

# 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19年3月31日現在
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18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	7編（ 1編）
そのインパクトファクターの合計	14.06
(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）	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. J. Yamamoto, S. Yamamoto, T. Hirano, S. Li, M. Koide, E. Kohno, M. Okada, C. Inenaga, T. Tokuyama, N. Yokota, S. Terakawa, H. Namba: Monitoring of singlet oxygen is useful for predicting the photodynamic effects in the treatment for experimental glioma. Clin. Cancer Res., 12, 7132-7139, 2006

インパクトファクターの小計 [5.08]

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: Singlet oxygen generation photocatalyzed by TiO<sub>2</sub> particles and its contribution to biomolecule damage. Chemistry Letters, 35, 832-833, 2006
2. Sadzuka Y, Tokutomi K, Iwasaki F, Sugiyama I, Hirano T, Konno H, Oku N, Sonobe T: The phototoxicity of photofrin was enhanced by PEGylated liposome in vitro. Cancer Letters, 241, 42-48, 2006
3. K. Hirakawa, S.Kawanishi, H.Segawa, T.Hirano: Guanine-specific DNA oxidation photosensitized by the tetraphenylporphyrin P(V) complex. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 10, 1-8, 2006
4. K. Hirakawa, S.Kawanishi, T.Hirano, H.Segawa: Guanine-specific DNA oxidation photosensitized by the tetraphenylporphyrin phosphorus(V) complex via singlet oxygen generation and electron transfer. Journal of Photochemistry and Photobiology B, 87, 209-217, 2007
5. H.Suzuki-Kakisaka, T.Murakami, T.Hirano, Y.Terada, N.Yaegashi, K.Okamura: Effects of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid on cultured human adenomyosis-derived cells. Fertility and Sterility, 87, 33-38, 2007
6. 永瀬康規, 尾花明, 郷渡有子, 阿部由理子: 滲出型加齢黄斑変性に対するPDTの短期成績. 日本眼科紀,2006印刷中

インパクトファクターの小計 [8.98]

(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, Gohto Y, Obana A, Hiramitsu T: Efficient singlet oxygen scavenging effect of lutein. Proceedings of the 6th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics (ISOPT), 2006/4 (Berlin).
2. T.Hirano, E.Kohno, Y.Gohto, A.Obana: Singlet oxygen generation due to ICG irradiation. Photomedicine and Photobiology, 28, 15-16, 2006

(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: 加齢黄斑変性とルテイン. FOOD STYLE 21,11, 38-41, 2007

インパクトファクターの小計 [ ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数（出願中含む）	1件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成18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（40万円）
(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

（株）ニテックとの共同研究（「オレンジファイバー光凝固装置の試用評価」, 40万円）

(6) 奨学寄附金その他（民間より）

浜松ホトニクス（株）による寄附講座への寄附, 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	0件
(2) シンポジウム発表数	1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	7件
(6) 一般演題発表数	12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

A. Obana, Y.Gohto, K.Nishimura: Multiple evanescent white dot syndrome seen on simultaneous acquired FA and ICGA images. 5th International HRA Symposium, Kyoto, 2006/11

5) 一般発表

口頭発表

1. A. Ohira, A. Obana, Y. Gohto, Y. Nagase, T. Hiramitsu, T. Hirano, Y. Hotta, K. Iseki, S. Mizuno, H. Fujii, M. Usui, P.S. Bernstein: Measurements of macular carotenoid pigments by resonance Raman spectroscopy in Japanese. 6th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics (ISOPT), Berlin, 2006/4

2. K.Hirakawa, S. Kawanishi, T.Hirano: Groove binding enhances the photosensitized DNA oxidation by berberine and palmartine via singlet oxygen generation. X XI IUPAC Sympo-

- sium on Photochemistry 2006, Kyoto/Japan, 2006/4
3. A. Okada, Y. Matsumoto, F. Shiraga, S. Komemushi, S. Yamamoto, A. Obana, M. Yuzawa, T. Hida, Japan TTT Research Group: Japan TTT for CNV in AMD (JTCA) study, Preliminary report. 2006 ARVO annual meeting, Fort Lauderdale, 2006/4
  4. A. Obana, Y. Gohto, T. Hiramitsu, T. Hirano, Y. Hotta, A. Ohira, K. Iseki, S. Mizuno, H. Fujii: Resonance Raman spectroscopic measurement on macular carotenoids in Japanese patients with age-related maculopathy. 2006 ARVO annual meeting, Fort Lauderdale, 2006/4
  5. K. Hirakawa, S. Kawanishi, H. Segawa, T. Hirano: The mechanism of guanine-specific DNA oxidation photosensitized by tetraphenylporphyrin P(V) complex. International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, Rome/Italy, 2006/7
  6. T. O. Yoshida, E. Kohno, T. Sakurai, T. Hirano, S. Yamamoto, S. Terakawa: Advanced model of PDT system based on spectrophotometric real-time monitoring of the tumor. 6th International symposium on Photodynamic Diagnosis and Therapy in Clinical Practice, Brixen, 2006/10
  7. K. Hirakawa and T. Hirano: Photocatalyzed singlet oxygen generation by TiO<sub>2</sub> particles and its contribution to the phototoxic effect. 2006 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (2006KJFT), Seoul/Korea, 2006/11
  8. K. Hirakawa and T. Hirano: DNA groove-binding swithes the activity of singlet oxygen generation photosensitized by alkaloids from goldenseal (berberine and palmatine). 2006 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (2006KJFT), Seoul/Korea, 2006/11
  9. A. Obana, Y. Gohto, K. Nishimura: Multiple evanescent white dot syndrome seen on simultaneous acquired FA and ICGA images. 5th International HRA Symposium, Kyoto, 2006/11

#### ポスター発表

1. T. Hirano, Y. Gohto, A. Obana, T. Hiramitsu: Efficient singlet oxygen scavenging effect of lutein. 6th ISOPT, Berlin, 2006/4
2. E. Kohno, T. Hirano, T. O. Yoshida: Optimum injection dose of ALA for photodynamic therapy (PDT). 11th International Photodynamic Association (IPA), Shanghai, 2007/3
3. E. Torikai, Y. Kageyama, E. Kohno, S. Terakawa, A. Nagano, T. Hirano: Photodynamic effects of Laserphyrin on synovial membrane from rheumatoid arthritis patients and collagen-induced arthritis rats. 11th IPA, Shanghai, 2007/3

#### (2) 国内学会の開催・参加

##### 3) シンポジウム発表

1. 尾花明: 加齢黄斑変性と黄斑色素.  
第60回日本臨床眼科学会, 眼科領域におけるアンチエイジング医学, 京都, 2006/10

2. 郷渡有子, 尾花明, 西村香澄, 竹内郁子, 阿部由里子: 加齢黄斑変性に対するICG蛍光造影所見に基づく光線力学療法  
第27回日本レーザー医学会, 眼科領域におけるPDTの役割, 千葉/幕張, 2006/11
3. 山本淳考, 平野達, 山本清二, 河野栄治, 難波宏樹, 寺川進: 悪性脳腫瘍に対するPDDとPDT～一重項酸素のモニタリング?  
第27回日本レーザー医学会, 脳神経外科領域におけるPDTとPDT, 千葉/幕張, 2006/11
4. 尾花明: 加齢黄斑変性のレーザー治療 光線力学療法 (PDT) の正常組織への影響  
第30回日本眼科手術学会, 教育シンポジウム, 京都, 2007/1

4) 座長をした学会名

尾花明: 第16回日本光線力学学会 (一般演題: 眼科), 東京, 2006/5

(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 理事

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18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	4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) 静岡大学工学部化学: DNA結合光増感剤の光照射特性

4) 聖隷浜松病院眼科, 島根大学医学部眼科, (株)ジャード, 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）およびフォトフリン局所投与によるPDT
- 2) 整形外科：関節リウマチPDT
- 3) 耳鼻咽喉科：鼻咽腔癌に対するALA-PDT効果の検討

## 10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	0件

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1) 光増感剤フォトフリン局所投与による PDT の検討（産婦人科，生命化学との共同）

昨年度の研究では亜鉛コプロポルフィリン（ZnCP-1）を PDT の光増感剤として使用したときに，HeLa 担癌ヌードマウスに静脈投与（iv），腹腔内投与（ip），腫瘍内局注（it）の投与方法による抗腫瘍効果を比較したところ，光照射方向での腫瘍壊死の深さが  $iv < ip < it$  の順に大きくなることを確認し，更に it に併用して血管拡張作用をもつキシロカインゼリーを塗ると更に効果が増し，10mm 程度の深さまで壊死が得られることを確認した。

本年度では昨年度に開発された光増感剤局所投与とキシロカインゼリー塗布を併用する方式をフォトフリンに応用して効果を確認した。フォトフリンは現在静脈投与（iv）により臨床使用されている光増感剤であり，治療効果には勝れるものの，治療後の体外排泄に長時間を要して入院が1ヶ月程度になるため，PDT 普及の妨げとなっている。本方式の局所投与方法では，フォトフリンは腫瘍に集中して投与され，血中への移行は少ないと思われるので，入院も短期で済むことが期待される。ヌードマウスに作成した HeLa 腫瘍の辺縁に 10mm 長の切開をして粘膜を露出し，ここにフォトフリンとキシロカインゼリーで練った試薬（0.3mg/0.03mL の用量）を塗布すると，フォトフリンがここから腫瘍組織に浸透することが確認され，630nm 波長のレーザー光（150mW/cm<sup>2</sup>，100J/cm<sup>2</sup>）で照射して腫瘍の大部分で壊死が得られた。また照射後のマウスを1ヶ月間観察したところ，非 PDT 群のマウス（n=5）では腫瘍は経時的に増殖して行くのに対して，PDT 群のマウス（n=5）では増殖が制御された。これらの動物実験の結果からフォトフリン+キシロカインゼリーのキットを腫瘍に局所塗布する方法は実用性が大きいと判断され，臨床試験が計画されるに至っている。

### 2) ICG の光照射により産生される一重項酸素の検出と生体反応の検討

インドシアニングリーン（ICG）は波長 600 nm から 800 nm を越す広い波長範囲で光を吸収し，最大吸収波長の 800 nm 付近の波長光の照射により，眼科では蛍光眼底造影検査，吸収発熱を利用した色素増強光凝固が行われている。ICG の光照射により得られる効果については不明な点が多く，これを明らかにするために ICG 照射時に発生が予想される一重項酸素を高感度な近赤外光検出装置を用いて，測定を試みた。更にマウスに作成した HeLa 腫瘍に ICG（40 mg/kg）を局注して，波長 635 nm，670 nm，823 nm のレーザー光をパワー密度 100 mW/cm<sup>2</sup>，エネルギー密度 100J/

cm<sup>2</sup>で照射し、組織の障害性を検討した。

光照射によりICGの溶液からは1270 nmのスペクトルが検出され、アジ化ナトリウムを添加すると濃度依存的にその強度が減少した。これによりICGの光照射により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。

マウスのHeLa腫瘍の照射では635 nm, 670 nmではPDT同様の腫瘍壊死や血管障害が認められたが、823 nmの照射ではこれよりもはるかに大きな障害が認められ、これはPDTの効果に熱効果が加わってもたらされたものと理解された。眼科でのICGを用いる蛍光眼底造影検査では、血管閉塞をおこさないように、過剰な光照射は避けることが望まれる。

### 3) 加齢黄斑変性患者の黄斑色素量の測定

(聖隷浜松病院眼科, 島根大学医学部眼科, (株)ジャード, 他との共同)

網膜黄斑部に存在するカロテノイド色素である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、強い光により目が照射されたときにこれによる光吸収によって、網膜での障害の発生防止に寄与している。また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。すなわち眼に照射された光により網膜で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ると想定される。

網膜の黄斑変性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が発症しやすいことが言われている。

我々は「ラマン研究会」を組織し、眼の健康管理、予防医学の観点からルテインと黄斑変性の関係を明らかにしてこの予防法研究を行うために、健常者と黄斑変性患者の網膜ルテイン量を求める臨床試験を行った。この試験は共鳴ラマン分光装置を用い、黄斑部に488nmレーザー光を照射して得られるラマン散乱光からルテイン色素量を測定するものであり、測定時間は1秒以下であり、被測定者の負担を軽減するものとなっている。

臨床試験は加齢黄斑変性患者97人を対象に行われ、その結果は健常者のラマン値(相対値)の平均が961に対して、早期加齢黄斑変性では540、加齢黄斑変性では364となり、病状の悪化に従ってルテイン量が低下していることがわかった。また健常者100人に対して行われた試験では年齢に伴いルテイン量が減少することも確認された。本試験は日本人でのルテイン量と加齢黄斑変性の関係を最初に報告したものであり、今後増加が予想されている加齢黄斑変性の予防を考える上で重要な内容を提示している。

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 尾花明：加齢黄斑変性に用心。毎日新聞 朝刊, 2006/10/3
2. 尾花明：10月10日は目の愛護デー、あなたの目は大丈夫？ サンデー毎日, 2006/10
3. 尾花明：ルテインで眼の健康を維持、大切な人をいつまでも見るために。毎日ライフ, 2006/

11

4. 尾花明：加齢による眼の病的変化の解明に向け研究進む。メディカルトリビューン, 39,2006/

12/28

5. 尾花明：目に影やゆがみ「加齢黄斑変性」-色素「ルテイン」が関係. 静岡新聞 朝刊, 2006/  
3/18