

# 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17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 教官の異動状況

平野 達 (客員教授) (H11. 4～現職)

尾花 明 (客員教授) (H15. 8～現職)

河野 栄治 (助手) (H11. 4～現職)

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	2編 ( 0編)
そのインパクトファクターの合計	4.51
(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)	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)	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)

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. Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, Harada N, Fukumoto D, Kakiuchi T, Hirano T, Kohno E, Tsukada H : Evaluation of 3'-Deoxy-3'-<sup>18</sup>F-Fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice.

The Journal of Nuclear Medicine 2004; 45, 1754-1758

インパクトファクターの小計 [4.51]

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. Okamoto Y, Yonemura D, Miyatake K, Hashimoto Y, Hirano T, Sakata I, Minami S : Tissue retention and adverse reaction after intravenous injection of Hematoporphyrin derivatives in dogs. J. Vet. Med. Sci. 2004; 66, 1599-1601

インパクトファクターの小計 [0]

#### 4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数 (出願中含む)	2件

- 1) 癌治療状況評価方法および装置ならびに癌治療方法および装置

(申請日：平成16年12月14日)

- 2) 光感受性化合物

(申請日：平成17年1月14日)

#### 5 医学研究費取得状況

	平成16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	1件 ( 150万円)
(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

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

- (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付 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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	1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	8件
(6) 一般演題発表数	1件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

Hirano T, Kohno E, Obana A, Hiramitsu T : Singlet oxygen quenching effect by Lutein. 14th International Congress on Photobiology, abstract, 8-302, Jeju, Korea, 2004

### (2) 国内学会の開催・参加

#### 3) シンポジウム発表

尾花明：加齢黄斑変性症に対するレーザー応用

第25回日本レーザー医学会総会，「ここまできたレーザーの臨床」，2004（東京）

#### 4) 座長をした学会名

平野達：第14回日本光線力学学会，「メカニズムセッション1」，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  
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16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) 奈良先端科学技術大学院大学：2光子吸収PDT
- 5) 聖隷浜松病院眼科，島根大学眼科，ケミン・ジャパン，他：光化学治療－ラマン研究

## (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16年度
産学共同研究	2件

- 1) 浜松ホトニクス（株）：光増感剤ATX-S10を用いるPDTの眼科への応用
- 2) 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. PDTの基礎研究

#### 1) 光増感剤Zn-CPによるPDTの研究（産婦人科，生命科学との共同）

蛍光物質亜鉛コプロポルフィリン（Zn-CP）は胎便中に見つかり，その構造が本学産婦人科で決定された経緯がある。今後増加が心配される子宮頸部異形成や子宮頸癌の治療にZn-CPによるPDTを応用することを目指し，生命科学教室（堀内教授）で合成されたZn-CP-I（Zn-CPのI型）を用いてPDTの研究がスタートした。現在までに，

- ①Zn-CP-Iの水溶液は光照射されたときにPDT作用を示す一重項酸素を発生し，その量は臨床で使用されているフォトフリンより多い
- ②HeLa 担癌マウスのPDTで治療効果が得られる
- ③リポゾーム化（静岡県立大学との共同）することにより治療効果が増加する
- ④腫瘍内に直接投与した低濃度のZn-CPで大きな治療効果が得られる

等を確認している。尚，Zn-CP-Iの合成法（「光感受性化合物」）を関係者共同で特許申請した。

#### 2) 脳腫瘍PDTの研究（脳神経外科との共同）

ラットのグリオーマ細胞9Lを用いて，vitro/vivoの両面からPDTによる治療効果の検討及びPDT施行時の一重項酸素産生量と治療効果の関係を検討した。使用した光増感剤はATX-S10（Na）とALA。

- ①PDTにより脳腫瘍は壊死するが，副作用として浮腫が発生する。この浮腫を抑えるために，光増感剤投与量，レーザー照射量，照射タイミングの検討が必要である。
- ②レーザー（パルス発振のヤグダイレーザー）の照射エネルギーを一定にしたときに，パワー

を上昇させるにつれて照射時間内に発生する一重項酸素の総量が減少し、この一重項酸素の総量と治療効果が対応する結果を得た。すなわち強いレーザー光で照射するよりも、照射時間は長くなるが弱いレーザー光で照射する方が治療効果が大きくなることが示された。高パワー照射時の一重項酸素減少は、発生する一重項酸素の攻撃により光増感剤が劣化する（フォトブリーチ）ことと、光増感剤の過渡吸収による照射光の吸収減少のためであるが、本研究でこの現象を確認することができた。

### 3) ICG光照射による一重項酸素発生

ICG（インドシアニングリーン）は波長800nm 付近に大きな吸収を持ち、この波長をもつレーザーの照射による発熱増強を利用した熱凝固による治療が行われてきた。しかしながら、最近ICG投与後のレーザー照射によりPDT効果が得られることが多く報告されている。その作用機序は明らかでなく、ICG光照射時に一重項酸素由来1270nm 光を検出してこの問題を検討した。

キュベット中のICG溶液をYAG-Dye レーザー（波長：600～820nm、パルス繰返し：30Hz、出力：40mW）で照射し、得られる散乱光を分光器と高感度な近赤外光検出器（NIR-II、浜松ホトニクス）で分光検出して、一重項酸素発生を検討した。蛍光と区別するため、検出にはレーザー照射から5usec 遅延させた50usec のゲート時間幅を設け、分光器の手前にSi フィルタと1270nm 透過フィルタを置いた。またHeLa 腫瘍マウスにICG投与し、レーザー照射による効果を検討した。

- ①ICGの水、重水、エタノール溶液（濃度30uM）をレーザー照射して1270nm の分光スペクトルを得た。スペクトル強度は水で弱く、重水、エタノールになるに従い強く得られた。
- ②レーザー照射した600～820nm の範囲で、1270nm 光が得られた。
- ③ICG水溶液にアジ化ナトリウム（ $\text{NaN}_3$ 、一重項酸素消去剤）を添加するとその濃度に応じて1270nm 光強度が減少した。
- ④HeLa 腫瘍ヌードマウスの腫瘍内にICG生食液（濃度40mg/kg）を局注し、5分後にパワー100mW/cm<sup>2</sup>、エネルギー100J/cm<sup>2</sup>の条件で、波長635nm（半導体レーザーによるCW、PW）、670nm（CW）でレーザー照射したところ、腫瘍の壊死、血管障害が確認された。

上記の結果から、ICG溶液を光照射すると溶液中の酸素が励起されて一重項酸素が発生することが確認された。ICGは光吸収する広い波長範囲の光照射によって光増感剤として作用する。水溶液中では水の消去能により一重項酸素の発生は少ないものの、エタノール中では顕著であった。またマウス腫瘍で、ICGによるPDT効果を確認した。ICGは600nm から800nm を越す広い波長範囲の光照射により一重項酸素を発生して、1270nm 光を放射するが、この1270nm 光の放射は短波長側の照射ではICGの三重項状態 $T_1$ から一重項酸素 ( $^1\Sigma_g$ )→一重項酸素 ( $^1\Delta_g$ )→三重項酸素 ( $3\Sigma_g$ )の経路により、また長波長側の照射では $T_1$ → $^1\Delta_g$ → $^3\Sigma_g$ の経路によるものと考えられる。

### 4) 網膜ルテインのラマン計測

網膜黄斑部に存在する色素（カロテノイド）のルテインは近紫外部から青緑部の光に対して大きな吸収特性を持っており、強い光の照射による障害発生防御に寄与している。また我々の一重項酸素の計測から、ルテインは強い一重項酸素消去能を持ち（ビタミンEの10倍）、抗酸化剤としても機能していることが判明した。眼底部に集積した脂質が光照射されたときに発生する一重項酸素はルテインにより消去され、その結果眼の健康が維持されていることが類推されている。網膜の黄斑変性症は高齢者に多い病気であり、アメリカでの大規模な調査からこの病気とルテイン

との関係が指摘される状況になっている（即ち、高齢者には網膜にルテインが不足しており、これが不足している高齢者に黄斑変性症が発症しやすいことが言われている）。我々は眼の健康管理、予防医学の観点から、健常人の網膜ルテイン量をラマン計測により求め、黄斑変性症患者のルテイン量と比較してルテインと黄斑変性症の関係を明らかし、これを予防するための施策を研究するために研究会（「光化学治療-Raman 研究会」）を立ち上げた。

研究会は尾花明（浜松医大光量子／聖隷浜松病院眼科）を代表者として浜松医大眼科，聖隷浜松病院眼科，島根大学眼科，昭和大学眼科や平光忠久（浜松医大名誉教授），中島光好（浜松医大名誉教授）等がメンバーであり，現在治験として20～60歳代の健常者データを集積中である。なおこの治験はケミン・ジャパン(株)と(株)光洋商会により推進されており，ラマン計測のための装置はユタ大学で開発されたものを使用している。