

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・研究概要

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1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 (Mitsunaga M, et al. Nat Med 2011)。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の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。つまり、臨床応用を考えた場合に薬剤開発が大きなハードルとなる。

我々はがん新生血管を標的とした新たな photoimmunotherapy を開発し最近報告してきた (Nishimura

T, Mitsunaga M, et al. Gastric Cancer 2020)。本検討では、がん新生血管を標的とした光感受性抗体化合物を用いて、マウスに自然発症する腫瘍性病変のイメージングとイメージングに基づいた光線治療が可能かを検討した。

ApcMin ヘテロ接合マウスは主に小腸に数十個の腫瘍性ポリープを形成することが知られており、このマウスにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与させると腸炎が発症し、その後大腸粘膜に腫瘍性ポリープが形成される。DSS 内服後の ApcMin ヘテロ接合マウスに対して、洗腸後に軟性ファイバースコープを麻酔下で肛門より挿入し、主に遠位大腸を観察した。また、光感受性抗体化合物を投与したマウスに対して、蛍光検出可能なフィルターセッティングで同様に遠位大腸を観察した。

DSS 内服後の ApcMin ヘテロ接合マウスは DSS 内服終了後2週で明瞭に腫瘍性ポリープが出現し、組織学的な評価では大腸癌であった。腫瘍性ポリープは通常光内視鏡観察で視認可能であったが、蛍光観察でも同部位に蛍光の局在を確認できた。

今後は、観察方法の最適化および蛍光イメージングをガイドとした近赤外光照射による抗腫瘍効果誘導について評価検討を行う予定である。がん新生血管を標的とした光感受性抗体化合物は上皮性腫瘍に幅広く適応ができると考えられ、最終的には消化管がん・胆道がんなどへの臨床応用を目指したい。

II. 自動挿入内視鏡機器の開発と臨床応用

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きた。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治験が行われた。日本側の代表として、動物実験を担当し、欧州での臨床治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。2019年度は、世界的普及に向けた教育用英文テキストの分担執筆を担当するとともに日本での導入に向けて、PMDAへの申請資料の助言などを行った。パワースパイラル小腸内視鏡は、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り、内視鏡医療を大きく変革させていくことになる。

Ⅲ. Japan Endoscopy Database (JED) Project と AI を活用した内視鏡研究

日本全国で消化器内視鏡件数は、年間約1,500万件、健診（人間ドック）を含めると1,700万件を超えている。国際的には既にデータベース化が進んでおり、偶発症など、これまでの後ろ向きデータは信頼性が低いことが判明しており、今後は前向きのデータ収集の必要性が増している。専門医のあり方も変革がなされ、質の高い管理が求められている。2015年より開始したJED Projectは、約1,450の全指導・指導連携施設の協力をもとに自動登録システムとしての実運用も開始し、全施設のデータ入力必須化を進めている。2018年3月1日に一般社団法人JED研究機構を設立して初代理事長を務めている。JED Projectに関する運用・展開の活動を行い、収集したデータを分析して医療機関にフィードバックして、内視鏡検査の質を向上させるとともに技術を標準化し、日本各地の患者に適切な内視鏡医学を提供する計画である。一般社団法人JED研究機構は、世界を見据えたall JAPAN big dataとして、世界最大のビッグデータ集積を実現するべく、今後、膨大となっていく消化器内視鏡データのスクリーニング及び管理を行う機関となる。AMED公募の研究事業として、国立情報学研究所（National Institute of Informatics: NII）と共同研究を行い、AIによる内視鏡画像診断の研究を進めている。2019年度は、「スクリーニング時の逸脱監視」等の内視鏡医が臨床現場で必要とする切迫した課題の解決となる独自のAI研究をテーマに掲げ、医療の質と安全性確保の実用性を評価する共同研究を行った。我が国は、内視鏡画像診断において世界をリードする位置にあり、量的な情報収集能力が勝負を決めるAIにおいては、多数の専門医の診断能が大きな武器となる。大規模な情報収集が勝負を分ける領域であり、情報収集への協力を惜しまないstudy mindの醸成と情報収集にかかる負担の軽減、生成されたAIの検証を容易にする体制構築が望まれる。消化器内視鏡技術は日

本の精密なものづくり環境と日本人内視鏡医の器用さで創出してきた世界に誇るべき領域である。先端技術のAIを組み合わせることで、これまでになかったイノベーションを起こせる可能性があるものと確信している。

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、2019年度は、北京、大連、遵義などに訪問して、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。さらに2019年度より、カンボジア、モンゴルにおいて新たなハンズオンコースを行っている。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光線治療法の開発に関する研究は、臨床応用可能な段階までの著しい成果をあげた。内視鏡を用いた近赤外光線治療の実現へ向けた機器開発を精力的に進めている。一般社団法人JED研究機構初代理事長として、日本の優れた消化器内視鏡技術と先端技術のAIを組み合わせて、これまでになかったイノベーションを起こすべく、関係各位と密な共同研究を積極的に推進している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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; 31(4): 396-404.
- 2) Nakamura M, Watanabe K, Ohmiya N, Hirai F, Omori T, Tokuhara D, Nakaji K, Nouda S, Esaki M, Sameshima Y, Goto H, Terano A, Tajiri H, Matsui T, J-POP study group. Tag-less patency capsule for suspected small bowel stenosis: a nationwide multi-

center prospective study in Japan. *Dig Endosc* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) Tajiri H, Dinis-Ribeiro M. How I inspect the stomach. *Gastrointest Endosc* 2019; 89(6) : 1106-8.
- 2) Kato M, Tanaka K, Kida M, Ryozawa S, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Iwakiri R, Kutsu-mi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Ue-mura N, Kaminishi M, Tajiri H. Multicenter database registry for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Japan endoscopic Database Project. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 494-502. Epub 2019 Oct 3.
- 3) 八尾建史, 上堂文也, 鎌田智有, 平澤俊明, 長浜 孝, 吉永繁高, 岡 政志, 井上和彦, 間部克裕, 八尾隆史, 吉田雅博, 宮代 勲, 藤本一眞, 田尻久雄. 早期胃癌の内視鏡診断ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2019; 61(6) : 1283-319.
- 4) 田中信治, 櫻田博史, 斎藤 豊, 矢作直久, 山野泰穂, 斎藤彰一, 久部高司, 八尾隆史, 渡邊昌彦, 吉田雅博, 齊藤祐輔, 鶴田 修, 五十嵐正広, 豊永高史, 味岡洋一, 杉原健一, 楠 正人, 小池和彦, 藤本一眞, 田尻久雄. 大腸ESD/EMRガイドライン (第2版). *Gastroenterol Endosc* 2019; 61(6) : 1321-44.
- 5) Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Parra-Blanco A, Sumiyama K, Araya R, Sobrino S, Chiu P, Matsuda K, Gonzalez R, Fujishiro M, Tajiri H. Principles and practice to facilitate a complete photodocumentation of the upper GI tract: World Endoscopy Organization Position Statement. *Dig Endosc* 2020; 32(2) : 168-79.
- 6) Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Sugihara K, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Kusunoki M, Koike K, Fujimoto K, Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020; 32(2) : 219-39.
- 7) Inoue H, Shiwaku H, Kobayashi Y, Chiu PWY, Hawes RH, Neuhaus H, Costamagna G, Stavropoulos SN, Fukami N, Seewald S, Onimaru M, Minami H, Tanaka S, Shimamura Y, Santi EG, Grimes K, Tajiri H. Statement for gastroesophageal reflux disease after peroral endoscopic myotomy from an international multicenter experience. *Esophagus* 2020; 17(1) : 3-10.

- 8) Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, Goda K, Goto O, Tanaka K, Yano T, Yoshinaga S, Muto M, Kawakubo H, Fujishiro M, Yoshida M, Fujimoto K, Tajiri H, Inoue H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society Guidelines Committee of ESD/EMR for Esophageal Cancer. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 452-93. Epub 2020 Feb 19.
- 9) 田尻久雄. AIを活用した内視鏡研究の動向と今後の展望. *日内会誌* 2020; 109(Suppl.) : 104-8.

III. 学会発表

- 1) Tajiri H. (Asia Meets Europe: Advanced Endoscopic Imaging (JGES-ESGE Joint Session)) Where do we go next? A global perspective on endoscopic imaging. ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Days 2019. Prague, Apr.
- 2) 田尻久雄. (ワークショップ1) 人口知能(AI)とロボット時代における消化器病学. 第105回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
- 3) Tajiri H. (ASGE-WEO International Symposium: Advanced Diagnosis and Treatment) IEE decision making in early gastric cancer. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 4) Watanabe K, Esaki M, Oka S, Shimamoto F, Nishishita M, Fukuchi T, Fujii S, Hirai F, Kakimoto K, Inoue T, Hida N, Kashida H, Takeuchi K, Ohmiya N, Saruta M, Saito S, Saito Y, Tanaka S, Ajioka Y, Tajiri H, the NAVIGATOR Study Group in Japan. The detection with targeted biopsy and characterization of neoplastic lesions by magnifying chromoendoscopy and NBI in surveillance colonoscopy of patients with ulcerative colitis: a sub-analysis of the navigator study. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 5) Ohmiya N, Hotta N, Nakaji K, Hiraga H, Osawa S, Hosoe N, Omori T, Oka S, Nakamura M, Mitsufuji S, Kobayashi T, Furuta T, Ogata H, Tanaka S, Fukuda S, Hibi T, Tajiri H. Nationwide multicenter prospective study on usefulness, safety, and acceptability of colon capsule endoscopy in Japan. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 6) Tajiri H. (Special Session 1: What the World Expects to JGES?) Keynote lecture: JGES activities and future prospects. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 7) 田尻久雄. (理事長講演) 未来につなぐ消化器内視鏡学. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 6月.

- 8) Tajiri H. Digestive endoscopy -lighting the pathway to the future-. XXI Russia and Japan symposium. Yaroslavl, June.
- 9) 田尻久雄. (特別講演②) 日本の内視鏡医学の発展を振り返り, 次世代の消化器内視鏡医に期待すること. 第20回広島消化器内視鏡懇談会. 広島, 7月.
- 10) 田尻久雄. (特別講演(ランチョンセミナー)) 世界的視野からみた日本の消化器内視鏡学の課題. 第13回広島消化管内視鏡ライブセミナー. 広島, 8月.
- 11) 田尻久雄. これからの内視鏡医療~内視鏡はどこまで進化しているのか~. 第98回日本消化器内視鏡学会総会市民公開講座. 弘前, 9月.
- 12) 田尻久雄. 消化器内視鏡の最近の進歩. 日本内科学会第61回中国支部教育講演会. 岡山, 10月.
- 13) Tajiri H. Digestive Endoscopy-lighting the pathway to the future. 5th Mongolian Gastroenterology Association (MGA) Asian Novel Bio-Imaging and Intervention Group (ANBIIG) Workshop. Ulaanbaatar, Oct.
- 14) 田尻久雄. 世界的視野からみた日本の消化器内視鏡学の課題と展望. 第290回木曜会特別講演会. 東京, 11月.
- 15) Tajiri H. Japan Endoscopy Database project- lesson from Japan to the rest of the world. Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2019. Kolkata, Dec.
- 16) 田尻久雄. (理事長講演) カプセル内視鏡の現状と近未来. 第13回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 姫路, 2月.
- 17) 田尻久雄. (特別講演) 消化器疾患診療におけるパラダイムシフト: 第4次産業革命と10年後の消化器内視鏡学. 桜山消化器・代謝臨床講演会. 名古屋, 2月.
- 18) 田尻久雄. (講演II) 未来につなぐ消化器内視鏡学. Winter Meeting for Advanced Endoscopy in Sapporo. 札幌, 2月.

環境アレルギー学講座

教授: 齋藤 三郎 免疫学, アレルギー学

教育・研究概要

環境アレルギー学講座は2019年4月に発足した。この講座では、即時型アレルギー反応のスギ花粉症に対して副作用が少なく有効な免疫療法となりうるスギ花粉米を世に普及させること、これまで不明であった薬物や金属などの低分子による遅延型アレルギー反応の接触性皮膚炎の発症機構をT細胞の観点から明らかにすること、さらには環境要因として建材に用いられる漆喰の有用性を抗アレルギー作用の観点から評価することを目指している。

I. スギ花粉ペプチド含有米の長期経口摂取の有効性の基礎的検討: 末梢血T細胞の反応性の評価

本臨床研究は、低用量のスギ花粉米経口摂取の免疫学的および臨床の有効性を二重盲検の無作為化比較試験として実施した。これまでのスギ花粉米80gの経口摂取の臨床研究(第I相, II相試験)から安全性と免疫学的有効性を確認しており、さらには低用量(スギ花粉米5gおよび20g)の経口摂取でも有意な免疫学的有効性を確認している。そこで、公募した被験者を低用量のスギ花粉米5g, 20g摂取群とプラセボ米摂取群と3群に分け、スギ花粉飛散前の6ヶ月間(24週間)経口摂取させ、スギ花粉飛散期の免疫学的応答および臨床症状を評価した。2年目の経口摂取も1年目と同様に実施しスギ花粉飛散期の免疫学的応答性を検討した。なお、T細胞の反応性は経口摂取後12週ごとに採血して評価した。

スギ花粉米の経口摂取は低用量の5gあるいは20gでも有意にスギ花粉アレルゲン特異的T細胞の反応を優位に抑制することが明らかになった。さらに興味深いことには、2年目も継続して経口摂取するとT細胞の反応性が1年目より強く抑制される傾向にあった。一方、ツベルクリン反応に用いるPPD抗原に反応するT細胞の抑制効果は認められなかった。このことは、スギ花粉米の経口摂取がスギ花粉アレルゲンに反応するT細胞を特異的に抑制することを示唆している。さらに、スギ花粉米の経口摂取により、ヒノキ花粉アレルゲンのCha o 1およびCha o 2に反応性も抑制されることから、ヒノキ花粉飛散時期にも抑制効果は持続すると考えられた。臨床学的評価では、有意差はなかったがスギ