

23-B-17 早期消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発と
その臨床応用に向けた研究

独立行政法人国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科

斎藤 豊

研究の分類・属性

外科系・その他

研究の概要

最近開発された蛍光内視鏡 (AFI) は腫瘍性病変と正常粘膜を異なる色調で強調表示するための技術である。表面型大腸腫瘍がこのAFIを使用することでマゼンダ調に視認性が向上することが判明したがそれでも、診断が難しい病変が多く存在する。5-ALAは、膀胱癌、脳腫瘍などの摘出病変の評価に使用されている。また消化管早期癌の診断へも応用が始まりつつあるがALAの臨床的意義、最適な蛍光観察法は全く解明されていない。一方、浦野らが「がん細胞」だけを光らせる機能を持つ『蛍光プローブ』を開発した。消化管は管腔臓器であり蛍光プローブと内視鏡機器との組み合わせにより、この技術を最も有効に臨床応用できる可能性が高い。

そこで本研究では、消化管がん特有の膜蛋白抗原を探索し、特異的抗体・蛍光プローブを作成する。

診断の困難な早期消化管癌の臓器別におけるALAおよび蛍光プローブを用いた早期蛍光診断法の開発および、蛍光内視鏡の改良・開発を目的とする。

①消化管がん特有の膜蛋白抗原を探索し、特異的抗体・蛍光プローブを作成する。

②前臨床試験として、消化管がんの内視鏡治療・外科手術検体を使用し、ALAおよび蛍光プローブ撒布により、既存の自家蛍光内視鏡による腫瘍の視認性を検討し、将来的には、微小転移巣の検出なども視野に入れる。

③消化管がん患者に対し、ALAを用いた臨床試験を実施する。

④新開発の蛍光内視鏡を用い、生体内の消化管において、がんを容易に視認する臨床試験を開始するために必要な諸問題を整理し、必要な動物での安全性試験や有効性試験を実施する。

⑤蛍光分子を、腫瘍細胞の増殖に関与する抗HER2抗体(trastuzumab)や抗EGFR抗体(cetuximab, panitumumab)へ結合させることにより、生体内の胃癌および大腸癌の標的分子の分布を観察する。治療に使用する抗体製剤に蛍光色素をラベルすることにより、生体内の発現状況を分子レベルで可視化することにより、薬剤が有効な患者を的確に選別し、治療の個別化を目指す。

⑥本研究では、新たに消化管がんに対する内視鏡を用いたがん特異的オプティカルセラノスティクイメージング法 (photoimmunotherapy; PIT) の応用化を目指して、臨床前試験としての基礎研究を行う。具体的にはHER2陽性および陰性の胃癌細胞株を用いてin vitroおよびin vivo (担がんマウスモデル) にてHER2分子特異的な蛍光診断と近赤外光治療が可能であるかについて検討する。

研究対象者には研究代表者、研究分担者から、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益 (拒否により不利益を被らないこと、同意を撤回した場合でも治療上の不利益を被らないことなど) について十分な説明を行う。その上で、提供者の自由意思に基づいた、文書による同意を取得する。研究は、院内倫理委員会の承認を得た上で、厳密なインフォームド・コンセントを本人から得る。研究に使用される個人情報については、画像・人名・病名についてのセキュリティが守られるよう配慮する。

研究経費

5,000 千円

研究班の組織

斎藤 豊	国立がん研究センター 中央病院・消化管内視鏡科副科長	消化管早期がんに対する蛍光分子イメージングの臨床応用
浦野泰照	東京大学大学院 医学系研究科・教授	イメージング・スクリーニング蛍光プローブの開発

尾野雅哉	国立がん研究センター 研究所・創薬臨床プロテオミクス解析 研究分野ユニット長
山田康秀	国立がん研究センター中央病院・消化管腫瘍科 消化管がんに対する蛍光分子イメージングによる個別化治療に向けた研究 消化管内科外来医長
赤須孝之	国立がん研究センター中央病院・消化管腫瘍科 消化管進行癌外科手術検体を利用した蛍光分子イメージングの臨床応用に関する研究 消化管内科外来医長

研究の目的と到達目標及び実績要点

「早期消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発とその臨床応用に向けた研究」実現のため、消化管がん特有の蛍光内視鏡観察法ならびに、消化管がんに対する内視鏡を用いたがん特異的オプティカルセラノスティックイメージング法 (photoimmunotherapy; PIT) の応用化を目指して、がん特異的な蛍光診断と近赤外光治療が可能であるかについて検討する。

我々の開発した狭帯域波長内視鏡 (NBI) は、咽頭・食道の早期がん発見に、きわめて有用である。最近開発された蛍光内視鏡 (AFI) は励起光を照射することにより、腫瘍性病変と正常粘膜を異なる色調で強調表示するための技術である。我々の検討で表面型大腸腫瘍がこの AFI を使用することで通常光と比べマゼンダ調に視認性が向上することが判明したがそれでも、診断が難しい病変が多く存在し、AFI 観察に何らかの工夫および改良が必要となってくる。

Kennedy らはアミノレブリン酸 (ALA) 投与に伴うがん固有の蛍光現象を報告し、現在では、口腔内扁平上皮癌、膀胱癌、脳腫瘍などの評価に使用されているが、ALA の臨床的意義・最適な蛍光観察法は解明されていない。

一方、浦野らが「がん細胞」だけを光らせる機能を持つ『蛍光プローブ』を開発した。蛍光プローブと内視鏡機器との組み合わせにより最も有効に臨床応用できる可能性が高い。

そこで、診断の困難な早期消化管癌 (咽頭・食道・胃・大腸・直腸) および、それらの微小転移に対する ALA および蛍光プローブを用いた蛍光診断法の開発および、最適な蛍光内視鏡の改良・開発を本研究の目的とする。

進行癌に対しては、治療に使用する抗体製剤に蛍光色素をラベルし、生体内の発現状況を分子レベルで可視化することにより、薬剤が有効な患者を的確に選別し、治療の個別化を目指す。病理標本を用いた免疫組織化学による患者選別は不十分であり、生体内腫瘍組織での抗体結合、分布を抗体治療薬に蛍光プローブを結合させ、腫瘍に撒布し、蛍光内視鏡で観察することにより、分子標的治療薬の効果が得られる確率の高い対象患者を、病理学的検査に比して、よりの確かに選別するための方法論の構築を目的とする。また経時的に標的分子の変化を生体内で観察することにより、治療応答の早期診断を実現する。

がんに対する分子イメージングはより特異性の高い治療を可能にし、がん患者の治療率・生存率の向上に寄与している。分子イメージングをガイドとした治療はセラノスティックイメージング (theranostic imaging) と称され、分子標的・特異的なセラノスティックイメージングはがん患者の診断・治療の更なる向上に貢献すると考えられている。光永らは蛍光プローブ IR700 とがん特異的モノクローナル抗体を用いて、新たながん特異的オプティカルセラノスティックイメージング法 (photoimmunotherapy; PIT) を開発し報告してきた。

つまり、IR700 をラベルしたがん治療用モノクローナル抗体を全身投与することで、がん分子標的・特異的な近赤外蛍光イメージングとその治療および治療効果判定を、IR700 を励起させる近赤外光の照射のみで行うことが可能となった。近赤外光により励起された IR700 はがん分子標的・特異的に結合した細胞膜を短時間で破壊し細胞死へと導くが、標的・特異的に結合していない IR700 は細胞障害性を生じない。本方法は薬剤の繰り返しの投与や引き続く治療でも放射性物質やトキシンのような毒性が少ないという特徴もあり、がん患者に対する新たな診断・治療法の候補として期待されている。

消化管がんの殆どは粘膜表面より病変が進展するため、蛍光イメージングならびに光治療に最も適したがんのひとつと考えられおり、内視鏡を用いた蛍光診断・光治療への応用化は以前より盛んに研究されている。しかし、本方法の消化管がんへの応用は現在までのところ検討されていない。本研究では、消化管がんに対する内視鏡を用いた PIT の応用化を目指して、臨床前試験としての基礎研究を行う。具体的には HER2 陽性および陰性の胃癌細胞株を用いて in vitro および in vivo (担がんマウスモデル) にて HER2 分子特異的な蛍光診断と近赤外光治療が可能であるかについて検討する。

全期間

(目的と到達目標) :

「早期消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発とその臨床応用に向けた研究」実現のため、消化管がん特有の蛍光内視鏡観察法を確立すること、ならびに、消化管がんに対する内視鏡を用いたがん特異的オプティカルセラノスティクイメージング法 (photoimmunotherapy; PIT) の応用化を目指して、がん特異的な蛍光診断と近赤外光治療が可能であるかについて検討する。

我々の開発した狭帯域波長内視鏡 (NBI) は、咽頭・食道の早期がん発見に、きわめて有用である。最近開発された蛍光内視鏡 (AFI) は励起光を照射することにより、腫瘍性病変と正常粘膜を異なる色調で強調表示するための技術である。我々の検討で表面型大腸腫瘍がこの AFI を使用することで通常光と比べマゼンダ調に視認性が向上することが判明したがそれでも、診断が難しい病変が多く存在し、AFI 観察に何らかの工夫および改良が必要となってくる。

Kennedy らはアミノレブリン酸 (ALA) 投与に伴うがん固有の蛍光現象を報告し、現在では、口腔内扁平上皮癌、膀胱癌、脳腫瘍などの評価に使用されているが、ALA の臨床的意義・最適な蛍光観察法は全く解明されていない。

一方、浦野らが「がん細胞」だけを光らせる機能を持つ『蛍光プローブ』を開発した。蛍光プローブと内視鏡機器との組み合わせにより最も有効に臨床応用できる可能性が高い。また、がんの微小転移の早期診断に応用可能であり、治療方針の決定にも大きく関わってくる。

さらに、本研究では、消化管がんに対する内視鏡を用いた新たながん特異的オプティカルセラノスティクイメージング法 (photoimmunotherapy; PIT) の応用化を目指して、臨床前試験としての基礎研究を行う。

第1年次

(到達目標)

新開発の蛍光内視鏡を用い、生体内の消化管において、がんを容易に視認する臨床試験を開始するために必要な諸問題を整理する。

①研究所・病院消化器内視鏡科/大腸外科

①-1倫理要件を満たした大腸内視鏡生検検体を用い、2DICALによるパイロット解析を行う。

①-2上記結果より、2DICALによる至適解析法を決定する。

②東大医学部薬理

AntiHER1抗体に適用可能な、ローダミン型酸性pH検出蛍光プローブを設計・合成するための準備を行う。

③消化器内視鏡科

大腸腫瘍の蛍光観察ならびに蛍光抗体観察を安全に行うため、腸溶錠の開発を製薬会社の協力を得ながら行う。

④消化器内科 HER2 陽性胃癌細胞を用いた蛍光標識トラスズマブによる in vitro での染色確認

(年次評価時点の実績要点)

①2DICAL 法を用い、内視鏡治療検体における大腸腫瘍 (腫瘍: 表面型 3 例 / 隆起型 3 例、正常粘膜部 6 例) に対しパイロット解析による至適条件の決定を行った。腫瘍で正常に比較し増加している蛋白、表面型 vs. 隆起型で肉眼型別に差のある蛋白などの同定が出来た。今後の課題として症例数を増やした検討、前処理を加えたうえでの検討、免疫組織染色などでの確認、蛍光プローブ作成可能な物質の選択を行う。

②AntiHER1抗体に適用可能な、ローダミン型酸性pH検出蛍光プローブを設計・合成のための準備。

③大腸腫瘍の蛍光観察ならびに蛍光抗体観察を安全に行うため、ALA の光過敏性副作用に関して腸溶錠の Coating 法を製薬会社と協議し、方法論を確立した。その後、コスモ石油から副作用のほとんどないALA製剤が発売されたため、それを利用することで患者受容性、安全性、早期発見能の向上の両者の高次元での融合を目指すことが可能となった。

④胃癌 HER2 陽性細胞株である N-87、MKN-7、および HER2 陰性細胞株の MKN-74、NUGC3 を用いて、標識したトラスズマブで蛍光染色を行った。HER2 陽性胃癌細胞株では蛍光染色され、陰性株では蛍光染色されず、両者を分けて識別可能であることが確認された。

研究成果と考察

第1年次評価時点

①消化器がん特異蛋白質を同定の研究

倫理要件を満たした大腸内視鏡生検材料を用いて、3 例の LST-G 腺腫と同一症例の正常粘膜、および 3 例の LST-NG 腺腫と同一症例の正常粘膜を用いて、生検材料から質量分析計でペプチドプロファイルを獲得した。

第1年次評価時点までに、2DICAL を用いて、LST-G 腺腫、LST-NG 腺腫、正常粘膜間のプロテオーム比較解析を行い、大腸がん特異的蛋白質を探索する最適な手法を確立する。

②小分子蛍光プローブの開発研究

2種類のローダミン誘導体の合成に成功し、蛍光挙動の pH 依存性を検討した。その結果、pKa=5~6.5 で酸性側で強い蛍光を示す誘導体の開発に成功した。本プローブは、ローダミン骨格の持つ高光褪色性を維持しており、in vitro、in vivo の両面において有効なプローブとなることが期待される。

③消化管早期がんに対する蛍光分子イメージングの臨床応用

大腸腫瘍の蛍光観察ならびに蛍光抗体観察を安全に行うため、ALA の光過敏性副作用に関して腸溶錠の Coating 法を製薬会社と協議し、方法論を確立した。この方法が確立されれば、今後開発される新規蛍光抗体に対し応用可能であり、薬物毒性などをもっとも軽減し、腸管内蛍光分子イメージングを可能とする。

④消化管がんに対する蛍光分子イメージングによる個別化治療に向けた研究

胃癌 HER2 陽性細胞株である N-87、MKN-7、および Her2 陰性細胞株の MKN-74、NUGC3 を用いて、標識したトラスズマブで蛍光染色を行った。HER2 陽性胃癌細胞株では蛍光染色され、陰性株では蛍光染色されず、両者を分けて識別可能であることが確認された。

倫理面への配慮

研究対象者には研究代表者、研究分担者から、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益（拒否により不利益を被らないこと、同意を撤回した場合でも治療上の不利益を被らないことなど）について十分な説明を行う。その上で、提供者の自由意思に基づいた、文書による同意を取得する。研究は、院内倫理委員会の承認を得た上で、厳密なインフォームド・コンセントを本人から得る。研究に使用される個人情報については、画像・人名・病名についてのセキュリティが守られるよう配慮する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

主任研究者：斎藤 豊
(2011年 雑誌論文)

1. Suzuki H, Saito Y, Matsuda T, Nakajima T, Kikuchi T. : Prospective Case Study on Characterization of Colorectal Adenomas Comparing AFI with NBI. *Diagn Ther Endosc.* 2011, ;2011:963618. Epub 2011 May 29.
2. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 Oct 15. [Epub ahead of print].
3. Hotta K, Saito Y, Fujishiro M, Ikehara H, Ikematsu H, Kobayashi N, Sakamoto N, Takeuchi Y, Uraoka T, Yamaguchi Y. : The Impact of Endoscopic Submucosal Dissection for the Therapeutic Strategy of Large Colorectal Tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep 14. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06926.x. [Epub ahead of print].
4. Sakamoto T, Saito Y, Fukunaga S, Nakajima T, Matsuda T. : Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. *Dis Colon Rectum.* 2011 Oct;54(10):1307-12.
5. Sakamoto T, Matsuda T, Aoki T, Nakajima T, Saito Y. : Time saving with narrow-band imaging for distinguishing between neoplastic and non-neoplastic small colorectal lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul 20. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06854.x. [Epub ahead of print].
6. Singh R, Nordeen N, Mei SL, Kaffes A, Tam W, Saito Y. : West meets East: preliminary results of narrow band imaging with optical magnification in the diagnosis of colorectal lesions: a multicenter Australian study using the modified Sano's classification. *Dig Endosc.* 2011 May;23(Suppl 1):126-30.
7. Saito Y, Kimura H. : Responsive insertion technology. *Dig Endosc.* 2011, May;23(Suppl 1):164-7.
8. Ikematsu H, Saito Y, Yamano H. : Comparative evaluation of endoscopic factors from conventional colonoscopy and narrow-band imaging of colorectal lesions. *Dig Endosc.* 2011 May;23(Suppl 1):95-100.
9. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. : Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc.* 2011 May;23(Suppl 1):112-5.
10. Sakamoto T, Saito Y, Nakajima T, Matsuda T. : Comparison of magnifying chromoendoscopy and narrow-band imaging in estimation of early colorectal cancer invasion depth: a pilot study. *Dig Endosc.* 2011

Apr;23(2):118-23.

11. Kiriya S, Saito Y, Matsuda T, Nakajima T, Mashimo Y, Joeng HK, Moriya Y, Kuwano H.: Comparing endoscopic submucosal dissection with transanal resection for non-invasive rectal tumor: A retrospective study. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;26(6):1028-33.
12. Sakamoto T, Saito Y, Matsuda T, Fukunaga S, Nakajima T, Fujii T.: Treatment strategy for recurrent or residual colorectal tumors after endoscopic resection. Surg Endosc. 2011 Jan;25(1):255-60.
13. 齋藤豊: II 診断のプロセス [大腸] 血管透見、監修 田尻久雄 編集 田中信治・長南明道・武藤学 「内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像」「下部消化管」、日本メデイカルセンター、2011. 10. 25 改訂第3版1刷、236-238.
14. 齋藤豊: 達人の診断テクニック 拡大内視鏡を使った早期癌の深達度診断 ークリスタルバイオレット染色の適応とコツ、消化器内視鏡 2011. 2;23(2):237-242.
15. 坂本琢、齋藤豊、中島健、松田尚久: VII. 大腸癌の検査・診断 大腸癌の内視鏡検査・診断 早期癌の深達度診断の要点 Essence of endoscopic diagnosis for the depth of early colorectal cancer. 日本臨牀 2011;69 増刊号3: 259-263.
16. 齋藤豊、角川康夫: 特集 大腸癌の最新事情ー防止・治癒を目指して 《スクリーニングの戦略》大腸カプセル内視鏡、内科 2011;108(5):785-790.
17. 齋藤豊、玉井尚人、中村文彦、栗林志行、大竹陽介、坂本琢、中島健、松田尚久: 大腸ESDー手技のコツとピット フォール、大腸癌 Frontier 2011;4(3):54(256)-61(263) メデイカルレビュー社.
18. 齋藤豊: 質疑応答 内科 Q 大腸腫瘍の色素内視鏡と拡大内視鏡の使い分け A 拡大観察は不必要な生検や治療を減らすことが可能であり、患者負担、内視鏡医・病理医の負担、医療費のコスト削減とすべての面において推奨される、日本医事新報 2011. 10. 1;No. 4562:48-50.

(2011年 学会発表)

1. Saito Y, So E. as assistant for ESD live demos. 1)~3) Invited lectures, oral presentations: 1) [The impact of colon capsule endoscopy: bowel preparations for Pillcam Colon in Asia] 2) [Diagnosis and management of difficult colonic polyps: Japan perspective] 3) [Endoscopic submucosal dissection in colorectal cancer: current concepts and indications], 4) Live demo: Live operating demonstrations for training in ESD. “V International Course in Therapeutic Endoscopy” April 7-8, 2011, at Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion “Salvador Zubiran”, Mexico City, United Mexican States.
2. Saito Y, Invited lecture as faculty: 1) [ESD: Which injection liquid and knife I use, when and how?], 2)~3) Live demos: 2) Live Operative Demonstrations from the laboratory: EMR and ESD. 3) Experimental Laboratory (Practice on live tissue) EMR and ESD. 4) Chair and Oral presentation, Theoretical and Video Session: [Indications of EMR and ESD: 4) Based on the data analysis and the guidelines, which are the respective indications of ablation therapy, ESD, EMR and surgery? In the colorectum], “Advanced Course in Interventional GI Endoscopy.” April 29-30, 2011, at IRCAC France, Strasbourg, FRANCE.
3. Saito Y, Yamaguchi Y, Uraoka T, Hotta K., et al. ASGE Topic Forum, Oral sessions, oral presentation: [A Large Multicenter Study on Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Colorectal Cancer.] “DDW 2011” May 9, 2011, at McCormick Place, Chicago, USA.
4. Giovannini M, Neuhaus H, Schreiber F, Saito Y, et al. ASGE Learning Center Programs, Video Programs “International Connection”: EMR/ESD for Neoplastic Lesions of the Upper GI Tract (Provided by the European Society for Gastrointestinal Endoscopy). “DDW 2011” May 7-9, 2011, at McCormick Place, Chicago, USA.
5. Saito Y, Tamai N. as assistant for ESD live demo. 1) Invited lecture as International Board, oral presentation: [I do mostly en-bloc.] 2) Live Endoscopy Demonstrations. “IMAGE 2011” June 16-18, 2011, at Centro Congressi Humanitas, Milan, Italy.
6. Saito Y, 1)&2) Theoretical and Video Session, Chair and Lectures as Faculty: 1) Endoscopic diagnosis for superficial colorectal neoplasm-chromoscopy and NBI. 2) Endoscopic Submucosal dissection for superficial colorectal neoplasm - from indication to complication. 3)&4) Live demos: 3) Live Endoscopy Demonstrations, EMR and ESD. 4) Experimental Laboratory (Practice on live tissue) EMR and ESD. “Advanced Course International GI Endoscopy Techniques.” June 24-25, 2011, at IRDADC, Taiwan, TAIWAN.
7. Saito Y, lectures as Faculty, oral presentations: 1) at WEO Postgraduate Endoscopy Course, [The Difficult polyp] 2) at Special lecture, [Current Status of Endoscopic Submucosal Dissection in the Colon], “APDW 2011” Oct. 1-4, 2011, at SUNTEC Singapore International Convention & Exhibition Centre, Singapore.

8. Saito Y, Lecture as Faculty, oral presentation: The State of the Art in modern endoscopy: Japanese/European joint endoscopy symposium, [Colonic ESD], "UEGW 2011" Oct 26, 2011 at Stockholmsmassan, Stockholm, Sweden.
9. Saito Y, 1)&2) Chair for Free Paper Sessions, 1)Session title: Enhanced imaging in colonoscopy, 2) Session title: Advances in upper GI endoscopic diagnosis, "UEGW 2011" Oct. 25, 2011 at Stockholmsmassan, Stockholm, Sweden.
10. Saito Y, Nakajima T. as assistant for ESD live demo. Live demonstrations for ESD, "endo-update 2011" Nov. 25, 2011, at Messezentrum Augsburg, Augsburg, Germany.
11. 斎藤豊 埼玉NBIセミナー 講演『NBI検査の実際「大腸」』 2011年1月15日 大宮ソニックシテイービル4F 第4会議室(404)、さいたま市
12. 斎藤豊 第74回大腸癌研究会 座長 "直腸癌に対する新時代の治療戦略ー内視鏡的治療・chemoradiationから骨盤内臓器全摘出までー" 2011年1月21日 アクロス福岡、福岡市
13. 斎藤豊 第7回日本消化管学会総会学術集会 ワークショップ司会「大腸ESDの問題点の克服」2011年2月18日 国立京都国際会館、京都市
14. 斎藤豊 第7回日本消化管学会総会 学術集会 イブニングセミナー講演 「大腸ESDを安全・確実にを行う工夫ーSTフードショートタイプ(short STフード)の開発と使用経験」2011年2月18日 国立京都国際会館、京都市
15. 斎藤豊 第4回Gut Challenge Meeting ミニレクチャー 講演「EMR/ESD/LACの適応ー内かの立場からー」2011年3月5日 ベルサール汐留 2階、東京都
16. 斎藤豊 第315回日本消化器病学会関東支部例会専門医セミナー 「大腸早期がんの画像強調観察とESD」2011年7月2日 海運クラブ 2Fホール、東京都
17. 斎藤豊 第86回消化器の知識を増やす会 講演「早期大腸がんの診断と治療の基本: NBI診断を含めて」2011年7月12日 横浜市健康福祉総合センター8階大会議室B、横浜市
18. 斎藤豊 第2回栃木ESDフォーラム 特別講演「大腸早期癌の内視鏡診断とESD適応」2011年7月20日 ホテル東日本宇都宮、宇都宮市
19. 斎藤豊 第30回胃と腸東部会 特別講演「大腸ESDの適応と手技の標準化について」2011年8月5日 みしまプラザホテル 7F 「マリアソール」、三島市
20. 斎藤豊 第81回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション司会「大腸ESD: 保険適応への課題」2011年8月19日 名古屋国際会議場、名古屋市
21. 斎藤豊 第29回日本大腸検査学会総会 シンポジウム司会「大腸癌スクリーニングの今後の展開ー大腸カプセルvs CT colonographyー」2011年9月17日 東京慈恵会医科大学1号館講堂、東京都
22. 斎藤豊 北埼玉内科勉強会 講演「臨床における NBI/色素拡大内視鏡診断のコツー実際の症例を用いてー」2011年9月26日 厚生連熊谷総合病院 会議室、熊谷市
23. 斎藤豊、中島健、松田尚久 第82回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション 口演「直腸LSTの内視鏡診断と治療ストラテジー: ESDは標準化するか?」2011年10月23日 福岡国際会議場 メインホール、福岡市
24. 斎藤豊 第82回日本消化器内視鏡学会総会 ポスターセッション 座長 「大腸-EMR・ESD-1」2011年10月21日マリンメッセ福岡、福岡市
25. 斎藤豊 第82回日本消化器内視鏡学会総会 ランチョンセミナー 講演「テーマ: 効率のよい食道・大腸ESDを目指してー新しい高周波ナイフの有用性ー 小型高周波ナイフを用いた大腸ESD」2011年10月22日 福岡国際会議場、福岡市
26. 斎藤豊 第82回日本消化器内視鏡学会総会 ランチョンセミナー 講演「テーマ: ICCからV10へ次世代高周波を使った安全な内視鏡治療 ~EST, EMR, ESDのピットフォールとテクニック~ 「穿孔ゼロを目指して 次世代高周波装置V10を使用した大腸EMR/ESD」 2011年10月23日 福岡国際会議場、福岡市
27. 斎藤豊、中島健 (ESDライブデモの助手として参加)、第3回北海道ESDライブ ゲストデモンストレーター 2011年11月23日 札幌ガーデンパレス、札幌市

(2011年 書籍)

1. 斎藤豊、青木貴哉: III章 大腸~直腸 <腫瘍性病変> F. 早期大腸癌: IIa型①、編集 武藤学、八尾建史、佐野寧 NBI内視鏡アトラス、南江堂、2011. 5. 25日発行、226-227.
2. 野中哲、斎藤豊: II 咽喉・喉頭 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 2、編集 田尻久雄・斎藤豊 「目指せ! 内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011. 1. 15 第1版第1刷発行、33-36.

3. 野中哲、齋藤豊:II 咽頭・喉頭 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 3、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、37-40.
4. 松本美野里、齋藤豊、九嶋亮治:II 咽頭・喉頭 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 4、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、41-45.
5. 鈴木晴久、齋藤豊:III 食道 [知っておきたい基礎知識] 2. 範囲診断、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、49-51.
6. 野中哲、齋藤豊:III 食道 [知っておきたい基礎知識] 4. 内視鏡治療適応、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、55-57.
7. 鈴木晴久、齋藤豊、谷口浩和:III 食道 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 2、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、65-68
8. 鈴木晴久、齋藤豊、九嶋亮二:III 食道 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 9、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、95-98.
9. 松本美野里、齋藤豊、九嶋亮治:III 食道 [目指せエキスパート! -症例から学ぶ-] Case 6、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、81-84.
10. 齋藤豊:VI 大腸 [知っておきたい基礎知識] 4. 内視鏡治療適応、編集 田尻久雄・齋藤豊 「目指せ!内視鏡診断エキスパート」、南江堂、2011.1.15 第1版第1刷発行、220-222.

分担研究者:浦野 泰照

(発表論文)

1. Urano Y, Sakabe M, Kosaka N, Ogawa M, Mitsunaga M, Asanuma D, Kamiya M, Young MR, Nagano T, Choyke PL, Kobayashi H. Rapid cancer detection by topically spraying α -glutamyltrypsin-activated fluorescent probe. *SciTransl Med*, 3:110ra119, 2011.
2. Kamiya M, Asanuma D, Kuranaga E, Takeishi A, Sakabe M, Miura M, Nagano T, Urano Y. β -Galactosidase Fluorescence Probe with Improved Cellular Accumulation Based on SpirocyclizedRhodol Scaffold. *J Am ChemSoc*, 133:12960-12963, 2011.

分担研究者:尾野 雅哉

(発表論文)

1. Ito, H., Ono, M. et al.: Combined Functional Genome Survey of Therapeutic Targets for Clear Cell Carcinoma of the Kidney. *Jpn J Clin Oncol*, 41: 847, 2011
2. Matsubara, J., Ono, M. et al.: Identification of Adipophilin as a Potential Plasma Biomarker for Colorectal Cancer using Label-free Quantitative Mass Spectrometry and Protein Microarray. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20: 2195, 2011
3. Matsubara, J., Ono, M. et al.: Reduced Plasma Level of CXC Chemokine Ligand 7 in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20: 160, 2011
4. Murakoshi, Y., Ono, M. et al.: Plasma biomarker discovery and validation for colorectal cancer by quantitative shotgun mass spectrometry and protein microarray. *Cancer Sci*, 102: 630, 2011
5. Yokomizo, A., Ono, M. et al.: Use of quantitative shotgun proteomics to identify fibronectin 1 as a potential plasma biomarker for clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Biomark*, in press, 2012
6. Takakura, M., Ono, M. et al.: Carbonic anhydrase I as a new plasma biomarker for prostate cancer. *Cancer*, submit, 2012
7. Ono, M. et al.: Biomarker discovery of pancreas cancer and gastrointestinal cancer by 2DICAL - 2-dimensional image converted analysis of LC/MS. *Int. J. Proteomics*, submit, 2012

(学会発表)

1. 尾野雅哉: 2DICALによる定量プロテオミクス、日本プロテオーム学会 2011年大会 日本ヒトプロテオーム機構第9回大会、シンポジウム 口演、2011年7月、新潟
2. 尾野雅哉: 2DICALを用いた疾患関連蛋白質の探索法と臨床研究への応用、第15回薬物動態談話会セミナー、口演、2011年8月、大阪
3. 尾野雅哉: プロテオームを活用した最先端がん研究、第2回バイオファイナンスギルドセミナー、口演、2011年9月、東京
4. 尾野雅哉、他: 2DICALプロテオーム解析手法を用いた癌診断治療標的分子の開発、第70回日本癌学会学術総会、口演、2011年10月、名古屋
5. 尾野雅哉: 2DICALによる新規がんマーカー探索、第11回バイオメディカル研究会、口演、2011年10月、大阪
6. 尾野雅哉: プロテオーム解析技術「2DICAL」を基盤とした質量分析計による新しいがん診断・治療法の開発、メタボロミクス/プロテオミクスセミナー、口演、2011年11月、大阪、東京

(書籍)

1. 山田哲司, 尾野雅哉, 他: がん(腫瘍)マーカー, 渋谷正史, 湯浅保仁 編: がん生物学イラストレイテッド. 東京, 羊土社, 2011, pp 318-324
2. 尾野雅哉, 他: 第9章 研究例 6. 膵癌 1) 血漿を用いた膵癌早期マーカー探索, 日本臨床プロテオーム研究会編: 臨床プロテオーム. 東京, 金原出版, 2012, 印刷中

分担研究者: 山田 康秀

(雑誌論文)

1. H. Murakami, Y. Ueda, T. Shimoyama, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I, pharmacokinetic, and biological studies of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, administered after meals with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67:1119-1128, 2011.
2. Y. Ueda, T. Shimoyama, H. Murakami, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67:1101-1109, 2011.
3. S. Iwasa, T.E. Nakajima, K. Nakamura, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol.* 16:57-62, 2011.
4. S. Iwasa, Y. Yamada, T. Fukagawa, T.E. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, S. Morita, M. Saka, H. Katai, Y. Shimada. Management of adjuvant S-1 therapy after curative resection of gastric cancer: dose reduction and treatment schedule modification. *Gastric Cancer.* 14:28-34, 2011.
5. N.T. Okita, K. Kato, D. Takahari, Y. Hirashima, T.E. Nakajima, J. Matsubara, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada, H. Taniguchi, K. Shirao. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer.* 14:161-165, 2011
6. T. Doi, M. Tahara, T. Yoshino, K. Yamazaki, T. Tamura, Y. Yamada, B.B. Yang, K.S. Oliner, S. Otani, D. Asahi. Tumor *KRAS* Status predicts responsiveness to panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 41:210-216, 2011.
7. M. Tanioka, H. Nokihara, N. Yamamoto, Y. Yamada, K. Yamada, Y. Goto, T. Fujimoto, R. Sekiguchi, K. Uenaka, S. Callies, T. Tamura. Phase I study of LY2181308, an antisense oligonucleotide against surviving, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 68:505-511, 2011.
8. K. Yamada, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Nokihara, Y. Fujiwara, T. Hirota, F. Koizumi, K. Nishio, N. Koyama, T. Tamura. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 17:2528-2537, 2011.
9. T. Satoh, Y. Yamada, K. Muro, H. Hayashi, Y. Shimada, D. Takahari, K. Taku, T.E. Nakajima, X. Shi, K.H. Brown, N. Boku. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 e-pub

10. Y. Yamada, T. Yamaguchi, H. Matsumoto, Y. Ichikawa, A. Goto, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Invest New Drugs. 2011-e-pub
11. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, Y. Horita, K. Akiyoshi, A. Takashima, N. Okita, D. Takahari, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. Int J Cancer. 2011-e-pub.
12. A. Ohtsu, M.A. Shah, E.V. Cutsem, S.Y. Rha, A. Sawaki, S.R. Park, H.Y. Lim, Y. Yamada, J. Wu, B. Langer, M. Starnawski, Y.K. Kang. Bevacizumab in Combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 30 : 3968-76, 2011

(学会発表)

1. S. Iwasa, T. Hamaguchi, K. Tada, T. Yanai, H. Hashimoto, T.E. Nakajima, K. Kato, Y. Yamada, Y. Shimada. Prophylactic administration of epinephrine in oxaliplatin-related hypersensitivity reaction. ASCO-GI A610, 2011.
2. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, K. Akiyoshi, Y. Horita, K. Nagashima, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. New analysis of the hypertension mechanism in bevacizumab-treated patients using 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. ASCO-GI 2011.
3. Y. Yamada. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. Proc ASCO 29:4021, 2011. (PD)
4. Y. Yamada, A. Ohtsu, J. Mizusawa, A. Takashima, K. Nakamura, S. Yamamoto, Y. Kurokawa, Y. Suzuki, T. Nishina, K. Yamaguchi, Y. Hamamoto, T. Denda, K. Konishi, H. Fukuda, N. Boku. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: WS-4-6, 2011 7月 横浜
5. 関 好孝、山本 昇、後藤 悌、柴田剛志、谷岡真樹、田村洋輔、朝比奈肇、軒原 浩、山田 康秀、嶋本隆司、田村友秀. 進行固形がんに対する経口 mTOR 阻害剤 ridaforolimus の臨床第 I 相試験. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会:P-1339, 2011 7月 横浜
6. 緒方 (川田) 広子、土屋直人、泉谷昌志、山田康秀、中釜 斉. 大腸がん特異的 exosomal microRNA の同定と診断マーカーとしての検討. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: P-1401, 2011 7月 横浜
7. 青柳一彦、三梨桂子、加藤 健、山田康秀、西村公男、小松崎理絵、大幸宏幸、武藤 学、落合淳志、大津 敦、吉田輝彦、佐々木博己. 治療前生検試料の発現プロファイリングにより分類された食道がんの化学放射線療法感受性に関わる2つのサブタイプ. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2055, 2011 7月 横浜
8. 西村公男、青柳一彦、三梨桂子、武藤 学、山田康秀、日月裕司、坂井義治、吉田輝彦、佐々木博己. 食道癌における新規 EMT 制御因子としての SIX1 の同定およびその機能解析. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2138 , 2011 7月 横浜
9. 荒尾徳三、山田康秀、西尾和人. 胃癌の EMT 関連遺伝子発現と化学療法治療予後. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-3034 , 2011 7月 横浜
10. 浜本康夫、仁科智裕、山口達郎、秋吉宏平、町田 望、松本 寛、宇良 敬、室 圭、安井博史、山崎健太郎、後藤 歩、中島貴子、坂本純一、森田智規、山田康秀. 進行大腸癌に対する Tri-weekly XELIRI + BV 療法の第 I / II 相臨床試験. 第49回日本癌治療学会学術集会: WS5-4, 2011年10月 名古屋

(書籍)

1. Takako Eguchi Nakajima, Yasuhide Yamada, Gastric Cancer Metastasis: "Cancer Metastasis" edited by D. Lyden, DR Welch, and Psaila B, Cambridge