

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 氏名 斎藤 豊（国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院内視鏡科 科長）
3. 研究開発の成果

I. 研究開発目的及び内容

我々が第2・3次がん克服10か年戦略において開発・薬事認可されたNBIは、食道早期がんの発見には有用であるが、胃・大腸における臨床的有用性・意義は十分でなかった。前臨床研究としてがん研究開発費を利用して、消化管がんに対する特異的蛋白・蛍光プローブの開発と平行し蛍光内視鏡観察の臨床開発を行ってきた。本プロジェクトでは、特異的蛍光内視鏡技術を用いた消化管癌の早期発見の臨床評価を行うこと、同時に治療法選択に不可欠な微小転移の術中診断や、新規蛍光内視鏡を用いた消化管癌特異的光線治療法（PIT）開発への可能性を検討することを目的としている。

II. 実施内容

1. 研究開発の概要

1) 早期がんの特異的な膜タンパク抗原の探索、2) 新規蛍光プローブの開発と蛍光観察による早期発見、3) ALA内服蛍光観察による消化管癌の内視鏡による早期発見、4) 特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的光線治療法（PIT）、5) 消化管腫瘍に対する共焦点レーザー顕微内視鏡を用いたOptical biopsyについて研究開発する。これらの研究を通じて消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡技術を用いた早期発見の臨床評価と、同時に微小転移の術中診断や特異的治療への応用計画を総括する。

2. 成果

① 研究開発成果の内容

消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡技術を用いた早期発見の臨床評価を行い、同時に微小転移の術中診断や特異的治療への応用計画を総括する。

② 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

下記に各研究課題における研究成果を総括する。

1) 早期がんの特異的な膜タンパク抗原の検索 2) 新規蛍光プローブの開発は順調に研究が進んでいる。特にgGlu-HMRGについては大腸早期がんに対する蛍光イメージングの有効性が証明され英語論文化した（Digestion 2015）。

3) ALA内服蛍光観察による消化管癌の早期発見と術中診断への応用；大腸上皮性腫瘍に対するPilot研究では、ALA内服後患者の蛍光観察で82%の病変で赤色蛍光が確認され、国際学会発表（DDW2015）ならびに英語論文化（EIO 2016）した。今後、胃・大腸癌の外科手術例において原発巣とリンパ節転移巣における蛍光イメージングの相関を検討し、原発巣の深達度診断・術中部位診断・転移診断が可能か検討する。院内IRBの準備が完了し、In-house研究を開始する。In-house研究で有用性が示された場合は、先進医療Bの制度を用い多施設試験を展開し、ALAの消化管癌診断薬としての薬事承認を目指す。

4) 癌特異的光線治療法（PIT）については、動物実験にてPITの有効性が明らかとなった。今後はPhase I/II試験に向け体制の整備が課題となる。日本初の新規低侵襲治療法であり、喉頭癌や肛門管癌など外科手術の侵襲が高い癌に関して、機器メーカーと共同でPIT専用の内視鏡を開発し、大規模プロジェクトを組織したい。

5) 共焦点レーザー顕微内視鏡；これまでに、国立がん研究センター中央・東病院の2施設で胃病変の良悪性診断、大腸上皮性腫瘍の深達度診断に対する40例のPilot研究を行いフルオレセイン静注の安全性を確認した。今後はフルオレセインの静注（消化管領域での薬事未承認）の薬事適応拡大を視野に入れ、国家戦略特区での先進医療Bの制度を利用し国内8施設で有効性を評価する多施設前向き臨床試験を予定している。すでに厚労省研発課との事前相談を2回終え、準備が整った。

今後、診断薬の消化管領域における薬事承認を目指し、上記の3) 5) の研究を重点課題とする。