# JPA 日本光線力学学会
# NEWS LETTER

NO.23 AUG 2020

## Contents


・第 30 回日本光線力学学会学術講演会　開催案内　臼田　実男 … 2 ページ

・今後の学術大会開催予定 … 4 ページ
関連学会開催予定

・Topics　ALA-PDT による休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発
中山　沢 … 5 ページ

・事務局からのお知らせ … 9 ページ

・編集後記　井上　啓史 … 10 ページ

# 第 30 回日本光線力学学会学術講演会

会長　臼田　実男（日本医科大学呼吸器外科　教授）

## 第 30 回日本光線力学学会学術講演会開催にあたって

今年で 30 回を迎えます日本光線力学学会学術講演会は、第 41 回日本レーザー医学会総会（高知大学医学部泌尿器科学講座　井上啓史　先生）、第 16 回日本脳神経外科光線力学学会（国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科　成田善孝　先生）と 3 学会合同で”Laser Week in Kochi”として開催いたします。2 回目となる 3 学会合同開催という試みに賛同いただいた多くの学会員をはじめ、運営に携わる方々に厚く御礼申しあげます。
「光レーザー維新・多様なテクノロジーとの調和」の標語のもとに、多くの参加者にとって有意義な会となるような企画を予定しておりましたが、コロナウィルス感染拡大の状況を鑑み、WEB 開催という形に変更を余儀なくされました。2020 年 10 月 1 日～31 日まではオンデマンド配信、10 月 9・10 日はライブ配信を行います。With コロナ時代の新しい形の学術集会として、多くの参加者にとって満足していただけるようなプログラムを用意しております。

光線力学治療（PDT）は、学会の発展とともに多くの悪性腫瘍に適応拡大されただけでなく、感染症や血管新生抑制などの治療へも大きな役割を担うようになってきました。以前から、PDT は様々な免疫反応を誘導することが報告されてきました。PDT による抗腫瘍効果、薬物療法との併用効果、さらには「がんワクチン」作用など、PDT による作用と免疫応答との関係が知られています。最近、がん治療の分野では、免疫チェックポイント阻害薬の登場によるがん治療の概念が大きく変わろうとしています。このような背景の中で、PDT と免疫療法の組み合わせなど、PDT の果たす役割は今後より一層大きくなると期待されます。また、従来の PDT とは違った形で、抗体薬と光感受性物質を利用した Photo chemical Internalization などの分野も大きな成果が生まれつつあります。

ロボット工学、仮想現実、人工知能などの工学テクノロジーの進歩が著しいなか、「光・レーザー医療」は大きく変化しています。今回も多くの光線力学 Photodynamic Medicine に関わる新しい研究成果が発表されます。本会は、Photodynamic Medicine に関わる基礎・臨床に携わる多くの参加者がいろいろな見地からアプローチし、新しい医療を創生してきた歴史があります。医療におけるニーズと基礎的なシーズを融合させ、自由・闊達な議論の場であることが大きな特徴でもあります。基礎・臨床の垣根を越えて意見交換を行い、今後、社会のニーズに対応した成果を本会から発信できれるような学術集会になればと思います。そして、3 学会合同で行う Laser Week が、「コロナウィルス感染」に負けることなく、レーザー医学や Photodynamic Medicine に関わる研究や臨床の発展にお役に立てるものと確信いたしております。

多くの皆様の参加を心よりお待ちしております。

2020 年 8 月吉日

https://www.c-linkage.co.jp/laserweek2020

# LASER WEEK IN KOCHI

光・レーザー維新
なテクノロジーとの調和

**オンデマンド配信**
2020年10月1日(木)～31日(土)

**ライブ配信**
2020年10月9日(金)・10日(土)

第41回
**日本レーザー医学会総会**
会長 井上 啓史（高知大学医学部泌尿器科学講座）

第30回
**日本光線力学 学会学術講演会**
会長 臼田 実男（日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学分野）

第16回
**日本脳神経外科光線力学学会**
会長 成田 善孝（国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科）

運営事務局：株式会社コンベンションリンケージ
〒812-0016 福岡市博多区博多駅南1-3-6 第三博多偕成ビル11F
TEL：092-437-4188 FAX：092-437-4182 E-mail：laserweek2020@c-linkage.co.jp

## 今後の学術大会開催予定

**・第 31 回日本光線力学学会学術講演会**

会　　期：2021 年

大　会　長：松井　裕史　（筑波大学臨床医学系消化器内科）

会期・会場等が決定次第、お知らせいたします

**・第 32 回日本光線力学学会学術講演会**

会　　期：2022 年

大　会　長：岡本　芳晴　（鳥取大学農学部共同獣医学科）

## 関連学会開催予定

**・PDT-PDD 2020: Photodynamic Therapy and Photodiagnosis Update E-CONGRESS 2020**

**WEB 開催**

会　　期：2020 年 11 月 5 日・6 日

ホームページ：http://pdt-2020.com/

**・18th International Photodynamic Association World Congress**

会　　期：2021 年 6 月 24 日～29 日

会　　場：Moscow, Russia

大　会　長：Elena Filonenko, MD

# Topics

## ALA-PDT による休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発

中山　　沢[1,2]、佐野　友規[3]、山本新九郎[4]、井上　啓史[1,4]、小倉俊一郎[1,2]
[1]高知大・光線医療センター、[2]東工大・生命理工学院、
[3]高知大・医学部、[4]高知大・泌尿器科学

1.　休眠がん細胞の特徴

がん再発の原因として、外科療法で取りきれていなかった目に見えない小さながんが再び成長して現れたり、化学療法や放射線療法に抵抗性をもった一部のがん細胞が再び成長したりすることが挙げられる。特に後者の治療抵抗性をもったがん細胞と休眠がん細胞(Dormant cancer cells)は密接な関係があると報告されている。休眠がん細胞は腫瘍内の微小環境などの影響によって、細胞増殖が抑制されたがん細胞である。化学療法や放射線療法の多くは、がん細胞における速い細胞増殖を治療標的としているため、細胞増殖が抑制されている休眠がん細胞に対しては十分な効果を発揮することができない（図１）。加えて、休眠がん細胞は周囲の環境が変化することで再増殖し、新たな腫瘍を形成する能力があるため、がん再発と密接に関わっているとされる。

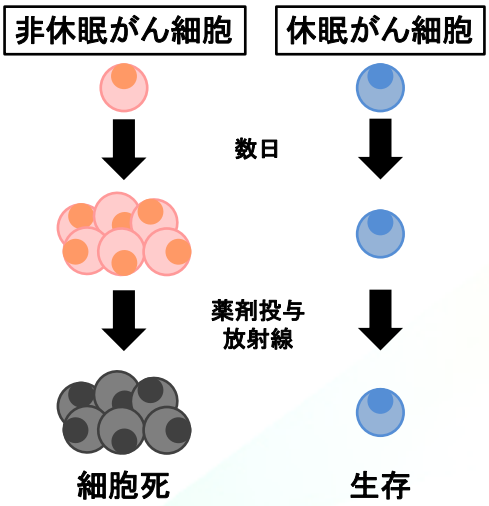



図１　休眠がん細胞の治療抵抗性

2.　休眠がん細胞のモデル構築

休眠がん細胞の特徴として、No proliferation, No death, Metabolic suppression, Recovery to active status の 4 点が掲げられており、我々は 4 点を満たす休眠がん細胞モデルを 3 次元培養によって作成した。No proliferation は Ki-67 の遺伝子発現および BrdU の陽性率、No death はトリパンブルー染色、Metabolic suppression は 2-NBDG の取り込み、Recovery to active status は再増殖能評価をそれぞれ用いて行い、細胞密度依存的な休眠性の亢進をヒト前立腺がん由来細胞株 PC-3 において明らかにした（図２）。また、高休眠性のがん細胞は低分子の抗がん剤（シスプラチン、5-FU）に対して治療抵抗性を持つことも確かめられた（図３）。

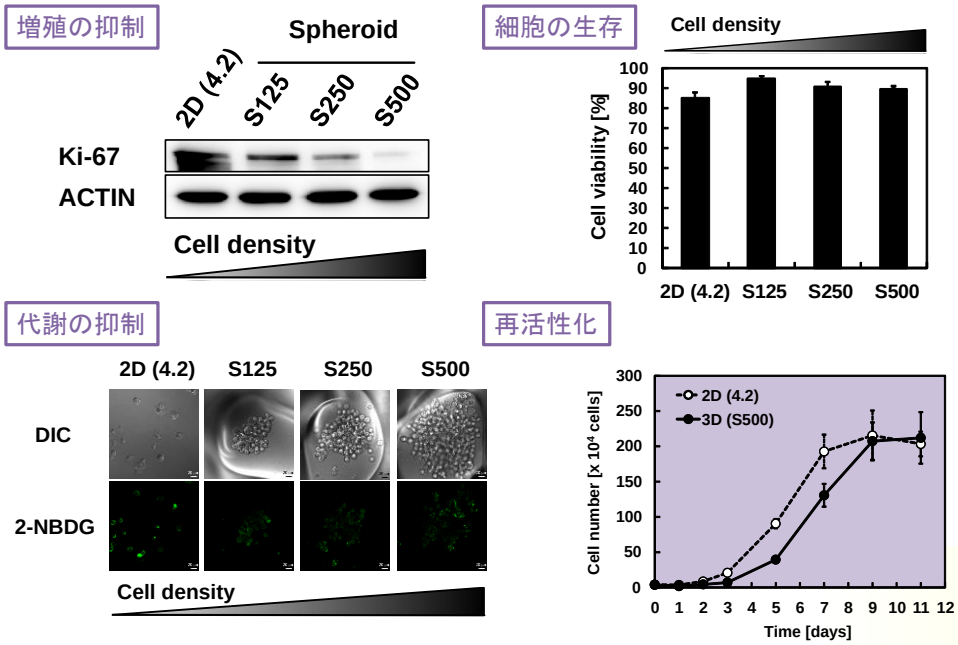



図２　細胞密度依存的な休眠性の亢進

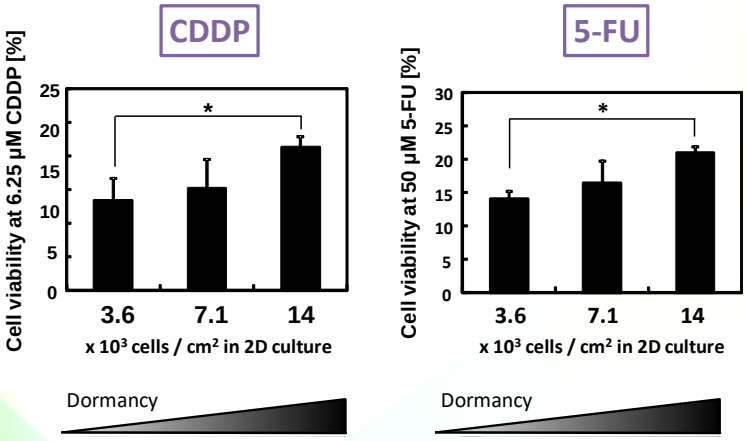



図３　細胞休眠性依存的な治療抵抗性（MTT 法、*;p < 0.001）

3.　細胞休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進

5-アミノレブリン酸（ALA）は生体内で合成されるアミノ酸の一種であり、ポルフィリンやヘムの前駆体である。がん患者に ALA を経口投与した場合、腫瘍特異的なプロトポルフィリン IX（PpIX）の蓄積が認められる。PpIX は最大吸収波長 405 nm（青色）にて励起し、最大蛍光波長 635 nm（赤色）の蛍光を発する。本原理を用いた診断を光線力学診断（ALA-PDD）と言い、2013 年に悪性神経膠芽腫、2017 年に膀胱がんに対する診断薬として、それぞれ ALA 塩酸塩が日本において承認されている。また、励起された PpIX はエネルギーを放出して基底状態に戻る際に蛍光のみならず、活性酸素種を発生させ、細胞に酸化ストレスを与えてアポトーシス誘導する。本原理を用いた治療を光線力学治療（ALA-PDT）と言い、米国では 1999 年に承認されている。

我々が構築した休眠がん細胞モデルにおいて ALA を投与したところ、細胞休眠性依存的に PpIX の蓄積亢進が認められた（図４、図５）。また、光照射後の細胞生存率も細胞休眠性依存的に低下することが判明し、ALA-PDT が休眠がん細胞に対して革新的な治療法になることが示唆された（図６）。

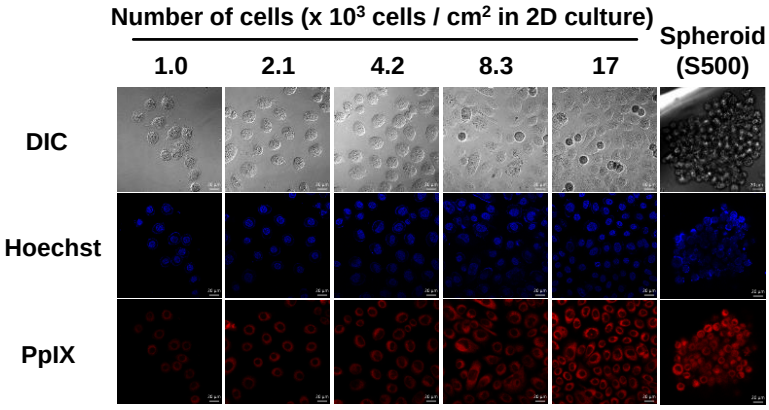



図４　休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進（共焦点レーザー顕微鏡）

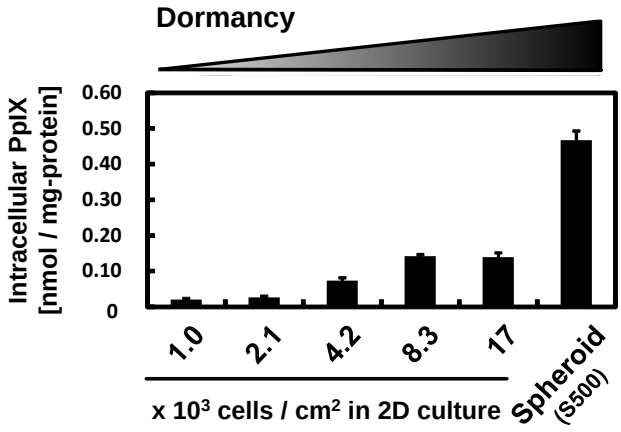
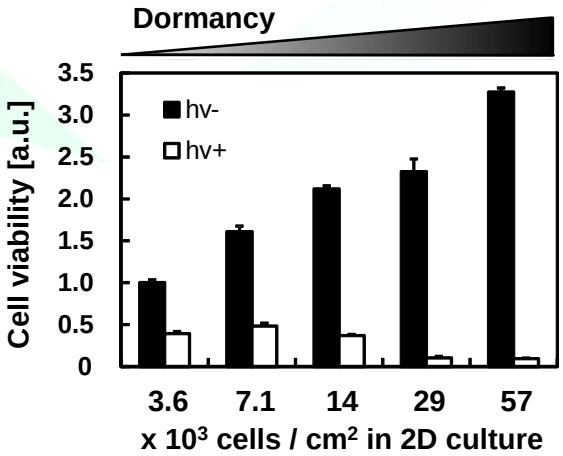



図５　休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進（高速液体クロマトグラフィー）




細胞生存率

39.2%　30.0%　17.4%　5.0%　2.9%

図６　休眠性依存的な ALA-PDT 効果の亢進（MTT 法）

4. 薬剤による休眠誘導が ALA-PDT に及ぼす影響

以上の結果より、「高休眠性のがん細胞において ALA 投与後の PpIX 蓄積が多く、ALA-PDT に感受性が高いこと」が明らかとなった。そこで我々は、「低休眠性のがん細胞において薬剤を用いて高休眠性に誘導することにより、PpIX 蓄積を増加させることができるのではないか」と仮説を立て、検証を行った。先行報告より、Methotrexate（MTX）、Cycloheximide（CHX）は PC-3 細胞の細胞周期を G0/G1 期で停止させる効力がある薬剤であることが明らかとなっていたため、本検証に使用した。MTX、CHX の投与下において ALA-PDT 試験を行ったところ、細胞生存率が共投与群において著しく低下することが判明した（図７）。このことから、薬剤によるがん細胞の高休眠性への誘導によっても、ALA-PDT 効果を亢進できる可能性が示唆された。

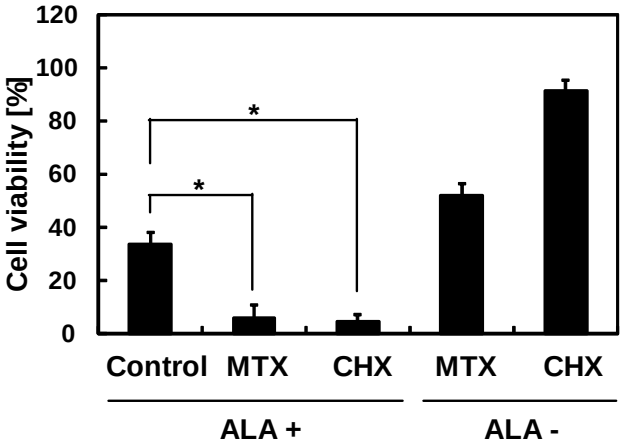



図７　薬剤共投与における ALA-PDT 効果の亢進（トリパンブルー染色法、*;p < 0.003）

5. 結び

我々、高知大学医学部附属光線医療センターは、本研究成果を元に、休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発を続けています。今秋、LASER WEEK IN KOCHI（第 30 回 日本光線力学学会 学術講演会）にて皆様と高知でお会いできることを心より楽しみにしております。

6. 参考文献

[1] T. Nakayama, T. Kobayashi, O. Shimpei, H. Fukuhara, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy Photoirradiation after aminolevulinic acid treatment suppresses cancer cell proliferation through the HO-1 / p21 pathway, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 28 (2019) 10–17. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.07.021.

[2] T. Nakayama, S. Otsuka, T. Kobayashi, H. Okajima, K. Matsumoto, Y. Hagiya, K. Inoue, T. Shuin, M. Nakajima, T. Tanaka, S.I. Ogura, Dormant cancer cells accumulate high protoporphyrin IX levels and are sensitive to 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy, Sci. Rep. 6 (2016) 1–6. doi:10.1038/srep36478.

[3] H. Endo, H. Okuyama, M. Ohue, M. Inoue, Dormancy of cancer cells with suppression of AKT activity contributes to survival in chronic hypoxia, PLoS One. 9 (2014) 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0098858.

[4] H. Okuyama, H. Endo, T. Akashika, K. Kato, M. Inoue, Downregulation of c-MYC protein levels contributes to cancer cell survival under dual deficiency of oxygen and glucose, Cancer Res. 70 (2010) 10213–10223. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2720.

# 事務局より

・**2020 年度の年会費 5,000 円をまだ納入されていない会員の方**へは会費払込票を同封させていただきました。
2020 年 12 月 31 日までにお振込みいただきたくお願い申し上げます。

年会費　：　2020 年度　5,000 円
郵便振替　：　00150-9-371545　日本光線力学学会
会計年度　：　4 月 1 日より翌年 3 月 31 日迄
※尚、原則的に 2 年間未納の場合は自動的に退会とさせて頂きますので、御了承下さい。

・**2019 年度以前の年会費を納入されていない会員の方**へは未納分の会費払込票も一緒にお送りしております。
早急にお振込みいただきますよう、お願い申し上げます。

**ご不明の点は、事務局（jpa@tokyo-med.ac.jp）までお問い合わせ下さい。**

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

## 日本光線力学学会　役員　（2020－2021 年）

*50 音順、敬称略

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 名誉会長 | 故 早田　義博 | | | | |
| 会長 | 加藤　治文 | | | | |
| 副会長 | 中島　進 | | | | |
| 名誉幹事 | 會沢　勝 | 林　潤一 | 久住　治男 | 平野　達 | 三木　徳彦 |
| | 故 竹村　健 | 故 平嶋登志夫 | 故 三村征四郎 | 故 吉田　知之 | |
| 幹事 | 秋元　治朗 | 荒井　恒憲 | 粟津　邦男 | 池田　徳彦 | 伊関　洋 |
| | 磯本　一 | 井上　啓史 | 臼田　実男 | 浦野　泰照 | 大崎　智弘 |
| | 大崎　能伸 | 岡崎　茂俊 | 岡本　芳晴 | 小笠原浩二 | 奥仲　哲弥 |
| | 小倉俊一郎 | 小澤　俊幸 | 尾花　明 | 片岡　洋望 | 金山　尚裕 |
| | 川島　徳道 | 北田　正博 | 小中　千守 | 小林　正美 | 斎藤　明義 |
| | 阪田　功 | 坂本　優 | 佐藤　俊一 | 鈴木　猛司 | 近間泰一郎 |
| | 土田　敬明 | 中津留　誠 | 中村　哲也 | 七島　篤志 | 楢原　啓之 |
| | 平川　和貴 | 古川　欣也 | 松井　裕史 | 松村　明 | 松本　義也 |
| | 三好　憲雄 | 武藤　学 | 村垣　善浩 | 室谷　哲弥 | 森田　明理 |
| | 守本　祐司 | 矢野　友規 | 山本　淳考 | 吉田　孝人 | |
| 監事 | 金子　貞男 | 西脇　由朗 | | | |
| 会計 | 奥仲　哲弥 | | | | |

## 編集後記

残暑お見舞い申し上げます。みなさまお元気でご活躍のことと思います。

前項の今年度学会開催案内にもありますように、第 30 回日本光線力学学会学術講演会は、コロナウィルス感染拡大の状況を鑑み、WEB 開催とし、2020 年 10 月 1 日～31 日まではオンデマンド配信、10 月 9・10 日はライブ配信を行います。今回、本会は、小生が大会長を務めさせて頂きます 第 41 回日本レーザー医学会総会、および第 16 回日本脳神経外科光線力学学会 (会長 : 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 成田善孝先生) とともに、3 学会学術集会を同一会場で同時開催する Laser Week in Kochi として開催させて頂きます。

さて、今回のJPA News Letterは、今年度学会開催案内、今後の学術大会開催予定、関連学会開催予定に加えて、Topicsとして、高知大学医学部光線医療センター 中山 沢 先生に 「ALA-PDTによる休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発」 と題するお話を頂戴しました。プロトポルフィリンIX(PpIX)の蓄積が細胞休眠性依存的であることを示し、さらには低休眠性のがん細胞において薬剤を用いて高休眠性に誘導することにより、PpIX蓄積を増加させ、その結果、ALA-PDT効果を亢進できる可能性が示唆されるという大変興味深いものでした。今後の光線力学治療の効果増強に向けて、大いに期待されます。

最後、繰り返しになりますが、来る Laser Week in Kochi の開催は、2018 年 11 月に東京で開催され盛会となりました Laser Week in Tokyo に続いての取り組みとなります。この二度目の取り組みが、レーザー医学・光線力学の更なる高みに踏み出すための Hop！Step！Jump！の Step！にあたる会となるよう、また、今回、web 開催という新たな形での開催となりましたことも、まさに学会維新！本学会がレーザー医学や光線力学の発展への新たな一歩になれば幸いです。

南国土佐・高知の地から、みなさまのご参加ご協力をお願いし、編集後記を締めたいと思います。

**編集委員長　井上　啓史**
**（高知大学医学部 泌尿器科学講座）**

**日本光線力学学会事務局　　〒160-0023　東京都新宿区西新宿 6-7-1**
**東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野内**
**☎ : 03-3342-6111（内線 5070）、fax : 03-3349-0326**
**jpa@tokyo-med.ac.jp**