラット)の解剖学的構造や生理学的現象の非侵襲観察を中心に、MRI計測を利用する様々な研究を支援しています。

通常の水素原子核(^1H)を対象とする ^1H -MRIのほか、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{31}P などの多核種を対象としたMRスペクトロスコピーにも対応し、生体内の代謝物の計測、MRI造影剤や分子プローブ研究などの支援も行っています。

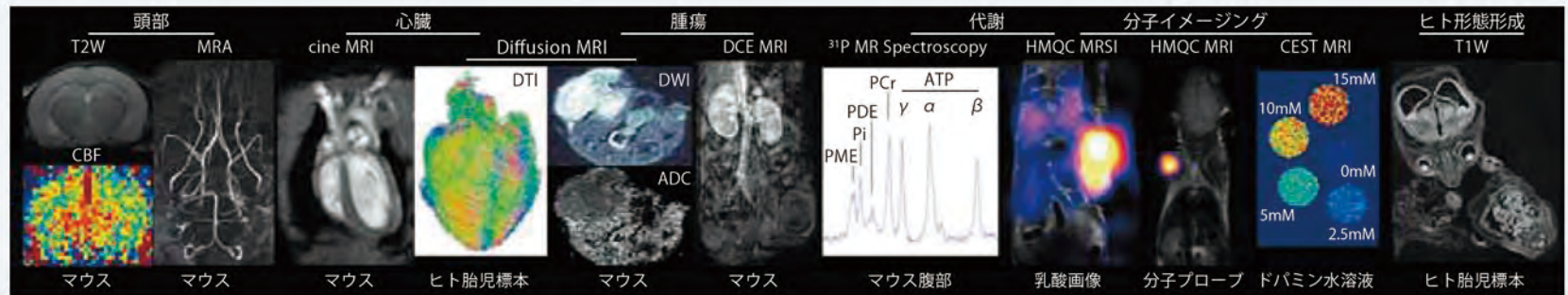
多岐にわたるMR計測を有効に活用し、多様な分野の研究者が必要とする実験データを提供できるよう、基本的な撮像から応用まで幅広い要望に応える環境を整えています。

小動物用7テスラMR装置 BioSpec 70/20 USR (Bruker Biospin)

小動物の撮像に特化した7テスラMRI装置です。多核種のMRスペクトロスコピーにも対応しています。実験小動物だけではなく、標本、細胞懸濁液、化合物溶液なども計測できます。



撮像例





展

医学生物研究における有機低分子化合物のより効果的な利用を目指して

有機低分子化合物は薬として、またツールとして医学系の研究において欠かすことのできない存在です。薬の候補化合物は合成展開によって、活性、薬物動態、毒性の観点から最適な構造へ導かれます。また、化合物の利用・評価の際には、研究内容や実験手法に応じて化合物ごとに適切な扱いが求められます。合成展開支援室では、低分子化合物を扱う際に生じる種々の問題に対し、有機化学的な知識と技術を用いた幅広い支援を行っています。



Advice (アドバイス)

- ・化合物の安定性や保管方法に関するアドバイス
- ・実験系における化合物の扱いに関するアドバイス(溶解方法など)
- ・生体サンプル中の化合物の抽出方法や分析条件に関するアドバイス

Technical support (技術支援)

- ・委託化合物の構造・純度分析
- ・委託化合物の安定性検討
- ・精製

Synthetic approach (合成展開支援)

- ・市販されていない化合物の供給
- ・生理活性化合物への機能性分子の導入(Biotin修飾、蛍光標識など)
- ・スクリーニング結果の構造活性相関の検討に続く、活性、体内動態、および毒性を指標とした合成展開

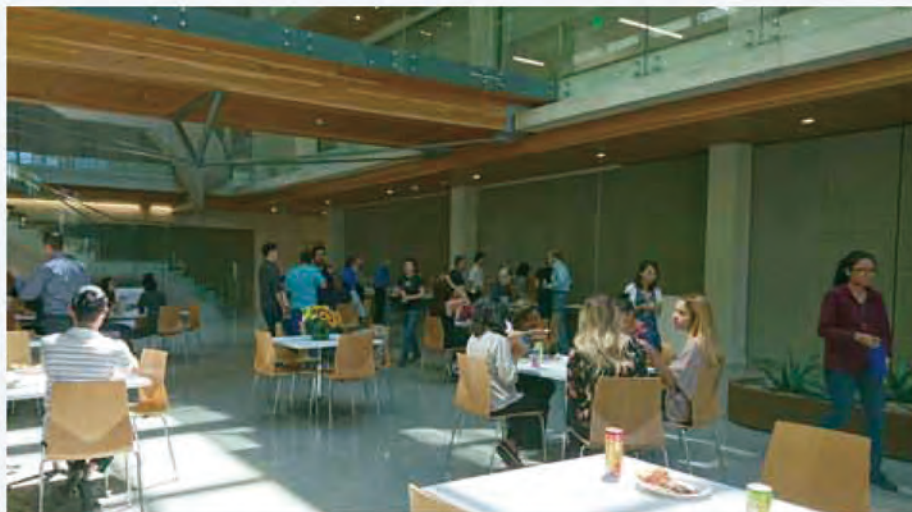


翔

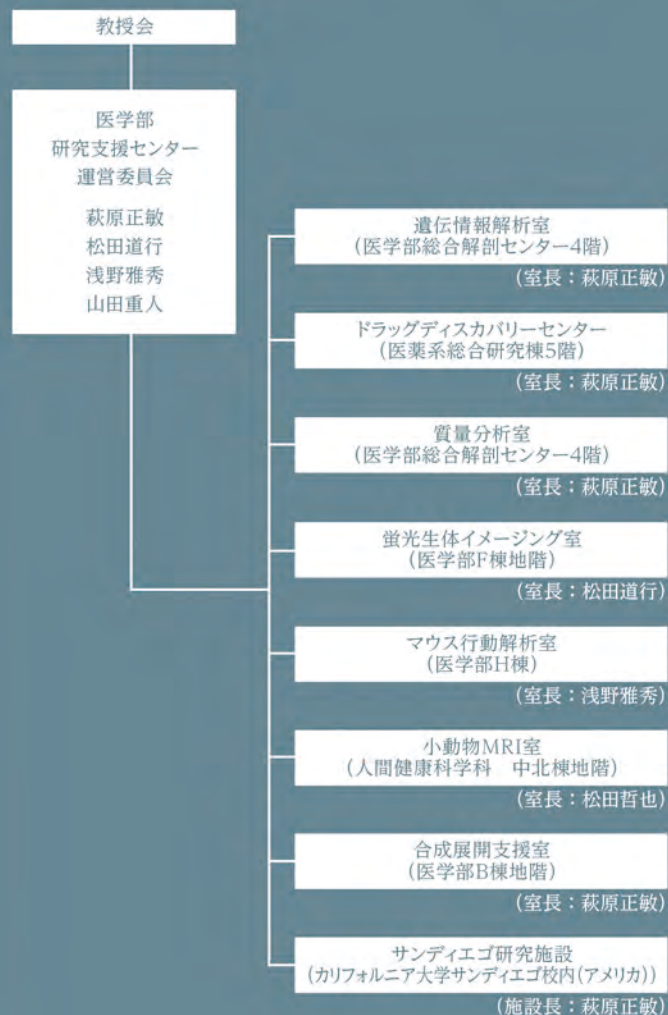
幅広い国際研究交流と世界をリードする最先端研究推進の場を提供

京都大学サンディエゴ研究施設は、京都大学医学研究科と医学生物学・医療分野に学術的強みを持つカリフォルニア大学サンディエゴ校 (University of California San Diego) が共同して開設しました。カリフォルニア大学サンディエゴ校構内Center for Novel Therapeutics 3階に位置し、ラボスペース、デスクスペース、オフィススペースからなるオープンラボ形式となっています。

本施設は、医学研究支援センターの海外分室として、UCSD研究者などの在米研究者、在米企業等との共同研究推進に向けた支援活動を行います。また本施設は京都大学 On-site Laboratory の一つとして認定されており、研究支援のほかに海外ラボの運営などを通じた海外で活躍できる大学院生や若手研究者の育成、優秀な留学生、在米日本人学生の京大進学支援など、これからますます強まる国際化に対応するための人材交流の足がかりの場として活動していきます。



医学研究支援センター 組織図



沿革

- 2010年12月～2011年8月 ■ 医学研究支援センター業務概略・体制・課金システムについての検討
最先端研究基盤事業(化合物ライブラリー事業)による大型機器整備
- 2011年11月11日 ■ 医学研究支援センター運用開始
創薬拠点コアラボ・共用解析室、DNAシーケンス解析室
質量分析室開室(医学研究科F棟3階)
- 2012年4月1日 ■ マウス行動解析室(医学研究科H棟1階)
蛍光生体イメージング室(医学研究科F棟地階)開室
特別研究経費(バイオ・フロンティア・プラットフォーム事業)開始
- 2013年3月1日 ■ 質量分析受託を開始
- 2013年11月1日 ■ 創薬拠点コアラボ・共用解析室、DNAシーケンス解析室
質量分析室の総合解剖センターへの移転完了
- 2014年3月1日 ■ 高速シーケンス解析受託を開始
- 2014年4月1日 ■ 支援センター保有共通機器を学外学術機関所属の研究者に利用解放
医科学修士向け演習「医学研究技術実習」開始
- 2014年12月1日 ■ 第1回バイオ・フロンティア・プラットフォームシンポジウム
「京滋地域アカデミア連関における研究支援体制の整備」の開催
- 2016年2月8日 ■ 第1回創薬医学シンポジウム、第2回バイオ・フロンティア・プラットフォーム
シンポジウム「アカデミアにおけるワンストップ創薬:化合物スクリーニングから
医師主導治験まで」の開催
- 2016年7月1日 ■ 小動物MRI室開室
- 2017年2月7日 ■ 第1回京都生体質量分析研究会シンポジウム「生体質量分析の最前線」の開催
- 2017年10月2日 ■ 創薬拠点コアラボのドラッグディスカバリーセンターへの再編
合成展開支援室開室
- 2018年2月3日 ■ 第2回京都生体質量分析研究会シンポジウム開催
- 2018年6月4日 ■ 第2回創薬医学シンポジウム
第5回バイオ・フロンティア・プラットフォームシンポジウム
「オープンバージョンから創薬へ」の開催
- 2019年2月3日 ■ 第3回京都生体質量分析研究会シンポジウム
「食の健康の科学と質量分析」開催
- 2019年4月1日 ■ DNAシーケンス解析室を遺伝情報解析室に改称
バイオインフォマティクス受託解析を開始
- 2019年9月6日 ■ オンサイトラボラトリー「京都大学サンディエゴ研究施設」稼働開始
- 2020年2月19日 ■ 第2回京都生体質量分析研究会シンポジウム
「がんと老化の科学」「質量分析データのデータベース化と新展開」開催

医学研究支援センター利用成果(抜粋)

1. Kojima H, Rosendale M, Sugiyama Y, Hayashi M, Horiguchi Y, Yoshihara T, et al. The role of CaMKII-Tiam1 complex on learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. Elsevier; 2019;166: 107070.
2. Ito H, Tsunoda T, Riku M, Inaguma S, Inoko A, Murakami H, et al. Indispensable role of STIL in the regulation of cancer cell motility through the lamellipodial accumulation of ARHGAP7-PAK1 complex. *Oncogene*. Springer US; 2019;; 1-13.
3. Hirotsu A, Iwata Y, Tatsumi K, Miyai Y, Matsuyama T, Tanaka T. Maternal exposure to volatile anesthetics induces IL-6 in fetal brains and affects neuronal development. *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V; 2019;863: 172682.
4. Tateya T, Sakamoto S, Ishidate F, Hirashima T, Imayoshi I, Kageyama R. Three-dimensional live imaging of Atoh1 reveals the dynamics of hair cell induction and organization in the developing cochlea. *Development*. 2019;146: dev177881-14.
5. Kinjo T, Terai K, Horita S, Nomura N, Sumiyama K, Togashi K, et al. FRET-assisted photoactivation of flavoproteins for in vivo two-photon optogenetics. *Nat Methods*. Springer US; 2019;; 1-14.
6. Yamamoto M, Kim M, Imai H, Itakura Y, Ohtsuki G. Microglia-Triggered Plasticity of Intrinsic Excitability Modulates Psychomotor Behaviors in Acute Cerebellar Inflammation. *Cell Rep*. Elsevier Company; 2019;28: 2923-2938.e8.
7. Miyata H, Imai H, Koseki H, Shimizu K, Abekura Y, Oka M, et al. Vasa vasorum formation is associated with rupture of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 2019;124: 1-11.
8. Muranishi Y, Sato T, Ito S, Satoh J, Yoshizawa A, Tamari S, et al. The Ratios of monounsaturated to saturated phosphatidylcholines in lung adenocarcinoma microenvironment analyzed by Liquid Chromatography-Mass spectrometry and imaging Mass spectrometry. *Sci Rep*. Springer US; 2019;; 1-10.
9. Matsuzaki T, Yoshihara T, Ohtsuka T, Kageyama R. Hes1 expression in mature neurons in the adult mouse brain is required for normal behaviors. *Sci Rep*. Springer US; 2019;; 1-9.
10. Nagata A, Hata S, Ji X, Ishikawa A, Sakamoto R, Yamada S, et al. Return of the intestinal loop to the abdominal coelom after physiological umbilical herniation in the early fetal period. *J Anat*. 2019;234: 456-464.
11. Nagura K, Takemoto Y, Yoshino F, Bogdanov A, Chumakova N, Vorobiev A, et al. Magnetic Mixed Micelles Composed of a Non-Ionic Surfactant and Nitroxide Radicals Containing a D-Glucosamine Unit: Preparation, Stability, and Biomedical Application. *Pharmaceutics*. 2019;11: 42-9.
12. Imanishi A, Murata T, Sato M, Hotta K, Imayoshi I, Matsuda M, et al. A Novel Morphological Marker for the Analysis of Molecular Activities at the Single-cell Level. *Cell Struct Funct*. Japan Society for Cell Biology; 2018;43: 129-140.
13. Okano H, Baba M, Hidese R, Iida K, Li T, Kojima K, et al. Accurate fidelity analysis of the reverse transcriptase by a modified next-generation sequencing. *Enzyme Microb Technol*. 2018;115: 81-85.
14. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Brown JB, et al. Loss of Sfpq Causes Long-Geno Transcriptopathy in the Brain. *Cell Rep*. 2018;23: 1326-1341.
15. Ohtsuki S, Ishikawa A, Yamada S, Imai H, Matsuda T, Takakuwa T. Morphogenesis of the Middle Ear during Fetal Development as Observed Via Magnetic Resonance Imaging. *Anat Rec (Hoboken)*. Wiley-Blackwell; 2018;301: 757-764.
16. Ishikawa A, Ohtsuki S, Yamada S, Uwabe C, Imai H, Matsuda T, et al. Formation of the Periotic Space During the Early Fetal Period in Humans. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301: 563-570.
17. Morita Y, Ohno M, Nishi K, Hiraoka Y, Saijo S, Matsuda S, et al. Genome-wide profiling of nardilysin target genes reveals its role in epigenetic regulation and cell cycle progression. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2017;7: 14801.
18. Yasukawa K, Iida K, Okano H, Hidese R, Baba M, Yanagihara I, et al. Next-generation sequencing-based analysis of reverse transcriptase fidelity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492: 147-153. doi:10.1016/j.bbrc.2017.07.169
19. Nakano-Kobayashi A, Awaya T, Kii I, Sumida Y, Okuno Y, Yoshida S, et al. Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. National Acad Sciences; 2017;114: 10268-10273.
20. Matsumoto S, Iida K, Murata A, Denawa M, Hagiwara M, Nakatani K. Synthetic ligand promotes gene expression by affecting GC sequence in promoter. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27: 3391-3394.
21. Nguyen BN, Okuno Y, Ajiro M, Iida K, Denawa M, Yamamoto M, et al. Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of Gl-GPx expression. *J Med Virol*. 2017;89: 1224-1234.
22. Kamioka Y, Takakura K, Sumiyama K, Matsuda M. Intravital Förster resonance energy transfer imaging reveals osteopontin-mediated polymorphonuclear leukocyte activation by tumor cell emboli. *Cancer Sci*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2017;108: 226-235.
23. Kamei K-I, Kato Y, Hirai Y, Ito S, Satoh J, Oka A, et al. Integrated heart/cancer on a chip to reproduce the side effects of anti-cancer drugs in vitro. *RSC Adv*. Royal Society of Chemistry; 2017;7: 36777-36786.
24. Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, et al. mDia and ROCK Mediate Actin-Dependent Presynaptic Remodeling Regulating Synaptic Efficacy and Anxiety. *Cell Rep*. 2016;17: 2405-2417.
25. Shirane K, Kurimoto K, Yabuta Y, Yamaji M, Satoh J, Ito S, et al. Global Landscape and Regulatory Principles of DNA Methylation Reprogramming for Germ Cell Specification by Mouse Pluripotent Stem Cells. *Dev Cell*. 2016;39: 87-103.
26. Yamauchi F, Kamioka Y, Yano T, Matsuda M. In Vivo FRET Imaging of Tumor Endothelial Cells Highlights a Role of Low PKA Activity in Vascular Hyperpermeability. *Cancer Res*. American Association for Cancer Research; 2016;76: 5266-5276.
27. Takaoka S, Kamioka Y, Takakura K, Baba A, Shime H, Seya T, et al. Live imaging of transforming growth factor- β activated kinase 1 activation in Lewis lung carcinoma 3LL cells implanted into syngeneic mice and treated with polyinosinic:polycytidylic acid. *Cancer Sci*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2016;107: 644-652.
28. Tsuchida J, Matsusaka T, Ohtsuka M, Miura H, Okuno Y, Asanuma K, et al. Establishment of Nephin Reporter Mice and Use for Chemical Screening. *Chatziantoniou C, editor. PLoS ONE*. Public Library of Science; 2016;11: e0157497.
29. Okuda H, Kanai A, Ito S, Matsui H, Yokoyama A. AF4 uses the SL1 components of RNAPII machinery to initiate MLL fusion- and AEP-dependent transcription. *Nat Commun*. Nature Publishing Group; 2015;6: 8869.
30. Morooka S, Hoshina M, Kii I, Okabe T, Kojima H, Inoue N, et al. Identification of a Dual Inhibitor of SRPK1 and CK2 That Attenuates Pathological Angiogenesis of Macular Degeneration in Mice. *Mol Pharmacol*. 2015;88: 316-325.
31. Motani K, Ito S, Nagata S. DNA-Mediated Cyclic GMP-AMP Synthase-Dependent and -Independent Regulation of Innate Immune Responses. *J Immunol*. American Association of Immunologists; 2015;194: 4914-4923.
32. Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, et al. Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia. 2015;112: 2764-2769.
33. Sakuma M, Iida K, Hagiwara M. Deciphering targeting rules of splicing modulator compounds: case of TG003. *BMC Mol Biol*. BioMed Central Ltd; 2015;16: 16.

京都大学 大学院医学研究科 医学研究支援センター

発行者：京都大学 大学院医学研究科 医学研究支援センター

発行日：初版発行 平成28年2月8日

第2版発行 平成29年2月7日

第3版発行 平成30年6月1日

第4版発行 令和2年4月1日

印刷所：株式会社キクザワ

デザイン：小倉大輔

医学研究支援センターHP

