

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20年3月31日現在
教授	2人
准教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助教（うち病院籍）	0人（ 0人）
助手（うち病院籍）	1人（ 0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	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）（H11. 4～H20. 3. 31日退）

尾花 明（客員教授）（H15. 8～現職）

河野 栄治（助教）（H11. 4～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6編（ 3編）
そのインパクトファクターの合計	7.11
(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）	3編（ 3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）	1編（ 1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	7.11

(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. A. Obana, T. Hiramitsu, Y. Gohto, A. Ohira, S. Mizuno, T. Hirano, P. S. Bernstein, H. Fujii, K. Iseki, M. Tanito, Y. Hotta: Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. Ophthalmology, 115, 147-157, 2008
2. 平野達, 河野栄治, 郷渡有子, 尾花明: インドシアニングリーン (ICG) の光照射による一重項酸素発生と組織障害性. 日本レーザー医学会誌, 28, 122-128, 2007
3. 尾花明, 郷渡有子, 西村香澄: 加齢黄斑変性に対する光線力学療法の再治療に関する検討. 眼科臨床医報101:844-847, 2007

インパクトファクターの小計 [2.86]

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. T.Oura, H.Tanaka, Y.Morimoto, K. Masumoto, E. Kohno, T. Hirano, F. Katou, K.Hashimoto: Sufficient Pp IX production for PDT even with short contact time of topically applied 5-ALA in rabbit tongues. Lasers Med Sci, Epub 2007, Sep 21
2. E. Torikai, Y.Kageyama, E. Kohno, T. Hirano, Y. Koide, S.Terakawa, A.Nagano: Photodynamic therapy using talaporfin sodium for synovial membrane from rheumatoid arthritis patients and collagen-induced arthritis rats. Clin Rheumatol, 27, 751-61, 2008
3. 山本淳考, 山本清二, 平野達, 河野栄治, 難波宏樹, 寺川進: 悪性脳腫瘍に対するPhotodynamic therapyとPhotodynamic diagnosis 一重項酸素のモニタリング. 日本レーザー医学会誌, 28, 136-143, 2007

インパクトファクターの小計 [2.01]

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. K. Hirakawa and T. Hirano: The microenvironment of DNA switches the activity of singlet oxygen generation photosensitized by berberine and palmatine. Photochemistry and Photobiology, 84, 202-208, 2008

インパクトファクターの小計 [2.24]

(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: 加齢黄斑変性に対する光線力学療法. 日本レーザー医学会誌 28:176-181, 2007
2. 尾花明, 平野達, 郷渡有子: 加齢黄斑変性と黄斑色素 (特集 眼科領域におけるアンチエイジング医学). 眼科50(4):401-407, 2008
3. 平野達: 光線力学的療法で発生する一重項酸素の計測. レーザー研究 35, 486-492, 2007

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. 尾花明：脈絡膜出血，低眼圧黄斑症，光毒性網膜症，網膜振盪，Purtscher網膜症，レーザー手術．今日の眼疾患治療指針 医学書院 2007

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成19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19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 (20万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2件 (3,050万円)

(5) 受託研究または共同研究

株ニデックとの共同研究（「オレンジファイバー光凝固装置の試用評価」，20万円）

(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附 3,000万円

2) 日本ファルコン株による寄附 50万円

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	3件
(2) シンポジウム発表数	0件	2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	0件	

(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

尾花明：眼科におけるレーザー治療及び診断の現状と展望．

光産業WEEK IN HAMAMATSU・シンポジウム レーザー・光と医療バイオ応用の最先端2007 浜松

尾花明：加齢黄斑変性－病態生理からみた治療のあり方－。

第9回鳥根県眼科冬期学術講演会、第26回鳥根大学眼科学教室同門会特別講演2008
出雲

尾花明：ラマン分光による黄斑色素測定と加齢黄斑変性。第5回医用分光学会 2008 土浦

3) シンポジウム発表

尾花明：光線力学療法の正常組織への影響。

第31回日本眼科手術学会総会 教育セミナー 加齢黄斑変性のレーザー治療 2008横
浜

尾花明：眼疾患のレーザー治療－加齢黄斑変性に対する光線力学療法－。

平成19年度「多元技術融合光プロセス研究会」第5回「快適、安全な社会を支える
光技術」2008 東京

4) 座長をした学会名

平野達：

1) 第17回日本光線力学学会（ワークショップ3：PDD・PDTの新しい試み（3）新しい機
器，治療法），鬼怒川，2007/6

2) 第28回日本レーザー医学会（一般演題：PDTの臨床と基礎②），旭川，2007/9

尾花明：第17回日本光線力学学会（ワークショップ3：PDD・PDTの新しい試み（3）新
しい機器，治療法），鬼怒川，2007/6

(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 研究指導者

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

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

9 共同研究の実施状況

	平成19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	4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) 静岡大学工学部化学：DNA結合光増感剤の光照射特性
- 3) 聖隷浜松病院眼科，鳥根大学医学部眼科，(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：骨軟部腫瘍へのPDT効果の検討
- 3) 耳鼻咽喉科：鼻咽腔癌に対するALA-PDT効果の検討
- 4) 歯科口腔外科：ALA-PDTによる舌癌治療

10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	1件

1. (株)ニデックとの共同研究 (「オレンジファイバー光凝固装置の試用評価」, 20万円)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1) 骨軟部腫瘍へのPDT効果の検討 (整形外科との共同研究)

悪性骨軟部腫瘍の治療は外科的治療が主であるが，術前の化学療法や放射線療法の効果が治療成績を左右する。しかし，術前のこれらの治療が無効な腫瘍もあり，機能を温存する縮小手術を可能にするためには新しい治療法が求められている。今回悪性骨軟部腫瘍の新たな治療法としてPDTの可能性を検討した。

in vitroの実験では，繊維肉腫細胞株：NFSa, Y83, SS-A1-3, 骨肉腫細胞株：LM8, HOS, MG-63, 軟骨肉腫細胞株：H-EMC-SSの細胞に対して光増感剤としてタラポルフィリンナトリウム (商品名：レザフィリン，明治製菓(株)) を用いたPDTを行い，細胞障害性を測定した。また各種条件でPDTを行い，細胞死の形態 (アポトーシス，ネクローシス) を解析した。

in vivoの実験では，腫瘍培養細胞株を移植したSCIDマウスにPDTを行い，腫瘍径を3週間計測し治療効果を判定した。さらに，PDT施行中に腫瘍で発生する一重項酸素量の時間経過を測定した。

in vitro, in vivo共にPDTは全ての腫瘍細胞株に有効であった。in vitroでは，PDTによる細胞障害はレザフィリン濃度及び光照射量に依存して増加し，PDT後の細胞死形態は50%細胞死の条件では主にアポトーシス，90%細胞死の条件では主にネクローシスを呈した。in vivoでは，PDT後の腫瘍再発はレザフィリン濃度と光照射量に依存して低減した。組織学的にはアポトーシス，ネクローシスの双方の細胞死が見られ，照射中心部ではネクローシス，辺縁部ではアポトーシスに

よる細胞死であった。照射中に産生する一重項酸素はレザフィリン投与のマウスでは非投与マウスに比べ明らかに多量であり、PDT由来の一重項酸素産生をモニタすることができた。

レザフィリンを用いたPDTは悪性骨軟部腫瘍の治療法として有用であり、患肢機能温存のための縮小手術を可能とする方法となり得ることが推測された。

2) ALAを用いるPDTの670nm照射による効果の検討

ALA (アミノレブリン酸) を用いる蛍光診断 (ALA-PDD) は皮膚疾患、脳腫瘍、膀胱癌等に用いられて有用性の高いことが認められている。しかしながらALAを用いるPDT (ALA-PDT, 波長635nmの光を照射) は期待されるような効果が得られていない。ALA-PDTはALAの代謝産物であるプロトポルフィリンIX (PpIX) が光増感剤として作用することにより行われるものであり、PpIXは635nmで光照射すると新たに670nm付近に吸収帯を作ることが知られている。従って、まず635nmで照射し、その後付加的に670nmで照射すれば新しく派生する吸収帯によるPDTの効果が期待される。我々はALA-PDTの効果増強のために670nm照射の有効性を検討した。

ALAを10mMの濃度で取り込ませたHeLa細胞の照射実験では、細胞に635nmで照射 (240mW/cm², 97.2J/cm²) の後に670nmで照射 (240mW/cm², 32.4J/cm²) すると一重項酸素が産生されたが、この後半の照射で得られた一重項酸素の量は635nm照射 (240mW/cm², 97.2J/cm²) 後に更に635nmで照射 (240mW/cm², 32.4J/cm²) したときに得られた一重項酸素産生量の1割程度であった。

HeLa細胞をヌードマウス皮下に移植して作成した腫瘍の実験では、レーザー照射 (パルスレーザーを用いて150mW/cm²のパワーで照射) を、①635nm_100J/cm², ②635nm_75 J/cm²+ 670nm_25 J/cm², ③635nm_50 J/cm²+ 670nm_50 J/cm², ④635nm_25 J/cm²+ 670nm_75 J/cm², ⑤670nm_100 J/cm²のように635nm照射と670nm照射の組み合わせで、合計で100 J/cm²になるようにそれぞれ5匹のマウスについて行った。その結果PDTによる腫瘍壊死の深さ (平均値) は各群でそれぞれ①9.4mm, ②5.8mm, ③4.3mm, ④3.2mm, ⑤0.7mmであった。

ALA-PDTで635nm照射に670nm照射を付加して治療効果を増加しようとする試みは、上記のごとく実現することができなかった。今後、更に635nmと670nmを同時に照射する等の工夫をして治療効果増加のための検討が必要である。

3) 黄斑色素密度の測定 (聖隷浜松病院眼科, 島根大学医学部眼科, 他との共同)

霊長類の眼底黄斑部に存在する黄斑色素はルテインとゼアキサンチンの2種類のカロチノイドからなる。黄斑色素は主として青色可視光を吸収することで網膜光障害の抑制に寄与している。それ以外に、これらのカロチノイドは抗酸化作用によって網膜保護に働くと言われているが、人眼においてどの程度の抗酸化作用を果たしているかはわかっていない。我々はin vitroの実験において、ルテインがビタミンEの約10倍の一重項酸素消去能を持つことを示した。

日本人の黄斑色素密度に関する研究は皆無であったが、我々は健常日本人100名の黄斑色素密度を共鳴ラマン分光装置を用いて計測し、その結果を論文発表した。本研究では健常人でも加齢に伴って黄斑色素密度が減少した。加齢変化については色素量が減少するとの報告と、変化しないとの報告があり、未だ意見の一致をみていない。黄斑色素密度の測定は難しく確立された方法がないため、測定装置の種類や研究者によって結果に違いが見られる。我々の結果も今後は他の測

定方法で検証する必要がある。

聖隷浜松病院眼科を受診した加齢黄斑変性症患者97名の測定結果をまとめて論文発表した。その結果では、加齢黄斑変性症患者は健常人より黄斑色素密度が低値であり、病気の進行に伴って低下する傾向があった。また、一眼に加齢黄斑変性症を有する個体の僚眼は、たとえ眼底所見に異常がなくても健常人より色素密度が低値であったことから、色素密度の減少は病気の進行による網膜構造破壊に伴うもの以外に、もともと色素密度の低い個体で黄斑変性が発症しやすい可能性を示唆した。この結果はこれまでに報告がなく、貴重な結果といえる。

当初使用していた共鳴ラマン分光装置を改良して眼底カメラに装着した装置を購入し、さらに多数例の加齢黄斑変性症患者で測定を行った。この結果は今後発表予定である。また、加齢黄斑変性症に対する光線力学療法後の色素密度に関する研究は島根大学医学部眼科で施行し、学会発表を行った。

その他、聖隷浜松病院眼科を受診している加齢黄斑変性以外の眼底疾患患者の黄斑色素密度に関する研究、白内障手術後の黄斑色素密度の変化に関する研究、さらに、自家蛍光法を用いた黄斑色素測定装置をユタ大学Gellermann博士の協力のもとに導入して健常人での測定研究を開始した。さらに、健常人にルテインまたはゼアキサントシンサプリメントを投与した場合の色素密度の変化に関する研究も開始した。これらの研究は平成20年度も継続する予定である。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 大平明弘，尾花明：健康な目を守る 毎日新聞 ヘルシーレポート，2007. 9. 29
2. 尾花 明：中高年は要注意 目の病気 すこぶる97号，2007. 11
3. 尾花 明：栄養をサイエンス ルテイン すこぶる97号，2007. 11
4. 尾花 明：色素「ルテイン」が関係 静岡新聞，2008. 2. 16朝刊
5. 尾花 明：加齢黄斑変性とルテイン FOODStyle21 11 (3) ，38-41，2007
6. 尾花 明：加齢黄斑変性など 目の健康にルテイン 日経ヘルス，2007. 11