光生物調節療法―行うは易く知るは難し

プラヴィーン・アラニィ

光生物調節（PBM）療法とよばれる非電離・非熱の光治療が適切な量と臨床状況の下で用いられるならば、治癒・再生中の組織を刺激することで痛みを軽減したり炎症を緩和したりできる。

現在我々が理解しているように、光は生命のあらゆる側面に広がっている。光は、宇宙の究極的な基準から物質の基本的性質にまで関わる。物理学から離れて、人間の健康を向上するために光を用いてきたことの証拠は、エジプトの治癒行為における時間療法のように、さまざまな古代文明にまでさかのぼることができる。

光と生物学的相互作用をより理解することで、さまざまな健康メリットを正確に解明できる。例えば、皮膚や骨における適切な日光とビタミンDの代謝、脳による視覚や知覚、概日リズム、精神状態などがある。医学では、種々の光ベース治療法の使用は一般的であり、新生児黄疸に対する青色光線療法、乾癬に対するソラレン長波長紫外線（PUVA）などがある。

もう1つの治療では、光と光感受性の薬剤を組み合わせ、腫瘍細胞や細菌叢を殺す。これは光線力学的治療法とよばれる。これらの治療法は、標的となる発色団による選択的な吸光、またはがんの場合がんに接着したナノ粒子や化合物が吸光してがん細胞を破壊する能力に基づいている。

これらの破壊的プロセスとは異なり、痛みや炎症を緩和したり組織の治癒や再生を促したりするために低量のバイオフォトニクスの光を治療に用いることは、光生物調節（PBM）療法とよばれる。2015年においてPBMという用語が一般的に受け入れられており、広く認知されている大きな要因とされている。以前は70以上の異なる専門用語があり、低レベル光療法、低レベルレーザ療法、コールドレーザ、光刺激などがこの治療法を表現するのによく使われていた[1]。

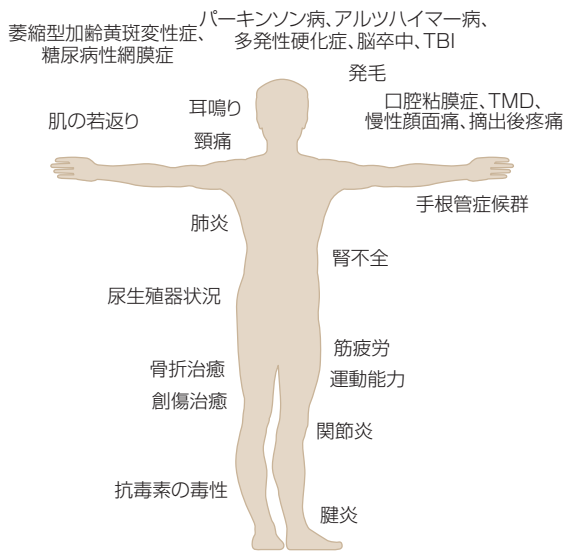

図1　光生物調節療法の幅広い臨床アプローチでは、治癒や再生を促す際の痛みや炎症の軽減を目指す。

光生物調節の利点

PBM療法による利点がある臨床状況のリストは驚くべきもので、脳に影響を与えるものから脚の腱障害、急性疼痛、慢性疲労にまで至る（**図1**）。確かに一見したところ、PBM療法の万能的なアプローチは、取るに足らない代替療法としてかなり不評を招く分野である。

しかし、正確な分子メカニズムの理解による近年の進展が、特定の臨床的利点にアプローチすることへの後押しがより必要であると示している[2]。これら近年の進展の中で、3つの個別のPBMのメカニズムが説明されている。すなわち、細胞内（ミトコンドリア内のシトクロムCオキシダーゼ）、細胞膜（オプシンやTRPV1のような光感受性受容体やイオン輸送体）、細胞外（潜在的なTGF-β1）だ[3～7]。ある特定のPBM応用では有効な重要なメカニズムがあるかもしれない一方で、臨床治療の間では顕著な特定の生物的反応を起こす一般的ないくつかのメカニズムがあることが研究によって示されている（**図2**）。

この分野における大きな課題は、再現性に欠けることと臨床的有効性の厳しさだ。近年の大きな取り組みにより、このイノベーティブな治療法の臨床上の安全性と有効性をさらに向上できるPBMは、2つの大きな範囲に絞り込まれている。第一は、解剖学的に個別かつ疾患の病理生態学がベースのPBMメカニズムで、十分に研究されるべきであろう。例えば、膝関節の痛みには、腸や肩の痛みとは異なるアプローチが

必要だろう。もう1つの例は、炎症性の筋肉痛に対するPBM療法には、筋損傷や修復に対する再生メカニズムとはまったく別の経路を利用する必要があるだろう。

多国籍がん支持医療機構と国際口腔腫瘍学会（MASCC/ISOO）による近年の論文では、化学療法で頻発する副作用である口腔粘膜症の予防や治療において、PBM療法に対する定量的な規定の概要がまとめられている[8]。これは本分野における大きなランドマークであり、複数の良質な多施設プラセボ対照ヒト臨床研究のシステマティックレビューとメタアナリシスに基づいた主流の医学において、PBM療法の使用に対する最初の明確な臨床上の推奨である。

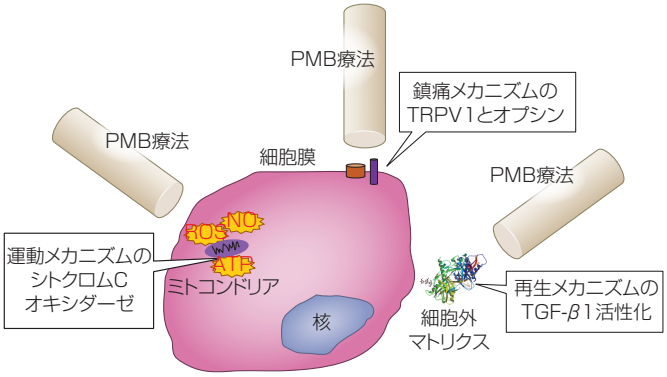

図2　光生物調節療法では、個々の細胞の場所による3つのメカニズムが光受容ターゲットへの作用として同定されている。個々のメカニズムは特定の治療応用（運動、鎮痛、再生）で優位に立つ一方で、個別の臨床シナリオでは3者間で大きなクロストークの存在が次第に明らかになっている。

アルツハイマー病やパーキンソン病、脳卒中、外傷性脳損傷（TBI）、脳震盪、慢性損傷（糖尿病、静脈、圧）、加齢黄斑変性症、背痛、腱障害、糖尿病性網膜症など、PBM療法が医学において大きな影響をもたらすと思われるヒトの疾患はいくつもある[9]。

光産業技術マンスリーセミナー　OITDA
Optoelectronics Industry and Technology Development Association

プログラム（12～1月）

No. ／ 開催日	講演テーマ ／ 講師
第439回 12月17日（火）15:30-17:30	「光コムと光時計がもたらす精密計測の技術変革」 講師：　洪　鋒雷 氏（横浜国立大学）
第440回 1月21日（火）15:30-17:30	「光で拓く新奇粒子加速　― レーザープラズマ粒子加速の最前線　―」 講師：　細貝　知直 氏（大阪大学）

■場所　一般財団法人光産業技術振興協会
■定員　各６０名
■参加費　光協会賛助会員：1,500 円（税込み）　／　一般参加：3,000 円（税込み）
大学・公的機関：無料（学生・院生含む）
※支払いは、当日受付にて現金でお願いします。
■申込方法　オンライン申込フォーム　>>> http://www.oitda.or.jp/main/monthly/monthly_postmail.html
■申込締切　定員になり次第締め切ります。なお、締め切った場合には Web 上にその旨を掲載します。

問い合わせ先　一般財団法人光産業技術振興協会マンスリーセミナー担当　村谷、間瀬
〒112-0014　東京都文京区関口1-20-10　住友江戸川橋駅前ビル7F　TEL：03-5225-6431　FAX：03-5225-6435
E-mail：mly@oitda.or.jp URL：http://www.oitda.or.jp/

光量の定量化

PBM療法のもう1つのユニークな面は用量反応だ。ほとんどの生物学的介入は常用量に従う。すなわち、最適な閾値がある上昇経路が存在し、それを超えるとプラトーまたは毒性となる。光生物調節の用量は、ユニークなアルントシュルツの用量曲線に従う。ここでは、少なすぎる光エネルギーは無効で、適量で治療反応を喚起し、より多くなると拮抗作用が生じる。これが、PBMの臨床研究で無効または弱い反応とする結果を大量に生み出す理由だ。

PBM用量の重要な面は、量の伝達と臨床プロトコルへの重要視である。近年の大きなパラダイムシフトは、単一源のレーザから大きなLEDアレイへの移行だ。一貫性のある治療をもたらし、治療時間を減らして治療中の一貫性を向上させる。

後者のLEDアレイは、ベッド光、シャワーヘッド、ボディポッド、ウォークインキャビネットなど体全体に当てるもので、この分野では小さな革命に他ならない。デジタル画面時間や青色光フィルタを用いる"光衛生学"に注目が集まっているのに対して、介護施設の通常の照明をPBM波長のものに交換しただけの近年の研究では、うつ病、加齢に伴う認知症、睡眠パターンの顕著な改善が見られた[10]。

このような進展があるものの、大量の光デバイスがこの分野でもう1つの固有な問題を生み出している。洗練された高価なレーザや大きなLEDアレイと広帯域の光デバイスがある一方で、専門家も初心者も行っているホームメイドの日曜大工(DIY)の光デバイスが近年多く登場している。光源と多くの出版物の入手のしやすさによって、非常に魅力的なPBM療法を目的とした安価なDIY材料が可能となっている。

図3 LEDや他の低コストな光源を用いるDIYの光生物調節デバイスの例が多く存在する。残念ながら、これらの設計の中には、PBM療法で述べられる一貫性のなさに寄与してしまうものがある。

目を引くストーリーがあり、例えば"集光機"や、パーキンソン病に効果があるとして脳をターゲットにする頭部装着ヘルメットの使用などがある(**図3**)[11]。これらのデバイスは有効性が証明されていないにもかかわらず関心が集まっており、タイムリーに専門家のケアを求める患者には過ちとなる可能性がある。

PBM分野における大きな技術的限界は、これらの研究において、より最適化された適切なデバイスが存在しないことだ。臨床治療デバイスとしてのレーザのため、レーザポイント源が三角法(2つ以上の光子)を用いる、もしくはPBMの線量を効果的に供給するためにロボットスキャナを用いる治療アプローチが想定され得る。

フォトニクス産業は、青色(±450nm)、赤色(±660nm)、近赤外線(700nm以上)のPBM波長から現在の焦点を広げるなど、光源の利用可能性拡大とコスト削減によってPBMの進展を推進できるかもしれない。広いスポットサイズ(10cm以上)とさまざまな放射照度(1～200mW/cm^2)を有する調節可能なレーザ源は非常に望ましい。LEDベースのPBMデバイスにおけるイノベーションにより、もしさまざまな放射照度を有してさらに幅広い波長のアレイが低コストで利用できれば、表層治療の統一性が向上できるかもしれない。これはバイオフォトニクスの歴史において真に重大な分岐点であり、PBM療法が人々の健康に革新をもたらす可能性は大きい。

参考文献

(1) J. J. Anders, R. J. Lanzafame, and P. R. Arany, Photomed. Laser Surg., 33, 4, 183–184 (2015).
(2) P. R. Arany, J. Dent. Res., 95, 9, 977–984 (2016).
(3) P. R. Arany et al., Sci. Trans. Med., 6, 238, 238ra269 (2014).
(4) S. Buscone et al., Lasers Surg. Med., 49, 7, 705–718 (2017).
(5) T. I. Karu and S. F. Kolyakov, Photomed. Laser Surg., 23, 4, 355–361 (2005).
(6) Y. Wang et al., Sci. Rep., 7, 1, 7781 (2017).
(7) P. D. Yim et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 316, 1, L82–L93 (2019).
(8) Y. Zadik et al., Support. Care Cancer (2019); https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2.
(9) M. Hennessy and M. R. Hamblin, J. Opt., 19, 1, 013003 (2017).
(10) M. G. Figueiro et al., Clin. Interv. Aging, 9, 1527–1537 (2014).
(11) M. Dadson, "Tasmanian red light helmet treatment for Parkinson's disease symptoms prompts clinical trial" (2019); https://ab.co/2JHQPRS.

著者紹介

プラヴィーン・アラニィは世界光生物調節療法連合(WALT; https://waltza.co.za)の会長、および米バッファロー校(University at Buffalo)口腔生物学・生体工学部門の准教授である。
e-mail: prarany@buffalo.edu; https://dental.buffalo.edu

LFWJ