

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名:新規超短パルスレーザーを駆使した *in vivo* 光イメージング・光操作のがん研究・がん医療への応用
2. 研究代表者: 今村 健志 (国立大学法人愛媛大学大学院医学系研究科 教授)

3. 研究概要

本研究の目的は、光パラメトリック発振、スーパーコンティニウム光、超小型波長固定超短パルスレーザーなどの新規長波長光源と、多様な生体内での光学的パラメーターを最適化する補償光学系とを駆使し、非線形光学過程を用いた革新的“*in vivo*”光イメージングを確立する。特に、がん細胞とその周囲環境の多元的な生体内イベントのリアルタイム画像化を実現させる過程を通じて、革新的光源開発を促すことを目標とした。

これまでに、新規長波長パルス光源および補償光学を駆使した新規2光子励起顕微鏡システムを開発し、波長、パルス幅、ビーム径、波面収差など光学的なパラメーターの *in vivo* 実験での最適化を行った。がん移植モデルで、モデル・実験系の改良、新型高感度検出器 GaAsP 検出器と撮像条件の検討によって 900 μm の深さおよび長管骨髄内でがん細胞の細胞周期をイメージングすることに成功した。長波長対応2光子顕微鏡については、赤外対応光学系作製、GaAsP 検出器と専用対物レンズの作製を推進し、1 mm 以上の *in vivo* 深部脳観察を達成した。補償光学系については、リレー光学系及び波面センサー導入光学系の作製と画像フィードバック制御アルゴリズムの作製を推進し、ビーズ・培養細胞での蛍光強度改善に成功した。さらに、Fucci (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator、細胞周期の進行をリアルタイムで観察できる蛍光プローブ)を含む蛍光分子プローブ発現がん細胞株を多数作製し、臨床治験を行っている抗がん剤の開発に応用した。

今後は、生体深部イメージングについては実際の生きた動物を使った現場観察を通じて、骨組織に潜むがん細胞のライブイメージングという当初目標に加え、生体中で多臓器を巡るがん細胞の同時マルチイメージングの可能性を追求する。これにより、がん治療を目指したがん転移の分子機構について、多角的に研究することを可能とする。さらに、実際の基礎医学の現場においてその有用性を実証することを通じ、ベツトサイド応用への必要条件の検索へと結びつける。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

新規2光子励起顕微鏡システムを開発し、それを用いたがん細胞の *in vivo* 光イメージングに挑戦している。顕微鏡システムに対して医学に応用するためにさまざまな最適化の努力をした結果、がん細胞の深部イメージング、および、骨髄内のがん細胞イメージングを目指し、着実に成果をあげている。検出系・対物レンズ等の工夫による臨床応用レベルの 900 μm 深さでの観察、骨髄内部観察に向けた補償光学素子制御による波面補正効果の確認やレーザー長波長化によるより深い部位での観察など、医療・診断への応用展開の実現に繋がる成果が得られている。

当初計画では予定されていなかった新たな展開も多く実施され、例えば、長波長化においては、SHG、THGにおける *in vivo* 標本の多次元化情報取得に成功しており、本 CREST 領域の佐藤グループとの共同研究でベクトルビームの応用を模索し始めている点は望ましい展開である。がん細胞の機能と環境をそのまま解析することで、がん転移の機構解明に大きく寄与することが期待される。

民間企業との連携もあり、医学系、生物系、光学設計 G とバランス良く体制は組まれている。当初計画になかった北海道大学根本グループを新たに加えて、骨髄中のがん細胞の可視化以外に、脳神経の深部可視化に成功するなど、研究代表者のリーダーシップは優れていると考えられる。レーザー・顕微鏡システムに集中的に投資して効率的に研究が進展していると評価できる。

4-2. 今後の研究に向けて

非線形光学系観察システムの性能向上の成果を活かした新規のがん細胞の生体内挙動の解明こそが望まれる研究課題であることを再確認して、研究後半期間の目標として、これまでの技術的な成果を、骨髄内部観察技術の確立に活用し、医療の分野で高く評価される成果に着実に結びつける方策を練って頂きたい。レーザーの小型安定化は、次のステップとして半導体レーザーの研究者やメーカーと連携することを勧める。

研究グループが大きいので、今まで以上に有機的な繋がりが必要と思われる。ベッドサイド応用、医学界にインパクトを与えるようながん細胞の機構解明に役立てるデモ実験、生体イメージングに適した長波長光源の開発、補償光学系の導入、新規光源の小型化による臨床応用など、本研究によって、がん細胞の転移メカニズムの解明がさらに進めば、今後のがん治療戦略にとって大きなインパクトをもたらすものと期待される。

戦略的に本研究課題の価値をアピールすることが重要と考える。そのために補償光学系の特許化を進めることは望ましいが、論文発表との兼ね合いもあるので、より早期の出願が可能になるような体制づくりを期待したい。一方、早く申請を済ませ、やや遅れている国際学術論文による成果発表を加速することを推奨する。特に、研究代表者が責任著者となった共同研究者との共著論文の発表が強く望まれる。

4-3. 総合的評価

光検出器の改良などにより、皮下移植腫瘍で、0.9mm の深さのがん細胞の細胞周期をイメージングした。また、長波長化により観察深度の改善を認め、補償光学系の導入と、フィードバックループの構成を行い、新たに導入したメダカや骨髄内のがん細胞で信号強度の増強も確認できた。一方、作製した蛍光分子プローブ発現がん細胞株は抗がん剤の創薬に繋がった。研究の進捗状況は順調であると考えられる。さらに光操作、光治療の研究が新たに開始された。これらの研究は、提案されたイメージング装置を用いた応用研究のスタートである。また本 CREST 領域内の佐藤グループとの協力関係もスタートした。2光子蛍光顕微鏡は医学の広い分野で利用されている技術である。本研究提案により、用いるレーザーの長波長化、補償光学系の導入などにより、2光子蛍光顕微鏡の利用可能領域(波長、深度など)を広げる事は技術的インパクトが高い。さらなる研究の展開に伴い、がん治療への適用例が得られれば、大きい反響が期待できる。

全般として当初計画に沿ってほぼ順調に進行している。特に研究の後半期間では開発(改良)した非線形光学系観察システムによって生体内におけるがん転移メカニズムの本質解明に迫る成果が得られるかが焦点となるので、その点に関して再度目標を明確にして観察対象系などにも新規アイデアを盛り込むよう、まずは努力して頂きたい。その成果についての共著論文の発表がそれに続き、将来の実用化を視野に入れた装置の小型化への努力はその後の課題と考えて良さそうである。