



CPDM

Center for Photodynamic Medicine
Kochi Medical School, Kochi University

NEWS LETTER 光線医療センター

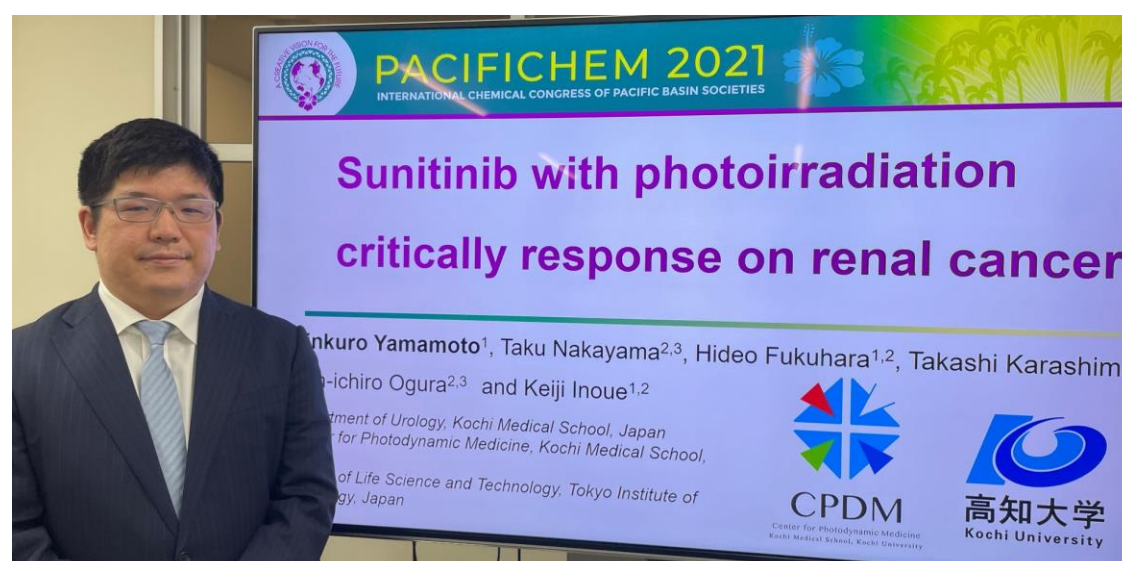
2021年 第12号

学会発表

12/07 (火)-10 (金)、第109回日本泌尿器科学会総会 (横浜)において、福原秀雄先生が、サテライトセミナー PDD-TURBTを始めるために知っておきたい知識 2021~ボトルネック解消も含めて~において、「これから始めるPDD-TURBT: 副作用管理とピットフォール」を、山本新九郎先生が、一般ポスター 前立腺腫瘍/基礎2 において、「前立腺癌細胞における5-アミノレブリン酸における光線力学的治療の治療効果予測因子としてのABCG2トランスポーターの発現評価」を発表されました。

12/11 (土)、完全web開催されました 第8回先端PDDTフォーラムにおいて、山本新九郎先生が、「術前膿尿が膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光線力学的診断の診断精度に与える影響」を、およびLai Hung Wei先生が、「アミノレブリン酸(ALA)を用いた光線力学療法におけるALA取り込みトランスポーターの役割」を発表されました。

12/17 (金)-22 (水)、完全web開催されました 環太平洋国際化学会議2021 (The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem))において、山本新九郎先生が、「Sunitinib with photoirradiation critically response on renal cancer」を発表されました。



11/09 (火)、井上啓史センター長 (泌尿器科学講座 教授) らの研究グループの研究成果がReviewとして、『Cancer Science』に掲載され、電子版が公開されました。

<論文名> Current status of photodynamic technology for urothelial cancer

<和訳> 尿路上皮癌の光線力学技術の現状

<概要>

癌特異性の高い新世代の光感受性物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が世界的に注目を浴びている。

この5-ALAより生合成され、ミトコンドリアに癌特異的に過剰集積したPpIXに、青色可視光(375-445nm)で励起すると、赤色蛍光(600-740nm) を発光する。この5-ALAを光感受性物質として用いて癌細胞を赤色に蛍光発光させる蛍光ナビゲーションによる癌診断法が5-ALAによる光線力学診断(ALA-PDD)である。

また、5-ALAより生合成され、ミトコンドリアに癌特異的に過剰集積したPpIXに、赤色可視光(600-740nm)や緑色可視光(450-580nm)で病変部を低出力に励起すると、光エネルギーを吸収したPpIXが励起状態から基底状態に戻る際のエネルギー転換により、ヒドロキシラジカル、一重項酸素、過酸化水素、スーパーオキシドなど細胞傷害性ROSが癌細胞内で発生し、ミトコンドリアが傷害されることによりアポトーシスが誘導され、細胞死に至る。これが5-ALAを用いた光線力学治療(ALA-PDT)である。

さらに、5-ALAより生合成され、ミトコンドリアに癌特異的にPpIXが過剰集積することにより、PpIXの前駆ポルフィリン物質であるUroporphyrinやCoproporphyrinなどが飽和状態となり、さらにこれらPpIXの前駆物質の排泄トランスポーターの癌特異的な活性亢進などによって、血中や尿中にPpIXの前駆物質が過剰に排泄されることが予想される。この5-ALA経口投与後におけるポルフィリン物質の排泄量による癌スクリーニング法が光線力学スクリーニング(ALA-PDS)である。

これらの5-ALAを用いた光線力学技術を用いた光線医療であるALA-PDD、ALA-PDT、ALA-PDSが、特に、膀胱癌を始めとする尿路上皮癌において良好な臨床成果を示している。

さらに、これらの5-ALAを用いた光線力学技術は、全ての癌種に共通する基本的な生物学的特性であるワールブルク効果に立脚する医療技術であることより、泌尿器腫瘍のみならず、多くの種類の癌腫にも適用できる癌医療の新たな戦略として、癌に苦悩する患者さまに多大なる恩恵を授けることが期待されている。

光線医療センター ニュースレター

2021年 12月 27日 発行

発行責任者・編集責任者：井上 啓史

(高知大学医学部 光線医療センター センター長)

<https://www.kochi-u.ac.jp/kms/CPDM/index.html>

Received: 16 September 2021 | Accepted: 12 October 2021
DOI: 10.1111/cas.15193

REVIEW ARTICLE

Cancer Science WILEY

Current status of photodynamic technology for urothelial cancer

Keiji Inoue^{1,2} | Hideo Fukuhara^{1,2} | Shinkuro Yamamoto^{1,2} | Takashi Karashima¹ | Atsushi Kurabayashi³ | Mutsuo Furihata³ | Kazuhiro Hanazaki^{2,4} | Hung Wei Lai⁵ | Shun-ichiro Ogura^{2,5}

¹Department of Urology, Kochi Medical School, Nankoku, Japan
²Center for Photodynamic Medicine, Kochi Medical School, Nankoku, Japan
³Department of Pathology, Kochi Medical School, Nankoku, Japan
⁴Department of Surgery, Kochi Medical School, Nankoku, Japan
⁵School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan

Correspondence
Keiji Inoue, Department of Urology, Kochi Medical School, Kohasu, Oko, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan.
Email: keiji@kochi-u.ac.jp

Abstract
5-Aminolevulinic acid is a new-generation photosensitizer with high tumor specificity. It has been used successfully in the diagnosis, treatment, and screening of urological cancers including bladder cancer; specifically, it has been used in photodynamic diagnosis to detect tumors by illuminating the lesion with a specific wavelength of light to produce fluorescence in the lesion after administration of 5-aminolevulinic acid, in photodynamic therapy, which induces tumor cell death via production of cytotoxic reactive oxygen species, and in photodynamic screening, in which porphyrin excretion in the blood and urine is used as a tumor biomarker after administration of 5-aminolevulinic acid. In addition to these applications in urological cancers, 5-aminolevulinic acid-based photodynamic technology is expected to be used as a novel strategy for a large number of cancer types because it is based on a property of cancer cells known as the Warburg effect, which is a basic biological property that is common across all cancers.

1 | INTRODUCTION
In a recent study, Malik and Lugaci¹ described the research and development of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) as a new-generation photosensitizer with high tumor specificity. The use of 5-ALA-based photodynamic technology has since been examined in a number of studies worldwide, such as in photodynamic diagnosis (PDD), in which it is used to detect tumors by illuminating the lesion with a specific wavelength of light to produce fluorescence after administration of 5-ALA; photodynamic therapy (PDT), in which it is used to induce cell death; and in photodynamic screening (PDS), in which porphyrin excretion in the blood and urine is used as a tumor biomarker. Thus, a number of applications using 5-ALA are expected to emerge in the clinical setting.

1.1 | 5-Aminolevulinic acid (5-ALA) as a photosensitizer
5-ALA is a natural amino acid produced in plants and animals, and it is a common precursor of hemoglobin and chlorophyll (Figures 1, 2). Endogenous 5-ALA is generated from glycine and succinyl CoA in the mitochondria by an enzymatic reaction induced by the 5-ALA synthetic enzyme, whereas exogenous 5-ALA may also be introduced into cells by its administration. In normal cells, both endogenous and exogenous 5-ALA produce a precursor through the same biosynthetic and metabolic pathways in the cytoplasm, and the precursor is transported to the mitochondria via the ATP-binding cassette (ABC) subfamily B member 6 (ABCB6) to produce protoporphyrin IX (PpIX). Subsequently, ferrochelatase catalyzes the insertion of ferrous iron into PpIX to form

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2021 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.

Cancer Science, 2021, 00: 1-7. | wileyonlinelibrary.com/journal/cas | 1