JPA 日本光線力学学会
NEWS LETTER

NO.24 MAR. 2021

Contents

・大会後記　第 30 回日本光線力学学会学術講演会　臼田　実男　2 ページ

・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定　3 ページ

・特別寄稿　第 30 回日本光線力学学会学術講演会 会長賞受賞
小さな光増感剤への期待と課題　湯浅　英哉　5 ページ

・事務局からのお知らせ　8 ページ

・編集後記　井上　啓史　10 ページ

大会後記

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）

今回で 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 2020 年 10 月 9・10 日に WEB によるライブ配信、10 月 1 日～31 日まではオンデマンド配信を行いました。一部の内容でしたが、井上先生、成田先生とともに高知からライブ配信を行いました。今回は、「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、26 セッション、94 演題をオンデマンド配信し、一般演題 50 演題は誌上発表とさせていただきました。「光免疫療法の夜明け」と題してオープンニングセミナーから始まり、Photodynamic Medicine に関わる基礎・臨床の垣根を超えた発表があり、多くの新しい知見を発表いただきました。

第 30 回日本光線力学学会学術講演会学会長賞として湯浅英哉先生（東京工業大学）の「小さな光増感剤開発による癌細胞標的と核酸点変異への応用」が選出されました。若手アワードには、野本貴大先生（東京工業大学）の「多価環状 RGD ペプチド担持高分子型光増感剤による photochemical internalization の検討」、對馬理彦先生（東京工業大学）の「リガンド連結型有機光触媒を用いた標的タンパク質の酸化的不活性化と抗腫瘍活性」が選出されました。今後の一層のご活躍が期待される発表でした。

コロナウィルス感染拡大のため、WEB 開催という新しい形式での学会運営のため、大きな不安がありましたが、多くの会員の皆様のご支援により無事終えることができました。約 1 か月にわたるオンデマンド配信のため、多くの視聴者にも恵まれました。このような社会情勢の中での 3 学会合同開催は、まさに１＋１＋１＝∞であることをあらためて再確認することができました。大会運営に御支援いただきました、日本レーザー医学会、日本脳神経外科光線力学学会、日本光線力学学会の皆様にあらためて厚く御礼申し上げます。

コロナウィルス感染の終息はまだ見えず、しばらくまだ続くと予測されております。しかし、いつの日か従来のような形で、日本光線力学学会学術講演会で皆様とまたお会いすることを楽しみにしております。そして、コロナウィルス感染に負けることなく、日本・世界の光線力学療法の研究が益々発展し、多くの患者さんに役立つ治療法になることを祈念いたします。

令和 3 年 3 月吉日

今後の学術講演会開催予定

・LASER WEEK IN TOKYO II

第 31 回　日本光線力学学会学術講演会

大　会　長：松井　裕史　（筑波大学臨床医学系消化器内科）
会　　期：2021 年 10 月 22 日（金）・23 日（土）
会　　場：東京　TOC 有明コンベンションホール（東京都江東区有明 3-5-7）

第 42 回日本レーザー医学会総会
第 17 回日本脳神経外科光線力学学会　　と 3 学会合同開催とする

ホームページ：http://www.gakkai.co.jp/laserweek2021/index.html

＊演題募集期間：2021 年 4 月 20 日～6 月 15 日

・第 32 回　日本光線力学学会学術講演会

大　会　長：岡本　芳晴　（鳥取大学農学部共同獣医学科）
会　　期：2022 年 11 月 10 日以降で検討中
会　　場：米子市（米子コンベンションセンターBIG SHIP）（予定）

関連学会開催予定

・18th International Photodynamic Association World Congress

会　　期：2022 年 6 月 23 日（木）～　28 日（火）
会　　場：Moscow, Russia
会　　長：Elena Filonenko, MD

Keio University
Yamagata University
LASER WEEK
IN TOKYO II
会期 2021年10月22日金・23日土
会場 TOC有明コンベンションホール
〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7
会長
第42回 日本レーザー医学会総会
貴志 和生（慶應義塾大学医学部 形成外科）
第31回 日本光線力学学会学術講演会
松井 裕史（筑波大学医学医療系 消化器病態制御医学（消化器内科））
第17回 日本脳神経外科光線力学学会
園田 順彦（山形大学医学部 脳神経外科）
演題募集期間 2021年4月20日火～6月15日火
運営事務局
株式会社 学会サービス
〒150-0032 東京都渋谷区鶯谷町7-3-101
TEL：03-3496-6950 FAX：03-3496-2150
E-mail：laser2021@gakkai.co.jp
http://www.gakkai.co.jp/laserweek2021/

特別寄稿

第 30 回日本光線力学学会学術講演会 会長賞受賞

小さな光増感剤への期待と課題

湯浅　英哉、金森　功吏
東京工業大学・生命理工学院

１．光線力学治療の課題

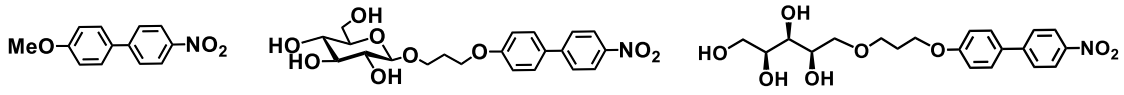
光線力学治療では、光増感剤を標的細胞に選択的に送り込み、そこに光照射することで生じる活性酸素で標的細胞を殺傷する。光線力学治療の課題は、光増感剤に由来するものと光そのものに由来するものに分けて考えることができる。光増感剤については、(i) 血液脳関門通過を含む組織浸透性、(ii) 標的細胞選択性、(iii) 活性酸素の細胞外拡散、(iv) 体内残留による光線過敏症などが課題と考えられる。照射光については、(v) 正常組織への安全性、(vi) 組織深達性などが考えられる。本稿では、これらの課題について、筆者らが取り組んでいる新しい光増感剤の開発を中心に解説するとともに、照射光の課題に対するアプローチとして将来期待が持てる方法についても概説したい。

２．光増感剤

上記の課題 i と ii を考察するにあたり、陽電子放出断層撮影（PET）を例にあげる。PET で良く用いられる放射線プローブ、2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース（^{18}FDG）は分子量が 182 と小さく、静脈注射してから 1 時間以内に、がん細胞で過剰に発現するグルコーストランスポーターを通過し、がん細胞選択的に取り込まれる[1]。分子量 500 以下が求められる血液脳関門も問題なく通過できるので、脳細胞のイメージングも可能である。すなわち、光増感剤のグルコース誘導体で分子量が 500 以下の小さいものを開発できれば、^{18}FDG と同様の分布でがん細胞選択的に光増感剤を配分することが期待できる。さらに、分子量が小さいほど体内残留時間も短くなるため、上記課題 iv の体内残留問題の克服にもつながる。

いっぽう課題 iii に関して、光増感剤から生成する活性酸素は、細胞外に拡散せずに消滅する短寿命の一重項酸素（$^1O_2$）が望ましい。光増感剤には主にタイプ I 型とタイプ II 型があるが、$^1O_2$ はタイプ II 型増感剤の励起三重項状態（T_1）から酸素へのエネルギー転移により生成する。タイプ I 型増感剤は当初スーパーオキシドアニオン（$\cdot O_2^-$）を生成するが、これは即座に寿命が長い過酸化水素（H_2O_2）を生成し、細胞外へ拡散可能である。H_2O_2 は生体内 Fenton 反応により反応性が高いヒドロキシラジカル（·OH）を生じるため、タイプ I 型増感剤は標的細胞外の生体物質に傷害を与える可能性を持つ[2]。タイプ I 型増感機構は、増感剤の励起状態がラジカル的性質を示す時に生じやすい。遷移金属を持つ化合物やカルボニル基を持つ化合物はラジカル的励起状態を生じやすい。カルボニル化合物の場合は、局在化した不対電子を n 軌道上に持つ励起三重項である $T_1(n\pi^*)$ がラジカル的性質を示す。励起状態中の二つの不対電子は、π軌道（またはπ*軌道）の中では共鳴安定化を受ける。そこで、ラジカル的性質を抑えた励起三重項である $T_1(\pi\pi^*)$ を独占的に生成する方法を開発した[3]。

ニトロビフェニル誘導体 **1** は、光照射により電荷移動（CT）吸収を起こすが、その励起状態は二つのフェニル基が互いにねじれた構造に変化する。このねじれた CT 励起状態は、量子禁制にも関らず容易に $T_1(\pi\pi^*)$になる。この $T_1(\pi\pi^*)$からは量子収率 93%の高さで $^1O_2$ を生じる。化合物 **1** の構造と増感能はレーザー光 1 時間照射後も全く変わらない。タイプ I 増感機構のようにラジカルが生成していれば、溶媒との反応や自己縮合などにより増感能が減少するはずなので、タイプ II 機構独占的に増感が起こっている。



1　　2　　3　（キシリトール誘導体）

化合物 **1** をグルコースに連結した化合物 **2** を DU145 細胞とインキュベート後、光照射を行うと光照射依存的な細胞傷害が観測された（図 1a）[3]。キシリトールと **1** を連結した化合物 **3** では光照射による細胞傷害が比較的少なかった。また、化合物 **2** の細胞取り込みはグルコーストランスポーターの阻害剤であるサイトカラシン B によって阻害されるため、光照射による細胞傷害はグルコーストランスポーターで取り込まれた化合物 **2** によると思われる（図 1b）。

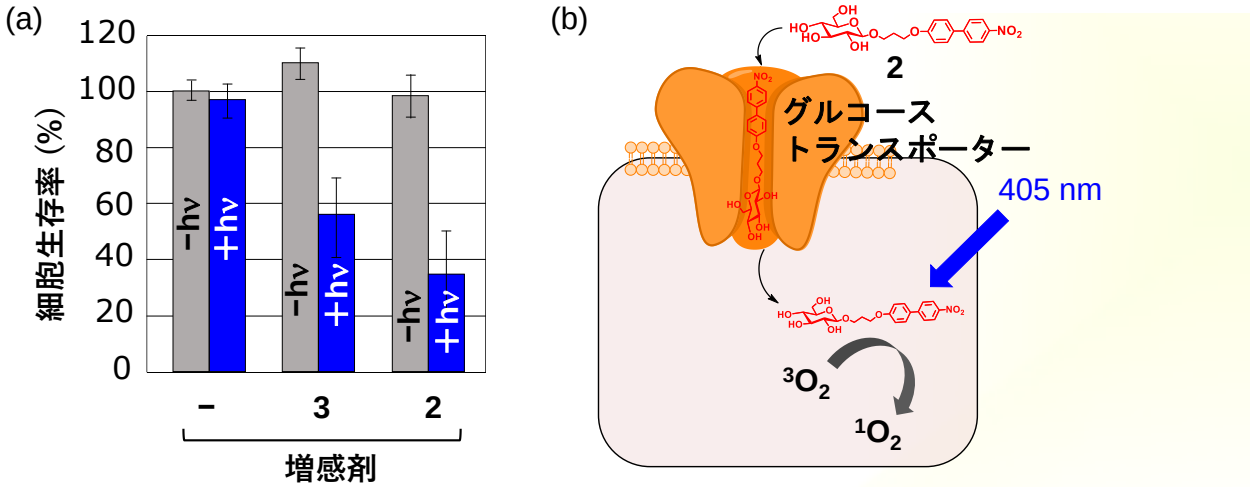


図 1. (a) 増感剤投与と光照射による DU145 細胞の生存率、(b) 化合物 **2** の光照射による細胞傷害の推定機構

3．照射光

光が生体組織を透過しにくいことは、課題 vi として上記したが、これは光線力学治療の最大の課題と言える。紫外線から赤外線にいたる光の波長で最も生体組織を透過しやすいのは 700～1300 nm であるが、それでも光が 37%まで弱まる組織深達度は 3～7 mm でしかない[4]。しかも化合物 **2** を励起するのに必要な光の波長は 405 nm であり、その組織深達度は 0.5 mm 以下である。幸い、化合物 **2** は二光子励起により 800 nm のフェムト秒レーザーで励起できるが[3]、このレーザーは光パワーが約 10^6 W/cm^2 と強烈であり、安全性に欠ける（課題 v）。これに関し、最近量子もつれ二光子励起現象が確認され、半導体レーザー程度の約 10^2 W/cm^2 というパワーで二光子励起が可能なことがわかっている[5]。量子もつれ二光子励起レーザー装置が手軽になれば、比較的深部のがん細胞に対しても、小さな増感剤を用いて光線力学治療が可能になる。

いっぽう、がん細胞内部で光を発生させて光増感剤を励起する方法もいくつか存在する[6]。その中でも特に化合物 **2** に適用しやすいと思われるのは、^{18}FDG 由来の放射線により発生する Cherenkov 発光（またはエネルギー転移）である[7]。^{18}FDG と一緒に化合物 **2** を投与すれば、がん細胞内にこれら二つの分子が近接して存在することになり、^{18}F 由来の Cherenkov 発光により化合物 **2** が励起されて増感能を発揮すると考えられる。外部から光を照射しないので光の深達性は考慮する必要がなくなる。ただし、^{18}FDG は正常な脳細胞にも多く蓄積されるので、化合物 **2** が同様に脳細胞に蓄積されるとすると正常な脳細胞にもダメージを与えてしまう。グルコーストランスポーター以外の腫瘍マーカーを標的とする放射線プローブ[8]を用いれば、正常細胞にダメージを与えることなくがん細胞のみを攻撃できるものと考えられる。

４．まとめ

光線力学治療における主に六つの課題を挙げ、筆者らが開発した小さな光増感剤の使用を前提に課題の克服可能性について論じてきた。いっぽう、分子量 500 以上の比較的大きな光増感剤は近赤外光で直接励起できるように分子設計可能な点が最大のメリットであり、組織浸透性が低い場合は患部に直接注射する、光線過敏症が残る場合は対症療法的に処置するなど必要に応じて対策を講じることが可能である。また、開発した光増感剤は変異原性を示すニトロビフェニル骨格を含む点も懸念材料となるため[9]、さらに構造を改良する検討を進めている。以上のようにまだ課題は多いが、光線力学治療が適用困難とされる進行がん、深部がん、血液がんなどへの挑戦を考えると、体の奥深くに入り込みやすい小さな光増感剤は欠かすことのできない武器になると考えられる。

[1] M. D. Farwell, D. A. Pryma, D. A. Mankoff, PET/CT Imaging in cancer: current applications and future directions, *Cancer* 120 (2014) 3433–3445.

[2] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich, Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects, *Lasers Med. Sci.* 24 (2009) 259–268.

[3] Y. Tsuga, M. Katou, S. Kuwabara, T. Kanamori, S.-i. Ogura, S. Okazaki, H. Ohtani, H. Yuasa, A twist-assisted biphenyl photosensitizer passable through glucose channel, *Chem. Asian J.* 14 (2019) 2067–2071.

[4] A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, V. V. Tuchin, Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000nm, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 38 (2005) 2543–2555.

[5] O. Varnavski and T. Goodson III, Two-photon fluorescence microscopy at extremely low excitation intensity: the power of quantum correlations, *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 12966–12975.

[6] N. T. Blum, Y. Zhang, J. Qu, J. Lin, P. Huang, Recent advances in self-exciting photodynamic therapy, *Front. Bioeng. Biotech.* 8 (2020) 594491.

[7] N. Kotagiri, G. P. Sudlow, W. J. Akers, S. Achilefu, Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers, *Nat. Nanotech.* 10 (2015) 370–379.

[8] S. Schelhaas, K. Heinzmann, V. R. Bollineni, G. M. Kramer, Y. Liu, J. C. Waterton, E. O. Aboagye, A. F. Shields, D. Soloviev, A. H. Jacobs, Preclinical applications of 3’-deoxy-3’-[^{18}F]fluorothymidine in oncology – a systematic review, *Theranostics* 7 (2017) 40–50.

[9] M. Klein, U. Voigtmann, T. Haack, L. Erdinger, G. Boche, From mutagenic to non-mutagenic nitroarenes: effect of bulky alkyl substituents on the mutagenic activity of 4-nitrobiphenyl in Salmonella typhimurium Part I. Substituents ortho to the nitro group and in 2’-position, *Mut. Res.* 467 (2000) 55–68.

事務局より

・**2020 年度　日本光線力学学会　幹事会報告（書面開催）　（2020 年 10 月 8～25 日開催）**

・2020 年 9 月現在　　会員数 185 名　（2019・2020 年新規入会員数　16 名）

・2019 年度年会費納入者数　延べ　157 名

・2019 年度会計報告（自 2019 年 4 月 1 日　至 2020 年 3 月 31 日）

会計：奥仲 哲弥 先生　　監査：金子 貞男 先生、西脇 由朗　先生

(1)　収入の部

前期繰越金	5,938,095	円
会費収入	730,000	円
寄付金	1,000,000	円
預金利息	42	円
収入総計	7,668,137	円

(2)　支出の部

年会費振込用紙発送費・事務経費他	82,581	円
第 30 回 JPA 開催準備金	600,000	円
第 29 回大会プログラム・抄録集の日本レーザー医学会誌への掲載料	110,000	円
PDT 講習会開催経費	927,202	円
支出総計	1,719,783	円
(1)－(2)= (3)繰越収支差額	5,948,354	円

・2023 年 第 33 回大会会長に、片岡 洋望 先生(名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学　教授) が選出されました。

・幹事の退任、新任などについて　以下が承認されました。

退任　幹　事　　長崎　幸夫　　先生　（筑波大学）

　　松村　　明　　先生　（茨城県立医療大学）

新任　幹　事　　石川　栄一　　先生　（筑波大学脳神経外科教授）

・**2021 年度**の年会費 5,000 円の払込票を同封いたします。**2021 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　：　2021 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。

2020 年度以前の年会費を納入されていない会員の方には未納分会費払込票も同封いたします。早急にお振込みをお願い申し上げます。

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　勝夫	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	石川　栄一
	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				

日本光線力学学会　開催歴・予定

敬称略

	開催日時	大 会 長	開催地		開催日時	大 会 長	開催地
第 1 回	1991 年 10 月 6 日	早田　義博 加藤　治文	東　京	第 17 回	2007 年 6 月 16-17 日	中村　哲也	栃　木
第 2 回	1992 年 9 月 5 日	中島　　進	旭　川	第 18 回	2008 年 6 月 14-15 日	松本　義也	名古屋
第 3 回	1993 年 10 月 10 日	奥田　　茂	大　阪	第 19 回	2009 年 7 月 4 日	荒井　恒憲	横　浜
第 4 回	1994 年 9 月 3 日	竹村　　健	札　幌	第 20 回	2010 年 6 月 12-13 日	三好　憲雄	福　井
第 5 回	1995 年 11 月 3 日	平嶋登志夫	東　京	第 21 回	2011 年 7 月 2-3 日	粟津　邦雄	大　阪
第 6 回	1996 年 11 月 9 日	阪田　　功	岡　山	第 22 回	2012 年 7 月 6-7 日	松村　　明	茨　城
第 7 回	1997 年 5 月 24 日	西坂　　剛	石　川	第 23 回	2013 年 6 月 9-10 日	大崎　能伸	旭　川
第 8 回	1998 年 6 月 6 日	三木　徳彦	大　阪	第 24 回	2014 年 6 月 28-29 日	西脇　由朗	浜　松
第 9 回	1999 年 5 月 22 日	會沢　勝夫	東　京	第 25 回	2015 年 7 月 10-11 日	古川　欣也	東　京
第 10 回	2000 年 5 月 20 日	金子　貞男	岩見沢	第 26 回	2016 年 6 月 25-26 日	坂本　　優	横　浜
第 11 回	2001 年 5 月 19 日	吉田　孝人 平野　　達	浜　松	第 27 回	2017 年 7 月 14-15 日	武藤　　学	京　都
第 12 回	2002 年 5 月 25 日	林　　潤一	東　京	第 28 回	2018 年 11 月 1-2 日	村垣　善浩	東　京
第 13 回	2003 年 3 月 22 日	室谷　哲弥	東　京	第 29 回	2019 年 9 月 19-20 日	佐藤　俊一	東　京
第 14 回	2004 年 5 月 29-30 日	南　　三郎	鳥　取	第 30 回	2020 年 10 月 9-10 日	臼田　実男	高　知 WEB
第 15 回	2005 年 6 月 11 日	尾花　　明	浜　松	第 31 回	2021 年 10 月 22-23 日	松井　裕史	東　京
第 16 回	2006 年 5 月 13 日	奥仲　哲弥	東　京	第 32 回	2022 年	岡本　芳晴	

編集後記

春とは名ばかりの風の寒さです。新型コロナウイルス禍にあっても、みなさまお元気でご活躍のことと思います。

昨年10月9日（金）・10日（土）、第30回日本光線力学学会 学術講演会（会長：日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学分野 教授 臼田実男先生））が、第41回日本レーザー医学会総会（会長：高知大学医学部泌尿器科学講座 教授 井上啓史）、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、Laser Week in Kochi として同時開催されました。「光・レーザー維新 多様なテクノロジーとの調和」をテーマとして、医師、研究者、学生など大勢の参加者が学術交流する素晴らしい学術集会となりました。新型コロナウイルス感染状況を鑑みて、web開催となったにもかかわらず、学会参加登録 約670名(招待登録を含む)、学会記念市民公開講座視聴 約350名と盛会となり、好評につきオンデマンド配信期間も11月末まで約1ヵ月延長されました。ご尽力頂きました 臼田実男会長をはじめ、成田善孝会長、さらには多くの学会関係者のみなさまに、厚くお礼申しあげます。

今回のJPA News Letterは、第30回日本光線力学学会学術講演会 会長、日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学分野 教授 臼田実男先生に大会後記をご執筆頂き、Topicsとしては、LASER WEEK IN KOCHI で新たに設けました3学会会長賞において、第30回日本光線力学学会学術講演会会長賞に選ばれました東京工業大学生命理工学院 教授 湯浅英哉先生に受賞演題 「小さな光増感剤への期待と課題」という大変興味深いお話を特別寄稿して頂きました。

さて、来る第31回 日本光線力学学会学術講演会は、筑波大学医学部医療系消化器病態制御医学 松井裕史先生を会長として、2021年10月22日(金)・23日(土)、TOC有明コンベンションホール (東京都江東区有明)におきまして、第42回日本レーザー医学会総会(会長：慶応義塾大学医学部形成外科　教授 貴志和生先生)、第17回日本脳神経外科光線力学学会(会長：山形大学医学部 脳神経外科 教授　園田順彦先生) とともに、Laser Week in Tokyo II として合同開催される予定です。 この災禍が一日も早く終息へ向かい、このLaser Week in Tokyo IIにおきまして、3学会の多くの会員のみなさまにお会いでき、光線力学やレーザー医学の未来を語り合えることを楽しみにしております。

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
事務局メールアドレス：jpa@tokyo-med.ac.jp
学会 HP：http://square.umin.ac.jp/jpa/