

頂端分裂組織における幹細胞の分裂活性の停止と細胞死

白川 一^{1,2}, 伊藤 寿朗¹

¹奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科
〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5

²科学技術振興機構・PREST
〒102-0076 東京都千代田区五番町 7

Arrest, and Death of Shoot Apical Stem Cells

Makoto Shirakawa^{1,2}, Toshiro Ito¹

¹Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology
Takayama 8916-5, Ikoma, Nara 630-0192, Japan

²JST・PREST, Goban-cho 7, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0076, Japan

Keywords: Shoot Apical Meristem, Stem Cells, Senescence, Cell death, ROS

DOI: 10.24480/bsj-review.14c6.00253

1. はじめに

頂端分裂組織の幹細胞は、顕花植物の地上部の組織を作るために必要である。植物の栄養成長から老化、および寿命を終えるまで幹細胞が適切な状態を維持するには、高度に制御された分子ネットワークが必要と考えられる。過去数十年の研究から、幹細胞の維持、および分化の遺伝的経路はほぼ明らかになってきた。しかし、幹細胞の老化と死における形態変化、および分子ネットワークの研究は報告がほとんどない。幹細胞の老化と死は、複数の内部および外部シグナルを統合する一連の複雑な経路の制御下にあると考えられている。同時に、幹細胞の老化と死は、植物の寿命と密接に繋がっており、作物の収量に大きな影響を与える重要な形質である。最近の研究から、幹細胞の分裂活性の停止が FRUITFULL (FUL) - APETALA2 (AP2) 経路と植物ホルモンのオーキシンおよびサイトカイニンによって制御されていることが示された。また、ごく最近、頂端分裂組織の幹細胞の老化と細胞死について形態学的な特徴が報告された。加えて、頂端分裂組織の幹細胞における活性酸素種 (ROS) のダイナミックな変化が幹細胞の死を引き起こすトリガーである可能性が示唆された。これらの研究から、幹細胞の死が発生のプログラムに制御された能動的な現象であり、受動的な現象ではないことが明らかとなった。本総説では、植物幹細胞の分裂の停止、老化、および死のプロセスについての最近の知見について紹介する。

2. 頂端分裂組織の維持、老化、および細胞死

顕花植物では、主に茎の先端にある頂端分裂組織と葉腋の分裂組織に、地上部の幹細胞ニッチが維持されている (Karami et al. 2020)。多能性幹細胞である頂端分裂組織の幹細胞から、葉、茎、葉腋の分裂組織、花芽の分裂組織が作られる (Han et al. 2020; Heidstra and Sabatini 2014)。幹細胞の維持とそのパターン形成は、高度に保存された制御因子とそのネットワークによっ

て厳密に制御されている。中でも、植物特異的なホメオドメイン型転写因子 WUSCHEL (WUS) と分泌性ペプチドである CLAVATA3 (CLV3) によって作られる負のフィードバック系は、幹細胞の維持に必須の働きをもっている (Brand et al. 2000; Schoof et al. 2000)。現在までに、幹細胞の形成、維持、分化の制御に関与する内因性、および外因性因子が数多くの研究によって明らかにされている。それらの詳細な分子機構については、Barton (2010), Fouracre and Poethig (2020), Han et al. (2020), および Shi and Vernoux (2022) らの文献に詳しく記載されているので、そちらを参照してほしい。

幹細胞と植物の個体としての寿命の関係は、発生生物学者にとって重要な課題の一つである。幹細胞の寿命と死が、植物の個体としての寿命に深く関わっていることは明らかであるものの、その形態学的な研究やそれを制御する遺伝的ネットワークの研究はこれまでほとんど行われていない。植物個体の寿命における頂端分裂組織の幹細胞の役割の研究を議論する上で、いくつかの言葉の定義が重要である。本総説では、頂端分裂組織の分裂の停止、頂端分裂組織の老化、頂端分裂組織の幹細胞の細胞死の3つの用語の意味を次のように定義する。

頂端分裂組織の分裂の停止: 頂端分裂組織の細胞が分裂を停止すること。ただし、この細胞にはまだ再度分裂を開始する活性がある状態のこと。分裂の再活性化には、発生シグナル、および環境シグナルが必要である。分裂の停止が起きる前に、マスター転写因子 WUS の発現が徐々に減少する。

頂端分裂組織の老化: 細胞と組織が死の準備をするプロセスのこと。最近の研究では、幹細胞の老化は幹細胞の分裂の停止以前に始まることが示唆されているが、詳細な分子機構は不明である。老化時の形態学的な特徴の一つとして、細胞の液胞の肥大化がある。老化の過程で、プログラム細胞死 (PCD) の実行因子であるヌクレアーゼ bifunctional nuclease 1 (BFN1) とその上流マスター転写因子 ORESARA1 (ORE1) の発現が、徐々に上昇する。

頂端分裂組織の幹細胞の細胞死: 幹細胞の PCD。BFN1 によって実行され、実験的には死んだ細胞をヨウ化プロピジウム (PI) 染色によって可視化できる。

これまでのシロイヌナズナの寿命研究では、抽臺後の週数 (Week After Bolting [WAB]; 主茎の長さが 1 cm に達したときからの週数) が、頂端分裂組織の発生段階を表す単位として用いられてきた (Balanzà et al. 2018; Merelo et al., 2022; Wang et al. 2020; Wang et al. 2022)。頂端分裂組織の発生段階は、増殖期 (1-3 WAB, 幹細胞の分裂活性が高い時期)、移行期 (4 WAB, 幹細胞の細胞内構造の変化が起きる時期)、老化時期 (5-6 WAB; 5 WAB での頂端分裂組織の分裂の停止および 6 WAB での幹細胞の細胞死) の3つに分けられる (Merelo et al. 2022; Wang et al. 2020)。これらの過程で重要な点は、幹細胞の分裂活性の停止と頂端分裂組織の老化の関係である。これまでの筆者らの研究から、幹細胞の分裂活性の停止は、老化時期の前半で起きることがわかった。幹細胞の分裂活性の停止は、生殖成長相の一部で、そのまま死ぬか、再度分裂を開始して花を作り、より多くの子孫を残すか、選択をできるようにするための生存戦略の一つであると考えられる。確かに、分裂を停止した頂端分裂組織の細胞内構造の観

察から、すべての幹細胞が分裂能力を失ったわけではないことが明らかになっている(Wang et al. 2020)。さらに、一部の頂端分裂組織の幹細胞は、分裂活性が停止している間に、果実を切除することで、再活性化し、分裂を再開することが知られている (Hensel et al. 1994; Merelo et al. 2022; Wuest et al. 2016; Ware et al. 2020)。分裂活性が停止した頂端分裂組織が再活性化シグナル (植物由来のシグナルまたは人工的なシグナル) を受け取らなかった場合は、老化依存的 PCD が誘導されて、結果的に幹細胞が死ぬことが明らかにされている (Wang et al. 2020)。

植物の寿命は、生殖期間の長さに大きな影響を与える。増殖期では、植物は決まった数の花、果実、種子を作る。したがって、植物の寿命は作物の生産量に直接影響すると考えられる。一部の植物は長寿命であるが、一年生植物では、多くの場合、開花、および結実後に老化が急速に起こる (Umeda et al. 2021)。しかし、開花や結実が植物の死のトリガーであるか、その分子実態がなんであるかは、不明な点が多い。

3. 老化にともなう頂端分裂組織の形態的な変化

一年生植物では、植物全体の老化は結実と強く結びついている (Bleecker and Patterson 1997; Noodén and Leopold 1988; Noodén et al. 1997; Thomas 2013)。老化は、植物の発生の最終段階であり、個体全体で連続的かつ協調的に制御されている。これは、成長が完了し、それに続く成長相の転換と考えられ、細胞、組織、および器官の死で完結する (Nakamura et al. 2000; Thomas 2013)。一年生植物であるシロイヌナズナでは、老化の開始はロゼット葉から始まる。そして、幹細胞から花や果実が作られる増殖期の後に、植物全体で協調的に進む老化がはじまる。老化の最初の現象として、幹細胞で何が起きているのか? という点が重要であり、茎頂の幹細胞の形態変化が詳細に観察された。

老化において、最初期に茎頂分裂組織におこるのが分裂活性の停止である。これにより、側方花芽分裂組織が作られなくなる。モデル植物シロイヌナズナの Ler アクセッションでは、頂端分裂組織の分裂活性の停止はおよそ 5 WAB でおこる (Shannon and Meeks-Wagner 1991; Merelo et al. 2022; Wang et al. 2020)。分裂活性を停止した頂端分裂組織の細胞は、まだ若い分裂組織と同じ細胞内構造の特徴を保持しており、頂端分裂組織の一部がまだ分裂活性を維持していることを示している (Hensel et al. 1994; Wang et al. 2020)。Hensel らは、シロイヌナズナ Ler アクセッションでは、すべての枝の花序で花の分化が協調的に停止し、発達中の果実により頂端分裂組織の分裂活性の停止がおきると報告している。彼らはこの現象を *global proliferative arrest* (GPA) と命名した。GPA について、Hensel らは、主茎の頂端分裂組織とそれ以外の茎の頂端分裂組織の全てが 2 日以内に成長を停止することから、すべての頂端分裂組織に対して働く全身性のシグナル因子が存在し、GPA を誘導していると提唱している (Hensel et al. 1994)。一方で、シロイヌナズナ Col-0 アクセッションを用いた研究では、頂端分裂組織の分裂活性の停止の指標である開花の終わりが、同期的に起きるのではなく、最初の花と最後の花で約 5 日の時間差があることがわかった (Ware et al. 2020)。同期的な分裂活性の停止が存在しないことは、分裂活性の停止が植物個体全体で誘導されるものではなく、局所的に分裂活性の停止を誘導する分子メカニズムがあることを示している (Ware et al. 2020)。Hensel らは、GPA は Col-0 アクセッションと WS アクセッションでも存在することを報告しているが、GPA については定義が曖昧な点も指摘されており、植物個体レベルでの

同調的な分裂活性の停止にはアクセッション間でいくつかの違いがあると考えられる。そのため、GPA という用語は、増殖停止 (proliferative arrest [PA]) として捉えた方が理解しやすいケースがあると考えられる (Hensel et al. 1994; Ware et al. 2020)。最近のシロイヌナズナ Ler アクセッションの観察から、4 WAB で植物全体の開花が終わり、それ以上果実が増加しないことが報告されている (Wang et al. 2020)。

4. 移行期, および老化時期における 頂端分裂組織と幹細胞の特徴

頂端分裂組織の幹細胞は、花序の発達に伴って老化, および細胞死を起こす。移行期および老化時期では、頂端分裂組織のサイズがダイナミックに変化する。走査型電子顕微鏡解析により、頂端分裂組織の面積が増殖期から、移行期, 老化時期に伴って徐々に減少することが明らかになった (Wang et al. 2020)。さらに、Merelo らは、頂端分裂組織の細胞のサイズと数が増殖期 (2~3WAB) から停止期 (5WAB) まで減少し、果実除去による分裂活性の再び活性化後に頂端分裂組織のサイズが大幅に増加することを報告した (Merelo et al. 2022)。これらの結果から、老化時期においては、頂端分裂組織が安定した構造と幹細胞集団を維持できないこと、および頂端分裂組織のサイズの減少は細胞の分裂活性の減少を反映していることを示している。一方で、分裂を停止した幹細胞の一部は再活性化の能力を維持している (Wang et al. 2020; Merelo et al. 2022)。

さらに、最近の研究では老化時期の幹細胞の細胞内微細構造が明らかにされた。透過型電子顕微鏡による観察で、表皮第1層 (L1) と L2 の幹細胞が頂端分裂組織の老化の過程で、液胞化することが明らかになった (Wang et al. 2020)。液胞化した細胞の数は老化段階で徐々に増加する (Wang et al. 2020)。細胞分裂には、一定量のサイトゾルが必要であることが報告されており (Kaiser and Schueuring 2020; Seguí-Simarro and Staehelin 2006)、液胞化により幹細胞が分裂能力を失う可能性があることを示唆している。この仮説は、形態学的な観察だけでなく、細胞分裂のマーカ―遺伝子である CYCB1;2 の発現プロファイルによっても裏付けられている (Donnelly et al. 1999; Merelo et al. 2022)。増殖時期には多数の CYCB1;2-GFP 発現細胞が頂端分裂組織で観察されたが、老化時期には CYCB1;2-GFP シグナルがほぼ検出できなくなる (Merelo et al. 2022)。幹細胞の液胞化は、幹細胞が分裂能力を失って老化時期に入ったことを示す細胞構造の特徴の一つであり、幹細胞の老化は頂端分裂組織の分裂活性の停止とほぼ同時に起こる可能性を示している。

では、分裂を停止した幹細胞では何が起きているのであろうか? 最終的に幹細胞が死滅するのか明らかにするために、我々は生細胞の蛍光プローブ (FDA) と死細胞の蛍光プローブ PI を用いて、1-6WAB の頂端分裂組織を観察した。その結果、一部の幹細胞は 5 WAB で PI によって染色され、ほぼすべての幹細胞は 6 WAB で PI によって染色された (Wang et al. 2020)。つまり、幹細胞といえども、最終的には死に至るということが明らかになった。

5. 頂端分裂組織の幹細胞の老化と死を誘導する因子

頂端分裂組織の幹細胞の分裂活性の停止から細胞死に至る複雑な過程は、どのように制御されているのであろう? 遺伝学的解析, 細胞生物学的解析, およびトランスクリプトーム等のアプローチによって複数の因子が報告されている。

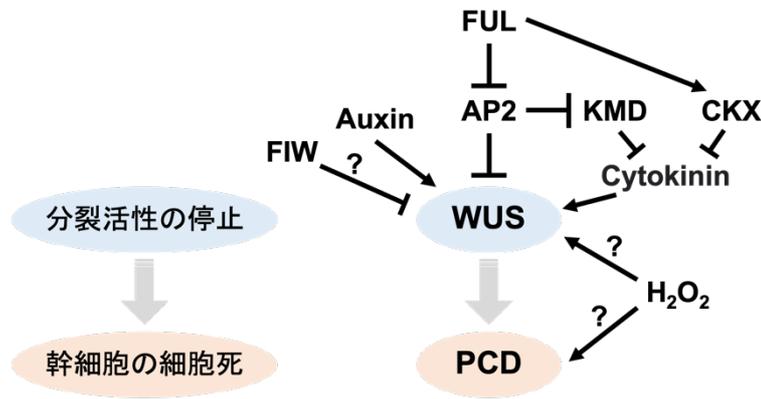


図 1. 頂端分裂組織の分裂の停止と細胞死を制御する分子ネットワーク

シロイヌナズナ T-DNA 挿入変異体の解析により, *fireworks* (*fiw*) 変異体が単離された。*fiw* 変異体では, 花序の成長が野生型よりも 7 日以上早く停止する (Nakamura et al. 2000)。これは, FIW が頂端分裂組織の分裂停止を抑制している可能性を示唆している (図 1)。今後 FIW 遺伝子の単離と同定が期待される。一方で, MADS ボックス遺伝子 FUL は, 頂端分裂組織の分裂停止を促進する (図 1)。*ful* 変異体では, 分裂活性の停止が遅れることで, 果実の生産期間が延長され, 結果的により多くの果実と花が生産される。FUL は, 頂端分裂組織において *WUS* の発現を促進する AP2 の発現を直接抑制することにより, *WUS* の発現を間接的に抑制し, 分裂活性を抑え, 花序における PA を促進する (Balanzà et al. 2018)。

上記の因子群に加えて, 頂端分裂組織の PA は果実からの未知のシグナルによって誘導されると考えられていた (Hensel et al. 1994; Wuest et al. 2016)。Hensel らは, ホルモン非感受性の変異体の観察から, オーキシン, アブシジン酸, ジベレリン, およびエチレンなどの植物ホルモンが頂端分裂組織の PA に関与しないと報告している (Hensel et al. 1994)。一方で, Ware らは, 植物ホルモンの一つであるオーキシンが PA の誘導において重要な役割を果たしていると報告している (図 1)。Ware らは, オーキシンレベルが不稔の果実よりも結実した果実で高く, 個々の結実した果実は不稔の果実の 7.5 倍多くのオーキシンを花茎に供給することを発見した (Ware et al. 2020)。更なる解析から, 結実した果実の高いオーキシンレベルにより, 頂端分裂組織から花茎へのオーキシンの輸送が阻害され, それにより PA が誘導されるという仮説を提唱している (Ware et al. 2020)。オーキシンに加えて, サイトカイニンも PA の制御因子であることがわかってきている。頂端分裂組織のサイトカイニンレベルは, PA の間に徐々に低下すること, PA は外から添加したサイトカイニンによりキャンセルされ, 頂端分裂組織の分裂が誘導される。つまり, サイトカイニンは頂端分裂組織の分裂の停止の負の制御因子である。さらに, 頂端分裂組織において FUL は, サイトカイニンシグナル伝達の負の制御因子である KISS ME DEADLY 2 (KMD2) を間接的に活性化し, 同時に, サイトカイニン不活性化酵素であるサイトカイニンオキシダーゼ (CKX) を直接活性化して, サイトカイニンレベルの低下をもたらす。サイトカイニンレベルの低下は, *WUS* および *CYCB1;2* のレベルを低下させる (図 1) (Martínez-Fernández et al. 2020; Merelo et al. 2022)。サイトカイニンは PA の誘導と幹細胞の消失の二つを制御していると考えられる (Karami and Rahimi, 2022; Martínez-Fernández et al. 2020; Merelo et al. 2022)。

頂端分裂組織の分裂活性の停止、老化および細胞死の制御因子を発見するために、トランスクリプトーム解析によるアプローチも行われている。Wang らは、分裂活性の高い頂端分裂組織 (2WAB) と分裂を停止した頂端分裂組織 (4WAB) の比較トランスクリプトーム解析を行った。その結果、ROS 関連の GO ターム (遺伝子コードするタンパク質の細胞内局在や生理学的機能に着目して、遺伝子に付けられるアノテーション) が見出され、実際に、ROS の一つである H_2O_2 が老化時期の頂端分裂組織に特異的に蓄積することを発見し、ROS が頂端分裂組織の PA と細胞死に関与することを見出した (Wang et al. 2020)。

幹細胞の PCD の分子メカニズムについても少ないながらもいくつかの知見がある。一部の幹細胞が死に始める 5WAB での PCD マーカー遺伝子 ORE1 および BFN1 の時空間的発現パターンが解析され、これら 2 つの遺伝子が 5WAB の頂端分裂組織で高いレベルで発現していることが明らかとなっている (Wang et al. 2020; Wang et al. 2022)。ORE1 およびその直接の標的である BFN1 が幹細胞死を制御している可能性がある。細胞死に先立って、頂端分裂組織において蓄積する ROS の種類が変化することも明らかとなっている。具体的には、頂端分裂組織の老化に伴い、 O_2^- が減少し、 H_2O_2 が増加する (Wang et al. 2022)。この ROS の種類の転換が PCD マーカーの発現時期と非常によく一致することから、ROS の種類の転換が PCD 実行因子の発現を誘導している可能性がある。頂端分裂組織への H_2O_2 添加は WUS の発現を制し、一方で ORE1 の発現を促進した (図 1; Wang et al. 2022)。ROS の生合成や代謝に関わる酵素の変異体における、植物の寿命の長さや WUS, ORE1 の発現解析が今後必要になると考えられる。

6. おわりに

最近の研究により、頂端分裂組織の幹細胞の分裂活性の停止、幹細胞の老化、および幹細胞死における形態学的な知見および分子ネットワークが徐々に明らかになってきた。しかし、植物の頂端分裂組織の寿命についての研究はまだ始まったばかりで、上記の知見も異なる解像度で得られた断片的な知見である。例えば、アクセッション間で見られた GPA の観察結果の違いが、研究室間の実験条件の違いに起因するのか、寿命制御の多様性なのか不明である。今後、異なる解像度の知見が蓄積していくことで、保存された経路、ホルモン間クロストーク、細胞死の引き金などが見つかることが期待される。さらに、幹細胞の寿命と葉や茎といった異なる組織の老化がどのように協調的に制御されているのかといった点も重要な課題である。それらの課題を解くためにも、寿命研究の全体を包括的に捉える複数の仮説の提唱が必要である。そのためには、組織レベル・器官レベルに加えて、細胞レベルで時空間的な遺伝子発現パターンのダイナミクスを観察するための高解像度顕微鏡観察やシングルセルトランスクリプトーム解析といった新しい技術を導入していく必要があると考えられる。植物の寿命は作物や果実の収量に直結することから、将来的には、植物の寿命を人為的に制御する技術の開発や、果実や作物の収量を予測する情報技術の開発につながることを期待される。

引用文献

- Balanzà V, Martínez-Fernández I, Sato S, Yanofsky MF, Kaufmann K, Angenent GC, Bemer M, Ferrándiz C (2018) Genetic control of meristem arrest and life span in *Arabidopsis* by a FRUITFULL–APETALA2 pathway. *Nat. Commun.* 9: 565. doi: 10.1038/s41467-018-03067-5
- Barton M (2010) Twenty years on: the inner workings of the shoot apical meristem, a developmental dynamo. *Dev. Biol.* 341:95–113. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.11.029
- Bleecker AB, Patterson SE (1997) Last exit: senescence, abscission, and meristem arrest in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 9: 1169–79. doi: 10.1105/tpc.9.7.1169
- Brand U, Fletcher JC, Hobe M, Meyerowitz EM, Simon R (2000) Dependence of stem cell fate in *Arabidopsis* on a feedback loop regulated by CLV3 activity. *Science* 289: 617–619. doi: 10.1126/science.289.5479.617
- Donnelly PM, Bonetta D, Tsukaya H, Dengler RE, Dengler NG (1999) Cell cycling and cell enlargement in developing leaves of *Arabidopsis*. *Dev. Biol.* 215: 407–419. doi: 10.1006/dbio.1999.9443
- Fouracre JP, Poethig RS (2020) Lonely at the top? Regulation of shoot apical meristem activity by intrinsic and extrinsic factors. *Curr. Opin. Plant Biol.* 58: 17–24. doi: 10.1016/j.pbi.2020.08.008
- Han H, Liu X, Zhou Y (2020) Transcriptional circuits in control of shoot stem cell homeostasis. *Curr. Opin. Plant Biol.* 53: 50–56. doi: 10.1016/j.pbi.2019.10.004
- Heidstra R, Sabatini S (2014) Plant and animal stem cells: similar yet different. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15: 301. doi: 10.1038/nrm3790
- Hensell LL, Nelson MA, Richmond, TA, Bleecker AB (1994) The fate of inflorescence meristems is controlled by developing fruits in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 106: 863–876. doi: 10.1104/pp.106.3.863
- Kaiser S, Scheuring D (2020) To Lead or to Follow: Contribution of the Plant Vacuole to Cell Growth. *Front. Plant Sci.* 11:553. doi: 10.3389/fpls.2020.00553
- Karami O, Rahimi A, Khan M, Bemer M, Hazarika RR, Mak P, Compier M, van Noort V, Offringa, R (2020) A suppressor of axillary meristem maturation promotes longevity in flowering plants. *Nat. Plants* 6: 368–376. doi: 10.1038/s41477-020-0637-z
- Karami O, Rahimi A (2022) The end of flowering: interactions between cytokinin and regulatory genes. *Trends Plant Sci.* S1360-1385(22)00151-0. doi: 10.1016/j.tplants.2022.05.011.
- Martínez-Fernández I, Menezes de Moura S, Alves-Ferreira M, Ferrándiz C, Balanzà V (2020) Identification of Players Controlling Meristem Arrest Downstream of the FRUITFULL-APETALA2 Pathway. *Plant physiol.* 184: 945–959. doi: 10.1104/pp.20.00800

- Merelo P, González-Cuadra I, Ferrándiz C (2022) A cellular analysis of meristem activity at the end of flowering points to cytokinin as a major regulator of proliferative arrest in *Arabidopsis*. *Curr. Biol.* 32: 749–762.e3. doi: 10.1016/j.cub.2021.11.069
- Nakamura M, Mochizuki N, Nagatani A (2000) Isolation and characterization of an *Arabidopsis* mutant, *fireworks* (*fiw*), which exhibits premature cessation of inflorescence growth and early leaf senescence. *Plant Cell Physiol.* 41: 94–103. doi: 10.1093/pcp/41.1.94
- Noodén LD, Leopold AC (1988) *Senescence and Aging in Plants*. Academic Press, London.
- Noodén LD, Guimmet JJ, John I (1997) Senescence mechanisms. *Physiol. Plant* 101: 746–753.
- Schoof H, Lenhard M, Haecker A, Mayer KF, Jurgens G, Laux T (2000) The stem cell population of *Arabidopsis* shoot meristems is maintained by a regulatory loop between the *CLAVATA* and *WUSCHEL* genes. *Cell* 100: 635–644. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80700-x
- Seguí-Simarro JM, Staehelin LA (2006) Cell cycle-dependent changes in Golgi stacks, vacuoles, clathrin-coated vesicles and multivesicular bodies in meristematic cells of *Arabidopsis thaliana*: a quantitative and spatial analysis. *Planta* 223: 223–236. doi: 10.1007/s00425-005-0082-2
- Shannon S, Meeks-Wagner DR (1991) A mutation in the *Arabidopsis TFL1* gene affects inflorescence meristem development. *Plant Cell* 3: 877–892. doi: 10.1105/tpc.3.9.877
- Shi B, Vernoux T (2022) Hormonal control of cell identity and growth in the shoot apical meristem. *Curr. Opin. Plant Biol.* 65: 102111. doi: 10.1016/j.pbi.2021.102111
- Thomas H (2013) Senescence, ageing and death of the whole plant. *New Phytol.* 197: 696–711. doi: 10.1111/nph.12047
- Umeda M, Ikeuchi M, Ishikawa M, Ito T, Nishihama R, Kyojuka J, Torii KU, Satake A, Goshima G, Sakakibara H (2021) Plant stem cell research is uncovering the secrets of longevity and persistent growth. *Plant J.* 106: 326–335. doi: 10.1111/tpj.15184
- Wang Y, Kumaishi K, Suzuki T, Ichihashi Y, Yamaguchi N, Shirakawa M, Ito T (2020) Morphological and Physiological Framework Underlying Plant Longevity in *Arabidopsis thaliana*. *Front. Plant Sci.* 11: 600726. doi: 10.3389/fpls.2020.600726
- Wang Y, Shirakawa M, Ito T (2022) Dynamic Changes in Reactive Oxygen Species in the Shoot Apex Contribute to Stem Cell Death in *Arabidopsis thaliana*. *Int. J. Mol. Sci.* 23: 3864. doi: 10.3390/ijms23073864
- Ware A, Walker CH, Šimura J, González-Suárez P, Ljung K, Bishopp A, Wilson ZA, Bennett T (2020) Auxin export from proximal fruits drives arrest in temporally competent inflorescences. *Nat. Plants* 6: 699–707. doi: 10.1038/s41477-020-0661-z

Wuest SE, Philipp MA, Guthörl D, Schmid B, Grossniklaus U (2016) Seed production affects maternal growth and senescence in Arabidopsis. *Plant Physiol.* 171: 392–404. doi: 10.1104/pp.15.01995