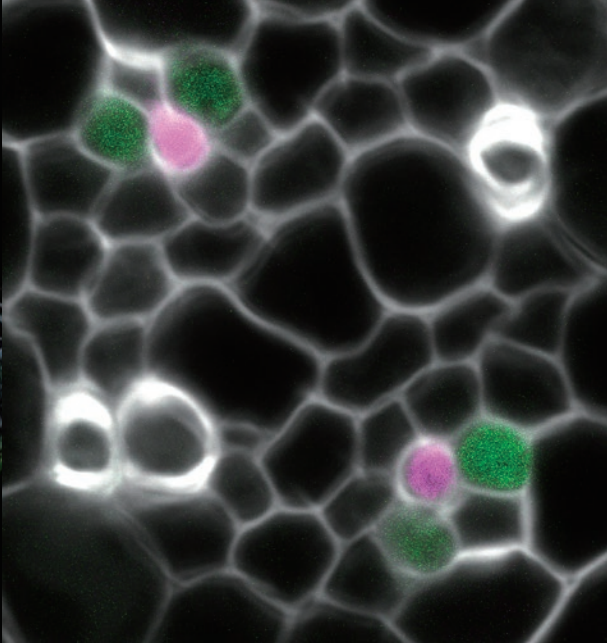
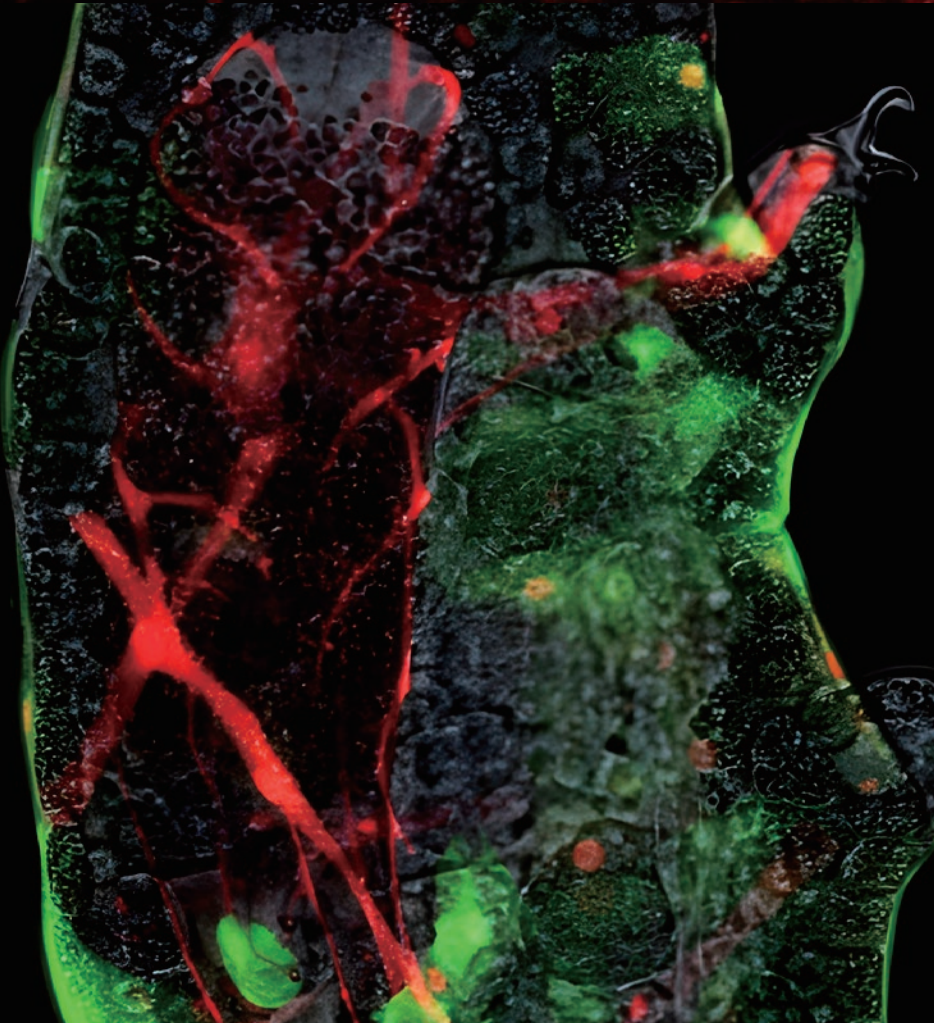
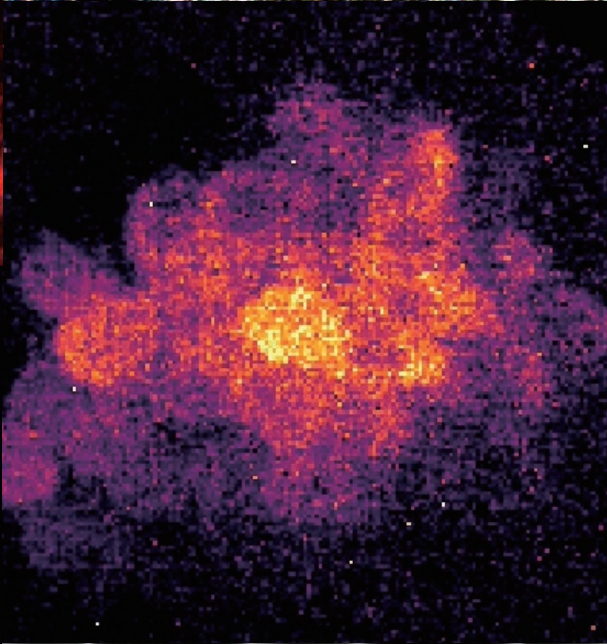
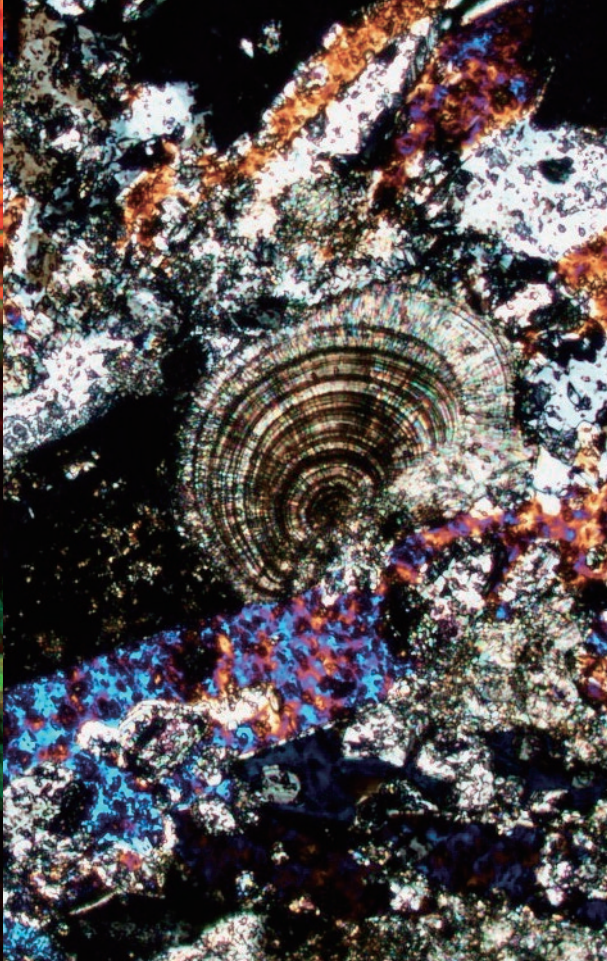
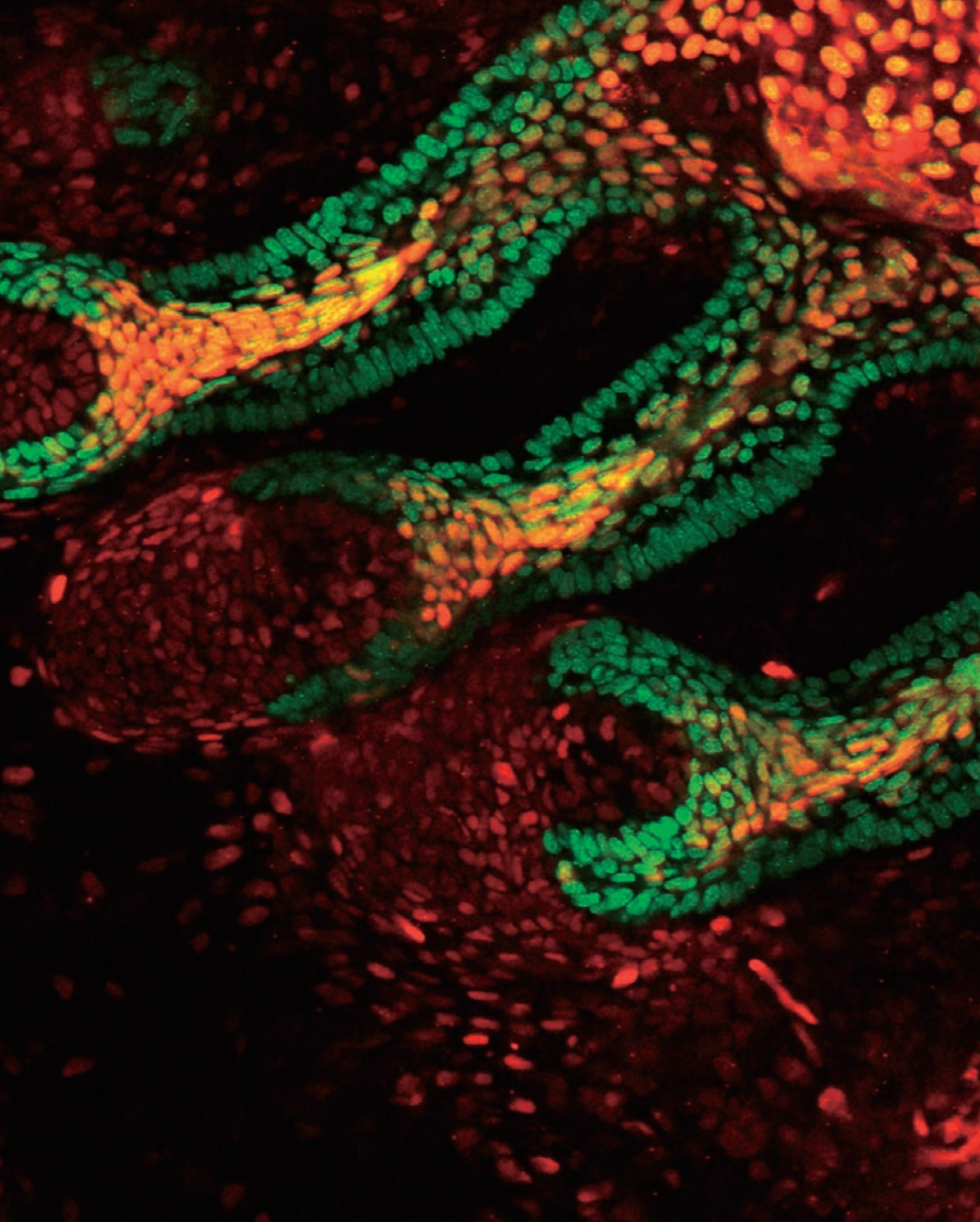


NIKON JOICO AWARD
AWARD
ON JOICO AWARD
AWARD

NIKON JOICO AWARD

2023





NIKON JOICO

AWARD

NIKON JOICO AWARD

JOICO AWARD

顕微鏡を通して

広げる世界

広がる世界



科学に基づく顕微鏡画像は、芸術性と学術性を兼ね備えている

こうした画像に触れた人々には新たな価値や創造がもたらされるのではないか

もっと多くの方々に顕微鏡を通して見える世界に触れてほしい、

そう思うので2019年NIKON JOICO AWARDをスタートさせました。

顕微鏡を通して見える世界は、想像ではなく、科学に基づいて広がる世界です。

この世界は、研究者一人一人異なる世界であっても、

顕微鏡画像に秘められた最先端の科学、

そして何よりも研究者がワクワクとしながら取り組んでいる科学の世界は、

見るものを刺激し、新たな世界に導いてくれると信じています。

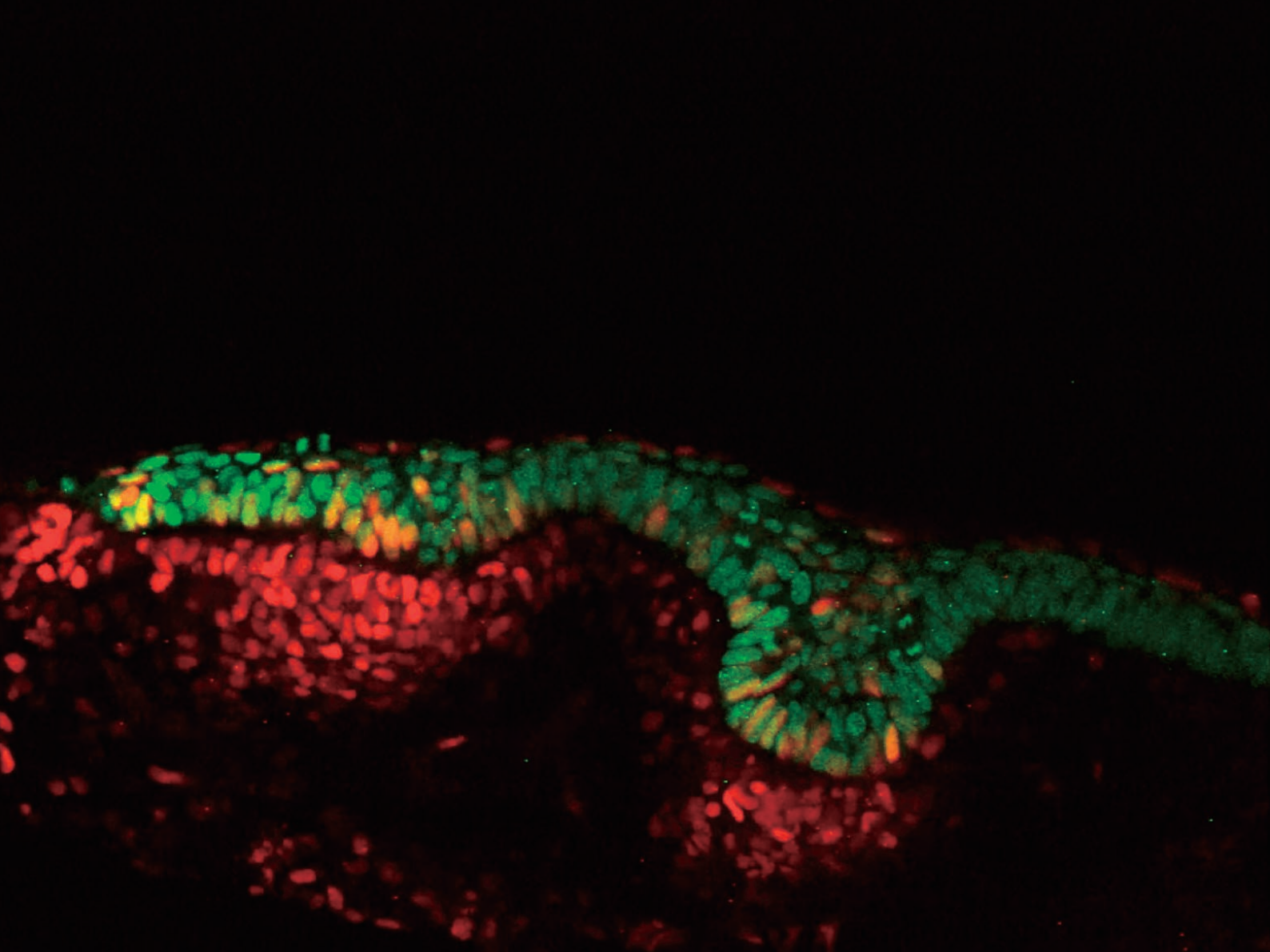
研究者の方々には、顕微鏡画像を通して、科学そして芸術を伝える場として

NIKON JOICO AWARDを訪れていただいた方には、

顕微鏡を通して見える世界に触れていただく場として

顕微鏡を通して 世界が広がる 世界を広げる

を目指して活動してまいります。

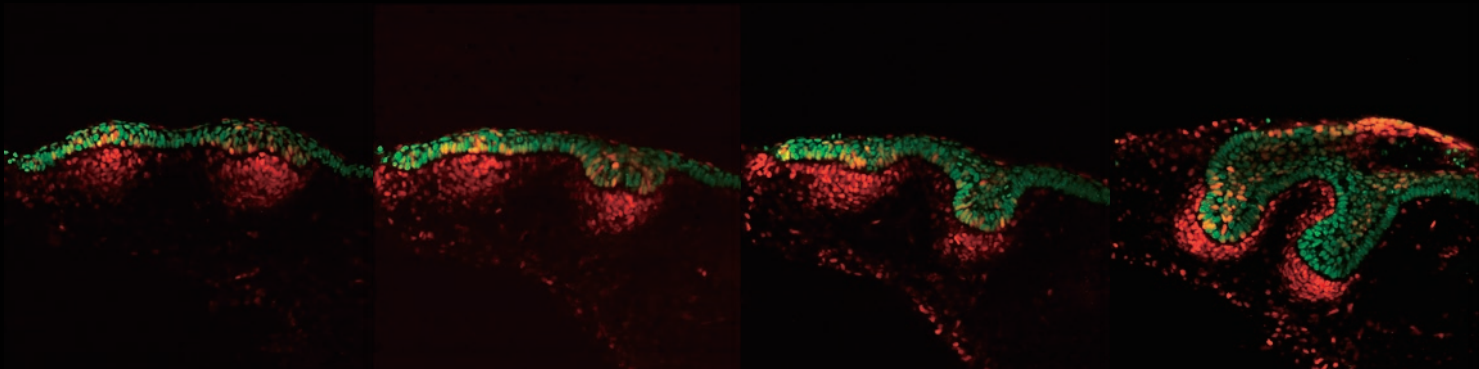


もりた りつこ
森田 梨津子

大阪大学大学院生命機能研究科
准教授

受賞コメント

この度は最優秀 JOICO 賞という名誉ある賞をいただき、大変光栄です。学生時代、生物の形づくりの美しさ、不思議さに魅せられ、生体外で外胚葉性器官の発生過程を捉えるライブイメージング系を立ち上げました。この研究の「幹細胞の起源を追跡する」というアイデアは、毛包の発生過程を日々眺める中で着想したものです。器官発生に残された未解明の謎は多く、まだまだ興味がつきません。動画を通して、" 器官発生の不思議 " を皆さんと共有できたら嬉しいです。



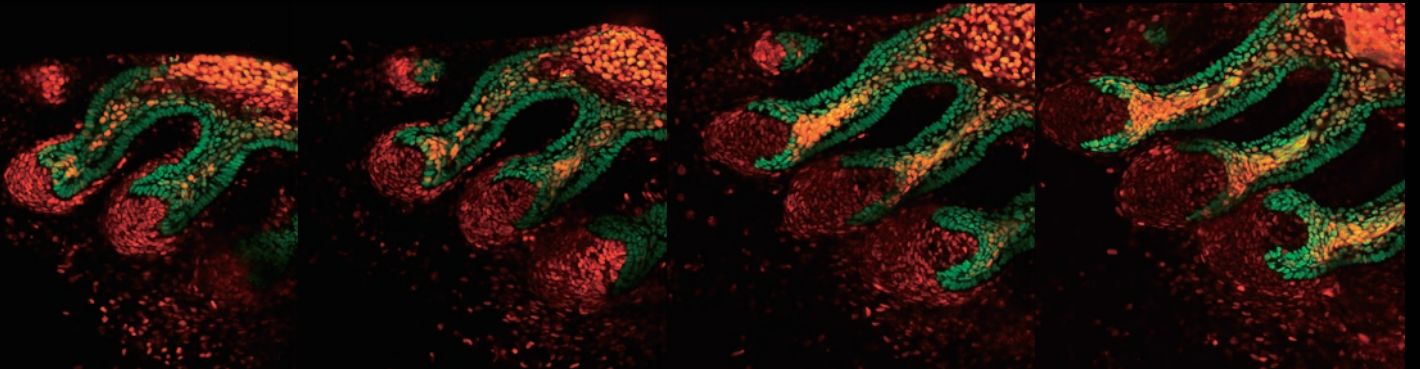
最優秀 JOLICO 賞

連続的細胞追跡から 明らかにする 毛包幹細胞の発生起源

Revealing the Developmental Origin of Hair Follicle Stem Cells
through Continuous Cell Tracking

毛包の発生過程を1細胞解像度で可視化することで、
連続的な細胞系譜追跡を可能とし、
幹細胞を含む毛包上皮細胞系譜の発生起源を
明らかにすることができた。

由来種 : マウス
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 胎齢 12 日のマウス毛包
染色・ラベル方法等 : KRT14-rTA :: TetO-H2B-eGFP :: Fucci-G1 マウス
(FUCCI probe, 細胞周期 G0/G1 期の細胞を可視化)
緑 : H2B-eGFP
赤 : mKO-hCdt1
観察手法 : 多光子、倒立
対物レンズ倍率 : 25 倍
作品画像取得年 : 2016

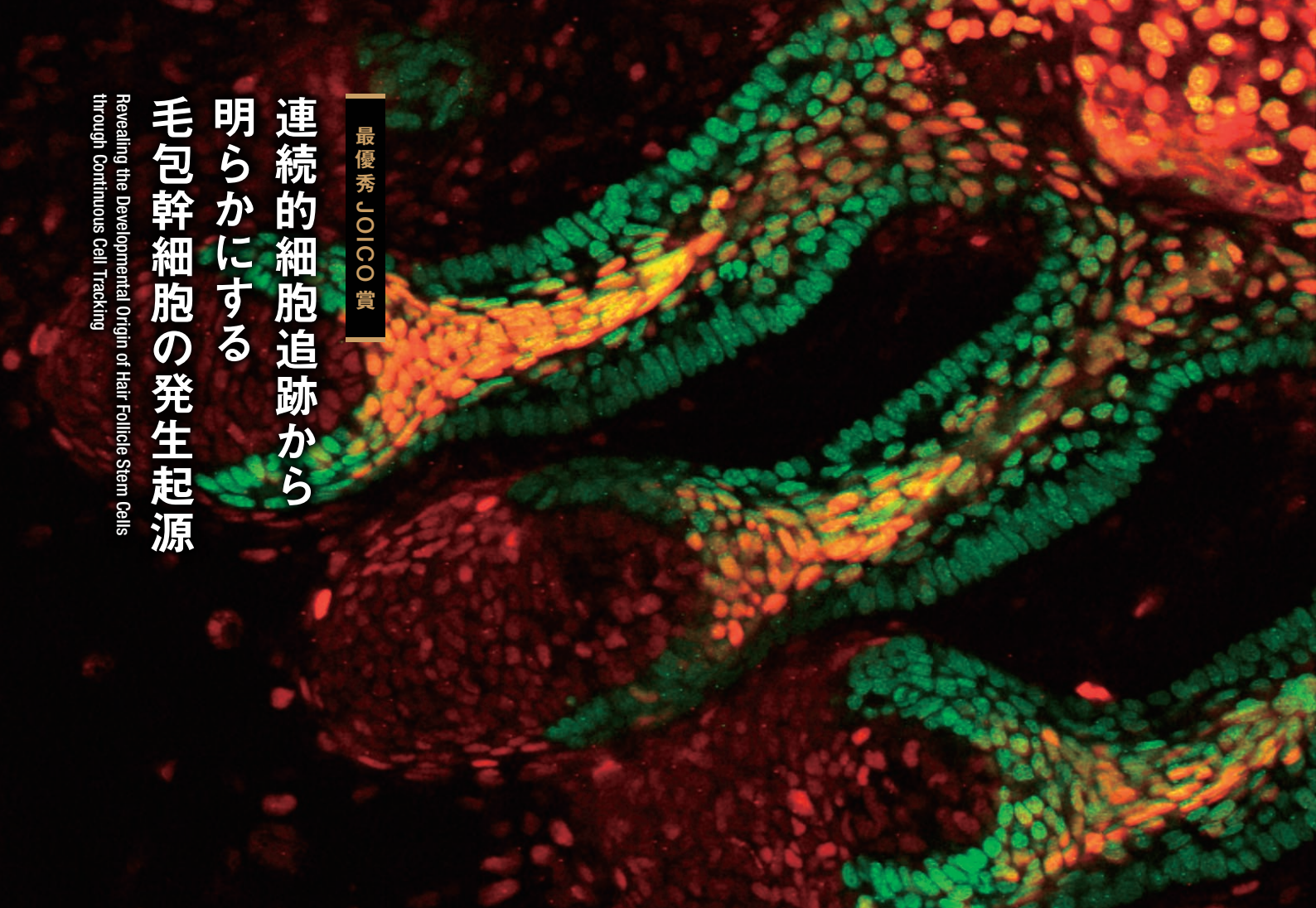


最優秀 JOICCO 賞

連続的細胞追跡から 明らかにする

毛包幹細胞の発生起源

Revealing the Developmental Origin of Hair Follicle Stem Cells
through Continuous Cell Tracking



はじめに

成体の組織に存在する組織幹細胞¹は、自分自身を複製する“自己複製能”と組織を構成する様々な細胞を生み出す“多分化能”を有し、組織や器官の再生や恒常性²維持に寄与しています。しかし発生過程において、この“幹細胞”という特別な細胞がどこからどのようにして生み出されるのかについては、多くの器官で十分に理解されていませんでした。組織幹細胞のルーツとその形成過程を理解することは、私たちの知的好奇心を満たすだけでなく、幹細胞を生み出し維持する仕組みの理解、ひいては器官全体の形作りと恒常性維持の仕組みの理解につながると期待されます。本研究において、私たちは、毛をつくる器官である毛包の発生過程をライブイメージングで捉え、時間を遡りながら個々の細胞を連続的に追跡することで、毛包幹細胞の発生起源や形成過程を明らかにすることに成功しました。

成体毛包の再生を担う幹細胞に残された謎

毛包は、生涯にわたって毛を産生することにより、身体の保護、感覚受容、容姿決定などの多彩な機能を担っている皮膚付属器官の一つです。毛包は上皮組織と間充織³という二種類の細胞から発生します。上皮細胞の一部からは毛包幹細胞が形成されて、生涯を通じて成体毛包に維持され毛再生時の細胞供給を支えます

(図1)。毛包幹細胞は、成体毛包のもつ「周期的に再生を繰り返す」というユニークな特性ゆえに、いち早くその存在が特定され、組織や器官の修復・再生の鍵を握る存在として世界中で精力的に研究が進められてきました。幹細胞で特異的に発現する遺伝子の特定により、幹細胞の標識や分離が可能になると、成体の毛包幹細胞の研究は一気に加速し、現在では成体毛包幹細胞の遺伝子発現プロファイル⁴、幹細胞—微小環境(ニッチ)相互作用を介した毛包幹細胞の増殖・分化制御のメカニズムなどについての理解が大きく進みました。しかし、私たちが研究を開始した当時、幹細胞研究を牽引してきた毛包であっても、器官の恒常性を維持するための基本的な仕組みや器官構造が形成される「発生過程」において、どのようにして分化細胞⁵や毛包幹細胞が同時に、正しい場所に正しい時に形成されるのかについてはほとんど理解されておらず、本研究分野の重要な未解決問題として残されていました。

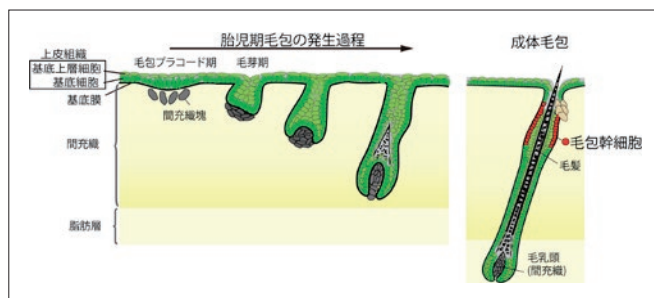


図1 毛包の発生と毛包幹細胞

毛包幹細胞の発生起源の解明

組織幹細胞の起源を辿るうえで、発生過程の細胞系譜の理解は不可欠です。これまでの発生生物学分野では、組織特異的プロモーター⁶とCre-loxPシステム⁷を利用した遺伝学的手法によって標的細胞を標識し、固定組織標本を作成して標的細胞の分布を理解することで細胞系譜を類推する方法論が多用されてきました(図2A)。実際、皮膚科学分野においても、2016年にアメリカの研究グループが、マウスの成体毛包幹細胞マーカー遺伝子⁸Sox9の発現を指標とした遺伝学的細胞系譜解析に基づいて、「毛包幹細胞の起源は、プラコード⁹基底細胞の非対称分裂から生まれる基底上層細胞である」と報告しており、研究分野において広く支持されていました。しかし私たちは、成体毛包幹細胞の代表的な分子マーカーの発現を発生過程を通して解析した結果、発生初期におけるこれらマーカーの発現パターンは時空間的にじつに多様であり、既知のマーカーの発現を頼りに発生を遡っても毛包幹細胞の起源を推定することは困難であることを見出しました。そこで、幹細胞の発生起源の解明に向けて、特定の分子マーカーには依存せず、細胞系譜を1細胞解像度で器官全体に渡って網羅的かつ連続的に

に解析するという新たな戦略をとることにしました。具体的には、独自の1細胞解像度長期ライブイメージングを駆使して、発生過程の毛包細胞の三次元的な位置や動態、細胞の発生系譜を解析しました。その結果、これまで同定不可能であった毛包幹細胞が生み出される過程をプラコード期まで時間を遡って連続的に明らかにすることに成功しました。そして、それまで起源として提唱されていた基底上層細胞とは異なる、毛包プラコードの辺縁に同心円状に配置している基底細胞こそが真の毛包幹細胞の発生起源であることを明らかにしました(図2B)。また、毛包形成前のプラコードには異なる細胞運命をもつ上皮細胞系譜が同心円状に配置し、このプラコード上の二次元同心円パターンが間葉側へ突出するように陥入、かつ各領域が長軸方向に伸長することで、三次元的な筒状の毛包構造を作るという、新たな毛包発生のモデル「テレスコープモデル」も見出しています(図3)。これは、二次元の上皮シートから三次元的な領域性をもった器官構造がつくられる器官形成において、形作りと連携しながら器官内の幹細胞や機能細胞の適切な形成・配置を可能にする形態形成の普遍的仕組みであると期待されます。

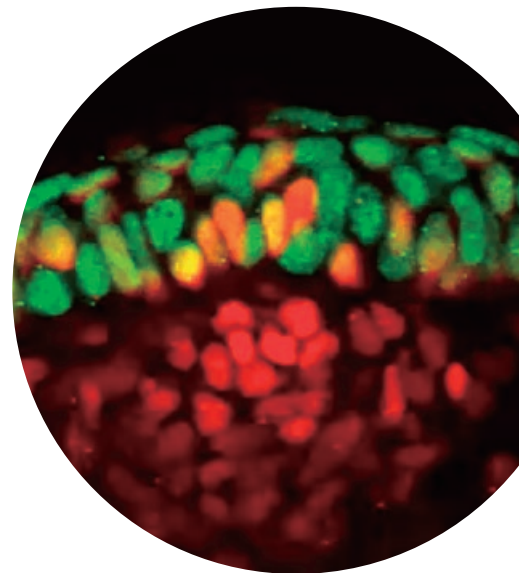
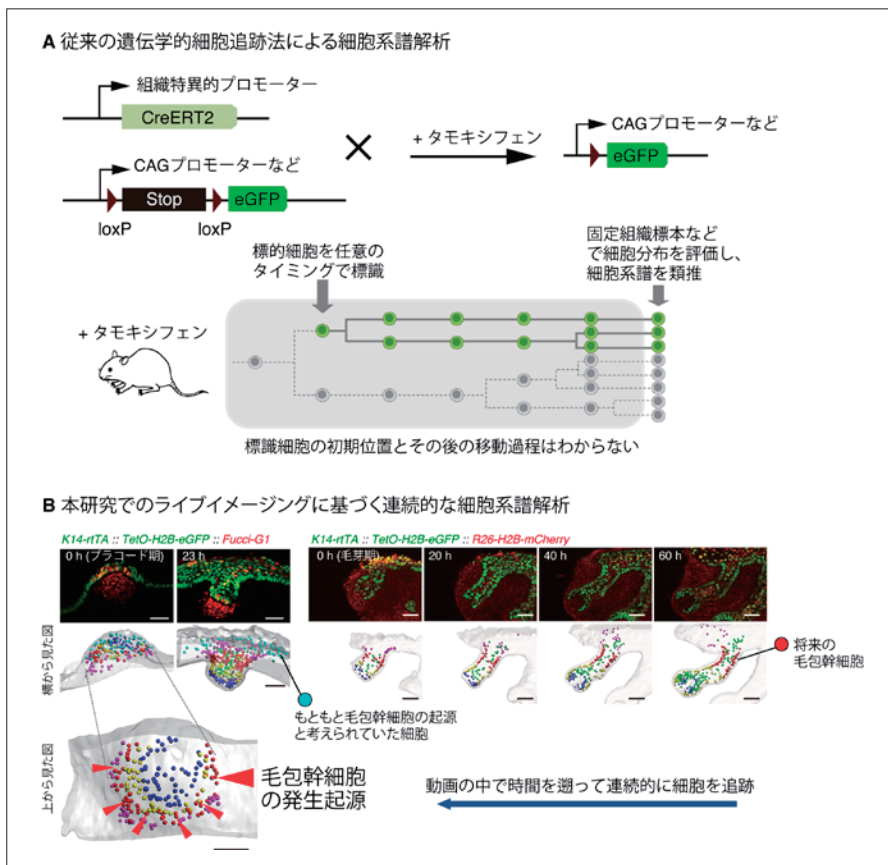


図2 従来の細胞系譜解析(A)と本研究での細胞系譜解明のための新戦略(B)

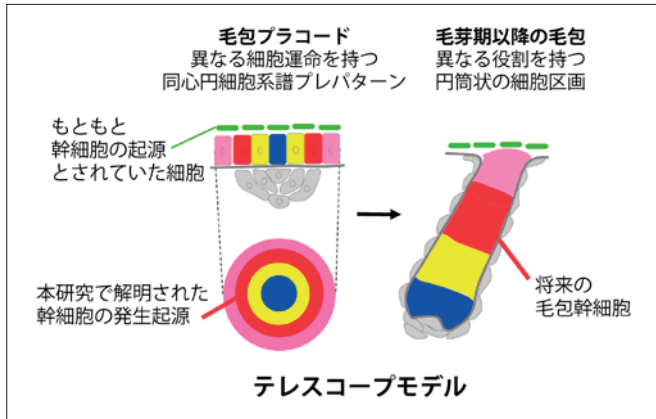


図3 本研究から明らかになった毛包幹細胞の発生源と毛包の発生様式

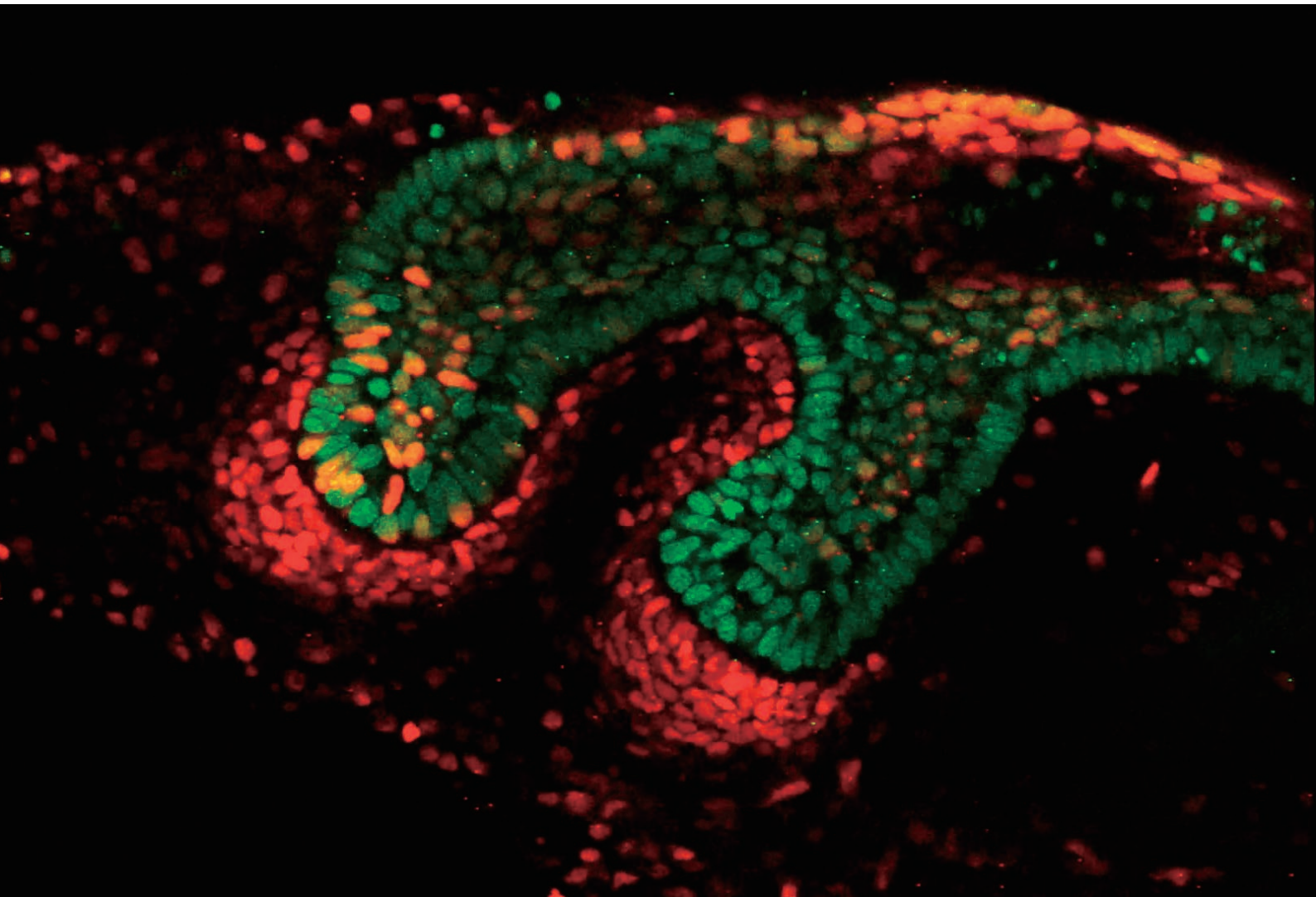
本研究の学術的独自性と今後の展望

本研究において私たちは、独自の皮膚・毛包の生体外培養系とライブイメージング解析手法を確立することで、発生過程における毛包細胞の動態を連続的に解析することを可能にしました。発生過程における幹細胞を含む毛包上皮細胞の形成過程が明らかになったことで、上皮細胞と挙動をともにする周囲間充織細胞の解析がはじめて可能となり、幹細胞を生み出し維持する幹細胞ニッチ¹⁰の形成メカニズムの解明に向けて新たな道が拓かれました。さらに、私たちが提唱する「テレスコープモデル」は、器官固有の組織形態の変化と同時に行われる幹細胞の形成過程を連携させるモデルとなると考えられます。毛包と同様にプラコードから発生するさまざまな外胚葉性器官（乳腺、汗腺など）の発生に共通する仕組みとなる可能性があり、これら器官の間の共通点と相違点を探る中で、器官の多様性を支えるメカニズムが明らかになることが期待されます。

論文

Ritsuko Morita, Noriko Sanzen, Hiroko Sasaki, Tetsutaro Hayashi, Mana Umeda, Mika Yoshimura, Takaki Yamamoto, Tatsuo Shibata, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Yasuhide Furuta, Itoshi Nikaido, and Hironobu Fujiwara.

Tracing the origin of hair follicle stem cells. *Nature*. 2021, 594(7864), doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03638-5>



1. 組織幹細胞

毛包や小腸、脳、骨髄など成体のさまざまな組織・器官に長期維持され、各組織の維持・修復に必要な細胞を生み出す細胞。長期の自己複製能とさまざまな細胞を生み出す多分化能を併せ持つ。

2. 恒常性

恒常性とは、生体内の環境が一定の範囲内で安定して維持されること。ここでの組織の恒常性は、損傷や老化により失われた細胞を、組織幹細胞が分裂・分化して補充することで、組織の機能や構造が健康に保たれるプロセスを指す。

3. 間充織

上皮組織と基底膜を介して接する結合組織で線維芽細胞と細胞外マトリックスから構成される。毛包においては、毛包の発生と再生を支える様々なシグナル分子を分泌することで、毛包上皮幹細胞の維持・機能制御、毛周期の調整に寄与する。

4. 遺伝子発現プロファイル

組織・器官の構成細胞において、どのような遺伝子がどのぐらい発現しているかをシーケンシング技術などにより解析することができる。

5. 分化細胞

幹細胞から生み出され、組織や器官の特定の役割を担うように変化した細胞。

6. 組織特異的プロモーター

特定の組織や細胞でのみ機能し、遺伝子の発現、すなわち転写の開始を制御する DNA 領域。特定の細胞を可視化したり、機能を解析するために、組織特異的プロモーターを使って遺伝子の発現を制御することが一般的に行われる。

7. Cre-loxp システム

Cre リコンビナーゼが loxP 配列を認識して DNA 組換えを誘導する機構を利用して、標的遺伝子の組換えや除去を実現する組換え技術。組織特異的プロモーターと組み合わせることで、標的細胞に永続的に蛍光タンパク質などを発現させ、その細胞と子孫細胞全てを追跡する細胞系譜解析手法において多用される。

8. 成体毛包幹細胞マーカー遺伝子

Sox9 や Lhx2、Nfatc1 といった成体毛包幹細胞に特徴的に発現している遺伝子。一般に幹細胞の形成・維持や機能に重要であることが多く、幹細胞群を識別、追跡、分離するために使用される。

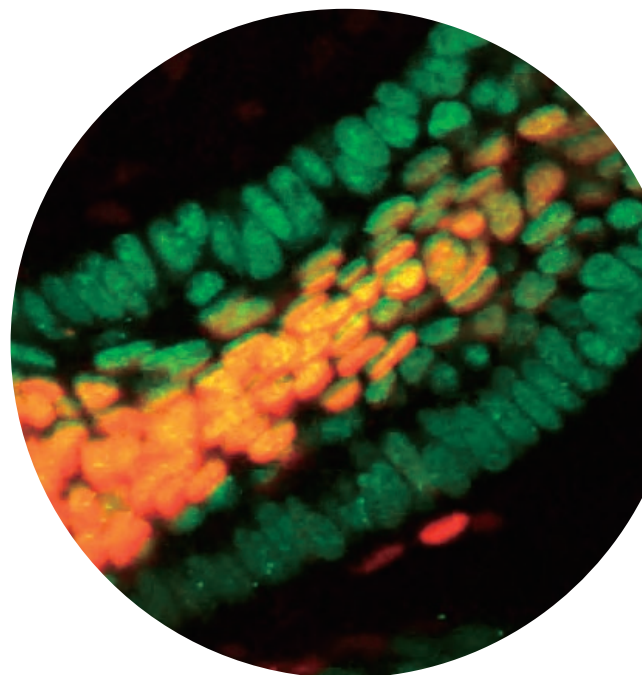
9. プラコード

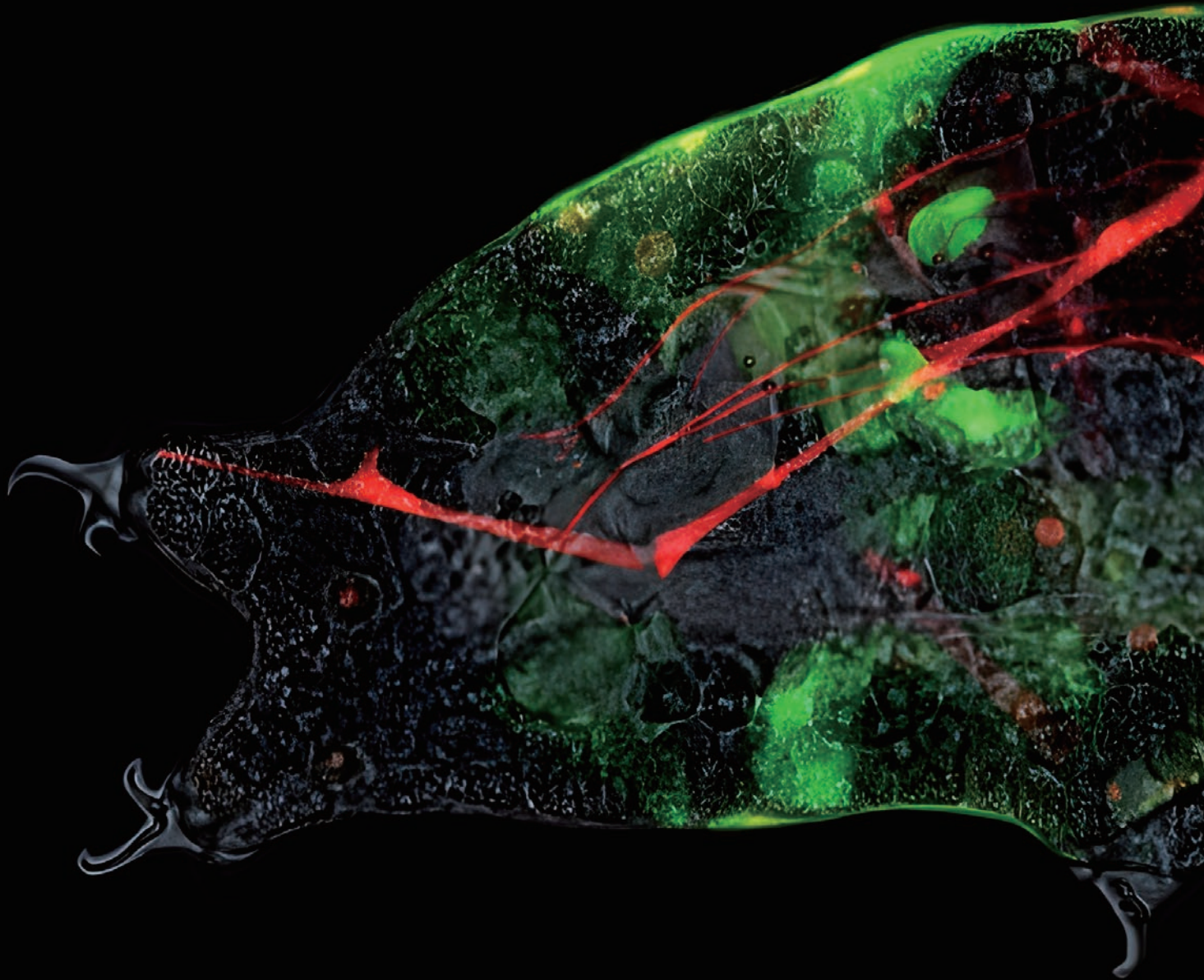
感覚器などの発生予定領域で作られる肥厚した上皮組織構造のこと。毛包、眼、耳、乳腺、羽毛などは全てプラコードから形成される。

10. 幹細胞ニッチ

幹細胞を取り囲む幹細胞固有の微小環境のこと。ニッチは幹細胞にシグナルを送ることで、幹細胞の誘導、維持、分化を制御すると考えられている。

- イメージングが学術的に大きな発見に寄与している。
- 従来の定説を覆し、毛包の幹細胞の発生起源を新たに解明した画期的な研究である。芸術的には、蛇が現れて獲物を飲み込むようにしている様子を彷彿させ、驚きと強いインパクトがある。
- 毛包幹細胞の発生起源がこれまで考えられていた基底上層細胞ではなく、基底細胞であることを 1 細胞解像度で追跡することで明らかにした大きな成果である。
- 学術的には教科書を書き替えるほどの重要な研究である。美術作品としても特に動画の映像は素晴らしい。
- 生きているものを見ている、というパワーを感じる。
- 連続した細胞一つ一つの動きが大きな生命のうねりとして感じられ、神秘的な奥行きに引き込まれる。
- 溶岩が緩やかに周りを侵蝕しながら流動しているようにも見える、細胞の動きや発色が、神秘的で見ていて飽きない面白さがある。
- マグマのような動きが力強さを感じる。
- 溶岩が流れ出し、大地が形成される様のようなエネルギーを感じる。





たなか さえ
田中 冴

自然科学研究機構 生命創成探究センター
極限環境生命探査室
特任助教

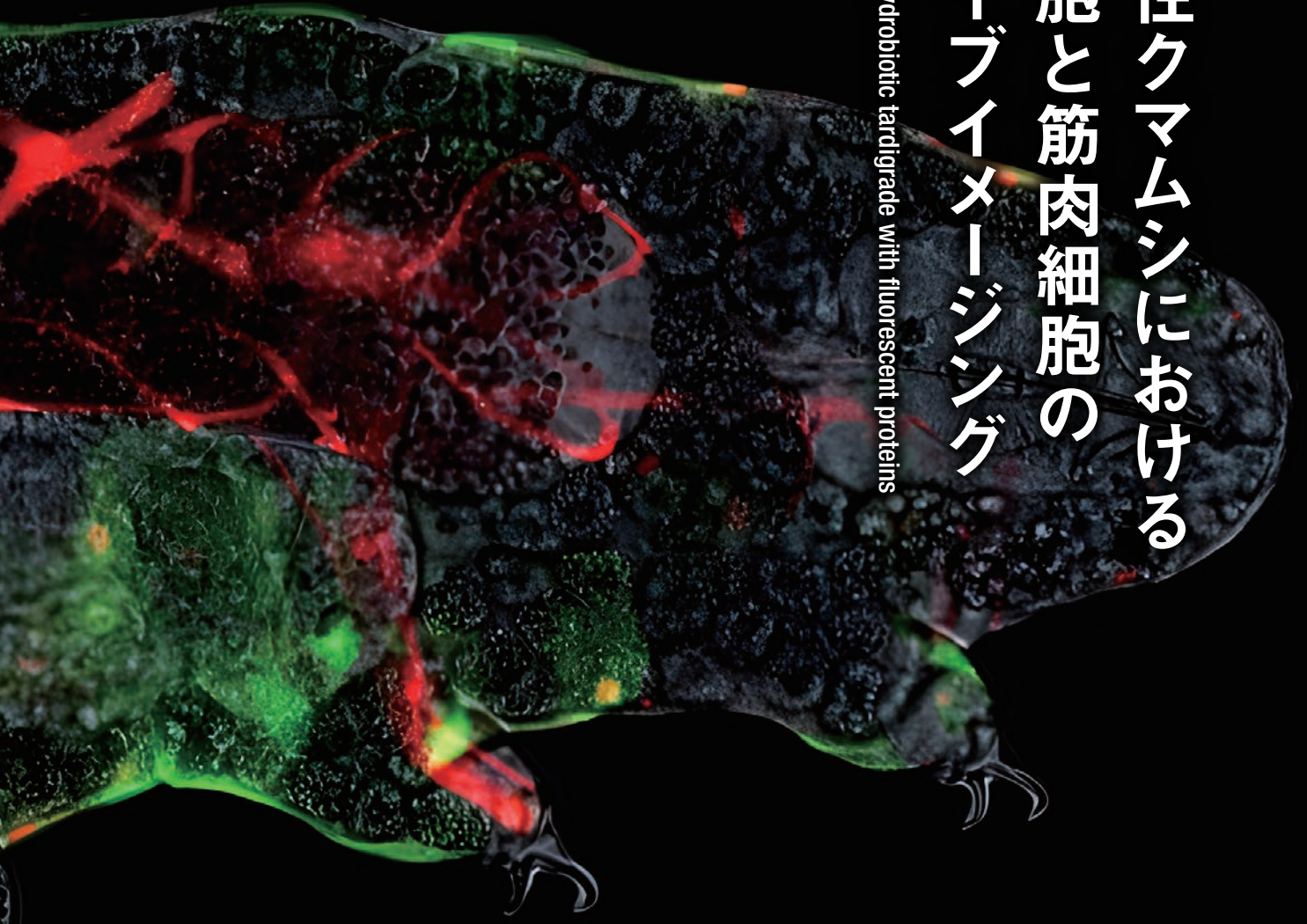
受賞コメント

この度は NICON JOICO AWARD 優秀賞に選出いただき、大変光栄に思います。世界で初めてとなるクマムシ¹のライブイメージング像を、いかに美しく撮るかという点にこだわり、試行錯誤を重ねた甲斐がありました。この写真を通して、光るクマムシが誕生した日の感動を皆様と共有できると嬉しいです。乾眠²という不思議な現象を解き明かすため、今後もイメージングを活用した研究を進めていきたいと思っています。

優秀賞

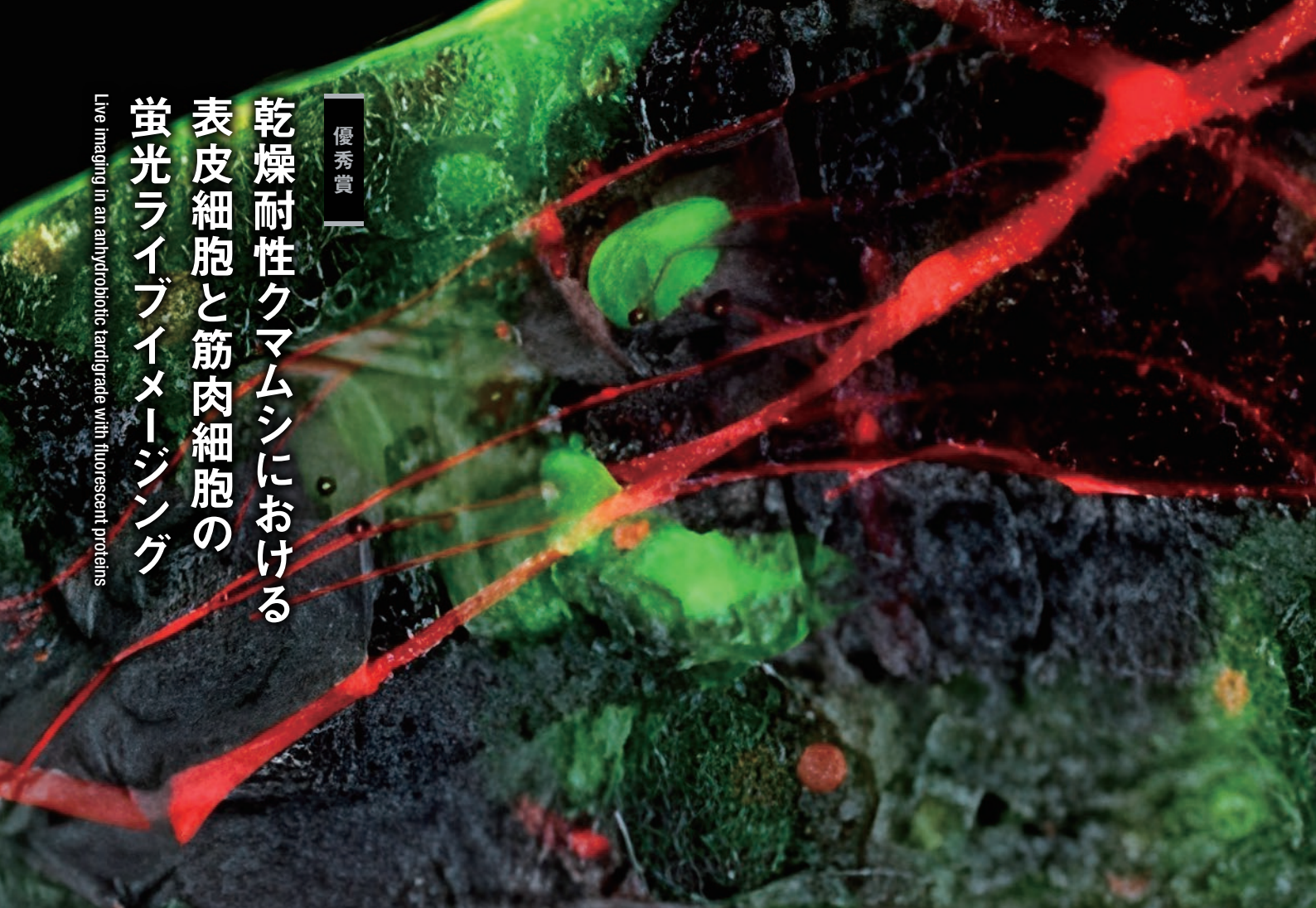
乾燥耐性クマムシにおける 表皮細胞と筋肉細胞の 蛍光ライブイメージング

Live imaging in an anhydrobiotic tardigrade with fluorescent proteins



乾燥耐性をもつクマムシにおいて
初めて蛍光タンパク質の発現に成功し、
生きた状態で組織や細胞を観察することができた。

由来種 : *Hypsibius exemplaris* (ヤマクマムシ)
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 全身
染色・ラベル方法等 : クマムシ特異的ベクター TardiVec
緑 (mEGFP) : 表皮
赤 (mCherry) : 筋肉
観察手法 : 明視野、蛍光、共焦点、倒立
対物レンズ倍率 : 63 倍
作品画像取得年 : 2022



優秀賞

乾燥耐性クマムシにおける表皮細胞と筋肉細胞の蛍光ライブイメージング

Live imaging in an anhydrobiotic tardigrade with fluorescent proteins

クマムシにおけるライブイメージングを可能した新規ベクター TardiVec

水は生命に必須？ 乾眠するクマムシ

クマムシは周辺の環境が乾燥すると脱水し、「乾眠」と呼ばれる状態になります(図1)。この乾眠状態(Anhydrobiosis)は、全身の水分量が3%まで低下しており、タンパク質の合成などの代謝活動がみられない状態であることが知られています。また、乾眠状態のクマムシは、超低温・高温、真空から高圧、高線量放射線などの極限的な物理条件にも耐えることができ、宇宙空間への曝露実験においても、クマムシは帰還後の給水により復活したことが報告されています。

水は生命にとって必須と考えられていますが、クマムシの乾眠において見られる「水を失った状態」を可能にするメカニズムはどのようなものか、という問いに答えるために、我々は、これまでクマムシにおける研究を進めてきました。まずクマムシのゲノムや遺伝子の発現を調べることで、乾眠を可能とするメカニズムに関わる遺伝子を複数見つけることができました。これらの遺伝子の多くは、他の生物には存在しないクマムシ固有の遺伝子で、細胞内での存在場所がそれぞれで異なっていることが分かりました。このことから、クマムシの乾眠では、クマムシ固有の遺伝子から耐性に関わるタンパク質

100 μm

脱水
→

←
給水

50 μm

乾眠状態

- 含水量 約3%
- 無代謝
- 極限環境に耐える

「水を失った状態」を可能にするメカニズムとは？

ヨコヅナクマムシ *Ramazzottius varieornatus*

- 体長300μmほどの水生微小動物
- 脳・神経系や腸管、卵巣などがある
- 純系統のゲノム情報が利用できる

図1 クマムシは周辺環境が乾燥すると「乾眠」状態になる

12

を作り、それらタンパク質を細胞質・核・ミトコンドリア・細胞外のそれぞれに配置することで、脱水に伴うストレスから細胞を保護しているのではないかと考えられています。

このようなメカニズムをさらに探究するためには、いくつかの実験手法を組み合わせ、各タンパク質の働きを明らかにしていく必要があります。しかしながら、クマムシは実験動物としての歴史が浅く、可能な実験手法が限られていることが研究の発展を妨げていました。そこで、今回の論文では、クマムシに任意の外来遺伝子を発現させることのできる実験手法を確立しました(図2)。それが、クマムシベクター TardiVec (Tardigrade Vector) です。TardiVec は、クマムシのゲノムから、遺伝子の発現を調節している領域を取り出し、これを環状の DNA に組み込むことで作成しています。作成した TardiVec の溶液をマイクロインジェクション³によってクマムシの体内に導入し、エレクトロポレーション⁴により細胞内に取り込ませ

ます。TardiVec 中の GFP⁵ 遺伝子が、クマムシ細胞内で転写・翻訳されることで、24 時間後には GFP を発現する「光るクマムシ」が完成します。この蛍光や TardiVec そのものは、クマムシ個体内で 10 日以上維持されることが観察されています。また、我々が実験で主に用いているヨコヅナクマムシ *Ramazzottius varieornatus* やヤマクマムシ *Hypsibius exemplaris* だけではなく、乾眠能力をもたない *Thulinus ruffoi* や野外種のオニクマムシ *Milnesium inceperum* においても TardiVec により GFP などの任意の遺伝子を発現させることができることが分かりました。さらに、導入した GFP などのタンパク質は、クマムシが乾眠した後でも機能を失わず、蛍光を発することも観察されました。このことは、乾眠の前後でも継続して、クマムシの蛍光ライブイメージングが可能であることを示しています。

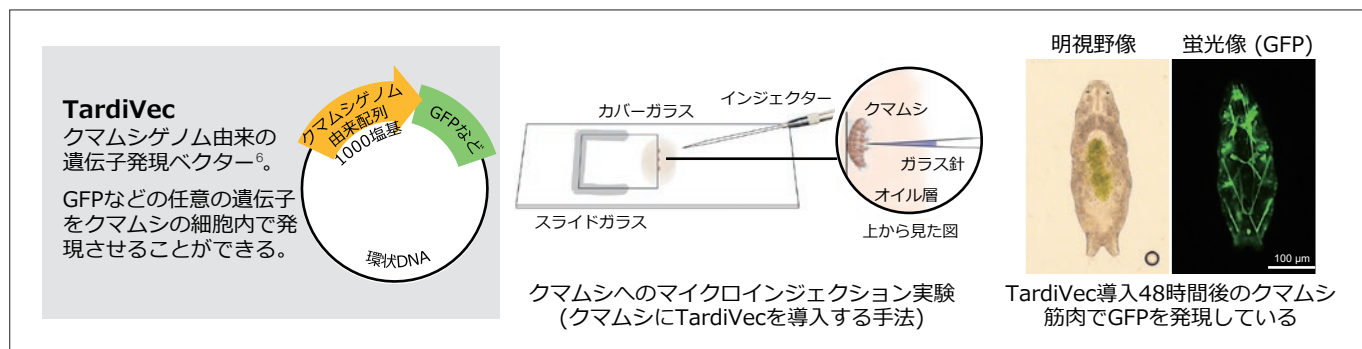
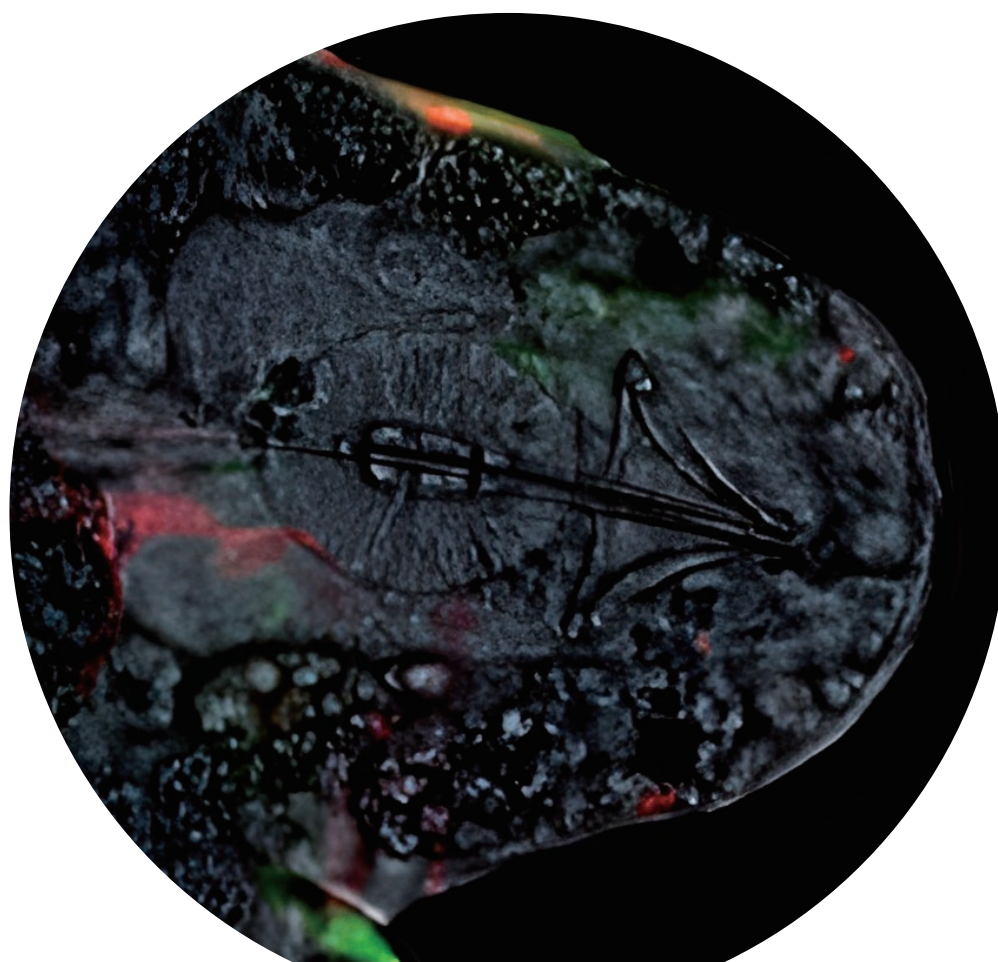


図2 クマムシベクター TardiVec により GFP を発現するクマムシ



また、どの遺伝子の調節領域を TardiVec に組み込むかによって、GFP の遺伝子発現が見られる組織が異なっていることもわかりました。例えば、筋肉に発現する遺伝子の調節領域を TardiVec に組み込めば、GFP をクマムシの筋肉に発現させることができます。今回使用したヨコヅナクマムシのゲノムでは、遺伝子の調節領域が平均 1000 塩基程度の長さであったため、1000 塩基対の配列を TardiVec に組み込んでいます。このことから、TardiVec による GFP の発現パターンは内在の遺伝子の発現をほぼ反映しているのではないかと考えられます。この性質を利用して、クマムシの乾眠に関わる遺伝子である CAHS⁷ と SAHS⁷ について、遺伝子の発現パターンと、細胞内の局在を調べました (図 3)。CAHS3 と SAHS1 の細胞内局在は、ヒトの培養細胞を用いて調べられていましたが、クマムシでも同様の性質を持つかは不明でした。そこで、それぞれの遺伝子の調節領域とタンパク質をコードしている領域を TardiVec に組み込み、CAHS3・SAHS1 遺伝子が発現している組織とそれぞれのタンパク質が発現後どこに存在するかを観察しました。結果、CAHS3 遺伝子はクマムシの表皮で発現し、タンパク質は細胞質に局在すること、また、SAHS1 遺伝子はクマムシの貯蔵細胞⁸ で発現し、タンパク質は細胞外に分泌されて全身に分散

することがわかりました。今後はこのようなタンパク質が、乾眠の前後でどのような振る舞いをみせるのかを解析するとともに、細胞内の pH やイオン濃度の変化を測ることができる蛍光タンパク質を用いることでクマムシの細胞内でどのような現象が起きているのかを明らかにしていきたいと考えています。

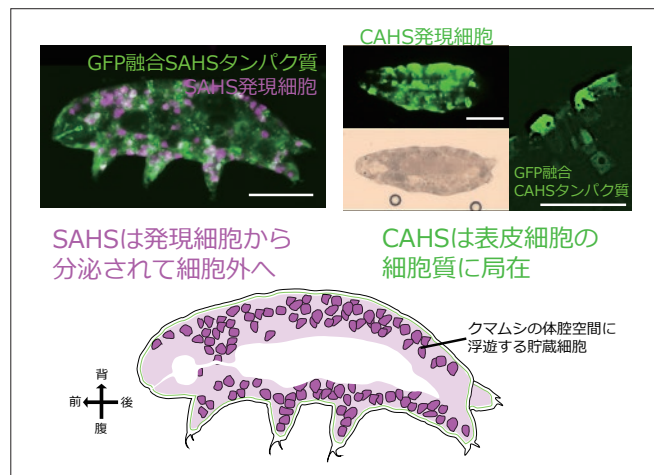


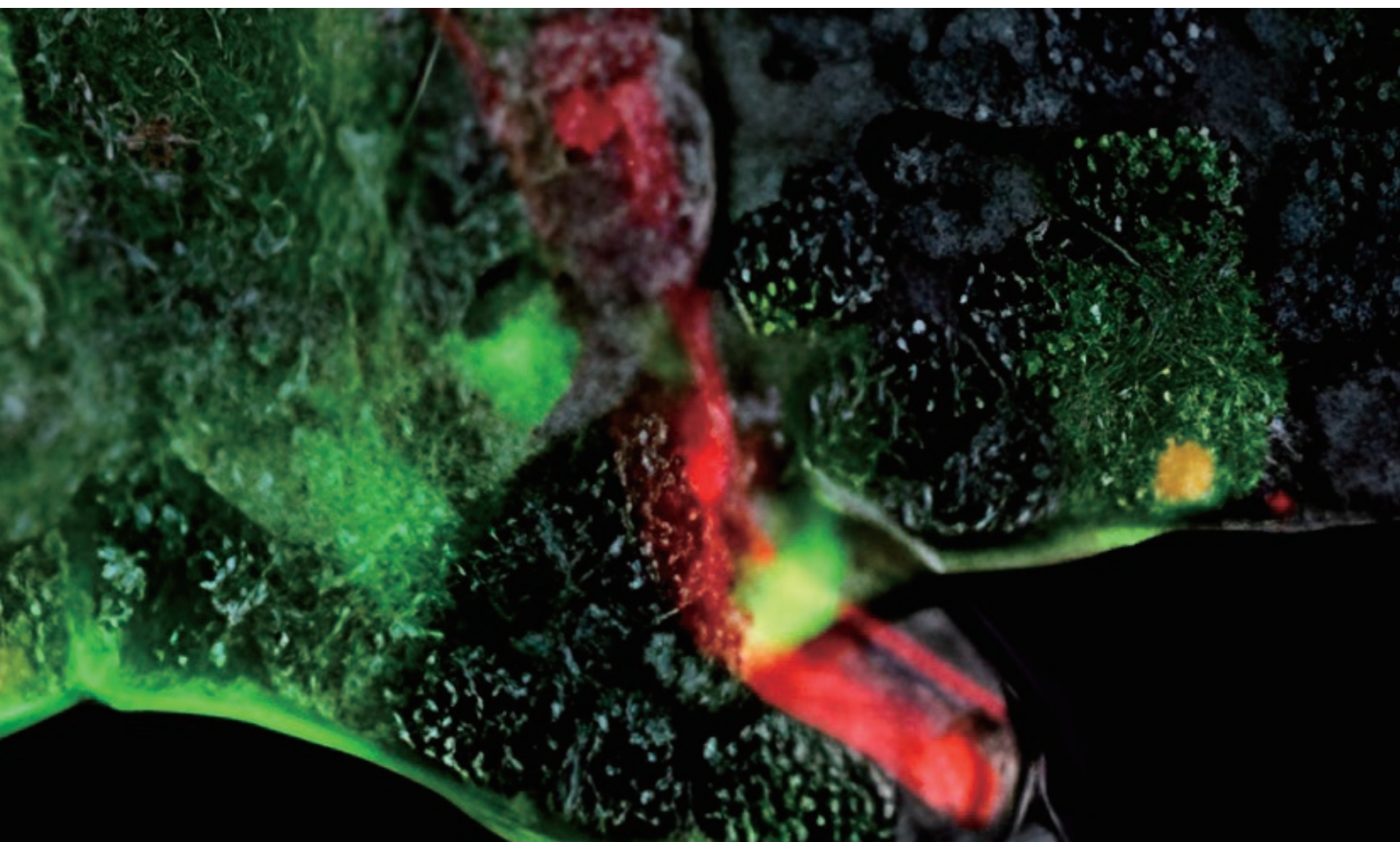
図 3 クマムシ特異的タンパク質 CAHS と SAHS のクマムシ個体内での発現と局在

論文

Sae Tanaka, Kazuhiro Aoki, Kazuharu Arakawa.

In vivo expression vector derived from anhydrobiotic tardigrade genome enables live imaging in Eutardigrada.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2023, 120(5), doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2216739120>



1. クマムシ

緩歩動物門を構成する、体長数百ミクロンの微小水棲動物。湖沼や海だけでなく、頻繁に乾燥する苔地などにも生息している。これまでに 1400 種類程度のクマムシが同定されている。本研究では、札幌由来のヨコヅナクマムシと、世界で広く研究されているヤマクマムシを主に使用した。

2. 乾眠

含水量 3% 程度まで脱水し、代謝活動を一時的に停止した状態のこと。クマムシは通常は水のある環境に生息しているが、周辺環境が乾燥に伴い、乾眠の状態に入ることによって乾燥に耐える。乾眠状態のクマムシは、超低温・高温・高圧・真空などの極限環境にも耐えることができ、宇宙空間への曝露からも生存が確認された。

3. マイクロインジェクション

微小のガラス針を用いて、さまざまな溶液を対象内に打ち込むことができる実験手法のこと。本研究では、遺伝子発現ベクターを溶液としてクマムシの体の中に打ち込んでいる。

4. エレクトロポレーション

電気によって細胞の膜に微小の穴を開けることで、DNA などの分子を強制的に細胞内に取り込ませる実験手法のこと。本研究では、インジェクション後のクマムシにエレクトロポレーションを施すことで、クマムシの細胞の中に遺伝子発現ベクターを送り込んでいる。

5. GFP

緑色蛍光タンパク質。本研究では遺伝子発現ベクターの機能を確認する目的、および、クマムシタンパク質の細胞内局在を確認する目的で使用した。

6. 遺伝子発現ベクター

任意の遺伝子由来のタンパク質を合成することを目的として作成された環状の二本鎖 DNA。本研究で開発した遺伝子発現ベクターは、クマムシのゲノム由来の遺伝子発現調節領域を組み込むことで、クマムシの細胞内で任意のタンパク質を合成することを可能とした。

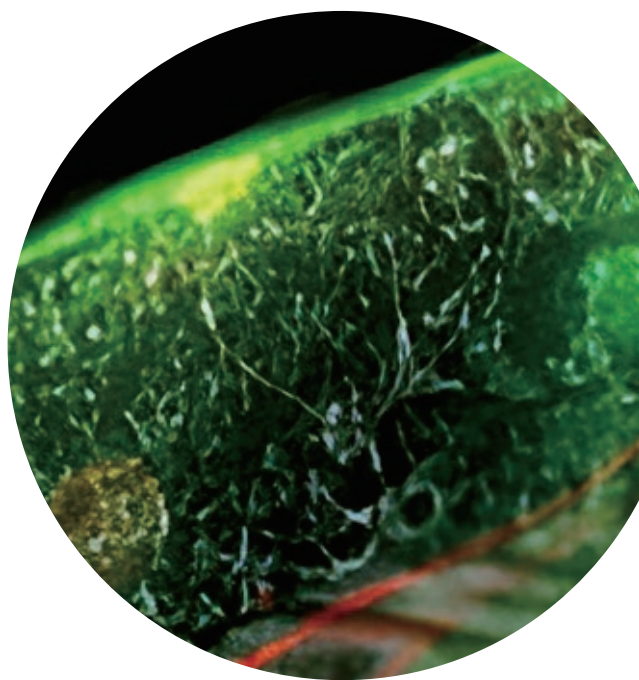
7. 乾眠関連遺伝子 CAHS・SAHS

クマムシ特異的な超親水性タンパク質として同定された CAHS と SAHS は、それぞれ細胞質と細胞外領域に局在し、脱水時における細胞膜やタンパク質の変性や癒着を防ぐような働きがあるのではないかと考えられている。

8. 貯蔵細胞

貯蔵細胞は、クマムシの体腔空間に浮遊する細胞であり、1 個体に数百個程度存在している。乾眠から復帰後に必要なエネルギー源を貯蔵する役割を持つと考えられている。

- 生きた状態の観察という生き物のエネルギーを感じる画像だと感じた。
- 一つの生命体としての神秘性や細部に宿る輝きを感じる。
- 解像度があり、細部まで見入ってしまうような画像。抽象的な画像が多い中、クマムシの生命力を感じ、惹かれた。
- クマムシのイメージとは全く異なる繊細さが独特の世界を生み出しています。生命の神秘さを感じさせる 1 枚です。
- ユニークなモデル動物に対する蛍光タンパク質の導入は学術的な意味が高い。
- クマムシの蛍光イメージングに挑戦し成功した研究成果は評価に値する。





まるやま みほこ
丸山 美帆子

大阪大学大学院工学研究科
教授

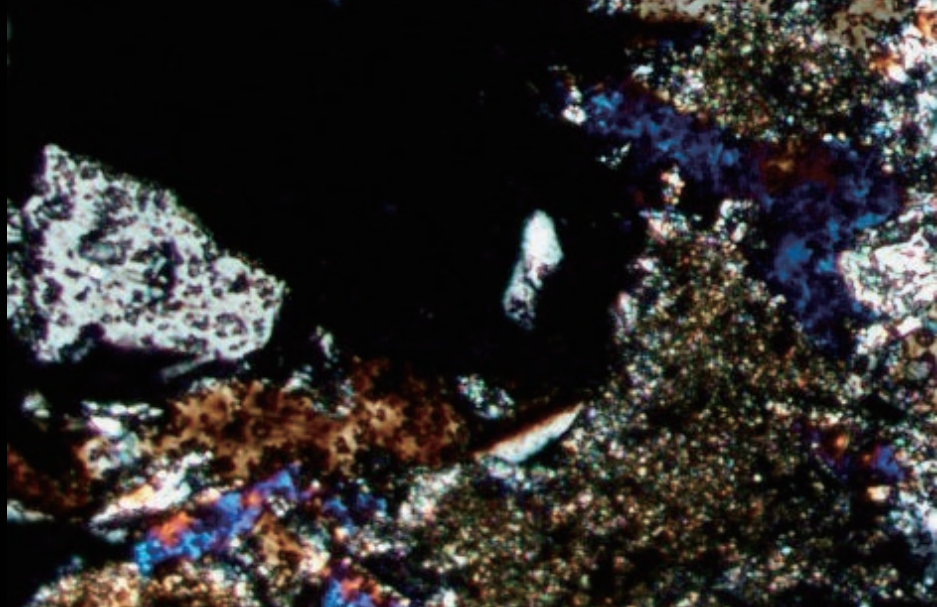
受賞コメント

この度の受賞を大変嬉しく思います。尿路結石症¹は多くの人々を苦しめる病ですが、特に細胞の外に石が出てからの形成機序が明らかではありません。結石²内部の構造には形成時のストーリーが隠されています。初めて結石薄片³の偏光顕微鏡写真を見たとき、私はその美しさに感激しました。夏の夜は特に結石症患者の急患が多いそうです。現時点では Summer night festival は ironic なタイトルですが、今後の研究で「結石なんて怖くない」という世界にしていきたいです。

結石が形成する時には、

まず核形成しやすい準安定相⁴ (シュウ酸カルシウム⁵ 二水和物, COD) が結晶化し、これが徐々に安定相⁴ (シュウ酸カルシウム一水和物, COM) に相転移していくことで、緻密で硬くなっていくことを発見した。

由来種 : ヒト
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 尿路結石
染色・ラベル方法等 : 非染色
観察手法 : 偏光、正立
対物レンズ倍率 : 20 倍
作品画像取得年 : 2021

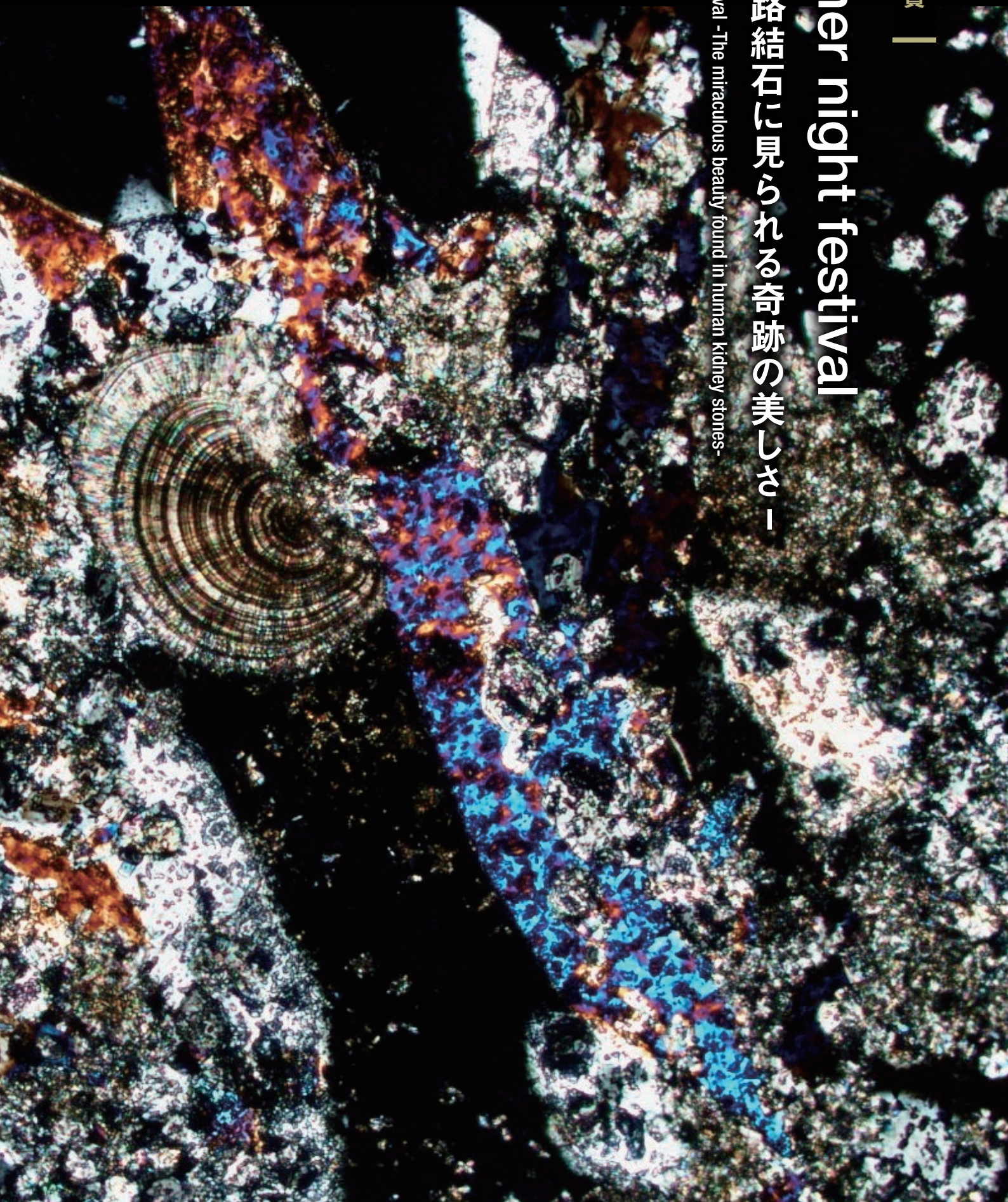


芸術特別賞

Summer night festival

一人の尿路結石に見られる奇跡の美しさー

Summer night festival -The miraculous beauty found in human kidney stones-



芸術特別賞

Summer night festival

一人の尿路結石に見られる奇跡の美しさ

Summer night festival -The miraculous beauty found in human kidney stones-

概要

私たちは、結石に含まれる結晶の状態（結晶の種類、結晶構造、粒径分布など）は患者の尿環境を直接反映しており、さらに結石成長に関わるタンパク質⁶も内部に分布しているため、結石そのものが体内での結石形成イベントを“記録”していると考えた。そこで、岩石や隕石の研究で用いられる手法を導入して結石が含む結晶の分析を行い、さらに生物学で用いられる蛍光免疫染色⁷法を“硬い

組織”である結石に適用することで、結石内部の“記録”を読み解く手法を開発した。この手法により、結石が形成する時には、まず核形成しやすい準安定相（シュウ酸カルシウム二水和物, COD）が結晶化し、これが徐々に安定相（シュウ酸カルシウム一水和物, COM）に相転移していくことで、緻密で硬くなっていくことを発見した。

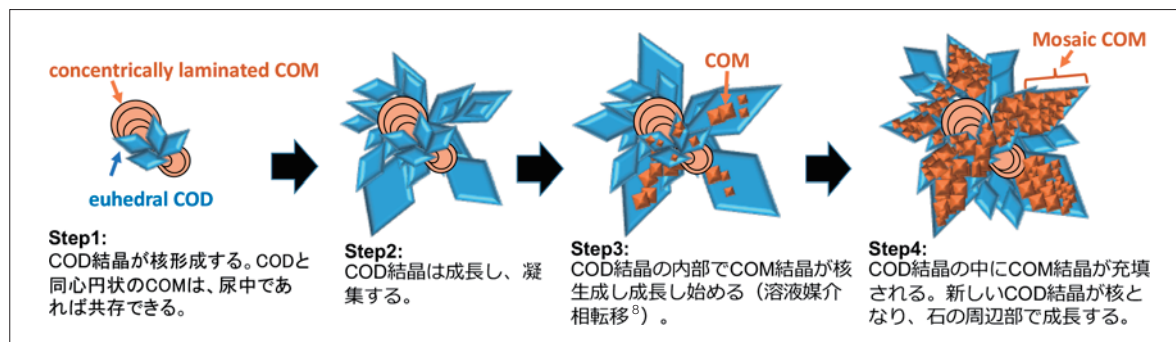


図1 本研究で提案された、尿路結石の形成過程

背景・目的

尿路結石症は猛烈な痛みを伴い、敗血症や腎不全などの合併症を併発すれば死に至る恐ろしい疾病で、生涯罹患率 10% 以上、5 年以内の再発率が 50% 以上という深刻な状況にある。結石のもっとも有効な再発予防法は「水分をしっかり摂ること」であり、これは約 2000 年前から全く変わっていない。尿路結石は 90% 以上を結晶成分、残りの 0.1 ~ 10% 程度を、100 種類以上のタンパク質等の有機成分が構成する。尿路のどこかで結晶が核形成して成長し、凝集、最後は固化するという流れが現在分かっている結石形成メカニズムの大筋だが、各過程がどのような機構で進行するのか、そしてどのタンパク質がこの凝集や固化を促すのかなどの詳細は不明なままで、これが根本的な予防法や治療法が開発できない背景にある。

私たちは、結石が有する結晶の状態（結晶相⁹、大きさ、形、組織など）と、結石の内部に含まれているタンパク質の局在状態を可視化する手法を開発した。そして、結晶が有する情報と、局在して

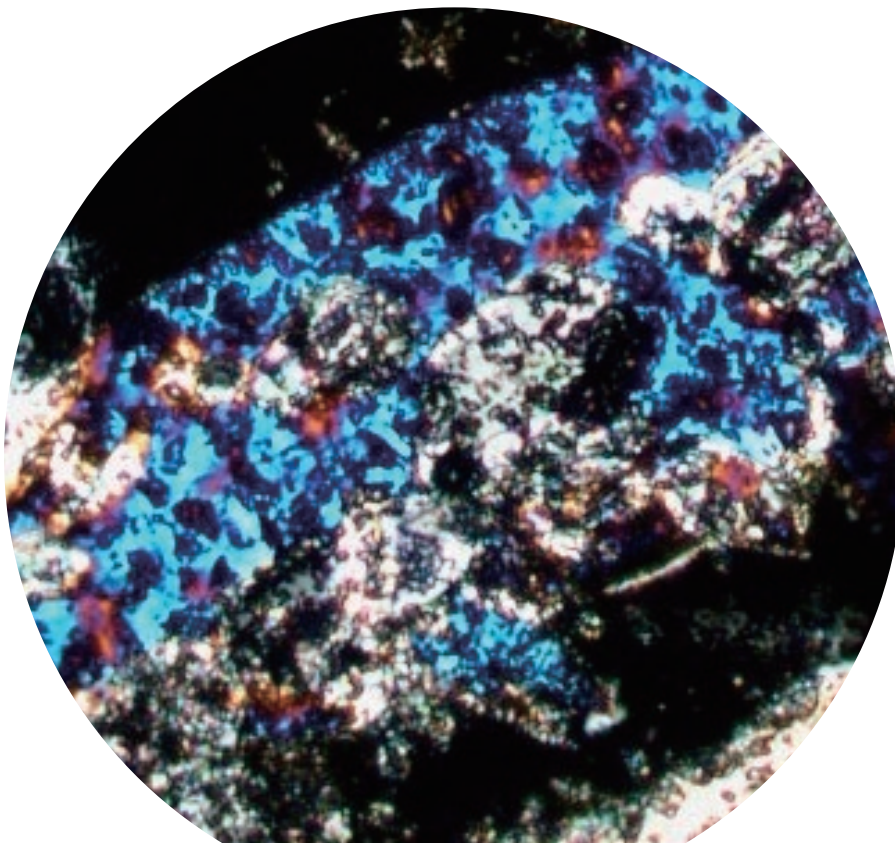
いるタンパク質の分布状態から、結石形成過程において、準安定相から安定相への相転移が結石を緻密で硬く厄介なものに変えるプロセスであることを見出した。

成果

尿路結石には、シュウ酸カルシウムの準安定相（シュウ酸カルシウム二水和物, COD）と安定相（シュウ酸カルシウム一水和物, COM）が含まれることが知られていた。COD は自形という、結晶が自然環境で成長した際に示す形に近い形状で含まれる（自形 COD）。一方、安定相の COM は、微小な COM がモザイク状に敷き詰められた組織（モザイク COM）や、緻密な層状の構造（層状 COM）が報告されている（図 2）。また臨床的な観点から、準安定相（COD）を主成分とする結石を排石する患者は再発しやすい、安定相（COM）を主成分とする結石は固くて手術による破碎が困難であるなどの報告があった。しかし、この準安定相と安定相の関係性などは詳しくは理解されていなかった。



図 2 尿路結石中で見られる準安定相 (COD) の組織と安定相 (COM) の組織



本研究では、結石の詳細観察により、結石形成の最初の段階ではまず準安定相 (COD) が核形成、成長、凝集して空隙がたくさんある脆い結石が形成するが、その後結石内部において徐々に準安定相 (COD) が安定相 (COM) へと相転移し、硬くて緻密な組織になることを見出した。図3に示したのは、95% 以上が安定相 (COM) で構成される結石である。この結石を注意深く観察すると、結石の縁の部分や内部に、とがった外形を見出せる。実は、この形は準安定相の自形 COD の外形と一致する。別の結石を X 線マイクロ CT¹⁰ という手法で観察すると、自形 COD の内部で少しずつ COM の結晶が成長している途中過程も観察された。

多くの生物は、骨や歯、殻など体にとって必要な結晶一有機物の複合組織 (バイオミネラル) を作る時、まずは作りやすい準安定相を作り、これを徐々に相転移させることでフレキシブルな形状や強くしなやかな構造を作ることが知られている。しかし、尿路結石の場合には、この準安定相から安定相への相転移が、結石をできやすくし、さらに硬くて割れにくく厄介なものにするプロセスとなっている。例えばこうした体内における相転移を止める、あるいは相転移速度を遅くすることができれば、結石症を悪化しにくくできる可能性がある。私たちは現在、結石内部における相転移の実証実験を進めるとともに、この相転移過程を制御するタンパク質の発見を目指している。

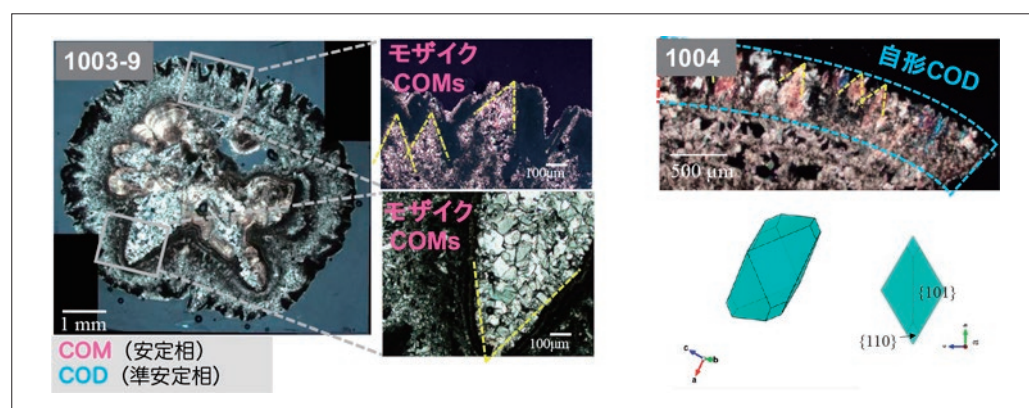
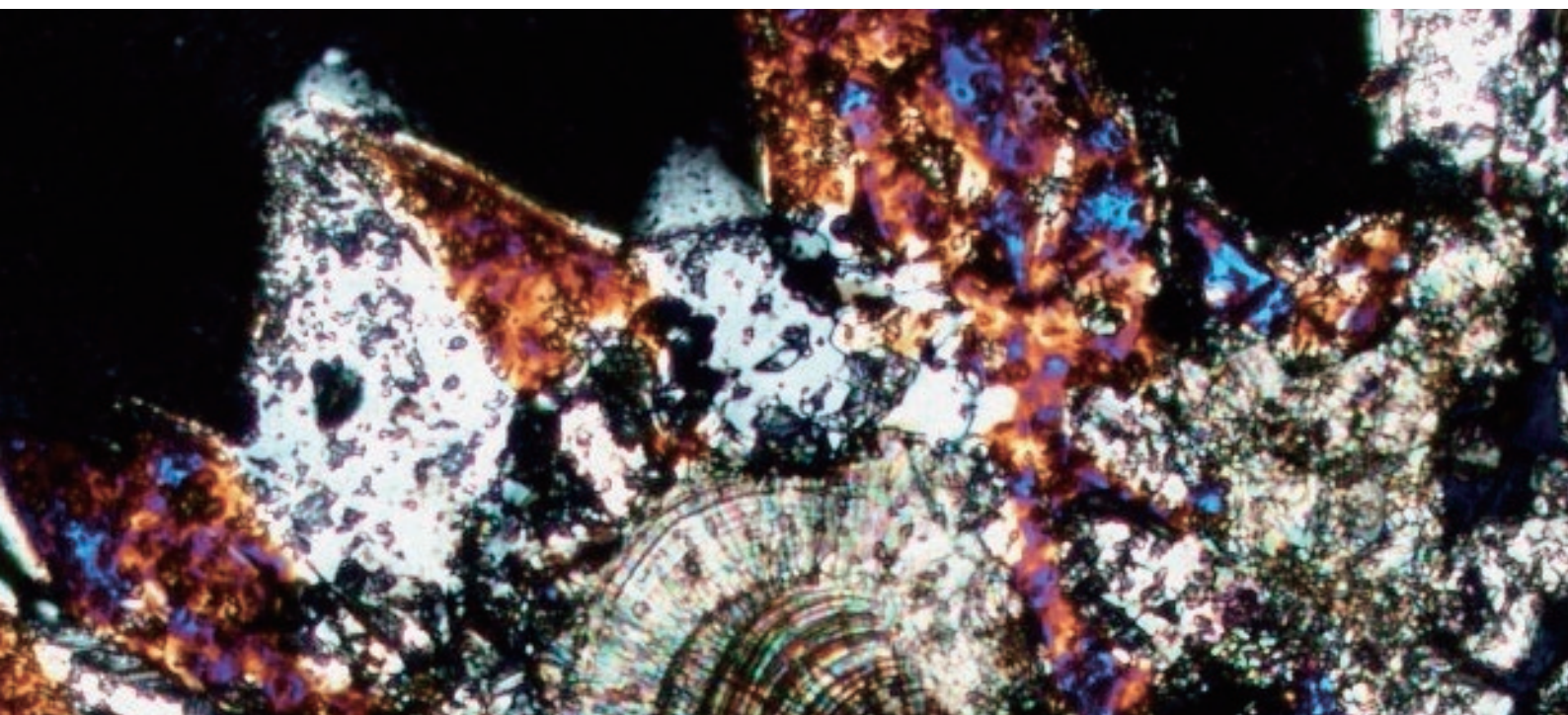


図3 COMを主成分とする結石。モザイクCOMの外形が、自形CODの外形と一致している

論文

Mihoko Maruyama*, Yutaro Tanaka, Koichi Momma, Yoshihiro Furukawa, Hiroshi Y. Yoshikawa, Rie Tajiri, Masanori Nakamura, Kazumi Taguchi, Shuzo Hamamoto, Ryosuke Ando, Katsuo Tsukamoto, Kazufumi Takano, Masayuki Imanishi, Shigeyoshi Usami, Kenjiro Kohri, Atsushi Okada, Takahiro Yasui, Masashi Yoshimura, and Yusuke Mori.

Evidence for solution-mediated phase transitions in kidney stones -Phase transition exacerbates kidney stone disease-.
Crystal Growth & Design. 2023, 23(6), doi: 10.1021/acs.cgd.3c00108



1. 尿路結石症

腎臓から尿道までの尿路に結石が生じる疾患。生涯罹患率10%以上、5年以内の再発率が50%以上であり、年々罹患率も上昇している。

2. 結石

尿の中に含まれている成分が結晶となり、タンパク質なども取り込みながら結晶同士が結合して固くなったもの。
(ここでは特に、尿路結石のことを説明しました)

3. 薄片

岩石のような固いものをスライドガラスに張り付けて、研磨剤を使って20～30μmの薄さまで磨り減らし、顕微鏡で観察できるようにしたもの。薄片は、透過光や偏光による構成鉱物の観察だけでなく、化学分析をすることも可能。

4. 安定相と準安定相

ある環境において、熱力学的に最も安定な相を安定相、これに準ずる相を準安定相と言う。

5. シュウ酸カルシウム

尿路結石に最も多く含まれる結晶成分。シュウ酸カルシウム一水和物 (Calcium Oxalate monohydrate: COM) と呼ばれる安定相、シュウ酸カルシウム二水和物 (Calcium Oxalate dihydrate: COD) と呼ばれる準安定相が結石中によく見られる。

6. 尿路結石形成に関わるタンパク質

尿路結石に取り込まれているタンパク質でも100種類以上が報告されている。それぞれのタンパク質は、尿路結石形成の結晶核形成、結晶成長、結晶凝集、固化の各過程にさまざまな影響を及ぼすが、その効果は明確ではない。結石の主成分がシュウ酸カルシウムやリン酸カルシウムであることから、カルシウム結合タンパク質が着眼されて研究されている。

7. 蛍光免疫染色

解析対象の標的タンパク質が局在する様子を観察できる手法。一般的には細胞や組織中の標的タンパク質の検出に用いられるが、本研究では尿路結石という“硬い組織”に対して適用し、タンパク質の可視化に成功した。

8. 溶液媒介相転移

溶液を媒介して、準安定相が安定相へと徐々に相転移していく現象。

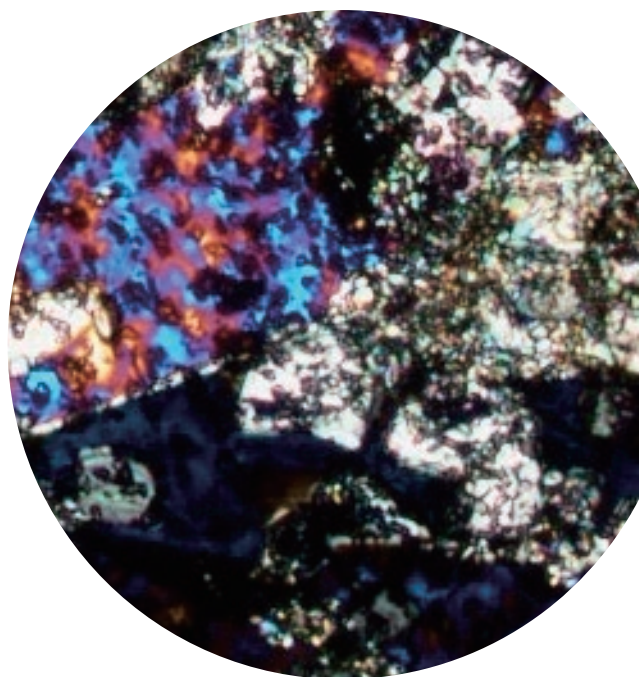
9. 結晶相

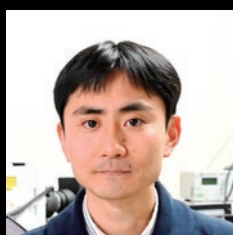
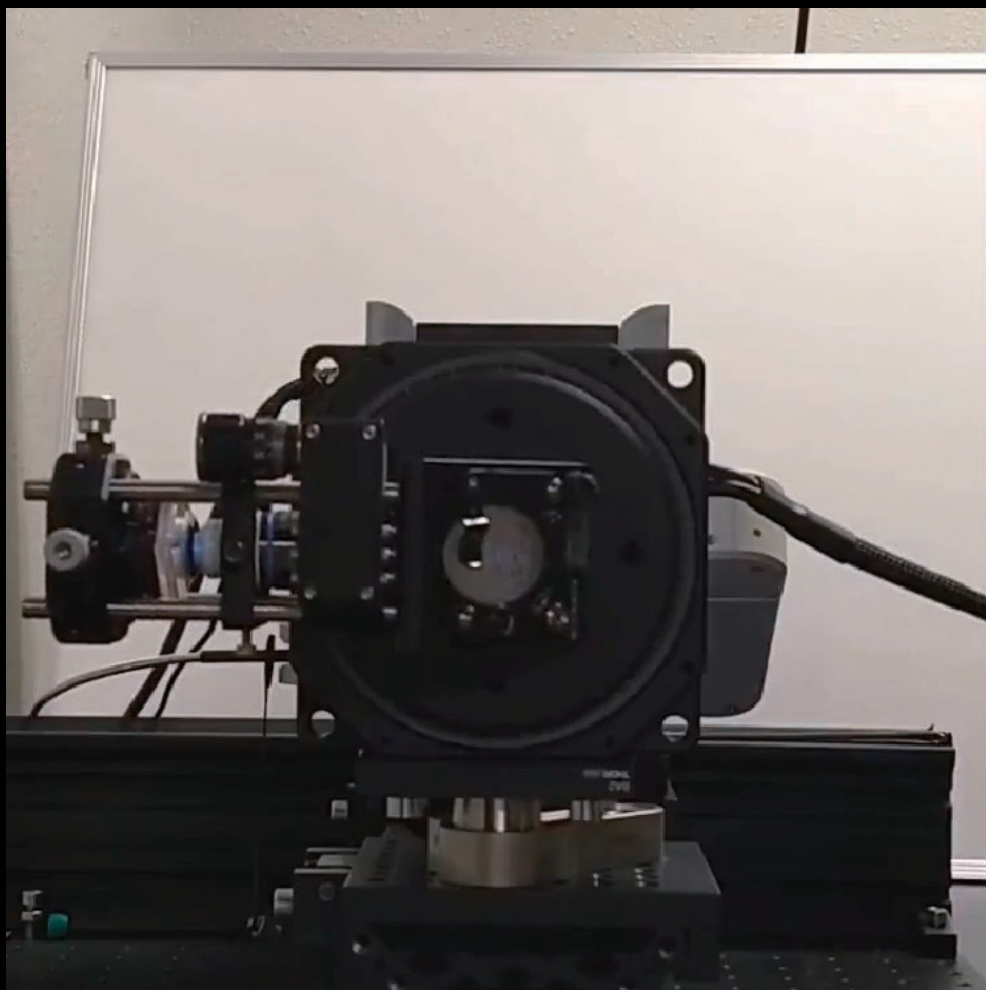
固体を構成する原子、イオン、イオングループ、分子などが化学結合により規則正しく並んだ構造を持ち、一定の化学式でその組成を表現できる固体を結晶という。同じ化学組成で異なる結晶構造を取る場合は、異なる結晶相、あるいは異なる結晶形を示すという。

10. X線マイクロCT

X線マイクロコンピューター断層撮影の略称。X線を照射し、物体の断面画像や立体像をマイクロメートルオーダーで得られる。

- 鉱物と化石をモチーフとしたコラージュ作品のよう。抑制されたモノトーン調の中で繊細に発色する箇所が美しいアクセントとなっている。しかし尿路結石とは驚き！まさにマイクロコスモス！
- 古代の化石のような繊細さを感じる。細かさや色合いのバランスが良い。このまま額に入れて飾れそう。
- アンモナイトが見え隠れする美しい壁画のようで、幾重にも重なった輝きが印象的です。
- アートとして表現された絵のように見え、印象的でした。
- 壁画のような素材感と抽象的な構成・色彩がバランスが魅力的。
- 絵画を見ている印象。固くなっていく、ということが感覚的に感じられると画像を見てから説明を見た時の納得感があった。
- 体内に生じる結石の驚くほどの美しさと強烈なインパクトを感じる。自然の力によって生まれた黒と白、ブルー、オレンジのコントラストが素晴らしい。





たにもと まさし
谷本 昌志

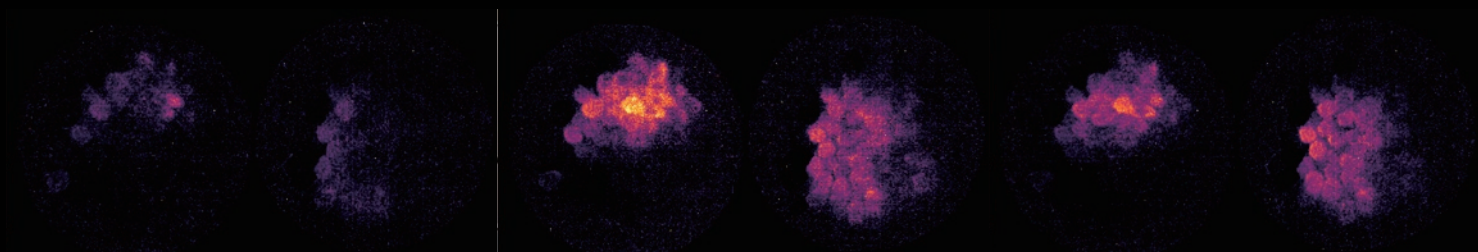
自然科学研究機構・基礎生物学研究所
神経行動学研究部門
助教

受賞コメント

この度は NIKON JOICO AWARD 特別賞に選出していただき、大変光栄に思います。

独自に構築した顕微鏡装置で与えた傾きや振動という平衡感覚刺激に対して、神経系の細胞が反応する様子をライブイメージングで可視化することができました。顕微鏡装置の動きに応じて細胞が応答する映像を評価していただいたこと、多くの方に見ていただけることを嬉しく思います。

本研究に関わってくださった方々に感謝申し上げます。これからも発見と感動を共有していけるよう研究を進めていきたいと思ひます。



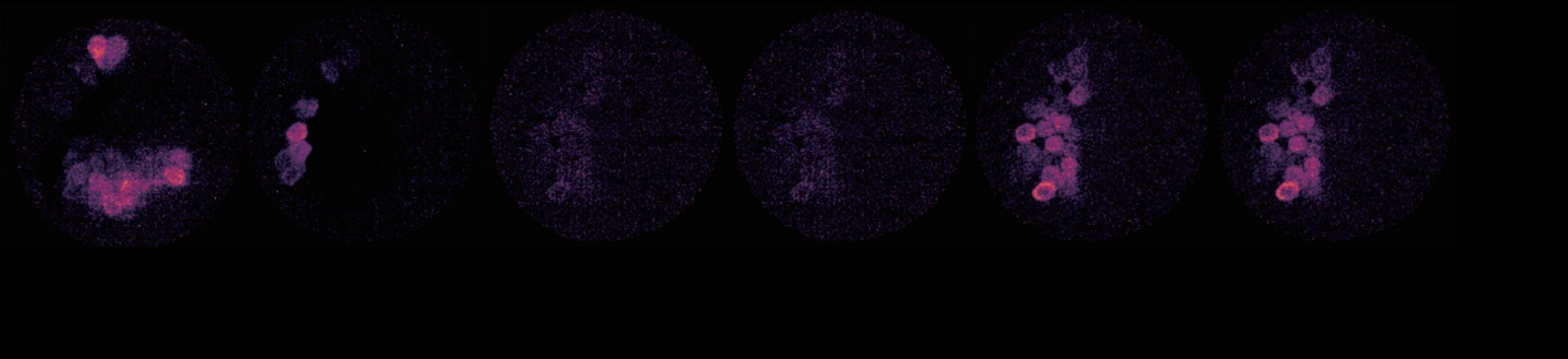
特別賞

対物レンズ傾斜顕微鏡が 可視化した 耳石器官の 平衡感覚受容メカニズム

Titilable objective microscope visualizes mechanisms of
equilibrium transduction in otolith organs

平衡感覚受容時の細胞応答の可視化に成功し、
傾斜や動きの向きや動き方が異なる場所の細胞によって
受容されることがわかった。

由来種 : セブラフィッシュ
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 耳石器官¹ (卵形囊²)
染色・ラベル方法等 : 緑色蛍光カルシウムセンサー GCaMP / 赤色蛍光タンパク質 tdTomato
遺伝子組換え系統
赤色蛍光強度に対する緑色蛍光強度の比の変化率で細胞応答を表示。
再生速度: 傾斜応答は 4 倍速、振動応答は 2 倍速。
観察手法 : 蛍光、共焦点
対物レンズ倍率 : 40 倍
作品画像取得年 : 2020



特別賞

対物レンズ傾斜顕微鏡が 可視化した 耳石器官の 平衡感覚受容メカニズム

特別賞

脊椎動物の内耳³には前庭器官があり、頭部の傾きや動きの平衡感覚情報を脳へ伝達します。重力や頭部運動によってもたらされる力によって感覚受容細胞である有毛細胞⁴の感覚毛の機械受容チャンネルが開き、陽イオンが有毛細胞内へ流入することで頭部の傾きや動きが生体電気信号へと変換され、前庭神経（前庭神経節ニューロン⁵）を介して脳へ情報伝達されます。感覚毛は短いものから長いものまで階段状に整列しており、それぞれの毛先は Tip link と呼ばれる紐状のタンパク質で隣の感覚毛とつながっています。毛が短い側から長い側へ倒れたときに張力が大きくなって機械受容チャンネルが開くため、感覚毛の並び方（極性）によって有毛細胞の方向選好性（どちらの方向の動きに大きく応答するのかを表す性質）が決まります（図 1）。

耳石器官では、感覚毛の極性が近隣の有毛細胞同士で似た方向、かつ少しずつ異なっており、様々な方向の平衡感覚刺激を受容すると考えられています。しかし、内耳の中にある有毛細胞の活動を頭部運動中に調べることは極めて難しく、個々の有毛細胞が頭部運動中に生体内でどのように活動するのか調べられていませんでした。

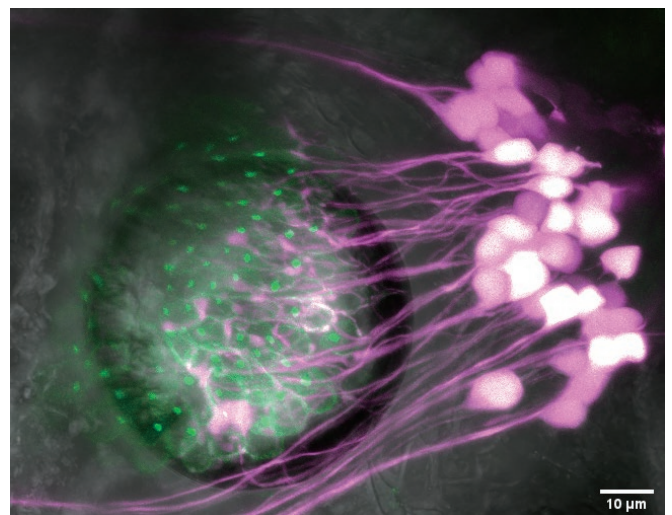
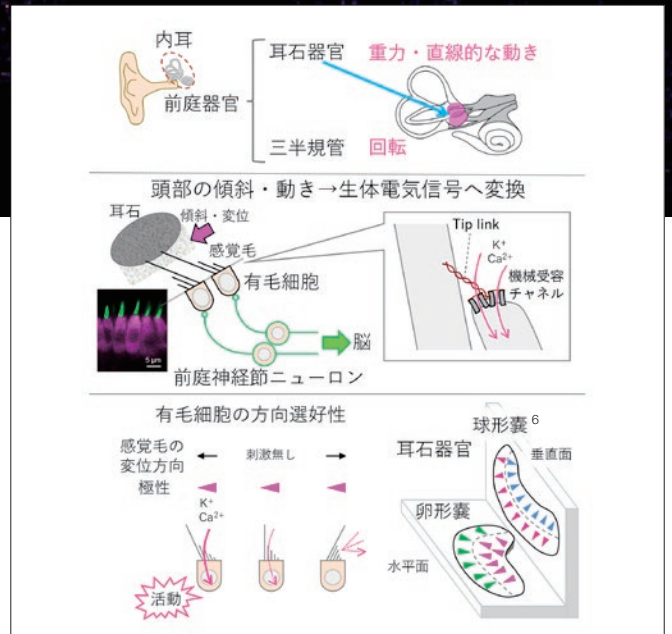


図 1 耳石器官
下部写真は卵形嚢有毛細胞（緑色）から情報を受け取る前庭神経節ニューロン（マゼンタ）。丸く黒い影は耳石の輪郭。

私たちは、頭部の傾斜や振動中に神経活動を計測することを可能にする「対物レンズ傾斜顕微鏡」(図2)を作製して、生体内イメージングによる神経活動の可視化を試みました。組織の透明度が高く体長4 mmほどの小さなゼブラフィッシュ仔魚の内耳をイメージングすることで、頭部傾斜・振動中の神経活動を可視化することを目指しました。

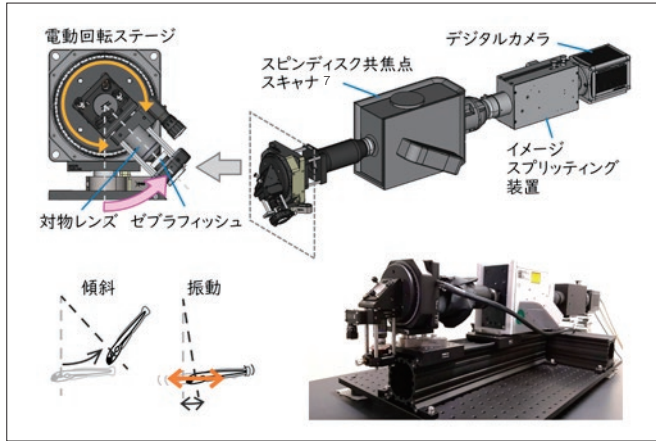


図2 対物レンズ傾斜顕微鏡

生物試料を傾斜・振動させながらイメージングを行うことができる。ゆっくりと大きな角度で回転させると生物試料に静的な傾斜刺激が与えられ、すばやく小さな角度で往復させると振動刺激が与えられる。

対物レンズ傾斜顕微鏡は電動回転ステージで生物試料と対物レンズを一緒に動かしながらイメージングすることができます(作品動画)。ステージの回転中にカメラの位置は動かないため、撮影した画像はステージの回転に伴って回転することになります。この画像の回転は実験後にコンピュータ上で逆回転させることで取り除きました。

まず、蛍光ビーズを撮影すると、ステージ回転中に止むを得ず生じてしまう光学系の歪み等によって大きなアーティファクト(生体応答に起因しない人工的な蛍光強度変化)が発生し、このままでは神経活動の計測が難しいことが分かりました。そこで、蛍光強度比イメージングという手法によってアーティファクトを小さく抑えました(図3)。

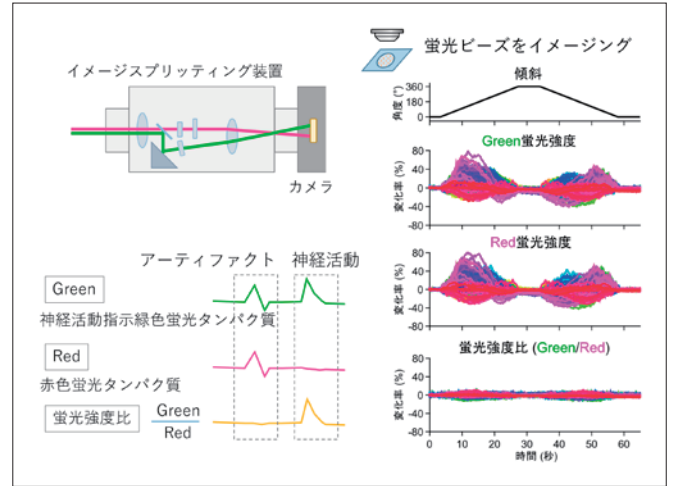


図3 蛍光強度比イメージング

分光装置(イメージスプリッティング装置)を用いて異なる色(例:緑色と赤色)の画像を同時に取得し、その蛍光強度比を計算することでアーティファクトを低減させることができます。

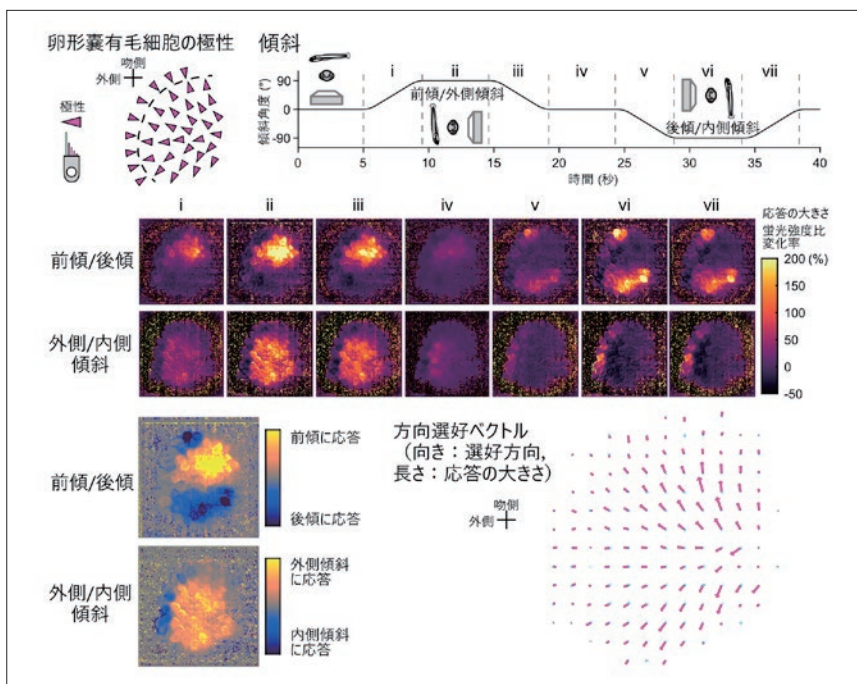
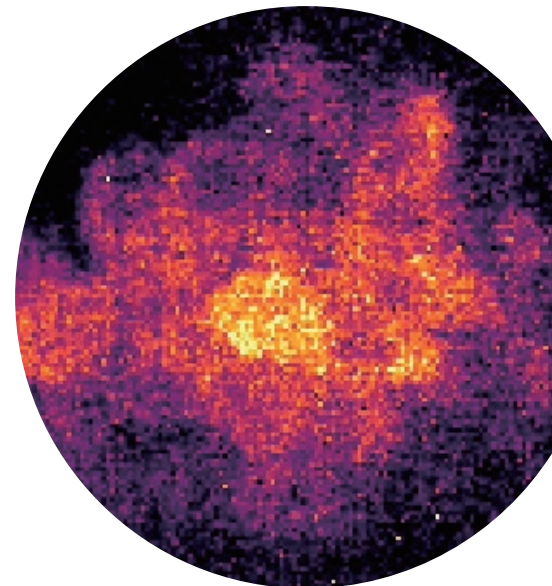


図4 静的傾斜中の卵形嚢有毛細胞の活動イメージング

ゆっくりと傾斜させると、傾斜方向にしたがって異なる場所の有毛細胞で活動が見られ、方向選好性は感覚毛の極性とよく合致していた。さらに、応答の大きさは耳石器官内の細胞の場所に依って異なっていた。



この対物レンズ傾斜顕微鏡で魚を前後方向や左右方向へ傾斜させながら耳石器官（卵形囊）の全ての有毛細胞の活動をカルシウムイメージングしました。ゆっくりと傾斜させると、傾斜方向に応じて異なる場所の有毛細胞で蛍光強度比の上昇が観察され、方向選択的な活動が可視化されました（作品動画、図4）。個々の有毛細胞の方向選択性をベクトルで表すと、その方向は感覚毛極性に合致していました。さらに、応答の大きさが耳石器官内の場所に応じて異なっていることが明らかになりました。

一方、前後方向や左右方向への振動中に有毛細胞の活動をイメージングすると、耳石器官内の特定の場所の有毛細胞が活動することがわかりました（図5）。

さらに、前庭神経節ニューロンの形態観察によって有毛細胞から脳への情報伝達経路も可視化することに成功しました（図6）。

以上の結果から、頭部の傾き・動きの「方向」や、速い振動・遅い傾斜などの「動き方」が、異なる場所の細胞によって受容し分けられていることが明らかになりました。対物レンズ傾斜顕微鏡は、脳ニューロンの活動イメージングや平衡感覚刺激を与えた際の姿勢

制御行動のイメージング解析も可能であり、これまでに魚の微細な姿勢制御行動の生物力学および神経回路も明らかにすることができました。

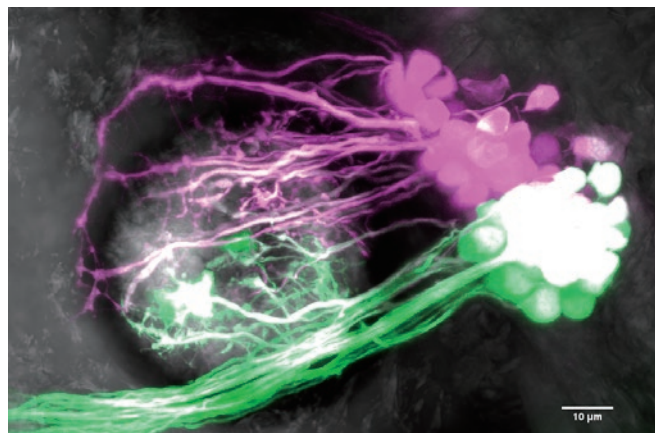


図6 色変換する蛍光タンパク質を利用した神経突起の可視化

紫外光によって緑色から赤色へ色変換する蛍光タンパク質 Kaede[®] を発現する前庭神経節ニューロン群のうち、吻側（写真上側）の一部に紫外光を照射して緑色から赤色へ色変換を行った。吻側のニューロンは吻側の卵形囊有毛細胞へ神経突起を伸ばしている様子がみられる。丸く黒い影は耳石の輪郭。

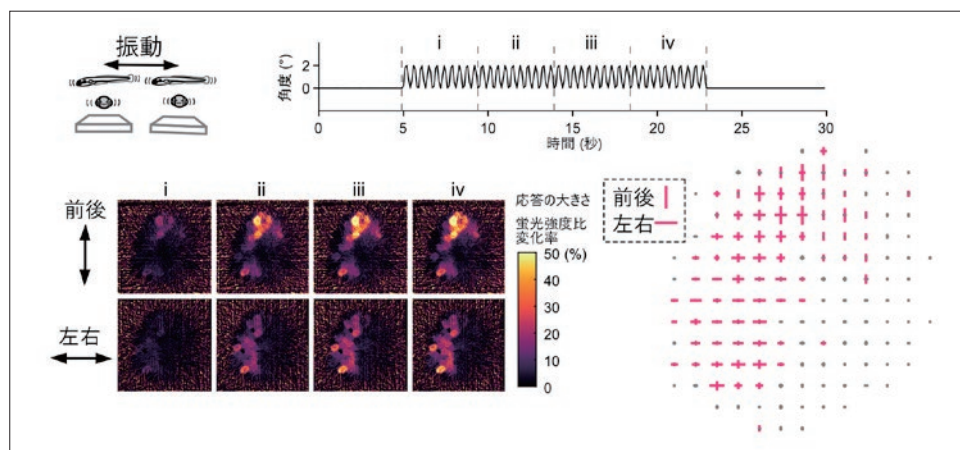


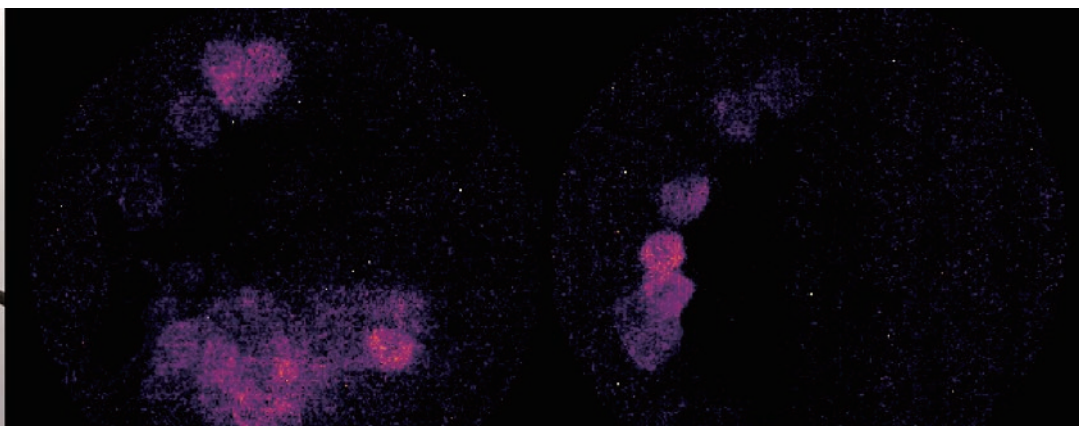
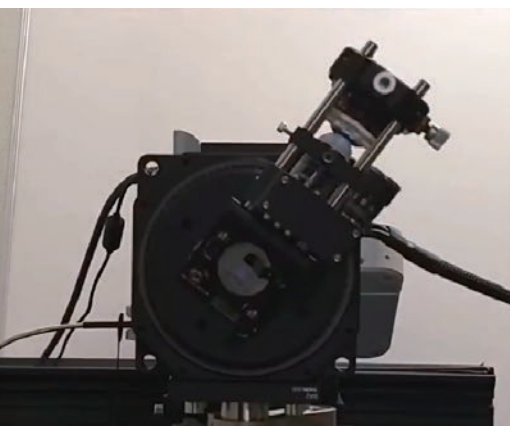
図5 振動中の卵形囊有毛細胞の活動イメージング
すばやく振動させると、一部の有毛細胞で活動が見られた。

論文

Tanimoto M*, Watakabe I, Higashijima S*.

Tilttable objective microscope visualizes selectivity for head motion direction and dynamics in zebrafish vestibular system.

Nature Communications. 2022, 13(7622), doi: 10.1038/s41467-022-35190-9



1. 耳石器官

内耳にある平衡感覚（前庭）器官のひとつ。有毛細胞群を含む感覚上皮組織の上に繊維状の膜や平衡砂（耳石）が載っている。耳石の主成分は炭酸カルシウムで周囲の体液より密度が大きいため、頭の動きによって有毛細胞との相対位置がずれて、有毛細胞の感覚毛が倒れて機械受容チャネルが開き、重力に対する頭の傾きや直線的な加速度が感知される。

2. 卵形嚢

耳石器官のひとつ。卵形嚢の感覚上皮組織はおおよそ水平面に配置されている。そのため、卵形嚢は頭の水平面の加速度や傾きを受容する。この卵形嚢はゼブラフィッシュ仔魚において平衡感覚（姿勢の保持）に必須であることがわかっている。

3. 内耳

脊椎動物の耳の最も内側の部分であり、聴覚器官と前庭器官がある。

4. 有毛細胞

内耳の聴覚器官や前庭器官、魚類や水棲両生類の側線器官に存在する感覚受容細胞。頂端部には階段状に長さが異なる感覚毛があり、隣同士の毛は紐状のタンパク質で結ばれている。機械刺激によって毛が倒れると機械受容チャネルが開き、刺激が受容される。

5. 前庭神経節ニューロン

前庭器官の有毛細胞から信号を受け取り脳へ伝達する神経細胞。

6. 球形嚢

耳石器官のひとつ。卵形嚢と同じく、傾きや振動を受容する。ただし、感覚上皮組織の配置が卵形嚢と異なり、おおよそ垂直面に配置されており、また、有毛細胞の方向選好性のパターンも卵形嚢と異なっている。そのため、球形嚢は頭の垂直面の加速度や傾きを受容する。

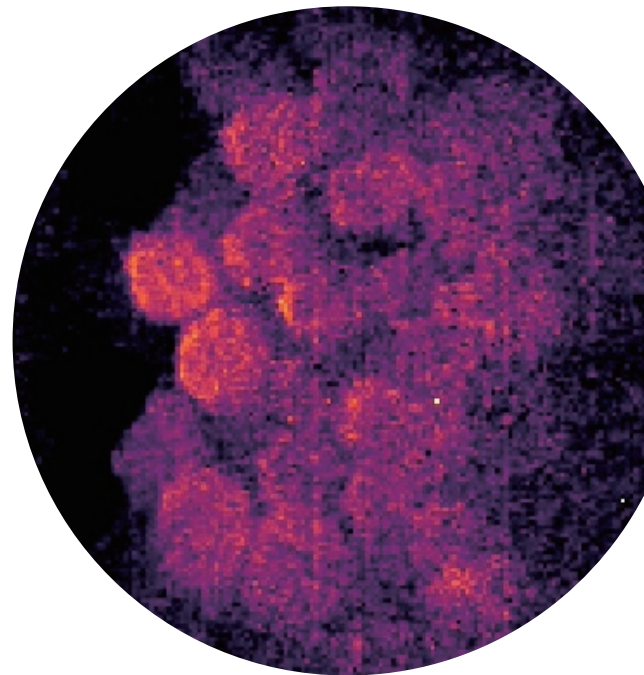
7. スピンディスク共焦点スキャナ

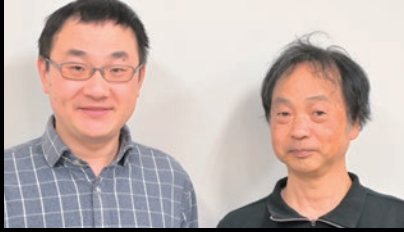
細胞組織の蛍光イメージングに用いられる装置。ディスク上に配置された多数のピンホール孔を通る励起光によって試料内の蛍光物質を励起する。ディスクが回転しながら試料を走査することで、焦点面から発する蛍光像をカメラへ投影して蛍光断層画像を高速で取得することができる。

8. 蛍光タンパク質 Kaede

ヒュサンゴ (*Trachyphyllia geoffroyi*) から発見された蛍光タンパク質。紫（外）光の照射によって緑色から赤色に蛍光色に変化する。紫（外）光を照射する場所や時間を任意に設定することで、細胞集団の一部だけをラベルして詳しく調べることができる。

- インタラクティブな見せ方が面白い。刺激に反応する生命体のようでもあり、宇宙の星雲のようでもある。
- 緩やかに変化する光の点滅が神秘的で美しい。
- 装置の動きに合わせたインタラクティブな呼応パターンの変化が興味深く、つい見てしまう。
- レベルの高い研究成果である。
- 頭部の傾きの違いを、有毛細胞が感知する様子を可視化した仕事でとても興味深い。教科書で書かれていることであるが、ライブイメージングで示せた点はインパクトがある。
- 平衡感覚受容の脳内メカニズムの一端を明らかにした重要な研究。
- とてもユニークな測定系を構築している。





グループ名：Qian and Kakimoto

び ん び ん ち え ん
Pingping Qian (銭 平平)

Invited faculty, Researcher
Graduate School of Science, Osaka University
Graduate School of Science, Kobe University

Comments from the award recipient:

I am deeply honored to receive this special prize of the NIKON JOICO AWARD with Prof. Tatsuo Kakimoto.

Numerous groundbreaking scientific discoveries have stemmed from the genuine and reliable observations. In the past decades of plant research, the vasculature has remained a challenging and underexplored aspect of plants due to its inaccessibility and inherent complexity. Through meticulous microscopic observations, we have successfully bridged a significant gap in our understanding of phloem development in root primary growth.

This accomplishment marks a promising start for delving into the molecular mechanisms underlying the entire process of plant vascular development and patterning. I aspire for our research to serve as a valuable theoretical guide for future advancements in crop breeding.

か き も と た つ お
柿本 辰男

大阪大学大学院理学研究科
教授

受賞コメント

植物の維管束には木部(道管)篩部^{しぶ}¹が決まった配置で作られ、それぞれ、水と光合成産物をみごとに方法で運びます。篩部は篩管と伴細胞から構成されています。私たちは篩部を分化させる仕組みと、篩部の周辺を篩部にしない仕組みを明らかにすることができました。本成果は多くの人が取り組んだ10年以上にわたる研究によって明らかにできたものですが、Qian博士が残された多くの謎を解き明かしました。

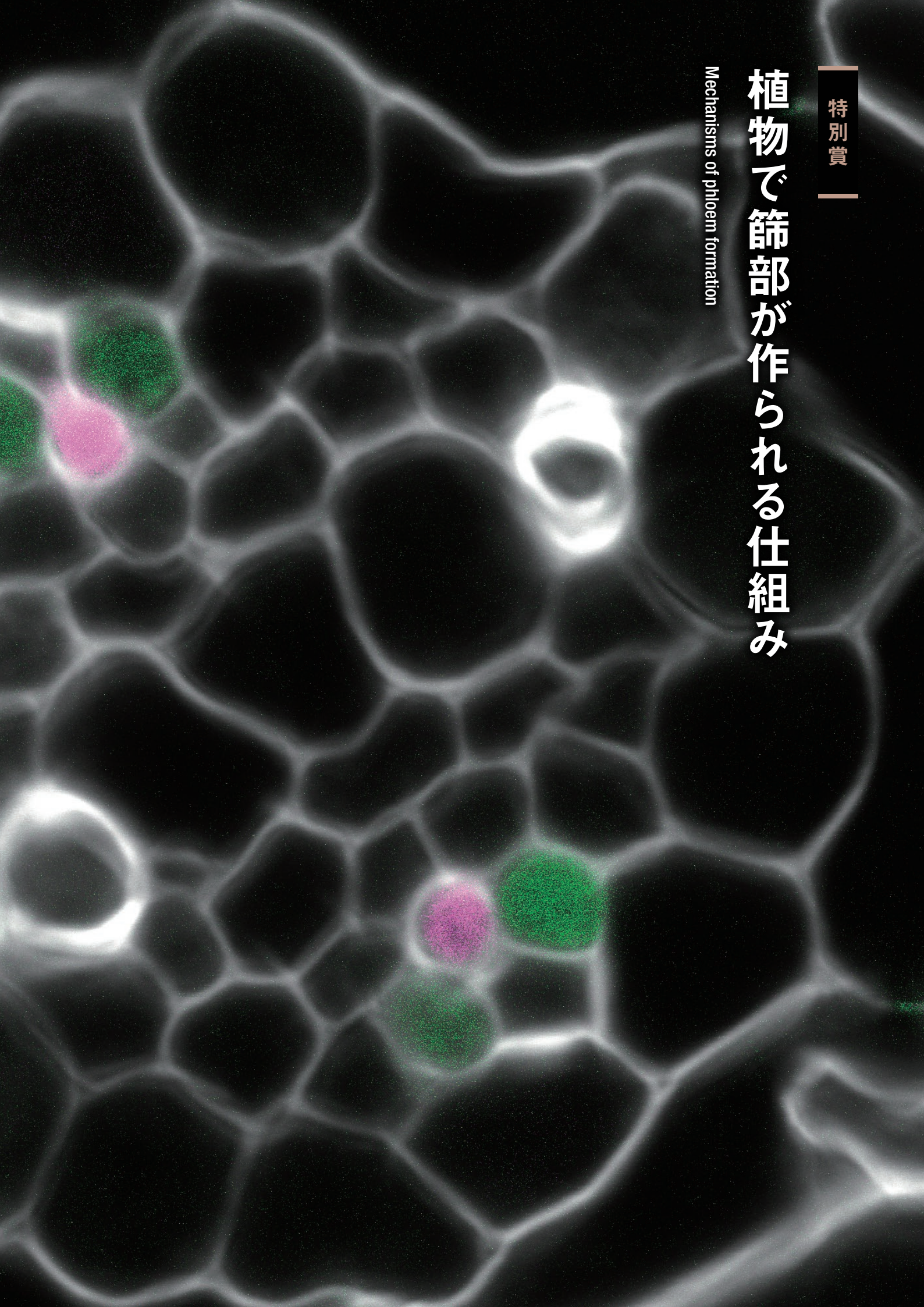
突然変異体と遺伝子操作植物の
顕微鏡観察により、
篩部形成の仕組みが明らかになった。

由来種 : SUC2 promoter::GFP-GUS と ENODL9 promoter::ENODL9-mScarletI を発現するシロイヌナズナ
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 根
染色・ラベル方法等 : シロイヌナズナ
緑 : SUC2 promoter::GFP-GUS、伴細胞
マゼンタ : ENODL9 promoter::ENODL9-mScarletI、篩管
グレー : SCR1 Renaissance Stain 2200、細胞壁
観察手法 : 共焦点、倒立
対物レンズ倍率 : 60倍
作品画像取得年 : 2022

特別賞

植物で篩部が作られる仕組み

Mechanisms of phloem formation



植物で篩部が作られる仕組み

特別賞

はじめに

私達が目にする陸上植物の大部分（コケ類、藻類以外の植物）は維管束植物です。維管束に含まれる組織の主体は、水を運ぶ管である木部（道管）と光合成産物を運ぶ篩部です（図1, 図2a）。進化の上で維管束が生まれたことで植物が地上に繁栄できたわけです。ここでは、篩部の発生制御の包括的理解が進みました。

篩部はとても不思議な細胞からできています。篩部の中でも栄養分を通す部分は篩管です。管と言っても、細胞の中身が細胞上下の小さな穴を介して一列につながったものであり、構成細胞は核を無くしますが細胞内小器官はあって生きています。この中を30%くらいにまでなるショ糖などを含む液が流れていきます。篩管の細胞の隣の伴細胞が、小さな原形質連絡と呼ばれる連絡孔を介し篩管構成細胞の生存を支えるとともに篩管液の流れの原動力であるショ糖勾配を作ります。このように不思議な魅力を持つ篩部ですが、篩部形成の仕組みについては良くわかっていませんでした。

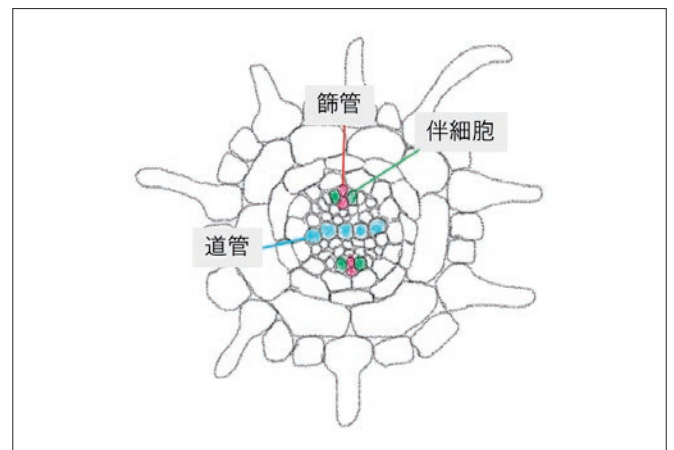


図1 根の断面。維管束は、中心部分に存在し、木部（道管）と篩部、その間を埋める前形成層が決まった位置に形成されます。

成果の概要

まず、篩部の形成開始を支配する遺伝子を見出そうということから研究を始めました。最初に、公開されている細胞種別のマイクロアレイ²のデータを解析し、篩部で特異的に発現している転写因子³を候補として選びました。これらの候補遺伝子を植物全体で発現させたときに本来は篩部ではないところにも篩部の細胞を誘導できる遺伝子を探すという戦略をとりました。篩部の細胞を簡単に見分けられるよう伴細胞で GFP が発現システムを用い、候補遺伝子を全身的にかつ誘導的に強制発現させた時に、本来は篩部ができないところで GFP を発現させることができる遺伝子をスクリーニングしました。その結果、篩部を誘導することができる複数の Dof⁴ タイプ転写因子 (phloem-Dofs) を見出しました。phloem-Dof 遺伝子はどれも篩部前駆細胞⁵で優先的に発現していました (図 2b)。

Phloem-Dof を過剰発現すると、本来は篩部にならない細胞が篩部分化の過程で発現する遺伝子が順を追って発現し (図 2c)、最後に篩管形成の最終段階である核の消失も起きました。つまり、

phloem-Dof を発現させるだけで篩管形成の最終段階まで分化が進むのです。また、phloem-DOF の過剰発現は伴細胞も生み出しました (図 2a, c の GFP は伴細胞マーカーである *SUC2* プロモーター::GFP)。

phloem-Dof は篩部形成に必要な多くの遺伝子の発現だけでなく、篩部形成を抑制する作用がある CLE25, 26, 45 分泌ペプチドの発現を活性化することがわかりました。これらの CLE ペプチド⁶ 遺伝子を破壊すると篩部の過形成が起きます (図 2e)。CLE は BAM-CIK 受容体複合体⁷ に受容されますので、(図 2h)、受容体を破壊しても篩部の過形成が起きます。ここでは示しませんが、受容体からのシグナルは、phloem-Dof タンパク質を不安定化することで篩部形成を阻害することも明らかにしました。phloem-Dof は自ら、及び他の phloem-Dof 遺伝子を活性化して正のフィードバック⁸ を形成し、一方、CLE ペプチドが周辺細胞に働きかけて側方阻害因子として働くという 2 つの作用で適切なパターンで篩部が作られるのです。

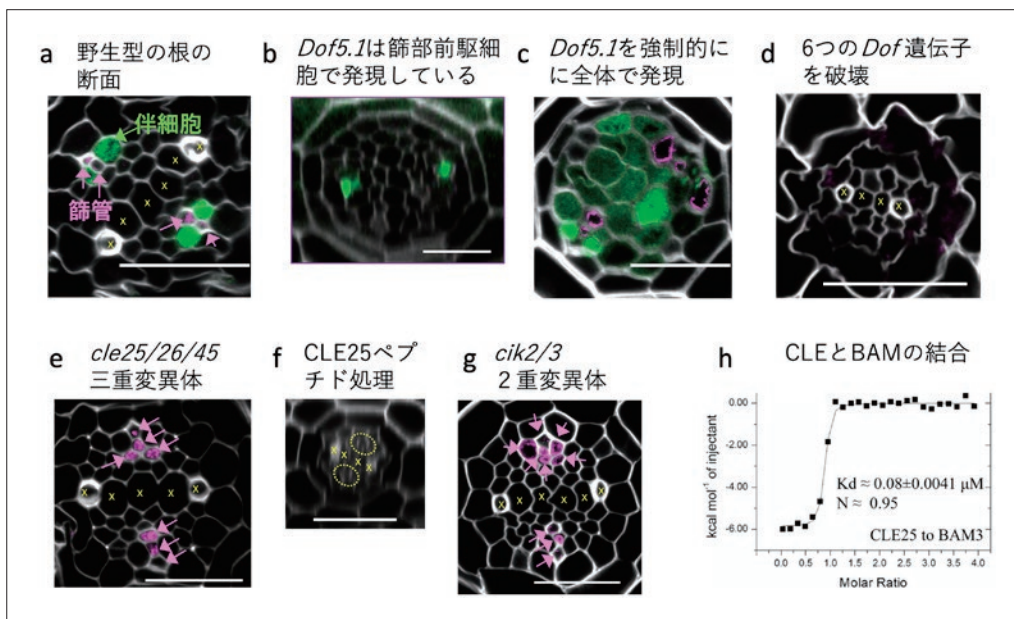
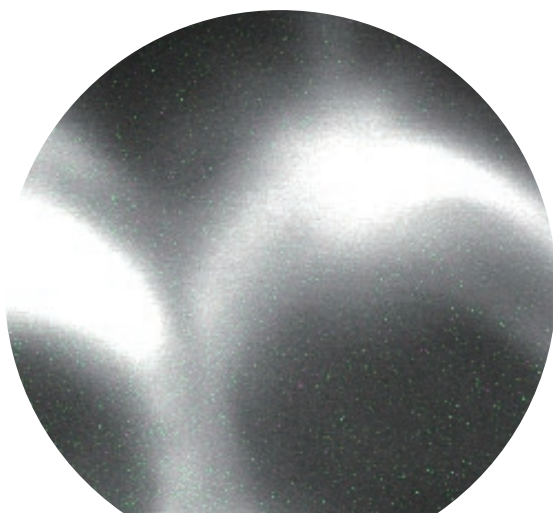


図2 篩部前駆細胞で発現する Dof 転写因子は篩部形成に必要なかつ十分であり、さらに側方阻害因子 CLE25, 26, 45⁹ を誘導し、BAM-CIK 受容体を介して篩部予定細胞以外が篩部になることを阻害する。a と c では、篩管特異的遺伝子発現をマゼンタで、伴細胞特異的遺伝子発現を緑で示している。a. 野生型シロイヌナズナの根の断面図。道管は黄色の x で示している (以降の図も同様)。b. *Dof5.1* プロモーター::GFP の発現。d. phloem-Dof を破壊すると篩部はほとんど無くなる。e-h. phloem-Dof に制御されるペプチド CLE25, 26, 45 は周辺細胞に働きかけ、BAM-CIK 受容体複合体を活性化して篩部形成を抑制する。マゼンタの矢印で篩管を示す。



まとめ

phloem-Dof 転写因子が、篩部細胞の発生制御の転写ヒエラルキーの最上位に位置し、これが篩部形成に必要十分であることを示しました。さらに、phloem-Dof は、篩部形成を抑える分泌性シグナル分子 CLE をコードする遺伝子をも直接活性化することで周りの細胞が篩部になるのを抑制して維管束の細胞パターンを作り上げることを見出し、その抑制の分子機構も明らかにしました。

今後の展開

未報告ですが、側方阻害因子である CLE25, 26, 45 だけでなく、篩部領域以外からも篩部形成を抑制するシグナルがあることがわかってきました。今後はより維管束全体の形成の統合的な理解に繋がりたいと思っています。篩管と伴細胞の違いがどのように作られるのかも今後に残された問題です。

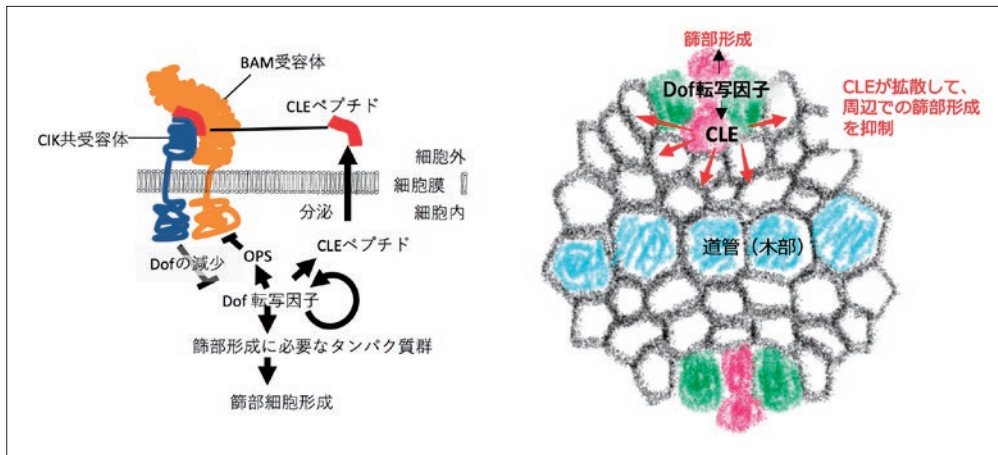


図3 篩部パターン制御のモデル。篩部前駆体と篩部で発現する Dof 転写因子は、一群のタンパク質の生成を誘導して篩部の細胞形成を指示すると共に、分泌性シグナル分子 CLE の合成を誘導して周辺細胞が篩部の細胞になることを阻害することで、適切に篩部を形成することがわかった。左は情報伝達の分子機構、右は維管束内での情報伝達を示す。

論文

Pingping Qian, Wen Song, Miki Zaizen-Iida, Sawa Kume, Guodong Wang, Ye Zhang, Kaori Kinoshita-Tsujimura, Jijie Chai, Tatsuo Kakimoto. A Dof-CLE circuit controls phloem organization. *Nature Plants*. 2022, 8(1), doi: 817-827

1. 篩部

維管束植物の栄養分を運ぶ通路である篩管と、栄養分の積み込みと積み下ろしに関わる伴細胞からなる組織。篩管は篩要素と呼ばれる細胞が小さな穴で縦に連絡していて、篩管液が移動する。篩要素は分化の過程で核を失うが、側方に存在する伴細胞からタンパク質等を送り込まれることにより、生命活動を維持している。

2. マイクロアレー

ほぼ全遺伝子について mRNA の量を定量する方法のひとつ。最近 RNA シークエンスに取って換わられている。

3. 転写因子

DNA 配列を認識してゲノム DNA に結合し、標的遺伝子の発現を制御するタンパク質。多くの場合、一つの転写因子が複数の遺伝子を制御する。転写因子により、標的遺伝子の発現を促進するもの、抑制するもの、状況により促進も抑制もするものがある。

4. Dof

植物に特有の一群の転写調節因子。シロイヌナズナには 36 個存在し、様々な生理機能に関与する。

5. 篩部前駆細胞

篩部への運命が決まった未分化細胞。

6. CLE ペプチド

植物における分泌性情報伝達ペプチドで、ペプチドごとに様々な生理機能が知られている。遺伝子にコードされたペプチドから 12-14 アミノ酸残基の成熟型ペプチドとして切り出される。最初に見つかった CLV3 はプロリンの一つが糖鎖修飾されることがわかっている。

- 光合成産物を運ぶ篩管（マゼンタ）と隣の伴細胞（緑）の蛍光画像で、篩部形成に重要な遺伝子を解明した興味深い論文である。
- 学術的に価値ある研究成果である。芸術的にも美しい色のコントラストと、ミステリアスな雰囲気を含んだ造形が美しい。
- 画像から、緑の羽を持つ蝶が 2 羽いるようにも見える不思議な世界観が感じられる。植物の内部構造形成メカニズムの一部を解明した素晴らしい研究。
- ピンク 1 つと緑 2 つの細胞が一つの塊として点在している姿が愛らしい。

7. BAM-CIK 受容体複合体

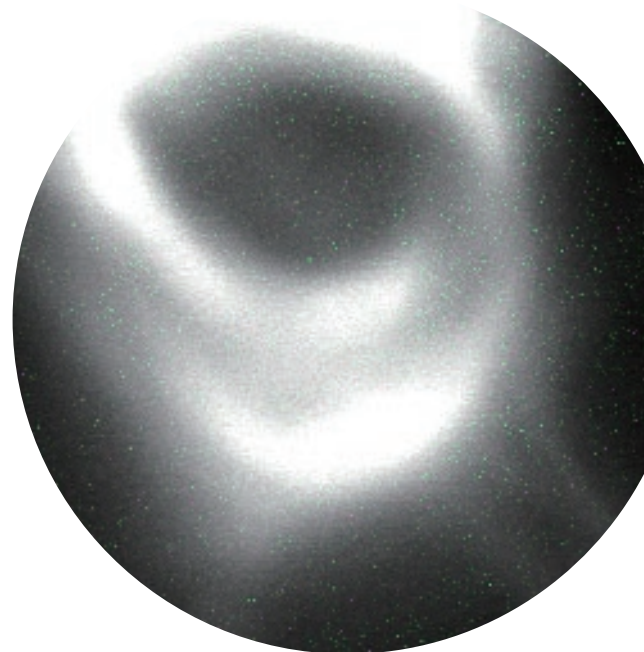
細胞外にロイシンリッチ反復配列からなるシグナル分子受容ドメインを持ち、細胞内にリン酸化酵素ドメインを持つ受容体タンパク質。私たちの発表では、CLE ペプチドが BAM3 と BAM1 の細胞外ドメインに結合する時の親和性も報告している。CIK は受容体よりも小さな細胞外ロイシンリッチ反復配列ドメインと、細胞内セリン・スレオニンリン酸化酵素ドメインから成り、BAM 受容体と共に複合体を作っている。CLE を受容すると、CIK と BAM はお互いにリン酸化し合う。

8. 正のフィードバック

正のフィードバック（ポジティブフィードバック）システムとは、出力の一部を自身への入力にフィードバックして加算するシステムである。正のフィードバックは多細胞生物の細胞運命決定においてよく用いられる仕組みであり、細胞がある運命へと分化決定の過程が進むとその過程を強化するような情報処理の仕組みが発動する。

9. 側方阻害因子 CLE25, 26, 45

側方阻害は多細胞生物のパターン形成において良く用いられる仕組みであり、ある細胞で運命が定まれば、その周辺細胞に向けて同じタイプにならない様にシグナルを送る仕組み。CLE25, 26, 45 はその様なシグナル分子であることを見いだした。



2022 受賞者

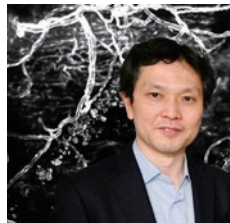


稲葉 央

鳥取大学 学術研究院工学系部門
准教授

最優秀 JOICO 賞

微小管からなる超構造体
- 無生物から作る動的アスター構造 -



弓削 進弥

日本医科大学 先端医学研究所
病態解析学部門 / 分子細胞構造学分野
助教

優秀賞

ゼブラフィッシュ成魚の皮膚創傷部位の
血管新生のライブイメージング

2021 受賞者



太田 桂輔

東京大学大学院医学系研究科
脳神経医学専攻 神経生化学分野 助教 /
理化学研究所 脳神経科学研究センター
客員研究員

最優秀 JOICO 賞

広視野 2 光子顕微鏡が明らかにした
大脳新皮質神経細胞の
ネットワークダイナミクス



浄住 大慈

大阪大学微生物病研究所 遺伝子機能解析分野
助教

優秀賞

マウス精巣上体における
分泌プロテアーゼ OVCH2 の発現

2020 受賞者

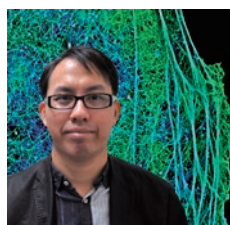


佐田 亜衣子

熊本大学国際先端医学研究機構
皮膚再生・老化学講座
特任准教授

最優秀 JOICO 賞

皮膚再生を司る
上皮幹細胞コンパートメント
~ 見ることで見えてくる幹細胞の不思議 ~



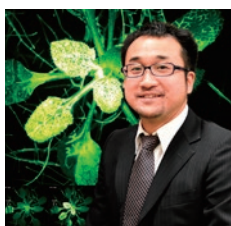
タムケオ ディーン

京都大学 医学研究科 創薬医学講座
特任准教授

優秀賞

セルトリ細胞皮質下アクチン繊維
ナノアーキテクチャーの
超解像イメージング

2019 受賞者



豊田 正嗣

埼玉大学大学院 理工学研究科
准教授

最優秀 JOICO 賞

植物の長距離・
高速カルシウムシグナル

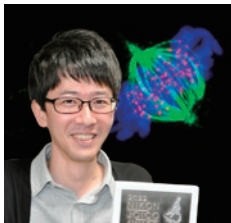


水多 陽子

名古屋大学
高等研究院・トランスフォーマティブ生命分子研究所
特任助教

優秀賞

花のなかの秘密



竹之下 憂祐

大阪大学
大学院生命機能研究科・染色体生物学研究室
特任研究員

特別賞

動原体がつなぐ
染色体と紡錘体微小管

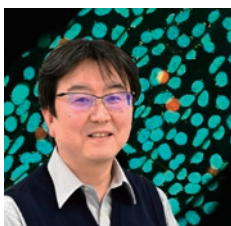


宇佐美 茂佳

大阪大学 工学研究科
助教

芸術特別賞賞

OVPE-GaN 結晶に見られる
花卉模様

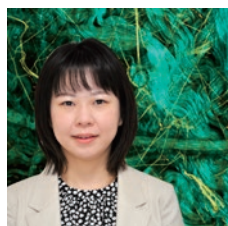


佐藤 良勝

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
ライブイメージングセンター 特任准教授/
名古屋大学院理学研究科生命理学専攻
光生物学グループ

特別賞

細胞核、ミトコンドリア、色素体の
3種類のゲノムを1つの色素で区別する
DNA 染色色素 (Kakshine) による
蛍光寿命イメージング像

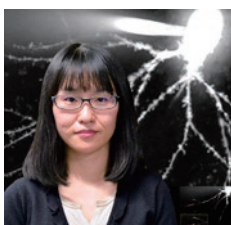


西澤 志乃

株式会社ファンケル 総合研究所
研究員

特別賞

ヒトの筋膜構造
- 拡がるネットワーク -

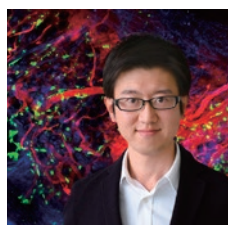


石川 智愛

慶應義塾大学 医学部・薬理学
助教

特別賞

高精度な配線が実現する
記憶再生時のシークエンス入力

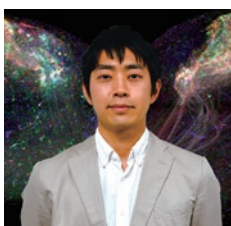


長谷川 哲雄

慶應義塾大学 医学部
リウマチ膠原病内科 助教
川崎市立川崎病院 リウマチ膠原病内科
副医長

特別賞

関節破壊を惹起する
悪玉破骨細胞の同定



江川 遼

名古屋大学大学院 医学系研究科
細胞生理学分野
特任助教

特別賞

両耳間時差を検出する
脳幹聴覚神経回路



多喜 正泰

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所
特任准教授

特別賞

細胞飢餓状態で発達した
ミトコンドリア内膜の超解像画像

審査員



石井 優 先生

大阪大学大学院
教授



小原 圭吾 先生

関西医科大学
講師



根本 知己 先生

自然科学研究機構
生命創成探究センター長
生理学研究所・教授



平井 宏和 先生

群馬大学大学院
教授



宮脇 敦史 先生

理化学研究所
チームリーダー

株式会社ニコン デザインセンター

橋本 信雄

センター長

今野 純

企画グループ長

斎藤 久美子

コーポレートブランディンググループ長

岩村 暢彦

エクスペリエンスデザイングループ長

馬場 健司

ID グループ長

前川 明哉

UI & インタラクションデザイングループ長

中村 明日香

コミュニケーションデザイングループ長

記念品・参加特典



受賞者の方々への記念品、そしてご応募いただいた方へお送りする参加特典は、ニコンでデザイン、またできる限りニコンで制作をしています。

記念品となる盾は、ニコンの金属 3D プリンター Lasermeister を用いて造形、受賞者の方々のお名前をレーザー刻印しています。最優秀 JOICO 賞は、ニコンが 1925 (大正 14) 年に発売されたニコン設計による初の顕微鏡“JOICO”をイメージした盾を立体的に作成、優秀賞、特別賞もまた“JOICO”をデザイン、造形しています。また参加特典となるワッペンも、毎年 NIKON JOICO AWARD をイメージし、異なるデザイン、色で表現しています。

NIKON JOICO AWARD だけでなく実現できない記念品や参加特典。ぜひ研究者の皆様方に手に取っていただきたく、来年のご応募をお待ちしております。

JOICO とは

“JOICO (ジョイコ)”とは、当時の社名である日本光学工業株式会社を直訳した“Japan Optical Industry Co.”の頭文字をとってつくられた商標で、1925 (大正14)年に発売されたニコン設計による初の顕微鏡です。

ニコンは創業時から顕微鏡の開発に携わり、当時の定款の生産品目にもあげられていました。顕微鏡の発展に力を尽くしたのが、ドイツから招いた技術者の一人であり、顕微鏡設計に豊富な経験を持つハインリッヒ・アハトです。顕微鏡用の対物レンズの設計に着手し、ドイツ流の新方式を採用しながら改良を重ね、レンズの精度を向上させていきました。その努力が実り、1925年には「JOICO 顕微鏡」を発売。最大 765 倍まで拡大できる、当時としては画期的な顕微鏡でした。



NIKON JOICO AWARD

発行責任者：株式会社ニコンソリューションズ
バイオサイエンス営業本部

〒140-0015 東京都品川区西大井 1-6-3

TEL : 03 (3773) 8138

E-mail : Nsl-bio.Marketing@nikon.com

Website : <https://www.healthcare.nikon.com/ja/ss/joicoaward/>

