

分子病態学におけるレーザープロセッシング技術応用の最前線

Challenging application of laser processing technique to the analysis of pathological cell adhesions

近畿大学医学部 ○伊藤 彰彦

Dept. Pathol., Kinki Univ. Fac. Med. °Akihiko Ito

E-mail: aito@med.kindai.ac.jp

【はじめに】ヒトの病変を組織形態学的手法によって観察していると、病変を構成する細胞（血液炎症細胞や神経、腫瘍細胞など）が疾患特異的な細胞間接着、或いは細胞－基質間接着を形成していることがわかる。そのような“病的な細胞接着”は疾患固有の病態形成と密接に関連しているので、その実態解明は分子病態学のみならず臨床医学の進歩にも大きく貢献する。演者らは数年来、種々の疾患で認められる“病的な細胞接着”の実態を分子レベルで明らかにするためにレーザープロセッシング技術を駆使して研究を行っている。

【炎症性疾患への応用】アトピー性皮膚炎では、表皮直下の真皮内に疾患特異的な病変が形成され、炎症細胞の1種である肥満細胞の数が増加する。と同時に肥満細胞は末梢神経と接着し、アトピー性皮膚炎に特徴的なストレス易感受性病態を作り出している。レーザーマイクロダイセクションによって病変内の肥満細胞だけを取り出し、健常皮膚の肥満細胞と比較したところ、接着分子 CADM1 の発現が上昇しているとわかった。一方、神経と肥満細胞とを共生培養し、両者間の接着力をフェムト秒レーザー誘起衝撃力により adhesion breaking force として見積もったところ、肥満細胞における CADM1 の発現レベルとよく相関していた (PNAS, 2011; J Immunol, 2011; Br J Dermatol, 2013)。以上の結果は、アトピー性皮膚炎のストレス易感受性の分子的背景に、肥満細胞における CADM1 の発現上昇があることを示している。さらに、神経－肥満細胞間接着力の経時的変化を調べたところ、接着開始から数日経つと強い接着と弱い接着とに分かれることが明らかとなり、現在この2極化が起こる機序の解明を進めている。

【癌研究への応用】癌は発生初期には発生母地内にとどまっている（非浸潤癌）が、次第にその母地を越えて浸潤していく。癌細胞が浸潤する際には、細胞外基質との間に“病的な細胞接着”が形成される。微小浸潤を伴う早期肺癌において、浸潤癌細胞と非浸潤癌細胞とをレーザーマイクロダイセクションにて分取し、遺伝子発現を比較した結果、非浸潤癌細胞に浸潤能を付与する転写因子群の同定に成功した (Clin Cancer Res, 2012)。癌細胞の浸潤では、細胞膜及び細胞質のカーテン状、或いは突起状微細構造物である偽足突起が形成され、癌細胞と細胞外基質との接着を司る。演者らは、培養系で癌細胞に偽足突起を伸長させた後、エキシマレーザーアブレーションに基づく細胞加工技術によって細胞本体を除去し、偽足突起のみを選択的に採取する方法を開発した (Lab Invest, 2012)。この方法は、偽足突起のプロテオミクスを革新的に推進する原動力となり、癌浸潤機構の全容解明へと発展するものと期待される。

【終わりに】本講演では、以上の具体的成果提示に続いて、レーザープロセッシング技術が基礎医学・臨床医学とどのような接点を持ち得るのかについて今後の展望を考察したいと思います。