NEWS RELEASE

【配 布 先】文部科学記者会、科学記者会、府中市政記者クラブ

国立大学法人 東京農工大学
Tokyo University of Agriculture and Technology

報道関係者　各位

2026 年 11 月 27 日
国立大学法人東京農工大学

消化管における癌の好発部位を ミリからナノレベルまで一枚絵で可視化
―組織・細胞・微細構造を俯瞰的に捉える広視野 TEM-CLEM 法を開発―

本研究のポイント

- マウスの食道－胃接合部を対象に、透過電子顕微鏡（TEM）の広視野観察システムを駆使し、一枚の画像でミリメートルからナノメートルまでのマルチスケールかつ俯瞰的な組織の形態解析を可能にする手法を開発しました。
- さらにマウスの食道－胃接合部を対象に、タンパク質の発現情報をもとに蛍光顕微鏡で細胞の種類と位置を特定したうえで、広視野 TEM による俯瞰的かつ相関的な組織の形態解析を行う「広視野 TEM-CLEM 法」の確立にも成功しました。
- 食道と胃の境界にあたる食道－胃接合部は、炎症や癌などの疾患が発生しやすい特殊な領域です。本手法の活用により、こうした領域を起点とする疾患の発生メカニズムの解明につながることが期待されます。

概要

東京農工大学大学院連合農学研究科博士課程の Marielle Fernandez Bandalan（マリエル フェルナンデス バンダラン）、東京農工大学大学院農学研究院応用生命化学部門の小薗拓馬助教らの研究グループは、マウスの食道－胃接合部を対象として、透過電子顕微鏡（TEM）の広視野観察システムを駆使し、一枚の画像でミリメートルからナノメートルまでのマルチスケールかつ俯瞰的な組織の形態解析を可能にする手法を開発しました。さらに同生体組織を対象に、タンパク質（遺伝子）の発現情報をもとに蛍光顕微鏡で組織内の細胞の種類や位置を特定したうえで、透過電子顕微鏡（TEM）による俯瞰的かつ相関的な組織の形態解析を行う「広視野 TEM-CLEM 法[注 1)]」の確立にも成功しました。食道－胃接合部は炎症や癌の発生場所になりやすいことが知られている一方で、様々な種類の細胞集団が存在し、また複雑な形態を有します。このことから、その疾患の発生メカニズムを理解するには、組織全体の構造を観察しながら、同時にタンパク質の発現および組織内での各種細胞の配置や形態を捉えることができるアプローチが必要となります。今回開発した手法を活用することで、タンパク質の発現や細胞の種類および組織内配置、形態がどのような変化を伴いながら疾患につながるのか、その発生メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、Scientific Reports 誌（2026 年 11 月 25 日付）に掲載されました。

研究の背景

食道－胃接合部は、食道と胃の境界にあたる領域で、組織を構成する細胞の種類および形態が大きく変化するとともに、未分化な細胞や分化途中の細胞集団が含まれています。この領域は炎症や癌の発生場所となりやすいことが知られていますが、どのようなタンパク質の発現や細胞の種類および組織内配置、形態の変化を伴いながら疾患に至るのか、その詳細な発生メカニズムは未だ解明されていません。

生体組織の細胞内構造を詳しく調べるうえで、電子顕微鏡は欠かせないツールです。一方で、従来の透過電子顕微鏡（TEM）は観察できる視野が極めて狭いため、組織全体の構造や細胞集団の配置を俯瞰的に解析することは困難でした。また、電子顕微鏡単独ではタンパク質の発現情報を得ることが容易ではなく、組織内の細胞の種類を特定することは、形態情報に基づく研究者の経験則に頼らざるを得ません。そのため、これまでに知られていない形態が観察された場合、それがどの種類の細胞なのかを同定することが困難であるという課題がありました。通常、細胞はそれぞれの種類によって特徴的な遺伝子発現プロファイルを有しており、固有のタンパク質の発現をマーカー（目印）とすることで細胞の種類を特定できます。CLEM 法では、多様な細胞が混在する生体組織において、マーカーをもとに蛍光顕微鏡で細胞の種類と位置を特定し、その情報を電子顕微鏡で取得できる形態情報と対応（相関）させることで、経験則のみに頼らない客観的かつ強力なエビデンスに基づいた形態解析が可能になります。

研究成果

今回、研究グループはマウスの食道－胃接合部を対象組織として、広視野観察システム（Limitless Panorama; LLP）を搭載した透過電子顕微鏡（TEM; 日本電子株式会社製 JEM-1400Flash）を駆使して、試料ステージを移動させながら連続撮影を行いました。得られた数百枚から数千枚の画像を一枚の画像として連結することで、広視野の TEM 像を取得することに成功しました（図１）。これにより、従来の TEM では困難であった組織全体の俯瞰的な観察ができ、ミリメートルからナノメートルまでのマルチスケールで、組織・細胞・微細構造の形態解析を行うことが可能になりました。特に、この広視野 TEM 像を安定かつ着実に取得するための観察試料作製プロトコルにおける様々な工夫と注意点を体系的に提案しました。またこの観察手法により、従来の TEM では見落とされてきた、食道－胃接合部に特徴的な細胞の配置や形態的特徴を新たに見出しました。さらに研究グループは、マウスの食道－胃接合部を対象組織として、タンパク質の発現情報に基づいて蛍光顕微鏡で細胞の種類と位置を特定したのち、同一部位の広視野 TEM 像を取得する「広視野 TEM-CLEM 法」を開発しました（図２）。この手法においても、安定かつ着実な画像取得に向けた観察試料作製プロトコルの工夫と注意点を体系的に提示したとともに、CLEM 法に有用な新規の蛍光色素も見出しました。

今後の展開

食道－胃接合部は、未分化・分化途中の細胞集団を含み、細胞の種類や形態が大きく変化する特殊な領域であり、炎症や癌の好発部位として知られています。タンパク質の発現情報をもとに細胞の種類と位置を特定しつつ、組織全体の構造から細胞内の微細構造までをマルチスケールで解析できる「広視野 TEM-CLEM 法」を活用することで、これらの疾患がどのように発生するのかというメカニズムの解明に向けた新たなアプローチが可能となります。

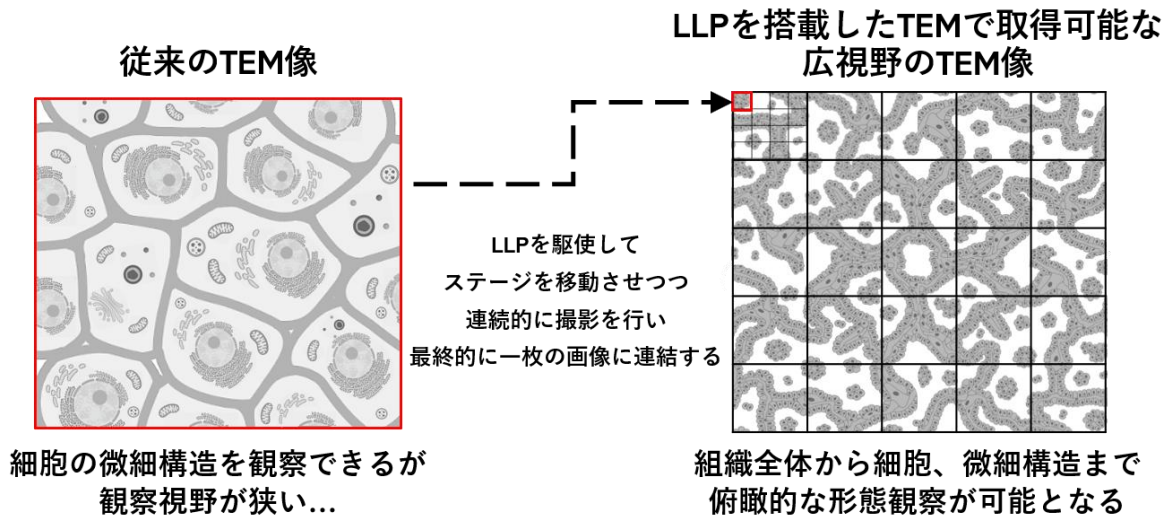


図 1：広視野観察システム（LLP）を搭載した TEM による広視野観察

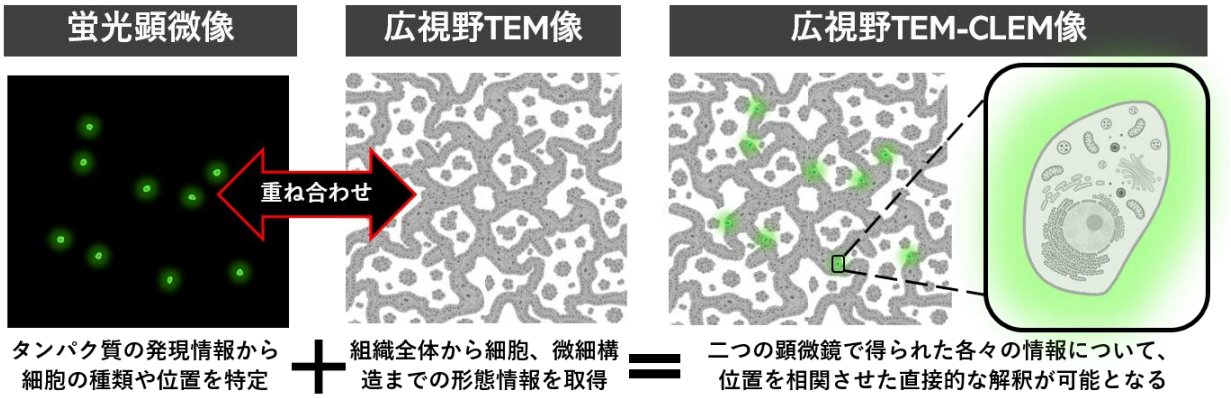


図 2：蛍光顕微鏡で細胞の種類と位置を特定し広視野 TEM 像と重ね合わせる（TEM-CLEM 法）

謝辞

本研究は、JSPS 科研費（JP23K14511）の助成、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2116）の支援を受けたものです。共焦点レーザー顕微鏡および TEM による解析は東京農工大学スマートコアファシリティー推進機構で行いました。

用語解説

注 1）CLEM 法

光－電子相関顕微鏡法（Correlative Light and Electron Microscopy; CLEM）。同一試料内の同一部位に対して、光学顕微鏡と電子顕微鏡という二つの異なる顕微鏡で取得した画像を重ね合せることで、各顕微鏡から得られる情報について位置を相関させて解釈することが可能となる。形態情報の取得に、透過電子顕微鏡（TEM）を用いれば、TEM-CLEM 法と呼ぶ。

論文情報

タイトル：An ultrawide-field TEM/CLEM imaging strategy to investigate the gastric squamous–columnar junction
著者：Marielle Fernandez Bandalan, Ea Kristine Clarisse Tulin, Takashi Tonozuka, Atsushi Nishikawa, *Takuma Kozono
掲載誌：Scientific Reports
掲載日：2026 年 11 月 25 日
DOI : 10.1038/s41598-026-79991-0
URL：https://doi.org/10.1038/s41598-026-79991-0

問い合わせ先

東京農工大学大学院農学研究院応用生命化学部門
助教　小薗　拓馬（こぞの　たくま）
TEL：042-367-5705
E-mail：tkozono@cc.tuat.ac.jp