

巻頭言

実験病理学の懐

近畿大学医学部病理学教室
主任教授 伊藤 彰彦

私は医師になって4年目に基礎研究を始めました。以来今日までずっと大学の病理学系研究室に所属して参りました。病理学はありとあらゆる疾患を扱いますので、研究領域が限定されないという点は私にとって非常に幸いでした。〇〇を極めたいという特別な思い入れがある人間では全くないからであります。少し実験をして何か結果が得られると、その都度「じゃあ、次はこういう展開で！」と制約のない自由な発想が許されました。病理学ならではと思います。

研究歴はかれこれ30余年となりました。この長い年月を振り返ってみますと、実に様々な実験を行ってきたものだ和我ながらびっくりさせられます。中には結構ユニークな実験があります。いくつかご紹介させていただきます。



- 1) **水柱下培養**：眼圧上昇は緑内障の原因として有名ですが、その圧上昇は0.02気圧程度です。この軽微な圧上昇を細胞培養系にて機械的に再現するとなると特殊な装置が必要となります。そこで細長いアクリルパイプを6ウェルプレートの半透膜インサートの上に垂直に立てるという培養系を考案しました(図1)。アクリルパイプ内に培養液を50センチ入れると、半透膜上の細胞に対して0.02気圧分の負荷が達成されます。
- 2) **偽足突起のプロテオミクス**：癌細胞は偽足突起を伸ばして浸潤します。この偽足突起だけを取り出してプロテオミクス解析をすれば、浸潤の分子機序に迫れると期待されます。実際、癌細胞



図1 Yoneshige et al, Mol Neurobiol 2017 より転載

胞を穴あき半透膜上にて培養すると、穴の中に偽足突起が伸びてきます。この段階で半透膜上の細胞体をエキシマレーザーで削り取ることを発案しました（図2）。エキシマレーザーは角膜を削るレーシック手術に用いられているように非常に正確に切離平面を設定出来るので、期待通り見事に偽足突起のみを回収出来ました。

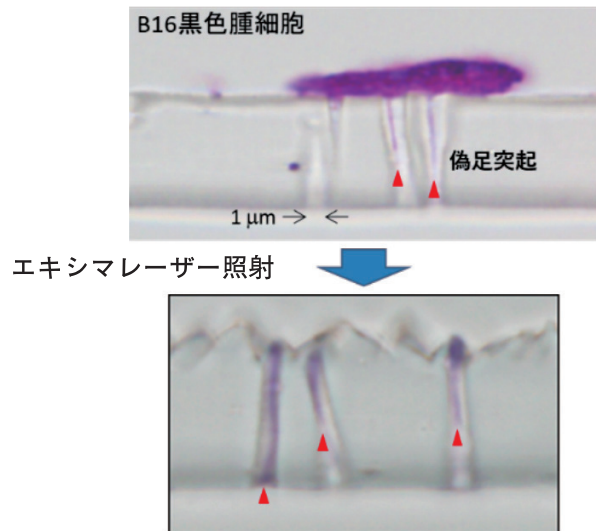


図2 Ito et al, Lab Invest 2012 より転載

- 3) 細胞間接着力測定：フェムト秒レーザーは水溶液中に焦点照射すると、局所に同心円状に広がる衝撃波を生じさせます。伝搬距離は高々 $100\mu\text{m}$ 程度です。このレーザーで上皮細胞同士の接着を引き剥がすことと、原子間力顕微鏡のカンチレバー（図3）を振動させることを行いました。後者にて衝撃波の力学的強度をフックの法則に基づき算出し、それを前者に当てはめて細胞間の接着力を測定しました。

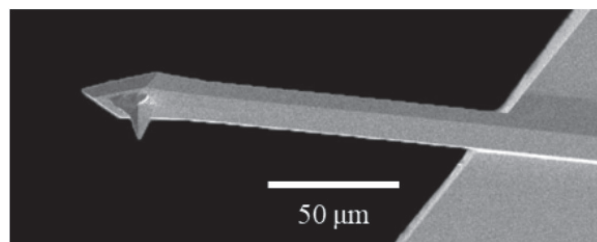


図3 NanoAndMore ジャパン社 HP より転載

- 4) 暗視野像による細胞診：細胞や組織の観察は、透過光によって得られる明視野像を用いて行われています。我々が目で見える以上、当たり前の話です。では、暗視野像とは何でしょうか？ 暗視野照明では光路は標本上の細胞に斜めに入るので、直進する透過光は対物レンズに入りません。その代わり細胞内で光の散乱・吸収が起こるため、散乱光が対物レンズに入ってきます。結果、細胞の輪郭が追えるし、内部には弱いながらキラキラとした輝点が見えます（図4）。実はこのキラキラ輝点は細胞内の微細構造物に依存

した物理的情報を含んでいるのです。ミー散乱・レイリー散乱と言われます。暗視野像散乱光の AI 解析によって細胞の良悪判定が出来るよということを示しました。

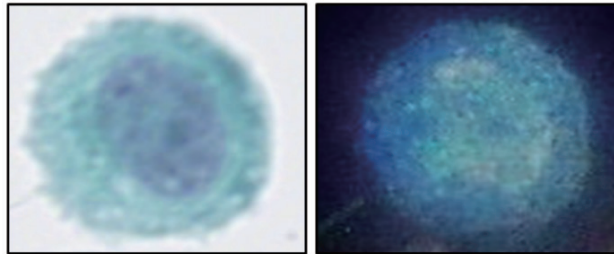


図4 中皮細胞の明視野像（左）と暗視野像（右）

これらはどれも創意工夫に満ちていて、独自性が高いという点で個人的には大変愛着があります。開発当時の高揚感・達成感は今も鮮明に私の胸の内にあります。が、いずれもエポックメイキングとは程遠い代物にとどまっています。

基礎研究にまで社会還元性が問われる時代となり、自己満足だけで研究を遂行するのは益々タブー化していきっているように感じますが、社会的承認がずっと後になることも決して少なくないのだと思います。その意味でとにかく、実験の痕跡を残すこと、即ち論文として公表しておくことがプリミティブに大事です。多くの論文はアーカイブとして存在しているということであり、そこに研究者間の世代を越えた互助の精神性を感じます。実際、1970～80年代の論文には実験手順が詳細に記述されており、研究者の熱量が伝わってきます。それは正にその後商品化されたキットの中身を開示したに等しいものであり、貴重な情報源でした。

先に紹介した実験系からもおわかり頂けるように、私の研究には一貫性はありません。そんな私ですが、「専門は何ですか？」と問われると、病理医であるとのプライドもあり「実験病理学です」と答えて来ました。しかし「実験病理学」はもはや死語となりつつあります。分子・細胞生物学の進歩を背景に何らの専門性を意味しない研究スタイルに落ちぶれた感があるせいでしょう。しかし、その「何らの専門性を意味しない」のが私にとっては重要だったのだと、昨今の急速な時代変化の中で改めて気付かされる思いです。

どんな医学研究でも容認してくれる病理学の包容力に感謝しつつ、そしてその包容力が次世代の若き研究者（のごく一部）を魅了してくれることを期待しつつ、あと残り数年となった研究生活を「実験病理学者」としてエンジョイしようと思っています。

実験病理学、敢えて定義するならば、細胞・組織・臓器・疾患横断的な分子病態学、特に実験的な手法を用いるもの、とでもなるでしょうか。