

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：37116
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：18K07307
研究課題名（和文）悪性脳腫瘍における5-アミノレブリン酸の放射線治療増強効果のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation of mechanism of radiosensitizing effect of 5-aminolevulinic acid for malignant gliomas

研究代表者
山本 淳考（Junkoh, Yamamoto）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：80461565
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、術中蛍光診断薬としてすでに臨床応用されている5-アミノレブリン酸（ALA）の放射線増感効果のメカニズムについて悪性脳腫瘍細胞株（グリオーマ・悪性リンパ腫）を用いて検討を行った。グリオーマのみならず、ヒト悪性リンパ腫細胞株においても、5-ALAから誘導されるプロトポルフィリンIXを細胞質に蓄積し、放射線照射後、遅発性活性酸素種産生を増加させ、放射線増感作用を示すことが分かった。この現象は、低酸素培養下でも同様の傾向が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予後不良な中枢神経原発悪性リンパ腫は、近年高齢者に増加傾向にある。放射線感受性が高い脳腫瘍であるが、特に高齢者においては、放射線晩期合併症による認知機能低下が問題となる。本研究によりヒト悪性リンパ腫において5-ALAの放射線増感作用が証明された。すでに臨床応用されている5-ALAを放射線治療に併用することにより、治療効果を維持しながら照射線量を減量し放射線晩期合併症を回避できる可能性が示されたことは社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：We assessed mechanism of radiosensitizing effect of fluorescence live marker 5-aminolevulinic acid (ALA) in malignant brain tumor cell lines such as malignant gliomas and lymphomas. Lymphoma cells revealed high accumulation of 5-ALA induced protoporphyrin IX within the cytosol, and enhancement of delayed production of reactive oxygen species, and thus, 5-ALA lead to radiosensitizing effect in lymphoma cells. This phenomenon was also observed in lymphoma cells under the hypoxic condition.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：5-アミノレブリン酸 中枢神経原発悪性リンパ腫 放射線力学療法 活性酸素 ミトコンドリア グリオーマ 放射線治療 低酸素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫や中枢神経原発悪性リンパ腫に代表される悪性脳腫瘍の治療においては、手術・放射線治療および化学療法を含めた集学的治療が必要になることが多い。悪性神経膠腫では、可能な限り外科的切除を行い、速やかに放射線化学療法を導入することが必須である。しかしながら、このような集学的治療を行っても、悪性神経膠腫の最も予後不良の膠芽腫においては、平均余命は1~1.5年程度で、5年生存率は7%前後と極めて低く、治療成績は約30年間変わっていない (Stupp R: *N Engl J Med* 352; 987-996, 2005)。また、中枢神経原発悪性リンパ腫においては、メトトレキサートを中心とした多剤化学療法により導入療法がおこなわれるものの、治療効果を高めるため地固め療法として放射線治療が推奨される (脳腫瘍診療ガイドライン 2016)。放射線感受性の高い中枢神経原発悪性リンパ腫であるが、特に高齢者では、放射線の晩期合併症である認知機能低下が問題となる。近年、中枢神経原発悪性リンパ腫は高齢者に増加傾向にあるが、高齢者の身体機能 (骨髄・腎機能) に加えて晩期放射線障害を考慮し、その治療に難渋することが多い現状がある。

われわれが、10年以上にわたり継続して基礎研究で使用している 5-ALA とは、ヘムの前駆体である天然アミノ酸である。生体外から投与された 5-ALA は、ミトコンドリア内に取り込まれた後に、いくつかの代謝経路を経てプロトポルフィリン IX (PpIX) に変換される。この PpIX が光感受性物質の性質を有する。正常細胞とは異なり、悪性脳腫瘍では著明に腫瘍内部、特にミトコンドリアに蓄積することが報告されている (Stummer W: *J Neurosurg* 93:1003-13, 2000)。この高い腫瘍選択性を利用して、境界不明瞭な浸潤性の高い悪性脳腫瘍を発光させることが可能 (蛍光診断) となり、正常脳と腫瘍との区別が術中に容易となり、結果として脳腫瘍の摘出率が向上し、患者生命予後の改善に寄与している (Stummer W: *Lancet Oncol*, 7:392-401, 2006)。5-ALA は前駆体であり、5-ALA そのものが光感受性物質ではないため、他の光感受性物質とは異なり、光線過敏症を予防するための患者の暗室管理は不要である。そのような 5-ALA の高い腫瘍選択性と利便性から、悪性神経膠腫や中枢神経原発悪性リンパ腫といった悪性脳腫瘍の手術において、5-ALA を用いた蛍光ガイド手術は、すでに臨床応用されており、近年、欧州やアジアを中心として急速に普及している。

われわれは、今までの基礎研究において、悪性脳腫瘍 (悪性神経膠腫) において 5-ALA が弱いながらも放射線増感作用を有しているが、5-ALA を併用した放射線照射を複数回施行することで、その作用が著しく増強すること、さらに宿主抗腫瘍免疫を増強させることを見出した (Yamamoto J: *Oncol Rep* 27; 1748-52, 2012, Yamamoto J: *Mol Med Rep* 11; 1813-19, 2015)。しかし、より効果的な 5-ALA の投与タイミングや適切な放射線照射量決定など臨床応用を考えた場合に、詳細なメカニズムの解明が必要であった。過去の文献から、PpIX が放射線の水電離作用による活性酸素種産生を増加させること (Takahashi J: *Radiat Phys Chem* 78; 889-898, 2009) が報告されており、さらに、近年、がん細胞に対する放射線照射において、照射後遅発性にミトコンドリア内部に発生する活性酸素種 (ROS) が細胞死に重要な役割を果たしている報告がされている (Kam WW: *Free Radic Biol Med* 65; 607-619, 2013)。そこで、申請者は、「5-ALA により腫瘍細胞のミトコンドリア内部に蓄積した PpIX が、放射線照射中にミトコンドリアに局所的な ROS 産生を増加させ、ミトコンドリアに酸化ストレスを生じ、代謝変化や細胞死を誘導させるのではないか」という仮説を立て、悪性神経膠腫細胞株を使用し継続して検証し、以下の研究結果が得られた (Kitagawa T, Yamamoto J: *Oncol Rep* 33; 583-590, Ueta K, Yamamoto J: *Int J Mol Med* 39; 384-398, 2017)。

放射線照射は、腫瘍細胞のミトコンドリアにおける 5-ALA から PpIX へ変換 (腫瘍細胞における PpIX の蓄積) を障害しない。また、細胞株により PpIX の蓄積を増加させることがある。

放射線照射後の腫瘍細胞では、遅発性に細胞内 ROS 産生が増加するが (照射 12 時間後)、照射前に 5-ALA で処理をすることで、有意に遅発性 ROS 産生が増加する。

5-ALA 処理のタイミングは、放射線照射後よりも、放射線照射前が、より遅発性 ROS 産生を増加させる。

5-ALA 処理後に放射線照射で増加する遅発性 ROS 産生は、腫瘍細胞のミトコンドリア内で産生される。

低用量シプロフロキサシンは、5-ALA により誘導される PpIX 量を増加させる。

細胞内に蓄積する PpIX 量が増加することにより、照射後の遅発性 ROS 産生、ミトコンドリア量がさらに増加し、照射後のミトコンドリアにおける電子伝達系の活性化 (Complex) が誘導される。

このように、5-ALA は、放射線照射と併用することで、ミトコンドリアに特異的な酸化ストレスを介して、ミトコンドリア内部に変化をきたしていることが推測され、単なる蛍光物質というよりは、ミトコンドリア標的薬としての側面を有していることが示唆された。それでは、放射線照射下で 5-ALA は、ミトコンドリアに対して、どのような変化 (形態学的、代謝) を誘導しているのか、どのような条件 (照射量、5-ALA 投与量、時間) で強く変化が生じ、また、細胞死が誘導されているのか、解明すべき問題点が多く、有効的な治療条件の探索には非常に時間を要

すると思われる。理論的には、5-ALA から誘導される PpIX をミトコンドリアに蓄積する性質を有する腫瘍細胞であれば、どのような悪性脳腫瘍であれ、放射線増感作用が期待できると推測される。実際に、悪性脳腫瘍以外にも悪性黒色腫・大腸がん・乳がん・肺がんといった腫瘍細胞において、複数の研究で 5-ALA の放射線増感作用が証明されており、近年では、放射線力学療法 (Radiodynamic Therapy: RDT) として認識されつつある。5-ALA も放射線治療もすでにさまざまな悪性脳腫瘍において臨床応用されており、これらのメカニズムの解明をすることで、比較的早期に臨床応用が可能となり、その重要性から 5-ALA を用いた RDT の臨床応用が検討されている。

従来の放射線増感の研究においては、放射線抵抗性の腫瘍に着目されてきた経緯がある。われわれは研究を進めていくなかで、5-ALA が悪性神経膠腫や中枢神経原発悪性リンパ腫といった細胞の種類に関係なく悪性腫瘍細胞であれば PpIX を誘導する性質に着目し、5-ALA を併用した放射線治療が、放射線感受性が高い腫瘍へ応用できるのではないかと気づいた。5-ALA の放射線増感作用が中枢神経原発悪性リンパ腫で証明されれば、従来の放射線治療の効果を維持しながら、照射線量を減量させ晩期放射線合併症を回避することが期待される。5-ALA は、化学療法とは異なり天然のアミノ酸であり、身体機能が低下する高齢者に対する安全性は高く、すでに臨床応用されていることから比較的早期に臨床応用が可能である。

2. 研究の目的

悪性脳腫瘍、特に中枢神経原発悪性リンパ腫への 5-ALA を用いた放射線治療への臨床応用へと展開するための基礎研究として、悪性リンパ腫細胞株を中心に、5-ALA の放射線増感作用のメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

(1) 悪性脳腫瘍細胞 (悪性神経膠腫細胞株・ヒト悪性リンパ腫細胞株) における 5-ALA から誘導される PpIX の蓄積

(使用細胞株)

悪性神経膠腫細胞株: 9L (ラット由来), U251 (ヒト由来)

ヒト悪性リンパ腫細胞株: HKBML (脳由来), TK (脳由来), Raji, CTB1, MC116

上記細胞株を通常酸素条件下にて、5-ALA 含有細胞培養液 (0.3 mM) で 4 時間培養を行い、フローサイトメーター (EC800: Sony Biotec) にて PpIX の蛍光強度を測定した。また、低酸素条件下では、酸素濃度を 1% および 5% 濃度で設定し、専用インキュベータ内で 24 時間培養後に、5-ALA を用いて同様に低酸素条件下で 4 時間培養を行った後に PpIX の蛍光強度を測定した。データ処理は、解析ソフト (FlowJo: Tree Star Inc.) を使用して行った。サンプルの蛍光強度は、サンプル蛍光強度 (MFI: median fluorescence intensity) を 5-ALA 未処理の蛍光強度 (MFI) で除して、相対的 MFI を算出し、比較検討した。また、PpIX の細胞内局在の評価では、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM880, Carl Zeiss) を用いて評価を行った。

(2) 悪性脳腫瘍細胞における低酸素培養下での HIF-1 α 発現の評価

前述の実験で、5-ALA から誘導される PpIX の産生量が多いヒト悪性リンパ腫細胞株 (Raji, HKBML, TK) を用いて検証した。低酸素培養で処理した細胞における HIF-1 α の発現を、シンプルウエスタン法 (Simple Western system: ProteinSimple, Inc.) により評価した。

(3) 悪性脳腫瘍細胞における 5-ALA 放射線増感効果の検証

通常酸素条件培養下に 5-ALA で処理を行ったヒト悪性リンパ腫細胞株に対して、放射線照射 (2 Gy) を行い、コロニー生成法にて治療効果を評価した。低酸素培養の場合は、前述のごとく治療前 24 時間を低酸素環境下で処理を行い、同様に治療効果を評価した。

(4) 悪性脳腫瘍細胞における放射線治療後の活性酸素種産生パターンの評価

通常酸素条件培養下にヒト悪性リンパ腫細胞株に対して放射線照射 (2 Gy) 施行。放射線直後および照射 12 時間後の活性酸素種 (ROS) 産生量を、蛍光プローブ (DCFDA) を用いてフローサイトメーターで測定した。前述のごとく ROS 蛍光強度を相対的 MFI で比較検討した。低酸素条件条件下においても同様に検証した。

(5) 悪性腫瘍細胞におけるミトコンドリア密度の比較

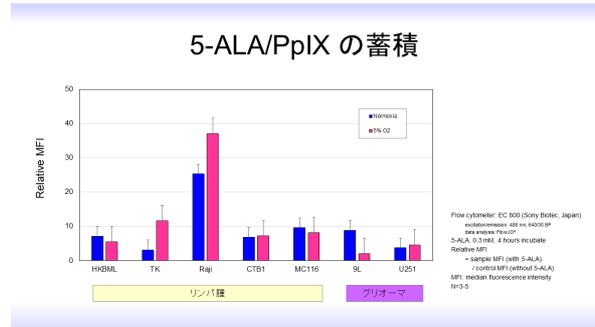
ヒト悪性リンパ腫細胞株のミトコンドリア密度を共焦点レーザー顕微鏡 (LSM880, Carl Zeiss)

から得られた画像（明視野・NucBlue：核染色、MitoTracker：ミトコンドリア）から、画像解析ソフト（ImageJ）を使用したマイクロシットメトリー法で算出した。すなわち明視野からえられた細胞全体の面積から核の面積を除いた面積を細胞質面積とし、細胞全体のミトコンドリア蛍光強度を細胞質面積で除し、単位面積当たりのミトコンドリア蛍光強度をミトコンドリア密度と定義し比較検討した。

4. 研究成果

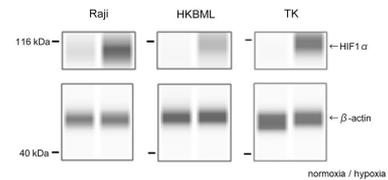
（1）悪性脳腫瘍細胞（悪性神経膠腫細胞株・ヒト悪性リンパ腫細胞株）における 5-ALA から誘導される PpIX の蓄積

悪性神経膠腫細胞株およびヒト悪性リンパ腫細胞株においては、いずれの腫瘍においても 5-ALA から誘導される PpIX は、細胞質を中心に蓄積することが分かった。その蓄積の程度については、腫瘍細胞の種類によって異なることも明らかとなった。また、特に低酸素培養下においては、腫瘍細胞の種類によって、若干低下するものもあれば、著明に増加するものがあることが分かった。以後の研究においては、最も多く PpIX を蓄積する性質を有する Raji とヒト脳由来である HKBML および TK の 3 種類のヒト悪性リンパ腫細胞株を用いて検証を行った。



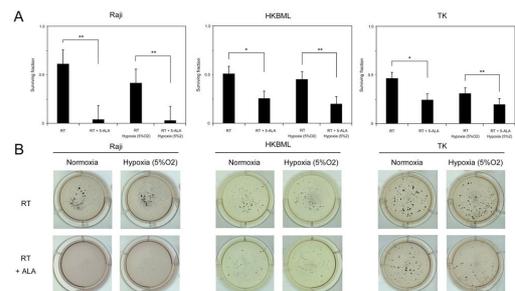
（2）悪性脳腫瘍細胞における低酸素培養下での HIF-1a 発現の評価

ヒト悪性リンパ腫細胞株（Raji, HKBML, TK）を用いて、低酸素培養条件を 1% 及び 5% と設定し、培養を行った。1% の低酸素培養条件においては、細胞の発育状態にばらつきがあることが判明したため、本研究における低酸素培養条件を 5% と設定した。シンプルウエスタン法を用いて評価を行い、5% 酸素培養条件で、ヒト悪性リンパ腫細胞株において HIF-1a が発現していることが確認された。



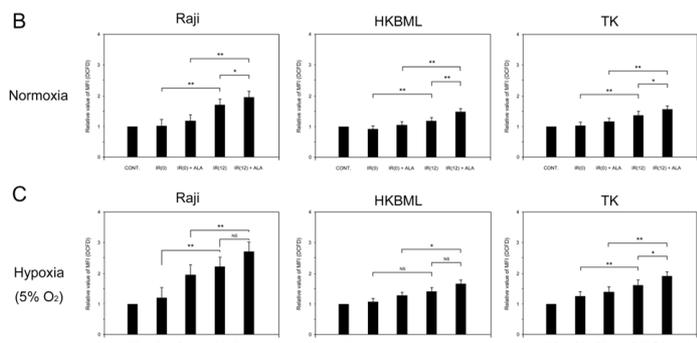
（3）悪性脳腫瘍細胞における 5-ALA 放射線増感効果の検証

放射線治療後のコロニー生成法では、通常酸素培養下にて 5-ALA を放射線照射前に処理を行うことで、5-ALA 未処理群と比較して、いずれの細胞においても有意にコロニー生成能力が抑制されることが判明した。これは、低酸素培養下においても同様の結果が得られた。5-ALA 処置から得られる放射線増感効果は、細胞株間で若干ことなり、特に Raji はほかの細胞株（HKBML および TK）と比較し、増強効果が高いことが確認された。



（4）悪性脳腫瘍細胞における放射線治療後の活性酸素種産生パターンの評価

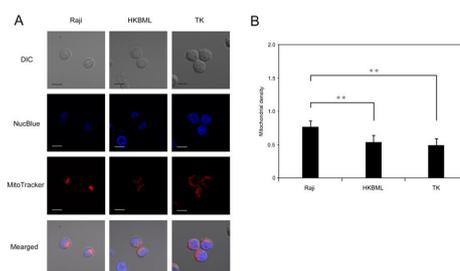
ヒト悪性リンパ腫細胞株において、放射線治療後の活性酸素種産生パターンは、直後よりも 12 時間後は明らかに増加しており、従来報告と一致していた。一方、5-ALA で前処置することにより、放射線照射 12 時間後の活性酸素種産生量は、5-ALA 未処理群と比較して有意に増加していることが判明した。これは、われわれが従来、グリオーマ細胞株で検証してきた結果と同様の傾向であることが確認された。さらに、低酸素培養条件下においても TK に



いて、同様に 5-ALA 前処置による放射線照射は、放射線単独比べて、照射 12 時間後の活性酸素種産生を明らかに増加していることが確認された。Raji および HKBML においては、統計学的有意差は得られなかったものの、同様の傾向が得られた。

(5) 悪性腫瘍細胞におけるミトコンドリア密度の比較

ヒト悪性リンパ腫細胞株のミトコンドリア密度の比較を行ったが、Raji は HKBML および TK と比較して有意にミトコンドリアの密度が高いことが判明した。



本研究では、5-ALA の放射線増感作用に関して、従来われわれが行ってきたグリオーマ細胞株に加えて、ヒト悪性リンパ腫細胞株を用いて研究を行った。5-ALA から誘導される PpIX であるが、グリオーマ細胞株においてもヒト悪性リンパ腫細胞株においても明らかに細胞質(ミトコンドリアと推測される)に蓄積することがわかった。低酸素細胞培養下では、PpIX の蓄積は認めるものの、その蓄積の程度は細胞株間で若干異なり、これは細胞株間の代謝の違いが影響している可能性が推測される。一方、腫瘍細胞における放射線照射による生物学的反応では、放射線照射による水電離作用により生じた活性酸素種により腫瘍細胞の核 DNA が障害を受け、染色体異常をきたし細胞死(増殖死)に至ると考えられている。しかしながら、近年の研究においては、障害されたミトコンドリアから漏出した活性酸素種が周囲ミトコンドリアを障害し、酸化ストレスが細胞内に波及することで、遅発性に活性酸素種産生が増加することが細胞死の一因といわれている。本研究においても、照射直後よりも遅発性に生じる照射 12 時間後の活性酸素種産生は、明らかに増加しており、5-ALA で前処置をすることでさらに遅発性の活性酸素種産生は増加していることが判明し、グリオーマ細胞株のみならずヒト悪性リンパ腫細胞株でもその傾向が確認された。さらに、低酸素培養下においても同様の傾向が得られた。このように、5-ALA により PpIX が蓄積する腫瘍細胞であれば、5-ALA による放射線増感効果が期待できると推測されている。酸化ストレスについて着目した場合に、遅発性活性酸素種産生においては、障害されたミトコンドリアが周囲のミトコンドリアに影響を及ぼし、酸化ストレスが波及することが推測されているが、活性酸素の寿命を考慮すれば、ミトコンドリアの距離(密度)が、酸化ストレスの波及に関与するのではないかと仮説をした。本研究においては、5-ALA による放射線増感効果が最も強い Raji においては、他の細胞株(HKBML および TK)と比較し、ミトコンドリアの密度が明らかに高いことが判明した。Raji においては、酸化ストレスが波及しやすい状態が、5-ALA の放射線増感効果が得られやすい原因の一つの可能性もある。また、放射線増感作用を示す 5-ALA のメカニズムは複雑であり、腫瘍モデルを用いた動物実験の検証も必要である。一方で、5-ALA も放射線照射もすでに臨床現場で広く使用されていることから、この二つを組み合わせた 5-ALA 放射線力学療法は、比較的早い段階で臨床応用されることが期待される。さらに、本研究は、放射線感受性の高い血液腫瘍、特に悪性リンパ腫を用いた研究であり、われわれは、5-ALA 放射線力学療法は、放射線感受性腫瘍にも応用できると考えている。今後も継続して、研究をすすめていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 山本淳考 北川雄大 宮岡亮 鈴木恒平 高松聖史郎 齋藤 健 中野良昭	4. 巻 41
2. 論文標題 光感受性物質とRadio-dynamic Therapy (RDT)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本レーザー医学会誌	6. 最初と最後の頁 343-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jslsm.jslsm-40_0056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi J, Nagasawa S, Doi M, Takahashi M, Narita Y, Yamamoto J, Ikemoto M, Iwahashi H	4. 巻 22
2. 論文標題 In Vivo Study of the Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Radiodynamic Therapy for Glioblastoma Fractionated Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int j Mol Sci	6. 最初と最後の頁 9762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189762.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本淳考	4. 巻 46
2. 論文標題 悪性脳腫瘍の5-アミノレブリン酸の放射線増感作用のメカニズム：酸化ストレスとミトコンドリア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 917-920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本淳考	4. 巻 10
2. 論文標題 蛍光診断薬5-アミノレブリン酸の多機能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 光アライアンス	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本 淳考, 北川 雄大, 宮岡 亮, 鈴木 恒平, 高松 聖史郎, 齋藤 健, 中野 良昭	4. 巻 41
2. 論文標題 光感受性物質とRadio-dynamic Therapy (RDT)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本レーザー医学会誌	6. 最初と最後の頁 343-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jslsm.jslsm-40_0056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Y, Kitagawa T, Osada Y, Tanaka T, Nishizawa S, Yamamoto J	4. 巻 127
2. 論文標題 5-Aminolevulinic acid suppresses prostaglandin E2 production by murine macrophages and enhances macrophage cytotoxicity against glioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e669-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.03.240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto J, Kitagawa T, Miyaoka R, Suzuki K, Takamatsu S, Saito T, Nakano Y	4. 巻 42
2. 論文標題 5-Aminolevulinic Acid: Pitfalls of Fluorescence-guided Resection for Malignant Gliomas and Application for Malignant Glioma Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J UOEH	6. 最初と最後の頁 27-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7888/juoeh.42.27.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 1.山本淳考, 中野良昭, 北川雄大, 植田邦裕, 宮岡 亮, 齋藤 健, 西澤 茂	4. 巻 53
2. 論文標題 がん治療における5-アミノレブリン酸と放射線増感 ~現状と展望~	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 141-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. 山本 淳考, 北川 雄大, 宮岡 亮, 鈴木 恒平, 齋藤 健, 中野 良昭 .	4. 巻 25
2. 論文標題 グリオーマ治療と光感受性物質 5-アミノレブリン酸を中心に	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuro-Oncologyの進歩	6. 最初と最後の頁 8-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11452/neurooncology.25.3_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山本淳考 野口祥平 藤 圭太 宮地裕士 鈴木恒平 宮岡 亮 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 悪性神経膠腫における5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断：外部光源の使用経験
3. 学会等名 Laser Week in Tokyo II
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本淳考 野口祥平 藤 圭太 宮地裕士 鈴木恒平 宮岡 亮 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断における外部光源の利点
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本淳考 藤 圭太 酒井恭平 宮地裕士 鈴木恒平 宮岡 亮 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断：問題点と診断率向上にむけての試み
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本淳考 藤 圭太 酒井恭平 宮地裕士 鈴木恒平 宮岡 亮 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断：非腫瘍性病変の検討
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本淳考 鈴木恒平 田中 徹* 宮岡 亮 北川雄大 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 グリオーマ細胞株における 5-ALA併用放射線照射：ミトコンドリアにおけるPpIX産生量と遅発性活性酸素種産生との関連
3. 学会等名 第 41 回 日本レーザー医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本淳考
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸の多様性 ～術中蛍光診断・硬膜閉鎖からRDTまで～
3. 学会等名 第15回 日本脳神経外科光線力学学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本淳考 鈴木恒平 宮岡亮 北川雄大 田中徹 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 悪性グリオーマ治療における光感受性物質と放射線増感
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本淳考 鈴木恒平 高松聖史郎 宮岡 亮 北川雄大 齋藤 健 中野良昭
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断：当院における現状と問題点
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto J
2. 発表標題 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in the treatment for malignant gliomas: photosensitizer or radiosensitizer?
3. 学会等名 2020 Hwasun CNS Tumor Surgery Symposium: For Next step in glioma treatment（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本淳考, 米田哲也, 北川雄大, 鈴木恒平, 田中 徹, 齋藤 健, 中野良昭
2. 発表標題 悪性グリオーマにおける5-アミノレブリン酸のMR画像化
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本淳考
2. 発表標題 悪性脳腫瘍手術における手術支援システム
3. 学会等名 福岡新水巻病院 第27回 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本淳考
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸と術中蛍光診断
3. 学会等名 第36回 日本脳腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------