

## 歯学・口腔領域のがんイメージング研究

飯村忠浩

北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室

生命医学研究において、形態学的な観察は重要な位置を占めてきた。しかしながら、生命現象を担う細胞や分子の定量という科学的パラメーター情報との融合が求められてきた。一方で、細胞生物学あるいは生化学・分子生物学的手法は定量性に優れるものの、組織をバラバラに、あるいは、すり潰して定量するため、生命の時空間での情報が失われる。発光や蛍光を利用したイメージング技術は、行きたままの生体や細胞で、特定の細胞や分子の定量的情報を時空間情報を維持したまま取得することが可能な技術として発展してきた(1-3)。2008年および2014年のノーベル化学賞が、それぞれ「緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発見と開発」、「超高解像度蛍光顕微鏡の開発」に与えられたことは、生命医学の発展におけるイメージング技術の貢献の重要性を裏付ける。

近年、がんは不均一で時空間的にも変化し、また周囲の血管や間質からなる微小環境も動的に変化することが明らかとなってきた。したがって、がん細胞と周囲環境との相互作用を時空間的な動態として捉える手段の必要性が出てきた。基礎研究レベルでは、免疫不全マウスにルシフェラーゼや GFP などの蛍光タンパク質の遺伝子を導入したがん細胞を移植し、それぞれ発光や蛍光シグナルを検出することで、個体や組織内でのがん細胞の動態を観察する生体イメージングの手法が確立されてきた(4-5)。

超高解像度蛍光顕微鏡の開発により、これまで電子顕微鏡や光学顕微鏡の分解能の狭間であった 10-200nm の構造物、具体的には、細胞内小器官や細胞骨格の動的観察が可能になった(6)。がん細胞特有の細胞分裂が、関連する細胞内小器官の動態として、また、移動や浸潤の過程が、糸状仮足、葉状仮足、侵入仮足の動態として、観察可能になった。がん細胞の不均一性の発生メカニズムや微小環境との相互作用が、よりミクロの動態として解明が進んでいる。さらに、がんオルガノイドを応用した超高解像度イメージング系の開発は、対物レンズの届かない生体深部で起きているより複雑な細胞間相互作用の観察を可能にすることが期待されている(7-8)。

臨床医学的には、がん細胞を特異的に染め出す蛍光プローブの開発が進められている(9-10)。非侵襲でのがん細胞の診断や、蛍光ガイドによる腫瘍マージンの検出など、を目指して開発が進められている。特に、内視鏡との Compatibility から消化管腫瘍への応用が最も可能性が高く、口腔がんへの適用も期待される。

一方で、上記のイメージング技術はまだ開発要素が高く、機器も極めて高額である。また、高度化技術に伴うトレードオフも多く汎用性に乏しいため、生命現象の発見との費用対効果は、決して良いものとは言えない。このような背景から、インパクトのある成果の発信は、特定の大学、研究施設・研究室、いわゆるイメージング・ビッグラボの独占のようにになっているのが現状であり、口腔領域のがんを研究する専門家にとっては、まだまだ敷居が高い研究技術であるかもしれない。

画像からの情報取得と解析方法すなわち「イメージング・インフォマティクス」も、まだまだ発展する領域である(11)。イメージング技術におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) は進んでおり、網羅的な高解像度画像の取得と処理が飛躍的に可

能になっている。これまでトレードオフの関係にあったマクロとミクロの情報取得がシームレスに可能になる。すなわち、これまで生物学的階層を超えた情報処理は、個々の研究者が脳内で処理して来たが、イメージング D X によりビッグデータとして扱えるようになり、A I 駆動型の解析・情報統合技術の進展が予想される。

イメージング技術の発展は、物理学、化学、情報学などを包括して、学際的に発達していくことは間違いない。「何が生命医学的に重要なデジタルパラメーターなのか?」「A I をどのフェーズで活用し、得られた情報をどう有効活用するか?」を判断するのは、常に研究者や医療提供者である「人」である。イメージング D X の時代において、歯学・口腔領域の専門家としてより明確な問題意識を持ち、関連分野との共創を進めることができる「学際性をもった研究医」の養成が重要であろう。

利益相反 なし

## 参考文献

- [1] Iimura T et al. Nature. 442: 568–571, 2006 (IF:69.50, 被引用回数 203)
- [2] Iimura T et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 104: 2744–2749, 2007 (IF:11.20, 被引用回数 64)
- [3] Shimozono S, et al. Nature. 18;496(7445):363–6, 2013 (IF:69.50, 被引用回数 208)
- [4] Matsui T et al. Cancer Res. 1;80(17):3745–3754, 2020 (IF:12.70, 被引用回数 2)
- [5] Hasegawa T et al. Front Immunol. 26;10:596, 2019 (IF:8.78, 被引用回数 16)
- [6] Lee JW, et al. Nature Commun. 2226, 2017 (IF:14.91, 被引用回数 32)
- [7] Vlachogiannis G et al. Science. 23;359(6378):920–926, 2018 (IF:63.71, 被引用回数 997)
- [8] Dekkers JF et al. Nat Protoc. 14(6):1756–1771, 2019 (IF:13.49, 被引用回数 204)
- [9] Kamiya M et al. J Am Chem Soc. 129:3918–3929, 2007 (IF:15.41, 被引用回数 179)
- [10] Kamiya M et al. Curr Opin Chem Biol. 33:9–15, 2016 (IF:8.97, 被引用回数 18)
- [11] Sugiyama M et al. PLoS Comput Biol. 10; e1003957, 2014 (IF:4.47, 被引用回数 16)