

# 光技術による細胞機能制御



若 者

榑 引 俊 宏\*

Regulation of Cells Function with Light Technology

Key Words : laser, cells function, photodynamic therapy

## 1. はじめに

2005年4月に大阪大学大学院工学研究科の粟津邦男教授の研究室にポスドクとして採用していただいたことが現在の研究の始まりであった。大阪薬科大学の掛見正郎教授、岩永一範講師から薬剤学研究所の基礎を、京都大学再生医科学研究所の田畑泰彦教授から生体材料学に関する応用研究の進め方や考え方をご教授いただき博士(工学)の学位をいただいた。レーザー医学がご専門の粟津教授の研究室で一体私に何ができるのであろう? というのが当初の率直な心配であった。レーザーと言えば動的光散乱などの既存測定装置に組み込まれているものしか利用したことがなかったため、初めて粟津研究室で反射鏡などに囲まれているレーザー装置を見たとき、「どんなことができるのか」と頭が熱くなったことを覚えている。今ではlaser-tissue interactionやlow level laser therapyという言葉があることを学んだが、当時はそんな言葉の存在を知らず、「私にできることは細胞培養や動物実験ぐらい、片っ端からレーザーを生体材料に照射する」という突拍子もないことだった。もう少し真面目に言うと「レーザー照

射による細胞機能制御が可能かどうか」という研究を始めた。本稿で述べる研究内容について、当時も現在も、雲を掴むような研究テーマ実施に対して寛大なお許しをいただいている粟津教授のお力添えの賜物であることは最初に御礼申し上げたい。

## 2. レーザーによる細胞機能制御

もちろん、最初は何から手を付けていいのかわからなかった。どんな細胞を使うのか、どんな細胞機能変化をみるのかという生物学的側面からの因子だけではなく、波長、エネルギーやパルス幅など、どのレーザーを使えばいいのかもわからなかった。文献調査によりHe-Neレーザー照射が細胞内ATP濃度に変化を及ぼすと報告されていたため、まずは正常ヒト皮膚線維芽細胞と血管内皮細胞で構成された新生血管腔形成能にHe-Neレーザー照射が与える影響を調べた。他にマクロファージの遊走能亢進作用や細胞増殖促進など、研究室にあるレーザーと出来る限り多くの細胞種を用いて力づくで実験を行っていた。赴任してから半年以上がたち、実験量と使用する研究費ばかりが膨らんでいくだけで、実験結果は惨憺たるものだった。ほとんどの実験においてレーザー照射の影響は全く見られなかったのである(いま思えば、この「変わらない」ことも重要なのであるが)。

当時、粟津研究室に勤務していた技術補助員さんが私の研究を手伝ってくれていた。ある日の朝いつもどおり培養室に入ると、顕微鏡をのぞいている彼女が「何か白い塊が見えます。」と言った。使っていた細胞がマウス骨髄由来の骨芽細胞前駆細胞だったため、定石通りにリン酸カルシウムやオステオカルシンの染色・定量を行った。その結果、波長405nmのレーザーを照射した細胞は、通常の分化培地中での培養では見ることができないくらい高効

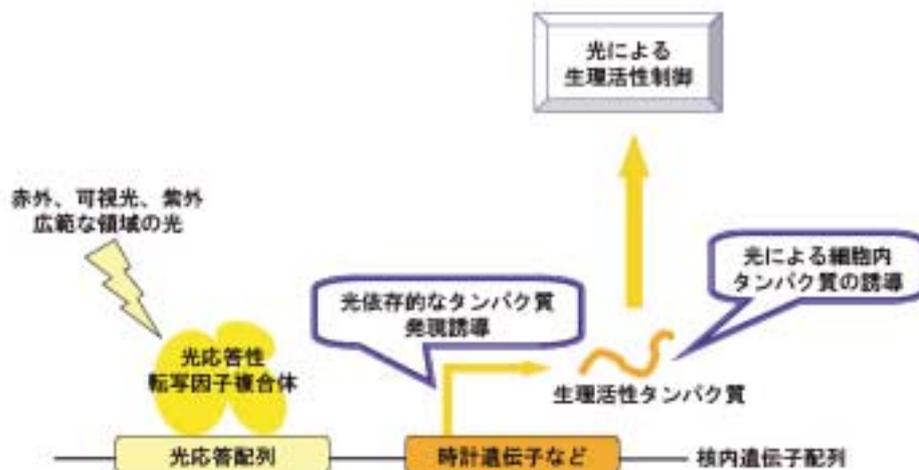


\*Toshihiro KUSHIBIKI

1975年9月生  
京都大学大学院工学研究科卒業(2005年)  
現在、大阪大学大学院工学研究科グローバル若手研究者フロンティア研究拠点  
特任講師 科学技術振興機構さきがけ  
「光の創成・操作と展開」研究者(兼任)  
Harvard Medical School 客員准教授  
Massachusetts General Hospital 客員研究員  
博士(工学) 平成18年度日本レーザー医学会総会賞、第31回レーザー学会奨励賞、平成20年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手化学者賞 光生物学、レーザー医学、薬物送達学  
TEL : 06-6878-6330  
FAX : 06-6878-6330  
E-mail : kushibiki@see.eng.osaka-u.ac.jp

率に骨芽細胞への分化が亢進しており、白い沈殿物はリン酸カルシウムそのものであった。本稿では詳細は省略するが、そのメカニズムとして細胞内の光受容タンパク質の存在も提唱している。その後、研究は大きく展開し、軟骨細胞への分化促進や隣

胞からのインスリン分泌量制御、肥満細胞からのヒスタミン遊離制御や単球から分化させた LDL 貪食マクロファージのサイトカイン分泌制御など、レーザー・光の照射により変化する細胞機能とそのメカニズムについて多くの研究を行っている(図)。



### 3. 光線力学治療法( Photodynamic Therapy; PDT )

日本光線力学学会のHPによれば、「PDTとは、がんが集積性を示す光感受性物質とレーザー光照射による光化学反応を利用した局所的治療法である。」とある( <http://square.umin.ac.jp/jpa/> )。人口構造の高齢化に伴い、低侵襲かつ効果的ながん治療方法として、進行がんに対しても適応拡大されつつあり、新たながん治療戦略の礎になるものである。これまでの私の研究でも、がんを標的としたPDTの研究を行っている。がん幹細胞など特殊な環境下におかれている細胞から分化した形質の異なるがん細胞のPDT感受性の違いについても報告している。さらに、PDT後の免疫応答についても研究し、樹状細胞を中心とした新しいがん免疫療法“光ワクチン”の提案を試みている。また、PDTもレーザーによる細胞機能制御の一つであるという考えのもと、細胞が致死しない薬物量またはレーザー照射条件による細胞機能制御の可能性についても研究している。上述の前駆細胞を用いた研究と同様、少量の光感受性薬物量で骨芽細胞前駆細胞にPDTを行った場合、細胞外のカルシウム沈着量が増加していることがわかった。さらに骨芽細胞分化に重要な血管内皮細胞増殖因子( Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF )

などの種々の増殖因子やサイトカイン分泌が亢進していることも明らかにしている。

### 4. 今後の研究

これらの研究をさらに発展させるべく、2008年10月より Wellman Center for Photomedicine ( Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School ) の Professor Tayyaba Hasan の研究室において研究できる機会を得た。2005年に大阪大学に赴任した際の、あの頭が熱くなるような感覚をもう一度経験したい。さらにこれまで培ってきた薬学や高分子化学の知識と技術を生かし、上述のレーザー技術(もっと広義に光技術)を組み合わせた研究を行い、光医学、光生物学の研究者としての一端を担えるような研究を行っていく所存である。

科学技術振興機構さきがけ「光の創成・操作と展開」研究領域の研究総括である伊藤弘昌先生にはいつも種々のアドバイスをいただいております。「科学に基づく研究は、未来の扉を自分で開けるものであり、科学者は未来を創造できる特権を持つ」(レーザー研究36巻6号379頁)と述べられている。私が行っている研究は結果が出ないもの、または結果が出ても理由がわからないものが非常に多い。しかし、

だから、科学に基づいた未来の扉に向けて研究できると信じている。伊藤先生の論文中にアーサー・C・クラーク(「2001年宇宙の旅」の著者)の有名な法則が引用されている。「年配の一流な科学者が可能であると言ったとき、それはほぼ間違いなく正しいが、不可能であると言った場合、その主張はまず間違っている」。伊藤先生とクラークの言葉を少しでも理解できるまで、もうしばらくの間、未踏分野で闇雲に研究を行うことのできる「若者」でいることをお許し願いたい。10年後に今を振り返った時に突

出した研究結果は出ていなくても、「あることが可能かどうか否かの限界を知る唯一の方法は、不可能であるとされることまでやってみることである」(クラーク)ことを続けるために。

最後になってしまったが、私の研究は私一人で行えるものではなく、「不可能かどうか50回やってみる」という理不尽な要求に日々応えてくれている粟津研究室の学生諸氏や技術補助員さんが個別に独立したテーマと責任をもって行ってくれていることにこの場を借りて感謝したい。

