

A black and white portrait of Dr. Tetsuya Kato, a middle-aged man with dark hair and glasses, wearing a white shirt and a dark patterned tie. He is looking directly at the camera against a plain grey background.

昭和六年二月
昭和六年三月
昭和六年三月

同	同	同	同	同	同	同	同	同	同	平昭バ	昭和イ	成六オ	三三イ	年二メ	二月ジ
三〇年	三〇年	二五年	二四年	一九年	一八年	一八年	一七年	一六年	一一年	七五年	三年	三年	三年	二年	一月
四月	四月	四月	四月	四月	四月	七月	七月	一月	一月	四月	四月	三月	三月	二月	

—

医学博士宮脇敦史氏の「生命現象の時空間制御の解明を目指したバイオイメーシング技術の開発研究」に対する授賞審査要旨

生命システムの基本機構を解明するには、生物個体や細胞における生体分子の挙動を、生物が生きたまま観察するバイオイメーシング技術の開発が重要である。宮脇敦史氏は、この技術が大洋を泳ぐクジラの活動を知るために、背鰭に「電波発信機」を付けるのに似ていると言う。バイオイメーシングでは、クジラは標的物質、発信機にあたるのが「蛍光タンパク質」である。同氏は学生の頃から生体分子の可視化の技術に興味を持ってきた。間もなくこうした分野で画期的成果が生まれた。下村 脩博士がオワンクラゲで緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発見し、さらに D・ブレイシャー博士、R・ツエーン博士らにより GFP の構造解析が行われ、GFP を標的タンパク質の目印として利用することが可能となった。同氏は、一九九五年に HFSP (ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム) により奨学金を得て、R・ツエーン博士の研究室に留学し、

GFP 研究に関わる基本的知識を習得した。以後これらを発展させ、独自に FRET (前の蛍光を次の励起光に変える共鳴エネルギー移動) を利用した蛍光法を世界に先駆けて確立した。そして一九九七年にはそれを利用して世界で初めて「遺伝子にコードされる」蛍光カルシウムプローブ Cameleon (カメレオン) を作製した。その結果、細胞分裂の誘導に働く Ca^{2+} イオン分子の動態の、高解像度観察を可能にした。その後もイメーシング技術を発展させ、これまで困難であった生体内の分子、細胞小器官・細胞、組織等、各レベルで細胞機能を探索できる蛍光プローブの開発に成功してきた。研究成果の公表にも努め、専門誌だけでなく *Nature*、*Science* など一般誌にも二〇編余り発表しており、多くの分野の研究者にも開発した技術が利用されている。その為カメレオンの発表以来、二〇〇八年までに六編の論文の引用数が一万件を越えている。

次に、宮脇氏の主要な業績について、分子から個体レベルまで、それぞれの中で代表的な例を簡単に述べる。

1. 高輝度 GFP 改変体、および光照射で色変換する蛍光タンパク質の開発

* Venus (ビーナス) … 世界で最も明るい GFP 改変体ビーナスを開発し、ラット副腎の褐色腫の分泌顆粒を捕えることに成功

した。

* Kaede (カエデ) : 蛍光色が光スイッチで変わる (フォトコンバージョン) カエデを開発し、神経細胞の回路網の色分けを可能にした。

* Dronpa (ドロンパ) : サングで発見した新規蛍光タンパク質を抽出して蛍光ラベルとし、光のオン・オフにより一瞬で書き換え可能な技術 (フォトクロミズム) を開発した。これにより時間を追って細胞内の分子の動きを繰り返し観察することができるようになり、標的タンパク質 (MAP kinase) の細胞核へ流入・流出する様子をはじめて観察することに成功した。

2. 基本的細胞機能を解明するためのプローブの開発

* Fucci (フーチ) : 細胞周期のG₁期やG₂期、M期にある細胞を蛍光色で色分けできるプローブ (フーチ) を開発した。これを使うことによって、活発に増殖しているがん細胞の存在や細胞の老化を検知することが可能となった。

* Keima (ケイマ) : 細胞内のpHで蛍光色が変わるケイマを開発した。ヒトの細胞をケイマで染色すると、細胞全体は青い蛍光を発するが、酸性度の高いリソソームは赤蛍光を発し、オートファジー研究の重要なプローブとなっている。

* GEPR4 (ゲプラ) : レチノイン酸プローブ (ゲプラ) であり動物の形態形成の機構を解明するのに貢献している。

* UraG (ウナジー) : ビリルビンプローブ (ウナジー) は、ニホンウナギから遺伝子をクローニングしたもので、ヘム代謝動態を可視化するのに利用されている。

3. 光散乱物体としての動物個体における深部観察のための技術開発

* Scale (スケール) : 組織透明化試薬スケールを開発し、蛍光タンパク質で標識された脳神経回路の三次元構築の解明に貢献した。

* Akluc (アカルック) : 生物発光タンパク質、アカルックを開発して動物の表層組織の透明化に成功し、深部組織に在る少数細胞からの信号の検出を可能にした。

以上のように宮脇敦史氏は、生命現象の動的制御を解明するための多様な光技術の開発に一貫して取り組み、生体における細胞内分子や構造の挙動を観察する、バイオイメーjing技術の飛躍的發展に貢献した。同氏の成果は国際的に高く評価されており、傑出した業績は日本学士院賞授賞に相応しいものである。

主要な著書・論文の目録

○主要な著書

1. 宮脇敦史『蛍光イメージング革命——生命の可視化技術を知る・操る・創る』学研メデイカル秀潤社、二〇一〇年。他、共著四編

○主要な論文

1. Furuichi, T., Yoshikawa, S., Miyawaki, A., Wada, K., Maeda, N. and Mikoshiba, K. (1989) Primary structure and functional expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate-binding protein P400. *Nature* **342**, 32–33.
2. Miyawaki, A., Llopis, J., Heim, R., McCaffery, J.M., Adams, J.A., Ikura, M. and Tsien, R.Y. (1997) Fluorescent indicators for Ca^{2+} based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature* **388**, 882–887.
3. Tsien, R.Y. and Miyawaki, A. (1998) Seeing the machinery of live cells. *Science* **280**, 1954–1955.
4. Miyawaki, A., Griesbeck, O., Heim, R. and Tsien, R.Y. (1999) Dynamic and quantitative Ca^{2+} measurements using improved cameleons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 2135–2140.
5. Miyawaki, A. and Tsien, R.Y. (2000) Monitoring protein conformations and interactions by fluorescence resonance energy transfer between mutants of green fluorescent protein. *Methods Enzymol.* **327**, 472–500.
6. Nagai, T., Sawano, A., Park, E.S. and Miyawaki, A. (2001) Circularly permuted green fluorescent proteins engineered to sense Ca^{2+} . *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 3197–3202.
7. Nagai, T., Iwata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K. and Miyawaki, A. (2002) A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. *Nat. Biotech.* **20**, 87–90.
8. Ando, R., Hama, H., Yamamoto-Hino, M., Mizuno, H. and Miyawaki, A.

- (2002) An optical marker based on the UV-induced green-to-red photoconversion of a fluorescent protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**, 12651–12656.
9. Mizuno, H., Mal, T.K., Tong, K.I., Ando, R., Furuta, T., Ikura, M. and Miyawaki, A. (2003) Photo-induced peptide cleavage in the green-to-red conversion of a fluorescent protein. *Mol. Cell* **12**, 1051–1058.
10. Nagai, T., Yamada, S., Tominaga, T., Ichikawa, M. and Miyawaki, A. (2004) Expanded dynamic range of fluorescent indicators for Ca^{2+} by circularly permuted yellow fluorescent proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**, 10554–10559.
11. Ando, R., Mizuno, H. and Miyawaki, A. (2004) Regulated fast nucleocytoplasmic shuttling observed by reversible protein highlighting. *Science* **306**, 1370–1373.
12. Hama, H., Hara, C., Yamaguchi, K. and Miyawaki, A. (2004) PKC signaling mediates global enhancement of excitatory synaptogenesis in neurons triggered by local contact with astrocytes. *Neuron* **41**, 405–415.
13. Tsutsui, H., Karasawa, S., Shimizu, H., Nukina, N. and Miyawaki, A. (2005) Semi-rational engineering of a coral fluorescent protein into an efficient high-lighter. *EMBO Rep.* **6**, 233–238.
14. Kogure, T., Karasawa, S., Araki, T., Saito, K., Kinjo, M. and Miyawaki, A. (2006) A fluorescent variant of a protein from the stony coral *Montipora* facilitates dual-color single-laser fluorescence cross-correlation spectroscopy. *Nat. Biotech.* **24**, 577–581.
15. Miyawaki, A. and Karasawa, S. (2007) Memorizing spatiotemporal patterns. *Nat. Chem. Biol.* **3**, 598–601.
16. Miyawaki, A. (2007) Bringing bioluminescence into the picture. *Nat. Methods* **4**, 616–617.
17. Mizuno, H., Kumar, Mal T., Walchli, M., Kikuchi, A., Fukano, T., Ando, R., Jeyakanthan, J., Taka, J., Shiro, Y., Ikura, M. and Miyawaki, A. (2008)

- Light-dependent regulation of structural flexibility in a photochromic fluorescent protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 9227–9232.
18. Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Osawa, H., Kashiwagi, S., Fukami, K., Miyata, T., Miyoshi, H., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H. and Miyawaki, A. (2008) Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell cycle progression. *Cell* **132**, 487–498.
 19. Miyawaki, A. (2008) Green fluorescent protein glows gold. *Cell* **135**, 987–990.
 20. Sakaue-Sawano, A., Ohtawa, K., Hama, H., Kawano, M., Ogawa, M. and Miyawaki, A. (2008) Tracing the silhouette of individual cells in S/G₂/M phases with fluorescence. *Chem. Biol.* **15**, 1243–1248.
 21. Tsutsui, H., Karasawa, S., Okamura, Y. and Miyawaki, A. (2008) Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins. *Nat. Methods* **5**, 683–685.
 22. Kawano, H., Kogure, T., Abe, Y., Mizuno, H. and Miyawaki, A. (2008) Two-photon dual-color imaging using fluorescent proteins. *Nat. Methods* **5**, 373–374.
 23. Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Jimura, T., Fukami, K., Kitaguchi, T., Kawakami, K., Okamoto, H., Higashijima, S. and Miyawaki, A. (2009) Illuminating cell-cycle progression in the developing zebrafish embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 20812–20817.
 24. Tsutsui, H., Shimizu, H., Mizuno, H., Nukina, N., Furuta, T. and Miyawaki, A. (2009) The E1 mechanism in phot-induced β -elimination reactions for green-to red conversion of fluorescent proteins. *Chem. Biol.* **16**, 1140–1147.
 25. Hama, H., Kurokawa, H., Kawano, H., Ando, R., Shimogori, T., Noda, H., Fukami, K., Sakaue-Sawano, A. and Miyawaki, A. (2011) Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. *Nat. Neurosci.* **14**, 1481–1488.
 26. Katayama, H., Kogure, T., Mizushima, N., Yoshimori, T. and Miyawaki, A. (2011) A sensitive and quantitative technique for detecting autophagic events based on lysosomal delivery. *Chem. Biol.* **18**, 1042–1052.
 27. Sakaue-Sawano, A., Kobayashi, T., Ohtawa, K. and Miyawaki, A. (2011) Drug-induced cell cycle modulation leading to cell-cycle arrest, nuclear mis-segregation, or endoreplication. *BMC Cell Biol.* **12**, 2.
 28. Shimozone, S., Jimura, T., Kitaguchi, T., Higashijima, S.I. and Miyawaki, A. (2013) Visualization of an endogenous retinoic acid gradient across embryonic development. *Nature* **496**, 363–366.
 29. Kumagai, A., Ando, R., Miyatake, H., Greimel, P., Kobayashi, T., Hirabayashi, Y., Shimogori, T. and Miyawaki, A. (2013) A bilirubin-inducible fluorescent protein from eel muscle. *Cell* **153**, 1602–1611.
 30. Sakaue-Sawano, A., Hoshida, T., Yo, M., Takahashi, R., Ohtawa, K., Arai, T., Takahashi, E., Noda, S., Miyoshi, H. and Miyawaki, A. (2013) Visualizing developmentally programmed endoreplication in mammals using ubiquitin oscillators. *Development* **140**, 4624–4632.
 31. Tsutsui, H., Jimno, Y., Shoda, K., Tomita, A., Matsuda, M., Yamashita, E., Katayama, H., Nakagawa, A. and Miyawaki, A. (2015) A diffraction-quality protein crystal processed as an autophagic cargo. *Mol. Cell* **58**, 186–193.
 32. Hama, H., Hiroki, H., Namiki, K., Hoshida, T., Kurokawa, H., Ishidate, F., Kaneo, T., Akagi, T., Saito, T., Saïdo, T. and Miyawaki, A. (2015) ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging. *Nat. Neurosci.* **18**, 1518–1529.
 33. Miyawaki, A. and Jaffrey, S.R. (2015) Editorial overview: Molecular imaging: Cellular imaging approaches. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **27**, v–vi.
 34. Miyawaki, A. and Nishino, Y. (2015) Molecular spies for bioimaging—Fluorescent protein-based probes. *Mol. Cell* **58**, 632–643.
 35. Miyawaki, A. (2016) Exploiting the cyanobacterial light-harvesting machinery for developing fluorescent probe. *Nat. Methods* **13**, 729–730.

36. Sakaue-Sawano, A., Yo, M., Komatsu, N., Hiratsuka, T., Kogure, T., Hoshida, T., Goshima, N., Matsuda, M., Miyoshi, H. and Miyawaki, A. (2017) Genetically encoded tools for optical dissection of the mammalian cell cycles. *Mol. Cell* **68**, 626–640.
37. Watanabe, T., Seki, T., Fukano, T., Sakaue-Sawano, A., Karasawa, S., Kubota, M., Kurokawa, H., Inoue, K., Akatusuka, J. and Miyawaki, A. (2017) Genetic visualization of protein interactions harnessing liquid phase transitions. *Sci. Rep.* **7**, 46380.
38. Iwano, S., Sugiyama, M., Hama, H., Watakabe, A., Hasegawa, N., Kuchinaru, T., Tanaka, K.Z., Takahashi, M., Ishida, Y., Hata, J., Shinozono, S., Namiaki, K., Fukano, T., Kiyama, M., Okano, H., Kizaka-Kondoh, S., McHugh, T.J., Yamamori, T., Hioki, H., Maki, S. and Miyawaki, A. (2018) Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science* **359**, 935–939.
39. Katayama, H., Hama, H., Nagasawa, K., Kurokawa, H., Sugiyama, M., Ando, R., Funata, M., Yoshida, N., Homma, M., Nishimura, T., Takahashi, M., Ishida, Y., Hioki, H., Tsujihata, Y. and Miyawaki, A. (2020) Visualizing and modulating mitophagy for therapeutic studies of neurodegeneration. *Cell* **181**, 1176–1187.

他、二九三編の英文原著論文と一〇編の総説があります。