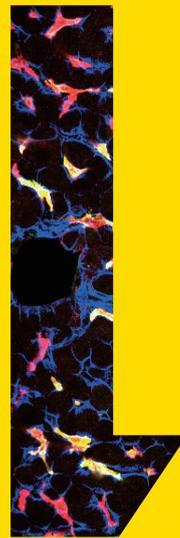
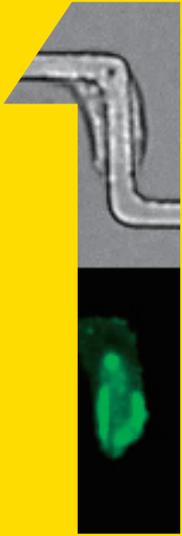
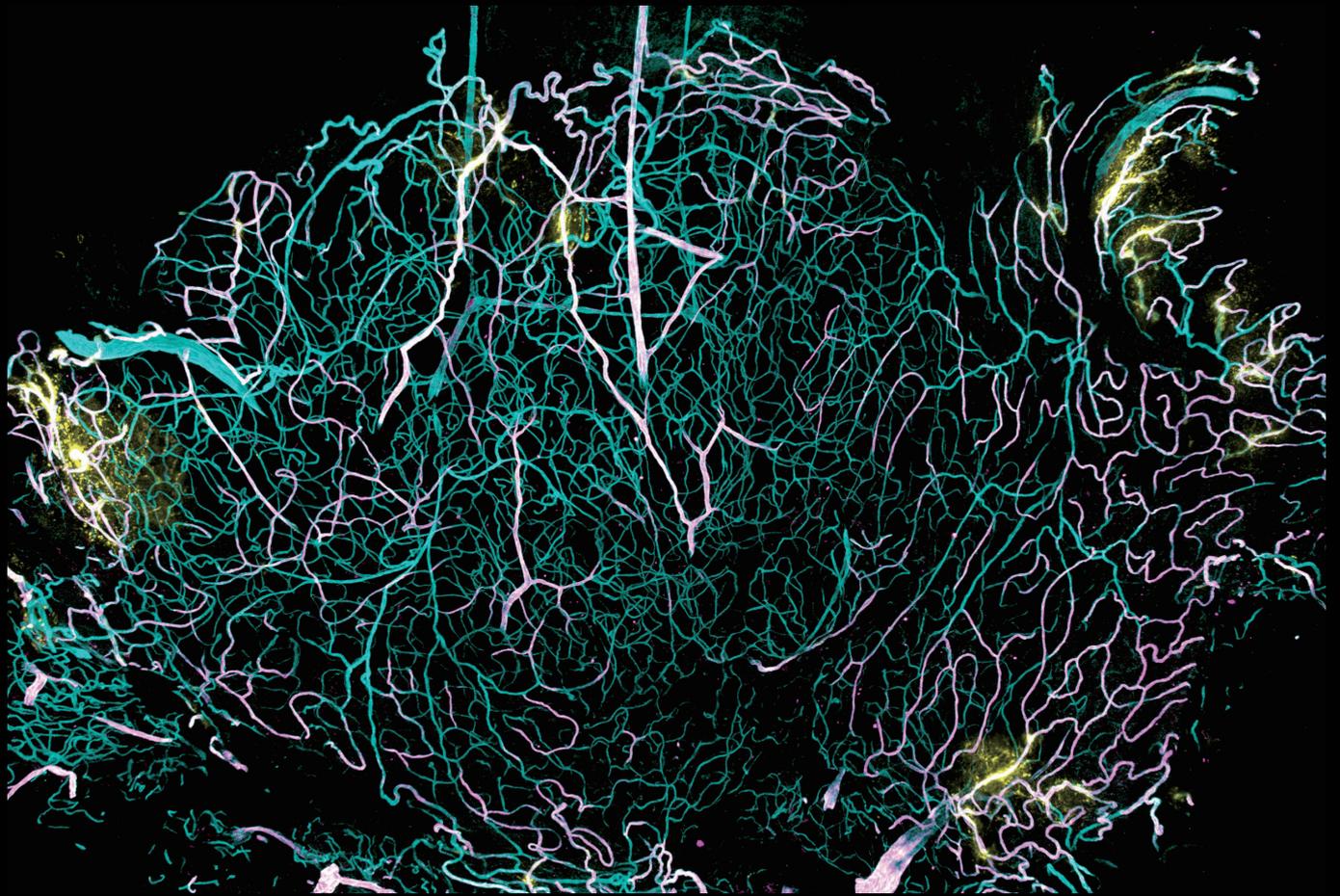


NIKON JOICO AWARD

2025





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と

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、
そのような思いで2019年 NIKON JOICO AWARD をスタートさせました。

そして2025年は、1925年に顕微鏡事業の基点となった「JOICO 顕微鏡」が誕生してから
100周年となる記念すべき年です。

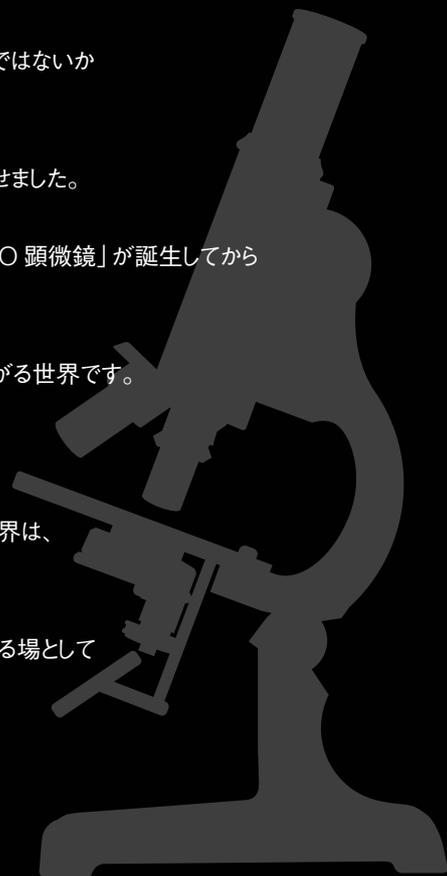
顕微鏡を通して見える世界は、想像ではなく、科学に基づいて広がる世界です。

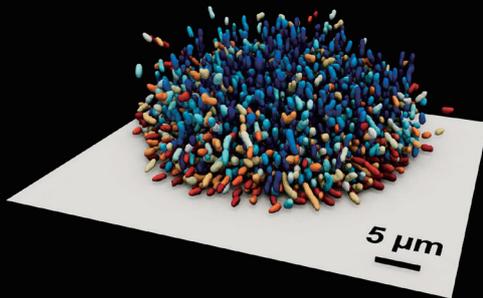
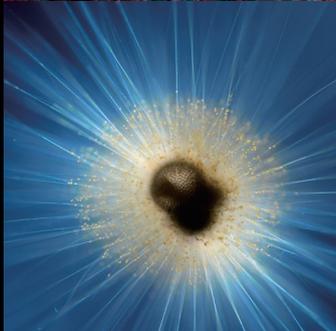
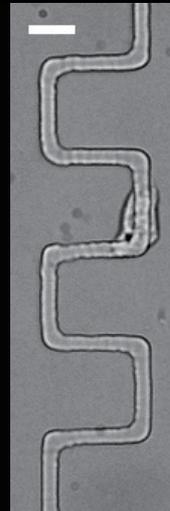
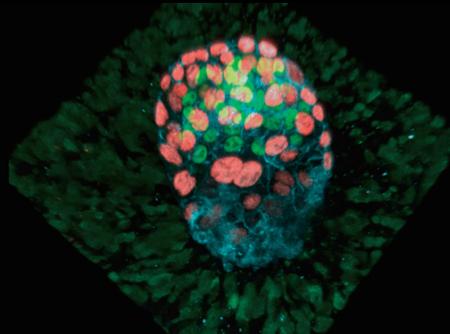
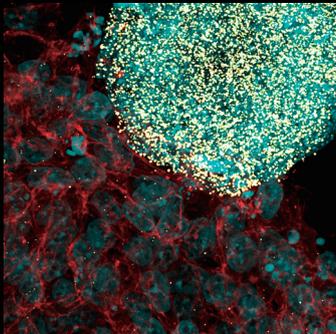
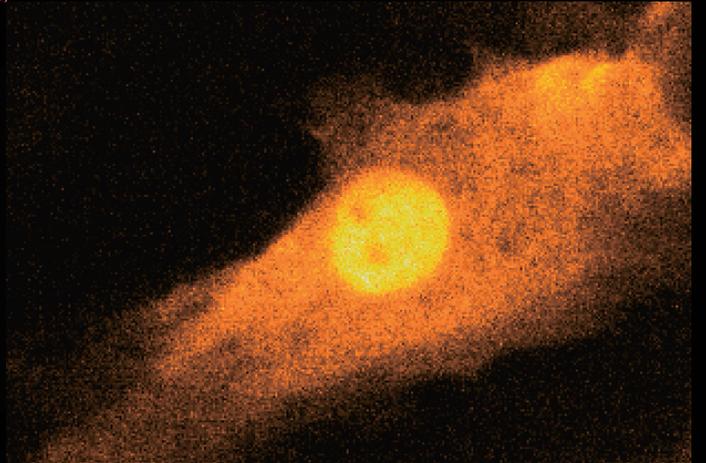
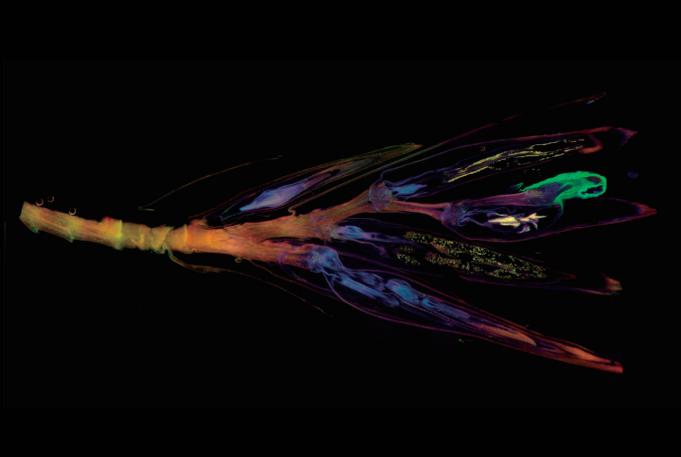
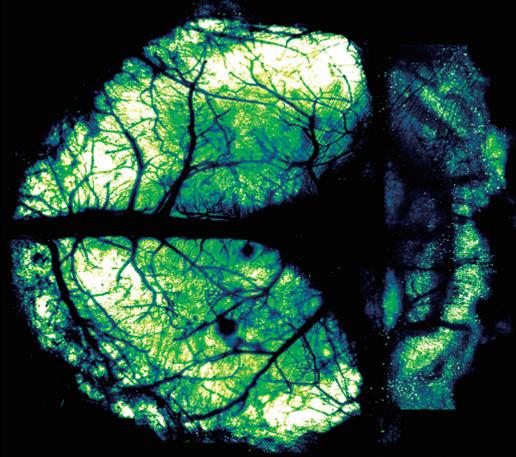
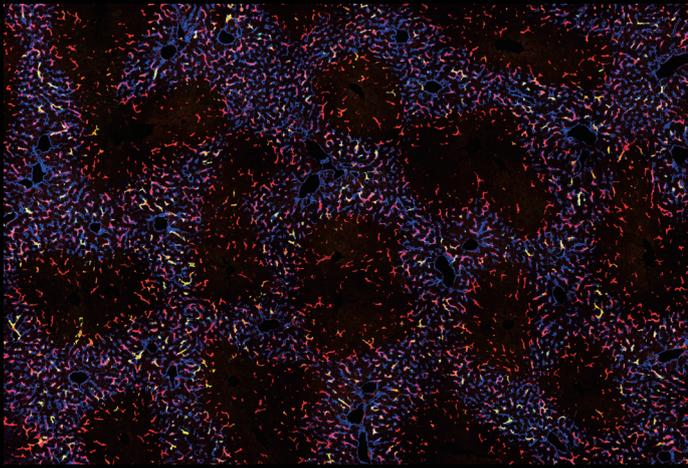
この世界は、研究者一人一人異なる世界であっても、
顕微鏡画像に秘められた最先端の科学、
そして何よりも研究者がワクワクとしながら取り組んでいる科学の世界は、
見るものを刺激し、新たな世界に導いてくれると信じています。

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々には、
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 広げる世界 広がる世界

を目指して活動してまいります。







全身循環する免疫学的物質が関節へ流れ込む瞬間を捉えた。

由来種 : マウス
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 関節
染色・ラベル方法等 : マゼンタ (PV1-Alexa Fluor 488) : 有窓性毛細血管
シアン (CD31-Alexa Fluor 594) : 血管内皮細胞
黄色 (FluoSphere Carboxylate-Modified Microspheres 540/560) :
全身循環するマイクロビーズ
顕微鏡の種類 : 倒立
観察手法 : 共焦点
対物レンズ : 40 倍
作品画像取得年 : 2024

最優秀 JOICO 賞

関節の三次元可視化が 明らかにする

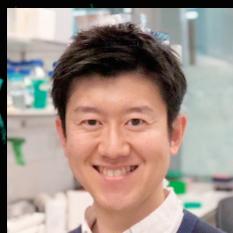
血液関節関門の存在

3D imaging of the synovium defines an intricate immunological defence system
at the blood-joint barrier

は せ が わ て つ お
長谷川 哲雄

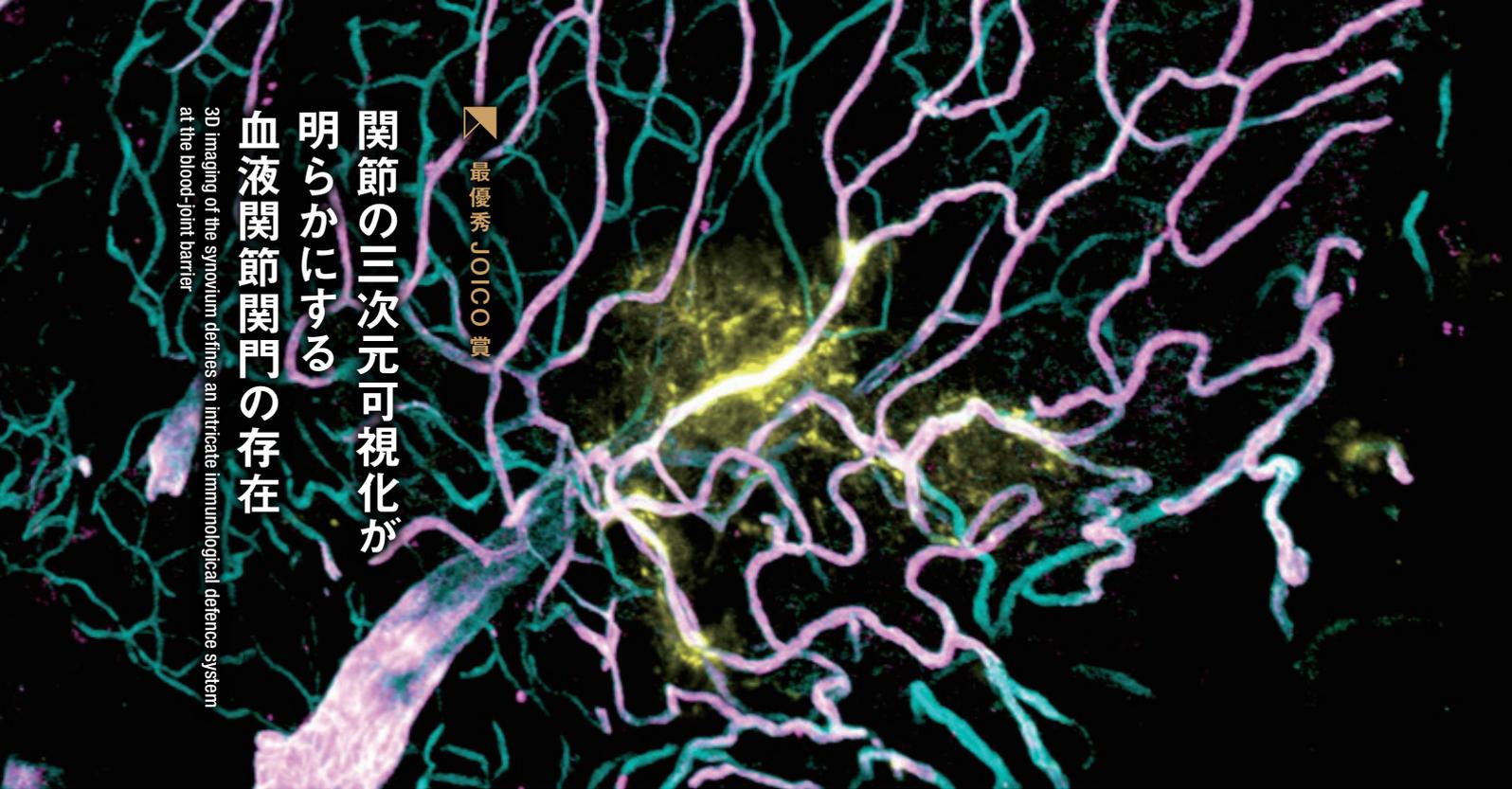
ケンブリッジ大学
医学部分子生物学研究所
Principal Investigator

※役職・所属等は受賞当時のものです。



受賞コメント

この度は、栄誉ある最優秀 JOICO 賞に選出頂き、誠にありがとうございます。私にとって関節とは、生き物の不思議が詰まった宝石箱のような臓器であり、その魅力を多くの方々と共有できることを大変嬉しく思います。顕微鏡は、長い歴史・進化の過程を通じて各臓器がその機能を達成するために最適化してきた微細構造を覗き込む窓であり、これからも想像力を掻き立てられるような画像を撮影できるよう精進して参ります。



最優秀 JOICO 賞

関節の三次元可視化が
明らかにする
血液関節関門の存在

3D imaging of the synovium defines an intricate immunological defence system at the blood-joint barrier

はじめに

関節の痛みや腫れは、全身性の病気や他臓器の病態に高頻度に随伴する症状です。自らの体を自らの免疫系が攻撃する自己免疫疾患においては、全身性エリテマトーデスや炎症性腸疾患など数多くの病気が関節炎を併発し、感染症においてもインフルエンザや扁桃炎に罹患した際に節々の痛みを自覚した経験は誰もがたと想像

します。従って、関節は全身性の炎症の存在を認識する「バロメーター」として機能している側面があるとも言えます。しかし、なぜ関節はこれほど全身性疾患に対し高い感受性を有し、私たちは節々の痛みを頻繁に自覚するのでしょうか？

関節には滑膜と呼ばれる関節腔¹を覆う膜があり、関節軟骨の潤滑に関わるヒアルロン酸などの因子を分泌することで関節組織の

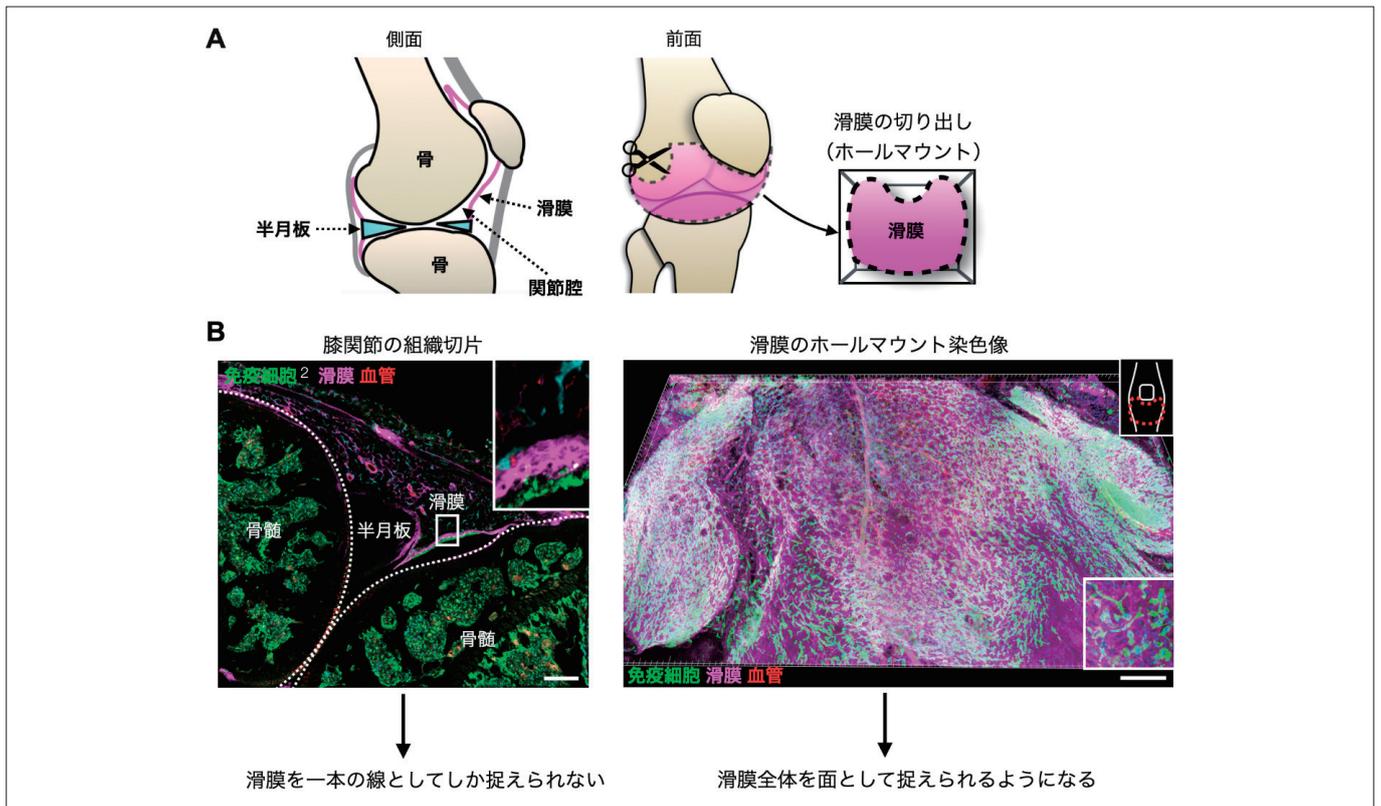


図 1
A) 関節の構造と滑膜の局在
B) 関節の組織切片像とホールマウント染色像の比較 (本論文より一部改変して転載)

機能・恒常性維持に貢献しています (図 1A)。一方で、関節リウマチに代表される炎症性関節疾患では、滑膜は増殖し骨を破壊する原因になります。

これまで滑膜の解剖学的構造の評価には、関節の組織切片による二次元的な画像撮影が使われてきました。しかし、滑膜が関節を三次元的に包み込む膜であることを想像すると、組織切片は滑膜上の一本の線を見ているに過ぎず、全体像の把握ができません。私達は、滑膜の三次元構造を正確に理解するため、ホールマウント染色法³という手法を用いて滑膜全体を観察するシステムを構築し、これまで二次元でしか理解されてこなかった滑膜全体の微小構造を三次元で再定義し、「なぜ関節が全身性疾患に対して高い感受性を有するのか」という問いに取り組みました。

滑膜の特定の位置に存在する 穴の空いた毛細血管の発見

全身性疾患や他臓器の病態が関節へ影響を及ぼすためには、循環血流を介した炎症性物質の移動が想定されます。そこで私達は、腸管などで報告されている有窓性毛細血管⁴の穴を覆う膜を構成する蛋白質 PV1⁵が滑膜に発現しているか調べました。すると、骨の傍の滑膜表層の真下に局限して PV1 陽性の穴の空いた毛細血管が確認され、静脈注射した直径 0.2 μ m のマイクロビーズや免疫複合体⁶といった病気を引き起こす物質がこの穴の空いた血管から関節組織内へ健常なマウスでも漏れ出ることが確認されました (図 2A, B)。さらに同様の構造がヒトの滑膜においても確認されました (図 2C)。

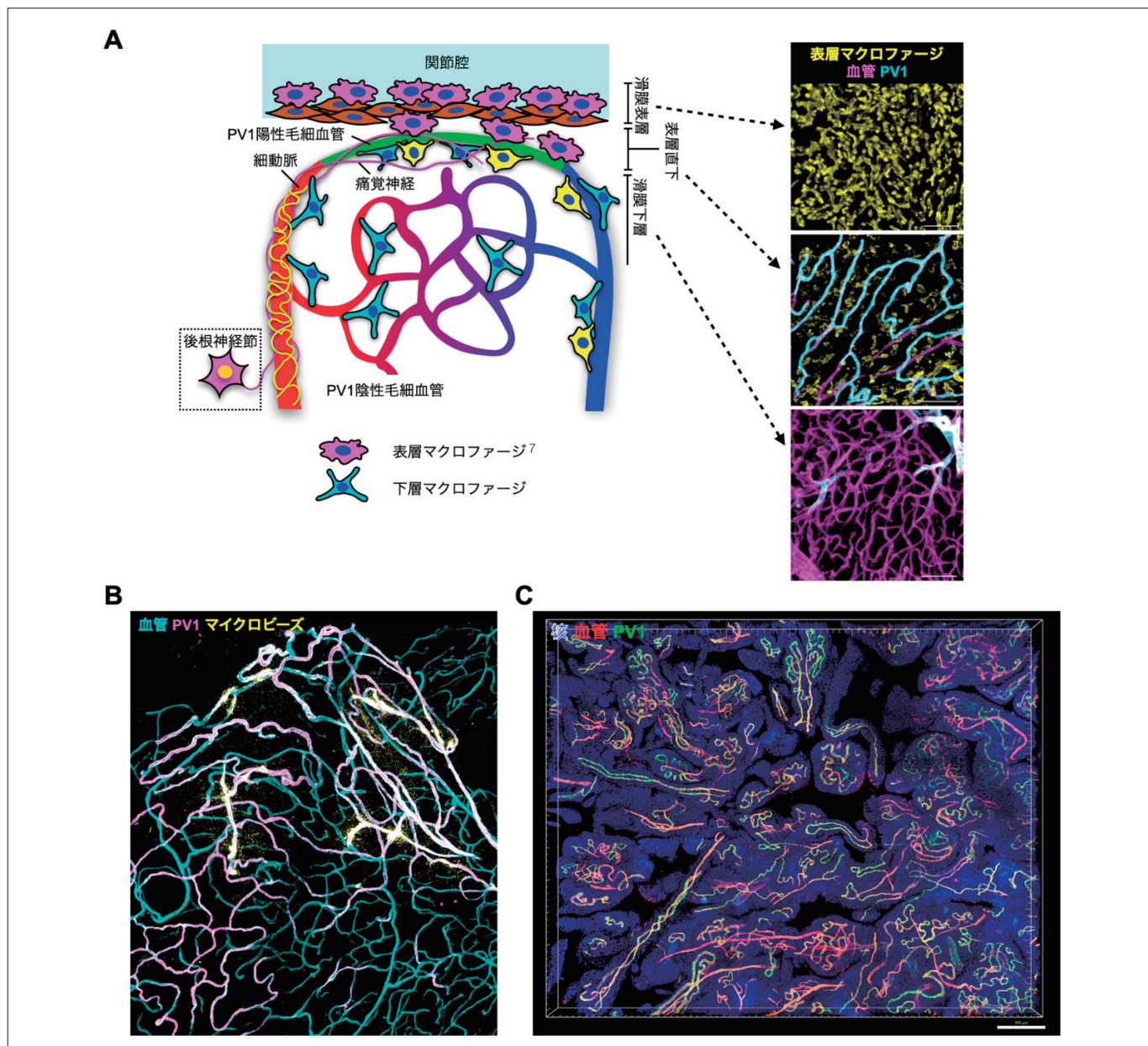


図 2
 A) 滑膜の構造と PV1 陽性毛細血管の局在
 B) 血管内よりマイクロビーズが滑膜へ漏れ出る瞬間を捉えたホールマウント染色像 (Nature Immunol Volume 25 Issue 12 のカバー画像を一部改変して転載; <https://www.nature.com/ni/volumes/25/issues/12>)
 C) ヒト滑膜における PV1 陽性毛細血管 (本論文より一部改変して転載)

多彩な免疫細胞が穴の空いた毛細血管を包み込み、漏れ出る物質を取り込む

健常状態にも関わらず免疫複体のサイズの蛋白質が漏れ出していることを示唆し、穴の空いた毛細血管の周辺領域は様々な物質に暴露されていることを示唆します。それではこの脆弱な領域には、どのような免疫細胞が存在するのでしょうか？ ホールマウント染色法で観察すると、3種類の異なる由来を持つマクロファージが密に穴の空いた毛細血管の周辺領域を覆っていることが観察されました。そこへ様々な病気の原因となる免疫複体を静脈注射すると、これら3種類のマクロファージはいずれも毛細血管から漏れ出た免疫複体を速やかに取り込みました。滑膜表層マクロファージはFc受容体⁸と呼ばれる免疫複体を検出する受容体のシグナル経路を調整しながら炎症の度合いを調整し、滑膜下層のマクロファージは血管から漏れ出た物質を細胞集塊を形成して包み込む役割を果たすことで、協調して異物の侵入に対応していることが示されました。

関節の痛みは、ただの知覚ではなく局所の免疫細胞を活性化する機能を持つ

それでは代表的な症状である関節の痛みは、免疫学的なトリガーによってどのように惹起されるのでしょうか？ ホールマウント染色で末梢神経⁹の分布を観察すると、痛覚神経終末^{10, 11}は滑膜の表層直下に多く存在し(図3A)、マクロファージと共に密に有窓性毛細血管の周囲を覆うこと(図3B)、免疫複体を取り込んだ滑膜マクロファージがIL-1 β というサイトカイン¹²を放出して痛覚神経を興奮させることがわかりました。さらに、興奮した痛覚神経が放出したCGRPと呼ばれる神経ペプチド¹³の刺激により、滑膜下層のマクロファージにおいて免疫複体を認識するFc受容体や、病原体に特徴的な分子を認識するToll様受容体4の発現上昇が確認されました。これは、関節痛が単なる「痛み」という知覚に留まらず、局所の免疫細胞を教育することで更なる刺激物質の到来に対する感受性を高める合目的な機能を有することを示唆しています(図3C)。

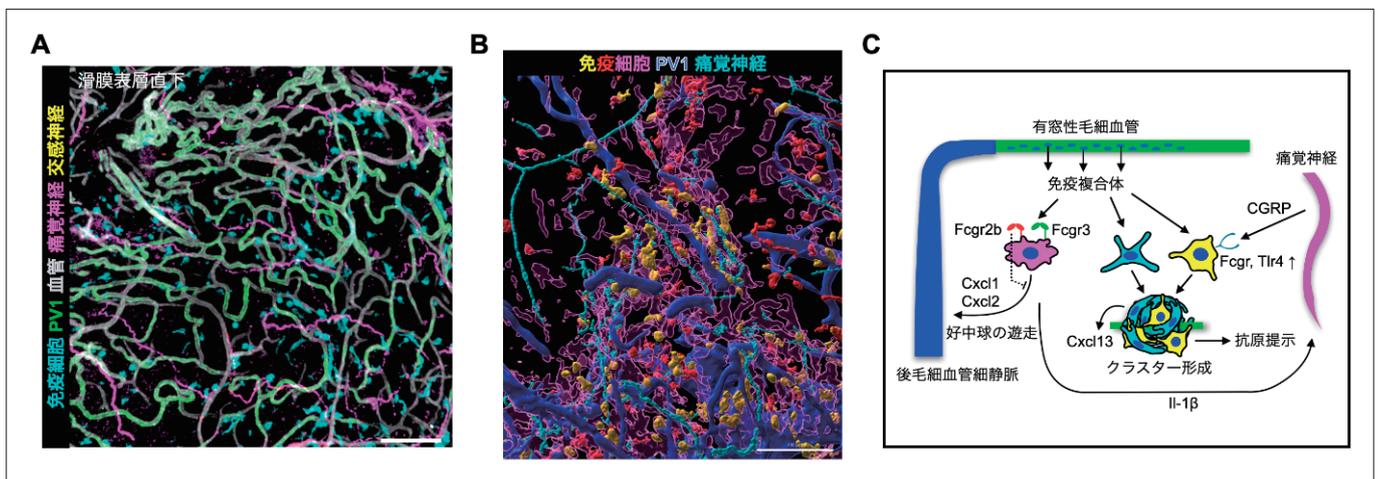


図3
A) 痛覚神経が滑膜表層直下に分布するホールマウント染色画像
B) 滑膜表層直下のPV1陽性毛細血管を多彩な免疫細胞と痛覚神経が包み込む様子を捉えたホールマウント染色画像
C) 血液関節関門 (Blood Joint Barrier: BJB)¹⁴ について (本論文より一部改変して転載)

おわりに・今後の展望

本研究は、組織切片ではなくホールマウント染色法を用いることで、健常な滑膜の構造を3次的に再定義し、滑膜表層直下に存在する有窓性毛細血管、その周囲を覆うマクロファージと痛覚神経で構成される血液関節関門 (Blood Joint Barrier: BJB) の存在を同定しました。一方、なぜこのような穴の空いた毛細血管が進化の過程で滑膜に形成されたのでしょうか？ 関節にある軟骨組織は血管を持たないため、滑膜から栄養を効率よく供給させるために形成されたと考えることもできますし、その他にも個体レベルと種の

存続の二つの観点から血液関節関門は有益であったと思われます。個体レベルでは、関節痛を知覚することで体の異常を自覚しやすくなり、安静にすることで免疫学的反応に最大限のエネルギーを割くことができる利点があります。種の存続の観点からは、関節痛を感じて体の移動を制限することが、感染性物質を他の個体に伝染させるリスクを最小限に抑えることに利点があったのかもしれませんが、今後、血液関節関門と関節の病気との関係性や、「関節の痛み」の持つ意味についてさらに理解を深めることで、新たな関節炎・関節痛の治療法の開発につなげることを目指していきたいと思えます。

論文

Tetsuo Hasegawa, Colin Y. C. Lee, Andrew J. Hotchen, *et al.*
Macrophages and nociceptor neurons form a sentinel unit around fenestrated capillaries to defend the synovium from circulating immune challenge.
Nature Immunology. 2024, 12(15), doi: 10.1038/s41590-024-02011-8

1. 関節腔

関節の骨と骨の間にある空間で、関節液（滑液）で満たされている。滑液は摩擦を減らすと同時に、関節軟骨の損傷を防ぎ、関節の動きを滑らかに保つ役割を担っている。

2. 免疫細胞

体内に侵入した病原体や異物を認識し、排除する役割を持つ細胞。主な免疫細胞には、T細胞、B細胞、マクロファージ、好中球などがあり、それぞれが異なる方法で免疫反応を担う。

3. ホールマウント染色法

組織や器官を切片にすることなく丸ごと取り出し染色することで、臓器の立体構造や細胞の分布を三次元的に観察する方法。

4. 開窓性毛細血管

連続性毛細血管は、内皮細胞が密に接着し、主に筋肉、皮膚に分布する。一方、有窓性毛細血管は内皮細胞に小さな孔が開くことで物質の透過性が高く、腸管、腎臓、脈絡叢、内分泌腺などに存在する。肝臓や脾臓に見られる非連続性毛細血管は、内皮細胞間の結合が部分的に緩やかで細胞間隙が存在する。

5. 蛋白質 PV1

PV1 (Plasmalemmal vesicle associated protein) は、主に有窓性毛細血管の内皮細胞に発現し、脈絡叢、腸管、内分泌腺、腎臓などに分布する。

6. 免疫複合体

抗体が抗原と結びついて形成される構造物で、体内の異物を認識・中和する。病原体を効率的に除去する役割を果たす一方、過剰に形成されると様々な自己免疫疾患の原因になる。

7. マクロファージ

マクロファージは免疫系の重要な細胞で、異物や病原菌を飲み込み、排除する役割を持つ。また、炎症反応を調節し、組織の修復にも関与している。各組織に常在しているが、一部は血液中の単球が組織に移行してマクロファージへと分化する。

8. Fc 受容体

Fc 受容体は、抗体の Fc 領域と結合する細胞表面の受容体。Fc 領域は抗体の定常領域で、免疫反応に関与する。Fc 受容体は、マクロファージなどの免疫細胞に存在し、抗体と結びついた抗原を認識して貪食や免疫応答を引き起こすことで、病原体の排除や免疫の調整が行われる。

- 顕微鏡写真がまるでモダンアートのように、近未来的なものが感じられる。
- 血液関節関門の発見は意義深い。
- 画像化により明らかにできた学術的に高い研究成果である。色とりどりの血管は、花火のような動く光源の長時間撮影のようである。
- 深海の海藻や珊瑚礁が放つ光のようで美しい。
- 線とカラーのインパクトが記憶に残る一瞬の画像。
- 無秩序に絡み合う線は繊細でありながら躍動的で、補色関係の美しい色彩と相まって迫力がある一枚。

9. 末梢神経

中枢神経は脳と脊髄で構成され、情報の処理、統合、運動制御などを担当する。一方、末梢神経は感覚神経と運動神経に分かれ、運動神経は中枢神経から全身の筋肉へ信号を伝達し、感覚神経は感覚器官からの信号を中枢神経へ伝える役割を果たす。

10. 痛覚神経

痛覚神経は、外的刺激や損傷が引き起こす痛みを感知し、脳に伝える末梢神経である。これらの神経は、皮膚や内臓などに分布し、痛みを感じるための受容体を発現している。

11. 神経終末

感覚神経の神経終末は、外部の刺激（痛み、温度、圧力など）を受け取り、神経インパルスに変換する部分である。これらの神経終末は皮膚や臓器に分布し、感覚情報を中枢神経系に伝える役割を果たす。

12. サイトカイン

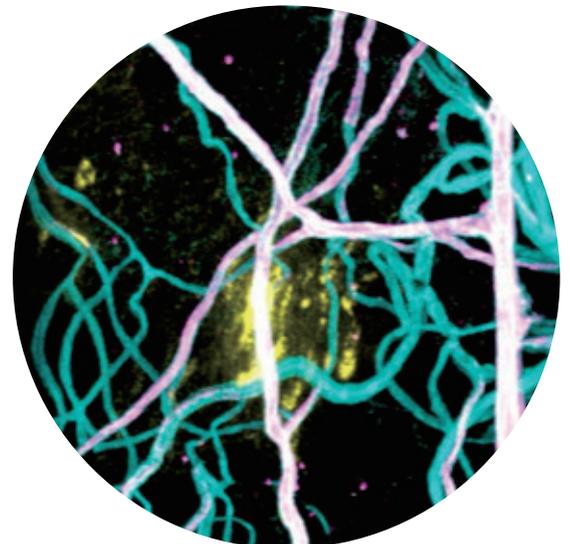
サイトカインは、免疫細胞同士が情報を伝達するための小さなタンパク質で、免疫応答の調整に重要な役割を果たす。インターロイキン (IL) はその一種で、炎症を促進する IL-1 や IL-6 や、免疫応答を抑制する IL-10 が存在する。

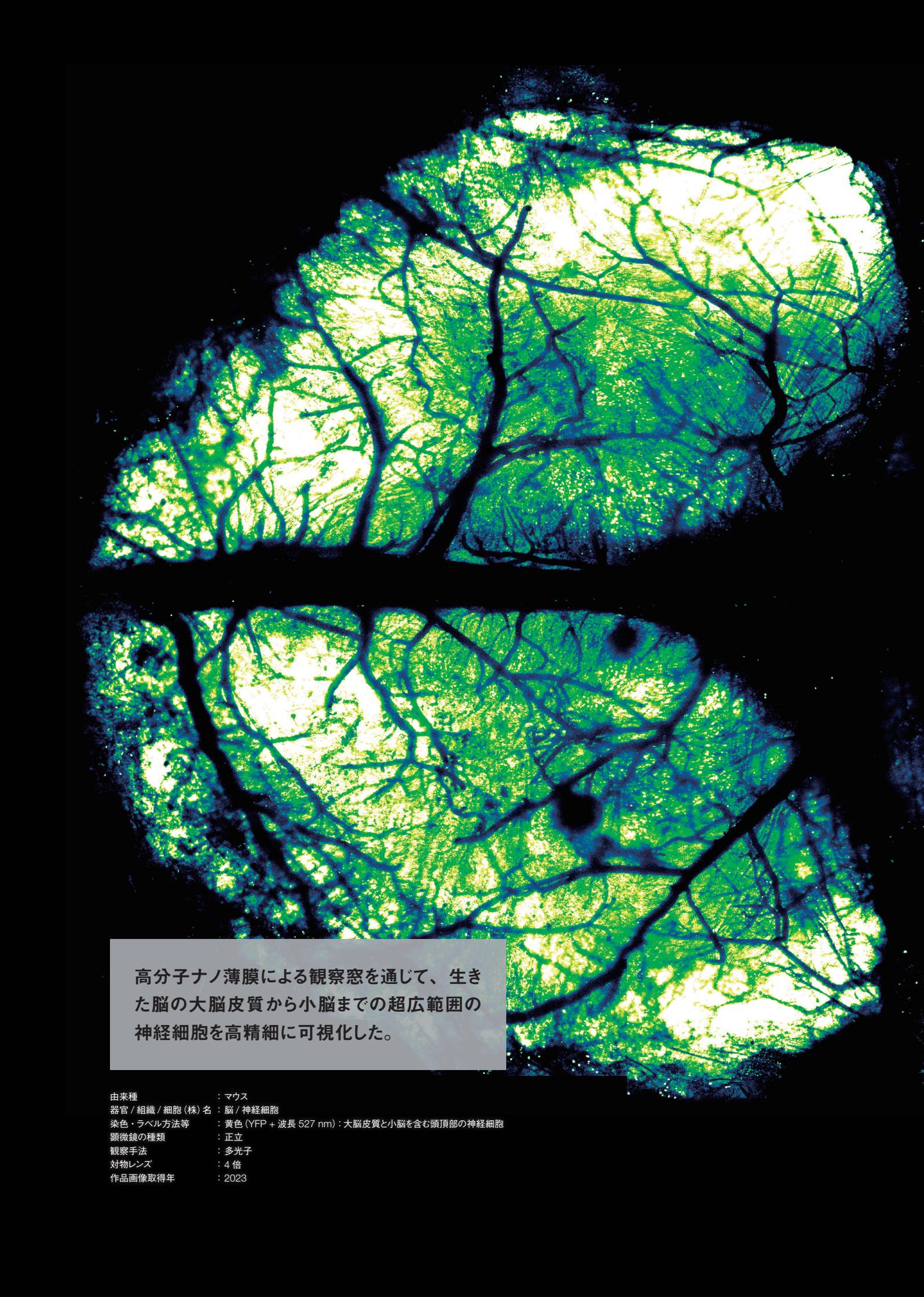
13. 神経ペプチド

神経ペプチドは、神経細胞が分泌する小さなタンパク質で、神経伝達や調節に重要な役割を果たす。一方、免疫応答とも密接に関連し、免疫細胞の活性化に関わることで痛みや炎症の制御に影響を与える。

14. 血液関節関門 (Blood Joint Barrier : BJB)

関節内の血管と滑膜との間に存在する組織構造で、有窓性毛細血管とその周囲を包み込むマクロファージ、痛覚神経から成る。血液中の物質が有窓性毛細血管から関節組織へ漏れ出る際に、マクロファージが取り込み痛覚神経と相互的に連関することで、炎症因子が過剰に関節組織に入り込むことを制御し、関節の健康を守る。





高分子ナノ薄膜による観察窓を通じて、生きた脳の大脳皮質から小脳までの超広範囲の神経細胞を高精細に可視化した。

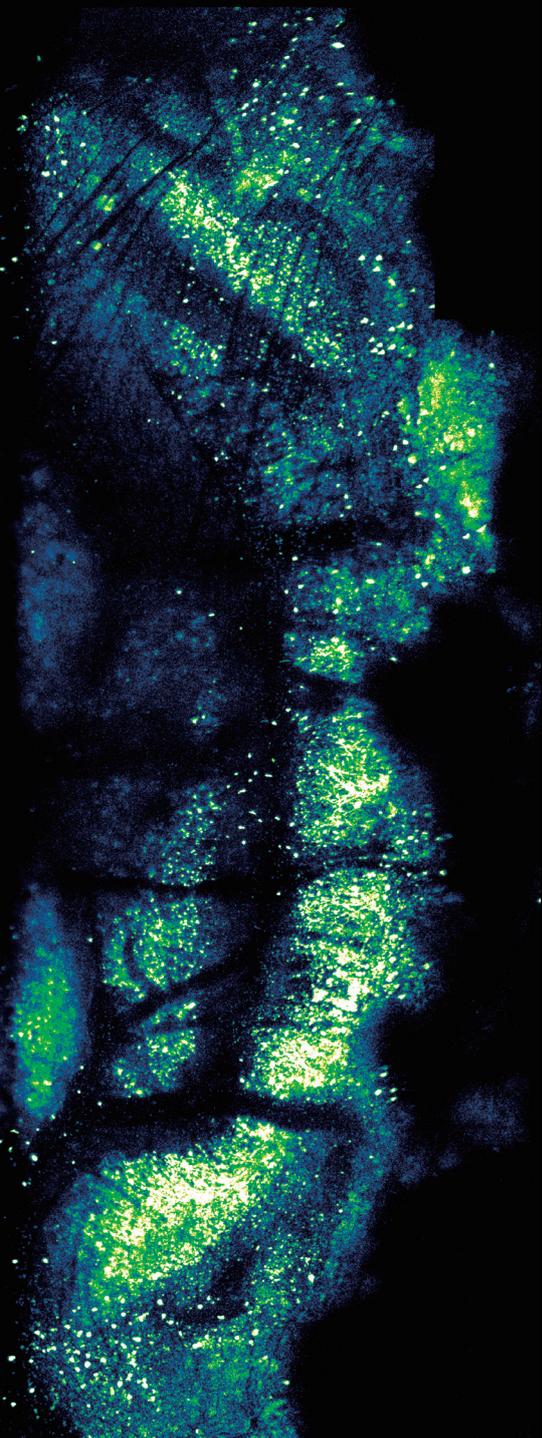
由来種 : マウス
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 脳 / 神経細胞
染色・ラベル方法等 : 黄色 (YFP + 波長 527 nm) : 大脳皮質と小脳を含む頭頂部の神経細胞
顕微鏡の種類 : 正立
観察手法 : 多光子
対物レンズ : 4 倍
作品画像取得年 : 2023



優秀賞

高分子ナノ薄膜を活用した 観察窓による生きた脳の 超広範囲イメージング 〜 大脳皮質から小脳まで〜

Beyond the Limit: Ultra Large-scale Imaging of Living Brain Via
a Cranial Window Using Nanosheet



たかはし たいが
高橋 泰伽

東京理科大学
先進工学部機能デザイン工学科
助教

※役職・所属等は受賞当時のものです。

受賞コメント

この度は NIKON JOICO AWARD 優秀賞に選定いただき、イメージングに携わる者として大変光栄に存じます。

審査員の方々には木や森、宇宙のような自然の風景を感じさせる点を評価して頂きましたが、私自身が脳内の神経細胞の織りなす美しさに感銘を受けて研究者となったこともあり、こうした画像を撮る機会を得られて僥倖に思います。

今後も、より美しい画をイメージングできるように研鑽に励みながら研究を進めていきます。

優秀賞

高分子ナノ薄膜を活用した 観察窓による生きた脳の 超広範囲イメージング 〜大脳皮質から小脳まで〜

Beyond the Limit: Ultra Large-scale Imaging of Living Brain Via
a Cranial Window Using Nanosheet

はじめに

人間の脳が持つ高度な機能は、様々な脳領域に存在する細胞が協調的に活動することによって成り立っています。例えば、運動を計画する大脳皮質¹と、その動きを滑らかに調整する小脳²のように、複数の脳領域が連携して働くことで私たちはスムーズに体を動かし、日常生活を送ることができています(図1)。したがって、脳の機能を解き明かすには、広範囲に存在する複数の脳領域に存在する細胞ひとつひとつを同時に観察できる計測技術が不可欠です。

近年、二光子励起顕微鏡法³(図2)によって、生きた動物の脳内に存在する個々の神経細胞⁴の形態や活動を観察できるようになりました。一般的に、生きたマウスの神経細胞を二光子励起顕微鏡法で観察する際には、光の透過を妨げる頭蓋骨を透明なカバーガラスで置換して観察窓を作成する「オープンスカル法」が用いられます(図3)。しかし、これまでの方法で作成できる観察窓の大きさは、直径3〜5 mmほどでした。これは、平らで硬いカバーガラスが脳の曲面に沿うことができないため、広範囲の頭蓋骨を置き換えた際に脳組織が圧迫されて、生体組織に深刻なダメージを与えてしまうことが理由でした。これまでにこの課題を解決するため、曲げたカバーガラスや柔軟なシリコンシートなどを用いて脳への圧力を減らした広範囲の観察窓の作成手法が報告されています。しかし、いずれも成形済みの素材を用いており、比較的平坦な大脳皮質だけでなく複雑な表面形状と高い曲率を有する小脳を含めた頭頂部全域の超広範囲を光イメージングできる観察窓はありませんでした。

極薄で柔軟な生体適合性ナノマテリアル⁵を活用した広範囲観察窓の開発

これらの課題を解決するために、私たちは新しい観察窓材料として高分子ナノ薄膜⁶に着目しました。ナノ薄膜は、名前の通りnm

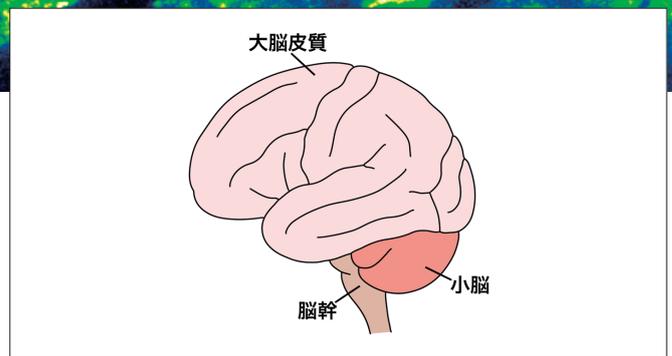


図1 ヒトの脳の模式図

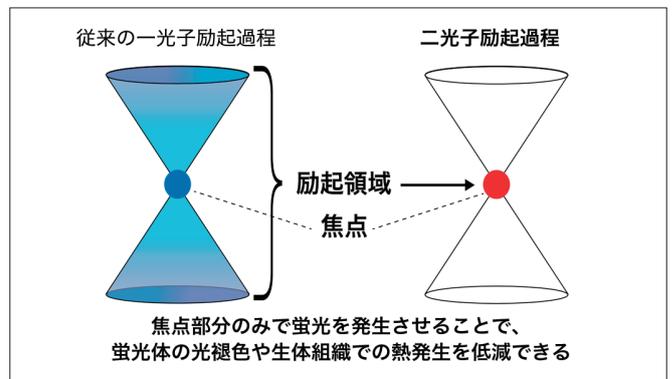


図2 二光子励起過程の模式図

オーダーの厚さであり、その薄さゆえに高い透明性、柔軟性、接着性を示します。本研究では、マウスの広範囲の頭蓋骨を透明な素材で代替する新しい手法として、接着面を生体適合高分子PEO (polyethylene oxide)⁷で改質したPEO-CYTOPナノ薄膜⁸と透明な光硬化性樹脂⁹を組み合わせたNIRE (Nanosheet Incorporated into light-curable REsin)法を開発しました(図4)。NIRE法では、まずナノ薄膜を脳表面に貼り付け、その上から液体状の光硬化性樹脂を滴下して紫外光を照射して固めます。この時、ナノ薄膜が脳組織の保護膜の役割を果たし、脳に害を与える樹脂との接触を防ぎます。これにより、柔軟な液体から機械的に強い固体へ変化する光硬化性樹脂の特性を活かして、脳組織を圧迫することなく、脳表面の形状にぴったりとフィットした広範囲観察窓を作成できると考えました。

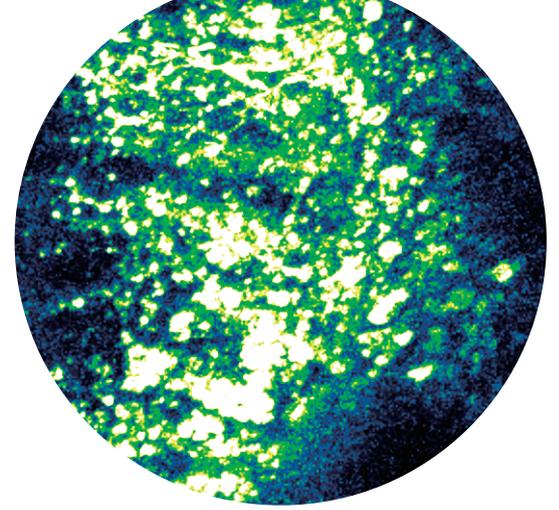
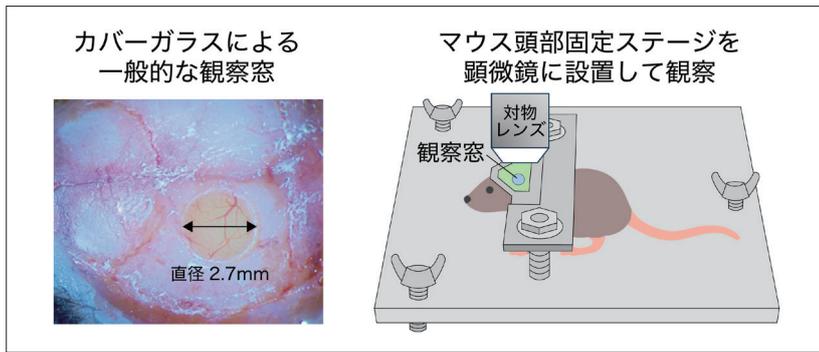


図3 オープンカル法を用いて作成した一般的な観察窓の写真。顕微鏡での観察時にはマウス頭部をステージに固定して観察する。

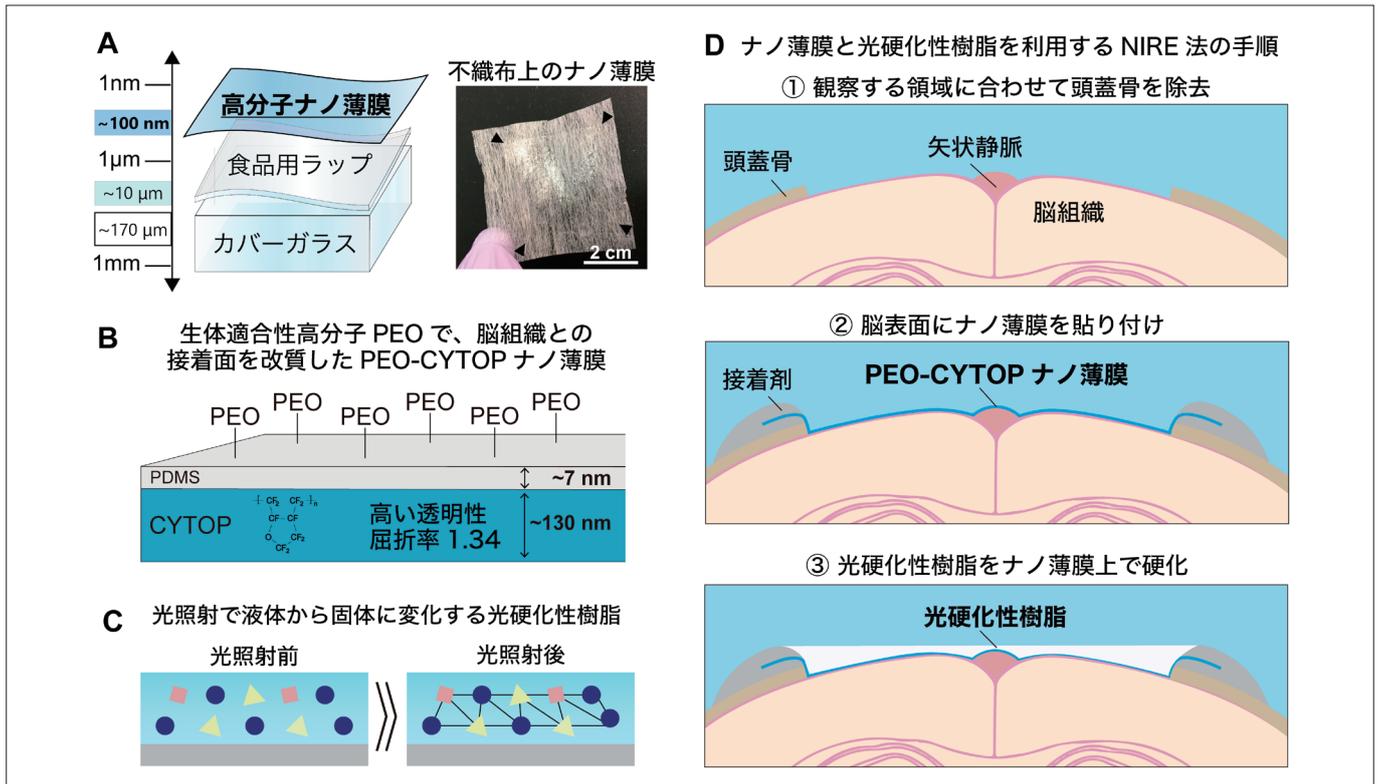


図4 高分子ナノ薄膜と光硬化性樹脂を用いた広範囲観察窓

- A. 高分子ナノ薄膜と他の薄い素材である食品用ラップ、カバーガラスとの厚さの比較図。写真では、ナノ薄膜が透明であるために不織布が透けて見えている。
- B. 本研究で使用した生体適合性を有するPEO-CYTOPナノ薄膜の模式図。
- C. 光の照射によって液体から固体に変化する光硬化性樹脂の模式図。
- D. 広範囲観察窓作成法の「NIRE法」の実手順。

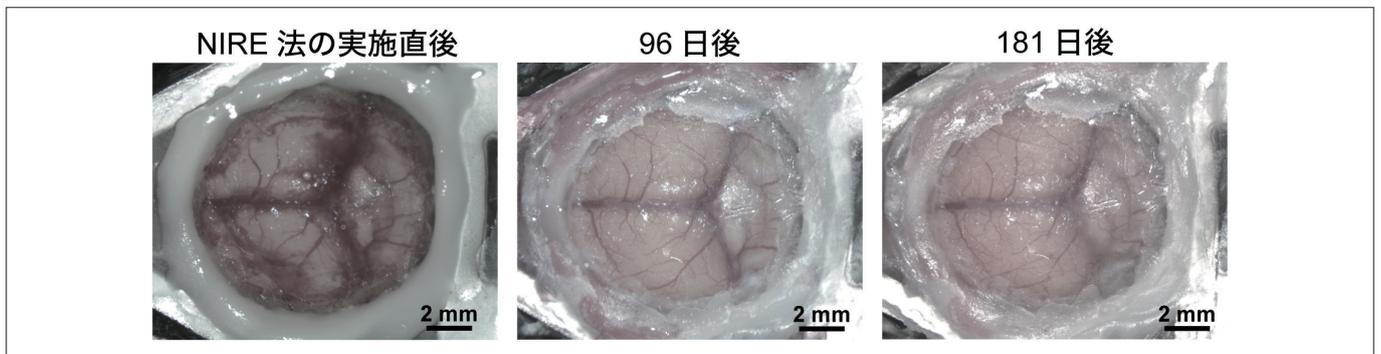


図5 NIRE法による広範囲観察窓の実際の写真。なお、NIRE法の実施直後には脳組織の表面にある硬膜下にて一時的な出血が起こっている。

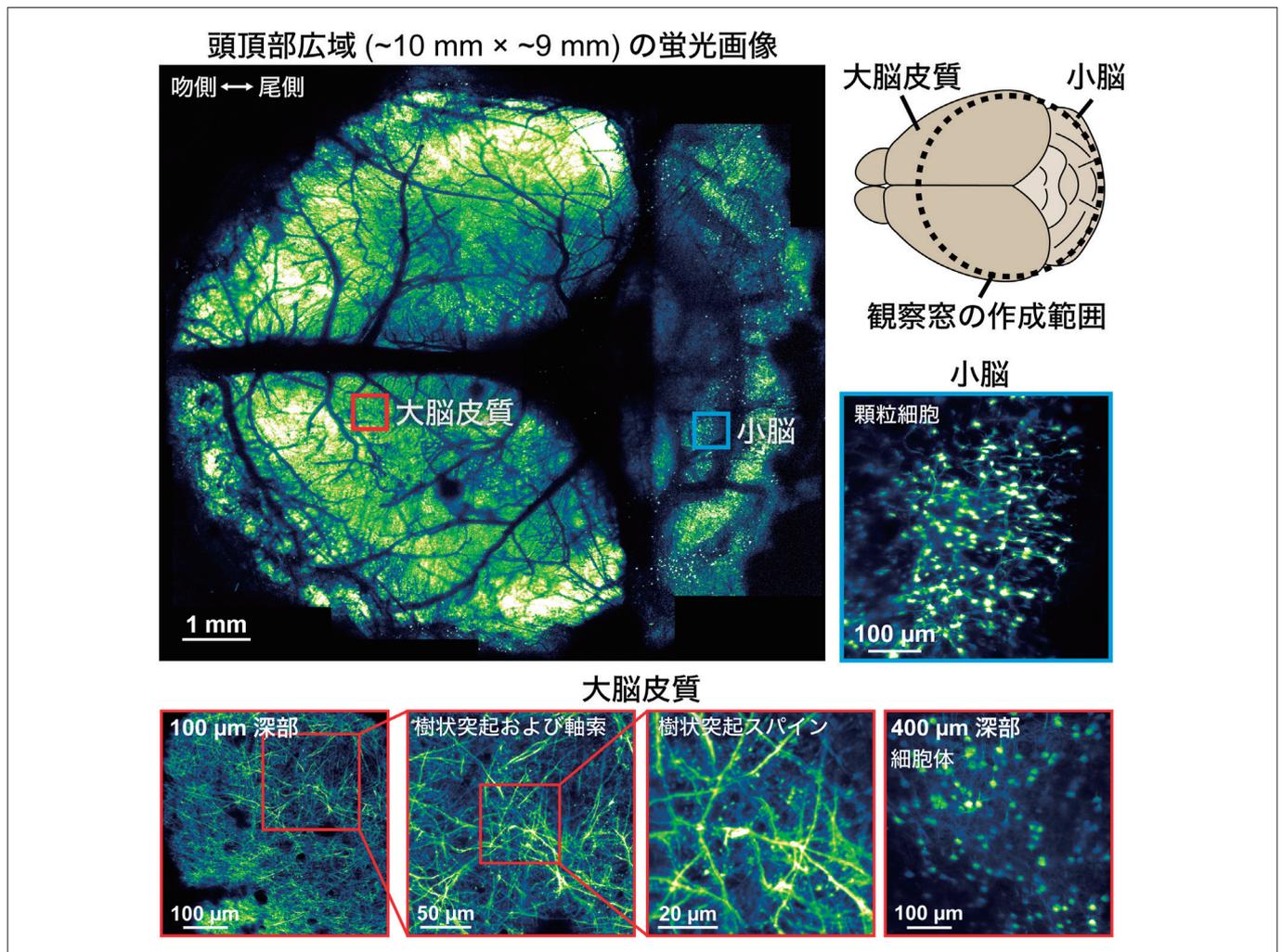


図6 大脳皮質から小脳までの超広範囲イメージング。ここでは、神経細胞に蛍光タンパク質の YFP¹⁰ を発現する遺伝子組み換えマウスを用いている。

大脳皮質から小脳までの超広範囲の脳領域を約半年に及ぶ長期イメージング

この NIRE 法を用いることで、大脳皮質から小脳までのおよそ直径 9 mm の超広範囲を観察できる観察窓の作成に世界に先駆けて成功しました(図 5)。この観察窓は作成後からおよそ半年経過した後でも、透明性が保たれることが確認されました。さらに、二光子励起顕微鏡を用いた観察により、大脳皮質と小脳を含む頭頂部の超広範囲の神経細胞を可視化しました(図 6)。その結果、大脳皮質の神経細胞の微細形態から多数の神経細胞集団を観察できるとともに、中脳や小脳の神経細胞群の観察にも成功しました。

今後の展望

本研究で開発した技術は、これまで観察できなかった広範囲にわたる複数の脳領域の同時計測を実現しており、複数の脳領域が関与する高次脳機能や精神・神経疾患の理解に繋がるものです。また、本手法は先行研究と異なり、観察窓材料の事前の成形を行わないため、複雑な表面形状や個体差があっても、それに合わせて観察窓の作成が可能です。そのため、マウスよりも大型の動物種への応用も容易に可能であり、現在までにハムスター、マーモセット¹¹の観察に応用を進めています。

本手法の課題としては、光硬化性樹脂の屈折率が高いことで生体組織との光学収差¹²の発生が避けられず、表面から 1 mm 以上の脳深部の観察ができない点があります。そこで、今後は低屈折率の樹脂を活用して光学収差を低減し、深部観察能¹³の向上と更なる高分解能化の実現を目指して研究を進めています。

論文

Taiga Takahashi, Hong Zhang, Masakazu Agetsuma, Junichi Nabekura, Kohei Otomo, Yosuke Okamura, Tomomi Nemoto. Large-scale cranial window for *in vivo* mouse brain imaging utilizing fluoropolymer nanosheet and light-curable resin. *Communications biology*. 2024, 7(232), doi: 10.1038/s42003-024-05865-8

1. 大脳皮質

思考や意思決定、感覚の統合など、高度な機能を司る脳の表面部分。領域全体に神経細胞が分布しているため、広い範囲の神経細胞を一度に捉える技術が重要となる。本研究では、開発した観察窓を用いることで、大脳皮質の頭頂部全域を可視化している。

2. 小脳

脳の後方に位置し、運動の調整やバランスの維持、学習を担う領域。表面が複雑に波打ち湾曲しているため、観察窓の作製が難しい。大脳皮質と密接に連携しており、本研究による両領域の同時観察は、脳の仕組みを解明する上で大きな鍵となる。

3. 二光子励起顕微鏡法

励起光の2つの光子を蛍光分子が同時吸収して励起状態に遷移する非線形光学現象を利用した蛍光顕微鏡法の一つ。従来の蛍光顕微鏡法と比べて、生体組織透過性の高い近赤外光を励起に用いることができるため、生体組織のより深い領域を低侵襲的かつ高分解能で観察できる。

4. 神経細胞

生物の脳を含む神経系を構成する情報伝達を担う細胞。細胞核を持つ細胞体、他の細胞から信号の入力を受ける樹状突起、他の細胞へ信号を出力する軸索によって構成される。細胞の形態と信号伝達の活動の両方を可視化する研究が進められている。

5. ナノマテリアル

サイズがナノメートル (10^{-9} m) 領域の材料の総称。高分子や金属などを素材としており、薄膜や粒子など様々な形態で用いられている。材料の表面積が大きくなるためにバルクの状態とは違った特性を示す。医工学分野などで活用されている。

6. 高分子ナノ薄膜

厚さ数十～数百 nm の厚さをもつ薄い膜で、ポリマーを素材として作られたものを指す。非常に薄いため高い透明性を持つとともに高い柔軟性も持っており、接着剤を使わず物理吸着だけで対象とする領域に貼り付けることができる。そのため、生体組織の止血や炎症防止にも応用されている。

7. 生体適合高分子 PEO (polyethylene oxide)

コーティングした材料の水との親和性を高めることができる高分子材料の一つ。医療材料の親水性コーティングにも用いられる。本研究では、ナノ薄膜の表面を親水化して湿潤な生体組織へのぬれ性と密着性を高める用途で使用した。

8. PEO-CYTOP ナノ薄膜

生体脳組織のイメージング用に開発されたナノ薄膜。高い光透過性、水の屈折率に近い屈折率 (1.34) を有するフッ素系樹脂 CYTOP を主な構成素材としている。さらに、脳組織と接着する面には炎症抑制効果を持つ PEO を修飾することで、生体組織への接着力を高めている。

9. 光硬化性樹脂

特定波長の光を当てることで液体から固体へ硬化する樹脂。本研究では紫外域の光で硬化する樹脂を利用することで、脳表形状にフィットした広範囲観察窓を作製した。近年では3Dプリンターの材料としても活用されている。

10. 蛍光タンパク質 YFP

黄色い蛍光を発するタンパク質。遺伝子導入で神経細胞に発現させることで生体内で細胞の形態や機能を可視化することができる。本研究では、神経細胞の形態を広範囲で可視化し、長期的に追跡するために用いた。

11. マーモセット

小型霊長類で、脳研究で一般的に用いられているマウスやラットよりもげっ歯類よりもヒトに近い高次脳機能をもつモデル動物として利用されている。他の霊長類に比べ、繁殖しやすく世代交代も早いいため、精神疾患や創薬の研究などでも活用が進んでいる。

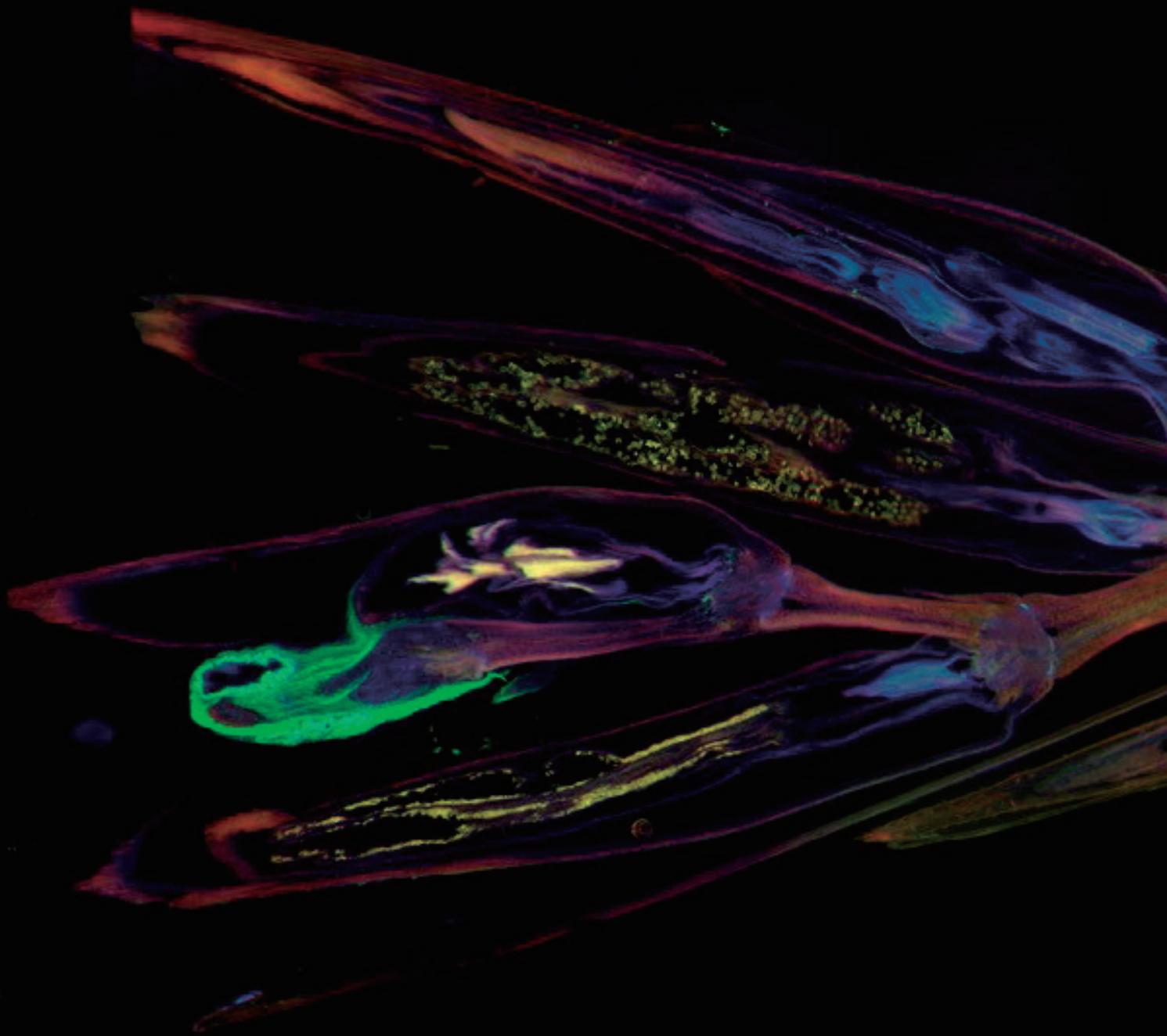
12. 光学収差

光の通り道にある屈折率差・形状差で像がぼけたり歪んだりする現象。例えば、本研究で使用する光硬化性樹脂の屈折率と脳組織との屈折率の差が大きくなると、観察時に検出できる蛍光強度が下がり、解像度やコントラストが低下する。

13. 深部観察能

生体組織の深部領域の観察できる度合い。本研究では、大脳皮質は観察できているものの、更に脳深部にある海馬 (大脳皮質の表面から1 mm 以上) は観察できていない。深部観察能の改善には、光学収差を低減する、より長波長の光を利用するなどの方法が用いられる。

- 大脳皮質から小脳までを生体のまま可視化しており、静止画でありながら脳活動の躍動が感じられる。
- 森の木と光る緑を想起させて、目にも優しく心が安らぐ作品。
- 一瞬森に迷い込んだ感覚を受ける作品。
- 鮮やかで眩しいような緑色と有機的な曲線から、印象的な森林や葉脈のような印象を与えつつ、形状としては脳全体を写していることもわかる形状から好奇心を引き立てる魅力的な写真。
- 森の中にいるような感覚になる美しさ。
- 緑の美しいグラデーションと神経細胞が、森林の樹木とリンクしている。
- 脳に葉脈のようにはりめぐらされたシルエットが印象的で美しい。
- 宇宙や真夜中の蛍の光を連想するような奥行き感ある美しさがある。



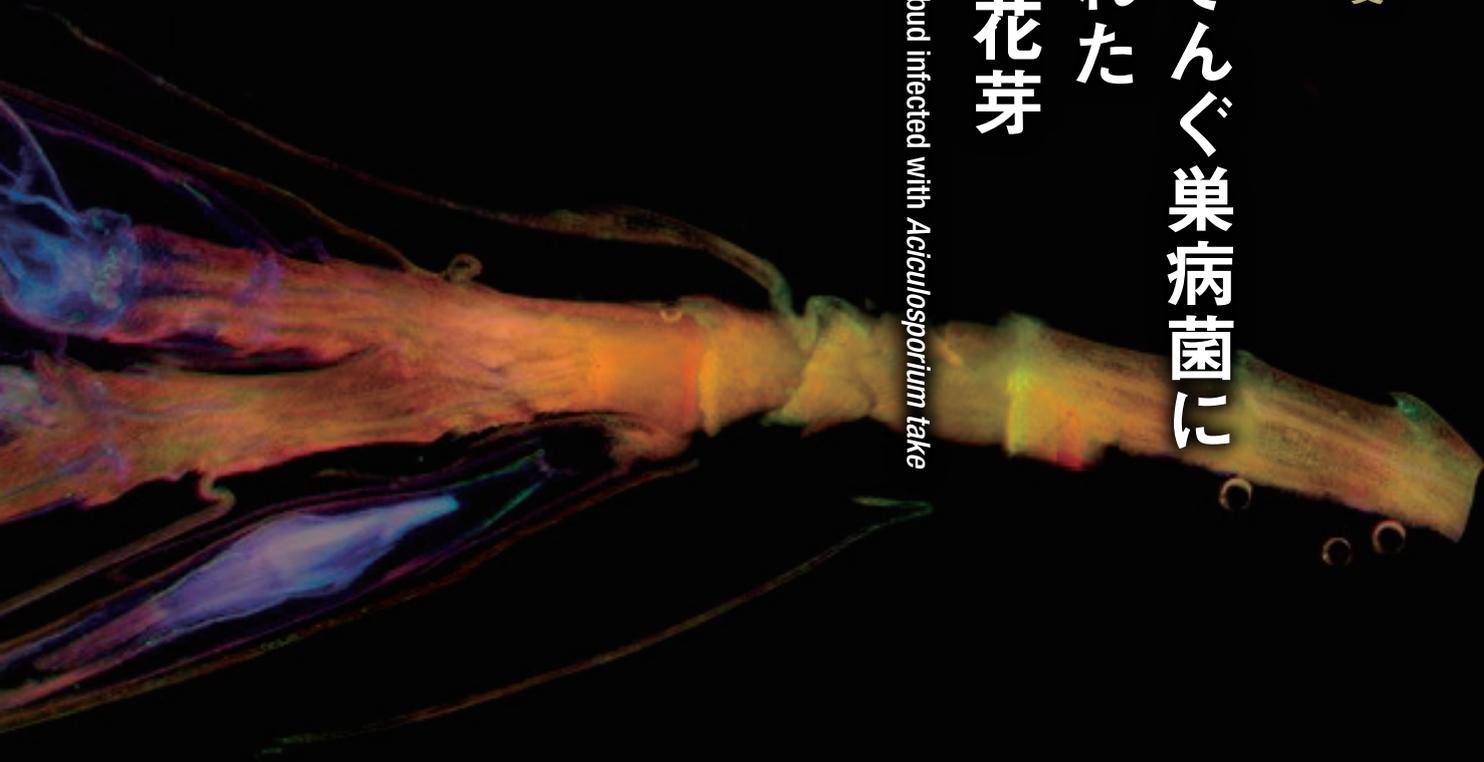
宿主植物組織内の菌体を明確に識別して、
タケ類てんぐ巢病菌のハチクの花芽における
子座形成部位がわかった。

由来種 : ハチクとタケ類てんぐ巢病菌
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : ハチクの小穂
染色・ラベル方法等 : 青 (DAPI) : DNA
黄緑 (WGA-Alexa fluor 488 conjugate) : 菌体
黄 : 花粉自家蛍光
赤 (Trypan Blue) : セルロース
顕微鏡の種類 : 正立
観察手法 : 蛍光
対物レンズ : 10 倍
作品画像取得年 : 2023

▲
芸術特別賞

タケ類てんぐ巢病菌に
寄生された
ハチクの花芽

Henon bamboo flower bud infected with *Aciculosporium take*



た な か え い じ
田中 栄爾

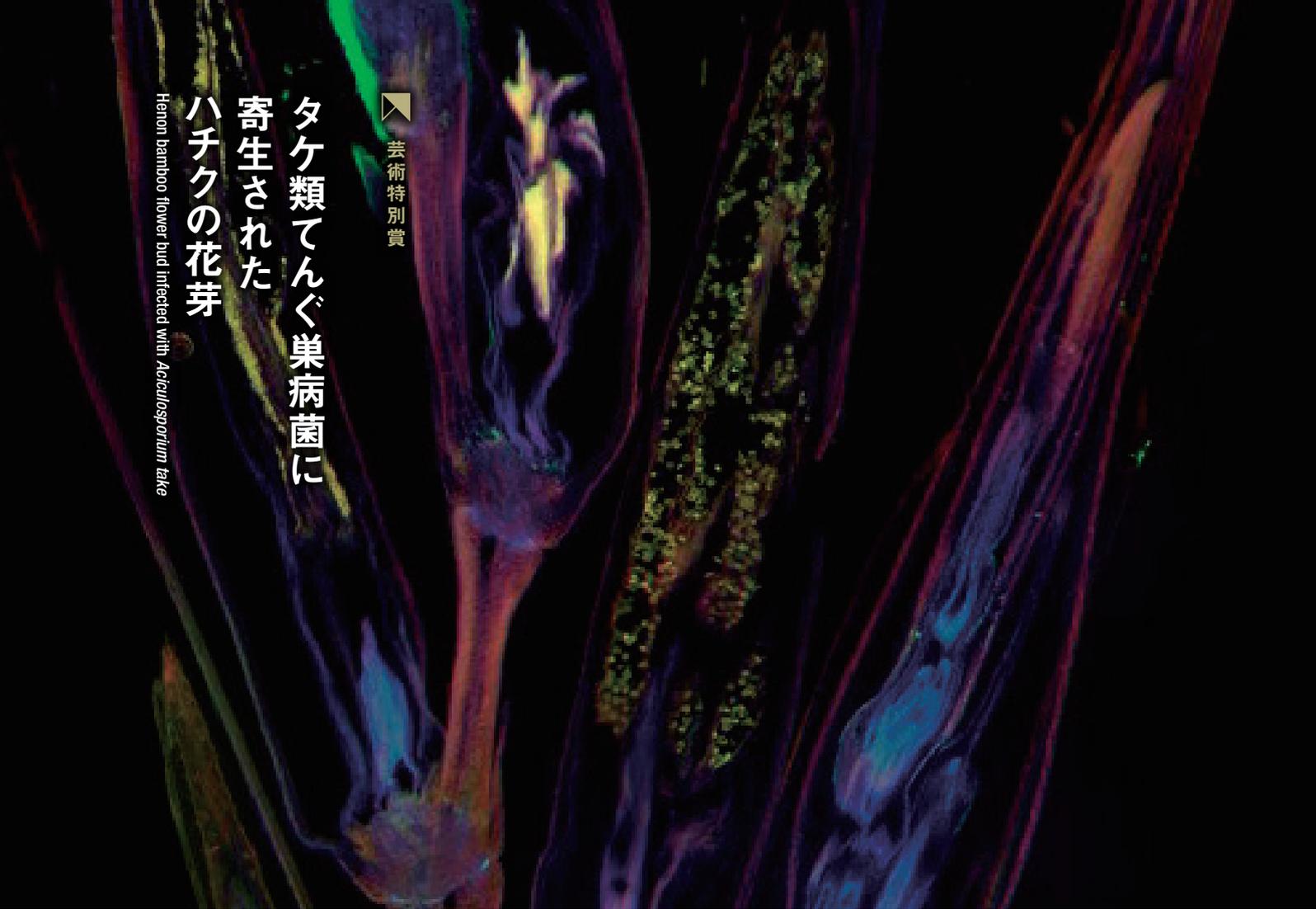
石川県立大学 環境科学科
教授

※役職・所属等は受賞当時のものです。



受賞コメント

このたびは芸術特別賞に選出いただき、大変光栄に存じます。とくに芸術性を評価していただけたことを一観察者としても嬉しく思います。本作品は顕微鏡観察時にフィルターを通して見える色彩をそのまま用い、特別な加工はしていません。接眼レンズ越しに見た瞬間や、合成画像をディスプレイ上で見た際の感動は、印刷では十分に伝えきれませんでした。この作品を通して、植物寄生菌の世界に多くの方が興味を持ってくだされば幸いです。



芸術特別賞

タケ類てんぐ巢病菌に
寄生された
ハチクの花芽

Hanon bamboo flower bud infected with *Aciculosporium take*

ハチクの花芽に寄生したタケ類てんぐ巢病菌

概要

120年ぶりに一斉開花したハチクの花芽にタケ類てんぐ巢病菌 (*Aciculosporium take*) の子座 (胞子を作るための器官) が発見された。本菌を含むバクカキン科 (子囊菌類) の植物寄生菌の多くは、イネ科植物の花の子房¹に侵入して子座を形成する。しかし本菌は、宿主植物の生長点組織内に生育し、通常は徒長したシュート²の先端 (生長点がある茎頂) に子座を形成するという特異な生活史をもつ。本研究では、滅多に開花しないハチクの花芽において、本菌がどのように振る舞うのかを明らかにすることを目的とした。繊細で脆い花芽の構造を壊すことなく観察するため、パラフィン包埋組織の切断面をセロハンテープに接着しながら薄切切片を作製した。この切片に蛍光三重染色³を施すことにより、植物組織と菌体を異なる蛍光で発光させ、落射蛍光顕微鏡下⁴で両者を明確に識別することができた。その結果、本菌は花芽においても子房には侵入せず、先端の不完全小花⁵の組織内で生育し、茎頂付近から植物体外に子座を形成することが明らかになった。この観察結果から、本菌は通常開花しないタケ類に適応する過程で、宿主植物の子房に寄生する能力を失い、茎頂で子座を形成する生活様式へと進化した可能性が示唆された。

タケ類てんぐ巢病菌

タケ類てんぐ巢病菌は、タケ類の生長点組織 (茎頂分裂組織) など植物組織内の細胞間隙に生育する内生菌的⁶な性質をもつ病原菌である。本菌に寄生されたタケ類のシュートは小さな葉を付けながら分節して伸び続ける (図 1A)。時期が来ると、シュートの先端に子座 (胞子を作る器官) が形成され、子座が水を含むと分生子 (無性世代の胞子) を噴出する (図 1B)。子座が形成されたシュートは頂芽優勢⁷が解除され、側芽の成長が始まる (図 1C)。これを繰り返すことにより、数年かけて「てんぐ巢症状 (叢生する病徴)」を引き起こす (図 1D)。

本菌は子囊菌類ポタンタケ目バクカキン科に所属し、バクカキン科の植物寄生菌にはグラスエンドファイトや麦角病菌などが存在する。本菌にもっとも近縁な麦角病菌はイネ科植物の花の子房にのみ寄生する。本菌については、シュート先端に形成された子座のみが観察されており、本菌が宿主の子房に寄生する能力を有しているかは不明であった。

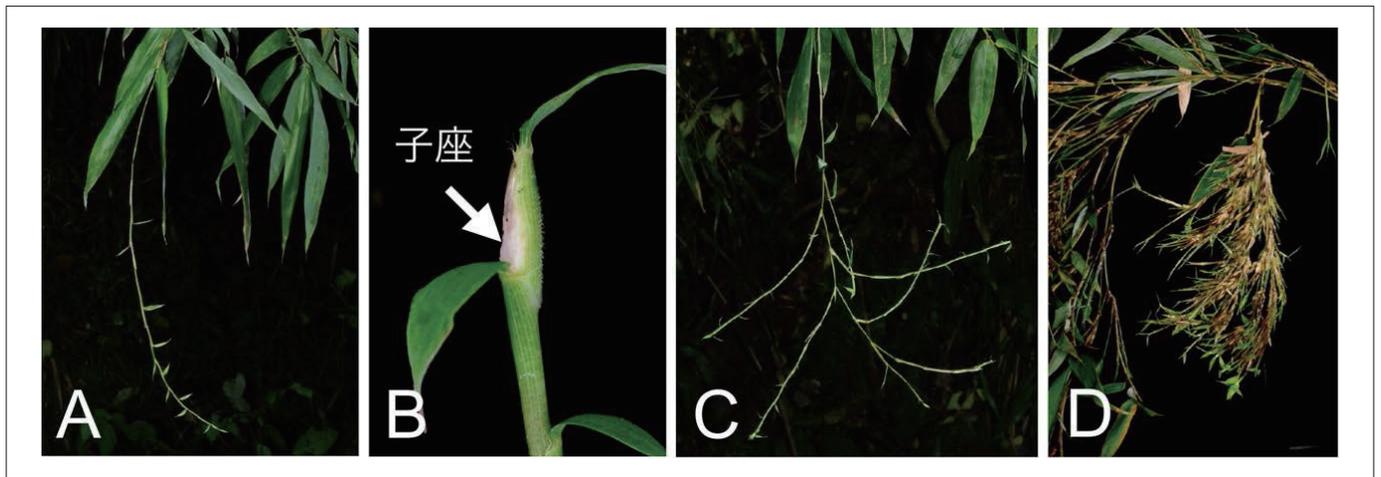


図1 タケ類てんぐ巣病菌に感染したマダケ

A: 感染したシュートが徒長、B: シュート先端に形成された子座、C: シュート先端に子座が形成されると側芽が徒長、D: 数年かかって叢生した状態(てんぐ巣症状)

120年ぶりに開花したハチクと タケ類てんぐ巣病菌

ハチク (*Phyllostachys nigra* var. *henonis*) は日本全国に生育する大型のタケ類で、120年に一度一斉開花するといわれている。2020年頃から日本各地でハチクの開花が報告されるようになった。その開花したハチクの花序⁸において、タケ類てんぐ巣病菌の子座形成が確認された(図2A)。花芽に寄生する本菌を捉える機会は稀であり、この観察は貴重な知見を提供するものとなった。

子座が形成された小花を観察すると、一見して鱗被(花びらに相当するイネ科植物の器官)と雄しべの内側に子座があり、子房を包みこむ状態で子座が形成されているように見えた(図2B)。しかし、ハチクの小穂⁹を多数解剖して観察した結果、通常の小穂は雄しべと雌しべが揃っている1~3個の完全小花と、雄しべも雌しべもない先端の不完全小花で構成されていることが分かった。そのため、子房に子座が形成されているかどうかを判断するには、組織学的な観察が必要となった。

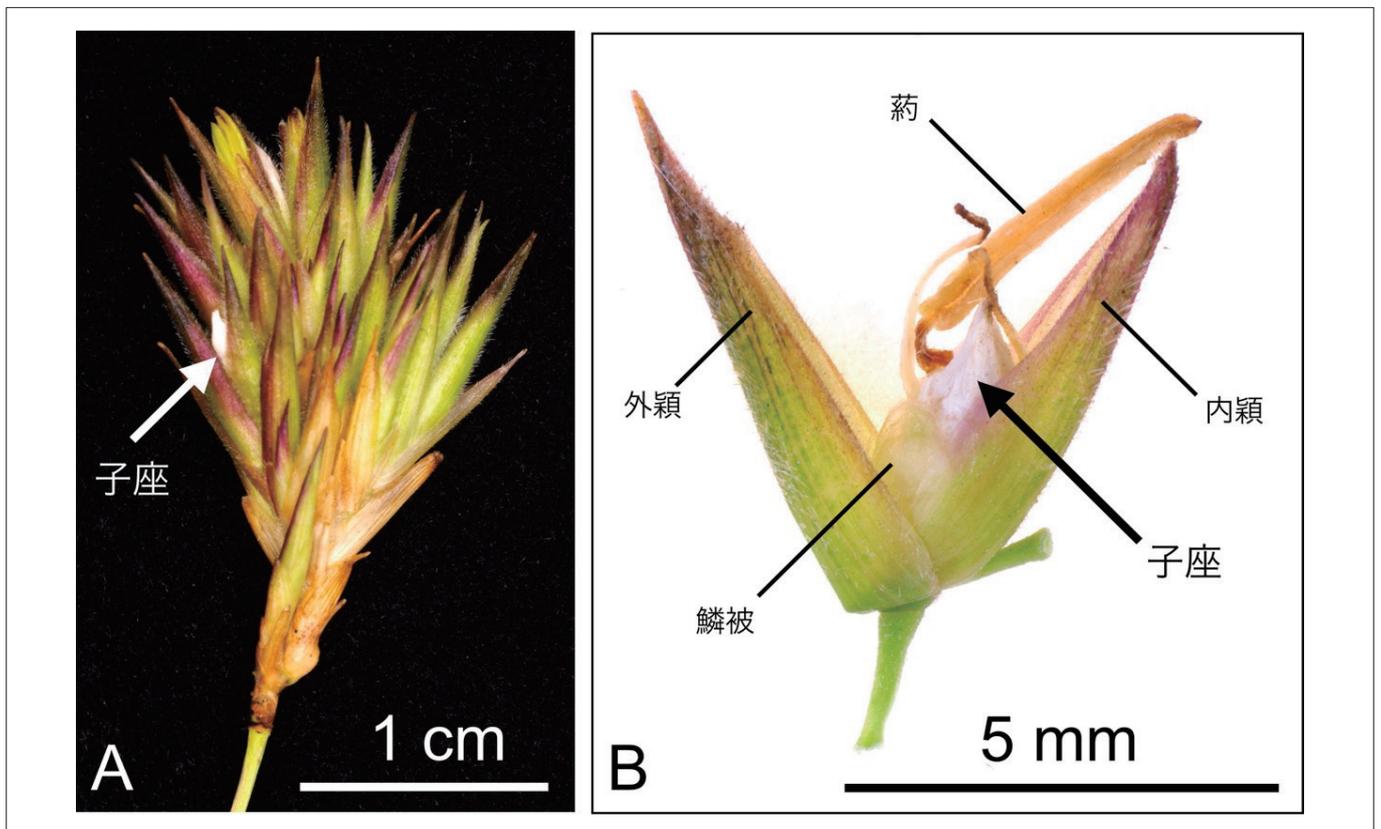


図2 タケ類てんぐ巣病菌が感染したハチクの花芽

A: 花序は葉芽と複数の小穂からなり、子座がみえる。B: 子座が形成された小花

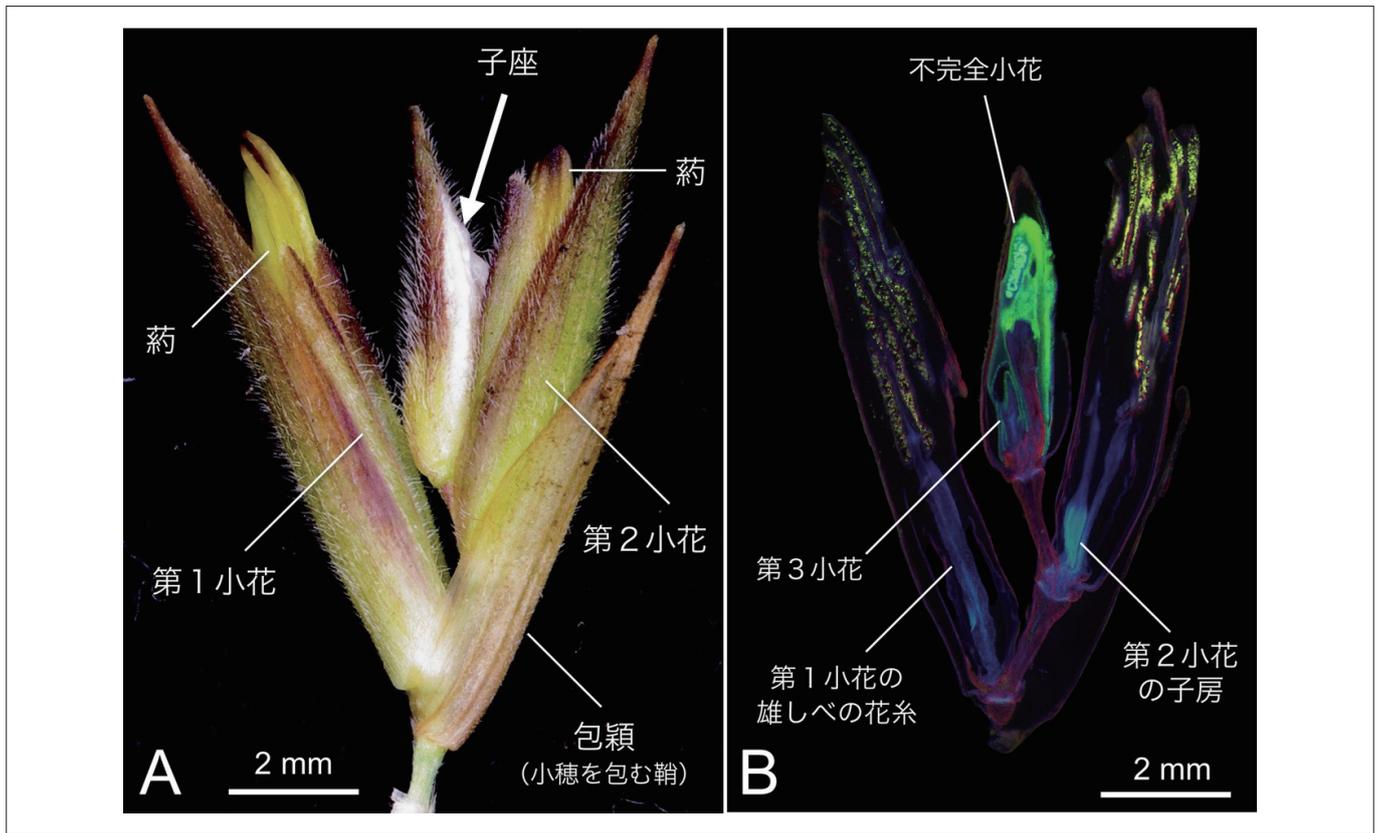


図3 タケ類てんぐ巢病菌の子座が形成されたハチクの小穂

A: ハチクの小穂は一つの包穎に包まれた2～4個の小花でできており、根本の方から第1小花、第2小花と呼ぶ。この小穂の第1、第2小花には雄しべの葯が見えている。第3小花にはタケ類てんぐ巢病菌の白い子座が見えている。

B: Aの小穂を縦断して10 μmの厚さで作製した組織切片を三重蛍光染色した画像。落射蛍光顕微鏡で取得した多数の画像を1枚に合成している。黄緑色の部分がWGA-Alexa fluor 488 conjugateで染色した菌体で、先端の不完全小花の組織内に菌体が充満して、そこから子座が形成され、子座が第3小花も包んでいることがわかる。第1小花、第2小花の子房にあたる部分には菌体が見られない。赤色はTrypan Blueで染色した植物組織のセルロース¹⁰を多く含む部分。青白色はDAPIで染色したDNAを多く含む部分。黄色は花粉の自家蛍光。

ハチク花芽の組織切片観察

イネ科植物の小穂は脆弱な器官であり、小穂全体を観察するには通常の組織切片作製法では困難であった。そこで、パラフィン包埋した小穂の断面をセロハンテープに接着して薄切片を作製し、蛍光三重染色をおこなうことで、小穂の構造を壊すことなく詳細に観察することを可能にした。その結果、小穂のうち子房がある完全小花(図3)の子房には侵入せず、子房をもたない茎頂に相当する不完全小花にのみ子座が形成されることが明らかとなった。つまり本菌は、滅多に開花しないタケ類に寄生する進化の過程で、子房に寄生する能力を失い、シュート先端に子座を形成する能力を獲得したと考えられる。

今後の展望

植物寄生性のバククキン科菌類は、昆虫などに寄生して子座を形成する冬虫夏草などのバククキン科菌類から進化したと推察されている。イネ科植物の花の子房に侵入して子座を形成する能力は、昆虫に寄生して子座を形成する能力と何らかの共通する生理的機構を持っている可能性がある。その形質を失ったタケ類てんぐ巢病菌を調べることにより、イネ科植物の子房への菌糸侵入機構¹¹を明らかにできると考えられる。

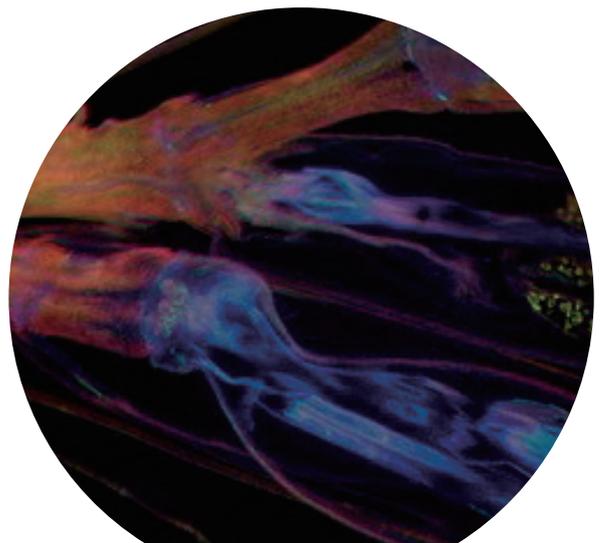
イネ科植物は作物としても重要であり、本研究の進展によって穀物に寄生する菌類の防除への貢献が期待される。

論文

Eiji Tanaka, Joji Mochizuki.

Henon bamboo flowering recorded first time in 120 years revealed how *Aciculosporium take* affects the floral organs of the host.

Mycoscience. 2024, 65(5), doi: 10.47371/mycosci.2024.06.001



1. 子房

子房 (ovary) は、被子植物の雌しべの基部を構成する器官で、内部に胚珠 (ovule) を含む。イネ科植物では 1 個の胚珠をもち、受精後に子房が発達して穎果を形成する。

2. シュート

シュート (shoot) は、植物の地上部を構成する単位で、茎と葉、およびそれに付随する芽からなる。イネ科植物では、節と節間をもつ茎と葉鞘・葉身から構成され、分けつとして増殖し、生殖成長期には花序を形成する。

3. 蛍光三重染色

異なる波長特性をもつ 3 種類の蛍光物質を用いて、同一標本内の異なるターゲットを同時に標識する手法。各蛍光色素に対応した 3 種類のフィルターを用いて画像を取得する。

4. 落射蛍光顕微鏡

励起光と蛍光の検出光が同一の対物レンズを通過する方式の蛍光顕微鏡。試料上方から励起光を照射し、発生した蛍光のみを検出する。切片試料の表面付近の情報を高コントラストで取得できるため、組織内における菌糸分布の局在解析に適している。

5. 小花

イネ科植物の小花 (floret) は、その基部を外穎 (lemma) と内穎 (palea) に包まれる。タケ類では、花弁が退化したものと考えられる 3 枚の鱗被、3 本の雄しべ (stamens)、および 1 本の雌しべ (pistil) からなる完全小花と、雌しべや雄しべが退化した不完全小花が存在する。

6. 内生菌

内生菌とは、植物組織内に定着し、宿主に対して顕著な病徴を示さない微生物の総称である。タケ類でんぐす病菌の場合、シュートが細く徒長し、繰り返し分岐する「てんぐ巣」症状を引き起こすほか、宿主外部に子座を形成するため、完全な内生菌には該当しない。

7. 頂芽優勢

頂芽優勢とは、シュート先端に位置する頂芽の成長によって、下位にある側芽の伸長が抑制される現象である。この現象は主にオーキシンによって制御される。

8. 花序

花序 (inflorescence) とは、シュート頂分裂組織が栄養成長から生殖成長へ転換することによって形成される花の集合体である。複数の花が一定の様式で配列した構造を示し、イネ科植物では小穂が集合して花序を構成する。

9. 小穂

小穂 (spikelet) は、イネ科植物の花序を構成する基本単位であり、タケ類ではおおむね 2 ~ 4 個の小花 (floret) が軸上に配列する。通常、小穂の基部は 2 枚の包穎 (glume) に包まれるが、ハチクでは包穎は 1 枚である。

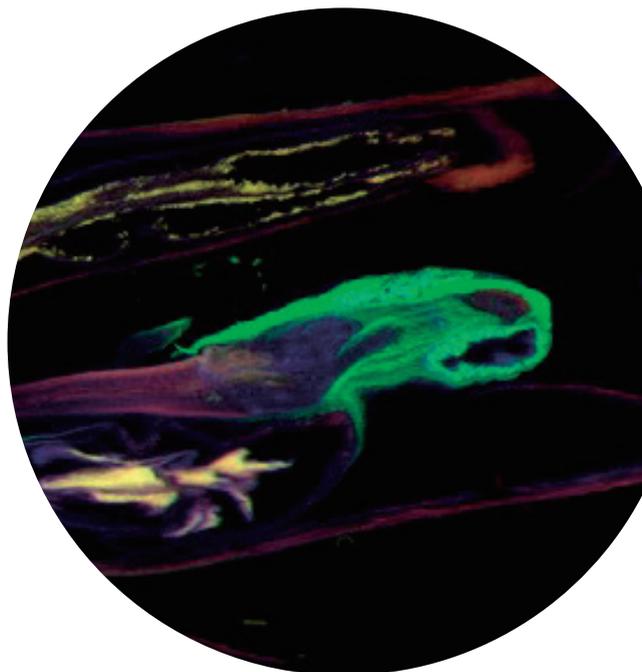
10. セルロース

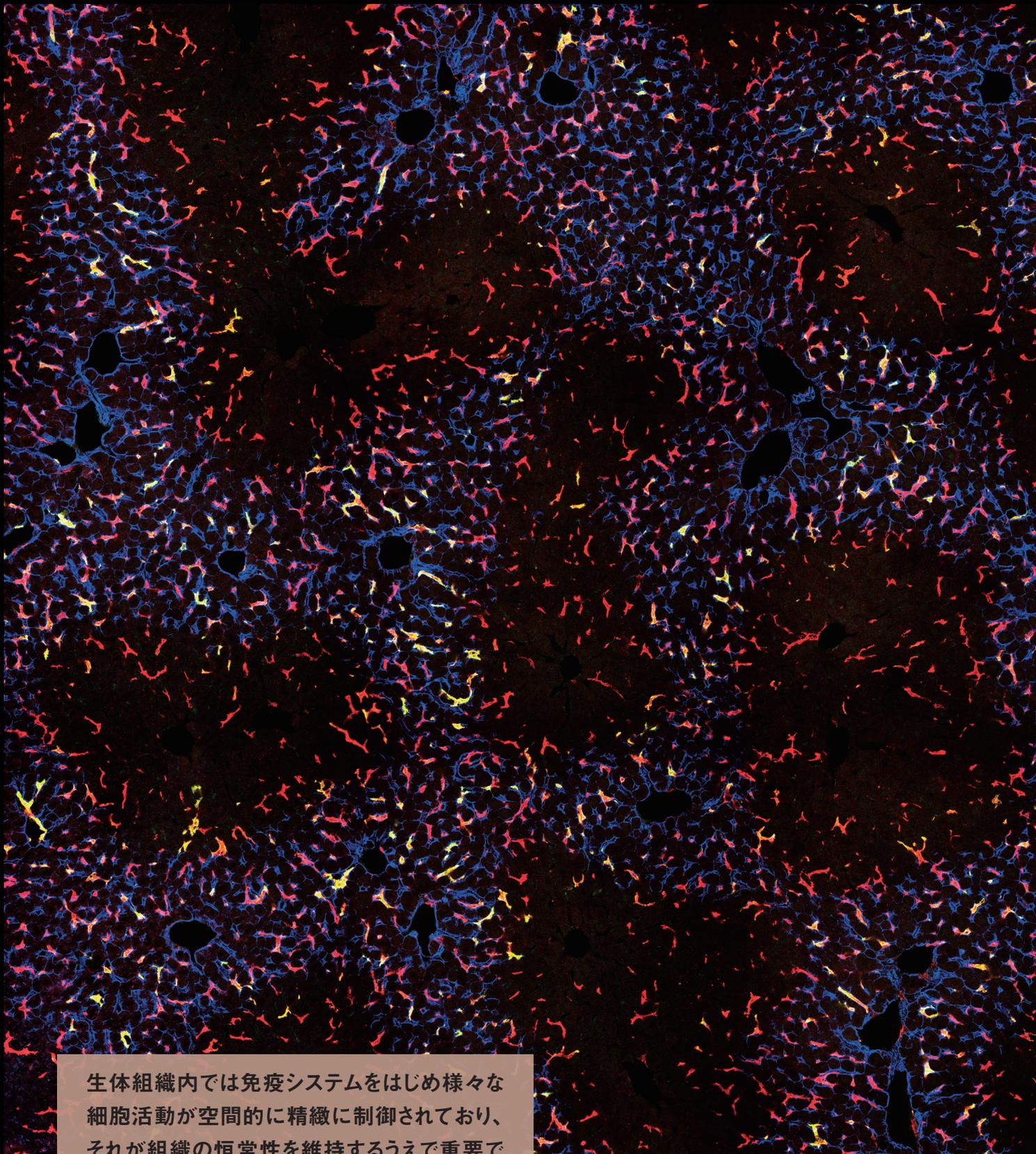
セルロースは、 β -1, 4 結合によってグルコースが直鎖状に連結した多糖であり、植物細胞壁の主要な構成成分である。一方、真菌類の細胞壁の主要成分は、N-アセチルグルコサミンが β -1, 4 結合で直鎖状に連結した多糖であるキチンである。

11. 菌糸侵入機構

菌糸侵入機構とは、真菌類が植物組織内へ侵入する際の物理的・化学的プロセスを指す。付着器による物理的穿孔、多糖分解酵素 (セルラーゼ等) による細胞壁成分の分解、あるいは気孔や損傷部からの受動的侵入など、さまざまな戦略が知られている。

- 植物のシルエット、染色されたカラーが美しい。美術作品としてのポテンシャルを感じる。
- 美しい色彩でとらえられた花芽は人工物では決して表現できない自然物特有の美しさが際立った一枚。
- 生命力、今後の生きざまに興味が出てくる。
- 生命の神秘を感じる。
- 透過された画像と色彩の深み、美しさが際立つ。
- 生命体とその寄生体に関して、躍動感のある美しい画像である。
- 色合い、精緻さは見事で芸術性が高い。
- 形状、配色ともに美しい植物の中に、緑色の領域があることで、ユニークで目を惹く表現になっていると感じた。





生体組織内では免疫システムをはじめ様々な細胞活動が空間的に精緻に制御されており、それが組織の恒常性を維持するうえで重要であることを明らかにした。

由来種 : マウス
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 肝臓
染色・ラベル方法等 : 抗体染色 (免疫組織化学)
青 : E-cadherin (DyLight 405)
赤 : F4/80 (Alexa Fluor 647)
緑 : Marco (Alexa Fluor 488)
ソフトウェアによる色調の加工調整
顕微鏡の種類 : 倒立
観察手法 : 蛍光・共焦点・多光子
対物レンズ : 20 倍
作品画像取得年 : 2022



特別賞

生体イメージングが明かす 体内免疫システムの 空間不均一性とその意義

Spatial heterogeneity of the immune system revealed by
in vivo imaging and its biological significance

みやもと ゆう

宮本 佑

大阪大学 大学院生命機能研究科
助教

※役職・所属等は受賞当時のものです。



受賞コメント

この度は、2025 NIKON JOICO AWARD 特別賞にご選出いただき、大変光栄に存じます。

私は「生体イメージング」を用いて、生きた動物の臓器内を直接観察し、細胞動態を切り口に免疫・炎症システムの解明に取り組んでまいりました。生体内での細胞の挙動は一見ランダムに見えますが、所々に周囲の細胞が形成する特異な微小環境が存在し、その中で細胞の挙動や機能が精緻に制御されていることが明らかになってきました。私が生体イメージングを始めた当初は、空間的な細胞制御の概念が広がりつつある一方で、それをどのように実証するかが明確ではありませんでした。その中で、本研究のアプローチが学術的にも芸術的にも評価いただけたことは、この上ない喜びです。今後も生体イメージングを通じて、未だ解明されていない生命現象の本質に迫ってまいります。

Spatial heterogeneity of the immune system revealed by
In vivo imaging and its biological significance

生体イメージングが明かす 体内免疫システムの 空間不均一性とその意義

特別賞

はじめに

生体内では私たちが想像もできないような細胞活動が繰り広げられ、生命が維持されている。したがって、生物の生命原理の解明には生体内をそのまま観察し解析することが必至である。生体イメージング¹は、生きた動物の体内を可視化する優れた技術である。加えて、近年では様々な遺伝子改変マウスやオミクス解析技術²が登場したことで、生体組織内の空間情報(位置情報)を記録した状態で細胞を取り出し、網羅解析することが可能になってきた。イメージングとオミクスの融合により、従来の解析手法では見出すことが困難であった生命現象の発見およびその原理の解明が可能になってきている。

生体肝臓内における細胞活動の空間不均一性の可視化

肝臓組織は、小葉³と呼ばれる六角形の単位構造で構成される(図1A)。その頂点部には門脈血管、動脈血管、胆管が束になって

グリソン鞘⁴を構成し、中心部には静脈血管が存在する。したがって、肝血流はこの六角形構造の頂点部から入ってきて中心に向かって一方向性に流れる。この際に、門脈と中心静脈の間には栄養・酸素の濃度勾配⁵が生じることが示唆されている。生体エネルギー物質ATP⁶を可視化する蛍光プローブGO-ATeam⁷を発現するマウスの肝臓を生体イメージングにより観察すると、細胞の代謝活動(ATP産生)が中心静脈周辺域よりも門脈周辺域の方が活発であることがわかる(図1B)。門脈と中心静脈の間は距離にしてわずか200 μm程度しかないが、生体内ではこの間隔で細胞外環境ひいては細胞機能が異なることが示唆される。

続いて、門脈周辺域と中心静脈周辺域における免疫・炎症反応を可視化した。LysM-GFPノックインマウス⁸を用いて炎症細胞の好中球⁹を緑色で可視化し、門脈周辺域と中心静脈周辺域に同時に同等のレーザー組織損傷を誘導し、その後の好中球の炎症応答を生体イメージングで観察した。この結果、中心静脈周辺域には好中球が浸潤・集積するが、門脈周辺域ではこの応答が抑制されていることを見出した(図2)。この結果から、免疫システム

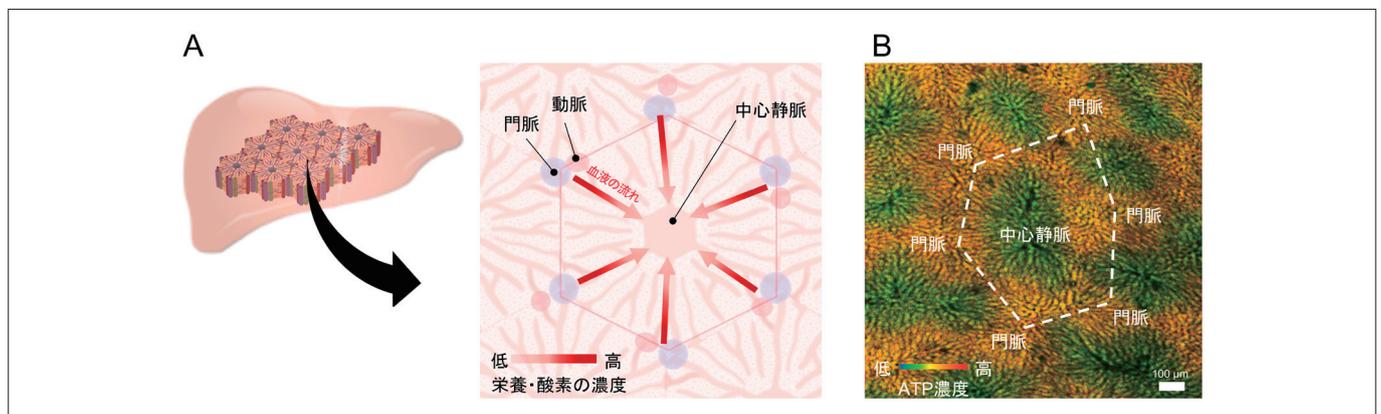


図1 肝臓の組織構造と細胞活動の空間不均一性

A. 肝臓の基本単位である肝小葉構造。

B. GO-ATeamを用いた細胞内ATP濃度の生体イメージング。2光子励起蛍光顕微鏡、20倍対物レンズを使用してGO-ATeamマウスの肝臓を観察した。ATP濃度が高い部分は黄色～赤色で、低い部分は青色～緑色に見える。この結果、肝小葉内で、門脈付近では特に細胞の代謝活動がアクティブであることが読み取れる。

も門脈周辺域と中心静脈周辺域で空間的に精緻に制御されていることが示唆された。

さらに、生体イメージングで得られたこの免疫システムの空間不均一な制御について詳細に解析するため、生体イメージングからシングルセル網羅的遺伝子発現解析¹⁰へシームレスにつなぐ新たな解析手法を開発した。光照射により細胞を蛍光標識できる Photoactivatable-GFP (PA-GFP) を発現するマウスの肝臓を生体イメージング環境下で観察し、標的領域にバイオレットレーザー光¹¹を照射することで細胞を GFP 蛍光¹²で標識した(図 3A)。その後、組織から細胞を分散させ、フローサイトメーター¹³で GFP 陽性の細胞を分離し、シングルセル網羅的遺伝子発現解析を行なった。この結果、門脈周辺域にはスカベンジャー受容体 Marco¹⁴と抗炎症性サイトカイン¹⁵ Interleukin-10 (IL-10) を発現する免疫制御性マクロファージ¹⁶が局在し、中心静脈域には催炎症性サイトカイン Interferon- γ (IFN- γ) を発現するリンパ球などが局在することが明らかになった(図 3B)。

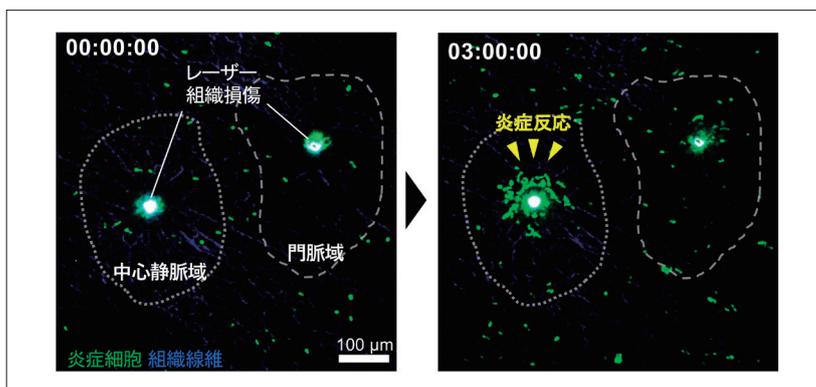


図 2 肝臓内の炎症応答の空間不均一性

組織損傷に対する炎症応答の生体イメージング。2光子励起蛍光顕微鏡、20倍対物レンズを使用してマウス肝臓内の好中球を可視化した。赤外線レーザーにより組織に熱焼灼を与え、小さな組織損傷を誘導し、これに対する好中球の集積を観察した。

以上の結果から、肝臓組織内では免疫細胞が空間的に精緻に制御され、場所によって異なる免疫・炎症応答が誘導されることが明らかになった。それでは、このような生体組織における空間的な細胞機能の制御が生命活動の維持にどのように寄与するのだろうか。

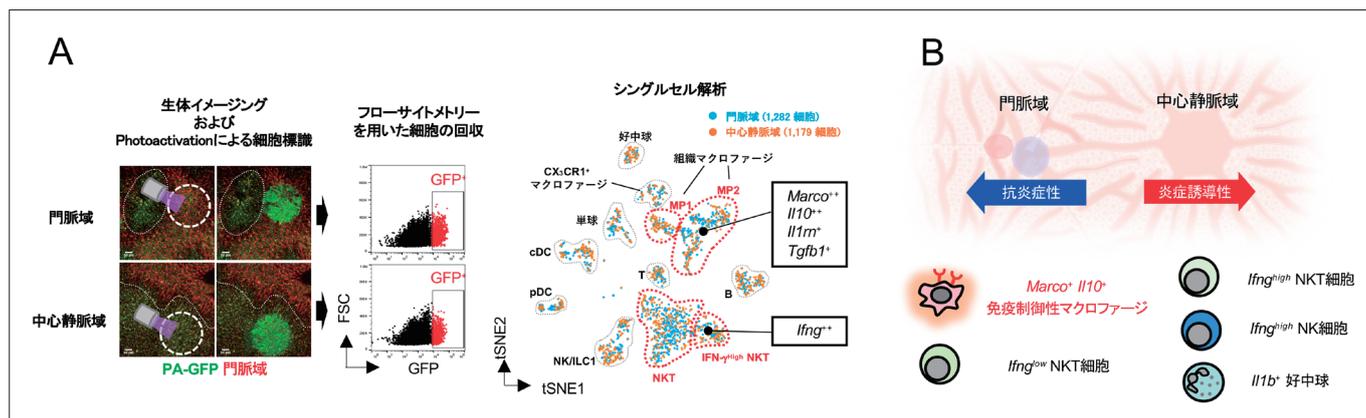


図 3 肝臓免疫細胞の空間分布と機能のちが

A. 門脈域・中心静脈域から分離した細胞を用いたシングルセル網羅的遺伝子発現解析。2光子励起蛍光顕微鏡、20倍対物レンズを使用して異なる2つの肝臓部位を観察し、一方の部位では E-cadherin が染色されている領域(門脈域)に、もう一方の部位では染色されていない領域(中心静脈域)に、バイオレットレーザー光を照射して各領域内の細胞を GFP 蛍光で標識した。このようにして、それぞれの部位から門脈域由来の細胞と中心静脈域由来の細胞を分別回収した。
B. 主要な肝臓免疫細胞の局在性とその機能のちが

門脈近傍の免疫制御性マクロファージの生理学・免疫学的意義の解明

肝臓は、門脈を介して腸管と直結している。そのため、腸から栄養素だけでなく腸内微生物や食物抗原など“異物”も流入してくる。通常の肝臓では、このような炎症誘導性の異物に対して免疫系が過度に反応することはなく組織の恒常性が維持されているが、その実態は詳しく解明されていなかった。そこで、門脈近傍の Marco/IL-10 発現マクロファージがこの異物処理については組織恒常性に関与しているのではないかと考えた。まず、門脈から流入する微生物に対する貪食作用を調べたところ、このマクロファージが組織の最前線で菌体を貪食処理していることが明らかになった(図 4A)。

一方、Marco 遺伝子を欠損させると、この貪食能が低下し、菌体は組織の深部および全身循環にまで侵入することがわかった。この結果から、Marco は異物の侵入に対する物理的なバリアとして機能することがわかった。また、Marco 欠損したマクロファージでは有意な IL-10 の発現低下がみられ、Marco は IL-10 産生を介した免疫制御にも関与することが示唆された。そこで次に、野生型および Marco 欠損マウスにデキストラン硫酸ナトリウム水¹⁷を与えて腸管バリア¹⁸を破綻させて腸内異物の肝臓への移入を誘導し、肝内での炎症反応について解析した。その結果、Marco 欠損の肝内では野生型よりも慢性的な強い炎症、肝障害、組織線維化¹⁹がみられた(図 4B)。以上の結果から、門脈近傍の Marco/IL-10 発現マクロファージは腸管から入ってくる異物を貪食消化しながら周辺

で生じる炎症反応を適切に制御することで肝臓を過度な炎症から保護していることが明らかになった(図4C)。一方、食処理の限界値を超える大量の異物が侵入してきた際には、中心静脈域に分布する免疫細胞が炎症反応を誘導して異物の強制的な排除に働く

と考えられる。このように肝臓内では場所によって異なる免疫システムを敷くことで状況に応じて臨機応変に生体防御システムを稼働させていると推察される。

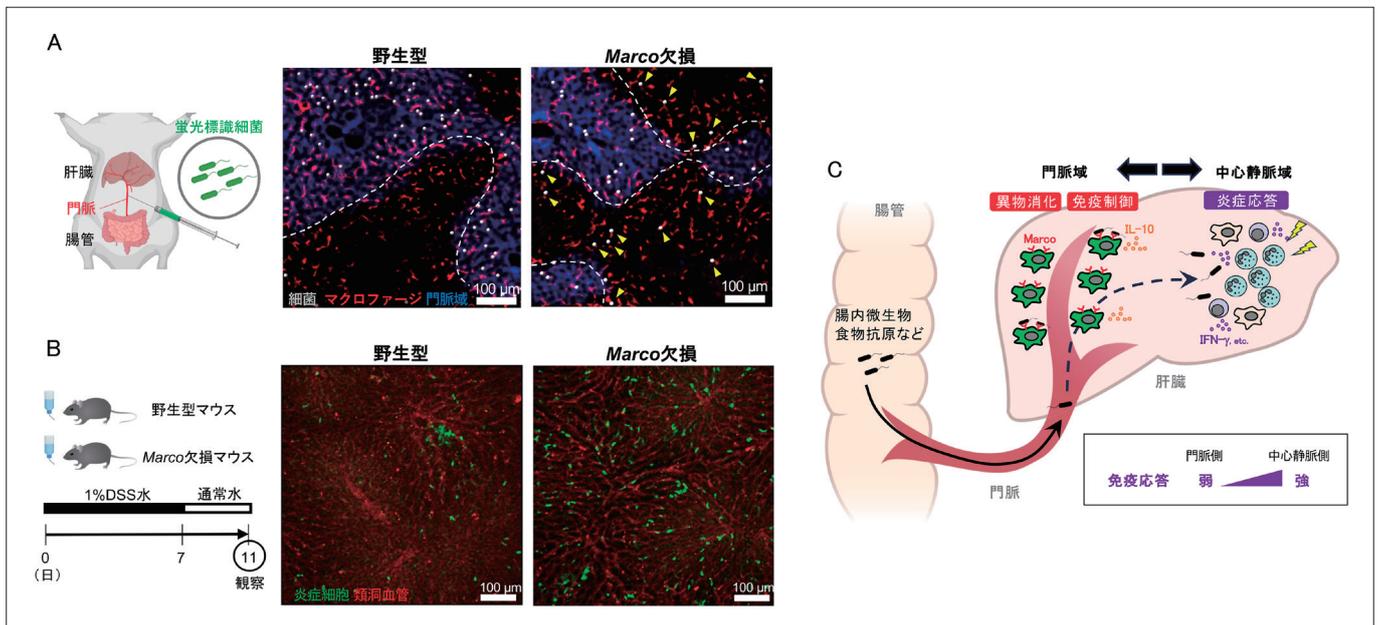


図4 門脈近傍のMarco/IL-10発現マクロファージの肝臓保護機能

- A. 肝臓内マクロファージによる門脈から流入してきた細菌の貪食。Marcoを有する野生型マウスとMarcoを欠損するノックアウトマウスの門脈に蛍光標識した細菌をマイクロインジェクションし、その1分後に肝臓を摘出して肝組織内における細菌の分布を調べた。この結果、Marcoを欠損すると細菌が組織の深部(中心静脈域)まで侵入することがわかった(黄色矢尻)。
- B. 腸内異物の流入に対する肝臓内の炎症応答。野生型マウスとMarcoノックアウトマウスに1%デキストラン硫酸ナトリウム含有飲用水を7日間与え腸管バリアを破綻させ、その後通常水に切り替えて回復期間を4日置いた後、肝臓内の炎症状態を生体イメージングにより可視化した。この結果、野生型マウスでは炎症が収束していたが、Marcoを欠損すると炎症細胞の好中球(緑色)がたくさん浸潤し慢性炎症が引き起こされていることがわかった。
- C. 肝臓内における空間的な免疫システム制御の概略図。

本研究の学術的重要性と今後の展開

本研究のポイントは、生体イメージングを活用することで実際の生体内では炎症反応をはじめ様々な細胞活動が空間的に制御されていることを可視化した点と、生体内の標的領域から細胞を分離しその空間について詳細に解析できるようにした点である。本研究の解析戦略は、生命科学・医学研究において技術的なブレイクスルーをもたらすと期待される。従来の研究では、主に組織から分離した細胞や固定組織中の細胞を解析してきたため、生体組織中の細胞の実際の挙動や働きがわからなかった。しかし本研究の手法では、生体イメージングを用いて組織空間における細胞動態を観察して、細胞が特徴的な挙動を示す場所を見つけ出し、その場

から細胞を取り出して網羅的遺伝子発現など詳細な解析ができる。これにより、生体内の“組織”と“細胞”の関係について体系だった解析が可能となり、生体組織における新しい生命現象の発見とその原理究明につながると考えられる。また近年、病気は組織内の特定の場所を起点として生じる可能性が示唆されている。実際、肝炎や関節炎など様々な疾患において炎症病態の空間依存性が認識されつつある。今後、本研究で確立したイメージングとオミックスの融合的な解析系が病気の発生メカニズムを解明する一助になると期待している。われわれも肝臓をはじめ各臓器の疾患に対してこの技術を活用して最先端の病理学研究を進めていきたい。

論文

Yu Miyamoto, Junichi Kikuta, Takahiro Matsui, Tetsuo Hasegawa, Kentaro Fujii, Daisuke Okuzaki, Yu-chen Liu, Takuya Yoshioka, Shigeto Seno, Daisuke Motooka, Yutaka Uchida, Erika Yamashita, Shogo Kobayashi, Hidetoshi Eguchi, Eiichi Morii, Karl Tryggvason, Takashi Shichita, Hisako Kayama, Koji Atarashi, Jun Kunisawa, Kenya Honda, Kiyoshi Takeda, Masaru Ishii.

Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation.

Nature. 2024, 629(8013), doi: 10.1038/s41586-024-07372-6

Yu Miyamoto, Masaru Ishii.

Spatial heterogeneity and functional zonation of living tissues and organs *in situ*.

The Journal of Biochemistry. 2024, 176(4), doi: 10.1093/jb/mvae049

1. 生体イメージング

生きた動物体内で細胞や分子の動き・相互作用を可視化し、時間的な変化を追跡する技術。生命現象をその場で解析できる点が特徴。

2. オミクス解析技術

遺伝子発現、タンパク質発現、代謝物・脂質など細胞内のコンテンツを包括的に定量解析する技術。

3. 小葉

肝臓の最小組織構造単位のこと。六角形様の構造をとり、門脈(頂点部)から中心静脈(中心部)に向かって血液が一方方向性に流れる。この単位構造の中で、エネルギー代謝、解毒、胆汁産生など多彩な生命活動が行われている。

4. グリソン鞘

肝臓内における門脈・肝動脈・胆管が束になった部位を包む結合組織。

5. 濃度勾配

物質の濃度が場所によって異なる状態を指す。

6. 生体エネルギー物質 ATP

ATP はアデノシン三リン酸のことであり、リン酸結合が切れる際にエネルギーを放出し、これが生命活動を支える原動力として働く。

7. 蛍光プローブ Go-Ateam

生体エネルギー物質 ATP を可視化する蛍光プローブ。緑色蛍光タンパク GFP と橙色蛍光タンパク OFP を ATP 結合ドメインを有するリンカーで繋いだ構造をとる。ATP が低濃度の場合は GFP 蛍光が生じ、高濃度の場合は OFP 蛍光が生じる。色調によって ATP 濃度が定量的に計測できる。

8. LysM-GFP ノックインマウス

Lysosyme M (Lyz2) のプロモーター直下に緑色蛍光タンパク GFP をノックインすることで、この遺伝子をマーカーとして発現する細胞を可視化したマウス。このマウスでは、好中球をはじめとした顆粒球と一部のマクロファージが GFP で可視化される。

9. 好中球

白血球の一種で、細菌など異物の侵入に対して最初に反応する免疫細胞。異物を貪食し、活性酸素や酵素で殺菌して感染防御を担う。

10. シングルセル網羅的遺伝子発現解析

細胞 1 個ごとの網羅的な遺伝子発現を調べる手法。平均値しか分からないバルク解析と異なり、一つ一つの細胞の多様性や希少集団を明らかにできる。

11. バイオレットレーザー光

波長約 405nm の紫色のレーザー光。蛍光色素の励起や分子の活性化に使用される。

12. GFP 蛍光

クラゲ由来の緑色蛍光タンパク質が青色光で励起され緑色に光る現象。遺伝子発現や細胞の動きを可視化するツールとして広く応用されている。

13. フローサイトメーター

細胞を 1 個ずつ流路に流しながらレーザー光を当て、細胞の大きさ、複雑性、蛍光染色した分子を測定する装置。細胞の性質を高速かつ定量的に解析できる。

14. スカベンジャー受容体 Marco

主にマクロファージに発現するスカベンジャー受容体で、細菌、ウイルス、死細胞由来分子など炎症を誘導する物質(異物)を捕捉し、これらの貪食を促す。異物除去や炎症制御に関与する。

15. サイトカイン

免疫細胞などが分泌する情報伝達タンパク質。炎症を促す促炎症性サイトカインと、炎症を抑える抗炎症性サイトカインがあり、免疫反応のバランスを調節する。

16. 免疫制御性マクロファージ

炎症を抑え組織恒常性を保つ働きをもつ保護的マクロファージ。

17. デキストラン硫酸ナトリウム水 (DSS)

マウスに経口投与して腸管バリアを破壊する実験モデル。炎症性腸疾患やリーキーガットの病態解析や治療研究に用いられる。

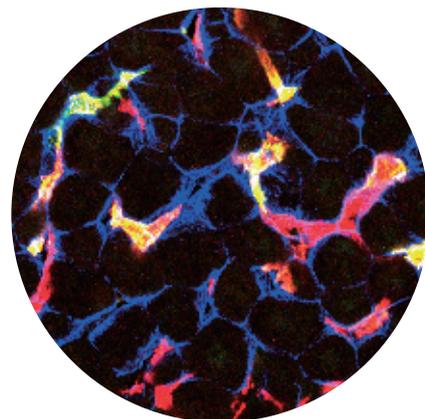
18. 腸管バリア

腸上皮細胞、粘液、免疫細胞が協調して腸内共生微生物や有害物質の侵入を防ぐ防御機構。

19. 組織線維化

慢性炎症や組織傷害によりコラーゲンなどの線維成分が過剰に蓄積し、組織が硬くなり機能が低下する病的変化。

- 生体画像でランダムさの中に調和を感じる不思議な魅力がある。
- 優れた学術成果である。空間的に不均一でダイナミックな細胞分布が自然に周期性のあるヘイズリー模様を生み出している。
- 油絵の具を厚塗りしたようなテクスチャーを感じ、ビジュアルのインパクトが大きく、美しい。
- テキスタイルかのような美の均一性を感じる。



Cryofixed

Ca²⁺ (Fluo-4)

細胞内を伝搬するカルシウムダイナミクスが
ミリ秒で瞬間的に固定された。

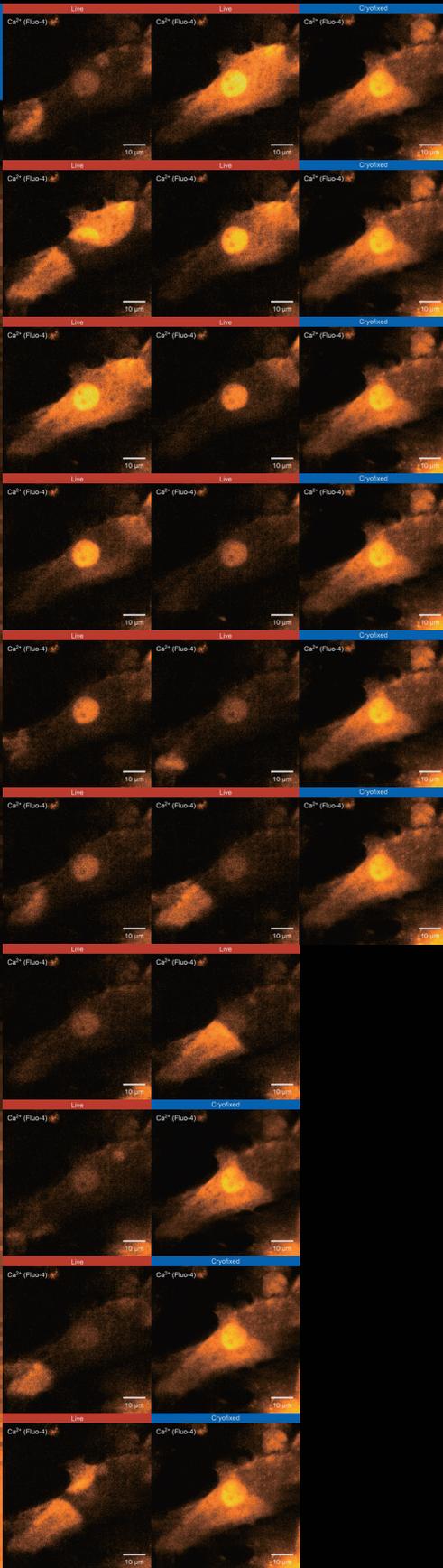
10 μm

由来種 : Wister ラット
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 心筋細胞
染色・ラベル方法等 : オレンジ (Fluo-4) : カルシウムイオン
顕微鏡の種類 : 倒立
観察手法 : 蛍光
対物レンズ : 60 倍
作品画像取得年 : 2023

特別賞

心筋細胞内 カルシウムダイナミクスの 瞬間凍結

Instantaneous freezing of calcium dynamics in a cardiomyocyte



つじ こうすけ
辻 康介

大阪大学 大学院工学研究科
物理学系専攻
博士後期課程3年

※役職・所属等は受賞当時のものです。

グループ名：ナノフォトニクス



ふじた かつまさ
藤田 克昌

大阪大学 大学院工学研究科
教授

やまなか まさひと
山中 真仁

大阪大学 大学院工学研究科
特任准教授(常勤)

くまもと やすあき
熊本 康昭

大阪大学 先進的学際研究機構
准教授(大学院工学研究科 兼任)

受賞コメント

この度は栄誉ある賞を賜り、誠に光栄に存じます。カルシウムウェーブが瞬間的に固定される様子に、審査員の皆様に驚きを感じていただけたことを大変嬉しく思います。急速凍結法は古くから生体試料の固定に用いられてきましたが、細胞内ダイナミクスが固定される瞬間を直接捉えて示したのは、本研究が初めてだと考えています。今後も皆様に驚かせるような顕微鏡技術の開発を進めてまいります。

特別賞

心筋細胞内 カルシウムダイナミクスの 瞬間凍結

Instantaneous freezing of calcium dynamics in a cardiomyocyte

はじめに

光学顕微鏡は、生命科学や医学の研究において最も幅広く利用されている観察手法の一つです。近年の光学および計測技術の進展により、二光子励起顕微鏡¹、蛍光寿命イメージング顕微鏡²、超解像顕微鏡³などの高度な技術が実用化され、細胞内の構造や機能を高精度に可視化することが可能となってきました。しかし、細胞内で生じる形態変化や分子状態の変化、さらにはイオン濃度⁴分布の変動を伴う生命現象を、高い精度で捉えることは依然として

困難です。このことは、動的な現象の観察においては、露光時間が制限されるために十分な信号量が得られないことに起因します。そこで本研究では、顕微鏡観察中の細胞を任意のタイミングで瞬時に凍結し、その状態を低温下で高精度に計測できる顕微鏡技術を開発しました(図1)。動的な現象を任意のタイミングで停止させ、十分な量の信号量を検出することにより、生命活動の特定の瞬間を高精度に観察可能にします。

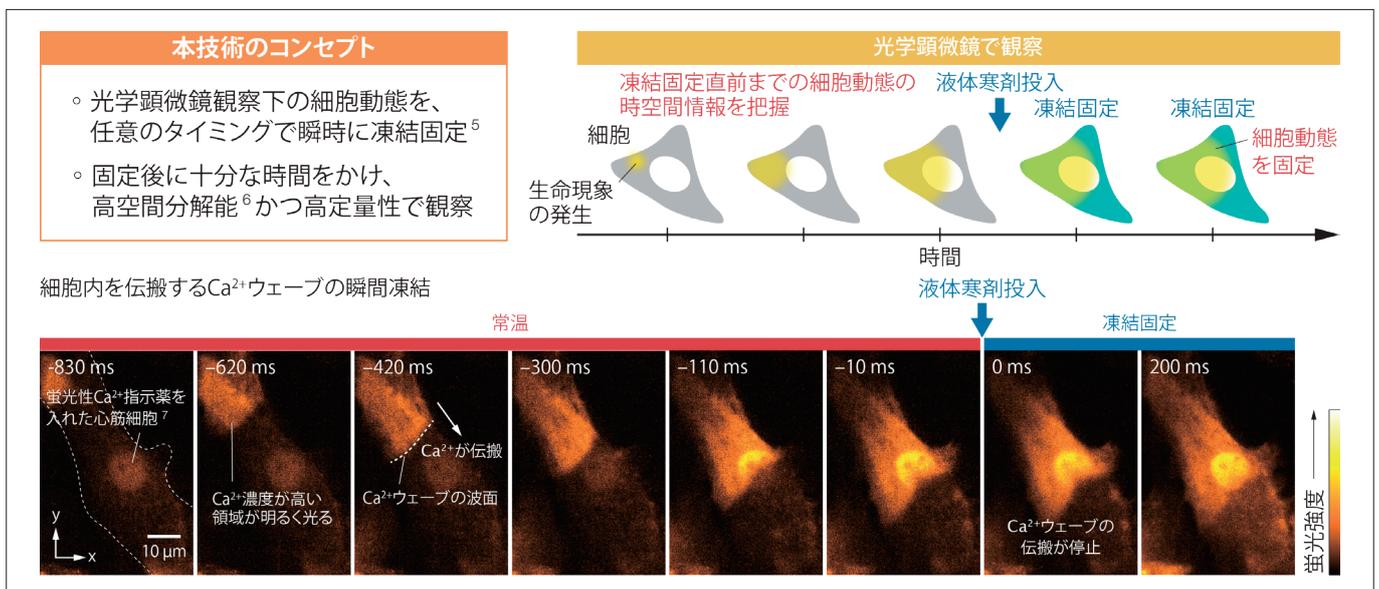


図1
(上) 本研究のコンセプト。
(下) Fluo-4[®]を導入したラット心筋細胞において、Ca²⁺ウェーブを観察しながら凍結固定。
Adapted from Tsuji, Yamanaka et al., *Light Sci. Appl.* 14, 275 (2025), under CC BY 4.0.

心筋細胞内カルシウムダイナミクスの瞬間凍結

顕微鏡観察中の細胞を瞬時に凍結し、その凍結状態を詳細に観察できる試料チャンバーを開発しました(図2)。瞬間凍結は、 $-185\text{ }^{\circ}\text{C}$ の液体寒剤(イソペンタンとプロパンの混合液⁹⁾)をチャンバー内の細胞に直接かけることで実現しました。チャンバーはカップ状の構造を持ち、凍結後もチャンバー内に液体寒剤を保持することで、細胞を低温に維持したまま光学観察が可能です。このチャンバーは3Dプリンタを用いて自作したもので、安価に製作でき、スペアパーツを準備しておけば、1分程度で試料の交換が可能です。これにより、高スループットな実験を実現できます。

実際にこのチャンバーを用いて、ラット心筋細胞内のカルシウムダイナミクスの凍結固定を行いました(図1)。Fluo-4というカルシウム指示薬を導入した心筋細胞では、 Ca^{2+} ウェーブと呼ばれる高速なカルシウムの波が細胞内を伝搬の様子が観察されました。これを

毎秒100フレームで観察しながら液体寒剤を投入したところ、 Ca^{2+} ウェーブの波面が1フレーム以内に固定されることを確認しました。この結果は、細胞内ダイナミクスをミリ秒スケールで固定できることを示しています。さらに、凍結後の観察では、露光時間をライブイメージングの1000倍に延長し、信号対雑音比¹⁰を約38倍に向上させることにも成功しました。加えて、 $\pm 10\text{ ms}$ の時間精度で液体寒剤を試料に噴射できる電動装置も開発しました。この装置と Ca^{2+} ウェーブを誘起する光刺激¹¹を連動させ、 Ca^{2+} ウェーブをその発生から120ms後に固定しました(図3)。これにより、生命現象の発生から任意のタイミングで、 $\pm 10\text{ ms}$ の精度で瞬間凍結が行えることを実証しました。また、凍結前後のカルシウムイメージング¹²において画像のコントラストに変化が見られなかったことから、Fluo-4と Ca^{2+} の結合状態は凍結の過程において変化せず、維持されていると考えられます。これは、温度依存性を持つカルシウム指示薬において、凍結直前の平衡状態がそのまま保存されていることを示唆しています。

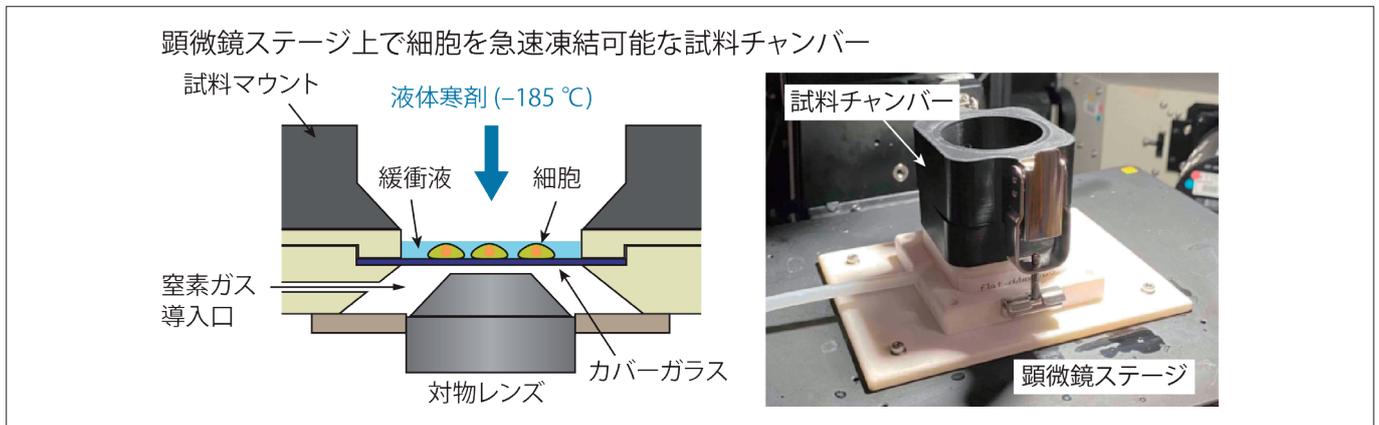


図2 開発した試料チャンバーの断面図と実際の写真

耐低温性材料を用い3Dプリンタで作製。

Adapted from Tsujii, Yamanaka et al., *Light Sci. Appl.* 14, 275 (2025), under CC BY 4.0.

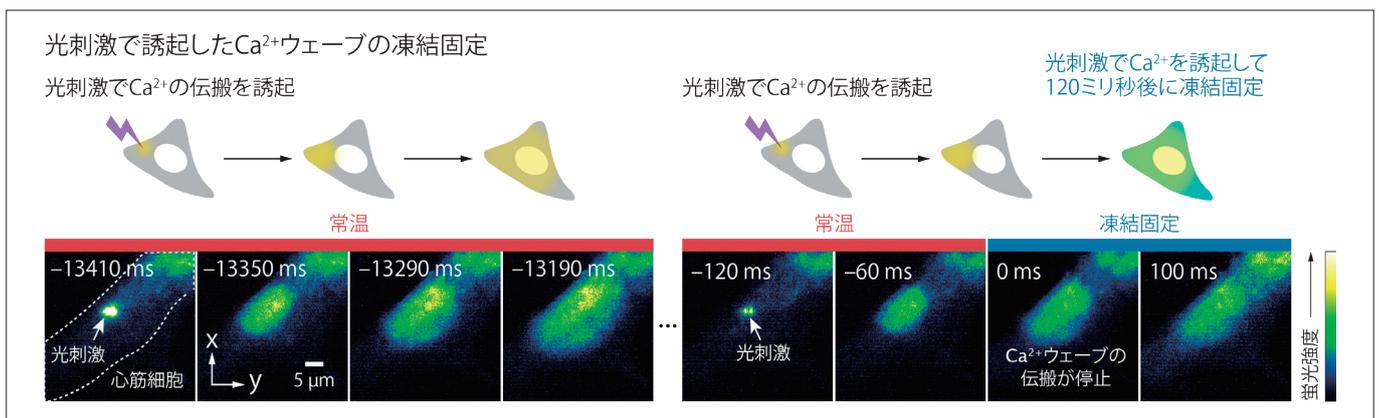


図3 細胞内 Ca^{2+} 伝搬の発生から凍結固定までの時間を $\pm 10\text{ ms}$ の精度で制御

(左) ラット初代培養心筋細胞に紫外波長レーザーを照射することで光刺激を与え、細胞内の Ca^{2+} カルシウムイオン伝搬を誘起。

(右) 光刺激の120ms後に液体寒剤を滴下し、細胞を急速凍結固定。紫外レーザー照射と寒剤の滴下タイミングは、電気信号により $\pm 10\text{ ms}$ の時間精度で高精度に制御した。

Adapted from Tsujii, Yamanaka et al., *Light Sci. Appl.* 14, 275 (2025), under CC BY 4.0.

細胞内を伝搬するCa²⁺分布のある瞬間の超解像イメージング

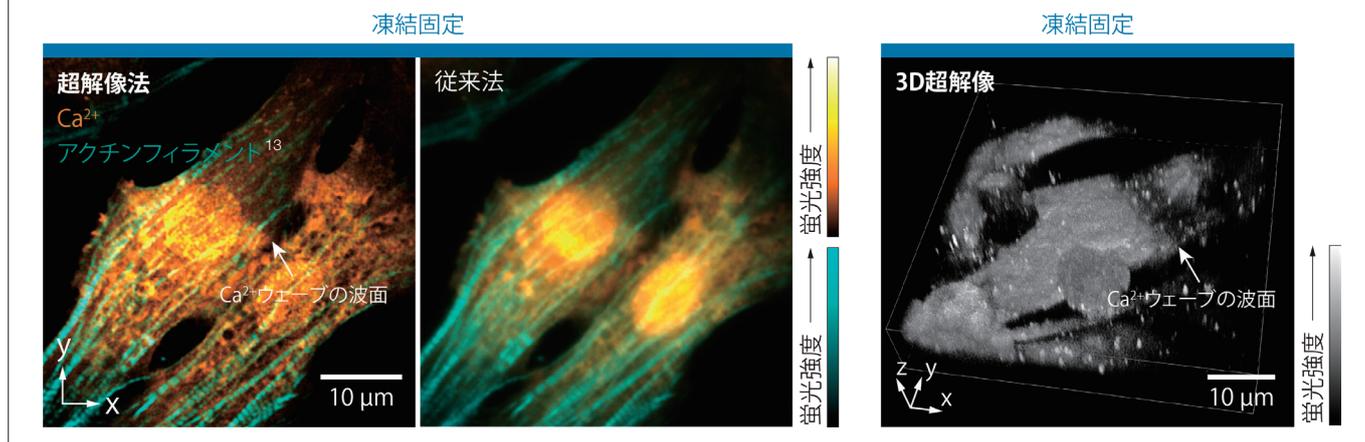


図4 Ca²⁺ ウェーブ伝搬中に凍結固定した細胞の超解像イメージング

(左) 凍結固定した心筋細胞の超解像画像と通常の蛍光画像。

(右) 凍結固定した心筋細胞の3D超解像画像。

Adapted from Tsuji, Yamanaka et al., *Light Sci. Appl.* 14, 275 (2025), under CC BY 4.0.

瞬間凍結した細胞の超解像観察・高精度観察・マルチモーダル観察¹⁴への展開

私たちは、超解像顕微鏡の一つである構造化照明顕微鏡¹⁵を用いて、凍結固定した心筋細胞内におけるCa²⁺分布とアクチンフィラメントの2色/3次元超解像観察を実現しました(図4)。凍結により瞬間的にイオン分布を固定することで、ライブイメージング下では超解像で捉えることが困難なカルシウムダイナミクスのような高速現象を、それを高空間分解能で可視化することが可能となりました。また、レシオメトリックカルシウムプローブ¹⁶を用いたCa²⁺濃度の定量計測¹⁷においても、凍結下で信号積算を行うことで、定量精度を大きく向上させることに成功しました。さらに、超解像顕微鏡とラマン顕微鏡¹⁸を組み合わせたマルチモーダルイメージングも実施し、異なる時間分解能をもつ観察手法を用いた場合でも、凍結によって細胞状態を固定することで、ミリ秒レベルの計測同時性を担保することができました。このように、凍結技術を取り入れた光学顕微鏡観察は、ライブイメージングでは実現が難しい高空間分解能・高精度でのイメージングが可能となりました。

論文

K Tsuji, et al.

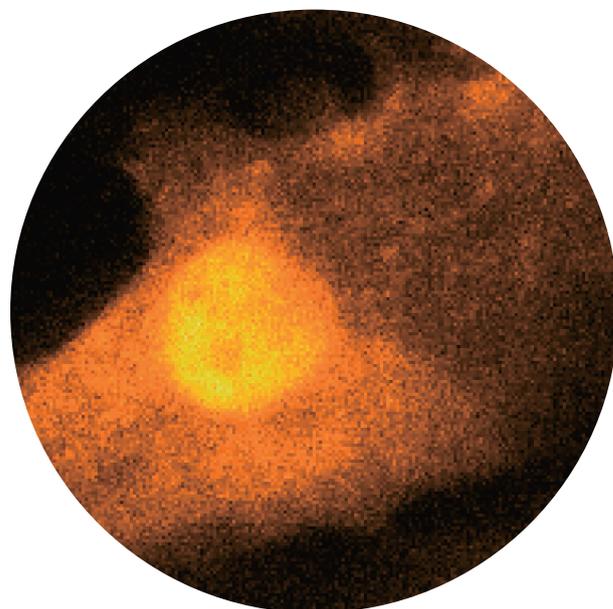
Time-deterministic cryo-optical microscopy.

Light: Science & Applications. 2025, 14(275),

doi: 10.1038/s41377-025-01941-8

おわりに

本研究では、顕微鏡観察中に細胞を瞬時に凍結することで、細胞内の生命活動を任意のタイミングで高精度に可視化する技術を開発しました。本技術は、ライブイメージングとクライオイメージング¹⁹をシームレスに統合することで、凍結直前までの時空間的な動態を記録したうえで、凍結状態における高精度な観察を可能にする点において、高い新規性を有しています。また、本技術は低コストかつ簡便に実験を行える構成であり、顕微鏡ユーザーの方々実際に活用していただくことで、生命科学・医学分野へ貢献することを期待しています。さらに、電子顕微鏡など他の計測技術との組み合わせによる相関解析への展開も可能です。今後、本技術が多様な研究現場に普及することで、複雑な生命現象の理解が深まることを期待しています。



1. 二光子励起顕微鏡

近赤外パルスレーザーを用い、焦点付近の高い光強度で起こる二光子吸収により蛍光分子を励起する蛍光顕微鏡。励起が焦点近傍に局在するため、背景光を低く抑えられる。厚い試料でも高コントラストに観察でき、深部観察に用いられる。

2. 蛍光寿命イメージング顕微鏡

蛍光の明るさではなく、励起から発光までの時間（蛍光寿命）を画素ごとに測定する手法。プローブ濃度や励起強度ムラ、褪色の影響を受けないため、pH・イオン濃度・温度など環境変化に伴う蛍光寿命変化を利用した定量に適する。

3. 超解像顕微鏡

従来の光学顕微鏡の限界を超えた空間分解能で試料を観察できる顕微鏡。蛍光顕微鏡で多くの手法が報告されており、代表的な手法に、誘導放出制御（STED）顕微鏡、単一分子局在化（single molecule localization）顕微鏡、構造化照明（SIM）顕微鏡などがある。

4. イオン濃度

溶液や細胞内に含まれる特定イオンの量を単位体積あたりで表したものの。細胞の電気活動、酵素反応、収縮など多くの生命現象を制御する。蛍光プローブを用いることで、濃度の時間変化や空間分布を可視化・定量できる。

5. 凍結固定

生体試料を急速に冷却して凍結し、分子分布や細胞構造を観察状態に近いまま固定する手法。水をガラス化（非晶質化）させることで氷晶形成を抑え、構造損傷を最小化できるため、クライオ電子顕微鏡用の試料作製に用いられる。

6. 高空間分解能

細かな構造を観察する能力が高いこと。一般に空間分解能は、対物レンズの集光角と、試料と対物間媒質の屈折率により規定される。実効的な空間分解能は信号対雑音比にも依存し、信号対雑音比が低下しやすい高速イメージングでは実効空間分解能が低下する。

7. 心筋細胞

心臓の収縮を担う筋細胞。活動電位に伴う Ca^{2+} 流入と筋小胞体からの Ca^{2+} 放出で細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、これが引き金となってアクチン・ミオン相互作用が進み、収縮・弛緩の周期運動（拍動）が生じる。

8. Fluo-4

生体試料内の Ca^{2+} を検出できる蛍光プローブ。 Ca^{2+} 濃度が高いと結合して蛍光を発し、低いと解離して蛍光が弱くなるため、カルシウムイオン濃度の時空間変化を測定できる。

9. イソペンタンとプロパンの混合液

イソペンタンとプロパンを混合した極低温の液体寒剤。液体窒素とは異なり沸点が高いため、生体試料に接触させることで、急速凍結し、試料の構造を凍結固定することができる。電子顕微鏡観察用の生体組織の凍結切片作製に用いられる。

10. 信号対雑音比

測定で得られる信号強度 (S) とノイズ成分 (N) の比 (S/N)。蛍光顕微鏡などの光計測では、信号は観察対象からの蛍光であり、ノイズには光子数の統計ゆらぎに由来するショットノイズや、検出器由来の暗電流ノイズ・読み出しノイズなどが含まれる。

- 躍動感のあるカルシウム伝搬がとても興味深い。
- マジックのように細胞内を流れる Ca^{2+} 波が一瞬で停止しており、非常にインパクトがある作品。
- 生細胞のカルシウムウェーブを瞬間凍結で固定する瞬間が捉えられており、極めて興味深い作品。
- 液体寒剤投与でカルシウム濃度勾配が固定されることが鮮明に解る。

11. 光刺激

細胞などの試料に光を照射し、その光照射に応じた応答を誘起する手法。たとえば、光に応じて Ca^{2+} を放出する試薬を細胞に導入し、その細胞に光を照射すると、特定の部位やタイミングで細胞内 Ca^{2+} 濃度を変化させることができる。

12. カルシウムイメージング

Ca^{2+} を検出できる蛍光プローブを細胞内に導入し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の時間変化や空間分布を可視化する手法。心筋細胞の拍動や神経細胞の発火に伴うカルシウム応答など、ミリ秒から数十ミリ秒スケールのダイナミクス解析に用いられる。

13. アクチンフィラメント

細胞骨格を構成する主要な繊維状タンパク質。細胞形状の維持、細胞移動、細胞分裂、筋収縮などに関わる。収縮は主にミオンとの相互作用で生じ、 Ca^{2+} はその制御に関与する。

14. マルチモーダル観察

複数の顕微鏡法を組み合わせることで同一試料を解析すること。各手法で得られる情報を統合することで、単独の観察では得られない多面的な解析が可能になる。例えば、蛍光顕微鏡では標識した分子やイオンの分布を、ラマン顕微鏡では酸化還元などの化学状態を評価でき、互いの強みを補完できる。

15. 構造化照明顕微鏡

正弦波状の強度分布をもつ光で試料を照明し、照明パターンと蛍光分子分布の干渉で生じるモアレ（低周波成分）を解析して、超解像成分を抽出する方法。特殊な蛍光プローブをなしに超解像イメージングを実現できる。

16. レシオメトリックカルシウムプローブ

2 蛍光波長の比（レシオ）で Ca^{2+} 濃度を定量する蛍光プローブ。蛍光波長の比をとることにより、蛍光プローブの濃度や励起光の強度ムラなどの条件をキャンセルでき、正確な Ca^{2+} 濃度を計測できる。

17. 定量計測

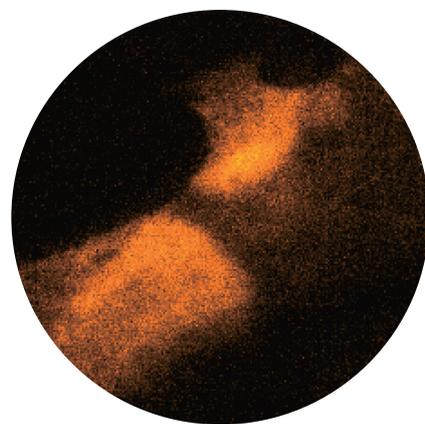
計測対象の物理量を絶対量として求めること。信号と物理量の対応関係を示す検量線に基づいて、信号を物理量へ換算する。蛍光顕微鏡によるカルシウム濃度計測では、たとえばレシオメトリックカルシウムプローブを用い、蛍光強度比と Ca^{2+} 濃度の検量線から絶対濃度を算出する。

18. ラマン顕微鏡

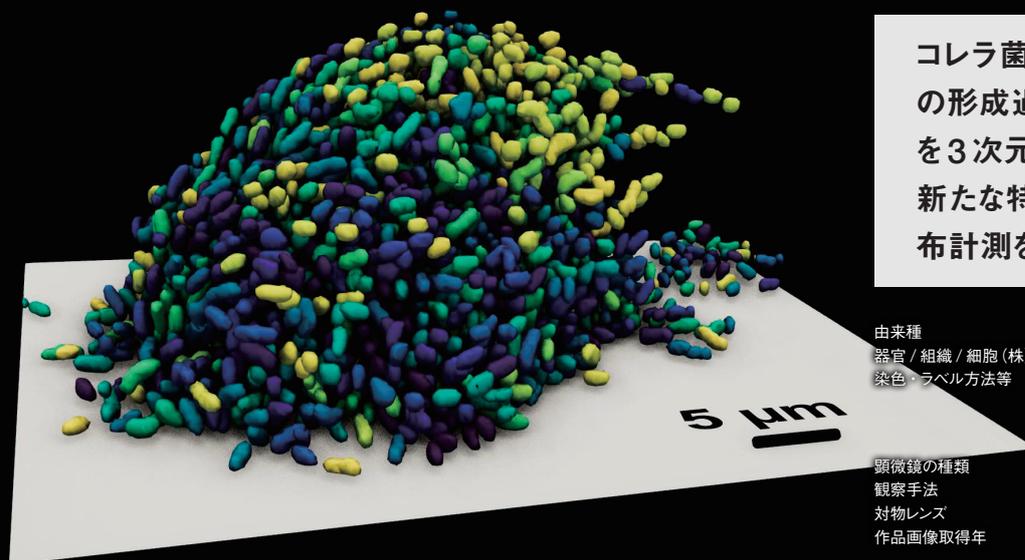
レーザー照射で生じるラマン散乱スペクトルを画素ごとに取得し、化学組成や分子状態の空間分布を画像化する顕微鏡。ラマン散乱は分子振動に由来するため、試料中の分子種の識別や、酸化還元などの化学状態の評価に利用できる。

19. クライオイメージング

凍結・低温環境下で試料を観察すること。試料の動きが抑えられてモーションブラーが軽減されるため、露光時間を延ばして信号量を増やし、信号対雑音比を高められる。

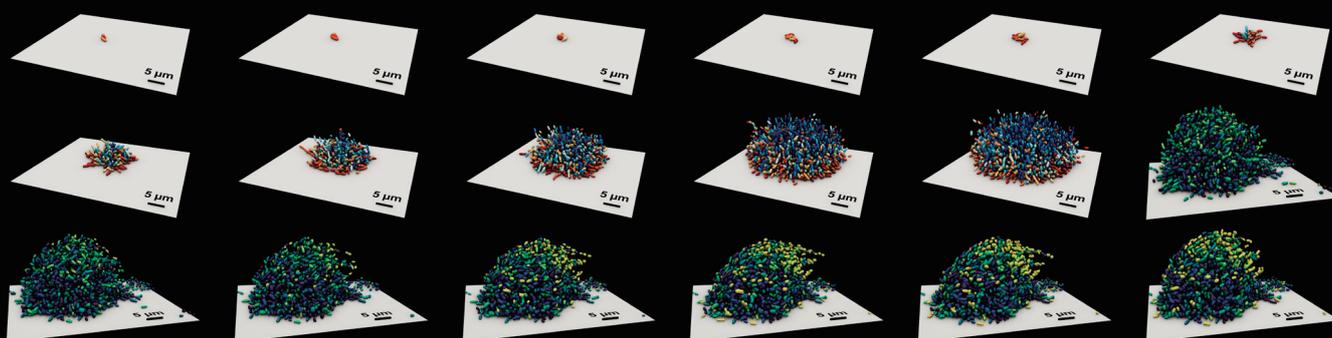


3次元バクテリアバイオフィルム 内部における細胞分裂速度・ 力学的物性の空間分布計測



コレラ菌バイオフィルムの形成過程・変形応答を3次元で細胞追跡し、新たな特徴量の空間分布計測を可能にした。

由来種 : コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)
 器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : O1 biovar El Tor str. N16961
 染色・ラベル方法等 : 緑 (sfGFP) :
 コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)
 機械学習による画像解析で
 3次元細胞ラベルを出力
 顕微鏡の種類 : 倒立
 観察手法 : 共焦点
 対物レンズ : 100倍
 作品画像取得年 : 2023



研究概要

マイクロ流体工学、高解像・高速共焦点顕微鏡撮影、機械学習を用いた画像解析といった実験・解析技術を組み合わせ、病原性バクテリアの一種であるコレラ菌 (*Vibrio cholerae*) が形成するバイオフィルム内部の3次元力学的

物性測定に成功した。バイオフィルム除去において重要な知見となりうる内部弾性の空間分布が明らかになり、その弾性分布と空間的に相関する細胞外マトリクス成分を特定した。

論文

Takuya Ohmura, Dominic J. Skinner, Konstantin Neuhaus, Gary P. T. Choi, Joern Dunkel, Knut Drescher.
In Vivo Microrheology Reveals Local Elastic and Plastic Responses Inside 3D Bacterial Biofilms.
Advanced Materials. 2024, 36(29), doi: 10.1002/adma.202314059

Eric Jelli, Takuya Ohmura, Niklas Netter, Martin Abt, Eva Jiménez-Siebert, Konstantin Neuhaus,
 Daniel K. H. Rode, Carey D. Nadell, Knut Drescher.

Single-cell Segmentation in Bacterial Biofilms with an Optimized Deep Learning Method Enables Tracking of Cell Lineages and Measurements of Growth Rates.
Molecular Microbiology. 2023, 119(6), doi: 10.1111/mmi.15064

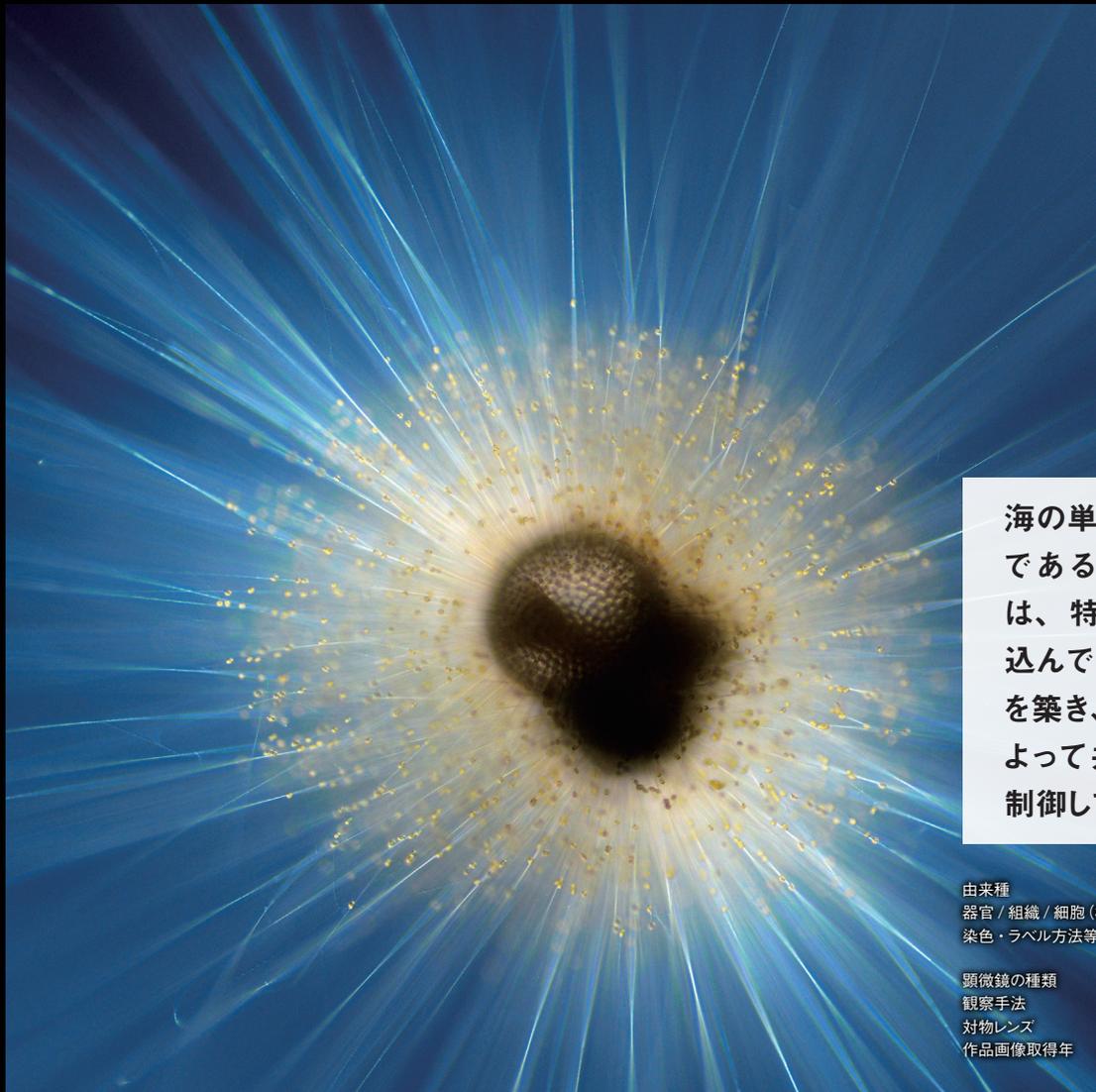


おおむら たくや
大村 拓也

北海道大学
 電子科学研究所附属
 社会創造数学研究センター
 知能数理研究分野
 助教

※役職・所属等は受賞当時のものです。

光共生： 海に漂う小さな生命システム



海の単細胞プランクトンである浮遊性有孔虫は、特定の藻類を取り込んで強固な共生関係を築き、仮足の流動によって共生藻の分布も制御している。

由来種 : Trilobatus sacculifer
器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 細胞 (個体) 全体
染色・ラベル方法等 : ソフトウェアにて明るさ・コントラスト調整
顕微鏡の種類 : 倒立
観察手法 : 微分干渉
対物レンズ : 4 倍
作品画像取得年 : 2024

研究概要

海洋の単細胞動物プランクトンである浮遊性有孔虫 19 種に対し、DNA メタバーコーディング法およびアクティブ蛍光法を用いることで、細胞内に共生する藻類の多様性や特異性と、共生藻種ごとの光適応戦略の違いを明らかにしました。さらに光共生のパートナーシップを宿主の系統樹上にマッピングすることにより、現生種

につながる浮遊性有孔虫の系統で、少なくとも 8 回独立に、光共生が獲得されていること、より古い光共生は宿主系統の多様化を促し、強固な関係性が確立していることを明らかにしました。この成果は、広大な海で微小なプランクトンがどのように生態学的ニッチを拡大してきたかを理解することに貢献します。

論文

Haruka Takagi, Yasuhide Nakamura, Christiane Schmidt, Michal Kucera, Hiroaki Saito, Kazuyoshi Moriya.
Two waves of photosymbiosis acquisition in extant planktonic foraminifera explained by ecological incumbency.
The ISME Journal. 2025, 19(1), doi: 10.1093/ismejo/wrae244

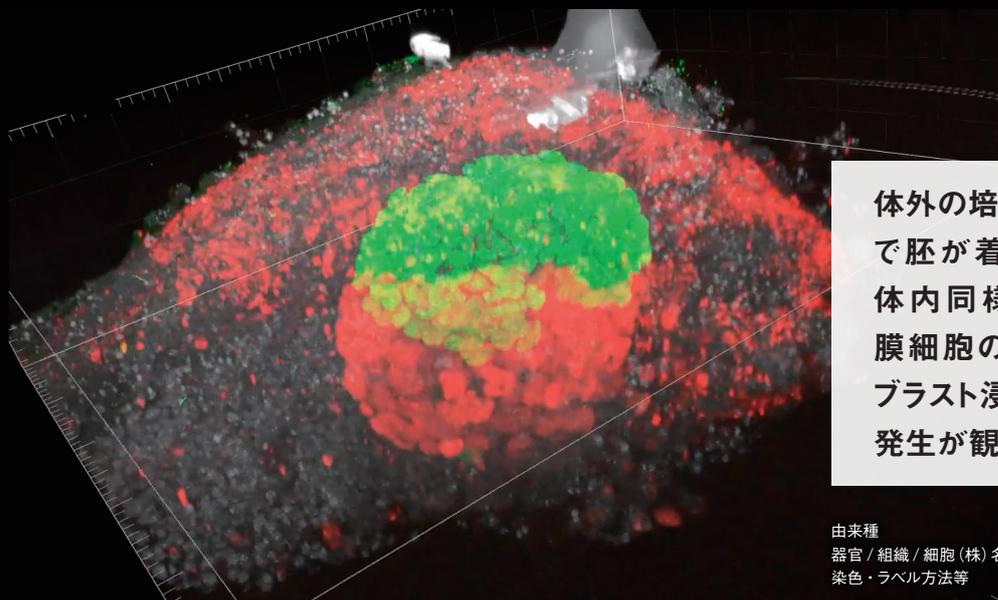


たかぎ はるか
高木 悠花

東京大学 大気海洋研究所
海洋生命システム研究系
海洋生態系科学部門
准教授

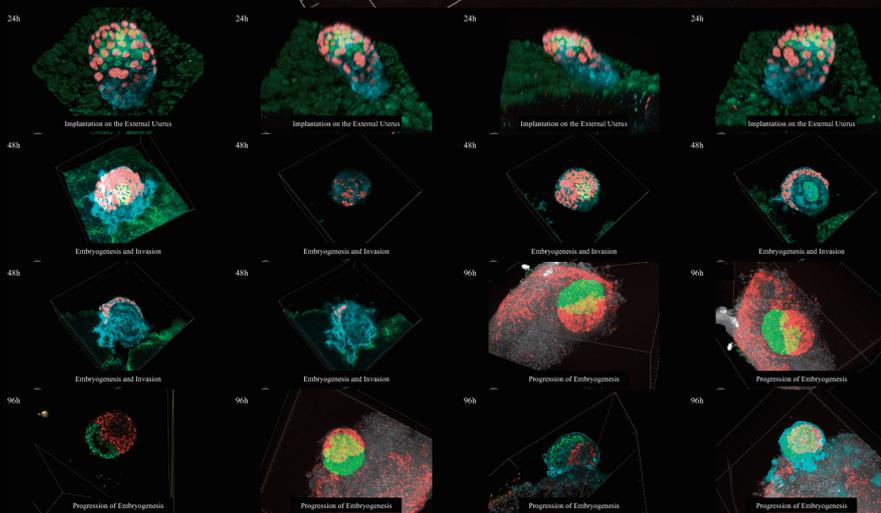
※役職・所属等は受賞当時のものです。

体外の培養子宮組織上での着床と発生



体外の培養子宮組織上で胚が着床する様子。体内同様、壁側栄養膜細胞の接着とトロホブラスト浸潤、そして胚発生が観察された。

由来種 : マウス
 器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : 胚と子宮内膜
 染色・ラベル方法等 : ホールマウント蛍光免疫染色ののち、透明化処理：
 水色 (tdTomato) : 胚盤胞およびその派生組織の細胞膜
 緑 (一次：抗 OCT4 抗体、二次：Alexa Fluor 555) : 内部細胞塊 (24 時間) およびエピブラスト (48, 96 時間)
 赤 (一次：抗 CDX2 抗体、二次：Alexa Fluor 647) : 栄養外胚葉 (24 時間) および胚体外外胚葉 (48, 96 時間)
 白 (Hoechst33342) : 細胞核 (96 時間)
 顕微鏡の種類 : 倒立
 観察手法 : 蛍光、共焦点
 対物レンズ : 25 倍
 作品画像取得年 : 2025



研究概要

胚の着床は哺乳類発生やヒト生殖医療において極めて重要な現象だが、生体内での不可視性は研究を困難としてきた。本研究では、真正マウス胚と子宮組織を用い、独自に開発したポリジメチルシロキサン製デバイスによる気相液体界面培養法により、90% 以上の効率で体外着床とその後の胚発生・栄養芽細胞の子宮

浸潤を再現した。着床部位では子宮における COX-2 誘導と栄養膜の AKT 活性化が生体内同様に再現され、阻害実験や遺伝子導入により母体 COX-2 と胚 AKT の相互作用が着床促進に関与することを示した。本システムは着床研究の基盤となり、反復性着床不全の新規治療開発に貢献すると期待される。



ひらおか たけひろ
平岡 毅大

東京大学医学部附属病院
 女性診療科・産科
 特任研究員

※ 役職・所属等は受賞当時のものです。

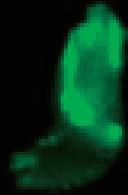
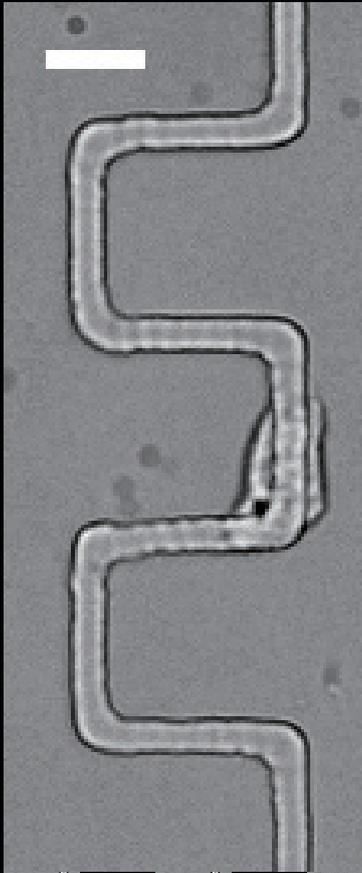
論文

Takehiro Hiraoka.

An ex vivo uterine system captures implantation, embryogenesis, and trophoblast invasion via maternal-embryonic signaling.

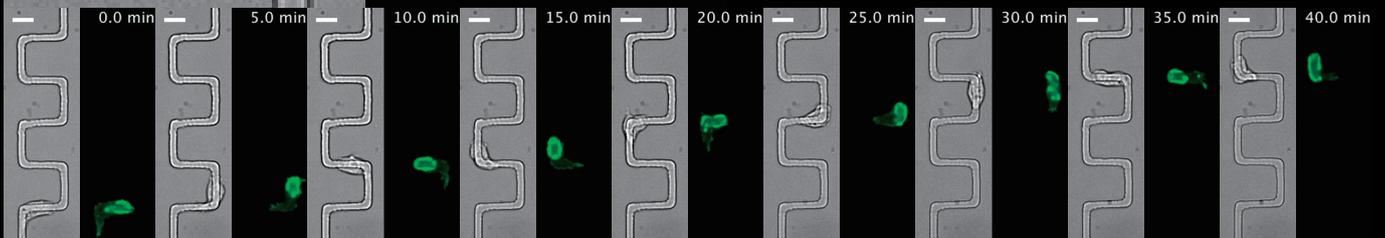
Nature Communications. 2025, 16(1), doi: 10.1038/s41467-025-60610-x.

細胞の膜を伝わるアクチン波による地形センシング



アメーバ細胞が地形を感知しながら移動する様子を捉えた。

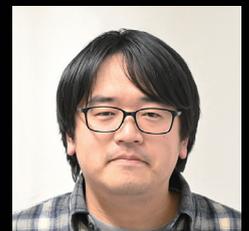
由来種 : 細胞性粘菌
 器官 / 組織 / 細胞(株)名 : AX4 株
 染色・ラベル方法等 : 緑 (GFP-Lifeact (F-actin)) : 細胞性粘菌
 顕微鏡の種類 : 倒立
 観察手法 : 明視野、共焦点
 対物レンズ : 60 倍
 作品画像取得年 : 2016



研究概要

アメーバ細胞は地面を這い回って餌とするバクテリアを見つけ出し、捕食します。このときアメーバは、バクテリアが分泌するニオイを手がかりにするだけでなく、形の情報を読み取っていること

が分かってきました。ここで鍵となるのが「アクチン波」として知られる現象です。私たちは細胞膜上を広がっていくアクチン波の伝播が地形によって強い制約を受けることを見出しました。



ほんだ げん
本田 玄

東京大学
 大学院総合文化研究科
 相関基礎科学系・
 先進科学研究機構
 柳澤研究室
 助教

※ 役職・所属等は受賞当時のものです。

論文

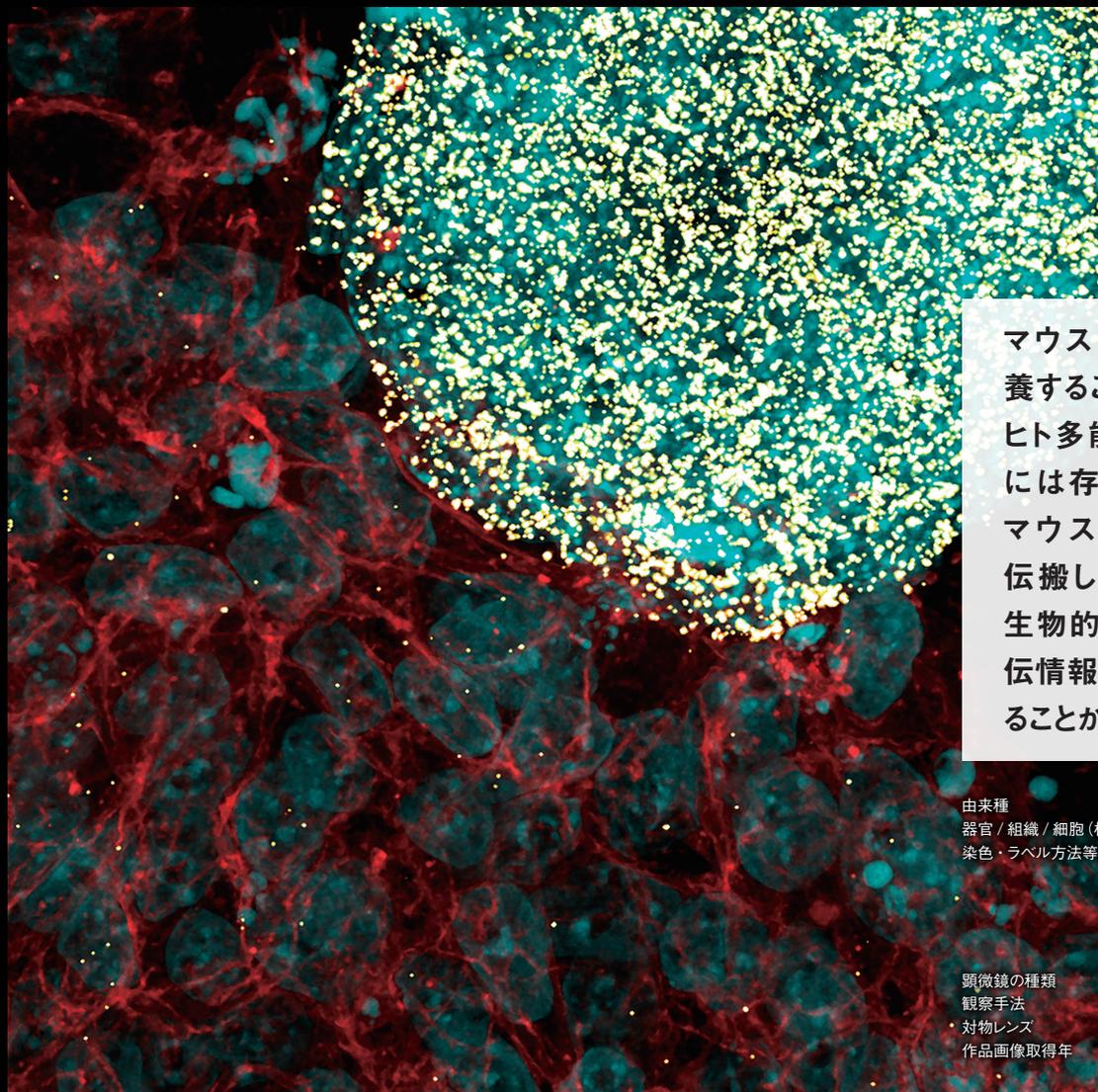
Gen Honda, Nen Saito, Taihei Fujimori, Hidenori Hashimura, Mitsuru J. Nakamura, Akihiko Nakajima and Satoshi Sawai.

Microtopographical guidance of macropinocytic signaling patches.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021, 118(50),

doi: 10.1073/pnas.2110281118

mRNA の細胞間伝搬による 多能性幹細胞のリプログラミング



マウス ES 細胞と共培養することにより、本来ヒト多能性幹細胞の中には存在しないはずのマウス由来 mRNA が伝搬し、ヒト細胞内で生物的に意味のある遺伝情報として機能していることがわかった。

由来種 : ヒト・マウス
 器官 / 組織 / 細胞 (株) 名 : ヒト ES 細胞・マウス ES 細胞
 染色・ラベル方法等 : 青 (DAPI) : 核
 赤 (mCherry-Farnesyl5) : ヒト細胞の細胞膜
 黄 (Alexa Fluor 488) : 内在性マウス Oct4 mRNA
 ソフトウェアにて最大値投影
 顕微鏡の種類 : 倒立
 観察手法 : 蛍光・共焦点
 対物レンズ : 60 倍
 作品画像取得年 : 2023

研究概要

近年、哺乳類において、遺伝情報物質である mRNA が細胞を越えて移動する現象が報告されていますが、その生物学的な影響は未解明でした。本研究では、ヒトとマウスの多能性幹細胞を直接接触させた共培養実験を通じて、マウス由来の mRNA がヒト細胞内に移動する現象を発見しました。この mRNA 移動はナノ

チューブ状の膜突起を媒介すること、また、移動したマウスの mRNA には転写因子をコードするものが含まれており、これらがヒト細胞をより未分化な状態へリプログラムすることが判明しました。本成果は、細胞間相互作用の研究に新たな視点を提供するだけでなく、新たな細胞操作技術の開発につながる可能性があります。



よねやま ようすけ
米山 鷹介

大阪大学
 大学院医学系研究科・
 器官システム創生学
 講師

※役職・所属等は受賞当時のものです。

論文

Yoneyama Y, Zhang RR, Maezawa M, Masaki H, Kimura M, Cai Y, Adam M, Parameswaran S, Mizuno N, Bhadury J, Maezawa S, Ochiai H, Nakauchi H, Potter SS, Weirauch MT, Takebe T. Intercellular mRNA transfer alters the human pluripotent stem cell state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2025, 122(4), doi: 10.1073/pnas.2413351122.

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
大学院医学系研究科・教授
未来先端研究機構・センター長



宮脇 敦史 先生
理化学研究所
チームディレクター

株式会社ニコン デザインセンター

橋本 信雄
フェロー

岩村 暢彦
センター長

馬場 健司
副センター長

川崎 純一
コーポレートブランディング
グループ長

鶴田 香
エクスペリエンスデザイン
グループ長

今水 誠
ID グループ長

吉川 修平
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

星野 千恵美
イベントデザイン
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、ニコンオリジナルデザインとなっております。

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。また参加特典は、タンブラーとコースターをご用意し、研究室にも馴染むシンプルなデザインと実用性を兼ね合わせています。

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 顕微鏡

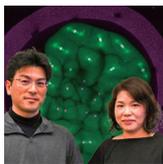
「JOICO (ジョイコ)」とは、当時の社名である日本光学工業株式会社を直訳した「Japan Optical Industry Co.」の頭文字から名付けられた商標で、「JOICO 顕微鏡」は 1925 (大正 14) 年に発売されたニコン設計による初の顕微鏡です。最大 765 倍まで拡大できる、当時としては画期的な顕微鏡でした。

2025 年、顕微鏡事業の基点となった「JOICO 顕微鏡」は誕生から 100 周年を迎えました。この節目は、創業期から受け継がれてきたニコンの光学技術とものづくりへの情熱を象徴するものです。



2024 受賞者

最優秀 JOICO 賞



メダカ初期胚の協調的かつ神秘的な細胞分裂ダイナミクス

清光 智美

沖縄科学技術大学院大学 細胞分裂動態ユニット 准教授

清光 愛

沖縄科学技術大学院大学 サイエンスアンドテクノロジーグループ
サイエンスアンドテクノロジーアシリエイト

特別賞



血管網の三次元パターンを作り出す神経と血管の連携

當麻 憲一

京都大学 高等研究院 物質・細胞統合システム拠点 (iCeMS)
見學研究グループ 特定拠点助教

芸術特別賞



2 種ポリマーの併用使用が生体ナノマシンの運動誘導効率を高める

井上 大介

九州大学 大学院芸術工学研究院 准教授

優秀賞

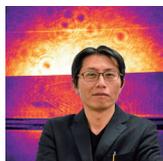


分子コントローラによる分子ロボット群の自発的な集合と離散

川又 生吹

京都大学大学院理学研究科 物理学・宇宙物理学専攻
准教授

特別賞



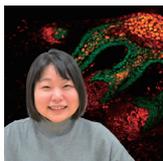
ダイヤモンドを超音速伝搬する結晶欠陥

尾崎 典雅

大阪大学大学院工学研究科 准教授

2023 受賞者

最優秀 JOICO 賞



連続的細胞追跡から明らかにする毛包幹細胞の発生活起源

森田 梨津子

大阪大学大学院生命機能研究科 准教授

芸術特別賞

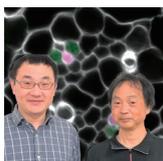


Summer night festival
- 人の尿路結石に見られる奇跡の美しさ -

丸山 美帆子

大阪大学大学院工学研究科 教授

特別賞



植物で篩部が作られる仕組み

Pingping Qian (銭 平平)

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

柿本 辰男

大阪大学大学院理学研究科 教授

優秀賞

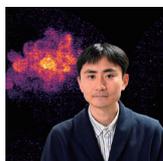


乾燥耐性クマムシにおける表皮細胞と筋肉細胞の蛍光ライブイメージング

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

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

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

2022 受賞者

最優秀 JOICO 賞

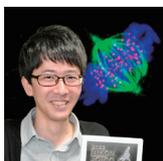


微小管からなる超構造体
- 無生物から作る動的アスター構造 -

稲葉 央

鳥取大学 学術研究院工学系部門 准教授

特別賞

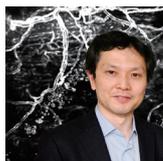


動物体がつなく染色体と紡錘体微小管

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

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

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

芸術特別賞



OVPE-GaN 結晶に見られる花卉模様

宇佐美 茂佳

大阪大学 工学研究科 助教

2021 受賞者

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

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

優秀賞

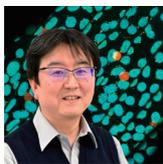


マウス精巣上体における
分泌プロテアーゼ OVCH₂ の発現

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

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

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



ヒトの筋膜構造
- 拡がるネットワーク -

西澤 志乃

株式会社ファンケル 総合研究所 研究員

2020 受賞者

最優秀 JOICO 賞

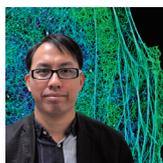


皮膚再生を司る上皮幹細胞コンパートメント
~ 見ることで見えてくる幹細胞の不思議 ~

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

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

タムケオ ディーン

京都大学 医学研究科 創薬医学講座 特定准教授

特別賞

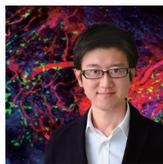


高精度な配線が実現する
記憶再生時のシーケンス入力

石川 智愛

慶應義塾大学 医学部・薬理学 助教

特別賞



関節破壊を惹起する悪玉破骨細胞の同定

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

2019 受賞者

最優秀 JOICO 賞



植物の長距離・高速カルシウムシグナル

豊田 正嗣

埼玉大学大学院 理工学研究科 准教授

優秀賞

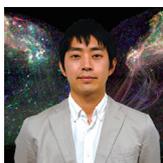


花のなかの秘密

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

特別賞



両耳間時差を検出する脳幹聴覚神経回路

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



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

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

※ 役職・所属等は受賞当時のものです。

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
協 賛：株式会社ニコン

〒140-0015 東京都品川区西大井 1-7-11

TEL : 03 (3773) 8138

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

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



NIKON SOLUTIONS CO., LTD.