

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
(兼任)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. レーザー光を用いた内視鏡分子イメージングに関する研究

モノクローナル抗体などの分子標的薬を用いたがん治療法は近年広く普及するようになり、がん患者の予後改善に寄与している。一方で分子標的薬単剤でのがん治療には限界が存在し、抗がん剤との併用やモノクローナル抗体の改変 (antibody-drug conjugate や bispecific antibody) などの開発や臨床実用化が最近進められている。我々は、今までに蛍光プローブとがん治療用モノクローナル抗体を用いて、分子標的の特異的な蛍光イメージングによる新しいがんの分子診断法を開発してきた。その中で、近赤外光の照射により分子イメージングと光線治療を可能とする photoimmunotherapy は臨床応用化へ向けた取り組みが順調に進み、現在再発頭頸部がん症例に対する臨床試験が海外で進行中である。Photoimmunotherapy はがん細胞膜表面に発現する抗原に対するモノクローナル抗体と蛍光プローブ (IR700) の化合物を用いて、近赤外光の照射により活性化された蛍光プローブによる細胞膜障害から細胞死が標的的特異的に誘導される。本研究では、幅広いがん

存在するがん新生血管に発現する分子を標的とした新しい photoimmunotherapy の開発を試みた。つまり、HER2 発現ヒト胃癌細胞株である NCI-N87 細胞株に対して、HER2 を標的とした trastuzumab-IR700 とがん新生血管内皮細胞に発現する VEGFR-2 を標的とした ramcirumab-IR700 を用いて近赤外光の照射による抗腫瘍効果を評価した。NCI-N87 皮下腫瘍は、trastuzumab-IR700 および ramcirumab-IR700 とともに、標的選択的な腫瘍局在が蛍光イメージングによって確認された。イメージングをガイドとした近赤外光の照射を行うことで、標的選択的な抗腫瘍効果を誘導可能であった。今後内視鏡観察下で蛍光分子イメージングが可能となる蛍光内視鏡の開発を進め、臨床実用化を目指す予定である。

II. 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おり、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プ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。132例140回に本機器を使用して、挿入成功率は97% (137/140)、平均挿入時間は口からトライツ靭帯まで29分間、深部まで416分間、平均の引き抜き時間は15分間であった。合併症としては、17例 (粘膜損傷、心窩部痛、発熱など) である。遅発性穿孔が1例にみられたが、焼灼療法など既往に治療歴のある患者であった。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、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。

III. 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、2017年度は、四川省人民医院（成都）、中国医学科学院肿瘤医院（北京）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光線治療法の開発に関する研究は順調に進捗している。今後は、内視鏡を用いた光線治療の実現へ向けて機器開発を並行して進めていく予定である。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) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Saruta M, Iwamoto T, Kobayashi H, Tajiri H. Near-infrared photochemoimmunotherapy by photoactivatable bifunctional antibody-drug conjugates targeting HER2-positive cancer. *Bioconjug Chem* 2017; 28(5): 1458-69.
- 2) Tamai N¹⁾, Saito Y¹⁾, Tanaka M, Sakamoto T¹⁾, Nakajima T¹⁾, Matsuda T¹⁾ (1 Natl Cancer Ctr Hosp), Sumiyama K, Tajiri H, Koyama R²⁾, Kido S²⁾ (2 Yamaguchi Univ). Effectiveness of computer-aided diagnosis of colorectal lesions using novel software for magnifying narrow-band imaging: a pilot study. *Endoscopy Int Open* 2017; 5(8): E690-4.

II. 総説

- 1) 浦岡俊夫¹⁾²⁾ (1 国立病院機構東京医療センター), 田中信治²⁾, 松本主之 (岩手医科大), 斎藤 豊³⁾, 斎藤彰一 (がん研究会有明病院), 松田尚久³⁾ (3 国立がん研究センター中央病院), 岡 志郎²⁾ (2 広島大), 森山智彦 (九州大), 緒方晴彦⁴⁾, 矢作直久⁴⁾ (4 慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大), 田尻久雄. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】 ノート広角内視鏡 (extra-wide-angle-view colonoscope) の開発と有

用性 (第2報). *胃と腸* 2017; 52(9): 1200-4.

- 2) 斎藤彰一 (がん研究会有明病院), 井出大資, 玉井尚人, 猪又寛子, 炭山和毅, 加藤智弘, 田尻久雄. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】カプセル内視鏡. *胃と腸* 2017; 52(9): 1170-4.
- 3) 浦岡俊夫¹⁾²⁾ (1 国立病院機構東京医療センター), 田中信治³⁾, 松本主之 (岩手医科大), 斎藤 豊⁴⁾, 斎藤彰一 (がん研究会有明病院), 松田尚久⁴⁾ (4 国立がん研究センター), 岡 志郎³⁾ (3 広島大), 森山智彦 (九州大), 緒方晴彦²⁾, 矢作直久²⁾ (2 慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大), 田尻久雄. 【大腸腫瘍診断のモダリティと新たな展開 - 存在診断能・質的診断能の向上を目指して】 通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超広角視野内視鏡 オリンパス. *INTESTINE* 2017; 21(5): 429-33.
- 4) 松田尚久¹⁾, 関口正宇¹⁾, 中村佳子¹⁾, 角川康夫¹⁾, 斎藤 豊¹⁾ (1 国立がん研究センター), 田尻久雄. 【内視鏡検診の実態と今後の課題】内視鏡介入型の対策型大腸がん検診に向けた今後の課題. *臨牀内科* 2017; 12(32): 1617-26.
- 5) Oka S¹⁾, Tanaka S¹⁾ (1 Hiroshima Univ), Sano Y (Sano Hosp), Saito Y (Asahikawa City Hosp), Shimoda R (Saga Med Sch), Tajiri H. Advanced diagnostic endoscopy in the lower gastrointestinal tract: a review of JGES core sessions. *Dig Endosc* 2018; 30(2): 192-7.
- 6) 光永真人, 田尻久雄. 【ここまでできる IEE】 Molecular imaging. *消内視鏡* 2017; 29(12): 2188-9.
- 7) Kodashima S, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsu-mi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Ue-mura N, Kaminishi M, Tajiri H. First progress report on the Japan Endoscopy Database project. *Dig Endosc* 2018; 30(1): 20-8.
- 8) Matsuda K, Tanaka K, Fujishiro M, 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, Kutsu-mi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Ue-mura N, Kaminishi M, Tajiri H. Design paper: Japan Endoscopy Database (JED): a prospective, big database project related to Gastroenterological endoscopy in Japan. *Dig Endosc* 2018; 30(1): 5-19.
- 9) 春日井邦夫 (愛知医科大), 田尻久雄. 米国消化器内視鏡学会の内視鏡トレーニングシステムの現況報告. *Gastroenterol Endosc* 2018; 60(1): 64-7.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Tajiri H. (Special Lecture) New technologies for the detection and characterization of Early GI neoplasia. The 19th Japan-Russia Endoscopy Symposium. St. Petersburg, Apr.
- 2) Tajiri H. What is the future of the endoscopy? 2017 Shanghai International Endoscopy Symposium & 10th Sino-Japan Summit forum on ESD. Shanghai, Apr.
- 3) Dobashi A, Goda K (Showa Univ), Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M, Tajiri H. (Poster) Simplified criteria of narrow band imaging findings for diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 4) 田尻久雄. (理事長講演) 故丹羽寛文先生追悼講演 - 温故知新 -. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 5) 荒川廣志, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 松本喜弘, 小田原俊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 炭山和毅, 田尻久雄. (ポスター) 食道裂孔ヘルニアの内視鏡診断. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 6) Tajiri H. Spreading out Japanese expertise - International activities of JGES. EndoSwiss 2017: International Workshop on Diagnostic and Therapeutic Endoscopy. Zurich, June.
- 7) 田尻久雄. (特別講演2) 消化器内視鏡～新時代の幕開け～. 第203回日本消化器病学会東北支部例会・第159回日本消化器内視鏡学会東北支部例会. 盛岡, 7月.
- 8) 田尻久雄. (特別講演) 消化器内視鏡～新時代の幕開け～. 第147回佐賀県胃癌・大腸癌検診医会研修会. 佐賀, 9月.
- 9) Ohmiya N¹⁾, Hotta N, Mitsufuji S, Nakamura M, Ohmori T¹⁾ (¹ Fujita Health Univ), Okuda K (Kyoto Kujo Hosp), Goto H (Nagoya Univ), Tajiri H. (Poster) Multicenter retrospective analysis of bowel preparation including castor-oil for colon capsule endoscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2017. Hong Kong, Sept.
- 10) Tajiri H. Recent activities of JGES and its collaboration with Asian Pacific Society of Digestive Endoscopy (APSDE). APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2017. Hong Kong, Sept.
- 11) Tajiri H. What is the future of Endoscopy? SBAD 2017 (XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo). Brasilia. Nov.
- 12) Tajiri H. JGES activities towards globalization and endoscopic training system. SBAD 2017 (XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo). Brasilia. Nov.
- 13) 田尻久雄. (育成講演(特別講演)) 消化器内視鏡学 研究と診療の展望. 第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会. 金沢, 11月.
- 14) 田尻久雄. (特別講演) 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105回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 12月.
- 15) Tajiri H. (Special Lecture) What is the Future of Endoscopy? The 6th Beijing International Workshop on Early Detection and Treatment of Gastrointestinal Tumor. Beijing, Jan.
- 16) Tajiri H, Jean FR. (Special Lecture) The future of globalization of advanced endoscopy. State-of-the-art tandem lecture. 20th Duusseldorf International Endoscopy Symposium. Dusseldorf, Feb.
- 17) 堀田直樹(増子記念病院), 大宮直木¹⁾, 光藤章二²⁾, 中村正直³⁾, 大森崇史¹⁾, 城代康貴¹⁾ (¹ 藤田保険衛生大), 奥田孝太郎²⁾ (² 京都九条病院), 後藤秀実³⁾ (³ 名古屋大), 田尻久雄. (スポンサードシンポジウム1: 大腸カプセル内視鏡での安楽で診断精度の高い前処置法に向けた工夫) 多施設対象比較研究による大腸カプセル内視鏡 (CCE) のヒマシ油を用いたブースター法の有効性. 第11回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 東京, 2月.
- 18) Tajiri H. Discover the future of digestive endoscopy. The 20th Japan-Russia Endoscopy Symposium. St. Petersburg, Mar.

V. その他

- 1) 蜂谷真未, 佐藤憲一, 高見信一郎, 上竹慎一郎, 有廣誠二, 穂刈厚史, 石川智久, 高木一郎, 田尻久雄, 猿田雅之. 左脈絡膜原発で消化管・肝転移をきたした悪性黒色腫の1例. 日消誌 2017; 114(11): 1978-86.