

# フォトバイオモジュレーションと脳外傷性脳損傷とその先

バーバラ・ジェフォート

レーザーは脳が自らを修復するのを補助できるのか。多くの生体医学的な疾患に対する研究とアプリケーション開発が数年間続いた後、外傷性脳損傷(TBI)、あるいはその他の神経疾患、精神疾患の治療におけるフォトバイオモジュレーション(低出力光療法)の効果を評価する臨床試験が実施されている。

かつて低出力光療法(LLLT)や他のさまざまな名称(「フォトバイオモジュレーションという名称について」を参照)で呼ばれていたフォトバイオモジュレーション(PBM)療法では、細胞プロセスを刺激または抑制するために、一般に可視光の青から遠赤外(NIR、およそ400~1500nm)にわたる低出力の単色光(または準単色光)が用いられる<sup>(1)</sup>。最新の論文「ミニレビュー」では、生理作用を修復するための光を理解して利用する際に「量子飛躍」を成し遂げたことが報告され、PBM療法が複雑な疾患を治療するための「新たな希望

を意味する」と議論されている<sup>(2)</sup>。費用対効果と、多くの弱者の生活を支える可能性を考慮すると、PBMが主流になると研究者は予見している。

PBMのアプリケーションのリストでは、鎮痛、創傷治療から心臓発作の減少まで及んでおり、驚くべきことである。アプリケーションの一つである脳疾患の治療については、神経疾患や精神疾患への薬物治療の効果があまり見られていないことから、特に注目されている。

SPIE フォトニクスウェスト2016の生体医学光学シンポジウム(BiOS)で行われた基調講演「外傷性脳損傷

(TBI)におけるフォトバイオモジュレーション:PBMは脳が自らを修復するのを補助できるのか」では、PBMの進展、その機能、外傷性脳損傷や精神疾患の治療と認知促進(その他を含む)のアプリケーションについて、マイケル・R・ハンブリン博士(Michael R. Hamblin)が講演した。PBMを学ぶ者は、ハンブリン氏のもとに入門する必要はない。ハンブリン氏は、米マサチューセッツ総合病院(Massachusetts General Hospital)のウェルマンセンター光医学の研究責任者、米ハーバード大医学大学院(Harvard Medical School)の皮

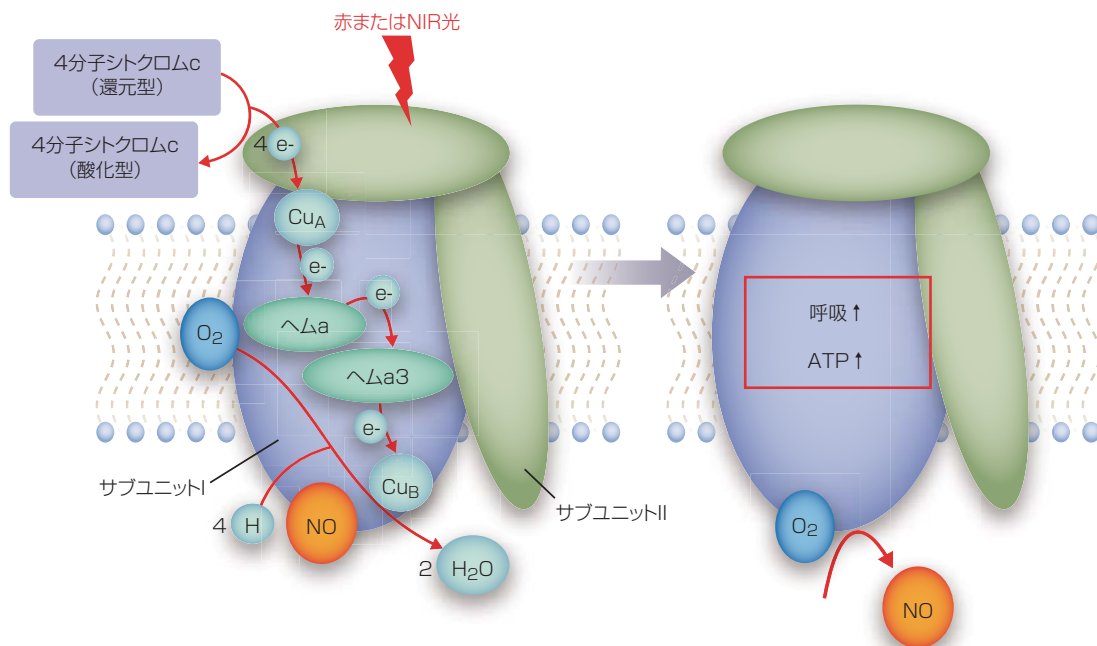


図1 ミトコンドリアの構造物であるシトクロムcオキシダーゼ(CCO)において、銅(またはヘム)の中心に一酸化窒素(NO)が結合すると、細胞呼吸が抑制される。しかしCCOが赤色光または遠赤外線(NIR)光を吸収するとNOが解離し、酸素がやってきて細胞呼吸が増加し、アデノシン三リン酸(ATP)が合成される。これにより、NO、活性酸素種(ROS)、環状アデノシン三リン酸(cAMP)が関係する細胞内反応の連鎖が引き起こされる。以上が、PBMが有益な効果をもたらす機構である。

## フォトバイオモジュレーションという名称について

2016年、米国国立医学図書館のウェブサイト上で、世界中の生物医学ジャーナルの記事のインデックス作成に使われる医学ライブラリの用語リストである医学主題標目表 (MeSH) ブラウザは、フォトバイオモジュレーション (PBM) 療法をインデックス用語として記載を始めた。この進展は重要である。なぜなら、熱的効果をもたらす光ベースのデバイスと、非熱的かつ無害で有益な治療効果のある生体反応を引き起こす光の利用法を明確に区別できるためだ<sup>(1)</sup>。ハン布林氏によると、これ

らの反応は細胞プロセスにおいて刺激 (神経新生) にも抑制 (神経線維に沿った痛み信号の伝達など) にもなりうる。

低出力光療法 (LLLT) という言葉はなぜ不適切なのか。ひとつは、LLLT という頭字語が低出力レーザー療法を意味すると捉えられるためだ。この技術は 1960 年代に開発されたが、今日では代わりに LED がよく用いられているため、レーザーという言葉はふさわしくない。さらにハン布林氏は、何をもって「低い」とするのか明確でない」と指摘する。

膚科学の准教授、ハーバード・MIT 健康科学技術部門の関連部門のメンバーである。

### PBMの機構と機能

ハン布林氏と共同研究者は PBM の機構解明、すなわち分子、細胞、組織レベルにおける光の影響を理解しようとしている。彼のチームは、医療コミュニティだけでなく一般からも賛同を得られる技術として、この研究を優先している。波長、流束量 (標的表面上で単位面積あたりに受けるエネルギー)、吸収量、治療タイミング、頻度など、PBM に関するパラメータのほとんどは、実験デザインの不備によりネガティブな結果に終わった PBM スタディを、彼らは報告する<sup>(3)</sup>。

これを確かめるため、ハン布林氏の研究室は多くの *in vitro* 実験を続けた。そして、光への応答は細胞内のミトコンドリアで起きることを示した<sup>(3)</sup>。また、ミトコンドリア内にあるシトクロム c オキシダーゼ (CCO、複合体 IV) として知られているが光受容体として機能する特異的構造をしていること、それにより PBM 効果において重要であることも確かめられた (図 1)<sup>(3), (4)</sup>。さらに、CCO が光エネルギーを吸収したときの反応も解明できた。PBM は、

ストレス下の細胞内で、CCO から一酸化窒素 (NO) を解離させて酸素に置き換えることにより、細胞呼吸の抑制 (やがて貯蔵エネルギーの減少につながる) を防ぐ。こうして、遺伝子の発現レベルを変えられる転写因子を作動させる。

マウスの一次皮質ニューロンに 810nm の光を照射すると、独立した 5 つの基本的応答が起きることを一つの *in vitro* 研究が明らかにした<sup>(8)</sup>。この研究はまた、光の二相的な容量応答があることを明らかにした。すなわち、少量の光は細胞を刺激し、中等量なら細胞を抑制し、大量なら細胞を殺せるということである。生きたマウスを用いた研究では、665nm と 810nm のレーザー光は重篤な TBI (Traumatic Brain Injury) 後の神経行動学的パフォーマンスを有意に向上させるが、980nm の光では向上できなかったことが判明した<sup>(5)</sup>。さらに、810nm レーザ光において連続波 (CW) とパルスモードを比較し、CW や 100Hz のパルスよりも 10Hz のパルスのほうが TBI の治療効果は高いことを発見した<sup>(6)</sup>。

### TBIと経頭蓋PBM

TBI は、軍人も民間人も同様に影響を受ける問題だ。アメリカ軍内では、2003 年から 2007 年にかけて新しい発

症数は 4 万 3799 例となり、米ウォルター・リード陸軍病院 (Walter Reed Army Hospital) の患者の約 28% が TBI である。米疾病管理センター (Centers for Disease Control) によると、2001 年から 2010 年にかけて、TBI に関連する救急来院、入院、死亡の合計割合は一人あたり 58% に上った。これらの内かなりの割合が死亡しており、それ以上の割合で回復不能の障害を残している。

しかし、ハン布林氏と、共同研究者である米ボストン VA 病院 (Boston VA Hospital) のマーガレット・ネーザー氏 (Margaret Naeser) がレビュー記事で報告するように、軽度の TBI (mTBI) の患者でも、度重なる負傷につながる長期的影響のリスクがある<sup>(7)</sup>。そして、兵役で mTBI を負う患者は一般的に、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) にも苦しめられる。TBI はまた、睡眠障害のリスクを高め、アルツハイマー病のような神経変性疾患につながると考えられている脳炎症を増加させる。さらに、脳震とうを繰り返し受けるスポーツ選手に影響を与える慢性外傷性脳症は最近、進行性変性疾患として認定された。mTBI に続く二次的損傷や、関連する認知問題や行動問題を予防する薬物療法は存在せず、心理療法も脳損

傷によって妨げられてしまう。

800～900nmのNIR光は頭皮と頭蓋骨を約1cm透過できる<sup>(7)</sup>。NIRの経頭蓋LED (tLED)は抗炎症作用、酸化作用をもたらすことが示されている。またtLEDは、タンパク質の誤った折りたたみや不要な凝集を防ぐ熱ショックタンパク質を増加させる。そして興味深いことに、神経新生とシナプス形成を増加させる可能性も、ハンブリン氏の研究室は動物実験で示した。

共同研究者は、tLED療法を続けることで、慢性TBIで苦しむ患者において認知、PTSD症状、睡眠が改善することを示す臨床試験について言及する。例えば、ある試験では、脳損傷を受けた後の10カ月後から8年後にかけてPBM療法(500mWで22.2mW/cm<sup>2</sup>、治療部位ごとに22.48cm<sup>2</sup>で18回の赤色光またはNIRのtLED療法)を受けた慢性TBI患者は、治療後に大きく改善したと報告された。実行機能と言語記憶の両方で改善したと報告され、睡眠も改善した。PTSDがある患者では、PTSD症状の出現が減少した。

患者の生活への影響は飛躍的なものになりうるだろう。2つの症例報告では、50代女性の結果が紹介されている<sup>(9)</sup>。ひとつは、交通事故で負傷して7年後に、8週間の治療を受けてコンピュータ作業能力が10倍になったとするものである。彼女はその後、その効果を維持するために毎日自宅で使用することを始めた。もうひとつは、脳震とうとPTSDを何度も経験した患者である。自宅で毎日治療を受け、4カ月後には医学的障害状態を離脱できた。その後、彼女はフルタイムの仕事に復帰した。

## 新しい研究、

### さらなるアプリケーション

ボストンVA病院チームは、経頭蓋PBM



図2 湾岸戦争の退役軍人の疾患における認知改善を目的とする、ボストンVA病院の二重盲検試験で使用するために開発された装置。フォトメデックス社のLEDヘルメット、ヴィーライト社の鼻孔内ダイオード、メドエックスヘルス社のLEDクラスタの耳ヘッドが含まれる。

に関する新たな研究を3つ実施している。退役軍人におけるTBIへの効果である。

- ・爆風によるTBIで、認知改善と回復促進のための非侵襲的LED療法(研究責任者(PI)はボグダーノヴァ氏(Bogdanova))
- ・TBI-PTSDを有する退役軍人における認知機能と心理社会的機能を改善するためのLED光療法(PIはジェフリー・ナイト氏(Jeffrey Knight))
- ・湾岸戦争の退役軍人の疾患における認知を改善するための経頭蓋的発光ダイオード(LED)療法(PIはマーガレット・ネーザー氏)

後者の研究には米フォトメデックス社(Photomedex)のLEDヘルメットだけでなく、鼻孔と耳に照射する光も含まれていると、ネーザー氏は述べる。カナダのヴィーライト社(VieLight Inc)が鼻孔内ダイオードを開発し、カナダのメドエックスヘルス社(MedX Health)が耳に当てるLEDクラスタのヘッドを提供

した(図2)。この研究では、見た目が同じの本物と偽物のデバイスで結果を比較する。研究者も被験者も装着するゴーグルは、鼻孔内ダイオードの一つで用いられる赤色光を遮断する(他の全てのデバイスではNIR光が用いられる)。ハンブリン氏は、同様の改善は脳卒中の患者でも見られたと指摘し、大うつ病性障害、不安障害、原発性進行性失語症、パーキンソン病、アルツハイマー病を治療する光の利用法を調べる他の研究を描いた。事実、ヴィーライト社の創業者でもあるCEOのリュー・リム氏は、アルツハイマー病を被験者とする新たな臨床試験は「期待できる結果だった」と報告する。更なる報告に期待したい。

ロシアのPBM専門家ティーナ・カル博士は、PBM療法が薬物療法と同等の可能性を秘めていると考える段階になったかどうか問いかけている。よい疑問だ。

## 参考文献

- (1) J. J. Anders, R. J. Lanzafame, and P. R. Arany, *Photomed. Laser Surg.*, 33, 4, 183-184 (Apr.2015).
- (2) L. Santana-Blank, E. Rodríguez-Santana, K. E. Santana-Rodríguez, and H. Reyes, *Photomed. Laser Surg.*, 34, 3, 93-101 (Mar. 1, 2016); doi:10.1089/pho.2015.4015.
- (3) J. T. Hashmi et al., *PM & R*, 2 (12 Suppl. 2), S292-S305 (Dec. 2010); doi:10.1016/j.pmrj.2010.10.013.
- (4) T. Karu, *Photomed. Laser Surg.*, 31, 5, 189-191 (2013); doi:10.1089/pho.2013.3510.
- (5) T. Ando et al., *PLoS ONE*, 6, 10, e26212 (2011); doi:10.1371/journal.pone.0026212.
- (6) Q. Wu et al., "Low level laser therapy for traumatic brain injury," *Proc. SPIE*, 7552, 755206-1 (2010); doi:10.1117/2.1200906.1669.
- (7) M. A. Naeser and M. R. Hamblin, *Photomed. Laser Surg.*, 33, 9, 1-4 (2015); doi:10.1089/pho.2015.3986.
- (8) S. Sharma et al., *Lasers Surg. Med.*, 43, 8, 851-859 (2011); doi:10.1002/lsm.21100.
- (9) M. A. Naeser, A. Saltmarche, M. H. Krengela, M. R. Hamblin, and J. A. Knight, *Proc. SPIE*, 7552, 75520L-12 (2010); doi:10.1117/12.842510.