

光量子医学研究センター 光化学治療寄附研究部門

1 構 成 員

	平成18年3月31日現在
教授	2人 (客員教授2人)
助教授	0人
講師 (うち病院籍)	0人 (0人)
助手 (うち病院籍)	1人 (0人)
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生 (うち他講座から)	0人 (0人)
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員 (教務職員を含む)	0人
その他 (技術補佐員等)	1人
合 計	4人

2 教員の異動状況

平野 達 (客員教授) 平成11年4月から現職

尾花 明 (客員教授) 平成15年8月から現職

河野 栄治 (助手) 平成11年4月から現職

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	6編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	13.41
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	1編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	2編 (2編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	0編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 尾花 明, 郷渡有子, 永瀬康規: 光線力学的療法を施行した滲出型加齢黄斑変性の臨床経過. 臨床眼科60: 461-466, 2006

インパクトファクターの小計 [0.00]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Sano M, Furuta T, Takahira K, Kajimura M, Hanai H, Kohno E, Hirano T, Hishida A : Cell-cycle-dependent efficacy of photodynamic therapy with ATX-S10(Na). Lasers Med Sci 2005; 20,1-5
2. Yamamoto J, Hirano T, Li S, Koide M, Kohno E, Inenaga C, Tokuyama T, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Selective accumulation and strong photodynamic effects of a new photosensitizer, ATX-S10 · Na (II), in experimental malignant glioma. International Journal of Oncology 2005; 27,1207-1213.
3. Misawa J, Moriwaki S, Takigawa M, Kohno E, Hirano T, Tokura Y: The role of low-density lipoprotein receptors in sensitivity to killing by Photofrin- mediated photodynamic therapy in cultured human tumor cell lines. Journal of Dermatological Science 2005; 40, 59-61

インパクトファクターの小計 [5.24]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

1. Hirakawa K, Kawanishi S, Hirano T: The mechanism of guanine specific photooxidation in the presence of Berberine and Palmatine: Activation of photosensitized singlet oxygen generation through DNA-binding interaction. Chemical Research Toxicology 2005; 18,1545-1552
2. Ogawa K, Hasegawa H, Inaba Y, Kobuke Y, Inouye H, Kanemitsu Y, Kohno E, Hirano T, Ogura S, Okura I: Water-soluble bis(imidazolylporphyrin) self-assemblies with large two-photon absorption cross sections as potential agents for photodynamic therapy. J Med Chem 2006;49, 2276-83

インパクトファクターの小計 [8.17]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Yoshida TO, Kohno E, Sakurai T, Hirano T, Yamamoto S, Terakawa S: Model for monitoring the process of photodynamic therapy in patients. Proc. of SPIE, Vol.5967, 59670W-1~5, 2005

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Hirakawa K and Hirano T: Photochemistry and singlet oxygen generation activity of DNA-binding photosensitizers. Photomedicine and Photobiology 2005;27, pp(Kyoto)

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 尾花 明：加齢黄斑変性症に対するPDTの応用. 日本レーザー医学会誌27：32-35, 2006
インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 尾花 明：I黄斑部網膜の特殊性 4黄斑色素 樋田哲夫（編）眼科プラクティス「黄斑疾患の病態理解と治療」文光堂, p34-37, 2005.
2. 尾花 明：脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固 大野重昭, 吉田晃敏, 水流忠彦（編）NEW MOOK眼科「加齢黄斑変性」金原出版, P?, 2005.

4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	0件

5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	0件 (0万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1件 (3,000万円)

(6) 奨学寄附金その他（民間より）

浜松ホトニクス(株)による寄付講座への寄附 3,000万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	3件
(3) 学会座長回数	1件	2件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	7件

(6) 一般演題発表数	10件	
-------------	-----	--

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Obana A, Gohto Y, Nagase Y, Hirano T: Photodynamic Therapy for Age-related Macular Degeneration. 16th International Symposium of Laser Surgery and Medicine (ISLSM). Tokyo, 2005/9.

4) 国際学会・会議等での座長

尾花明 : 16th ISLSM (Symposium: Advanced laser treatments in ophthalmology), Tokyo, 2005/9

5) 一般発表

口頭発表

1. Y. Gohto, A. Obana, T. Hirano, Y. Nagase: The basic aspects of transpupillary thermotherapy (TTT). 16th ISLSM, Tokyo, 2005/9
2. T. Hirano, E. Kohno, J. Yamamoto, T. Ito, S. Okazaki, H. Namba: Detection of singlet oxygen in ALA-PDT. 16th ISLSM, Tokyo, 2005/9
3. T. O. Yoshida, E. Kohno, T. Sakurai, T. Hirano, S. Yamamoto, S. Terakawa: A new model system for the monitoring the process of photodynamic therapy in patients. 16th ISLSM, Tokyo, 2005/9

ポスター発表

1. A. Obana Y. Gohto, T. Hiramitsu, T. Hirano, Y. Hotta, T. Nakagami, H. Qiu, T. Iseki, S. Mizuno, P.S. Bernstein: Resonance Raman spectroscopic measurement of macular carotenoids in Japanese. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, 2005/5.
2. Y. Gohto, A. Obana, T. Hirano, E. Ohishi, Y. Nagase: Pigment epithelium-derived factor and basic fibroblast growth factor production by the retinal pigment epithelial cells after hyperthermia. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, 2005/5.
3. K. Hirakawa, S. Kawanishi, H. Segawa, T. Hirano: Guanine-specific Photo-oxidation by DihydroxoP(V)tetraphenylporphyrin. Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, Busan, 2005
4. Hirano T, Kohno E, Gohto Y, Obana A: Detection of the singlet oxygen from excited ICG solutions. 10th International Photodynamic Association, Munich, 2005/6
5. Kohno E, Hirano T, Yoshida TO: Comparative study between pulsed and continuous wave light for ALA-mediated PDT. 10th International Photodynamic Association, Munich, 2005/6

6. Yamamoto J, Hirano T, Li S, Koide M, Kohno E, Tokuyama T, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Real time monitoring of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in vitro and in vivo study. 10th International Photodynamic Association, Munich, 2005
7. K. Ogawa, Y. Inaba, J. Dy, Y. Kobuke, E. Kohno, T. Hirano, S. Ogura, I. Okura: Two-photon photodynamic therapy. 16th ISLSM, Tokyo, 2005/9

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

尾花 明：第15回日本光線力学学会，磐田，2005/6

2) 学会における特別講演・招待講演

平野 達：光線力学的療法（Photodynamic Therapy, PDT）の現状，第2回日本脳神経外科光線力学研究会，神戸，2006/2

3) シンポジウム発表

吉田孝人，河野栄治，櫻井孝司，山本清二，平野達，寺川進：治療過程をモニタリングする新しい光線力学的治療システムの開発．第15回日本光線力学学会，磐田，2005/6

河野栄治，平野達，吉田孝人：ALAを用いたPDTでのパルスとCWレーザーの治療効果の比較．第15回日本光線力学学会，磐田，2005/6

山本淳考，平野達，河野栄治，山本清二，難波宏樹，寺川進：悪性脳腫瘍に対する光線力学療法における一重項酸素発生量からみた殺細胞効果．第15回日本光線力学学会，磐田，2005/6

4) 座長をした学会名

尾花 明：第15回日本光線力学学会（招待講演），磐田，2005

平野 達：第15回日本光線力学学会（シンポジウム：ALAの基礎），磐田，2005

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

平野 達：日本光線力学学会 幹事

日本レーザー医学会 評議員

日本レーザー医学会東海支部会 評議員

尾花 明：日本光線力学学会 幹事

日本レーザー医学会 評議員

日本眼科TTT研究会 世話人

眼科酸化ストレス研究会 世話人

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	5件
(3) 学内共同研究	3件

(2) 国内共同研究

- 1) 浜松医療センター外科：消化器癌PDD
- 2) 東北大学産婦人科：子宮内膜症PDT
- 3) 県立大学薬学部：光増感剤のリポゾーム化
- 4) 静岡大学工学部化学：DNA結合光増感剤の光照射特性
- 5) 聖隷浜松病院眼科，島根大学医学部眼科，ケミン・ジャパン，他：眼底黄斑部カロテノイドのラマン臨床計測

(3) 学内共同研究

- 1) 産婦人科，生命科学：亜鉛-コプロポルフィリン（Zn-CP）によるPDT
- 2) 整形外科：関節リウマチPDT
- 3) 脳神経外科：脳腫瘍PDT

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	1件

1. 浜松ホトニクス(株)：光増感剤ATX-S10の局注化によるPDTの基礎検討

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

- 1) 光増感剤亜鉛コプロポルフィリン（ZnCP-1）によるPDT研究（産婦人科，生命科学との共同）

昨年度に引き続き，ZnCP-1を用いるPDTの検討を行った。ヌードマウスに作成したHeLa腫瘍へのZnCP-1の投与を静注（iv），腹腔内投与（ip），腫瘍内投与（it）で行い，波長580nmのハロゲンランプを用いてパワー160mW/cm²，エネルギー100J/cm²の条件でPDTを行った。この結果，iv，ip，itの順に光照射方向の腫瘍壊死が大きくなり，itではivでの投与量の1/10で同程度の効果が得られることがわかった。またitに併用して血管拡張作用を持つキシロカインゼリーを腫瘍に塗布すると，更に深くまで壊死が得られた。これらの検討からZnCP-1を用いるPDTでは表皮から10mm前後の腫瘍壊死が得られることがわかった（フォトフリンと同程度）。ZnCP-1は2日以内に代謝されるので光線過敏症の問題は解消され，今後の臨床使用が期待される。

2) ALA を用いた PDT の ALA 投与量と抗腫瘍効果の検討

右背部に 12～17mm 大の HeLa 腫瘍を作成したヌードマウスに ALA（アミノレヴリン酸；ミトコンドリアで光増感剤プロトポルフィリンに変換され、光照射により PDT 効果を示す）を 50, 100, 200, 300, 400, 800mg/kg の濃度で静注し、3 時間後にレーザー照射した。ALA は PBS に溶かし、10 N NaOH を加えて中性にして使用。PDT の治療効果をパルスレーザー（YAG-Dye レーザ；635nm, 30Hz, 5ns, 150mW/cm², 100J/cm²）と CW レーザ（半導体レーザー：635nm, 150mW/cm², 100J/cm²）で比較した。さらに照射前後で腫瘍部のプロトポルフィリンの蛍光（励起波長、405nm）を測定した。照射は腫瘍の水平方向、直径 5mm のスポットで行った。照射 24 時間後に腫瘍を摘出して組織標本を作り、腫瘍表面からの壊死の深さを測定した。

ALA 投与量が増えるにつれ、血管の周囲から組織全般に壊死が見られるようになり、壊死も深くなっていった。200mg/kg 以下の投与量では壊死が生じないマウスも見られたが、濃度の高い 800mg/kg では、壊死は再現性良く得られた（壊死深 10mm 以上）。ALA を高濃度で投与することによる副作用は見られなかった。照射後プロトポルフィリンの蛍光強度の減少が見られ、減少の割合が大きいほど壊死の深さも大きかった。同じ壊死の深さでは、パルスレーザーの方が蛍光強度の減少の割合が少なかった。

従来 ALA の投与は軟膏にして局所塗布やジュースに混ぜて飲む口腔投与によることが多く、投与量の低さから PDT の効力が低く、皮膚疾患では日光角化症（前癌病変）の治療はできても基底細胞癌のようなより深部の病変に対する治療には限界があった。我々はこの ALA の問題に対して、高濃度に静注することにより、深部の病変に対しても ALA-PDT の効果が期待できることを動物実験で示した。

3) 酸化チタン光触媒反応による一重項酸素生成と生体分子損傷への関与の検討

（静岡大学工学部との共同）

半導体である酸化チタン（TiO₂）は抗菌材料として知られており、その抗菌性の機序は紫外線照射により発生する一重項酸素の細菌障害性によるものとされていたが、詳細は不明であった。我々は酸化チタン粒子（ルチル型、アナターゼ型）の懸濁液を紫外線（波長 355nm のレーザー光）で照射し、散乱光を分光して一重項酸素由来の 1270nm 光を検出した。またこの懸濁液にスーパーオキシド（O₂⁻）抑制剤として知られる SOD を混在させたところこの 1270nm 光は消去され、一重項酸素発生が抑制された。これらの事実から酸化チタンが光照射されると、先ずスーパーオキシドが作られ、次いでこれから一重項酸素に変換されることが判明した。

また酸化チタン粒子をリポゾーム化して紫外線照射すると、一重項酸素の産生が増加した。一重項酸素による発光は蛋白質（BSA）の添加により消去されたことから、酸化チタンが細胞膜に取り込まれて光照射されると一重項酸素を強く発生して膜蛋白を酸化し、細胞障害性を発することが示唆された。

4) 加齢黄斑変性症患者における黄斑色素量の測定

（聖隷浜松病院眼科，島根大学医学部眼科，ケミン・ジャパン，他との共同）

ルテインとゼアキサントシンからなる網膜黄斑色素量の低下は加齢黄斑変性症の危険因子と言わ