

メディカルフォトニクス研究センター  
応用光医学研究部門  
医学分光応用寄附研究室

1 構 成 員

	平成 26 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
助教（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）	1 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	2 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）	2 人	
合計	7 人	

2 教員の異動状況

岡崎 茂俊（特任教授）（H20.8.1～現職）

尾花 明（客員教授）（H15.8.1～現職）

河野 榮治（客員助教）（H11.4.1～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 25 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	13.86	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(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）	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	0.00	

(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）

1. Liu J, Ogawa M, Sakai T, Takashima M, Okazaki S, \*Magata Y: Differentiation of tumor sensitivity to photodynamic therapy and early evaluation of treatment effect by nuclear medicine techniques, *Annals of Nuclear Medicine*, 27(7), 669-675, 2013, [1.41]

インパクトファクターの小計 [1.41]

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, Okazaki S, Matsumoto J, Yasuda M: Protein damage and inhibition of enzyme activity photosensitized by alkoxyP(V)porphyrin derivative, *Photomedicine and Photobiology*, 35, 45-46, 2013.
2. \*Hirakawa K, Nishimura Y, Arai T, Okazaki S: Singlet Oxygen Generating Activity of an Electron Donor Connecting Porphyrin Photosensitizer Can Be Controlled by DNA, *Journal of Physical Chemistry B*, 117(43), 13490-13496, 2013, [3.61].
3. \*Kazumura K, Sato Y, Satozono H, Koike T, Tsuchiya H, Hiramatsu M, Katsumata M, Okazaki S: Simultaneous monitoring of superoxides and intracellular calcium ions in neutrophils by chemiluminescence and fluorescence: Evaluation of action mechanisms of bioactive compounds in foods, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 84, 90-96, 2013, [2.95].
4. \*Hirakawa K, Fukunaga N, Nishimura Y, Arai T, Okazaki S: Photosensitized protein damage by dimethoxyphosphorus(V) tetraphenylporphyrin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(9), 2704-2707, 2013, [2.34]
5. Matsumoto N, Okazaki S, Fukushi Y, Takamoto H, Inoue T, Terakawa S: An adaptive approach for uniform scanning in multifocal multiphoton microscopy with a spatial light modulator, *Opt. Express*, 22, 2014, 634-645, 2014, [3.55].

インパクトファクターの小計 [12.45]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(3) 総説

(4) 著書

(5) 症例報告

#### 4 特許等の出願状況

	平成 25 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成 25 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	0 件	(0 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0 件	(0 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1 件	(1200 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	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	2 件	(3050 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

(2) 厚生労働科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

瞳関数制御による高度多機能光学顕微鏡の開発、先端計測分析技術・機器開発事業、平成 21 年 10 月～平成 26 年 3 月、分担者、1200 万円、代表者：浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター 特任研究員 (名誉教授) 寺川 進

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

## 6 新学術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	2 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	5 件
(6) 一般演題発表数	8 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

4) 国際学会・会議等での座長

5) 一般発表

口頭発表

学術発表

1) Obana A, Gohto Y, Tanito M, Okazaki S, Gellermann W, Bernstein PS, Ohira A, "Effect of age and other factors on macular pigment optical density measured with resonance Raman spectroscopy", Macular Carotenoids 2013, 2013.7.10, Cambridge

- 2) Seto T, Gohto Y, Obana A, Etoh N, Okazaki S, Nishiwaki Y, "Influence of undesirable fundus reflection on the measurement of spatial distribution of macular pigment by Visucam", Macular Carotenoids 2013, 2013.7.10 Cambridge
- 3) Yu Takiguchi, Koyo Watanabe, Takashi Inoue, Naoya Matsumoto, Hisayoshi Takamoto, Masamitsu Kanada, Susumu Terakawa, "Calculation based spherical aberration correction method using spatial light modulator under deep-part fluorescence observation", OPIC 2013 (OPTICS & PHOTONICS International Congress), 2013 年 4 月 25 日.
- 4) Naoya Matsumoto, Shigetoshi Okazaki, Hisayoshi Takamoto, Takashi Inoue, Susumu Terakawa, "Modulation of the pupil function of microscope objective lens for multifocal multi-photon microscopy using a spatial light modulator", Proc. SPIE 8948, 89481Q (February 28, 2014).
- 5) Yu Takiguchi, Hisayoshi Takamoto, Masamitsu Kanada, Takashi Inoue, Naoya Matsumoto, Susumu Terakawa, "Numerical spherical aberration correction method using spatial light modulator under deep-part fluorescence observation", Proc. SPIE 8949, 89490C (March 12, 2014).
- 6) Keiichiro Kagawa, Taishi Takasawa, Bo Zhang, Min-Woong Seo, Kaita Imai, Jotaro Yamamoto, Masataka Kinjo, Susumu Terakawa, Keita Yasutomi, Shoji Kawahito, "10×10-pixel 606kS/s multipoint fluorescence correlation spectroscopy CMOS image sensor," 2014 Photonics West BiOS, San Francisco, 8947-39 (Feb., 2014).
- 7) Keiichiro Kagawa, Keita Yasutomi, and Shoji Kawahito, "Time-resolving and multi-point dedicated CMOS image sensors to microscopy," Super Imaging 2013, Hamamatsu, pp. 54-55 (Dec. 2013).
- 8) K. Kagawa, T. Takasawa, Z. Bo, M-W. Seo, K. Imai, J. Yamamoto, M. Kinjo, K. Yasutomi, S. Terakawa, and S. Kawahito, "A CMOS image sensor with high-speed pixel-parallel pipelined readout channels for multi-point fluorescence correlation spectroscopy," 2013 Int'l Conf. on Solid State Devices and Materials, Hakata (SSDM), H-1-3 (2013).

#### ポスター発表

#### (2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
  - 岡崎茂俊、「増感剤 TONS series の光増感特性」、第 23 回日本光線力学学会学術講演会、  
2013 年 6 月 2 日、旭川
  - 岡崎茂俊、「光増感剤の分光学的評価」、第 35 回日本光医学・光生物学会学術講演会、  
2013 年 7 月 12 日 浜松
- 4) 座長をした学会名

岡崎茂俊、第 23 回日本光線力学学会学術講演会

岡崎茂俊、第 35 回日本光医学・光生物学会学術講演会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

岡崎茂俊：日本光線力学学会 幹事

尾花 明：日本光線力学学会 幹事

尾花 明：日本レーザー医学会 理事

尾花 明：日本眼科 TTT 研究会 世話人

尾花 明：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 25 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	6 件
(3) 学内共同研究	4 件

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

- 1) 聖隷浜松病院眼科、島根医科大学医学部眼科、昭和大学医学部眼科、ユタ大学：黄斑色素密度の測定
- 2) 浜松医療センター外科：消化器癌 PDD に関する研究
- 3) 静岡大学工学部共通講座：DNA 結合光増感剤の光照射特性評価
- 4) 岡山大学：光増感によるエンドソーム脱出に関する研究
- 5) 千葉大学：ICG 誘導体における光増感に関する研究
- 6) 静岡大学工学部、北海道大学、浜松ホトニクス（株）：瞳孔数制御による高度多機能光学顕微鏡の開発

(3) 学内共同研究

- 1) MPRC・分子病態イメージング研究室、PDT と代謝に関する研究
- 2) 産婦人科：抗炎症剤によるフォトフリン、ALA-PDT の抗腫瘍効果の増強
- 3) 第 2 外科：近赤外蛍光クリップの開発
- 4) MPRC・分子病態イメージング研究室、第 2 外科：近赤外色素 IRDye700DX の応用研究

## 10 産学共同研究

	平成 25 年度
産学共同研究	0 件

## 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

### 1. 抗炎症剤の PDT における抗腫瘍効果の増強に関する研究

(浜松医科大学産婦人科との共同研究) (担当 河野、岡崎)

フォトフリン、レザフィリン静注および局所投与における PDT の補助剤の効果、特に抗炎症剤による抗腫瘍効果の増強に関して検討を行っている。これまでフォトフリンおよびレザフィリンを用いた PDT において、抗炎症剤（ウリナスチン、インドメタシン、ベタメタゾン）の追加による抗腫瘍効果について検討し、適切なタイミングで抗炎症剤を投与することにより、フォトフリンならびにレザフィリン PDT において抗腫瘍効果が増大することがわかった。また、フォトフリンとレザフィリンでは抗腫瘍効果が増大する抗炎症剤の種類ならびに投与のタイミングが異なることがわかった。現在、複数の抗炎症剤の組み合わせによる PDT の抗腫瘍効果の増強について検討を行っている。

### 2. 共鳴ラマン分光法および自家蛍光法による黄斑色素の測定

(聖隷浜松病院、島根医科大学医学部、昭和大学医学部、ユタ大学との共同研究) (担当 尾花、岡崎)

昨年に引き続き、共鳴ラマン分光法および自家蛍光測定法による黄斑色素密度の測定を行っている。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であり、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と考えられている。現在、共鳴ラマン分光法、自家蛍光法、ならびに市販の測定装置健により測定を行い、黄斑色素密度と加齢性黄斑変性症等の疾患との関連について検討を行っている。

### 3. 瞳開数制御による高度多機能光学顕微鏡の開発 (JST 先端計測分析技術・機器開発事業)

(浜松ホトニクス、静岡大学、北海道大学との共同研究) (担当 岡崎、寺川)

LCOS 型空間光変調器を用いた瞳開数制御による高度多機能光学顕微鏡の開発を行っている。空間光変調器 (SLM) を用いて、収差補正が可能なシングルスポット並びにマルチスポット 2 光子励起レーザー顕微鏡の開発を行った。本顕微鏡では、フェムト秒レーザーを用い、SLM でシングルスポットもしくはマルチスポット (8 x 8) を形成し、2 光子励起による蛍光像を撮像することが可能な顕微鏡である。また、同時に、試料深部を観察するさいに問題となる球面収差を始めとする収差を SLM に適切なホログラムを表示することにより補正し、深部まで良好な蛍光画像を取得可能とした顕微鏡である。モデル試料として透明樹脂に包埋した 3 $\mu$ m 蛍光ビーズの 3 次元蛍光像 (深さ 0 ~ 300 $\mu$ m 程度まで) の連続取得を行っており、収差補正により、深部においても蛍光ビーズの形状が伸長することない画像の取得が可能となった。今後、生体試料を用いた観測を行っていく予定である。

### 4. 近赤外色素 IRDye700DX の応用研究

(分子病態イメージング研究室、第 2 外科との共同研究) (担当 岡崎、鈴木)

IRDye700DXは近赤外蛍光標識試薬で、タンパクや組織の蛍光標識に用いられている色素である。これまで我々は、このIRDye700DXが光増感により一重項酸素を生成することを明らかにし、細胞殺傷機構の1つとして一重項酸素が関与している可能性を報告し、さらにIRDye700DXの光増感により発生した一重項酸素の発光寿命は他の光増感剤と比べて長寿命であることを示してきた。抗体と化学結合させたIRDye700DX、ならびに、アルブミン共存下での光増感特性を測定し、現在臨床応用されているPDT薬剤レザフリンと特性比較を詳細に行った。通常、光増感剤は周囲にタンパクが存在した場合、その影響を受け、光増感効率の低下、一重項酸素寿命が短くなる、光増感剤の三重項寿命が長くなる等の特性を示す。しかし、IRDye700DXは抗体と化学結合しても、光増感して発生した一重項酸素寿命が短くならず、逆に長寿命になることがわかった。比較対象のレザフリンにおいては、アルブミンを加えることにより一重項酸素寿命の短寿命化、三重項寿命の長寿命化がみられた。これは、IRDye700DXは、他の光増感剤と比較して、立体構造が異なっており、酸素分子と相互作用する環境が異なることがわかった。

## 5. DNA結合光増感剤の光増感特性評価

(静岡大学工学部共通講座との共同研究) (担当 岡崎)

ポルフィリンは、がんの光線力学的療法の光増感剤として用いられ、主に一重項酸素生成でがん細胞の生体分子を酸化損傷する。現在の光線力学的療法の課題は、治療効果の向上であり、光増感剤に分子標的機能を持たせることが一つの重要なテーマである。これまで、我々は、DNAをターゲットとし、光増感剤のDNA認識による一重項酸素生成制御について検討してきた。本研究では、一重項酸素生成量子収率( $\Phi\Delta$ )の向上を目的として、ポルフィリン光増感剤の分子設計を行い、その光化学的物性を評価した。分子内電子移動でポルフィリンの光増感剤としての活性を抑え、DNAとの静電相互作用を利用して、活性を回復させる分子を設計した。分子軌道計算により、電子ドナーとしてアントラセンを直結したカチオン性ポルフィリン(AnTMPyP)が適していると考え、合成した。DNAには、オリゴヌクレオチド(AATT: (AAAATTTTAAAATTTT)<sub>2</sub>、AGTC: (AAGCTTTGCAAAGCTT)<sub>2</sub>)を用いた。AnTMPyPの吸収スペクトルは、DNAを添加すると長波長シフトした。類似ポルフィリンのこれまでの研究とCPKモデルから、マイナーグループ結合が示唆された。リン酸緩衝液(pH 7.6)中でポルフィリンの蛍光は、ほとんど観測されず、水溶液中では光増感による一重項酸素の近赤外発光は観測されなかった。DNAを添加すると、AnTMPyPの蛍光が観測され(量子収率0.1程度)、一重項酸素の近赤外発光が観測された。AnTMPyPによる $\Phi\Delta$ の値をメチレンブルー( $\Phi\Delta=0.52$ )の光増感反応で観測された発光強度との比較から見積もると20  $\mu\text{M}/\text{bp}$  AATTの添加で0.22、同様にAGTCの場合0.17となった。 $\Phi\Delta$ は、Gを含む配列で低下したが、Gによる一重項酸素失活のためと考えられる。また、ピレンのような電子ドナーをポルフィリン環に直結すると、電子ドナー部位が生成した一重項酸素により酸化されるため、見かけ上、 $\Phi\Delta$ が低下すると考えられるが、アントラセンの場合、ポルフィリン環との立体障害のため、一重項酸素による酸化防止が期待される。実際、電子ドナーの立体障害を利用する方法により、光増感剤の改良に設計通り成功したといえる。

電子ドナーのアントラセンを直結することで一重項酸素生成活性をDNAで制御可能なポルフィリンの開発を可能にした。また、一重項酸素による自己酸化を抑制する分子設計により、 $\Phi\Delta$ が向上

した。分子設計により、DNA による光増感剤の活性制御が可能であることが明らかとなった。

- 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