

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 27 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	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）	2 人	
合計	5 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 26 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	6.52	
(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
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, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 252(8), 1221-1128, 2014. [2.33]
インパクトファクターの小計 [2.33]
- 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
1. Hirakawa K, Umemoto H, Kikuchi R, Yamaguchi H, Nishimura Y, Arai T, Okazaki S, Segawa H: Determination of Singlet Oxygen and Electron Transfer Mediated Mechanisms of Photosensitized Protein Damage by Phosphorus(V)Porphyrins, Chemical Research in Toxicology, 28(2), 262-267, 2015. [4.19]
インパクトファクターの小計 [4.19]

(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 26 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 26 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	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	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2 件	(3,050 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
- (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	1 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	0 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	0 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

1. 岡崎 茂俊、Fundamental study of photosensitizers by measuring near-infrared emission of singlet oxygen: quantum efficiency of singlet oxygen generation and property of the triplet state、Biomedical Molecular Imaging 2014, Taipei(Taiwan), November 6-8, 2014.

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

(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

4) 座長をした学会名

岡崎茂俊、第 24 回日本光線力学学会学術講演会

岡崎茂俊、第 36 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 26 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: リンポルフィリン骨格をもつ光増感剤の光増感特性評価
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. 大阪大学工学部: PpIX の光物理化学特性に関する研究

(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 26 年度
産学共同研究	2 件

1. 浜松ホトニクス (株)、空間光変調器を用いた瞳関数制御顕微鏡の開発
2. 浜松ホトニクス (株)、第 2 外科、定量位相顕微鏡の応用研究

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. 抗炎症剤と弱酸性物質による PDT の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)

我々はこれまで光線過敏症の軽減を目的とした検討で、抗炎症剤併用による PDT における抗腫瘍効果について検討している。今回、PDT との併用療法で、異なる抗炎症剤の組み合わせ及び同じ抗炎症剤の複数回投与による抗腫瘍効果の増強を検討した。さらに、PDT と弱酸性物質との併用療法についても検討した。実験動物は 7~8 週齢の SCID マウスで、 5×10^6 個/0.1ml の HeLa 細胞を背部皮内に移植し、腫瘍の長径が 5~7mm に達した腫瘍を対象とした。この SCID マウスにレザファイリン 0.5mg/kg を静注し、4 時間後レーザー光を照射した。補助的に用いた抗炎症剤として、ミラクリッド (ウリナスタチン)、インダシン (インドメタシン)、リンデロン (ベタメタゾン) を用い

た。また、他の抗炎症剤として、アスピリンを飲み水に混ぜ、それぞれ 0.1、1、10、100mg/kg で投与した。弱酸性物質として、酢酸と蒸留水の混合液 (pH4) を用い、脱脂綿にしみこませ、1 時間腫瘍に接触させた。光照射の 1 時間前、直後、1 日後、4 日後に抗炎症剤を投与した 4 群と抗炎症剤を投与しないコントロール群で比較を行った。

光照射は、664nm (レザフィリン)、150mW/cm²、100J/cm²で行った。抗腫瘍効果の検討は、光照射後、30 日間の腫瘍の体積を腫瘍径から算出し用いた。

光照射後 30 日の腫瘍の体積は、光照射前の体積を 1 とすると、レザフィリン静注では、25.2±3.6 (レザフェリン単独)、4.5±1.4 (イドメシコーワゲル 1%塗布 (光照射直後))、3.8±0.4 (リンデロン軟膏 (光照射 4 日後))、3 以下 (ミラクリッド注 400 単位/kg(光照射 4 日後)) になった。非ステロイド性とステロイド性の抗炎症剤の組み合わせでは増強効果は弱く、ステロイド性の抗炎症剤単独のほうがよいという結果になった (表.2)。ミラクリッドクリームとインダシコーワゲルの組み合わせとイドメシコーワゲル 1%塗布の 2 回塗布では、良好な結果が得られた (表.2)。

アスピリンでは、1mg/kg 以上の投与が良いという結果になった (表.3)。

弱酸性物質では、酢酸と蒸留水の混合液 (pH4) の接触 (光照射 1 時間前) (5 匹中 4 匹完全治癒) で得られた。光照射後 30 日の腫瘍の体積は、光照射前の体積を 1 とすると、酢酸と蒸留水の混合液では、1.1±2.5 (光照射 1 時間前)、蒸留水のみでは、1.8±2.4 (光照射 1 時間前) になった。抗炎症剤の複数回投与で、完全治癒 (5 匹中 5 匹) がえられた。この方法は臨床応用が可能で、PDT の広まりに期待できると思われる。

ミラクリッドは、膜安定化により、アラキドン酸を安定化させる。インドメタシンは、シクロオキシゲナーゼ (COX1、COX2) を阻害する。アラキドン酸が酵素活性部位に結合することを防いでいる。リンデロン (ステロイド性抗炎症剤) は、細胞質内に入った後、細胞質に存在するステロイド受容体と結合し、遺伝子を介する作用を行う。アスピリンは、シクロオキシゲナーゼ (COX1,2 両方とも) をアセチル化することで阻害する。これらのことが、タイミングと増強効果の違いに結びつくと思われる。

弱酸性物質の接触で増強効果 (5 匹中 4 匹治療) がえられ、タンパク質の変性も、抗腫瘍効果には、重要なことがわかった。

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トンの 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. 空間光変調器を用いた瞳関数制御顕微鏡の開発

(浜松ホトニクスとの共同研究) (担当 岡崎、松本)

LCOS 型空間光変調器を用いた瞳関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 光子励起レーザー走査顕微鏡の構築を行っている。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 $3\mu\text{m}$ 蛍光ビーズの 3 次元蛍光像 (深さ $0\sim 800\mu\text{m}$ 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。また、生体試料への適応も行っており、血管内を色素染色したマウスの脳組織等で深部までの良好な画像取得も可能になってきている。

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)

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てきた。今回は、更に詳細な測定を行うため、新たに IRDye700DX と IgG を結合したものと並びに光増感剤としてよく知られたエオシンと IgG と結合したものを合成し、その特性比較を詳細に行なった。

現在詳細について検討を行っているが、IRDye700DX は蛍光特性、光増感特性とも、周囲の環境の影響を受けにくい傾向があることがわかった。

5. リンポルフィリン骨格をもつ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、一重項酸素生成と電子移動の両方の機能をもつ、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ている。

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