

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 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人 (客員教授)
助教授	0 人
講師 (うち病院籍)	0 人 (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 (人)
研究生	0 人
外国人客員研究員	0 人
技官 (教務職員を含む)	0 人
その他 (技術補佐員等)	1 人
合 計	3 人

2 教官の異動状況

平野 達 (客員教授) (期間中現職)

河野 栄治 (助手) (期間中現職)

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	3 編 (2 編)
そのインパクトファクターの合計	3.61
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0 編
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	2 編 (2 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)	0 編 (編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	0 編 (編)
そのインパクトファクターの合計	0
(6) 国際学会発表数	10 編

(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. 河野栄治, 平野達, 吉田孝人 (2001) 光増感剤の細胞集積性と光照射による殺細胞効果. 日本レーザー医学会誌 22 : 75-82
2. 平野達, 河野栄治, 西脇雅子 (2001) 実験的担癌マウスを用いた PDT における一重項酸素由来近赤外光の検出. 日本レーザー医学会誌 22 : 99-108

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. Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, Masumoto K, Ohsawa T, Murai M, Hirano T (2001) Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. Cancer 91: 1791-1796

インパクトファクターの小計 [3.611]

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

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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

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）

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

(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. 平野達 (2001) : 光治療及び近赤外線生体計測の技術動向. 財団法人 光産業技術振興協会発行 光技術応用システムのフィージビリティ調査報告書 XXI (光医療応用) 24-35
2. 平野達 (2001) : PDT 用レーザー治療器 : 基礎研究から製品開発まで. レーザー学会 第 3 回先進レーザー応用技術セミナー (レーザー医療機器最前線) 15-21

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）

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

(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

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)

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

(5) 症例報告

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

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）

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

(6) 国際学会発表

1. Nishiwaki M, Otake M, Kobayashi Y, Tamakoshi K, Baba S, Kohno E, Fujise Y, Kawasaki T, Nakamura H (2001) Photodynamic effect for chemically induced hepatocellular carcinoma in a rat model. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
2. Otake M, Nishiwaki M, Kobayashi Y, Tamakoshi K, Baba S, Kohno E, Sakurai K, Fujise Y, Nakamura H(2001) Selective accumulation of protoporphyrin IX in chemically induced hepatocellular carcinoma in a rat model.. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
3. Hirano T, Kohno E, Yoshida T (2001) Detection of 1.27 μ m emission from singlet oxygen in photodynamic therapy. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
4. Yoshida T, Sakurai T, Kohno E, Hirano T, Terakawa S (2001) Real-time image analysis of PDT cell-death in vitro with a cooled color CCD camera under a confocal laser video-microscope. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
5. Kohno E, Hirano T, Yoshida T (2001) Studies on photodynamic effects of hydrophilic photosensitizers, ATX-S10Na (II) and PAD-S31. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
6. Minami S, Ogura K, Miyatake K, Okamoto Y, Sakata I, Osawa K, Hirano T, Miyaki S, Hakamada K and Nakajima S (2001) Veterinary clinical application of PDT with PAD-S31 (new photosensitizer). 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
7. Okamoto Y, Ogura K, Miyatake K, Minami S, Osawa K, Sakata I, Hakamada K, Hirano T, Miyaki S, Nakajima S (2001) Optimal tissue retention property of new photosensitizer : PADS31. 8th biennial congress on International Photodynamic Association (IPA), Vancouver
8. Yoshida T O, Sakurai T, Kohno E, Hirano T, Terakawa S (2001) Image analysis of photodynamic effects on HeLa cells. 12th International YAG Laser Symposium / Beijing Interna-

tional Congress on Laser Surgery and Medicine, Beijing

9. Hirano T, Kohno E, Yoshida T O (2001) Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen in PDT with an experimental tumor bearing mouse. 12th International YAG Laser Symposium / Beijing International Congress on Laser Surgery and Medicine, Beijing
10. Kohno E, Yoshida T O, Hirano T (2001) Photodynamic effects of new hydrophilic photosensitizers, ATX-S10Na(II) and PAD-S31 against HeLa cells. 12th International YAG Laser Symposium / Beijing International Congress on Laser Surgery and Medicine, Beijing

4 特許等の出願状況

	平成 13 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 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	0 件 (万円)
(2) 厚生科学研究費	0 件 (万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 (万円)
(4) 財団助成金	0 件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件 (万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0 件 (万円)

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

7 学会活動

	平成 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	1 件
(3) 学会座長回数	2 件
(4) 学会開催回数	1 件
(5) 学会役員等回数	1 件

(2) 国際・国内シンポジウム発表

Hirano T, Kohno E, Yoshida TO (2001) Detection of 1270nm emission from singlet Oxygen by means of photosensitizers in vitro and in vivo. Symposium for photobiological bridge between photochemical sensitization and photodynamic cancer treatments (5-ALA PDD and 5-ALA PDT), Okazaki

(3) 座長をした学会名

1. 第 11 回日本光線力学学会, 浜松

2. 12th International YAG Laser Symposium / Beijing International Congress on Laser Surgery and Medicine, Beijing

(4) 主催する学会名

第11回日本光線力学学会

(5) 役職についている学会名とその役割

日本光線力学学会，幹事

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成13年度
学術雑誌編集数	0件

9 共同研究の実施状況

	平成13年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	5件

(2) 国内共同研究

浜松ホトニクス(株) 生体内一重項酸素の光学的検出法に関する研究

(3) 学内共同研究

橋本賢二 (歯科口腔外科) 組織内照射 PDT に関する研究

中村 達 (第2外科) 癌の外科療法と PDT の併用に関する研究

瀧川雅洋 (皮膚科) 5ALA-PDT の臨床応用に関する研究

中村浩淑 (第2内科) 実験的肝癌における ALA の肝臓内集積性に関する研究

藤瀬 裕 (化学) PDT における組織内生成物の研究

10 産学共同研究

	平成13年度
産学共同研究	1件

1. 浜松ホトニクス (株) 生体内一重項酸素の光学的検出法に関する研究

11 受賞 (学会賞等)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

(研究成果概要)

フォトフリンに次ぐ第2世代の光増感剤として開発が進められている ATX-S10 (光ケミカル研

究所) を用いて昨年度に引き続き、PDT (光線力学的療法) の基礎検討を行なった。

1. 光照射法の検討

ヌードマウス (BALB/c nu/nu) の背部に HeLa 細胞を移植して作成した 8-10 mm 大の腫瘍を実験モデルにした。マウスの尾静脈から ATX-S10 を 5 mg/Kg になるように静注し、腫瘍に集積する 3 時間後に波長 670 nm の半導体レーザーで光照射した。全照射量が 100 J/cm² となるようにし、照射条件 ①照射 power : 20 mW/cm², ② 40 mW/cm², ③ 80 mW/cm², ④ 160 mW/cm², ⑤ 160 mW/cm² で 3 分間隔で 50 J/cm² 照射を 2 回, ⑥ 160 mW/cm² で 3 分間隔で 40 J/cm², 30 J/cm² 照射, の条件で治療効果を比較した (各照射で n=6)。

照射 1 日後にマウスを犠牲死させ、病理組織標本を顕微鏡で観察した結果、照射 power を増すに従い壊死部分が大きくなって治療効果が増大していた。また分割照射 (⑤, ⑥の場合) は非分割照射 (④) よりも治療効果が低下していた。低い照射 power や分割照射を行なうことにより、5-ALA や m-THPC 等の光増感剤では治療効果が増大することが報告されているが、ATX-S10 ではこのようなことは認められず、上記の結果となった。これは ATX-S10 では PDT により腫瘍血管が強い vascular shutdown 効果により閉塞し、血流による酸素供給が途絶えるからであると推察される。

また照射 power : 160 mW/cm² で、照射量を 200 J/cm² に増すと治療効果は 100 J/cm² の時よりも増加し、1 ヶ月の観察期間で再発無く抗腫瘍効果が得られた (n=6)。

2. 一重項酸素測定

光増感剤が励起されるとそのエネルギーが酸素に供給されて一重項酸素が生成される。一重項酸素はある寿命時間 (緩和時間) を経て元の基底状態の三重項酸素となり、この時それらのエネルギー差に相当する近赤外線 (波長 1270 nm) を発生する。従ってこの近赤外線を検出することが出来れば、一重項酸素生成機序を解明する糸口が得られる。従来、生体組織で発生する一重項酸素由来の 1270 nm 光を検出することは、微弱でもありまた生体中の水が一重項酸素のクエンチャであるために、殆ど不可能であったが、最近この波長帯で感度の大きな光検出器が浜松ホトニクスにより開発され、これを使用することにより検出可能な状況となった。既に、我々は浜松ホトニクスと共同してこの光検出器を利用したホトンカウンティングレベルの微弱光検出装置を構築して、光増感剤水溶液 (水が一重項酸素クエンチャとして作用するため、従来水溶液では 1270 nm 光の検出は困難であった) や担癌マウスに投与した光増感剤を光励起した時に発生する一重項酸素由来 1270 nm 光の検出に成功している。本 13 年度に於いては、この装置を使用して、光増感剤の光退色性の検討と光増感剤の最適励起波長の検討を行なった。

光退色性の検討: 光増感剤を光照射すると退色してその特性 (一重項酸素産生能) が低下する。上記装置を使用して ATX-S10 とフォトフリンの PBS 溶液 (10 uM 濃度) をそれぞれ波長 665 nm と 630 nm のレーザーで長時間照射し、得られる 1270 nm 光強度とこれらの波長に対する吸光度の時間経過を測定した。その結果、光照射の初期に ATX-S10 はフォトフリンよりも 1270 nm 光量が数倍大きく得られるも、その光強度は照射時間と共にフォトフリンよりも早く減弱した。またこれら溶液の吸光度の減衰時間変化は 1270 nm 光強度減弱の時間変化とほぼ一致する特性が得られた。このように光増感剤による一重項酸素産生能は吸光度に密接に関係し、産生能の大きな

光増感剤は産生能の減衰が早くなることが確認された。PDT に使用される光増感剤は病巣患部の光照射を終了次第一重項酸素産生能を低下させることができるならば、光線過敏症を低減する意味から望ましい。本装置は光増感剤を評価する上で有用である。

最適励起波長の検討：光増感剤を照射する時の励起波長は光増感剤の最大吸収波長が選択使用され、実用的に問題となることはないが、我々はこの最適励起波長の問題を一重項酸素産生能の比較から検討した。HeLa 担癌マウスに ATX-S10 を投与し、照射レーザー（YAG-Dye レーザー）の波長を 645 nm から 685 nm 迄 5 nm 間隔で変化させて一重項酸素由来 1270 nm 光を測定した。その結果 665 nm で強度が最大となり、この光強度を 100 とした時に、53 (645 nm), 63 (650 nm), 66 (655 nm), 72 (660 nm), 100 (665 nm), 94 (670 nm), 63 (675 nm), 38 (680 nm), 39 (685nm) となり 665 nm ~ 670 nm で最大であった。励起最適波長の検討には上記結果と実際の腫瘍壊死による PDT 効果の比較が必要であり、現在 HeLa 腫瘍マウスを用いて行なっている。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

15 新聞，雑誌等による報道