



CPDM

Center for Photodynamic Medicine
Kochi Medical School, Kochi University

NEWS LETTER 光線医療センター

2021年 第11号

ライ ハンウェイの研究概要

ライ先生は、留学を機に、2016年からがんに対する5-アミノレブリン酸(ALA)を用いた光線力学療法(PDT)の研究に従事しています。PDTの概念は、1900年にドイツの医学生であるオスカーラーブが最初に確立したものであり、特定の染料と培養したゾウリムシが光にさらされた後に死滅したが、暗闇の中で生き残ったことを偶然発見しました。その後、この治療法は、がん研究、歯科や皮膚科などの他のいくつかの分野に適応されました。ここ数十年で、PDTは、新たながんの代替療法として日本および海外で様々な臨床試験に行われています。光線力学医療センター(CPDM)は、2019年から設立しており、近い未来、ALA-PDTを日本および世界のがん患者のため、一日でも早く新しい代替療法として確立することを目指しています。

ALA-PDTは、がん治療において、有効性が高い一方、副作用が少ないという性質のおかげで、従来の手術、化学療法や放射線治療よりも魅力的であると考えます。また、外因性ALAの投与後にがん細胞のみでミトコンドリアにプロトポルフィリンIX(PpIX)が異常蓄積し、光照射するとがん細胞では細胞死を引き起こすので、がん特異性が高いことも知られています。つまり、ALA-PDTはがん特異性の高い治療法として知られています。また、光照射によって、がん細胞に蓄積されたPpIXは赤色蛍光を発し、科学者や医師ががん組織を正常細胞から簡単に識別して区別できるようにします。この現象は、光線力学診断(PDD)として知られています。このような明らかな利点にもかかわらず、最近の研究ではPpIXが正常細胞に蓄積することがわかり、周囲の健康な細胞に対する望ましくない細胞毒性が起こす恐れがあることもわかってきました。これは、がんにおけるALA-PDTの安全性に対する懸念を引き起こしました。

ライ先生は、これらの課題を解決することを研究課題とし、いくつかの取り込みトランスポーターがALAの流入に関与していることを発見しました。そのあと、彼は、ALAの望ましくない取り込みを引き起こす正常細胞に見られる2つの主要なトランスポーター(PAT1, PEPT1)を同定しました。ライ先生は、ALAとALA取り込みトランスポーターの阻害剤の同時投与により、がん細胞に影響を与えることなく、正常細胞へのALAの取り込みを大幅に防ぐことができるという研究結果を示しました。選ばれた阻害剤はイブプロフェンとトリプトファンであり、どちらも人間への副作用が最小限にする一般的な薬であることも重要な発見でした。これらの発見は、正常組織にPpIXが蓄積するため、ALA-PDTで治療できないがんに大きな影響を与え、ALA-PDTをより高いレベルに引き上げる可能性があると考えています。

Fig 1. Concept of photodynamic medicine using ALA

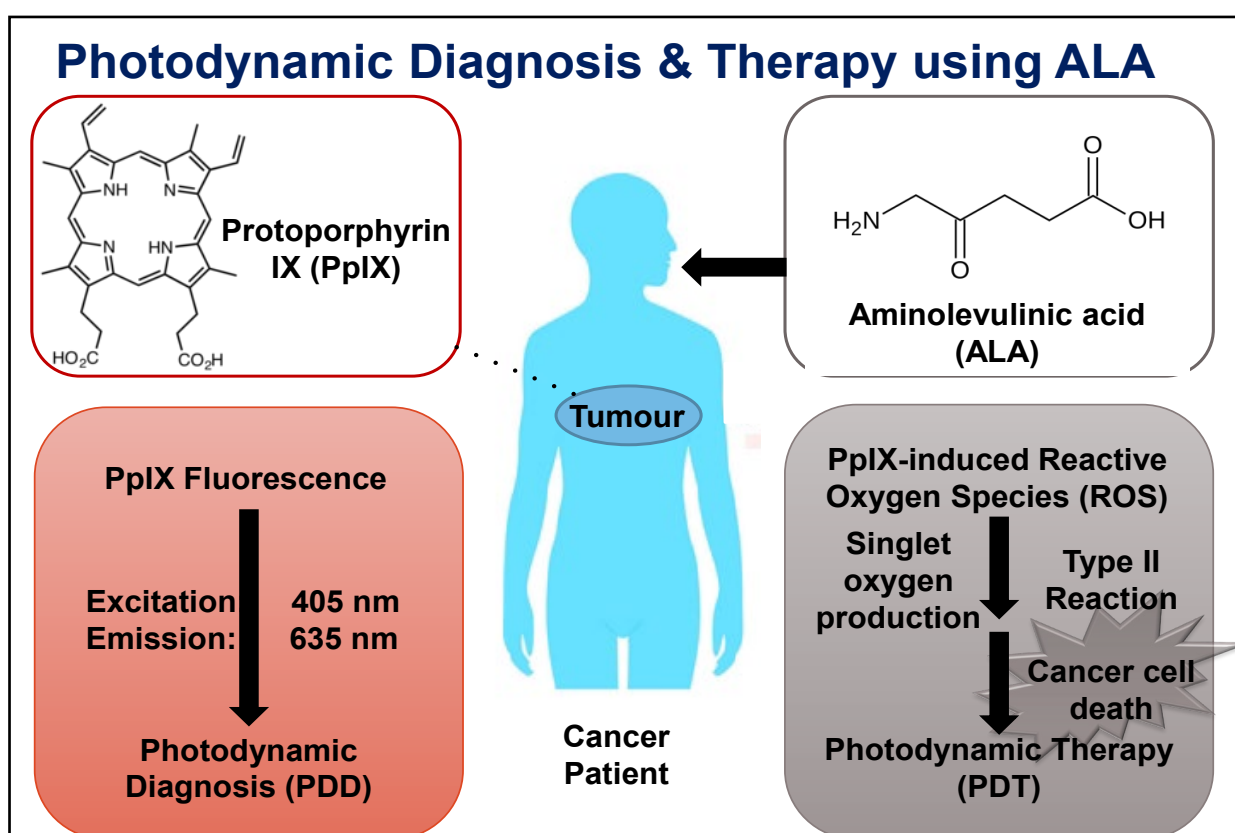
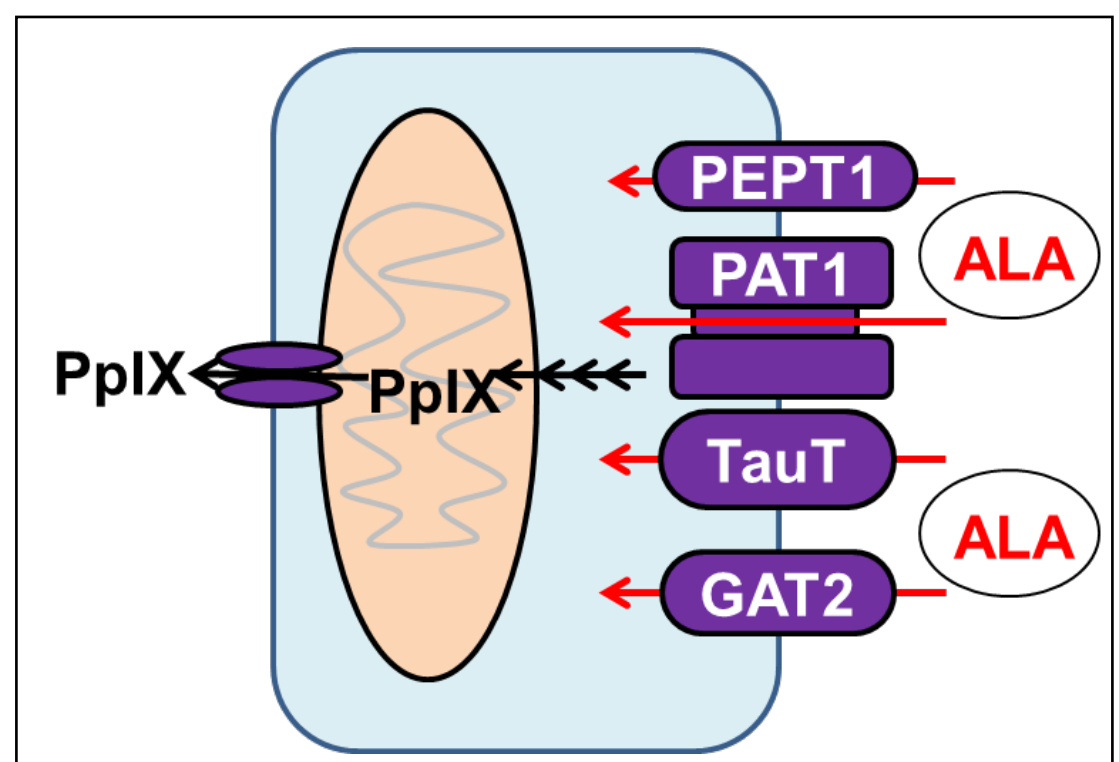


Fig 2. Uptake transporters involved in ALA uptake



Short Introduction to Dr Lai's Research

In accordance with his motivation to study abroad, Dr Lai has been passionately working on photodynamic therapy (PDT) using 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer since 2016. The concept of PDT was first established in year 1900, when Oscar Raab, a medical student in Germany, accidentally found that paramecia incubated with certain dye died following exposure to light but survived in the dark. This therapy was then quickly adapted in cancer research and several other fields, such as dentistry and dermatology. In recent decades, PDT has become an important alternative approach in various cancer clinical trials in Japan and the rest of the world. The Center for Photodynamic Medicine (CPDM) have been working round the clock since 2019, hoping to one day establish ALA-PDT as a new alternative cancer treatment for patients in Japan and the world.

Credits to its high efficiency and low side effects nature, ALA-PDT is attracting increasing attention as a new promising candidate in cancer treatment, particularly the conventional chemotherapy. It is also known to be highly cancer specific, with its accumulation of protoporphyrin IX (PpIX) in mitochondria following administration of exogenous ALA, which triggers phototoxicity in cancer cells but less in normal cells. This process is known as PDT. In response to light irradiation, PpIX accumulated in cancer cells would emit red fluorescence, allowing scientists and medical doctor to identify and differentiate cancerous tissue from normal cells with ease. This phenomenon is being known as photodynamic diagnosis (PDD). Despite the obvious benefits, recent studies have found that a significant level of PpIX accumulate a significant level in normal cells, suggesting possible undesirable cytotoxicity to surrounding healthy cells. This has raised concerns over the safety of ALA-PDT in cancer.

Dr Lai acknowledged the need to dissolve these concerns and found that several uptake transporters are responsible in the influx of ALA. He later identified two key transporters, namely PAT1 and PEPT1, that are found in normal cells which causes the undesirable uptake of ALA. Through the co-administration of ALA with transporters' inhibitors, Dr Lai manage to significantly prevent ALA uptake in normal cells without affecting those in cancer cells. It is important to note that the inhibitors chosen are ibuprofen and tryptophan, both which are common drugs with minimal side effects for humans. This finding hugely impacts cancers that cannot be treated with ALA-PDT due to accumulation of PpIX in normal tissues and can possibly bring ALA-PDT to greater heights.

Related publications (short titles):

1. Lai et al. (2020). Key transporters involved in ALA uptake in cancer cells.
2. Lai et al. (2019). Novel strategy to increase specificity of PpIX accumulation.



SCAN ME



SCAN ME

学会発表

11/05 (金)、第73回西日本泌尿器科学会 (宮崎) シンポジウム「尿路上皮癌におけるそもそもとまっとう」において、福原秀雄先生が「NMIBCに対する可視化技術 - ALA-PDDを全例に使用するのがまっとうである」を発表

11/13 (土)、第35回日本泌尿器内視鏡学会総会 (横浜) シンポジウム「上部尿路癌治療の今、そして未来」において、福原秀雄先生が「上部尿路上皮癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光力学診断の展開」を発表

光線医療センター ニュースレター

2021年 11月 29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>