

寄 付 講 座

先進内視鏡治療研究講座

教 授：田尻 久雄 消化器病学, 消化器内視鏡
診断・治療
講 師：光永 真人 消化器病学, 分子イメージ
ング

教育・研究活動

本講座は、2015年4月に新しい内視鏡診断・治療の方法論とそのための機器開発を目指すとともに国内外の施設における内視鏡診断・治療の標準化が行われるような環境整備を支援・指導することを目的に開設された。我が国は総人口が減少するとともに諸外国に例をみないスピードで高齢化が進行している。高齢化社会を支える大きな柱の一つが医療機器産業であることは間違いない。“ものづくりの経験”から培った世界に誇る技術力を基盤に活動する内視鏡機器の開発は、我が国において今後更なる成長・発展が見込める分野であり、とくに患者に負担の少ない内視鏡的低侵襲治療法の貢献へ期待が寄せられている。また、内視鏡医療に対する社会的ニーズが高まる現況のなか、新たな内視鏡治療の方法論とそのための機器開発を推進することの意義はきわめて大きい。

I. 内視鏡を用いた近赤外光を利用したがんの蛍光分子診断に関する研究

がん分子標的の特異的な近赤外光線治療法である photoimmunotherapy は、がんの分子診断を蛍光イメージングにより行い、イメージングをガイドとして近赤外光の照射をすることで、抗腫瘍効果を分子標的の特異的に誘導可能な方法である。光感受性抗体化合物が標的的特異的に細胞膜に結合し、近赤外光の照射を受けて光感受性物質による細胞選択的な治療効果を生じるため、副作用のほとんどない分子標的治療が実現可能である。一方で胃がんや大腸がんなどの上皮性腫瘍は分子発現パターンはがん腫によって大きく異なるため、治療適応を広げるには多数の光感受性抗体化合物が必要となってくるため、臨床応用を考えた場合に、薬剤開発の面で問題となる。今回、我々は上皮性腫瘍のがん腫に関係なく存在する腫瘍新生血管をターゲットとした photoimmunotherapy の実現可能性について実験動物レベルで検

討を行った。

ヒト胃がん細胞株である NCI-N87 は、細胞膜表面に HER2 を強発現する細胞株であり、形成された腫瘍には VEGFR-2 の発現を認めることが知られている。本研究では HER2 に対する抗体医薬である trastuzumab に光感受性物質 IR700 を結合させた化合物 Tra-IR700 および、VEGFR-2 に対するモノクローナル抗体 DC101 に IR700 を結合させた化合物 DC101-IR700 を合成した。NCI-N87 に対して Tra-IR700 または DC101-IR700 を添加し反応させた後、近赤外光を照射すると、細胞膜表面に局在した Tra-IR700 によって、細胞は近赤外光照射によって細胞死が誘導されたのに対して、細胞に結合しない DC101-IR700 では近赤外光照射によって細胞死が誘導されなかった。次に、NCI-N87 をヌードマウスに皮下移植した担がんモデルを作成し、Tra-IR700 または DC101-IR700 を全身投与（静脈注射）後に、小動物イメージングシステムでその局在を確認したところ、Tra-IR700 および DC101-IR700 ともに、腫瘍選択的に抗体化合物は局在することが確認された。さらに、抗体化合物が局在した腫瘍に近赤外光を照射すると、抗腫瘍効果が誘導されることが確認された。DC101-IR700 投与と近赤外光照射による抗腫瘍効果の機序を病理組織学的に評価すると、DC101-IR700 が選択的に局在する腫瘍新生血管が選択的に障害されていることが確認できた。

腫瘍新生血管を標的とした photoimmunotherapy は幅広い上皮性腫瘍に適応できる可能性があるため、今後更なる検討を加え、臨床応用を目指す予定である。

II. 食道および胃 ESD における粘膜下注入材としての 0.6% アルギン酸ナトリウムの検討

ESD は高度な技術レベルが要求されるとともに、より大きな病変が対象となるため、施行時間の延長や出血・穿孔のリスクが高くなる可能性がある。

これらの観点から、ESD をより容易かつ安全に施行するためには、病変とその周囲に対して十分な粘膜の隆起を維持させることが重要である。現在、内視鏡用粘膜下注入材として 0.4% ヒアルロン酸ナトリウム (sodium hyaluronate: SH) 溶液が広く使用されているが、保険適用価格が高いといった問題がある。そのため、0.4% SH 溶液と比較して、より安価で粘膜隆起能が損なわれない内視鏡用粘膜

下注入材として、粘性を有するアルギン酸ナトリウム (sodium alginate:SA) に着目してきた。食道および胃粘膜内に腫瘍性病変が限局する患者に対して施行されるESDにおける本被験機器の内視鏡用粘膜下注入材としての有効性、安全性及び有用性について0.4% SH溶液を用いたESDを対照群として多施設共同研究を行い、その中で医学専門家としてプロトコル作成から論文発表まで指導してきた。本被験機器群65例と対照機器群65例の計130例を対象とした。SAは様々な分野で汎用されている安価な天然物質であり、今回の検討で物性調整した0.6% SA溶液は、カテーテル通過性に支障がなく、優れた粘膜隆起能を有することが明らかになった。

Ⅲ. 自動挿入内視鏡機器の開発

自動挿入型小腸内視鏡であるパワースパイラル小腸内視鏡の開発に取り組んでいる。以下の2点が特徴である。1つ目は内視鏡の挿入チューブに取り付けられたパワースパイラルチューブを回転させられるユーザ操作モータを内蔵していること、2つ目は、最小限の押し込みでスコープへの小腸のグリーツ加工に主に依存していることである。システムの制御ユニットは、システムのフォースゲージを観察することにより、回転螺旋アセンブリが組織に適用されるトルクの量をモニターする。このディスプレイは、検査中の方向および回転力を視覚的に表示する。日本、欧州、米国の代表者が医療機器メーカーとともにin vivo, in vitroでの実験を繰り返し、欧州にて初めて臨床試験が行われた。日本側の代表として、動物実験を担当し、欧州での臨床試験のアドバイザーとして参画してきた。本機器は、小腸疾患の診断・治療に対して、安全で有効なツールであり、欧州では、2018年度に市販されるに至った。今後、世界的に標準化されていく小腸内視鏡になると確信している。また手技時間も従来型スコープに比べて短く、今後将来、この技術は大腸内視鏡用に応用することが可能である。

Ⅳ. 教育活動

中国では、2014年からすでに日本消化器内視鏡学会が主導して、ハンズオンコースを行っているが、2018年度は、大連、廈門に訪問して、講義、動物モデルによる治療操作、実際のハンズオンを行ってきた。育成対象医師は早期癌発見・内視鏡治療において著しい進歩を見せた。ロシア、ベトナム、ミャンマー、インドネシアでも同様の活動を展開している。日本国内では、すでに各地域でハンズオンコー

スが行われてきているが、講師として直接指導に行き、特に地域医療を担う施設に対して内視鏡診断と治療の標準化が行えるような環境を整備するために支援活動を継続的に行っている。

「点検・評価」

蛍光プローブを用いたがんの分子診断と近赤外線線治療法の開発に関する研究は継続的に行っている。また、内視鏡を用いた近赤外線線治療の実現へ向けに機器開発を並行して進めている。2015年度より、内視鏡医療企業と取り組んでいる多関節軟性手術支援ロボテックシステムに関しては、産学共同研究を継続しており、実用化に向けての実験を進めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo S. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE study). *Gastrointest Endosc* 2018; 88(5): 854-64.
- 2) Ohmiya N¹⁾, Hotta N (Masuko Memorial Hosp), Mitsufuji S²⁾, Nakamura M (Nagoya Univ), Omori T¹⁾, Maeda K¹⁾, Okuda K²⁾(² Kyoto Kujo Hosp), Yatsuya H¹⁾(¹ Fujita Health Univ), Tajiri H. Multi-center feasibility study of bowel preparation with castor oil for colon capsule endoscopy. *Dig Endosc* 2019; 31(2): 164-72.
- 3) Chiu PWY¹⁾, Uedo N (Osaka International Cancer Inst), Singh R (Univ Adelaide), Gotoda T (Nihon Univ), Ng EKW¹⁾, Yao K (Fukuoka Univ), Ang TL (Changi General Hosp), Ho SH (Univ Malaya), Kikuchi D (Toranomon Hosp), Yao F (Chinese Academy Med Sci), Pittayanon R (Chulalongkorn Univ), Goda K (Dokkyo Med Univ), Lau JYW¹⁾(¹ Chinese Univ Hong Kong), Tajiri H, Inoue H²⁾(² Showa Univ). An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut* 2019; 68(2): 186-97.
- 4) Dobashi A, Goda K, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Rajan E (Mayo Clinic), Ikegami M, Tajiri H. Diagnostic efficacy of dual-focus endoscopy with narrow-band imaging using simplified dyad cri-

- terea for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2019; 54(6) : 501-10. Epub 2018 Nov 8.
- 5) Katada C, Horimatsu T, Muto M, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Kodashima S, Matsuda T, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. Current status of esophageal endoscopy including the evaluation of smoking and alcohol consumption in Japan: an analysis based on the Japan Endoscopy Database. *Esophagus* 2019; 16(2) : 174-9. Epub 2018 Dec 5.
- 6) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(6) : 1088-95. Epub 2019 Jan 2.
- 7) Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Mitsuishi T, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol* 2019; 25(6) : 707-18.
- 8) Uemura N, Oda I, Saito Y, Ono H, Fujisaki J, Matsuhashi N, Ohata K, Yahagi N, Yada T, Satoh M, Tajiri H, Inomata M, Kitano S. Efficacy and safety of 0.6% sodium alginate solution in endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric neoplastic lesion: a randomized controlled study. *Dig Endosc* 2019 Jan 22. [Epub ahead of print]
- on the performance of immunochemical, faecal, occult blood tests. *Digestion* 2018 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 3) Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K, Onimaru M, Kobayashi Y, Minami H, Sato H, Kitano S, Iwakiri R, Omura N, Murakami K, Fukami N, Fujimoto K, Tajiri H. Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc* 2018; 30(5) : 563-79.
- 4) 斎藤 豊, 坂本 琢, 高丸博之, 松田尚久, 田中信治, 田尻久雄, 斎藤彰一, 和田祥城, 池松弘朗, 岡志郎, 佐野 寧, 村上義孝, 石川秀樹. 【大腸内視鏡拡大観察の基本と最新知見】NBI/JNET 分類に関するJGES/ESGE 国際共同研究. *胃と腸* 2019; 54(1) : 99-103.
- 5) Sano Y, Chiu HM, Li XB, Khomvilai S, Pisespongsa P, Co JT, Kawamura T, Kobayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Takeuchi Y, Imai K, Utsumi T, Teramoto A, Hirata D, Iwatate M, Singh R, Ng SC, Ho SH, Chiu P, Tajiri H. Standards of diagnostic colonoscopy for early-stage neoplasia: recommendations by an Asian private group. *Dig Endosc* 2019; 31(3) : 227-44. Epub 2019 Mar 29.

III. 学会発表

II. 総 説

- 1) 岩切龍一, 田中聖人, 後藤田卓志, 岡 志郎, 大塚隆生, 坂田資尚, 千葉俊美, 樋口和秀, 増山仁徳, 野崎良一, 松田浩二, 下野信行, 藤本一眞, 田尻久雄. 消化器内視鏡の洗浄・消毒標準化にむけたガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2018; 60(7) : 1371-96.
- 2) Niikura R, Yamada A, Fujishiro M, Tanaka K, Matsuda K, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Shinozaki T, Tajiri H, Koike K. The effects of direct oral anticoagulants, warfarin, aspirin, and thienopyridine
- 1) 田尻久雄. (理事長講演) 挑戦し続ける日本の消化器内視鏡 - 日本消化器内視鏡学会専門医制度サブスペシャルティ学会に決定! - . 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 2) 田尻久雄. (特別講演) 継続の礎のうえに更なる飛躍を〜日本消化器内視鏡学会近畿支部例会第100回を迎えて〜. 第100回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会. 大阪, 5月.
- 3) Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, Fukuchi T, Esaki M, Okamoto Y, Maehata Y, Oka S, Nishiyama S, Fujii S, Hirai F, Matsui T, Kakimoto K, Okada T, Inoue T, Hida N, Nozaki R, Sakurai T, Kashida H, Takeuchi K, Ohmiya N, Saruta M, Saito S, Saito Y, Nakamura S, Tanaka S, Suzuki Y, Ajioka Y, Tajiri H. Relevant factors and significant endoscopic findings for detecting colitis-associated neoplasms using pancolonoscopic narrow band imaging surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis: a sub-analysis of the navigator study. *DDW (Digestive Disease Week) 2018*. Washington, D.C., June.
- 4) Nakamura M¹⁾, Ohmiya N²⁾, Hotta N (Masuko Memorial Hosp), Mitsufuji S³⁾, Omori T²⁾(² Fujita Health Univ Med), Okuda K³⁾(³ Kyoto Kujo Hosp), Goto H¹⁾(¹ Nagoya Univ), Tajiri H. Multicenter retrospective analysis of bowel preparation including

- castor-oil for colon capsule endoscopy. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 5) Tajiri H. (State of The Art Lecture by JGES President Prof. Hisao Tajiri) Discover the future of endoscopy. 4th Athens International Symposium-AISDD (Athens International Symposium on Digestive Diseases) 2018. Athens, July.
- 6) Tajiri H. (Special Lecture) Future of globalization of advanced endoscopy. The 4th Annual Meeting of the Digestive Endoscopy Society of Taiwan in 2018 (DEST 2018). Taipei, July.
- 7) Tajiri H. ESD: Its inception to perfection. ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)-JGES (Japan Gastroenterological Endoscopy Society) Masters' Course in ESD with Optional POEM Add-On. Chicago, Sept.
- 8) 田尻久雄. (JDDW 2018 女性医師・研究者プログラム: JDDW 輝く女性のためのキャリア支援) 日本消化器内視鏡学会における女性内視鏡医キャリア支援. 第26回日本消化器関連学会週間 (JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2018 KOBE). 神戸, 11月.
- 9) Tajiri H. (WEO Honorary Lectureship) Paving the way to the globalization of advanced endoscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2018. Seoul, Nov.
- 10) Hotta K (Shizuoka Cancer Ctr), Matsuda T¹⁾, Tanaka K²⁾, Mabe K³⁾, Kawamura T²⁾(² Kyoto Second Red Cross Hosp), Sekiguchi M¹⁾(¹ Natl Cancer Ctr Hosp), Matsuda K (Fukui Health Care Soc), Kato K (Miyagi Cancer Soc), Inoue K (Junpukai Long Life Hosp), Kato M³⁾(³ Natl Hosp Org Hakodate Hosp), Tajiri H. (Poster) Post-polypectomy colonoscopy surveillance in the real clinical practice. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2018. Seoul, Nov.
- 11) Tajiri H. (Dinner Symposium) Unleash our potential to the future of digestive endoscopy. 33rd International Workshop on Therapeutic Endoscopy. Hong Kong, Dec.
- 12) 田尻久雄. (ランチョンセミナー) 世界的視野からみた消化器内視鏡医療における日本の役割. 第32回日本消化器内視鏡学会九州セミナー. 福岡, 1月.
- 13) 田尻久雄. (理事長講演) 日本カプセル内視鏡学会の現状と将来展望. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 佐賀, 2月.
- 14) Tajiri H. (Keynote Lecture) New age of digestive endoscopy. 14th APSDE (Asian-Pacific Society for Digestive Endoscopy) Indochina Regional Outreach Training in Cambodia. Phnom Penh, Mar.