

# 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16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
技官 (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 教官の異動状況

- 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15年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	7編 ( 2編)
そのインパクトファクターの合計	11.68
(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)	0編 ( 0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 ( 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

### (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）

1. Otake M, Nishiwaki M, Kobayashi Y, Babe S, Kohno E, Kawasaki T, Fujise Y, Nakamura H : Selective accumulation of ALA-induced PpIX and photodynamic effect in chemically induced hepatocellular carcinoma. Br J Cancer, 89, 730-736, 2003
2. Igarashi A, Konno H, Tanaka T, Nakamura S, Sadzuka Y, Hirano T, Fujise Y : Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer. Toxicology Letters, 145, 133-141, 2003
3. Suzuki S, Inaba K, Yokoi Y, Ohata K, Ota S, Azuma M, Tanaka T, Konno H, Baba S, Hirano T, Nakamura S : Photodynamic therapy for malignant biliary obstruction : a case series. Endoscopy , 36, 83-87, 2004
4. 吉田孝人, 河野栄治, 桜井孝司, 平野達, 山本清二, 寺川進 : 基礎実験モデルから臨床での PDTモニタリングの可能性を探る (光線力学的治療のモニタリング) 日本レーザー治療学会誌 2 : 67-71 (2004)

インパクトファクターの小計 [6.988]

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. 伊藤利昭, 岡崎茂俊, 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 日本レーザー医学会誌, 24, 75-81, 2003
2. Nagata S, Obana A, Gohto Y, Nakajima S : Necrotic and apoptotic cell death of human malignant melanoma cells following photodynamic therapy using an amphiphilic photosensitizer, ATX-S10. Lasers Surg Med, 33, 64-70, 2003
3. Huang Y, Obana A, Gohto Y, Nakajima S : Comparative study of the phototoxicity of two chlorin type photosensitizer, ATX-S10 (Na) and Verteporfin, on vascular endothelial and retinal pigment epithelial cells. Lasers Surg Med, 34, 216-226, 2004

インパクトファクターの小計 [4.694]

## (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

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

### 4 特許等の出願状況

	平成15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15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	2件（200万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1件（3,000万円）

(5) 受託研究または共同研究

1) 浜松ホトニクス（株）との共同研究 光増感剤ATX-S10を用いるPDTの眼科への応用（尾花明），150万円

2) （株）トーマコーポレーションとの共同研究 加齢黄斑変性症に対する温熱治療の奏功機序に関する研究（尾花明），50万円

(6) 奨学寄附金その他（民間より）

- 1) 浜松ホトニクス（株）による寄付講座への寄付 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	2件
(2) シンポジウム発表数	0件	10件
(3) 学会座長回数	0件	3件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	8件
(6) 一般演題発表数	5件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

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, 2003

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, 2003

ポスター発表

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, 2003

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, 2003

Yamamoto J, Tokuyama T, Shaoyi Li, Koide M, Hirano T, Namba H : Photodynamic therapy for glioma using a new photosensitizer ATX-S10Na (II). 2nd Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology, December 4-6, 2003, Seoul (Korea)

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 尾花明：黄斑疾患，特に加齢黄斑変性症の診断と治療 第16回阪南眼科勉強会，特別講演，

2004

2. 尾花明：径瞳孔温熱療法—日本人に対する治療経験—第27回日本眼科手術学会，ランチョンセミナー：脈絡膜新生血管に対するTTT，2004

3) シンポジウム発表

1. 平野達，河野栄治，岡崎茂俊，伊藤利昭：一重項酸素検出による光増感剤照射条件の検討 第24回日本レーザー医学会総会，2003（岐阜）
2. 河野栄治，平野達，吉田孝人：ATX-S10Na（Ⅱ）を用いたPDTにおけるパルスとCWレーザーの比較 第24回日本レーザー医学会総会，2003（岐阜）
3. 佐野宗孝，高平健一郎，梶村昌良，河野栄治，平野達，花井洋行：ATX-S10（Na）の光線力学的効果と細胞周期との関連性の検討 第24回日本レーザー医学会総会，2003（岐阜）
4. 平野達，河野栄治，伊藤利昭，岡崎茂俊，奥仲哲弥，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）
5. 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）
6. 吉田孝人，河野栄治，桜井孝司，平野達，山本清二，寺川進：基礎実験モデルから臨床までのPDTモニタリングの可能性を探る 第15回日本レーザー治療学会，2003（秋田）
7. 平野達，河野栄治，影山一巳，広畑徹，岡崎茂俊，伊藤利昭：一重項酸素検出によるATX-S10-PDTの最適波長の検討 第15回日本レーザー治療学会，2003（秋田）
8. 平野達，河野栄治，影山一巳，広畑徹，岡崎茂俊，伊藤利昭：一重項酸素検出による光増感剤ATX-S10を用いるPDTの最適励起波長の検討 第17回日本レーザー医学会東海地方会，2003（名古屋）
9. 河野栄治，平野達，吉田孝人：ATX-S10Na（Ⅱ）を用いたPDTにおけるパルスとCWレーザーのPDT効果の比較 第17回日本レーザー医学会東海地方会，2003（名古屋）
10. 田中秀生，増本一真，平野達，橋本賢二：口腔癌に対する光線力学療法 ～深部効果を求めて～ 第17回日本レーザー医学会東海地方会，2003（名古屋）

4) 座長をした学会名

平野達：第17回日本レーザー医学会東海地方会，シンポジウム1「光と細胞死」，2003.

第24回日本レーザー医学会，シンポジウム11「PDTの臨床，他」，2004.

尾花明：第24回日本レーザー医学会，シンポジウム14「光を用いた癌疾患の診断と治療」，2004.

(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，大阪眼科手術の会 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15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	7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) 東京医科大学外科： $^{1}O_2$ 計測によるPDTモニタ
- 3) 東北大学産婦人科：子宮内膜症PDT
- 4) 県立大学薬学部：ポルフィリンのリポゾーム化
- 5) 奈良先端科学技術大学院大学：2光子吸収PDT

### (3) 学内共同研究

- 1) 第2外科：リポゾーム化ポルフィリンによるPDT
- 2) 第2外科：赤外ラマン計測による癌診断
- 3) 第2内科：肝癌PDT
- 4) 皮膚科：5-ALAによる蛍光診断（PDD）とPDT
- 5) 産婦人科：Zn-コプロポルフィリンによるPDT
- 6) 整形外科：関節リウマチPDT
- 7) 脳神経外科：脳腫瘍PDT

## 10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	2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
2. 浜松ホトニクス（株）：赤外ラマン計測による癌診断

## 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

昨年度に引き続き行っているPDT基礎検討のうちPDT効果の照射power密度依存性の問題と眼底部に存在し抗酸化剤として知られているルテインの一重項酸素消去能について報告する。

## 1. PDT効果の照射power密度依存性

PDT効果は使う光増感剤によってPW（パルス波）レーザーが良い、CW（連続波）レーザーが良い、PWレーザーとCWレーザーで差はないなどの異なる報告がされている。パルスレーザーが優れているという報告ではパルス幅が10nsecのレーザー（エキシマーダイレーザー、OPOレーザー）が使われている。今回光増感剤ATX-S10Na（II）（光ケミカル研究所、励起波長670nm）を用いたPDTで、パルス幅約5nsecのPWレーザー（YAG-Dyeレーザー）とCWレーザー（半導体レーザー）を用いて検討した。

10週齢、雄のWistar/STラットにATX-S10Na（II）を10mg/kg静注し、3時間後に開腹し、肝臓に670nmのレーザを照射した。全照射量100J/cm<sup>2</sup>で、次の(1)～(10)の条件で照射した（n=5）。ファイバーと肝臓を離して（照射径5mm）：(1) 50mW/cm<sup>2</sup>、(2) 100mW/cm<sup>2</sup>、(3) 150mW/cm<sup>2</sup>、(4) 200mW/cm<sup>2</sup>、(5) 300mW/cm<sup>2</sup>、(6) 400mW/cm<sup>2</sup>、(7) 500mW/cm<sup>2</sup>、接触させて（照射径1mm）：(8) 3000mW/cm<sup>2</sup>、(9) 4000mW/cm<sup>2</sup>、(10) 5000mW/cm<sup>2</sup>。

レーザー照射24時間後にラットを処置し、肝臓を摘出し、20%ホルマリンに入れて固定した。さらに包埋、薄切し、HE染色して標本を作成し、表面からの壊死層の深さからPDT効果を判定した。

ファイバーと肝臓を離れた照射方法（照射密度：50mW/cm<sup>2</sup>～500mW/cm<sup>2</sup>）では、パルスレーザー、CWレーザーともに壊死の深さは4.5mm前後で一定であり、差は見られなかった。しかし、ファイバーと肝臓を接触させた照射方法（照射密度：3000mW/cm<sup>2</sup>～5000mW/cm<sup>2</sup>）では、PWレーザーでは照射密度が大きくなるにつれて壊死の深さが減少し、5000mW/cm<sup>2</sup>では0.5mmであった。

ATX-S10を用いるPDTでは照射密度が3W/cm<sup>2</sup>以下であればCWとPWの励起で治療効果に大きな差は認められないが、しかしこれを越すとPW励起では治療効果が減少することが判明した。これはフォトフリンには見られない現象であり、ATX-S10は吸光度が大きいため強い光励起で過飽和吸収がおこり、一重項酸素の発生が減少するからである。これは実際に一重項酸素の発生量を検出して確認することができた。大きな吸光度を持つ光増感剤を用いるPDTでは、励起光の照射密度が大きいと一重項酸素の発生が減少して治療効果が減少する。これは連続波の半導体レーザーを用いる通常の照射（熱損傷のない照射密度）では問題にならないが、尖頭出力の大きなパルスレーザーを用いるときには注意が必要で、ファイバーを組織に接触させて照射することは照射密度が大きくなるので注意しなければならない。

## 2. ルテインの顕著な一重項酸素消去能について

カロテノイドの一種であるルテインは眼球の網膜黄斑部や水晶体に存在しており、特に網膜では黄斑色素を形成し、網膜に有害な青色光を吸収する役割と光照射により発生する活性酸素に対する消去能の役目をしていると云われている。しかし後者についての機序はまだ未解明のことが多い。最近、ルテインの摂取が白内障や加齢黄斑変性発症の予防に関与しているとの報告がある。我々は一重項酸素の光学的計測法を用いて、ルテインの一重項酸素消去能を検討した。

光励起された光増感剤は溶存酸素とエネルギー交換して一重項酸素を生成し、三重項酸素に緩和するときには燐光（波長1270nmの近赤外光）を放出するので、この燐光を検出して一重項酸素の

発生を知ることができる。我々は光増感剤であるメチレンブルーのエタノール溶液（濃度10 uM）をメチレンブルーの最大吸収波長665nmに波長同調したYAG-Dyeレーザー（パルス繰り返し：30Hz，照射パワー：20mW）で照射して，1270nm燐光を発生させ，この燐光を高感度光検出器（NIR-II，浜松ホトニクス）で検出した。この燐光は溶液に一重項酸素消去剤として知られるアジ化ナトリウムを加えた場合はその濃度に応じて減光することから，一重項酸素由来であることが確認された。メチレンブルー溶液にルテイン（FloraGLO，Kemin）または $\alpha$ -トコフェロール（ビタミンE）を溶解し，その濃度に応じる燐光強度の減少から一重項酸素消去能を検討した。

メチレンブルーのエタノール溶液中へのルテイン添加は濃度依存性に近赤外燐光を減少させ，135uMの濃度で完全に消光させた。これに対してアジ化ナトリウムや $\alpha$ -トコフェロールでは燐光を完全に消光するのにより多くの濃度を要した。一重項酸素の消光係数はアジ化ナトリウム， $\alpha$ -トコフェロールでそれぞれ0.70 ( $\text{mM}^{-1}$ )，1.24 ( $\text{mM}^{-1}$ ) であるのに対してルテインでは11.5 ( $\text{mM}^{-1}$ ) と大きな値であった。

ルテインが顕著な一重項酸素消去能を持つことから，加齢時のルテインの不足が白内障や黄斑変性の発症に関係することやルテインの摂取がこれらの病気の発症を抑制することの機序が推測された。

### 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