

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15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 (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) (平成11年4月～現職)

河野 栄治 (助手) (平成11年4月～現職)

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数 (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	0.00
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	4編
(3) 総説数 (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	0.00
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	1編 (0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	0.00

(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

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

1. 岡本芳晴, 米村大輔, 橋本康男, 平野 達, 阪田 功, 宮武克行, 盛田剛仁, 南 三郎: 犬猫の自然発生腫瘍7例に対する光線力学療法の試み. 日本獣医師会雑誌 55: 1-4 (2002)
インパクトファクターの小計 [0.00]

(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

1. Hirano T, Kohno E, Ito T, Okazaki S, Hirohata T, Niigaki M, Kageyama K, Miyaki S: Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen due to photodynamic therapy in vitro and in vivo. Journal of Photoscience 9 (2): 515-517, 2002
2. Hirano T, Kohno E, Ito T, Okazaki S, Hirohata T, Niigaki M, Kageyama K and Miyaki S: Detection of singlet oxygen derived from photodynamic therapy in vitro and in vivo. Photomedicine and Photobiology, 24, 29-30, 2002

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

1. Ito T, Okazaki S, Kageyama K, Hirohata T, Kohno E, Hirano T: Photophysical and Photochemical Property of ATX-S10. Journal of Photoscience 9 (2): 527-529, 2002
2. Okazaki S, Ito T, Kageyama K, Hirohata T, Kohno E, Hirano T: Photophysical and photochemical property of PDT drug, ATX-S10. Photomedicine and Photobiology, 24, 27-28, 2002

(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

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

1. Hirano T, Hashimoto Y, Tanaka H, Yamada I, Hashimoto K: Interstitial photodynamic therapy with moving exposure fiber. Methods in Molecular Biology, vol.196: Oxidants and antioxidants:

Ultrastructure and Molecular Biology Protocols. Edited by D. Armstrong, Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2002.

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

4 特許等の出願状況

	平成14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14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）	1件（3,000万円）

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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	4件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	1件
(6) 一般演題発表数	7件	

(1) 国際会議等開催・参加：

4) 一般発表

口頭発表

1. Yoshida TO, Sakurai T, Kohno E, Yamamoto S, Hirano T, Terakawa S: Imaging and spectrophotometric analyses of Photofrin on HeLa cells, 9th world congress of the International Photodynamic Association, abstract 099, Miyazaki, May 2003
2. Hirano T, Kohno E, Hirohata T, Kageyama K, Okazaki S, Ito T: Optimum excitation wavelength for ATX-S10 mediated PDT determined with singlet oxygen detection, 9th world congress of the International Photodynamic Association, abstract 105, Miyazaki, May 2003

ポスター発表

1. Hirano T, Kohno E, Ito T, Okazaki S, Hirohata T, Niigaki M, Kageyama K, Miyaki S: Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen due to photodynamic therapy in vitro and in vivo, 1st Asian Conference on Photobiology, Hyogo, June 2002
2. Ito T, Okazaki S, Kageyama K, Hirohata T, Kohno E, Hirano T: Photophysical and photochemical property of ATX-S10, 1st Asian Conference on Photobiology, Hyogo, June 2002
3. Tanaka H, Fukuda H, Kohno E, Fujise Y, Hashimoto K: Experimental study on iontophoresis for topical application of 5-aminolevulinic acid to oral mucosa, 8th International Congress on Lasers in Dentistry, Yokohama, July 2002
4. Ito T, Okazaki S, Kohno E, Hirano T: Evaluation of PDT drugs by the singlet oxygen emission, 9th world congress of the International Photodynamic Association, abstract P-011, Miyazaki, May 2003
5. Kohno E, Hirano T, Yoshida TO: Studies on optimal light source for photodynamic therapy of hydrophilic photosensitizer ATX-S10Na (II), 9th world congress of the International Photodynamic Association, abstract P-012, Miyazaki, May 2003

(2) 国内学会の開催・参加

2) シンポジウム発表

1. 河野栄治, 平野 達, 吉田孝人: ATX-S10Na (II) のPDTにおける至適波長の検討. 第23回日本レーザー医学会, 2002 (大阪)
2. 伊藤利昭, 岡崎茂俊, 影山一巳, 廣畑 徹, 河野栄治, 平野 達: 一重項酸素発光検出によるPDT薬剤の評価. 第23回日本レーザー医学会, 2002 (大阪)
3. 平野 達, 河野栄治, 伊藤利昭, 岡崎茂俊, 奥伸哲弥, 黒岩ゆかり, 加藤治文: 一重項酸素由来赤外光の検出. 第13回日本光線力学学会, 2003 (東京)
4. 南 三郎, 岡本芳晴, 宮武克之, 阪田 功, 袴田欣也, 平野 達, 中島 進: 動物腫瘍に対するPDTの応用. 第13回日本光線力学学会, 2003 (東京)

3) 座長をした学会名

第23回日本レーザー医学会（大阪）／PDTの基礎

5) 役職についている学会名とその役割

平野 達 日本光線力学学会（JCIPA） 幹事

平野 達 日本レーザー医学会 評議員

平野 達 日本レーザー医学会東海支部会 評議員

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

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	5件

(2) 国内共同研究

- 1) 静岡県立大学薬学研究科 薬品製造工学教室：フォトフリンのリポゾーム化に関する研究
- 2) 山梨大学工学部 物質・生命工学科：化学反応により発生する一重項酸素の検出法研究
- 3) 東京医科大学第1外科：一重項酸素検出によるPDTモニタの研究

(3) 学内共同研究

- 1) 第2外科：①リポゾーム化フォトフリンの評価研究
②赤外ラマン計測による癌診断の研究
- 2) 整形外科：PDTによるリウマチ治療の研究
- 3) 産婦人科：光増感剤にコプロポルフィリンを用いるPDTの研究
- 4) 脳神経外科：PDTによる脳腫瘍治療の研究

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	1件

1. 浜松ホトニクス(株)：一重項酸素の光学的検出法に関する研究

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

昨年度に引き続き光線力学的療法 (Photodynamic therapy, PDT) の基礎的検討を行った。

1. ATX-S10-PDTの光照射法の検討

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) を用いるPDTの光照射について検討した。

1) 励起波長の検討

HeLa胆癌ヌードマウスにATX-S10を5mg/kgの濃度で静注し、その3時間後に腫瘍に波長可変レーザー (YAG Dyeレーザー) を用いて波長650, 660, 670, 680, 690nmの光を照射した。照射条件は照射パワー密度: 120mW/cm², 照射エネルギー密度: 100J/cm², パルス繰り返し: 30Hz, レーザービーム直径: 5mmで一定である。各波長での照射方向腫瘍壊死の大きさは650nm/2.7mm, 660nm/7.6mm, 670nm/10.1mm, 680nm/7.9mm, 690nm/0mmであった (n=6の平均)。

また、正常ラットの肝臓のPDTを行い、励起波長に対するPDT効果を検討した。この場合には血液による励起光吸収によるPDT効果低下をカバーするために、ATX-S10濃度はHeLa胆癌マウスの場合よりも濃く10mg/kgとした。各波長に対する壊死の大きさの平均 (n=7) は650nm/3.1mm, 660nm/3.2mm, 670nm/3.9mm, 680nm/3.6mm, 690nm/2.5mmであった。

以上の2つの実験からATX-S10の励起波長は670nmでPDT効果が最大に得られ、最適であると判断される。

2) パルス光 (PW) 照射と連続光 (CW) 照射によるPDT効果の比較検討

フォトフリン (励起波長630nm) ではCW照射よりもPW照射の方が腫瘍の深部までPDTの効果が及ぶことが知られており、臨床でもPW照射を行うエキシマダイレーザーが使用されている。同様のことがATX-S10においても得られるのか胆癌マウスのPDTにより検討した。

ヌードマウスの背部に12~17mm大のHeLa腫瘍を作成し、ATX-S10を5mg/kg静注して、その3時間後に波長670nmの半導体レーザー (CW照射) とYAG-Dyeレーザー (PW照射) を用いて光照射した。照射パワー密度は30mW/cm², 60mW/cm², 120mW/cm², 240mW/cm²とし、照射エネルギー密度は100J/cm²で一定とした。その結果、照射方向腫瘍壊死の大きさの平均はそれぞれのパワー密度に対してCW照射では7.0mm (n=4), 6.3mm (n=1), 8.3mm (n=4), 10.7mm (n=3)であった。一方PW照射では 9.7mm (n=4), 10.0mm (n=2), 9.2mm (n=4), 11.8mm (n=5)であった。実験は継続中でありまだ実験試料数nが少ないものの、PW, CW照射ともに照射パワー密度の増加に応じて壊死が大きく得られること、照射密度が同じであればCWよりPWの方が大きな壊死が得られることがわかった。

ATX-S10ではフォトフリンの630nm励起の場合と異なり、小型で低価格な半導体レーザー (波長670nm) により励起が可能であり、光源は効果、取扱い易さ、寸法、経済性等を考慮して選定されることになる。

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周囲の酸素に供給されて一重項酸素が生成される。一重項酸素は寿命時間 (緩和時間) を経て元の基底状態の三重項状態酸素となり、この時に近赤外域

の波長1270nmの光を放出する。従って、この近赤外線を検出すれば一重項酸素の計測が可能となる。この光学的一重項酸素測定に関して以下のことを行った。

1) ATX-S10の最適励起波長の決定

ヌードマウス (BALB/c nu/nu) の背部皮内に 5×10^6 個/0.1ml のHeLa細胞を移植して腫瘍を作成し、ATX-S10 (25mg/kg) 静注2時間後に波長可変OPO光源 (繰返し周波数20Hz, 照射パワー密度 $2\text{mW}/\text{cm}^2$) を用いて励起波長を650nm, 660nm, 670nm, 680nm, 690nmに設定して照射し、腫瘍から得られる光のうち一重項酸素由来の1270nm光を分光検出した。検出器にはゲート動作可能なII (イメージインテンシファイヤ) とCCDの組合せによる近赤外マルチチャンネル検出器 (浜松ホトニクス) を用いた。その結果1270nm光強度は670nmでの強度を100とした時に、650nm (67), 660nm (76), 670nm (100), 680nm (40), 690nm (0) であり、670nmが一重項酸素を最大に発生させた。

この結果は上記したHeLa胆癌マウスとラット正常肝のPDTによる670nmの励起で最大のPDT効果が得られる結果に一致するものであった。この様にATX-S10によるPDTでは一重項酸素産生が最大となる波長でPDT効果が最大となった。これによりATX-S10・PDTによる光化学反応はタイプI反応により行なわれることが確認された。またこの検討により、光増感剤の最適励起波長の決定には動物を数多く用いるPDTを行わなくても、一匹のマウスを用いる一重項酸素測定で可能となることを確認した。

2) 化学反応により発生する一重項酸素の検出

化学反応で発生する一重項酸素を本光学的検出法を用いて検出することを試みた。過酸化水素 (H_2O_2) と次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) を混ぜると一重項酸素が発生することがわかっているので、これを実験のモデルに使用した。

実験の結果、前者を50mM, 後者を25mM混合した時に殆ど瞬時に一重項酸素由来1270nmの強い発光が検出され、この発光は2秒間以下の短時間で発光停止した。すなわちこの化学反応は2つの物質を混ぜる瞬時に反応が始まり、ごく短時間で反応停止することが一重項酸素の測定により確認された。

今後は光照射により発生する一重項酸素ばかりでなく、生体反応中に発生する一重項酸素を検出することも目標にしていきたい。そのための検出の高効率化や光検出法の検討を行っている。

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