	シリーズ名	5-aminolevulinic acid (ALA)を使用した光線力学療法
	所属・役職・氏名	皮膚病態学・准教授・小澤俊幸 (OZAWA, Toshiyuki)

<要旨>

光線力学療法 (PDT: photodynamic therapy) とは、光感受性物質を標的細胞に投与し、集積させた後に特定の波長の光を照射することで生じる一重項酸素 (活性酸素の一種) の強い殺細胞効果を利用し、標的細胞を死に至らしめる治療法の総称です。当科では、光感受性物質として、ALA を使用し、光源は 410nmLED を用いています。現在 PDT は、様々な悪性腫瘍に対して臨床応用されております。我々はこの ALA-PDT を、皮膚悪性腫瘍だけでなく、世界的問題となっている多剤耐性菌に対して行い殺菌効果があることを示し (ALA-PDT は新たな耐性菌を生じない)、臨床応用を目指し、研究を行っています。

<研究シリーズ説明>

近年、抗生物質に耐性を持つ細菌 (耐性菌) が世界中で問題となっています。細菌は、細菌は細胞壁の構造の違いからグラム陽性菌とグラム陰性菌に分類されます。耐性菌の代表としてグラム陽性菌では MRSA、グラム陰性菌では多剤耐性緑膿菌が挙げられます。

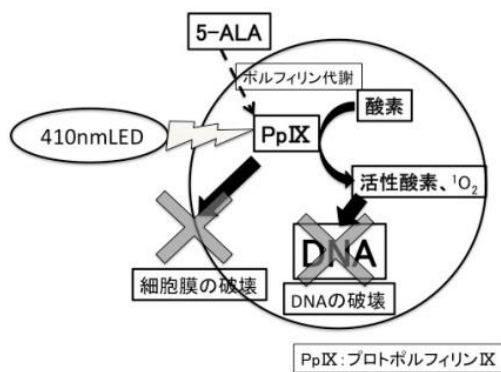
全身熱傷などでは、創部に MRSA や多剤耐性緑膿菌、あるいはその両方が感染していることもあり、感染をコントロールできなければ血液中に菌が入り (敗血症)、死亡してしまうこともあります。これらの細菌は抗生物質に耐性を示すため、限られた抗生物質でしか治療することができません。また、抗生物質を使い続けることで複数の抗生物質に耐性を持った多剤耐性菌の発生に繋がります。将来的に、すべての抗生物質に耐性をもつ菌が出現し、抗生物質で治療することができなくなることが懸念されます。

この問題を解決するために、我々は抗生物質に代わる新しい感染症治療法として光線力学療法 (PDT) を研究しています。

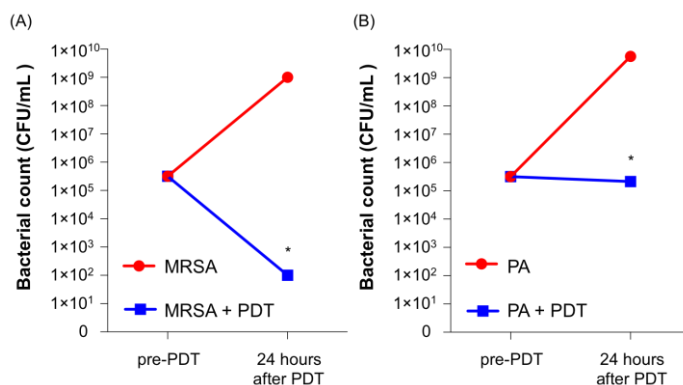
PDT とは、生体内に光感受性物質を投与し、標的となる生体組織に、ある特定の波長の光を照射して光感受性物質から活性酸素を生じさせ、細胞や細菌の死を誘導することで行う、癌や感染症などの治療全般のことをさします。

我々は光感受性物質として 5-アミノレブリン酸 (ALA) を、光源として波長 410nm LED を使

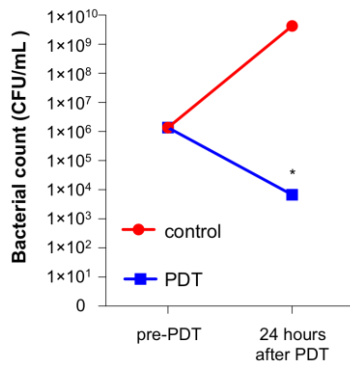
用し、PDT を行っています。ALA は現在、脳外科領域や泌尿器科領域で腫瘍摘出時における術中蛍光診断で使用される医薬品として保険収載されており、また医薬品以外にも健康食品や化粧品にも配合され、安全性が確立されている物質です。この ALA は悪性腫瘍や細菌に取り込まれると代謝され、実際の光感受性物質であるプロトポルフィリン IX (PPIX) に変化し蓄積します。正常の細胞では PPIX は更に代謝され蓄積されないため、悪性腫瘍や細菌に対する特異性が高いことが特徴です。この PPIX に特定の波長の光 (我々は波長 410nm) を照射すると細胞および細菌内で活性酸素が発生するため細胞及び細菌は死滅します。細菌に対しては、抗生物質とは異なり活性酸素で死滅させるため、耐性菌は生じないとされています (Fig1)。



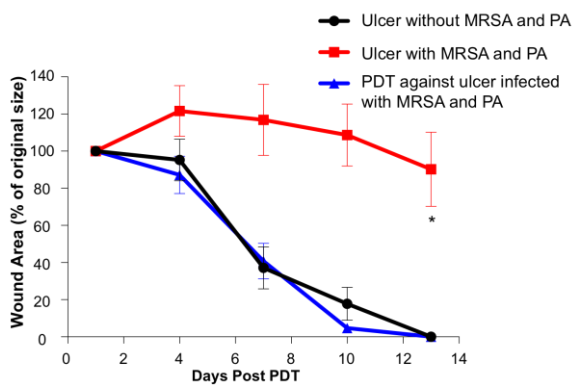
我々は MRSA や緑膿菌をターゲットに PDT を行い、これまでに ALA を用いた PDT が MRSA (Morimoto et al., PLoS One 2014) や緑膿菌 (Katayama et al., J Dermatol Sci 2018) に対して殺菌効果を示すことを証明しました (Fig2)。



実際の感染症ではグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方が感染していることが多いため、現在は MRSA と緑膿菌の混合培養に対して PDT を行っています。In vitro の結果では、混合培養に対しても PDT は殺菌効果を示しました (Fig3)。



次に、MRSA 緑膿菌混合感染潰瘍をマウスの背部に作成し PDT を行いました。結果は PDT を行うことで感染潰瘍の治癒が促進されることがわかりました (Fig4)。



今後は、安全で簡便に PDT を行うことができるように、LED に代わる光源として化学発光体を用いた PDT の開発に取り組んでいます。

<アピールポイント>

現在、MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対して、ALA-PDT が殺菌効果、創傷治癒促進効果があることを報告し臨床研究を行っている。他臓器及び、MRSA、緑膿菌以外の細菌感染症に対しても、これまでのノウハウを生かして効率よく研究を進めることができます。

細菌感染症以外の、ウイルス、真菌に対しても ALA-PDT は効果があることが報告されており、今後幅広い応用が可能であると考えます。

<利用・用途・応用分野>

各種感染症に対する、耐性菌を作らない治療法としての応用。

各種癌に対する治療法としての応用。

<知的財産権・論文・学会発表など>

特許 6051305 号 プロトポルフィリン IX 生成促進用薬組成物

特願 2016-126081「光照射用基板」

Photodynamic therapy using systemic administration of 5-aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice. Morimoto K, Ozawa T, Awazu K, Ito N, Honda N, Matsumoto S, Tsuruta D. PLoS One. 2014 Aug 20;9(8):e105173. doi: 10.1371/journal.pone.0105173. eCollection 2014. PMID: 25140800

Enhanced sterilization and healing of cutaneous *Pseudomonas* infection using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer with 410-nm LED light. Katayama B, Ozawa T, Morimoto K, Awazu K, Ito N, Honda N, Oiso N, Tsuruta D. J Dermatol Sci. 2018 Jun;90(3):323-331. doi:

10.1016/j.jdermsci.2018.03.001. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29534858

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

皮膚以外の臓器での感染症治療をPDTで考えていらっしゃる方、新たな光源開発を考えていらっしゃる方、ぜひコラボレーションさせてください。

キーワード

光線力学療法、5-aminolevulinic acid、MRSA、緑膿菌、耐性菌、悪性腫瘍